

日常摂取栄養素の HDL に及ぼす影響

新潟大学医学部公衆衛生学教室 豊嶋英明

Effects of daily ingested nutrients on serum levels
of high-density lipoprotein constituents

Hideaki TOYOSHIMA

Department of Public Health, Niigata University School of Medicine

To investigate the effects of daily ingested nutrients on serum levels of HDL constituents, daily food intake were measured for three consecutive days and serum levels of HDL-cholesterol and apolipoproteins A-I (apo A-I) and A-II (apo A-II) were determined in 48 subjects living in a local community.

Although serum HDL-cholesterol, apo A-I, and apo A-II levels had the significant negative correlations with the amount of carbohydrate ingested, the apo A-I had the highest correlation. When the intake of nutrients were expressed with the sufficiency rate (amount ingested/amount recommended), which were adjusted for differences in individual sex, age, bodily constitution and work load, HDL-cholesterol lost the significant correlation with carbohydrates while apo A-I and apo A-II still retained or increased it. Excessive intake of carbohydrates has been known to accelerate the catabolism of HDL. In our study, it was shown that the increase of daily carbohydrate intake within a normal range also decreased serum apo A-I and A-II levels.

Keys words: apolipoprotein A-I and A-II, HDL-cholesterol, daily intake of carbohydrate, sufficiency rate.

アポリポ蛋白 A-I, A-II, HDL コレステロール, 日常糖摂取量, 充足率.

はじめに

粥状動脈硬化症にもとづく疾患, 例えば心筋梗塞の発生には, 血中のコレステロールが原因として重要な役割を果たしていることはよく知られている。血液中にはコレステロール, 中性脂肪, 磷脂質などの脂質はタンパク質と結合したり蛋白の微粒子として存在している。リ

ポ蛋白は化学組成の違いから生ずる比重の差により, 超低比重リポ蛋白 (VLDL) 低比重リポ蛋白 (LDL), 高比重リポ蛋白 (HDL) 等に分けられる。本稿では, HDL に関する知見の要約と, 我々が行った日常摂取栄養素と HDL 濃度の関係をみた研究成績の紹介を行う。

Reprint requests to: Hideaki Toyoshima,
Department of Public Health,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City 951, Japan

印刷請求先: 〒951 新潟市旭町通り1番町
新潟大学医学部公衆衛生学教室 豊嶋英明

動脈硬化性疾患における HDL の 予防的役割

1975年、G.J.Miller と N.E.Miller¹⁾ が、体内コレステロール蓄積量は血漿 HDL の減少に伴って増加し、血漿総コレステロール又は他のリポ蛋白の濃度には依存しないと発表し、Glomset の仮説、即ち、HDL は末梢組織からコレステロールを取り込み、肝臓へ転送して異化される、との仮説を支持した。更に、虚血性心疾患患者、あるいはそれを生じやすい状況、即ち、高コレステロール血症、高中性脂肪血症等において、HDL コレステロール（以下 HDLC と略す）は低下している旨を紹介した。この発表が契機となって、HDL に関する臨床的、疫学的報告が盛んになされるようになり、動脈硬化性疾患に対する HDL の protective factor、又は negative risk factor としての役割がはっきりしてきた。

一例を上げると、Framingham study における Gordonら²⁾ の報告がある。49才から82才までの約2,800名の男女を、1969年から4年間追跡し、虚血性心疾患の発生頻度と HDLC、LDL コレステロール、総コレステロール、中性脂肪の各血漿濃度との関係を観察した報告である。それによると、心筋梗塞の発生率は HDLC 濃度と最も強い負の相関を示し、この年齢範囲では HDLC が脂質の中では最も有力な negative risk factor であった。LDL コレステロールも梗塞発生率と正相関を示したが HDLC よりも関係は弱く、総コレステロールは梗塞発生率との間に何ら相関がなかった。中性脂肪は女性においてのみ、他の脂質の状況を考慮に入れない条件下で梗塞発生率と相関を示した。

