総 説

各種栄養素の摂取とコレステロール代謝

今 泉 勝 己

九州大学農学部食糧化学工学科

Dietary Regulation of Cholesterol Metabolism

Katsumi IMAIZUMI

*Department of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture,
Kyushu University, Fukuoka 812-81*

J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci., **50**, 391~395 (1997)

Increased levels of serum cholesterol (CHO) are associated with a risk of coronary artery disease. The beneficial effect of various dietary components on hypercholesterolemia and atherosclerosis was reviewed based on our animal experiments. Exogenously hypercholesterolemic (ExHC) rats, a strain susceptible to dietary CHO, show increased secretion of β -very-low-density lipoproteins (VLDL) and reduced uptake of lipoproteins by the liver. Exposure of ExHC rats to a high-cholesterol diet in early life exerted a long-lasting effect leading to transient suppression of hypercholesterolemia in later life. Dietary polyunsaturated fats, particularly those containing docosahexaenoic acid (DHA), were effective in lowering serum lipid levels in comparison with saturated fats, but stearic acid-containing fats were less hypercholesterolemic because they interrupted the intestinal absorption of CHO. The hypocholesterolemic action of dietary phosphatidylethanolamine was attributed to the ethanolamine constituent, which prevented methylation of the phospholipid to phosphatidylcholine in primary cultured hepatocytes, consequently leading to suppression of VLDL-CHO secretion. Soybean protein and DHA were found to be beneficial for reducing atherosclerosis in both ExHC rats and apo E-deficient mice.

Key Words atherosclerosis, exogenously hypercholesterolemic rats, fats, phosphatidylethanolamine, soybean protein.

(Received August 28, 1997)

1. はじめに

動物体内のコレステロールがステロイドホルモンや胆汁酸の前駆体であること、生体膜の主要な構成成分であることなどに加えて、受精や発生と関係しているタンパク質 (Hedgehog protein) と共有結合し動物の胚形成に係わっていることが報告された¹⁾。一方で、コレステロールが有するこれら生理機能の破綻は高コレステロール血症の一端を担っている。虚血性心疾患の危険因子である高コレステロール血症を抑制することは栄養学分野の重要な課題である。本稿では、食品成分と高コレステロール血症、その発症機作および動脈硬化との関係について、筆者らの知見を中心に述べる。

2. 高コレステロール血症ラット

同じ種であっても食事コレステロールに易応答性を示す場合とそうでない場合とがある²⁾。筆者らは Sprague-Dawley (SD) 系のラットから分離・確立された ExHC (exogenously hypercholesterolemic) ラット³⁾を用いて高コレステロール血症発症機構を追究している。通常の SD 系ラットを高コレステロール血症にするためには食事に胆汁酸を添加する必要があるが、ExHC ラットはそれを添加されなくても高コレステロール血症を呈し (Fig. 1)⁴⁾、コレステロールエステルに富む極低密度リポタンパク質 (β -VLDL) を血中に蓄積する。食事コレステロールに高応答性のウサギ、サル、ラットではその吸収亢進が高コレステロール血症の原因になっているが⁵⁾、ExHC ラットの場合はコレステロール吸収の亢進は見られない⁶⁾。このラットの高コレステロール血症

† 本総説は平成9年度学会賞の受賞の対象となったものである。

〒812-81 福岡市東区箱崎 6-10-1

Fig. 1. Effect of the dietary cholesterol level on the concentration of serum cholesterol.

Rats were fed cholesterol-containing diet for 7 days. Values are means $\pm$ SE for 5 rats. *Significantly different from SD rats at $p < 0.05$.

Fig. 2. Accumulation of triacylglycerols and cholesterol in the serum $d < 1.006$ and $d > 1.006$ g/ml lipoproteins after Triton administration.

