総 説

コレステロール代謝の調節に関する栄養生化学的研究†

——食餌タンパク質の影響——

菅 野 道 廣

九州大学農学部食糧化学工学科

Nutritional Studies on the Regulation of Cholesterol Metabolism

—The Effects of Dietary Protein—

Michihiro SUGANO

Department of Food Science and Technology, Kyushu University

School of Agriculture, Fukuoka 812

1. はじめに

動脈硬化症の危険因子である高コレステロール(Chol)血症の食餌による予防・改善は、きわめて有効な方策である。脂質に加え、タンパク質もまた血清 Chol 濃度に大きな影響を及ぼし、一般に動物性タンパク質に比べ植物性タンパク質で血清 Chol 濃度は低値を示す^{1)~8)}。多くの研究でタンパク質の効果はカゼインと分離大豆タンパク質との間で比較されている。食餌タンパク質は血清 Chol 濃度に影響して間接的にアテローム形成に影響するだけでなく、直接内皮細胞を損傷し動脈硬化を引き起こす可能性もある⁹⁾。著者らは、日本人の食生活における大豆の役割に注目し、大豆タンパク質は Chol 代謝にどのような変動を引き起こし、そしてそれはどのようなメカニズムによるものかを中心に比較検討してきた。本稿では著者らの成績を核とし、最新の知見を加え展望してみたい。

2. 食餌タンパク質と血清 Chol 濃度

植物性タンパク質の摂取による血清 Chol 濃度の低下は、いくらかの例外はあるが、種々の実験動物で観察されている^{1)~8)}。しかし、タンパク質の効果は動物種はもとより、性別、年齢、系統あるいは食餌組成などによって大きく左右される^{9)~14)}。たとえば、ラットではカゼインの血清 Chol 濃度上昇作用は Chol 無添加食では明瞭でなく、高 Chol 食で初めて顕著になる。しかし、タン

パク質の効果発現の機構を知るためには Chol を含まない食餌がより適切であろう。とくに、発現機構をヒトへ展開しようと目途する場合には、食餌 Chol 量はできるだけ低いことが望ましい。食餌脂肪もタンパク質の効果を修飾するが、その種類がタンパク質の栄養価ひいては動物の成長に影響し、Chol 濃度を変化させる可能性もある¹⁵⁾。

ヒトの大豆タンパク質に対する応答は複雑である。一般に血清 Chol 値が高く、しかもタンパク質を高レベルで摂取した場合により効果的である^{16)~20)}。軽度の高 Chol 血症や正常レベルの場合にはタンパク質の効果認めないことも多い^{30)~39)}。しかしこのことは、種々の薬物が病的状態のヒトには有効であるが、正常者に対しては効果がないのと同様であり、むしろ、大豆タンパク質中に何か薬理活性をもつ成分(タンパク質そのまま、あるいは消化過程で生成する成分)が存在する可能性を示唆する。用いる大豆タンパク質製品の性状も影響する。なお、血清の総 Chol レベルは変わらなくても、大豆タンパク質食による VLDL の代謝回転の促進³⁶⁾や、HDL-Chol の割合の増加^{32)~33)}を観察した報告がある(HDL-Chol の増加はサルでも観察されている⁴⁰⁾)。逆に、植物性タンパク質食で HDL-Chol が低値を示す例もある³⁷⁾。

ここで、動物種による応答の違いを考慮する必要がある。ヒトにはまったく影響がなかった食餌をウサギに与えると、血清 Chol 濃度に明確なタンパク質効果が観察された例があり³²⁾、ヒトには食餌タンパク質に対する種依存性の抵抗性があるようである。さらに、動物実験で

† 本総説は昭和 61 年度学会賞の対象となったものである。

は大豆タンパク質の効果はきわめて速やかに発現することに加えて⁴¹⁾、一般に若い動物にその動物の寿命からするとかなり長期間にわたって試験食が与えられている。ヒトの場合には2～6週間程度である。ヒトでも若いときから長期間与えればタンパク質の効果が明確に現われる可能性がある。サルでは、大豆タンパク質の効果が明確となるには2カ月以上の摂取が必要である⁴²⁾。また、高 Chol 血症者に対して有効であるという点と、後述する肝臓の LDL-レセプター活性への影響から考え、レセプター活性が損なわれた場合に大豆タンパク質の降 Chol 効果が発現することも十分考えられる。なお、実験動物でも食餌タンパク質に対し“hyperresponder”と“hypo-responder”がある⁴³⁾。

動物実験では、純化試料を用い試験タンパク質はほとんどの場合唯一のタンパク質源として与えられるのに対して、ヒトの実験では事実上純化食ではなく、通常の食事のタンパク質の一部あるいは大部分を置き換える方法がとられ、かつ食餌タンパク質レベルが動物実験におけるより一般に低いため、明確なタンパク質効果を観察することがむずかしくなるのであろう。そして、このような実験系で動物性タンパク質を植物性タンパク質で置換すると、タンパク質だけでなく飽和脂肪酸や Chol を減らし、逆に多価不飽和脂肪酸や食物繊維が増すという付加的变化を伴い、結果の解釈が複雑となる。また、どのようなタンパク質を対照とするかで結果にかなりの違いがでてくるようである。ヒトでは実験がよくコントロールされるほど食餌タンパク質の効果が薄められる可能性がある。

動物の年齢もまた大きな影響因子である。一般に加齢とともに応答の程度は軽減する。成熟ウサギでは無 Chol 食の場合、大豆タンパク質の血清 Chol 濃度上昇抑制効果は確認できるが、カゼインの上昇効果は若いウサギに比べ著しく低い⁴⁴⁾⁴⁵⁾。Chol 添加食では成熟ウサギでも両タンパク質での差は明確であるが、食餌置換に対する応答は、若齢ウサギにおけるようには速やかではない⁴⁶⁾。年齢差の影響は、おそらくタンパク質代謝回転速度の違いに起因するであろうが、この加齢に伴うカゼインに対する感受性の低下は、正常域 Chol 値のヒトでのタンパク質効果が低いことと関連するかもしれない。

3. 食餌タンパク質による Chol 代謝の変動

1) 実験動物：タンパク質源として大豆タンパク質を含む低脂肪、無 Chol 食を与えたラット、ウサギでは、対応するカゼイン食動物と比較し、Chol 吸収率はある程度低下し、糞便中への中性および酸性ステロイドの排泄が増加する^{47)~49)} (高 Chol 食ラットでは、吸収に明確な差は認められない場合がある⁵⁰⁾)。ステロイド排泄

Fig. 1. Cholesterol dynamics in “Pool A” as influenced by dietary proteins (left) or their amino acid mixtures (right) in rats fed on a cholesterol-free diet.

Solid line, casein; dotted line, soybean protein.

* Significant difference at $p < 0.05$.

