植物ステロールとその類縁化合物の生理機能

Physiological Functions of Plant Sterols and the Related Compounds

池田郁男

東北大学大学院農学研究科
〒981-8555
仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1

Ikuo IKEDA

Graduate School of Agricultural Science, Tohoku
University
1-1 Tsutsumidori-Amemiyamachi, Aoba-ku, Sendai,
Miyagi, 981-8555, JAPAN

論文要旨：植物ステロールや植物スタノールは、血清 LDL-コレステロール濃度低下作用を有する。これらの有効量は、0.7 ~ 2g/日程度である。植物ステロール/スタノールは、小腸内腔で胆汁酸ミセルに溶解することにより、相対的にコレステロールの溶解を減少させ、コレステロール吸収を阻害すると考えられる。植物ステロール/スタノールは吸収率が低く体内に蓄積せず、きわめて安全性が高い。これまで、上記摂取レベルでは副作用は観察されていない。1.5g/日以上での摂取で、血清 β -カロテンや α -トコフェロール濃度が減少する場合があるが、これらビタミンが不足することはない。これらのことから、植物ステロール/スタノールは動脈硬化症予防に有効で、安全な食品素材と考えられる。

Abstract: Dietary plant sterols and stanols reduce LDL-cholesterol concentration through inhibition of intestinal absorption of cholesterol. Their effective doses are 0.7 ~ 2 g/day. Plant sterols/stanols are solubilized in the bile salt micelle and hence, relatively decrease micellar solubility of cholesterol. This may be the major cause to inhibit cholesterol absorption. Absorption and deposition of plant sterols/stanols are low and no side-effect was observed. In some higher doses, concentrations of serum β -carotene and α -tocopherol can be reduced. However, deficiency of these vitamins has never been reported. In conclusion, plant sterols/stanols are thought to prevent atherosclerosis and to be safe dietary components.

Key words: plant sterol, plant stanol, cholesterol, phytosterone, β -carotene

1 はじめに

自然界には、多様なステロールおよびその類縁化合物が存在するが、大きくは動物性のコレステロールおよび植物性の植物ステロールに分類できる。コレステロールは単一の化合物であるが、植物ステロールには多くの種類がある (Fig. 1)。一般的な植物に普通に見られる主要な植物ステロールは、カンペステロール、スティグマステロールおよびシトステロールである。また、これらの飽和型であるカンペスタノールやシトスタノールは比較的普通に検出されるが、ステロールに比べると量的には

極めて少ない。植物ステロールは単一の化合物として存在することは稀で、通常はいくつかのステロールの混合物として存在する。植物ステロールは植物性食品や植物油に含まれるため、ヒトは日常的に 300 mg 前後を摂取しており、この量はコレステロール摂取量に匹敵する。植物ステロールは栄養素ではなく、必ずしも摂取する必要はない物質であるが、約 50 年前から血清コレステロール濃度低下作用が知られ、利用されてきた^{1,2)}。また、植物スタノールは著者を含む菅野のグループによりその有効性が初めて明らかにされたが^{3,4)}、植物ステロールの水素添加により製造される。本総説では、植物ステロールおよびその類縁化合物の血清コレステロール濃度低下作用やその他の生理機能について概説する。

連絡者：池田郁男
E-mail: iikeda@biochem.tohoku.ac.jp

2 血清コレステロール濃度低下作用

2.1 LDL-コレステロール低下作用

植物ステロールおよびその飽和型である植物スタノールを経口的に摂取すると、3週間程度で血清コレステロール濃度が低下することは多くの臨床試験で確認されている^{1,2)}。この低下はLDL-コレステロール濃度の低下であり、HDL-コレステロールはほとんど変化しない。次項で述べるが、この作用は小腸からのコレステロール吸収阻害に起因する。植物ステロール/スタノール投与量とLDL-コレステロールの低下の程度はTable 1に示す²⁾。このデータは欧米での56のヒト試験をまとめたものであり、有効投与量の下限は0.7~0.8 g/日程度であるが^{1,2)}、1.5~2 g/日の摂取でより明確な効果が得られる。われわれは日常的に植物ステロールを摂取していることから、有効投与量は日常摂取量の多少により変動すると考えられる。

