

ヒトにおける大豆たん白質摂取が TG リッチリポたん白質などに 及ぼす影響と安全性に関する検討

東 賢治^{*1}, 澤田正二郎¹, 久田哲也¹, 岩本紀之¹, 伊藤利光¹, 中島 啓¹,
富安幸志¹, 山下 毅², 宮島恵美子², 大鈴木孝¹, 中村治雄²

¹ 防衛医科大学校 ² 三越厚生事業団

Effects of Soy Protein Isolate on TG-rich Lipoproteins and Safety among Healthy Men

Kenji HIGASHI¹, Shojiro SAWADA¹, Tetsuya HISADA¹, Noriyuki IWAMOTO¹,
Toshimitsu ITO¹, Kei NAKAJIMA¹, Koji TOMIYASU¹, Takeshi YAMASHITA¹,
Emiko MIYAJIMA², Fumitaka OHSUZU¹ and Haruo NAKAMURA²

¹ National Defense Medical College, Tokorozawa 359-0042

² Mitsukoshi Health and Welfare Foundation, Tokyo 160-0023

ABSTRACT

Soy protein has been reported to possess a hypocholesterolemic action and an estrogen-like action as well. However, it has not been clear about the effect on triglyceride (TG) rich lipoproteins, and safety to men. To elucidate the effects of soy protein on TG rich lipoproteins and safety, 14 healthy male volunteers were either given 20 g per day of soy protein isolate (SPI) for 4 weeks or not, in a cross-over study. We compared the changes in lipids, in particular TG and remnant-like particles (RLP) cholesterol, transaminases, iron, calcium, testosterone, and vitamin E in plasma between SPI and control groups. Hypocholesterolemic effect was most apparent 3 weeks after SPI intake, and total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were insignificantly reduced by 4.3% and 4.5%, respectively. TG and RLP cholesterol were significantly reduced by 13.4% and 9.8%, respectively. Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), cholesteryl ester transport protein (CETP), lipoprotein lipase (LPL), and hepatic lipase (HL) activity were not significantly changed. Transaminases, iron, calcium, testosterone and vitamin E levels did not significantly differ between SPI and control groups during the experiment. However, vitamin E were reduced significantly by 9.7% from baseline after 3 weeks by SPI intake. These results show that intake of soy protein in men exerts a beneficial effect on TG rich lipoproteins, however reduces sex hormone and vitamin E levels. Further study should be needed about the association of soy protein with reduction in sex hormone and vitamin E. *Soy Protein Research, Japan* **3**, 128-132, 2000.

Key words : soy protein, remnant-like particles (RLP), testosterone, vitamin E, transaminase,
cholesterol

* 〒 359-0042 所沢市並木 3-2

血清コレステロールの高値，低比重リポたん白質 (LDL) の高値と冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患との関連は周知の事実となっている。また，近年，食生活をはじめ生活習慣の欧米化に伴い，日本人の血清コレステロール値が上昇してきていることも明らかになっている¹⁾。大豆たん白質は，ヒトにおいて，とりわけ高コレステロール血症患者においては，大豆たん白質摂取が脂質低下に有用であることが数多く示されてきた²⁾。その機序としては，胆汁酸の排泄を促進し，肝臓の LDL 受容体活性を亢進させることで，血液中の LDL を低下させると考えられている^{3,4)}。しかしながら，正脂血症や軽度の高コレステロール血症における効果や，中性脂肪 (TG) や TG リッチリポたん白質に及ぼす効果に関しては，一定した見解が得られていない⁵⁾。また昨今，大豆たん白質に含まれるイソフラボンは，構造的にエストロゲンに類似し，またエストロゲン受容体に結合する phytoestrogen であることが分かっている⁶⁾。したがって，脂質代謝改善に加え，一部のがんに対して抑制効果も示唆されていることから，女性特に閉経後女性のみならず男性に対しても，大豆たん白質摂取が推奨されるが，その安全性の確認が必要であると考えられる。そこで今回我々は，健康若年男性において，大豆たん白質の摂取が TG リッチリポたん白質，肝酵素，性ホルモン，ビタミン E などに及ぼす影響を観察し，その安全性について検討した。