の増加はタンパク質摂取後短時間内に、血清 Chol 濃度が低下するより前に観察される⁵¹⁾⁵²⁾。なお、糞便中のステロイドの組成に対する食餌タンパク質の影響は飼料組成によってかなり異なるようである⁵³⁾⁵⁴⁾。一方、同様な血清 Chol 濃度の低下があるにもかかわらず、糞便へのステロイド排泄の増加は大豆タンパク質以外のタンパク質では認められない場合もある⁵⁵⁾⁵⁶⁾。いずれにしても、吸収低下の結果小腸からリンバリボタンパク質として運ばれる Chol の量が減少する⁵⁷⁾⁵⁸⁾。このため、肝臓 (小腸も) における Chol 合成が亢進する⁴⁷⁾⁴⁹⁾。小腸における Chol 合成亢進の応答は非常に速やかである⁵⁹⁾。全体でみてもカゼイン食より大豆タンパク質食で Chol 合成は高まっている⁴⁷⁾。なお、小腸における Chol 合成の低下が大豆タンパク質の降 Chol 作用の一因であるという報告もある⁶⁰⁾。このような代謝変動に伴って、肝臓での Chol 合成の亢進とともに Chol の胆汁酸への異化⁴⁶⁾⁶¹⁾ および胆汁への排泄⁶²⁾⁶³⁾ が増加する。しかし、高 Chol 食を与えたラットでは食餌 Chol による Chol 7 α -hydroxylase 活性の上昇が大豆タンパク質でさらに高められることはない⁶⁴⁾。食餌タンパク質による Chol 代謝変動の様相を Fig. 1 に示す。

一方、肝臓からの VLDL としての Chol 放出は大豆タンパク質食で低下する⁶⁵⁾⁶⁶⁾。逆にカゼイン食では Chol の放出は高いうえに (ただし、高 Chol 食時にはカゼインを摂取しても VLDL 産生は高まらない⁵⁰⁾)、 β -VLDL の肝臓レセプター (EDTA 感受性部位) への結合が低下し、その結果 VLDL (および VLDL 中のアポ B) の代謝回転率はかなり遅延する^{67)~71)}。LDL についても同様のことが認められている。つまり、食餌タンパク質は肝臓における血清リポタンパク質の識別と取込みに影響す

る。このレセプター活性の低下は、カゼイン食に対する速やかな血清 Chol の応答から判断して、比較的短時間内に起こるようである。カゼイン食によるこれらレセプター活性の低下はコレステラミン投与により打ち消され、血漿 LDL-Chol のクリアランスが高まり、Chol 濃度が低下する^{97,98}。すなわち、カゼイン食による高 Chol 血症の発現は Chol、胆汁酸の吸収の増加が原因となっていることを間接的に指摘している。体内 Chol のほとんどは肝臓で処理されるので、この Chol 代謝低下がカゼイン食による高 Chol 血症の直接の原因となると思われる。コレステラミン投与による肝臓での胆汁酸合成のための Chol 要求の増加は、*de novo* 合成あるいは血清 LDL の取込み増加によって補われるが、LDL-レセプター結合部位の増加から後者の関与が大きいと考えられる。LDL-レセプター活性が血清 Chol 濃度に影響することは周知のことであり、カゼインは小腸から肝臓への Chol 搬入を相対的に増加し、レセプター活性を抑え結果的に血清 Chol 濃度の上昇をきたすことになる。カゼイン食の場合にはレセプター依存性の異化だけが影響を受けている。カゼインによる内因性高 Chol 血症が Chol 合成阻害剤により改善されることから、肝臓の LDL-レセプターの減少が支持されよう⁷²。なお、HDL の代謝にはコレステラミンの影響は認められない⁹⁹。しかし、大豆タンパク質が他の植物性タンパク質に比べて特異的にレセプター活性を上昇させるのかどうかは不明である。なお、血清 Chol 濃度に差が生じて Chol 代謝の諸パラメータには必ずしも差がない例もある⁷⁸。

大豆タンパク質食ではリポタンパク質レセプター活性が相対的に高く保たれることを反映し、肝臓の acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 活性が上昇する⁶⁴。血清の LCAT 活性は、無 Chol 食ではむしろカゼイン食で高く、しかも食餌タンパク質の Lys/Arg 比に依存している⁷⁴。高 Chol 飼料では差は認められない。

血清 Chol 濃度の変化をリポタンパク質レベルで調べることは、Chol 代謝の様相を知るうえできわめて有用である。大豆タンパク質による血清 Chol 濃度の低下は、VLDL-または、LDL-Chol、あるいは両者の低下によるものであるが⁶⁰、動物種、飼育条件などで異なる。低脂肪無 Chol 食摂取ラットでは、これらのリポタンパク質態 Chol だけでなく HDL-Chol も低下する（ただし、HDL-Chol の相対的濃度は変化しない^{97,98}）。なお、この点についてラットは HDL-Chol プールが相対的に大きいことに留意すべきである。ともかく、HDL にもタンパク質が影響することは確実のようであり^{91,92,76,77}、これはカゼイン食による triglyceride-rich リポタンパク質の代謝低下に原因するようである⁷⁸。ウサギではカゼインは <1.040 g/ml 画分のリポタンパク質中のアポ E

濃度を著増させる⁷⁹。HDL のアポタンパク質レベルの変化も認められている^{97,98}。血清リポタンパク質中での脂質分布分析の結果から、大豆タンパク質は HDL の Chol 除去機能を強めることが示唆されている⁸⁰。HDL の“reverse cholesterol transport”における役割から、食餌タンパク質との関連性は興味ある研究課題である。

以上のような Chol 代謝の変動に加えて、大豆タンパク質食ではカゼイン食に比べて血清、肝臓のトリグリセリド濃度は低い傾向にある^{91,90}。この点について大豆タンパク質は肝臓での脂肪酸合成活性を低下させることが報告されている^{81,82}。

2) ヒト：ヒトではステロイド排泄の増加は不明瞭で、Chol と胆汁酸の合成や血清 Chol の代謝回転の亢進も観察されておらず^{24,34}、大豆タンパク質の効果発現機構は明らかにされていない。このような応答は Chol 食⁵⁰およびアミノ酸混合物食ラット⁴⁹における Chol 代謝動態の変動と類似する。Chol 合成の低下も関係するかもしれない。たとえば、大豆タンパク質食によって血漿 Arg が上昇し⁸³、これによりグルカゴン分泌が刺激され、肝臓の HMG-CoA reductase 活性の低下が起こることも考えられる。Leu はインスリン分泌を刺激し HMG-CoA reductase を活性化するが、大豆タンパク質食により血漿 Leu 濃度は低下する⁸³。このような変化はラットでは明確ではない⁸⁴。ヒトでは大豆タンパク質は動物性タンパク質に比べ VLDL の異化速度率を有意に上昇させるが、同時に産生率を高めるため、結果的に VLDL のプールサイズは変わらない⁸⁶。そして、明確な大豆タンパク質の血清 Chol 濃度低下効果があっても糞便中へのステロイド排泄は増加しない²⁴。血漿 Chol 濃度に差がないときにはこれらのパラメータにも差がないことは当然である⁸⁴。これらの結果から、ヒトでは大豆タンパク質食によって血清と組織の Chol プールの間での Chol の再配分が起こっている可能性がある。

4. 大豆タンパク質の降 Chol 作用発現機構

1) タンパク質とアミノ酸：大豆タンパク質の降 Chol 作用は、たとえいくらかの付加的効果があるにせよ、タンパク質標品中に含まれる非タンパク質成分によるものではないことが確かめられており、タンパク質のアミノ酸組成に注目が集められるのも当然のことである。

ウサギでは、カゼインと類似させたアミノ酸混合物は血清 Chol 濃度に対しカゼインと同等の効果を示すが、大豆タンパク質タイプアミノ酸混合物ではタンパク質そのもの場合より高い Chol 値を与える^{85,86}。ラットではアミノ酸混合物でもタンパク質の効果をほぼ再現できる^{10,84}。つまり、少なくともカゼインではアミノ酸組成