2万人以上を対象としたイギリスでの疫学調査では、日常的に食事から摂取する植物ステロール量と血清コレ

ステロール濃度には負の相関があることが報告された⁵⁾。植物ステロール摂取量を5段階に分けた時、摂取量が最も高いグループ(382~749 mg/日)では、最も低いグループ(215 mg/日以下)よりも、LDL-コレステロール濃度が男性で5.4 mg/dl、女性で5.0 mg/dl低かった。植物ステロール摂取量が多いグループでは、総エネルギー摂取量、総脂肪摂取量、飽和、多価不飽和およびモノ不飽和脂肪酸摂取量、コレステロール摂取量、食物繊維摂取量がいずれも高かったことから、結果の解釈には注意が必要であるが、植物ステロール摂取は少量でもLDL-コレステロールを下げる一要因となることが示唆される。

長期投与試験も多くはないが行われている。植物スタノール1.8 g/日を1年間続けた場合、LDL-コレステロール濃度は8.5%低下した⁶⁾。一方、植物ステロール1.6 g/日、1年間摂取の場合は、5.9%の低下が観察されている⁷⁾。これらの結果から、植物ステロール/スタノールの効果には持続性があることが示唆される。

ヒト試験に用いられる植物ステロールの多くは大豆ステロールであり、シトステロール53~56%、カンペステロール20~23%、スティグマステロール17~21%程度を含む混合物である。さらに、その他の植物油由来の植物ステロールも用いられており、使用される植物ステロールの組成は試験ごとに異なる。実験動物の試験では、各種植物ステロールの有効性には違いが認められることから、ステロール組成の違いは有効性に影響する可能性がある。しかし、ヒトでは、組成の異なる植物ステロール間の直接的比較はほとんど行われていない。

植物ステロール/スタノール含有食品の多くは、これらを脂肪酸エステルとして利用している。遊離型の植物ステロール/スタノールが油にそれほど溶解しないのに対して、エステル型はある程度溶けることから、マーガリンや植物油に添加することが容易となり、食品への応用が広がる。現在では、ヨーグルト、ドレッシング、さらには、ジュースなど飲料に添加した商品が開発されている。なお、すでに述べた植物ステロール/スタノールの有効量は、植物ステロール/スタノールとしての正味

Fig. 1 コレステロールおよび植物ステロール、植物ステノールの化学構造

Table 1 植物ステロールおよびスタノール摂取量とLDL-コレステロール濃度低下の割合

投与量 (g/日)	試験数	LDL-コレステロール低下率 (%) (95%信頼区間)
0.7-1.1	8	6.7 (4.9-8.6)
1.5-1.9	13	8.5 (7.0-10.1)
2.0-2.4	14	8.9 (7.4-10.5)
≥2.5	21	11.3 (10.2-12.3)

文献 2)

の量であり、エステル型の量ではない。エステル型になると、量的には多く必要である。

先に述べたようにヒト試験に利用される植物ステロールは、供給量の点から大豆由来が多く、通常は主にシトステロール、カンペステロールおよびスティグマステロールを含有する。海藻に含まれるフコステロール⁸⁾や、米に由来するジメチルステロールであるシクロアルタノール、24-メチレンシクロアルタノールを含む植物ステロール⁹⁾は通常の植物ステロールよりも効果が弱いことが報告されている (Fig. 1)。

2.2 植物ステロールと植物スタノール

われわれはラットやウサギを用いて、植物ステロールよりも植物スタノールは血清コレステロール濃度低下作用が強いことを示した^{3,4)}。ヒト試験は主にエステル型で行われているが、多くの臨床試験を総合すると、植物スタノールエステルは、植物ステロールエステルとほぼ同等の効果と考えられている²⁾。しかし、ヒト試験において植物スタノールエステルと植物ステロールエステルとの直接比較は少ないため、十分検証されているとはいえない。家族性高コレステロール血症の子供へのシトステロールおよびシトスタノールの投与試験では、シトスタノールの方が血清コレステロール低下への有効性が高かった¹⁰⁾。しかし、並行した投与試験ではなく、投与量も両者で異なるなど、定量的比較は困難である。O'Neillらは、いくつかの臨床試験を検証し、植物ステロールエステルと植物スタノールエステルは1カ月程度の摂取では同等のLDL-コレステロール低下作用を示すが、2カ月前後の摂取では、植物ステロールエステル摂取の場合、効果が弱まると考えた¹¹⁾。そこで実際にヒト試験を行い、植物スタノールエステルと植物ステロールエステルの効果を調べたところ、1.6 g/日の摂取で1カ月目までは両者は同等の血清コレステロール低下作用を示したが、2カ月目では、植物ステロールエステルでは、1カ月目よりも上昇が見られ、一方、植物スタノールエステルではさらなる低下が認められた。植物ステロールエステル摂取群では、血中植物ステロールが増加し、胆汁酸合成の指標である7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (7 α OHC) が低下した。一方、植物スタノールエステル摂取群では、血中植物ステロールは減少し、7 α OHCは変化しなかった。これらのことから、著者らは、体内に取り込まれた植物ステロールがコレステロールからの胆汁酸合成を抑制することで、血清コレステロール低下作用が弱められていることを示唆した¹¹⁾。この点に関しては、他のヒト試験や実験動物等で確認されている訳ではなく、さらなる研究を必要とする。