Data are expressed as means $\pm$ SE for 5 rats per group. (A) triacylglycerols in $d < 1.006$ g/ml; (B) cholesterol in $d < 1.006$ g/ml; (C) cholesterol in $d > 1.006$ g/ml. *Values in ExHC rats (●) are significantly different from the corresponding values in SD rats (○) at $p < 0.05$.

は、肝臓からの β -VLDL の分泌亢進 (Fig. 2) と、肝臓での異化系の抑制に基づいていた^{4)~6)}。実際、 $[^{125}\text{I}]$ で標識した β -VLDL の代謝を *in vivo* や初代培養肝細胞

系で調べると ExHC ラットでは異化の抑制が観察され、低密度リポタンパク質 (LDL) の mRNA レベルも低下していた。

肝臓にキロミクロンとして輸送された食事のコレステロールは、一般に、アシル CoA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) の作用でエステル化され血清リポタンパク質として分泌されたり、あるいは、胆汁酸やコレステロールとして胆汁中へ排出される。高コレステロール食によって、ExHC ラットの ACAT 活性は SD ラットのそれよりも強く誘導された⁶⁾。一方、胆汁酸合成の律速酵素であるコレステロール-7 α -ヒドロキシラーゼの活性とその mRNA レベルは ExHC ラットでむしろ増加した。しかし、胆汁酸の排泄量とは連動していなかった。これらの結果は、ExHC ラットのコレステロール代謝関連酵素は食事コレステロールによって容易に upregulation を受けることを示している。

3. コレステロールの代謝的メモリー

分化、発育途上にある動物の神経系や免疫系はいわゆる刷り込み効果 (imprinting) として保持され、成熟期の動物のこれらの機能に大きな影響を及ぼす。栄養素の摂取は代謝系にも持続的な影響をもたらすことが予想されるがその実態は不明であった⁷⁾。そこで筆者らは、早期離乳 ExHC ラットの胆汁酸排泄系をコレステロール食あるいはイオン交換樹脂を含む食事で活性化させ、成熟期でのコレステロール代謝を調べた。その結果、離乳期に高コレステロール環境に晒されたラットでは血清コレステロールの上昇が軽度であり、コレステロール-7 α -ヒドロキシラーゼ活性の亢進が見いだされた (Fig. 3)⁸⁾。

Fig. 3. Changes of serum cholesterol concentration in ExHC rats.

Each point shows means $\pm$ SE for 5~7 rats per group. *Values in cholesterol-fed rats in leary life (●) are significantly different from the corresponding values in control rats (○) at $p < 0.05$.

Table 1. Chemical composition of interesterified fats.

Fatty acid	Lauric acid fat	Myristic acid fat	Palmitic acid fat	Stearic acid fat
Fatty acid composition (mol/100 mol)				
12:0	51.5	0.1	0	0
14:0	0.1	48.6	0.9	0.2
16:0	2.6	3.1	48.9	5.5
18:0	1.7	1.7	2.3	40.1
18:1	26.0	27.2	28.9	31.3
18:2	17.4	19.2	18.7	22.7
18:3	0.7	0.1	0.3	0.2
Molecular species (g/100 g)				
SSS	15.1	10.6	13.9	n.d.
SC ₁₈ S+C ₁₈ SS	39.5	34.6	34.6	n.d.
SC ₁₈ C ₁₈ +C ₁₈ SC ₁₈	34.4	37.6	34.3	n.d.
C ₁₈ C ₁₈ C ₁₈	11.4	17.4	15.3	n.d.

S, saturated fatty acids; C₁₈, fatty acids with chain-length 18 such as stearic, oleic and linoleic acids. n.d., not determined.