が血清 Chol 濃度に影響する大きな因子である。後述するカゼインの血清 Chol 濃度への影響が種々のアミノ酸添加により比較的容易に修飾されることもこのことを支持する。しかし、血清 Chol 濃度に対しては対比できる効果が観察されても、Chol 代謝の様相はかなり異なっている。たとえば、ラットではアミノ酸混合物摂取時にも大豆タンパク質タイプでカゼインタイプでより血清 Chol 濃度は低いが、Chol 吸収やステロイド排泄に差はなく、また体内 Chol 代謝回転の亢進も観察されず、むしろ肝臓での Chol 合成低下がその Chol 濃度低下作用の一因となっているとみなされ⁴⁹⁾、タンパク質の場合とは明らかに異なった状況にある (Fig.1 参照)。このような差異はタンパク質の構造や消化吸収と血清 Chol 濃度との関連性を示唆し、タンパク質としての効果とアミノ酸としての効果を区別して理解する必要性を指摘する。

なお、カゼインの血清 Chol 濃度上昇作用は、そのタンパク質としての栄養特性とは必ずしも結び付かないことがウサギの実験で示されている⁸⁷⁾⁸⁸⁾。

2) アミノ酸説: カゼインと大豆タンパク質では、いくつかのアミノ酸の含量にかなりの違いがあるので、この違いに焦点を置く研究がなされている。実際に、カゼインを大豆タンパク質で段階的に置き換えると、高 Chol 血症や動脈硬化の程度がしだいに緩和されることから⁷⁸⁾⁸⁶⁾、特定のアミノ酸の相対的割合が関与することが示唆される。しかし、カゼインと大豆タンパク質とで含量の異なるアミノ酸 (Gly, Ala, Lys および Arg) が互いに等しくなるようにゼラチンを混合すると、両タンパク質のウサギ血清 Chol レベルへの影響の違いが消失するので⁷³⁾、数多くのアミノ酸が関与している可能性もあり、このことを支持する成績がある⁵⁵⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾。

(a) Lys/Arg 比: この比はカゼインで大豆タンパク質の約2倍である。Lys は arginase 活性を抑制し、その結果、余分の Arg は高 Chol 血症ひいては動脈硬化に関係するアポEの産生に利用されるようになるとの考えに基づいている。さらに、血清 Arg レベルの上昇はグルカゴン様活性を発現させるかもしれない⁸⁵⁾。Lys-Arg インバランスによる高 Chol 血症は尿素サイクルを補填するためによるのではないようである⁹⁰⁾。大豆タンパク質に Lys を加えるとウサギの血清 Chol 濃度は著しく上昇し、動脈硬化の程度も悪化する。カゼインへの Arg の添加はこれと逆の応答を示す²⁾。大豆タンパク質への Lys の添加は体内 Chol プールを拡張し Chol 代謝回転を低下させるが、カゼインへの Arg 添加の影響は明確でない²⁾⁹¹⁾。さらに、カゼイン食による肝臓 HMG-CoA reductase 活性の低下は、Arg 添加で大豆タンパク質食のレベルまで回復するが、大豆タンパク質へ Lys を添加

しても活性は軽度しか低下しない⁹²⁾。これらのアミノ酸添加は Chol 吸収率に対して何ら影響を及ぼさないが⁵⁸⁾⁸⁴⁾、Chol やオレイン酸の吸収速度はカゼインへの Arg 添加で遅くなり、逆に大豆タンパク質への Lys の添加で著しく高まることが観察されている⁵⁸⁾。Arg 添加カゼイン食を摂取したラットで血清 $d < 1.016$ g/ml 画分の脂質と循環インスリンの濃度が低下し、Chol 7 α -hydroxylase 活性が上昇してくること、大豆タンパク質への Lys 添加ではこれらのパラメータはカゼイン食で認められる方向へ傾くことが報告されている⁶¹⁾。

しかし、別の研究ではウサギ、ラットのいずれにおいても上記の添加効果は確認されていない⁷⁸⁾⁸⁴⁾⁸⁶⁾⁹³⁾。とくにラットでは Arg, Lys の添加量をかなりの幅で変えても、血清 Chol 濃度に変化は認められず、むしろ Lys/Arg 比は血中のグルカゴン/インスリン比を変化させ、血清トリグリセリド濃度に影響するようである⁹²⁾。一方、Lys/Arg 比の異なるタンパク質を与えた場合、血清 Chol 濃度はこの比とほぼ正の相関関係を示す^{56)74)98)~95)}。このようなアミノ酸添加とタンパク質そのものとの応答の違いはタンパク質としての効果を強調する。なお、ラット血漿および肝臓リン脂質のアラキドン酸/リノール酸比は Lys/Arg 比に依存しており、植物タンパク質食で低値を示し⁹⁶⁾、 Δ^6 -desaturase 活性への影響が示唆されている。

Lys/Arg 比が重要な因子であるとしても、飼料のカゼインレベルを増したとき、この比が一定であるにもかかわらず血清 Chol 濃度が増加していくことを十分に説明しにくい⁹⁷⁾。逆に、大豆タンパク質では食餌レベルを上げても付加的には血清 Chol は低下せず、大豆タンパク質は hypcholesterolemic というより normocholesterolemic とみなすべきかもしれない。

(b) 含硫アミノ酸と Gly: カゼインは大豆タンパク質に比べて含硫アミノ酸含量は高いが、その大部分は Met であり、Cys の含量はきわめて少なく大豆タンパク質以下であること、ならびに Met 代謝と Cys, Gly との連係から、これらのアミノ酸の影響に注目が集められている。カゼインをタンパク質源とする高 Chol 食に Met を添加すると、血漿 Chol 濃度は著しく上昇し、Cys 添加は低下させる⁹⁸⁾。無 Chol 食では逆に応答する^{99)~101)}。Met 添加による血清 Chol 濃度変化の機序ははっきりしないが、大豆タンパク質に Met を添加すると脂肪合成系の酵素活性が特徴的に変動することが示されているので¹⁰²⁾、Chol 合成の亢進が推察される。カゼイン食への Gly の添加は血清 Chol 濃度を低下させる¹⁰³⁾ (明確な添加効果を認めない場合もある⁷⁹⁾)。アミノ酸混合物を用いた実験でも、含硫アミノ酸と Gly が血漿 Chol 濃度に影響すること¹⁰⁴⁾や、Met 添加による高 Chol 血症が

Gly, Ser あるいは Cys 添加で改善されること¹⁰⁵⁾が示されている。これらの結果は Met, Cys および Gly の相対的含量が重要であることを示唆する。一般に, Met 含量が少なく栄養価の低いタンパク質は低い血清 Chol 値を与えるようであるが, タンパク質の栄養価と Chol 代謝への影響とは独立したもののようである¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾。

なお, 種々のアミノ酸添加で血清 Chol 濃度はそれぞれの対照値まで低下するのではなく, あくまでも部分的低下である。つまり, アミノ酸組成そのものの効果はたとえあるにしても, 必ずしも決定的ではなく, 加えて飼料組成によって大きく左右される。アミノ酸組成の違いだけでタンパク質の効果のすべては説明しにくい。

いずれにしても, アミノ酸がどのようにして血清 Chol レベルを変化させ, 個々のアミノ酸がどのように相互作用するのか現時点ではまだ明らかにされていない。アミノ酸添加によってタンパク質のアミノ酸インバランスが改善されるためのものか, 添加したアミノ酸それ自身が降 Chol 作用を発揮するのか不明である。