2.3 遊離型とエステル型

遊離型とエステル型はどちらが有効性が高いのであろうか？ヒト試験では遊離型とエステル型を直接比較した例は少ない。しかしながら、それぞれ単独で行った試験を総合すると、遊離型とエステル型ではほぼ同等の効果を持つと考えられる。0.7 g/日のシトステロールあるいはシトスタノール、あるいは0.8 g/日のシトスタノールエステルのヒト投与試験では、シトステロールおよびシトスタノールエステルでは血清コレステロールの低下が観察されたが、シトスタノールでは低下が認められなかったという報告がある¹²⁾。コレステロール吸収率の低下も前者では観察されたが、シトスタノール摂取では認められなかった。この試験では、投与量が有効性が見られる最低レベルであり、血清コレステロール濃度低下作用はそれほど顕著に見られた訳ではないので、普遍的な結果とは思われない。遊離型とエステル型で効果に違いがある可能性については、3.3で議論する。

2.4 植物ステロールとコレステロール生合成阻害剤の併用効果

植物ステロール/スタノールとコレステロール生合成阻害剤との併用効果は、いくつかの報告がある。生合成阻害剤を摂取しているヒトに植物ステロール/スタノールエステルを与えると、さらに7~20%程度の血清コレステロール濃度低下作用が得られることが報告されている^{2,13)}。コレステロール生合成阻害剤にさらに植物ステロール/スタノールを投与する被検者は、かなり血清コレステロール濃度の高い家族性高コレステロール血症患者である場合が多く、これらの試験での投与量は、2~5.1 g/日と多めである。植物ステロール/スタノールはコレステロール吸収を阻害することから、体内へのコレステロールの流入が減少するが、代償的に肝臓ではコレステロール生合成が活性化される²⁾。そのため、植物ステロール/スタノールの血清コレステロール低下作用は弱められる。コレステロール生合成阻害剤はこの活性化を抑えることから、植物ステロールとの併用は有効性を高めると考えられる。

2.5 動脈硬化抑制作用

われわれは、高コレステロール食摂取に伴うウサギの大動脈のアテローム形成をシトスタノールとシトステロールは抑制し、シトスタノールがより有効であることを示した⁴⁾。マウス、ウサギ、ハムスターにおいて、植物ステロール/スタノールは、動脈への脂質の蓄積を抑制することが報告されている²⁾。ヒトにおいて動脈硬化性心疾患の発症に及ぼす植物ステロール/スタノール投与の影響を調べた研究は今のところない。しかし、コレステロール生合成阻害剤を用いた試験では、LDLコレ

ステロールの10%の低下は、5年間で動脈硬化性心疾患の発症を12~20%低下させることが示されており、植物ステロール/スタノールの場合も同様の改善を期待できると考えられる。