一方、HDL の構造、機能に関する研究の進歩に伴い、その主要蛋白質であるアポリポ蛋白 A-I と A-II（以下、各々アポ A-I、A-II と略す）が注目を集めるようになった。HDL の外層にある遊離コレステロールと磷脂質の一種であるレシチンが、血中のレシチンコレステロールアシル基転移酵素（LCAT）の作用を受け、その時生じたエステルコレステロールが HDL 粒子の中央へ移る。アポ A-I は LCAT の補酵素として働き、HDL の中のエステルコレステロール含量を高めることに寄与している。外層中に遊離コレステロールの少なくなった HDL へ、末梢組織の細胞表面にある遊離コレステロールが移動することにより、末梢組織から余剰のコレステロールを除去し、細胞膜の本来の性質を保つと推測されている³⁾。

P.J.Nestel と N.E.Miller⁴⁾ は予め放射線標識コレ

ステロールの注入を受けた2人の肥満者において、摂取エネルギー制限7日後の放射線活性は HDL で増加していたにもかかわらず、LDL では増加していなかったことを観察し、HDL が末梢組織からのコレステロールの転送を司ることを証明した。

アポ A-I、A-II の測定が容易になり、臨床あるいは疫学データが集められるようになると、動脈硬化性疾患発生の予測因子として、HDLC よりもアポ蛋白の方が優れているとの報告がなされるようになった。冠動脈造影所見との対比から、その重症度は HDLC では区別が困難であったが、アポ A-I ではきれいに分けられた⁵⁾ とか、50才未満では HDLC とアポ蛋白に、心筋梗塞後生存者群と正常者群の識別能力の差は無かったにもかかわらず、50才以上の群ではアポ A-I の方が HDLC よりも識別能力が高かった⁶⁾、などの報告である。この種の識別にはアポ A-II が優れているとの発表もある。

上記のごとく、HDL 構成成分各々の動脈硬化性疾患発症に対する予測因子、あるいは危険因子としての重要性が認識されるに至った。

HDL と摂取栄養素

この様に重要な HDL を変動させる因子には何があるであろうか。この点については、摂取栄養素との関係がいろいろと調べられている。

Gottoら⁷⁾ のグループは、経口摂取される脂肪酸の影響を検討した。不飽和脂肪酸対飽和脂肪酸の比（P/S）が 0.25 と 4.0 の食事を、5日間ずつ被験者に摂取させた場合、後者は前者に比べて総コレステロール濃度のみならず、HDLC とアポ A-I 濃度をも有意に低下させ、HDL 2/HDL 3 の比を28%低下させることを観察した。アポ A-I の合成速度は26%低下したという。

Blum⁸⁾ らは摂取エネルギーの80%を糖質で補う高糖質食を2週間投与し、HDL 構成成分の変化を観察した。その結果、通常食摂取時に比べ、HDLC とアポ A-I、A-II 濃度は速やかに低下し、これは HDL 亜分画のうち主として HDL 2 の異化亢進がもたされることにより生じたとしている。その他、摂取エネルギー総量、総脂肪量、コレステロール摂取量などの影響についても報告がある。

これらの報告のほとんどが、短期間の食事介入であったり、日本人の日常摂取栄養素量から著しく離れた条件下での観察である。そこで、我々グループは日常摂取量範囲内での栄養素のうち蛋白、脂肪、糖が血清コレステロールとアポ A-I、A-II 濃度に及ぼす影響を検討、

報告した⁹⁾ので、以下その概要を紹介する。

対象と方法

対象は愛知県長久手町住民のうち、昭和59年から翌年5月にかけて、長久手町と愛知医科大学公衆衛生学教室が主催した高脂質血症と高血圧症に対する栄養指導に自主的に参加した48名（男13名、女35名）であり、年令は30才台から60才台にわたった。