(c) アミノ酸添加効果に対する問題点: アミノ酸混合物がタンパク質効果を再現できるなら, タンパク質の効果はその一次構造の違いで説明できるであろうが, 次のような可能性から逆は必ずしも真ではない¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。すなわち, (i) タンパク質はすべてアミノ酸にまで水解されて吸収されるのではなく, かなりがオリゴペプチドとしてより速やかに吸収される, (ii) タンパク質の消化に際して薬理活性を有するペプチドが生成し Chol 代謝に影響する, (iii) 量的には少ないがまるごと吸収された高分子ペプチドが動脈硬化発症に何らかの関連性をもつかもされない, (iv) インタクトなタンパク質が脂質結合タンパク質として小腸からの脂質吸収に直接影響する可能性がある。このような三次ないしは四次構造に依存する効果は遊離アミノ酸摂取では再現できない。

3) タンパク質効果: 大豆タンパク質の血清 Chol 濃度への影響は酵素消化物では再現できるが, アミノ酸混合物ではかなり弱められることから⁸⁹⁾, タンパク質のアミノ酸組成だけではその作用を十分に説明できない。ペプチド吸収のタンパク質の消化吸収における重要性から判断して, タンパク質の構造や消化性が Chol 代謝の変動により深く関係していることが考えられる。しかし, このことに関しては, 消化性の影響を支持する成績¹¹⁰⁾¹¹¹⁾と否定する成績¹¹²⁾¹¹³⁾があり, 複雑な状況にある。実際には, 大豆タンパク質とカゼインとの消化性の差は一般にごくわずかであり, そのような違いだけが血清 Chol 濃度に違いを引き起こす原因となるのかどうかは明確でない。タンパク質の消化性に動物種差があるため, 血清 Chol 濃度に差異を引き起こすメカニズム, ひいてはタンパク質効果の程度にもまた動物種間差があることは指

摘できる。

(a) カゼインの血清 Chol 濃度上昇作用: カゼイン食による高 Chol 血症, 動脈硬化は Chol 食による変化ときわめてよく類似するので^{114)~116)}, 食餌 Chol の影響についての膨大な知見は, カゼイン食による血清 Chol 濃度の上昇メカニズムの解明に大いに役立つ (たとえば肝臓の LDL および VLDL レセプター活性への影響)。

カゼイン摂取により, 大豆タンパク質の摂取に比べ糞便中へのステロイド排泄が著しく減少する⁹⁾⁴⁹⁾。このカゼイン効果はきわめて速やかに発現することから, 消化管内でのタンパク質と胆汁酸ミセルとの相互作用が推察される。カゼインは高度にリン酸化されたタンパク質であり, そのものあるいは消化にさいして生成したホスホペプチドのホスホセリン残基を介してコロイド状リン酸カルシウムと結合し, Ca を可溶化してその吸収を助け, P の吸収も高める。一方, 食餌の Ca と P は小腸内でリン酸カルシウムとして沈降するが, これはアニオン交換樹脂としての性質があり, 混合胆汁酸ミセルと結合し, 脂質の消化吸収や胆汁酸の再吸収を低下させる。それで, 次のような推論ができる。

すなわち, カゼインおよびその水解物がこのリン酸カルシウムと結合すると, 相対的にミセル結合との競合の程度が低減し, 腸肝循環は順調に進行する。ペプシン, パンクレアチンで消化したカゼインの *in vitro* での混合胆汁酸ミセルとの結合性は対応する大豆タンパク質消化物より明らかに強いが, カゼインを酵素的に脱リン酸化するとミセルへの結合性が著減する¹¹⁷⁾。さらに, 飼料の Ca 含量を通常の 2 倍にすると, 血清 Chol 濃度に及ぼすカゼインの特異的效果はかなり軽減¹¹⁸⁾, 飼料中のリン酸カルシウムを減少するとカゼイン効果が高まる¹¹⁹⁾。Ca 添加効果は大豆タンパク質では認められない¹²⁰⁾。さらに, カゼインのリン酸化状態によって Ca 以外の Cu や Zn のような二価カチオンの小腸内での有効性が影響を受け, 逆に Zn あるいは Cu の投与でカゼインの血清 Chol 濃度上昇作用は弱められる¹²¹⁾。カゼインによる糞便への胆汁酸排泄の低下は速やかに発現し, ただちに新しい定常状態になるが, 血清 Chol 濃度は増加し続けること¹²⁰⁾から, カゼインの第一の作用点は胆汁酸の腸肝循環をスムーズに進めることにあると考えられる。このことと関連して, カゼイン摂取による高 Chol 血症はアニオン交換樹脂であるコレステラミンによって防ぐことができることは興味がある⁶⁷⁾⁶⁸⁾ (Fig. 2)。

このような結果は, カゼイン摂取による血清 Chol 濃度の上昇がそのアミノ酸組成によるより, むしろタンパク質のリン酸化状態にあることを指摘している。食餌のカゼインレベルを増加させるとき, アミノ酸組成は一定であるのに血清 Chol 濃度はカゼインの増加割合以上に

Fig. 2. Simplified model showing the effects of casein in the small intestinal lumen. Bold line, increase; dotted line, decrease. (Ref. 120 modified).

上昇すること⁹⁷⁾, カゼインとそのアミノ酸混合物とでは血清 Chol 濃度上昇のメカニズムがまったく異なること⁴⁹⁾などからもこの仮説の正当性が支持される (Fig. 1 参照)。

ここで、カゼインに対する応答の動物種間差に注意が必要であろう。そしてそれは、胆汁酸の Tau/Gly 抱合比あるいは小腸のアルカリホスファターゼ活性の違いと関連する。ウサギは無 Chol 食条件下でもカゼインにより容易に高 Chol 血症となるが、ラットではその程度はかなり低い。小腸内部環境条件下でのリン酸カルシウムのミセル状態の胆汁酸との結合は、グリシン抱合ジヒドロキシン胆汁酸で最も顕著であり、タウリン抱合体とは事実上結合しない¹²²⁾。ウサギではグリシン抱合体が主であるうえに¹²³⁾, 小腸のアルカリホスファターゼ活性はラットに比べ明らかに低い¹²⁴⁾。実験動物での結果の解釈やヒトへの外挿には特別の注意が必要である。ともかく、小腸を介して肝臓へ運ばれる Chol 量が増加すると、肝臓の LDL や IDL レセプター活性が低下し、高 Chol 血症と同時に肝臓の Chol 濃度の上昇をきたす。

(b) 大豆タンパク質の血清 Chol 濃度低下作用: 大豆タンパク質は糞便中へのステロイド排泄を増加させる特別な機能を備えているのであろうか。消化管内で完全に消化されないタンパク質が胆汁酸の再吸収に干渉することは以前から知られている^{125)~127)}。そして、このような干渉は胆汁酸の腸肝循環を妨げ、糞便中へのステロイド排泄を増し、結果的に血清 Chol 濃度を低下させる。大豆タンパク質とカゼインの正味の消化吸収率はほぼ同じであるので、両タンパク質で消化速度に違いがあり、大豆タンパク質では胆汁酸再吸収の場である遠位小腸に未消化物がより多く存在する可能性が示唆される。事実、大豆タンパク質は遠位小腸で消化される割合が高いよう