3 血清コレステロール濃度低下作用のメカニズム

3.1 胆汁酸ミセルへのコレステロール溶解阻害作用

植物ステロール/スタノールを摂取すると糞便へのコレステロール排泄量が増加する^{2,3)}。コレステロールを胃内投与したラットの胸管リンパへ吸収されるコレステロール量は、コレステロールと同時に植物ステロールを与えると減少することから、植物ステロールがコレステロール吸収を低下させることは間違いない¹⁴⁾。小腸内腔に存在するコレステロールは主に、食事、胆汁および小腸脱落細胞由来であり、一部はコレステロールエステルとして存在する。コレステロールは食事由来のトリアシルグリセロール、リン脂質およびそれらの加水分解物、さらには胆汁に含まれるリン脂質や胆汁酸と共にエマルションを形成する。コレステロールエステルは膵液のコレステロールエステラーゼにより遊離型コレステロールと脂肪酸に加水分解される。遊離型コレステロールはリン脂質、リゾリン脂質、脂肪酸、モノアシルグリセロールなどと共に胆汁酸混合ミセルを形成し溶解する。コレステロール吸収にとって、ミセルへの溶解は必須と考えられている。ミセルは直径5 nm程度の粒子であり、小腸上皮細胞表面を覆う不攪拌水層 (unstirred water layer) を通過し、細胞表層の微絨毛へ到達することができる。ミセルは、微絨毛膜を通過できないため、コレステロールは単分子としてミセルから離れ、膜へと取り込まれると考えられている。膜への取り込みは、以前は濃度勾配依存の単純拡散によると考えられてきた。最近、Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1) というたんぱく質が見いだされ、これをノックアウトしたマウスでは、コレステロールや植物ステロール吸収が半減することが示された¹⁵⁾。また、ATP-binding cassette transporter G5 (ABCG5) あるいは ATP-binding cassette transporter G8 (ABCG8) はヘテロダイマーで小腸上皮細胞および肝臓に発現しており、植物ステロールやコレステロールを小腸上皮細胞から小腸内腔へ、肝臓から胆汁へと排泄し、吸収や体内蓄積を抑制すると考えられている¹⁵⁾。ABCG5/ABCG8をノックアウトすると、これらステロールの吸収は増加する。取り込まれたコレステロールは約90%がアシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) によりエステル化され、カイロミクロンへ組み込まれるが、コレステロールエステルはカイロミクロンのコア (中心) 部分へ、コレステ

ロールは表層へと取り込まれる。カイロミクロンは小腸上皮細胞から分泌され、リンパを経由して、血流へ入る。

われわれは、*in vitro* で植物ステロールはコレステロールと同様に胆汁酸ミセルに溶解し、コレステロールの溶解を相対的に減少させることを見いだした^{14,16)}。また、植物ステロールとコレステロールを摂取したラットの腸内容物から取り出した胆汁酸ミセル中のコレステロール量は、コレステロールのみ摂取した場合に比べ減少しており、*in vitro* での結果が裏付けられた¹⁶⁾。この時、ミセルコレステロールの減少分は植物ステロールで置きかえられていた。ラットの試験で、小腸粘膜へ吸収されるコレステロールの量およびリンパへ流入するコレステロールの量は、植物ステロールによるコレステロールのミセル溶解低下と同程度に起こった^{14,16)}。一方、胆汁酸ミセルに溶解した植物ステロールはミセルから小腸粘膜へのコレステロールの取り込みに影響しなかった¹⁶⁾。さらに、植物ステロールは ACAT 活性に影響しなかったことから¹⁴⁾、小腸上皮細胞内でコレステロールのエステル化を阻害し、吸収を抑制することはないと考えられた。これらの結果を総合してわれわれは、コレステロールのミセル溶解の制限が、植物ステロールによるコレステロール吸収抑制の主因であると結論した¹⁷⁾。

ミセル溶解性の制限以外の作用機構を指摘する報告もある。ABCG5/ABCG8はLiver X receptor (LXR) α の標的遺伝子である。LXR α のリガンドとして酸化コレステロールが知られている。植物ステロールは化学構造がコレステロールに類似しており、多量摂取した場合、吸収された植物ステロールが酸化植物ステロールとなり、LXR α を刺激し、ABCG5/ABCG8の発現を亢進して、コレステロール吸収を低下させる可能性が指摘された¹⁸⁾。しかし、これは培養細胞のみの試験に基づいたものである。マウスを用いた試験では、植物ステロール/スタノール摂取はABCG5/ABCG8の発現に影響しなかった¹⁹⁾。たとえ多量に摂取しても植物ステロールの体内量は、コレステロールに比較して極めて微量である。したがって、生成する酸化植物ステロールの量も微量と考えられる。このことから、酸化植物ステロールがLXR α のリガンドになると仮定しても、かなり強力な活性を持たない限り、実質的にリガンド活性を発揮するとは考えにくい。