各被験者について血清脂質濃度の測定と摂取栄養の調査を行い、両者の間の関係を検討した。採血は overnight fasting 後の翌朝空腹時に行ったが、採血時期は昭和59年5月から10月にわたり、時期別の人数は5月12名、6月13名、7月17名、10月6名であった。一方、栄養調査は9月上旬に行ったため、栄養調査時と採血時期との間には1ヶ月乃至4ヶ月の開きがあるが、日常の栄養摂取傾向と脂質レベルの関係をみるという目的には適している。

血清中の測定項目は、総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、アポ A-I、A-II、並びに高脂血症の型分類のための LDL、VLDL、脂質電気泳動所見などである。

栄養調査は9月初旬の連続3日間、12名の栄養士によって行われた。予め、被験者全員に対して摂取食物の正確な重量を知る重要性を説き、その方法を体得する講習会

を開いた後、各被験者に3日間の摂取記録用紙を配布するとともに秤量器を貸与し、毎日摂取食品品目と摂取量を記録させた。更に、毎翌日に栄養士が各被験者宅を訪問し、前日の食事を聞き取り、記録内容の記入もれを点検し不備な点を改めた。記録用紙を回収後にも、再度点検を行い、最終的に得られた食品重量から、四訂日本食品成分表により3日間の栄養素摂取量を求め、1日当たりの個人の平均摂取量を算出した。

高脂質血症型別の栄養素摂取量、体格、HDL 構成成分濃度の比較

高脂質血症型別の人数分布は正常型：20名、II A 型：4名、II B 型：11名、IV型：13名であった。三大栄養素の1人1日当たりの平均摂取量は、正常者群で蛋白 80.3g、脂肪 57.9g、糖 293.4g であり、II A 型とII B 型群では正常者群と比べて有意差は認められず、IV型群においてのみいずれの栄養素摂取量も有意に高い値を示した（表1）。これはIV型高脂質血症は総エネルギーの過剰摂取に関連していることと一致する成績である。

身長、体重はいずれの型も正常者群に比べて有意差は無かったが、肥満度を表す修正 Broca 指数においてII B 型群のみ正常群に比較して有意に高い値を示した（表1）。

高脂質血症の型別に HDLC とアポ A-I、A-II 濃

表1 正常者と高脂質血症者の間における栄養素摂取量、体格、HDL 構成成分の比較

	平均値 ± 標準偏差			
	正 常	高 脂 質 血 症		
		II A	II B	IV
栄養素摂取量				
蛋白質 (g/日)	80.3±17.3 (20)	70.8±12.7(4)N.S.	78.9±25.2 (11)N.S.	96.3±24.9 (13) *
脂肪 (g/日)	57.9±15.6 (20)	58.0±13.3(4)N.S.	58.3±21.1 (11)N.S.	70.5±25.6 (13) +
糖 (g/日)	293.4±77.9 (20)	277.7±16.0(4)N.S.	272.8±73.9 (11)N.S.	347.7±93.1 (13) +
体 格				
身長 (cm)	155.4± 6.3 (20)	150.1± 5.4(4)N.S.	154.1± 7.2 (11)N.S.	158.3± 9.2 (13)N.S.
体重 (kg)	56.7±11.2 (20)	52.3± 7.5(4)N.S.	62.4±11.8 (11)N.S.	62.0±13.5 (13)N.S.
修正 Broca 指数 (%)	113.6±16.8 (20)	115.7± 6.2(4)N.S.	128.3±16.0 (11) **	118.1±18.6 (13)N.S.
HDL構成成分の血清濃度				
HDL-C # (mg/dl)	56.4± 8.8 (18)	69.9±10.3(4) *	46.8± 8.3 (11) **	40.9± 9.9 (12) ***
アポA-I # (mg/dl)	146.8±14.7 (17)	159.0±12.2(3)N.S.	148.0±18.4 (6)N.S.	144.6±10.6 (10)N.S.
アポA-II # (mg/dl)	32.4± 5.2 (17)	38.7± 3.8(3) +	34.3± 5.0 (6)N.S.	36.2± 5.5 (10) +