である¹²⁸⁾¹²⁹⁾。大豆タンパク質の *in vitro* でのペプシン消化はカゼインに比べ速いが、膵酵素や小腸ペプチダーゼによる水解の程度は遅い¹²⁸⁾。このような差は、これらタンパク質の pH 依存性の溶解性の違いによるものようである。一方、強く酵素水解した大豆タンパク質の摂取で、インタクトなタンパク質の場合より血清 Chol 濃度はかなり高い¹²⁸⁾。これらのことから、大豆タンパク質の降 Chol 作用の一部はアルカリ pH での低い溶解性と消化性に関連すると思われる。そして、十分に消化されていないタンパク質が胆汁酸と結合し、その再吸収を阻害することが考えられる。実際に、大豆タンパク質食でカゼイン食よりも多くの胆汁酸がとくに空腸下部に存在することが示されている¹⁸⁰⁾。これは胃内通過時間が速いこと¹²⁹⁾に加え、腸粘膜の剝離⁵²⁾や胆汁、膵液などの分泌の変化などとも関連しよう。

大豆タンパク質食ラットでは、その胃内消化物中にカゼイン摂取では認められない小分子量ペプチドが検出される¹²⁹⁾。これは両タンパク質で胃内 pH に違いがでることに原因すると考えられる。この小ペプチドのホルモン様物質としての作用の可能性を探ることは興味深い。血清 Chol 濃度低下活性はペプシン消化物中の高分子画分に認められる¹²⁹⁾。

大豆タンパク質、小麦グルテンのペプシン、パンクレアチン消化物の疎水性ペプチド含量はカゼインより多く、しかもその量と血漿 Chol 濃度との間に負の相関があることが報告され¹³¹⁾、大豆タンパク質からウシ血清アルブミンと対比できる胆汁酸結合能を有するペプチドが単離されている¹³²⁾。しかし、タンパク質そのものではカゼインと大豆タンパク質とで胆汁酸との結合にはほとんど差はない¹²⁶⁾¹³³⁾。大豆タンパク質中の 11S グロブリンは 7S グロブリンより低い Chol 値を与えるが、糞便中への中性ステロイド排泄はむしろ低い傾向にあり、酸性ステロイドについて検討する必要がある¹³⁴⁾。

なお、タンパク質の消化性と関連して、大豆タンパク質中に含まれるトリプシンインヒビターの影響が考えられるが、分離大豆タンパク質中に残存する程度のトリプシンインヒビターは Chol 代謝に影響を及ぼすものではない¹²⁷⁾。

4) ホルモン効果: カゼイン食から大豆タンパク質食(あるいはその逆)に変えた場合に見られる血清 Chol 濃度の変化は非常に速やかであることから⁴¹⁾⁵⁹⁾、食餌タンパク質に対する適応の結果として発現するのではないと考えられる。そこで、ある種のホルモンの関与が浮かび上がる。

たとえば、大豆タンパク質を摂取した場合に、カゼイン食後におけるよりもインスリン分泌が刺激されるなら、肝臓での HMG-CoA reductase 活性が増加し、一

Fig. 3. Proposed mechanism for the serum cholesterol-elevating effect of casein in animal models.

Bold line, increase; dotted line, decrease.

方では肝外組織でのリポタンパク質リパーゼ活性を上昇させ VLDL の代謝を亢進することになる。ヒトに大豆タンパク質食を与えた場合、食後の血中インスリン濃度はカゼインの場合よりかなり高いことを観察した一例があるが³⁾、むしろインスリン分泌は増加せず、グルカゴン分泌が高まるようである⁵⁶⁾⁹²⁾。結果の不一致は摂取タンパク質レベルの違いによるようである。この効果はタンパク質が肝臓に直接作用した結果なのか、あるいはタンパク質の胃内通過時間の違いによるのか明らかでない。しかし、大豆タンパク質に多く含まれている Arg はインスリン、グルカゴンの分泌刺激能が最も強いアミノ酸であるので、消化後遊離した Arg がこれらホルモンの分泌を刺激する可能性は十分にある。実際に、ヒトの血漿 Arg レベルは植物性タンパク質摂取後に増加する⁸³⁾¹³⁵⁾。

ラットでは、植物性タンパク質摂取で血漿インスリン濃度は低く、逆にグルカゴンは高い傾向にある⁵⁶⁾⁶¹⁾⁹²⁾。循環コルチコステロンレベルも低い¹⁸⁶⁾。大豆タンパク質摂取後ヒト血漿中で増加するグルカゴンは比較的小分子量ペプチドであり、エンテログルカゴンの可能性が高い¹⁸⁷⁾¹⁸⁸⁾。このようなホルモンと大豆タンパク質の胃内消化との関係が示唆される¹²⁹⁾。大豆タンパク質によるグルカゴン分泌の増加は、肝臓からの VLDL 放出低下をきたすことになる。グルカゴンは肝臓の HMG-CoA reductase 活性を低下させるが、大豆タンパク質摂取時には小腸から肝臓へ運ばれる Chol や胆汁酸の減少によるフィードバック阻害からの解除の影響がより強く反映し、グルカゴンレベルが高いにもかかわらず Chol 合成活性が高まるものと考えられる。

Fig. 4. Proposed mechanism for the serum cholesterol-lowering effect of soybean protein in animal models.

Bold line, increase; dotted line, decrease.

5. ま と め

カゼインと比較しての大豆タンパク質の血清 Chol 濃度低下作用は、カゼインがなぜ高 Chol 的に作用するのかという観点からよく研究されている。大豆タンパク質の作用機構はほとんどがカゼインとの比較で検討されているため、大豆タンパク質が本当に特別の機能を備えているのかどうかを断言するにはまだ知見不足であり、あくまでも相対的の評価に留まる。タンパク質の効果はたとえ現象的には同じであっても、その種類が異なれば効果発現機構も異なる可能性があり、種々の報告の解釈には十分な注意が必要である。

カゼイン食による高 Chol 血症の第一の引き金は、糞便中へのステロイド排泄の低下にあり、それによって体内における Chol 代謝の変動が誘起され、血清 Chol 濃度の上昇をもたらす。この場合、肝臓のリポタンパク質レセプター活性の低下が直接の原因となると考えられる。カゼインのリポタンパク質としての特性が胆汁酸や Chol の吸収に深くかわり合いをもっている。同様に、大豆タンパク質の Chol/胆汁酸吸収抑制もそのタンパク質としての性状に依存している (Fig. 3)。

カゼインはどのような機構で肝臓のリポタンパク質レセプター活性を“down regulation”するのであろうか。肝臓のアポ B/E レセプターを介しての血清リポタンパク質の取込みは、肝臓での Chol と胆汁酸の代謝によって統制されていて、胆汁酸への転換の増加による肝細胞の Chol 含量の低下は B/E レセプター活性を上昇させる。逆に、食餌 Chol や胆汁酸の取込み増加によってレセプター活性は抑えられる (おそらく E レセプターにより著しいであろう)。それで、食餌タンパク質は胆

汁酸の再吸収に影響し、胆汁酸の腸肝循環を変えて肝臓のレセプター活性に影響することになろう。

循環 LDL レベルが低く、IDL の LDL への転換が進みにくいラットでは、血清 Chol の増加はおもに VLDL で認められる。血清中の VLDL プールの拡張は新しい平衡状態に達するまで続くことになろう。大豆タンパク質は肝臓での LDL の取込みを増し、腸肝循環で失われた Chol や胆汁酸を補填することにより、LDL の異化を亢進すると考えられる。このような考えは、コレステラミン投与時の応答からも支持される。しかし、高 Chol 血症者に対し、大豆タンパク質がはっきりとした血清 Chol 低下作用を示す場合にも、糞便中へのステロイド排泄は増加せず、動物種間差の大きさが強調される (Fig. 4)。