3.2 植物ステロールと植物スタノールのコレステロール吸収に及ぼす影響

ラットでの試験で高コレステロール食にシトステロールあるいはシトスタノールを添加した時、糞便へのコレステロール排泄量は、シトスタノール投与で高くなる³⁾。

Heinemann らは、ヒトを用いて、小腸灌流法でシトステロールとシトスタノールのコレステロール吸収への影響を調べ、シトステロールは50%、シトスタノールは85%阻害することを認め、シトスタノールの方が有効であることを示唆した²⁰⁾。小腸内容物中の胆汁酸ミセルへのコレステロール溶解量は、シトスタノール摂取の場合にシトステロールよりも強い低下傾向を示した²¹⁾。このように、コレステロール吸収を調べた試験では、植物スタノールのほうが植物ステロールよりも有効性が高いことを示唆している。にもかかわらず、すでに述べたように植物ステロール/スタノールの血清コレステロール濃度低下作用はほぼ同等と認識されている。このような矛盾が何に起因するのかは明らかではないが、両者の有効性を比較するためには、植物ステロールおよび植物スタノールを直接比較検討する厳密なヒト試験が必要であろう。

3.3 植物ステロール/スタノールエステルと遊離型の効果の違い

植物ステロール/スタノールエステルは胆汁酸ミセルにほとんど溶解しないため、遊離型に加水分解される必要がある。これに関与する酵素は、おそらく膵液中のコレステロールエステラーゼ（コレステロールエステル加水分解酵素）である。したがって、エステル型が小腸内腔で速やかに加水分解されるかどうかはその有効性を左右するように思われる。もし加水分解が遅れば、遊離型のほうが有効性は高いかもしれない。一方で、エステル型は油にかなり溶解する。油に溶解したエステル型は周囲の油の加水分解に伴って自身も加水分解されることから、エマルションになりやすく、胆汁酸ミセルへ溶解しやすいように思われる。遊離型の場合は、油への溶解性が低いことから、エマルションになりにくく、胆汁酸ミセルへの溶解が低い可能性が考えられる。このように遊離型とエステル型には一長一短がある。すでに述べたが、ヒト試験では両者に明確な違いはないことから、長所と短所が相殺して、同様の有効性を示しているのかもしれない。ヒトを用いた試験で、植物ステロールとして2.2 g/日を与えた時、遊離型とエステル型でコレステロール吸収抑制作用に差はなかった²²⁾。また、ハムスターの試験でも、コレステロール吸収阻害に対して遊離型とエステル型で差は認められていない²³⁾。一方、われわれのラット試験では、植物ステロールのオレイン酸エステルは、遊離型よりも有効性が低かった（未発表）。このように、いくらか矛盾した報告が見られる原因は明らかではないが、動物種によりコレステロールエステラーゼの活性に違いがある可能性などが考えられる。なお、ハムスターの試験で、植物ステロールのステアリン

酸エステルがコレステロール吸収を顕著に阻害したとする報告があるが²⁴⁾、この試験では食餌に5%と多量添加しており、植物ステロールの効果というよりは、難消化性の食物繊維的な作用が起こったと推測される。

4 植物ステロールの安全性

4.1 体内の植物ステロール/スタノールの影響

植物スタノールは、食品への応用が開始されてからすでに11年、植物ステロールは8年が過ぎているが、副作用や毒性は報告されていない。また、多量投与した実験動物においても同様である。したがって、植物ステロール/スタノールはきわめて安全性の高い機能性成分と考えられる。しかし、いくらかの懸念材料がないわけではない。

植物ステロールは難吸収性であり、比較的吸収率の高いカンペステロールでも、吸収率は10%程度であり、シトステロールは5%前後と見積もられる²⁾。また、植物ステロールはほとんど体内には検出されず、通常は血清で2 mg/dl を越すことはなく²⁾、1 mg/dl を越すことも稀である。植物ステロールを摂取すると血清植物ステロール量は増加するが、摂取量に依存するものの、通常の2倍を越すことはない。なお、血清中ではカンペステロールとシトステロールが主に検出され、カンペステロールのほうが多い。これは、カンペステロールのほうが吸収率が高いことによる。一方、植物スタノールは植物ステロールよりもさらに吸収率が低く1%程度であり、血清中では植物ステロールの1/10以下となる。また、植物スタノールは植物ステロールの吸収も抑制することから、植物スタノール摂取では、血中植物ステロール量が減少する²⁾。