N.S. p≥0.1、+ p<0.1、* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001、() 人数

HDL-C：高比重リポ蛋白コレステロール、アポA-I、アポA-II：アポリポ蛋白A-I、A-II。

HDL では3名、アポA-I、アポA-IIでは12名の欠損値あり。

度を比較した結果、HDLC の平均値はⅡA型群で 69.9 mg/dl と、正常群の 56.4mg/dl に比べて有意に高く、高中性脂肪血症を伴うⅡB、Ⅳ型群では各々 46.8mg/dl、40.9mg/dl と有意に低かった(表1)。HDLC には性差が知られているので、男女各々について型別の差を検討した結果、男女ともに同様の成績を得た。一方、アポ A-I の平均値は各型とも正常群の平均値 146.8mg/dl との間に有意差を生じず、アポ A-II のそれはⅡA型群で 38.7mg/dl、Ⅳ型群で 36.2mg/dl と平常群の 32.4 mg/dl に比べて有意に高かった。

以上の成績から、HDLC はアポ A-I、A-II に比べて中性脂肪に対してより強い関係をもつことが示唆される。各々と中性脂肪濃度との相関係数を求めたところ、中性脂肪は HDLC に対して -0.64 ($n=45$) の有意 ($P<0.001$) の負相関を示したが、アポ A-I とアポ A-II に対しては各々 -0.06 , 0.15 と有意の相関を示さなかった。即ち、同じ HDL の構成成分でありながら HDLC とアポ蛋白は中性脂肪の変化に対して必ずしも平行して増減するとは限らない事を意味している。

HDL 構成成分と三大栄養素摂取量の関係

HDLC、アポ A-I、A-II は性、年齢別に分けずに検討したので、性、年齢の及ぼす影響を予め検討した(表2)。その結果、HDLC の平均値は女性で男性より有意に高かったが、アポ A-I、A-II の平均値には有意の性差はなかった。年齢との相関係数は全て有意ではなかった。

1日当たりの三大栄養素摂取量と HDL 構成成分との間の相関関係を見ると(表3、上段)、HDLC は蛋白、糖の摂取量と有意の負相関を示した。アポ A-I、A-II はいずれも糖摂取量のみと有意の負相関を示し、アポ A-I と糖との相関はアポ A-II、HDLC 各々と糖との相関より強かった(表3、上段)。

栄養素の摂取量は、被験者個々の性、年齢、体格、労

作量によって影響を受けるので、HDL 濃度との相関関係がこれら因子により修飾されている可能性がある。従って、これらの影響を除外するため、摂取量の個人の性、年齢、体格、労作量によって決まる栄養素必要量¹⁰⁾に対する割合、即ち、充足率を求め、これと HDL 濃度との相関を見た(表3、下段)。

その結果、HDLC と三大栄養素の充足率の間には有意の相関は認められなかったが、アポ A-I と A-II は糖充足率との間に有意の負相関を示した。この所見は摂取量を用いた成績とはほぼ同様であるが、性、年齢、体格、労作量の個人差を補正した場合、アポ A-I、A-II の方が HDLC に比べ、糖質摂取の影響をより強く受けることを示唆する。

アポ A-I 濃度と糖摂取量との相関関係を示す散布図を、高脂質血症の型別に表示して図1に示した。その結果、例数の少ないⅡA型を除き、高脂質血症の型に影響されることなく、両者の間に負の相関関係が認められた。