以上のような考えは、カゼイン食による血清 Chol 濃度の上昇がアミノ酸の添加によって、あるいはカゼイン類似のアミノ酸混合物によって比較的容易に、かつ明確に制御されるという観察とは必ずしもあてはまらないものではない。カゼインは比較的消化吸収されやすいことがこのことと関係があろう。そして、体内に取り込まれたアミノ酸が直接の引き金となるレセプター活性の変化を介してその効果を発現する可能性が残されている。アミノ酸混合物とタンパク質そのものとでの Chol の吸収や体内での代謝動態の違いを考えると、この第二の引き金の重要性は理解できるであろう。理論的には、大豆タンパク質による血清 Chol の低下はリポタンパク質の異化促進あるいは産生低下によるものであろう。ヒトや実験動物で VLDL 代謝が促進されていることが示されている。

食餌タンパク質による Chol 代謝調節には“exogenous”と“endogenous”の二つの機構が関与していることは明らかである¹⁰⁸⁾¹³⁹⁾。

本総説は Chol 代謝の調節に関する栄養生化学的研究の一環として、九州大学農学部栄養化学教室において行なわれた広範な研究のうち、食餌タンパク質の効果に関するものである。恩師岩田久敬先生、故和田正太先生はじめ諸先輩方のご指導ならびに多くの教職員、大学院生および学生諸氏のご協力に衷心より深謝する。

文 献

- 1) Carroll, K.K. and Hamilton, R.M.G. : *J. Food Sci.*, **40**, 18 (1975)
- 2) Kritchevsky, D. : *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **56**, 135 (1979)
- 3) Gibney, M.J. : *Proc. Nutr. Soc.*, **41**, 19 (1982)
- 4) 菅野道廣 : 化学と生物, **20**, 155 (1982)
- 5) Descovich, G.C. and Lenzi, S. eds. : *Soy Protein and the Prevention of Atherosclerosis*, (1982), MTP Press (Lancaster)
- 6) Gibney, M.J. and Kritchevsky, D. eds. : *Animal and Vegetable Proteins in Lipid Metabolism and Atherosclerosis* (1983), Alan R. Liss (New York)
- 7) Terpstra, A.H.M., Hermus, R.J.J. and West, C.E. : *World Rev. Nutr. Dietetics*, **42**, 1 (1983)
- 8) 菅野道廣 : 米・大豆と魚 (藤巻正生, 井上五郎, 田中武彦編), 100 (1984), 光生館 (東京)
- 9) Nagata, Y., Imaizumi, K. and Sugano, M. : *Br. J. Nutr.*, **44**, 113 (1980)
- 10) Nagata, Y., Tanaka, K. and Sugano, M. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **27**, 583 (1981)
- 11) Terpstra, A.H.M., Tintelen, G. van and West, C.E. : *Atherosclerosis*, **42**, 85 (1982)
- 12) Beynen, A.C., Terpstra, A.H.M., West, C.E. and Tintelen, G. van : *Nutr. Rep. Int.*, **28**, 363 (1983)
- 13) Eklund, A. and Sjoblom, L. : *Biochim. Biophys. Acta*, **877**, 127 (1986)
- 14) Weinans, G.J.B. and Beynen, A.C. : *Nutr. Rep. Int.*, **28**, 1017 (1983)
- 15) Sarwar, G., Botting, H.G. and Peace, R.W. : *Nutr. Rep. Int.*, **26**, 907 (1982)
- 16) Sirtori, C.R., Agradi, E., Conti, N., Mantero, O. and Gatti, E. : *Lancet*, **1**, 275 (1977)
- 17) Carroll, K.K., Giovannetti, P.M., Huff, M.W., Roberts, D.C.K. and Wolfe, B.M. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**, 1312 (1978)
- 18) Sirtori, C.R., Gatti, E., Mantero, O., Conti, F., Agradi, E., Tremoli, E., Sirtori, M., Fraterrigo, L., Tavazzi, L. and Kritchevsky, D. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**, 1645 (1979)
- 19) Nosedà, G., Fragiaco, C., Bosia, C., Ramelli, F. and Sirtori, C.R. : *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **109**, 1852 (1979)
- 20) Descovich, G.C., Ceredi, C., Gaddi, A., Benassi, M.S., Mannino, G., Colombo, L., Cattin, L., Fontana, G., Senin, U., Mannarino, E., Caruzzo, C., Bertelli, E., Fragiaco, C., Nosedà, G., Sirtori, M. and Sirtori, C.R. : *Lancet*, **ii**, 709 (1980)
- 21) Schwandt, P., Richter, W.O. and Weisweiler, P. : *Atherosclerosis*, **40**, 371 (1981)
- 22) Wolfe, B.M., Giovannetti, P.M., Cheng, D.C.H., Roberts, D.C.K. and Carroll, K.K. : *Nutr. Rep. Int.*, **24**, 1187 (1981)
- 23) Goldberg, A.P., Lim, A., Kolar, J.B., Grundhauser, J.J., Steinke, F.H. and Schonfeld, G. : *Atherosclerosis*, **43**, 355 (1982)
- 24) Fumagalli, R., Soleri, L., Farina, R., Musanti, R., Mantero, O., Nosedà, G., Gatti, E. and Sirtori, C.R. : *Atherosclerosis*, **43**, 341 (1982)
- 25) Verrillo, A., Teresa, A. de, Giarrusso, P.C. and Rocca, S.L. : *Bull. Mol. Biol. Med.*, **8**, 193 (1983)
- 26) Verrillo, A., Teresa, A. de, Giarrusso, P.C. and Rocca, S.L. : *Atherosclerosis*, **54**, 321 (1985)
- 27) Sanchez, A., Horning, M.C., Shavlik, G.W., Wingeleth, D.C. and Hubbard, R.W. : *Nutr. Rep. Int.*, **32**, 1047 (1985)
- 28) Peociatini, F., Cefis, M., Lazzaroni, A., Panse, P. and Cerri, B. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **5**, 199 (1985)
- 29) Sirtori, C.R., Dentone, C.Z., Sirtori, M., Gatti, E., Descovich, G., Gaddi, A., Cattin, L., DaCol, P.G., Senin, U., Mannarino, E., Avellone, G.,