一方、イオン交換樹脂を与えた場合にはこのような効果は観察されなかった⁹⁾。コレステロール代謝の刷り込み機構は、母乳中のコレステロールの生理的意義やコレステロールワクチン¹⁰⁾との関連で興味深い。

4. トリグリセリド型の脂肪酸とコレステロール代謝

食事脂肪が血清のコレステロール濃度に影響することは良く知られている¹¹⁾¹²⁾。多くの場合、飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸の効果が比較されてきた。一方、Hegstedらの食事脂肪酸からの予測式では、飽和脂肪酸の種類によって血清コレステロールに対する影響が異なることが指摘されていた¹³⁾。筆者らは、炭素数が12, 14, 16, 18の飽和脂肪酸を含むランダムエステル交換油を調製し (Table 1), 飽和脂肪酸の血清コレステロール濃度に及ぼす影響をラット¹⁴⁾¹⁵⁾やハムスター¹⁶⁾で検討した。ハムスターの血清 LDL 濃度はラットよりも大であり、ヒトとほぼ類似してアポ B のみから構成される¹⁶⁾。ステアリン酸型交換油 (18:0) は、他の交換油と比較してハムスターでは降血清コレステロール的であり、^[125I] 標識 LDL の異化を亢進させた (Fig. 4)。このようなステアリン酸型交換油の効果は、コレステロール吸収系を抑制することによって異化系を upregulation するためである。なお、魚油に含まれるイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸¹⁷⁾¹⁸⁾ およびアラキドン酸¹⁹⁾ などの長鎖多価不飽和脂肪酸の血清コレステロール低下作用は主として肝臓からの VLDL の分泌低下に基づく。

5. リン脂質とコレステロール代謝

市販の大豆リン脂質標品には各種のリン脂質が含まれる。特にホスファチジルコリン (PC) とホスファチジルエタノールアミン (PE) が多い²⁰⁾²¹⁾。これらリン脂質の降コレステロール作用について検討したところ、PE

Fig. 4. Disappearance of ^[125I]-labeled LDL in plasma in hamsters fed cholesterol-containing diets. Each point shows mean values for 4 experiments.

L, lauric acid fat; M, myristic acid fat; P, palmitic acid fat; S, stearic acid fat. FCR, fractional catabolic rate. ^a^bDifferent superscript letters are significantly different at $p < 0.05$.

で強い作用が見いだされた (Fig. 5)²²⁾。PE の効果は構成塩基であるエタノールアミンに基づいていた^{23)~26)}。PE を含むリン脂質は小腸でのキロミクロンの粒子系を増加させるため²¹⁾ その異化を亢進させることや²⁷⁾、高密度リポタンパク質 (HDL) の代謝回転を亢進させ、末梢からのコレステロールの引き抜きに有効であること²⁸⁾²⁹⁾が見いだされた。PC のコリンはリンパ系で輸送されるが、PE のエタノールアミンは、門脈系で直接肝臓に輸送され、エタノールアミンリン酸塩として貯蔵された²⁴⁾²⁶⁾。初代培養肝細胞に添加したエタノールアミンはセリンやグリセロールからの PC の合成を抑制したことから、PE のメチル化による PC の形成が抑制されるため VLDL の分泌が抑制され、ひいてはコレステロールの低下がもたらされたと推定した (Fig. 6)²⁵⁾。なお、PE は Δ^6 -不飽和化酵素の活性を抑制し、リノール酸のアラ

Fig. 5. Concentration of serum cholesterol in rats fed phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine and their constituent bases.

Rats were fed phospholipid- or its constituent base-containing diet. Values are means $\pm$ SE for 5~6 rats per group. ^{a,b}Different superscript letters are significantly different at $p < 0.05$.

キドン酸への変換を抑制する作用があることから²⁵⁾, 脂肪酸の代謝を介してコレステロール代謝に影響する可能性もある。

6. 食事タンパク質、脂肪と動脈硬化

血清コレステロールの上昇のみでは動脈硬化は惹起されない。ExHC ラットの血清コレステロール濃度を 2,000 mg/dl に上昇させても初期病変である脂肪斑しか形成されない³⁰⁾。動脈での過酸化反応や炎症反応の併発が病変発症に必要である³¹⁾。そこで、動脈にカルシウム沈着を惹起した ExHC ラットや遺伝子工学的に創出されたマウス³²⁾を用いて食事と動脈硬化との関係について検討した。

Fig. 7. Cross sections in the ascending aorta prepared from casein-fed rats and stained with von Kossa stain.