稀な遺伝的疾患である植物ステロール血症（phytosterolemia）では、体内に植物ステロールが蓄積し、血清総植物ステロール濃度は数十 mg/dl に達する²⁵⁾。この疾患患者では植物ステロールの吸収率が高く、胆汁への排泄率が低い。これらの患者では、ABCG 5あるいはABCG 8に変異があることが知られている。ABCG 5/ABCG 8の変異に伴う機能低下は、小腸および肝臓からの植物ステロール排泄能を低下させることから、体内に植物ステロールが蓄積すると考えられている。高植物ステロール血症患者はしばしば動脈硬化性心疾患を発症する。しかし、これらの疾患患者では血清コレステロール濃度は正常な場合が多いことから、体内の植物ステロール濃度が高いことが動脈硬化症の原因の一つである可能性が考えられる²⁾。このことから、植物ステロールエステルを摂取して血中で増加する植物ステロールが、動脈硬化症発症に影響する可能性が指摘されている²⁶⁾。

しかし、血中植物ステロール濃度と心臓血管系疾患の間に関連があるかどうかは、一貫したデータはなく、結論は得られていない²⁷⁾。血中植物ステロール濃度の上昇を問題視する研究者らは、植物スタノールの優位性を強調している。すなわち、植物スタノール摂取では、血清コレステロール濃度低下作用は植物ステロールと同様であるが、植物ステロールの吸収が阻害され、血中植物ステロール濃度が低下する。このことから、植物スタノールのほうがより安全性が高いことを示唆している。

植物ステロールの吸収は、単純拡散および NPC1L1 による取り込みおよび ABCG5/ABCG8 による排出のバランスによると考えられる。Igel らは、植物ステロールはコレステロール同様小腸上皮細胞へ取り込まれ、その大部分が ABCG5/ABCG8 により排出されるとした²⁸⁾。しかし、われわれは、植物ステロールは胆汁酸ミセルに対する親和性が強いので、モノマーとして放出されにくく、吸収率が低いことを示唆した²⁹⁾。もし植物ステロールが一旦小腸上皮細胞へ取り込まれ、その後排泄されるといった状況が連続的に起こっているならば、小腸上皮細胞内での植物ステロール濃度は常に高くなるはずである。しかし、小腸上皮細胞内で吸収された植物ステロールがコレステロールと同程度に高くなることは観察されない^{16, 28)}。したがって、少なくとも、植物ステロールがコレステロールと同程度に小腸上皮細胞へ取り込まれるとは考えられない。われわれは、ラットを用いた研究結果から、植物ステロールが小腸上皮細胞へ取り込まれる量はきわめて少ないと考えているが^{30, 31)}、ABCG5/ABCG8 による植物ステロール排泄量がどの程度かは、今後の研究を待たねばならない。

4.2 脂溶性ビタミン低下作用

植物ステロール/スタノール摂取により、血清の脂溶性ビタミンの減少が観察される場合がある。このような低下が観察されるのは、投与量が 1.5 g/日以上の場合が多い²⁾。とくに、 α -トコフェロールと β -カロテンの低下が問題視される。一方、レチノール (ビタミン A) やビタミン D は減少しない。 α -トコフェロールや β -カロテンは血清中では主に LDL と共に運ばれることから、植物ステロール/スタノール摂取で LDL-コレステロールが低下すると、これらもまた減少する可能性がある。LDL-コレステロールの低下を考慮して計算すると、 α -トコフェロールはほぼ LDL-コレステロール濃度に比例して低下するが、 β -カロテンは LDL-コレステロールの低下以上の減少が見られる²⁾。しかし、 β -カロテンから生成するレチノールの血中濃度は植物ステロール摂取で減少しない。 β -カロテンは吸収される際に、必要に応じて加水分解されレチノールに転換される。したがって、

血中の β -カロテンはレチノールの貯蔵体と考えられ、その減少が直接レチノール不足につながるとは考えにくい。しかし、ビタミン A が不足しているヒトでは問題を生じる可能性がある。