- Colombo, L., Fragiaco, C., Nosedà, G. and Lenzi, S. : *Ann. Nutr. Metab.*, **29**, 348 (1985)
- 30) Holmes, W.L., Rubel, G.B. and Hood, S.S. : *Atherosclerosis*, **36**, 379 (1980)
- 31) Shorey, R.L., Bazan, B., Lo, G.S. and Steinke, F.H. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1769 (1981)
- 32) Raaij, M.A. van, Katan, M.B., Hautvast, J.G.A.J. and Hermus, R.J.J. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1261 (1981)
- 33) Raaij, M.A. van, Katan, M.B., West, C.E. and Hautvast, J.G.A.J. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 925 (1982)
- 34) Grundy, S.M. and Abrams, J.J. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **38**, 245 (1983)
- 35) Sacks, F.M., Breslow, J.L., Wood, P.G. and Kass, E.H. : *J. Lipid Res.*, **24**, 1012 (1983)
- 36) Huff, M.W., Giovannetti, P.M. and Wolfe, B.M. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**, 888 (1984)
- 37) Wiebe, S.L., Bruce, V.M. and McDonald, B.E. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**, 982 (1984)
- 38) Wolfe, B.M. and Giovannetti, P.M. : *Nutr. Rep. Int.*, **32**, 1057 (1985)
- 39) Giovannetti, P.M., Carroll, K.K. and Wolfe, B.M. : *Nutr. Res.*, **6**, 609 (1986)
- 40) Barth, C.A., Pfeuffer, M. and Hahn, G. : *Ann. Nutr. Metab.*, **28**, 137 (1984)
- 41) Terpstra, A.H.M., Woodward, C.J.H., West, C.E. and Boven, H.G. van : *Br. J. Nutr.*, **47**, 213 (1982)
- 42) Terpstra, A.H.M., West, C.E., Fennis, J.T.C.M., Schouten, J.A. and Veen, E.A. van der : *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**, 1 (1984)
- 43) Beynen, A.C. and Katan, M.B. : *Nutr. Rep. Int.*, **29**, 1369 (1984)
- 44) Huff, M.W., Roberts, D.C.K. and Carroll, K.K. : *Atherosclerosis*, **41**, 327 (1982)
- 45) West, C.E., Deuring, K., Schutte, J.B. and Terpstra, A.H.M. : *J. Nutr.*, **112**, 1287 (1982)
- 46) Terpstra, A.H.M., Deuring, K. and West, C.E. : *Nutr. Rep. Int.*, **26**, 389 (1982)
- 47) Huff, M.W. and Carroll, K.K. : *J. Lipid Res.*, **21**, 546 (1980)
- 48) Pathirana, C., Gibney, M.J. and Taylor, T.G. : *Br. J. Nutr.*, **46**, 421 (1981)
- 49) Nagata, Y., Ishiwaki, N. and Sugano, M. : *J. Nutr.*, **112**, 1614 (1982)
- 50) Cohn, J.S., Kimpton, W.G. and Nestel, P.J. : *Atherosclerosis*, **52**, 219 (1984)
- 51) Beynen, A.C., Winnubst, E.N.W. and West, C.E. : *Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelkd.*, **49**, 43 (1983)
- 52) Yashiro, A. and Sugano, M. : *J. Fac. Agric., Kyushu Univ.*, **31**, 87 (1987)
- 53) Tanaka, C. and Nozaki, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **29**, 439 (1983)
- 54) Tanaka, C., Watanuki, M. and Nozaki, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **29**, 447 (1983)
- 55) Sauiter, A., Dieng, K., Flament, C., Doucet, S., Suquet, J.P. and Lemonnier, D. : *Br. J. Nutr.*, **49**, 313 (1983)
- 56) Sugano, M., Ishiwaki, N. and Nakashima, K. : *Ann. Nutr. Metab.*, **28**, 192 (1984)
- 57) Tanaka, K., Imaizumi, K. and Sugano, M. : *J. Nutr.*, **113**, 1388 (1983)
- 58) Vahouny, G.V., Chalcarz, W., Satchithanandam, S., Adamson, I., Klurfeld, D.M. and Kritchevsky, D. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**, 1156 (1984)
- 59) Oku, H., Ide, T. and Sugano, M. : *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 1545 (1986)
- 60) Thatcher, C.D., Jacobson, N.L., Young, J.W. and Richard, M.J. : *Nutr. Res.*, **4**, 1013 (1984)
- 61) Vahouny, G.V., Adamson, I., Chalcarz, W., Satchithanandam, S., Muesing, R., Klurfeld, D.M., Tepper, S.A., Sanghvi, A. and Kritchevsky, D. : *Atherosclerosis*, **56**, 127 (1985)
- 62) Tanaka, K., Aso, B. and Sugano, M. : *J. Nutr.*, **114**, 26 (1984)
- 63) Beynen, A.C., West, C.E., Kuyvenhoven, M.W., Visser, J.J., Shouten, J.A. and Zutphen, L.F.M. van : *Nutr. Rep. Int.*, **31**, 869 (1985)
- 64) Bosisio, E., Ghiselli, G.C., Nienle, M.G., Galli, G. and Sirtori, C.R. : *J. Steroid Biochem.*, **14**, 1201 (1981)
- 65) Sugano, M., Tanaka, K. and Ide, T. : *J. Nutr.*, **112**, 855 (1982)
- 66) Pfeuffer, M. and Barth, C.A. : *Ann. Nutr. Metab.*, **30**, 281 (1986)
- 67) Chao, Y.S., Yamin, T.T. and Alberts, A.W. : *J. Biol. Chem.*, **257**, 3623 (1982)
- 68) Chao, Y.S., Yamin, T.T. and Alberts, A.W. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**, 3983 (1982)
- 69) Sirtori, C.R., Galli, G., Lovati, M.R., Carrara, P., Bosisio, E. and Kieule, M.G. : *J. Nutr.*, **114**, 1493 (1984)
- 70) Lovati, M.R., Allievi, L. and Sirtori, C.R. : *Atherosclerosis*, **56**, 243 (1985)
- 71) Cohn, J.S. and Nestel, P.J. : *Atherosclerosis*, **56**, 247 (1985)
- 72) Kroon, P.A., Hand, K.M., Huff, J.W. and Alberts, A.W. : *Atherosclerosis*, **44**, 41 (1982)
- 73) Gibney, M.J. : *Atherosclerosis*, **47**, 263 (1983)
- 74) Park, M.S.C. and Liepa, G. : *J. Nutr.*, **112**, 1982 (1982)
- 75) Terpstra, A.H.M., Tintelen, G. van and West, C.E. : *Ann. Nutr. Metab.*, **27**, 132 (1983)
- 76) Terpstra, A.H.M., Tintelen, G. van and West, C.E. : *J. Nutr.*, **112**, 810 (1982)
- 77) Lefevre, M. and Schneeman, B.D. : *J. Nutr.*, **114**, 768 (1984)
- 78) Roberts, D.C.K., Stalmach, M.E., Khakil, M.W., Hutchinson, J.C. and Carroll, K.K. : *Can. J. Biochem.*, **59**, 642 (1981)
- 79) Scholz, K.E., Beynen, A.C. and West, C.E. : *Z. Ernährungswiss. Suppl.*, **22**, 85 (1983)
- 80) Aviram, M., Brook, G.J., Mokady, S., Diukman, R., Vogel, B. and Cogan, V. : *Nutr. Rep. Int.*, **26**, 569 (1982)
- 81) Hezberg, G.R. and Rogerson, M. : *Br. J. Nutr.*, **52**, 131 (1984)
- 82) Iritani, N., Nagashima, K., Fukuda, H., Katsurada, A. and Tanaka, T. : *J. Nutr.*, **116**, 190 (1986)
- 83) Sanchez, A., Horning, M.C. and Wingeleth, D.C. : *Nutr. Rep. Int.*, **28**, 497 (1983)
- 84) Nagata, Y., Tanaka, K. and Sugano, M. : *Br. J. Nutr.*, **45**, 233 (1981)
- 85) Huff, M.W., Hamilton, R.M.G. and Carroll, K.K. : *Atherosclerosis*, **28**, 187 (1977)
- 86) Huff, M.W. and Carroll, K.K. : *J. Nutr.*, **110**, 1676 (1980)
- 87) Hermus, R.J.J., West, C.E. and Weerden, E.J.