対象と方法

平均年齢 31 歳，平均 body mass index 24.8 kg/m² の健康な男性医師 14 名を対象とした。同意を取得した上で，大豆たん白質粉末を 1 日 20 g を 4 週間摂取あるいは非摂取の交叉試験を行った。Fig. 1 に示すように，対象を無作為に A，B の 2 群に分けた。A 群では先行が大豆たん白質で，後行が非摂取のコントロールで，B 群はその逆とし，2 回にわたる実験開始前，2 週後，3

週後，4 週後に空腹時採血を行った。2 回の実験期間の間には 1～2 ヶ月間の washout 期間を置いた。

採血した全血液サンプルについて，血清の脂質，肝酵素，電解質，テストステロン，ビタミン E などを測定し，0 週と 4 週後のサンプルについては，脂質関連酵素として，レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 活性，コレステリルエステル転送たん白質 (CETP) 活性，リポたん白質リパーゼ (LPL) 活性，肝性リパーゼ (HL) 活性を測定した。総コレステロール (TC)，中性脂肪 (TG)，高比重リポたん白質 (HDL) コレステロールは酵素法，LDL-コレステロールは直接法，アポリポたん白質は免疫比濁法，remnant-like particles (RLP) コレステロールはモノクロナール抗体法で測定した。大豆たん白摂取後の各濃度および変化率を ANOVA にて検定し， $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

血清脂質およびアポリポたん白質の経過を Table 1 に示す。大豆たん白質の影響が最も明らかに現れたのは 3 週後であって，4 週後には摂取前の値にやや戻る傾向が見られた。大豆たん白質摂取 3 週後には，TC 4.3%，LDL-コレステロール 4.5%，TG 13.4%，RLP-コレステロール 9.8%それぞれ減少しており，その中で TG，RLP-コレステロールの変化率は大豆たん白質非摂取群と比較して有意に減少していた。脂質関連酵素の変化を Table 2 に示す。大豆摂取により統計学的に有意ではないが，CETP 活性が軽度上昇していた。しかし，LCAT 活性，LPL 活性，HL 活性は大豆たん白質摂取によりほとんど変化していない。

GOT，GPT，テストステロン，ビタミン E，Fe，Ca の経過を Table 3 に示す。大豆たん白質摂取により，2 週後，3 週後のビタミン E および 4 週後の GPT 活性は摂取前値に比較して減少する傾向があった。ビタミン

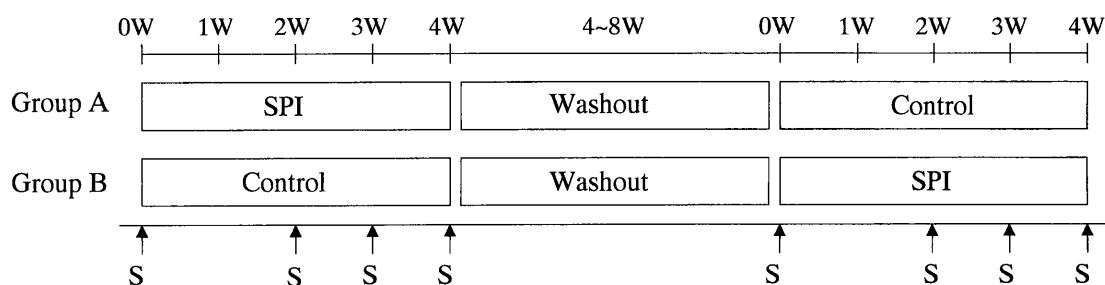


Fig. 1. Study design. SPI, soy protein isolate (20 g/day); S, blood sampling at fasting; W, week after intervention.

Table 1. Changes of serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and RLP-C levels during 4 weeks of soy protein load

	Control (n=14)				Soy protein (n=14)			
	Before	2w	3w	4w	Before	2w	3w	4w
TC	193(29)	191(23)	188(28)	198(24)	199(27)	195(23)	189(22)	198(26)
TG	115(78)	109(53)	120(50)	107(48)	145(82)	123(68)	119(60)*	122(61)
HDL-C	53(15)	54(17)	55(18)	58(17)	52(14)	53(15)	54(18)	54(18)
LDL-C	124(27)	124(25)	118(24)	128(22)	127(28)	128(27)	121(24)	129(28)
Apo A-I	131(23)	133(26)	135(28)	142(26)	131(21)	131(24)	133(24)	133(27)
Apo B	93(23)	94(23)	89(21)	94(18)	97(26)	97(24)	93(22)	96(23)
RLP-C	4.5(3.4)	3.8(1.8)	4.9(2.2)	4.5(1.7)	5.8(4.1)	4.6(2.1)	4.4(2.0)*	5.5(2.8)

Values are mean (SD) (mg/100 mL).