ヒトに植物ステロールとして 2.2 g/日の遊離型およびエステル型および β -カロテンあるいは α -トコフェロールを与えた時、血中に出現するこれらビタミンの量は両者とも植物ステロール摂取で低下した²²⁾。ラット試験では、植物ステロールの摂取により血中、肝臓の α -トコフェロール濃度の減少が報告された³²⁾。これらの報告は、 α -トコフェロールおよび β -カロテン共に植物ステロール摂取により吸収が抑制されることを強く示唆している。その機構として、植物ステロール/スタノールは胆汁酸ミセルへの β -カロテンの溶解を低下させることが報告されているが¹⁸⁾、十分な研究はない。

5 その他の生理作用

5.1 前立腺肥大抑制作用

20 年以上前から、ヒトにおいて植物ステロールを摂取すると前立腺肥大症状が改善するという報告がある²⁾。臨床的改善としては、尿流量の増加と残尿量の減少である。しかし、改善効果が認められた研究では、投与量は 60 mg/日程度であり、日常摂取している植物ステロール量よりもかなり少ない。このような少量で改善作用が認められる理由は今のところ明らかではない。

5.2 がん細胞増殖抑制作用

マウスおよび培養がん細胞において、植物ステロールが大腸がん細胞増殖を抑制するといういくつかの報告がある²⁾。しかし、その機構は明らかとなっていない。また、ヒトでの前向き研究では、植物ステロール摂取量と大腸および直腸がんの間に相関は認められていない³³⁾。

5.3 植物ステノンの生理作用

植物ステロールの酸化物である植物ステノンは、ある種の植物に含まれており、また、植物ステロールの摂取により、腸内微生物によっても合成される。鈴木は、コレステロールの酸化物であるコレスト-4-エン-3-オンはマウスの摂食を抑制し、内臓脂肪を低下させる作用を持つことを示した³⁴⁾。さらに種々の植物ステノンをラットに与え、いくつかの植物ステノンで効果を認めた。われわれは、カンペスト-5-エン-3-オン (カンペステノン, Fig. 1) をラットに与え影響を調べたところ、成長抑制、腹腔内脂肪蓄積抑制、血清および肝臓トリアシルグリセロール濃度低下作用を認めた³⁵⁾。肝臓の β -酸化系酵素の活性および mRNA 発現は著しく上昇し、エネルギー消費量は増加した。一方、肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性および mRNA は、リンゴ酸酵素を除いて、低下した。

さらに、カンペステノンは peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α のリガンド活性があることが明らかとなり、そのために β 酸化系酵素の発現が上昇したと考えられた。また、sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1 mRNA の発現は低下したことから、これが原因で脂肪酸生合成系酵素の発現が低下したと考えられた。リンゴ酸酵素発現のプロモーター領域には PPAR α および SREBP-1 に対する応答領域が両方存在する。おそらく、PPAR α による発現誘導が SREBP-1 よりも強かったため、リンゴ酸酵素の発現は上昇したと考えられた。肝臓灌流法を用いて調べたところ、カンペステノンを摂取したラット肝臓では、ケトン体産生が亢進し、トリアシルグリセロールとコレステロールの肝臓からの分泌は低下した³⁶⁾。また、カンペステノンには、植物ステロール同様コレステロール吸収阻害作用があった³⁵⁾。このように、植物ステロールの水酸基がケト形に変わることによって、通常の植物ステロール様の作用に加えて、内臓脂肪抑制作用が発現することが明らかとなった。ヒトでの試験は行われておらず、また、カンペステノンの体内代謝などが十分には明らかとなっていないが、ヒトでも内臓脂肪蓄積予防に有効である可能性がある。

6 おわりに

日本では植物ステロールは血清コレステロール濃度を穏やかに低下させる食品素材として広く利用されている。一方、植物スタノールは特定保健用食品の認可を受けた商品はあるが、市販はされていない。植物ステロール／スタノールには医薬品のような劇的な作用はないが、安全性がきわめて高いことが利点である。日本人は今後も動脈硬化症由来の心疾患が増加する可能性が高い。植物ステロール／スタノールは心疾患を予防する一助となる理想的な食品素材ということが出来る。