The internal elastic lamina is indicated by an arrow, under which calcium deposition is seen as indicated by the black area. Magnification is 300.

大豆タンパク質は動物性のタンパク質と比較して血清コレステロールの上昇を抑制し²²⁾³⁴⁾, 動脈硬化を予防する作用があると信じられているが、実験的な証拠は少ない。そこで、ExHC ラットにあらかじめ高ビタミンDを投与して高カルシウム血症を惹起させ、次いで高コレステロール血症を惹起させ動脈硬化を引き起こした (Fig. 7)³⁵⁾。この場合、中膜の石灰化が原因となり内膜の肥厚や脂肪の沈着が誘発された (Fig. 8)。6 カ月間大豆タンパク質とカゼインを含む純化食を与えて、動脈硬化の程度を比較したところ、大豆タンパク質で動脈硬化の抑制が認められた。次いで、動脈硬化病変の進展がヒトに類似しているアポE欠損マウス³²⁾を用いて両タンパク質の影響を調べたところ、大豆タンパク質で病変の軽減が認められた³⁶⁾³⁷⁾。両動物の場合とも血清コレステロール濃度の差は大きくないことから、タンパク質は動脈壁に

Fig. 6. Effect of ethanolamine on the incorporation of radioactive precursors into very low density lipoproteins and phosphatidylcholine in the medium of primary cultured hepatocytes.

Values are means $\pm$ SE for 5 separate experiments. *Values in ethanolamine-supplemented hepatocytes are significantly different from the corresponding values in unsupplemented ones at $p < 0.05$.

Fig. 8. Intimal thickness in the thoracic aorta of casein-fed, soybean protein-fed, and normal rats.

The thoracic aorta was separated into 7 parts. Values are means $\pm$ SE for 7 rats per group. The numbers from 1 to 7 cores. ^{abc}Different superscript letters are significantly different at $p < 0.05$.

直接作用し、病変発生に影響すると推定した。なお、大豆とカゼインでは、病変発症あるいは抑制に係わるホモシスチン、グルタチオン、一酸化窒素などを生じるメチオニン、シスチン、アルギニンの含量が大きく異なる³⁶⁾³⁷⁾。

EPA や DHA はリノール酸よりも血清コレステロールやトリグリセリドの低下作用が強いが¹⁷⁾、ExHC ラットを用いてこれら脂肪酸の抗動脈硬化作用を調べると、血小板の凝集抑制能や抗動脈硬化作用は DHA で EPA よりも大きい傾向にあった³⁸⁾。

卒業論文実験のとき以来脂質の研究にご指導をいただいた九州大学名誉教授菅野道廣先生に深甚の謝意を表します。ご支援をいただいた九州大学農学部食糧化学工学科栄養化学教室の多くの卒業生に心から感謝します。