* $P < 0.05$; difference between groups in %change from 'Before'.

Table 2. Changes of LCAT, LPL, HL, and CETP levels during 4 weeks of soy protein load

	Control (n=14)		Soy protein (n=14)	
	Before	4w	Before	4w
LCAT(U)	103(20)	103(21)	107(23)	103(14)
LPL (ng/mL)	0.48(0.05)	0.48(0.06)	0.48(0.06)	0.47(0.07)
HL (ng/mL)	0.31(0.06)	0.32(0.07)	0.33(0.07)	0.33(0.08)
CETP (μ g/mL)	2.7(0.4)	3.4(0.3)	2.9(0.7)	3.1(0.6)

Values are mean (SD) (mg/100 mL).

Table 3. Changes of serum testosterone, transaminases, vitamin E, iron and calcium levels during 4 weeks of soy protein load

	Control (n=14)				Soy protein (n=14)			
	Before	2w	3w	4w	Before	2w	3w	4w
Testosterone(ng/100 mL)	541(172)	492(151)	577(207)	505(128)	578(221)	527(145)	551(162)	523(179)
GOT(IU/L)	23(6)	23(5)	23(7)	28(14)	26(10)	26(12)	25(7)	24(7)
GPT(IU/L)	26(12)	24(10)	25(15)	36(32)	30(15)	29(16)	28(15)	25(10)
Vitamin E(mg/100 mL)	1.43(0.41)	1.36(0.31)	1.38(0.38)	1.41(0.24)	1.46(0.28)	1.35(0.22)	1.30(0.18)*	1.36(0.22)
Fe(mg/100 mL)	111(48)	107(36)	128(48)	89(31)	117(31)	109(45)	114(34)	111(42)
Ca(mg/100 mL)	9.6(0.1)	9.6(0.1)	9.3(0.3)	9.5(0.3)	9.7(0.3)	9.6(0.4)	9.4(0.3)	9.4(0.3)

Values are mean (SD) (mg/100 mL)

* $P < 0.05$ vs 'Before' value.

Eにおいては3週後に前値に比較して有意に9.7%も減少していた。テストステロンは最大で4.9%減少(4週後)、Feは5.8%(2週後)、Ca 4.2%(4週後)減少していたが、有意な変化ではなく、また大豆たん白質非摂取群との差違も認めなかった。

考 察

大豆たん白質の血清脂質への影響は、摂取後3週後が最も明らかであり、4週後には次第に前値に戻る傾向が見られた。コンプライアンスの問題か、たん白質によるエネルギー増加のためかもしれない。ただ、今回3週後に見られた血清脂質の変化、特にコレステロール等に関しては、ほぼ従来の報告²⁾と同様であった。今回、大豆たん白質摂取により、TG 13.4%、RPL-コレステロール 9.8%の減少が認められた。RPL粒子はアポリポたん白質としてアポB48のみを持っており、脂肪食後最初に血液中出现するカイロマイクロン粒子がLPL等による水解を受けてやや小型化したレムナントを示している。空腹時に認められるRPL粒子が大豆たん白質摂取で減少していることは、大豆たん白質が食後のTGリッチリポたん白質代謝に好影響を及ぼしていることが想像できる。以前、繁ら^{7,8)}は、大豆たん白質研究会において、カゼインと比較して、大豆たん白質摂取は、空腹時のRPL-コレステロールを低下させ、さらに脂肪負荷後のRPL-コレステロール上昇を抑制したと報告しており、今回の結果とも一致する。また一方で、RPL-コレステロールの変化率よりもTGの変化率が大きいことから、直接測定はしていないが、肝で合成されるTGリッチリポたん白質の超低比重リポたん白質(VLDL)粒子の分泌低下も伴っていることが推察される。