文 献

- 1) 齋藤慎一郎, 池田郁男, 菅野道廣, 日本栄養・食糧学会誌, 55 (3), 177-89 (2002).
- 2) M.B. Katan, S.M. Grundy, P. Jones *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 78, 965-78 (2003).
- 3) S.W. Andersson, J. Skinner, L. Ellegård *et al.*, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 58, 1378-85 (2004).
- 4) T.A. Miettinen, P. Puska, H. Gylling *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 333, 1308-12 (1995).
- 5) H.F. Hendriks, E.J. Brink, G.W. Meijer *et al.*, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 681-92 (2003).
- 6) T. Kaneda & K. Arai, *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, 30, 589-93 (1964).
- 7) M.N. Vissers, P.L. Zock, G.W. Meijer *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 72, 1510-5 (2000).
- 8) M. Sugano, H. Morioka & I. Ikeda, *J. Nutr.*, 107, 2011-9 (1977).
- 9) I. Ikeda, A. Kawasaki, K. Samezima *et al.*, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 27, 243-51 (1981).
- 10) M. Becker, D. Staab & K.V. Bergmann, *J. Pediatr.*, 122, 292-6 (1993).
- 11) F.H. O'Neill, T.A.B. Sanders & G.R. Thompson, *Am. J. Cardiol.*, 96 (suppl), 29 D-36 D (2005).
- 12) T.A. Miettinen & H. Vanhanen, *Atheroscler.*, 105, 217-26 (1994).
- 13) G.R. Thompson, *Am. J. Cardiol.*, 96 (suppl), 37 D-39 D (2005).
- 14) I. Ikeda, K. Tanaka, M. Sugano *et al.*, *J. Lipid Res.*, 29, 1573-82 (1988).
- 15) F. Lammert & D.Q.H. Wang, *Gastroent.*, 129, 718-34 (2005).
- 16) I. Ikeda & M. Sugano, *Biochim. Biophys. Acta*, 732, 651-8 (1983).
- 17) 池田郁男, 日本農芸化学会誌, 65 (12), 1729-34 (1991).
- 18) J. Plat, J.A. Nichols & R.P. Mensink, *J. Lipid Res.*, 46, 2468-76 (2005).
- 19) T. Plösch, J.K. Kruit, V.W. Bloks *et al.*, *J. Nutr.*, 136, 2135-40 (2006).
- 20) T. Heinemann, G.A. Kullak-Ublick, B. Pietruck *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40 (suppl.1), S 59-S 63 (1991).
- 21) I. Ikeda, Y. Tanabe & M. Sugano, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 35, 361-9 (1989).
- 22) M. Richelle, M. Enslin, C. Hager *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 80, 171-7 (2004).
- 23) G.W. Meijre, M.A.J.J. Bressers, W.A. de Groot *et al.*, *Lipids*, 38, 713-21 (2003).
- 24) H.E. Rasmussen, D.M. Guderian Jr., C.A. Wray *et al.*, *J. Nutr.*, 136, 2722-7 (2006).
- 25) T. Sudhop, D. Lütjohann, K. von Bergmann, *Pharmacol. Therapeu.*, 105, 333-41 (2005).
- 26) T.A. Miettinen & H. Gylling, *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeu.*, 44, 247-50 (2006).
- 27) Y.M. Chan, K.A. Varady, Y. Lin *et al.*, *Nutr. Rev.*, 64, 385-402 (2006).
- 28) M. Igel, U. Giesa, D. Lütjohann, *et al.*, *J. Lipid Res.*, 44, 533-8 (2003).
- 29) I. Ikeda, K. Tanaka, M. Sugano *et al.*, *J. Lipid Res.*, 29, 1583-91 (1988).
- 30) T. Hamada, H. Goto, T. Yamahira *et al.*, *Lipids*, 41, 551-6 (2006).
- 31) T. Hamada, N. Egashira, S. Nishizono *et al.*, *Lipids*, 42, 241-8 (2007).
- 32) K. Nagao, M. Sato, M. Takenaka *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65, 371-7 (2001).
- 33) A.L. Nomen, H.A.M. Brants, L.E. Voorrips *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 74, 141-8 (2001).
- 34) K. Suzuki, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 39, 537-43 (1993).
- 35) I. Ikeda, R. Konno, T. Shimizu *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1760, 800-7 (2006).
- 36) S. Tamaru, Y. Suzuki, M. Sakono *et al.*, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 52, 127-33 (2006).