文 献

- Porter, J.A., Young, K.E. and Beachy, P.A.: *Science*, **274**, 255 (1966)
- Beynen, A.C., Katan, M.B. and Van Zutphen, L.F. M.: *Adv. Lipid Res.*, **22**, 115 (1987)
- Imai, Y. and Matsumura, H.: *Atherosclerosis*, **18**, 59 (1973)
- Imaizumi, K., Nagatomi, A., Sato, M., Tominaga, A. and Sugano, M.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1123**, 101 (1992)
- Sakono, M., Mori, H., Nagao, K., Sato, M., Ikeda, I., Yamamoto, K. and Imaizumi, K.: *Com. Biochem. Physiol.*, **113B**, 803 (1996)
- Nagao, K., Sakono, M., Sakurai, H., Sato, M. and Imaizumi, K.: *Com. Biochem. Physiol.* in press (1977)
- Reiser, R. and Sidelman, Z.: *J. Nutr.*, **102**, 1009 (1972)
- Lu, Y.-F., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **35**, 463 (1989)
- Lu, Y.-F., Imaizumi, K., Murakami, J. and Sugano, M.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **36**, 131 (1990)
- Bailey, J.M.: *Science*, **264**, 1067 (1994)
- Sugano, M. and Imaizumi, K.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 1034S (1991)
- Imaizumi, K. and Sugano, M.: *Nutr. Res.*, **12**, Suppl. 1, S85 (1992)
- Hegsted, D.M., McGandy, R.B., Meyers, M.L. and Stare, F.J.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **17**, 281 (1965)
- Abe, K., Imaizumi, K., and Sugano, M.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 247 (1993)
- Sakono, M., Takagi, H., Sonoki, H., Yoshida, H., Iwamoto, M., Ikeda, I. and Imaizumi, K.: *Nutr. Res.*, **17**, 1131 (1997)
- Imaizumi, K., Abe, K., Kuroiwa, C. and Sugano, M.: *J. Nutr.*, **123**, 1693 (1993)
- Ikeda, I., Wakamatsu, K., Inayoshi, Y., Imaizumi, K., Sugano, M. and Yazawa, K.: *J. Nutr.*, **124**, 1898 (1994)
- Yoshida, H., Kumamaru, J., Mawatari, M., Ikeda, I., Imaizumi, K., Tsuji, H. and Seto, A.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1293 (1996)
- Ikeda, I., Mitsui, K. and Imaizumi, K.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 541 (1996)
- Imaizumi, K., Murata, M. and Sugano, M.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **28**, 265 (1982)
- Imaizumi, K., Murata, M. and Sugano, M.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **28**, 281 (1982)
- Imaizumi, K., Mawatari, K., Murata, M., Ikeda, I. and Sugano, M.: *J. Nutr.*, **113**, 2403 (1983)
- Murata, M., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *J. Nutr.*, **112**, 1805 (1982)
- Ikeda, I., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *Biochim. Biophys. Acta*, **921**, 245 (1987)
- Imaizumi, K., Murata, M., Sakono, M., Mawatari, K. and Sugano, M.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1005**, 253 (1989)
- Imaizumi, K., Sekihara, K. and Sugano, M.: *J. Nutr. Biochem.*, **2**, 251 (1991)
- Imaizumi, K., Havel, R.J., Fainaru, M. and Vigne, J.-L.: *J. Lipid Res.*, **19**, 1038 (1978)
- Murata, M., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *J. Nutr.*, **115**, 994 (1985)
- Murata, M., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *J. Nutr.*, **113**, 1708 (1983)
- Imai, Y., Matsumura, H., Shino, A., Oka, K. and Suzuki, Z.: *Atherosclerosis*, **28**, 453 (1977)
- Ross, R.: *Nature*, **362**, 801 (1990)
- Zhang, S.H., Redick, R.L., Piedrahita, J.A. and Maeda, N.: *Science*, **258**, 468 (1992)
- Nagata, Y., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *Br. J. Nutr.*, **44**, 113 (1980)
- Tanaka, K., Imaizumi, K. and Sugano, M.: *J. Nutr.*, **113**, 1388 (1983)
- Sakono, M., Fukuyama, T., Ni, W.H., Nagao, K., Ju, H.-R., Sato, M., Sakata, K., Iwamoto, H. and Imaizumi, K.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 514 (1997)
- 菅野昌信, 福山俊彦, 俣 偉華, 今泉勝己: 大豆たん白質研究会誌, **17**, 114 (1996)
- 菅野昌信, 福山俊彦, 俣 偉華, 今泉勝己: 必須アミノ酸研究, **148**, 48 (1997)
- Yosef, A., Shibata, K., Ikeda, I. and Imaizumi, K.: 第 51 回日本栄養・食糧学会西日本支部大会要旨集 (1997)

(1997 年 8 月 28 日受理)