- van : *J. Nutr.*, 113, 618 (1983)
- 88) Beynen, A.C., Sofferer, A.E.M.F. and West, C.E. : *Nutr. Rep. Int.*, 27, 647 (1983)
  - 89) Jacques, H., Deshaies, Y. and Savoie, L. : *Atherosclerosis*, 61, 89 (1986)
  - 90) Leszczynski, D.E. and Kummerow, F.A. : *Experientia*, 38, 266 (1982)
  - 91) Kritchevsky, D., Tepper, S.A., Czarnecki, S.K., Mueller, M.A. and Klurfeld, D.M. : Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis (Nosedá, G., Fragiaco, R. and Paoletti, R., eds.), 275 (1982), Elsevier Biomedical Press B.V. (Amsterdam)
  - 92) Sugano, M., Ishiwaki, N., Nagata, Y. and Imaizumi, K. : *Br. J. Nutr.*, 48, 221 (1982)
  - 93) 沖田卓雄, 菅野道廣 : 栄養と食糧, 32, 297 (1979)
  - 94) Kritchevsky, D., Tepper, S.A., Czarnecki, S.K. and Klurfeld, D.M. : *Atherosclerosis*, 41, 429 (1982)
  - 95) Balogun, E.A., Balogun, O.O. and Odutuga, A.A. : *IRCS Med. Sci.*, 10, 643 (1982)
  - 96) Huang, Y.S., Cunnane, S.C. and Horrobin, D.F. : *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 181, 399 (1986)
  - 97) Terpstra, A.H.M., Harkes, L. and Veen, F.H. van der : *Lipids*, 16, 114 (1981)
  - 98) Sugiyama, K., Kushima, Y. and Muramatsu, K. : *Agric. Biol. Chem.*, 48, 2897 (1984)
  - 99) Serouge, C. and Rukaj, A. : *Ann. Nutr. Metab.*, 27, 386 (1983)
  - 100) Serouge, C., Ferezon, J. and Rukaj, A. : *Ann. Nutr. Metab.*, 28, 311 (1984)
  - 101) Yagasaki, K., Aoki, T. and Funabiki, R. : *Nutr. Rep. Int.*, 34, 59 (1986)
  - 102) Temler, R.S., Dormond, C.A. and Simon, E. : *Nutr. Rep. Int.*, 28, 253 (1983)
  - 103) Katan, M.B., Vroomen, L.H.M. and Hermus, R.J.J. : *Atherosclerosis*, 43, 381 (1982)
  - 104) Sugiyama, K., Ozawa, M. and Muramatsu, K. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 31, 121 (1985)
  - 105) Sugiyama, K., Kushima, Y. and Muramatsu, K. : *Agric. Biol. Chem.*, 49, 3455 (1985)
  - 106) Lefevre, M. and Schneeman, B.O. : *Nutr. Rep. Int.*, 28, 1369 (1983)
  - 107) Bassat, M. and Mokady, S. : *Br. J. Nutr.*, 53, 25 (1985)
  - 108) Sugano, M. : Animal and Vegetable Proteins in Lipid Metabolism and Atherosclerosis (Gibney, M.J. and Kritchevsky, D., eds.), 51 (1983), Alan R. Liss (New York)
  - 109) Redgrave, T.G. : *Atherosclerosis*, 52, 349 (1984)
  - 110) Kirschenman, S.G. and Schneeman, B.O. : *J. Food Sci.*, 47, 714 (1982)
  - 111) West, C.E., Beynen, A.C., Scholz, K.E., Terpstra, A.H.M., Schutte, J.B., Deuring, K. and Gils, L.G.H. van : *J. Nutr.*, 114, 17 (1984)
  - 112) Beynen, A.C., West, C.E., Tintelen, G. van, Gils, L.G.M. van and Meer, R. van der : *Nutr. Rep. Int.*, 32, 325 (1985)
  - 113) Roszkowski, W.R., Kuyvenhoven, M.W., West, C.E., Hoogenboom, L.A.P., vos, R.M.E. and Meer, R. van der : Cholesterol Metabolism in Health and Disease (Beynen, A.C., Geelen, M.J.H., Katan, M.B. and Schouten, J.A., eds.), 137 (1985), Ponsen & Looijen (Wageningen)
  - 114) Scholz, K.E., Beynen, A.C. and West, C.E. : *Atherosclerosis*, 44, 85 (1982)
  - 115) Beynen, A.C., Scholz, K.E., Zutphen, L.F.M. van and West, C.E. : *J. Nutr.*, 113, 1204 (1983)
  - 116) Beynen, A.C., West, C.E., Kuyvenhoven, M.W., Visser, J.J., Schouten, J.A. and Zutphen, L.F.M. van : *Nutr. Rep. Int.*, 31, 869 (1985)
  - 117) Meer, R. van der : *Atherosclerosis*, 49, 339 (1983)
  - 118) Meer, R. van der, Vries, H. de, West, C.E. and Waard, H. de : *Atherosclerosis*, 56, 139 (1985)
  - 119) Renaud, S., Ciavatti, M., Thevenon, S. and Ripoll, J.P. : *Atherosclerosis*, 47, 187 (1983)
  - 120) Meer, R. van der, Schoniugh, R. and Vries, H. de : Cholesterol Metabolism in Health and Disease (Beynen, A.C., Geelen, M.J.H., Katan, M.B. and Schouten, J.A., eds.), 151 (1985), Ponsen & Looijen (Wageningen)
  - 121) Samman, S. and Roberts, D.C.K. : *Atherosclerosis*, 52, 347 (1984)
  - 122) Meer, R. van der and Vries, H.T. de : *Biochem. J.*, 229, 265 (1985)
  - 123) 菅野道廣, 今泉勝己 : コレステロール, 122 (1986), 三共出版 (東京)
  - 124) McComb, R.B., Bowes, G.M., Jr. and Posen, G. : Alkaline Phosphatase, 81 (1979), Plenum Press (New York)
  - 125) Sklan, D., Budowski, J. and Hurwitz, S. : *Biochim. Biophys. Acta*, 573, 31 (1979)
  - 126) Sklan, D. : *J. Nutr.*, 110, 989 (1980)
  - 127) Roy, D.M. and Schneeman, B.O. : *J. Nutr.*, 111, 878 (1981)
  - 128) Woodward, C.J.H. and Carroll, K.K. : *Biochem. J.*, 54, 355 (1985)
  - 129) Yashiro, A., Oda, S. and Sugano, M. : *J. Nutr.*, 115, 1325 (1985)
  - 130) Scholz, K.E., Kinder, E., Hagemeister, H. and Barth, C.A. : *Z. Ernährungswiss. Suppl.*, 24, 158 (1985)
  - 131) Iwami, K., Sakakibara, K. and Ibuki, F. : *Agric. Biol. Chem.*, 50, 1217 (1986)
  - 132) 杉浦純子, 森山龍一, 牧野志雄 : 日本農芸化学会昭和61年度大会講演要旨集, 549 (1986)
  - 133) Woodward, C.J.H. and West, C.E. : *Proc. Nutr. Soc.*, 43, 63 A (1983)
  - 134) Okita, T. and Sugano, M. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 27, 379 (1981)
  - 135) Sarwar, G., Botting, H.G. and Peace, R.W. : *Nutr. Rep. Int.*, 26, 907 (1982)
  - 136) Grimble, R.F. : *Ann. Nutr. Metab.*, 25, 221 (1981)
  - 137) Nosedá, G. and Fragiaco, C. : Diet and Drugs in Atherosclerosis (Nosedá, G., Lewis, B. and Paoletti, R., eds.), 61 (1980), Raven Press (New York)
  - 138) Nosedá, G., Fragiaco, C., Gatti, E., Descovich, G. and Sirtori, C.R. : *Pharmacol. Res. Commun.*, 14, 867 (1982)
  - 139) Beynen, A.C., Meer, R. van der and West, C.E. : *Atherosclerosis*, 60, 291 (1986)