またこの研究ではTGリッチリポたん白質代謝に影響する酵素として、LCAT、CETP、LPL、HLを測定したが、CETPが軽度増加した以外に変化していない。

残念ながら、血清脂質変化の著明な3週後ではなく、4週後においてのみこれらの酵素活性を測定したためかもしれないが、TGの減少はLPLやHLなどを介したTGリッチリポたん白質の水解の亢進を介したものでなさそうである。すなわち、今回認めた大豆たん白質によるTGリッチリポたん白質の減少は、肝臓でのTGリッチリポたん白質の取り込み亢進の可能性も否定できないが、腸管からの脂肪吸収の抑制と肝でのVLDL合成低下が主であると考えられる。

大豆たん白質摂取中の安全性の評価として、肝酵素、性ホルモン、電解質、ビタミンEなどを測定したが、電解質や肝酵素に問題は見られなかった。しかしながら、テストステロン、Fe、ビタミンEが正常範囲内ではあるが、軽度減少していた。テストステロンは変動が大きく、また大豆たん白質非摂取群でも6%程度減少しており、血清コレステロールの減少に伴うものか、大豆たん白質に含まれるphytoestrogenの影響であるかははっきりしないが、再検討が必要であろう。またビタミンEの減少については、10%以上減少した者が14人中9名、20%以上減少したものが2名おり、その原因を明らかにする必要がある。基本的にビタミンEは脂溶性でLDL中に多く含まれていることから、LDLの低下に伴って減少したとも考えられる。しかしながら、今回の研究では、ビタミンEの変化量と最も強い相関が認められたのはLDL-コレステロールではなく、総コレステロールであったこと、およびHDL-コレステロールに変化のないことから、VLDL-コレステロールの減少によるか、大豆たん白質により腸管でのビタミンEをはじめとした脂溶性ビタミンやFeの吸収阻害作用の可能性など他の原因も考える必要がある。一方で、安全に大豆たん白質を長期に摂取するためには、FeやビタミンEの補充の有効性について今後検討する必要がある。

要 約

健康男性14名に対し、1日20gの大豆たん白質粉末を4週間摂取させ、非摂取との交叉試験を行った。その結果、3週間で総コレステロール4.3%、LDL-コレステロール4.5%低下した。TGは13.4%、レムナントコレステロールも9.8%低下しており、TGリッチリポたん白質への好影響が認められた。脂質関連酵素には有意な変化を認めなかった。また、脂質の変化に伴い、テストステロン5%、ビタミンE10%の減少も認めた。今後、大豆たん白質長期投与におけるテストステロン、ビタミンEの減少について検討し、ビタミンEの補充の効果について検討しなければならない。

文 献

- 1) 平成 11 年度版国民栄養の現状 1999.
- 2) Anderson JW, Johnstone BM and Cook-Newell ME (1995) : Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*, **333**, 276-282.
- 3) Vahouny GV, Chalcarz W, Satchithanandam S, Adamson I, Klurfeld DM and Kritchevsky D (1984) : Effect of soy protein and casein intake on intestinal absorption and lymphatic transport of cholesterol and oleic acid. *Am J Clin Nutr*, **40**, 1156-1164.
- 4) Sugano M, Yamada Y, Yoshida K, Hashimoto Y, Matsuo T and Kimoto M (1988) : The hypocholesterolemic action of the undigested fraction of soybean protein in rats. *Atherosclerosis*, **72**, 115-122.
- 5) Nilausen K and Meinertz H (1998) : Variable lipemic response to dietary soy protein in healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr*, **68**, 1380S-1384S.
- 6) Franke AA, Custer LJ, Cerna CM and Narala KK (1994) : Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *J Agric Food Chem*, **42**, 1905-1913.
- 7) 繁 英樹, 東 賢治, 石川俊次, 山下 毅, 富安幸志, 吉田 博, 細合浩司, 伊藤利光, 中島 啓, 綾織誠人, 米村 篤, 宮島恵美子, 乃美御幸, 竹村美由貴, 中村治雄 (1995) : 分離大豆たん白質は食後高レムナント血症を改善する. 大豆たん白質研究会会誌, **16**, 36-40.
- 8) 繁 英樹, 東 賢治, 石川俊次, 鈴川満雄, 山下毅, 富安幸志, 吉田 博, 細合浩司, 伊藤利光, 中島 啓, 綾織誠人, 米村 篤, 宮島恵美子, 乃美御幸, 中村治雄 (1996) : 分離大豆たん白質の空腹時および脂肪負荷後血清アポたん白質に及ぼす影響. 大豆たん白質研究会会誌, **17**, 118-124.