我々の成績では、日常摂取量範囲内の糖は摂取量でみても、充足率でみても、HDLC、アポ A-I、A-II と負の相関を示し、アポ蛋白の方が HDLC よりも強い影響を受けていた。この所見は、糖摂取の影響は HDL 亜分画のうち、蛋白成分の多い未成熟型の HDL3 の減少をもたらすことを示唆している。先に述べた Blum⁸⁾らの成績でも、高糖質食の負荷により HDLC とアポ A-I、A-II ともに減少した点では、我々の成績と一致する。しかし、彼等の成績では、コレステロールの多い HDL2 亜分画の異化亢進であった点が我々の成績と異なる。彼等の用いた食事は、糖質エネルギー比が 80% と極めて高い事、投与期間が短い事が彼等の成績の差をもたらした一因かも知れない。更に、HDL は P/S 等、他の栄養素の影響を受ける事が知られているが、これらの組成にも違いがあったのかも知れない。秦ら¹¹⁾も経口ブドウ糖負荷試験時に、血清 HDLC 濃度は時間と共に変わらず、アポ A-I、A-II が低下する例を報告

表2 HDL-C、アポ A-I、A-II の血清濃度に対する性、年齢の影響

	平均値 ± 標準偏差 (mg/dl)		年齢との相関係数
	男	女	
HDL-C	40.9 ± 11.2 (12)	54.8 ± 10.7 (33) ***	-0.11 N.S.
アポ A-I	142.0 ± 10.3 (9)	149.2 ± 14.9 (27) N.S.	0.02 N.S.
アポ A-II	34.9 ± 5.3 (9)	34.1 ± 5.5 (27) N.S.	-0.15 N.S.

N.S. : $p \geq 0.1$, *** : $p < 0.001$.

() 人数

表 3 HDL構成成分の血清濃度と日常の栄養素摂取量並びに充足率との相関係数

	HDL-C (n=45)	アポ A-I (n=36)	アポ A-II (n=36)
蛋白摂取量	-0.34 *	-0.28 N.S.	-0.12 N.S.
脂質摂取量	-0.20 N.S.	-0.04 N.S.	-0.02 N.S.
糖質摂取量	-0.29 +	-0.51 **	-0.31 +
蛋白充足率	-0.23 N.S.	-0.21 N.S.	-0.23 N.S.
脂質充足率	-0.09 N.S.	-0.04 N.S.	-0.09 N.S.
糖質充足率	-0.14 N.S.	-0.43 **	-0.37 *

N.S. $p \geq 0.1$, + $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

充足率：個人の摂取量の必要量に対する割合であり、性、年齢、体格、労作量の個人差が補正されている。

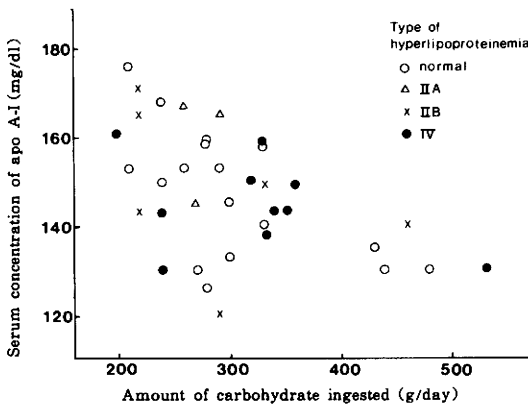


図 1 血清アポ A-I 濃度と 1 人 1 日当たりの糖摂取量との間の関係を示す散布図。全体で $r = -0.64$ ($P < 0.001$) の負相関が認められる。

している。

いずれにせよ、我々の研究では糖によるアポ A-I, A-II の減少は急性効果としてのみ現れるとは限らず、日常の摂取量にも関係していることが認められた。アポ A-I 等の動脈硬化性疾患との結びつきを考えると、糖摂取量はアポ A を介してもこれらの疾患の発生、予防に関連していると考えられる。

ま と め

日常摂取三大栄養素量が HDL 濃度に及ぼす影響を調べるため、48名の地域住民について、3日間連続の食事

調査と血清 HDLC, アポ A-I, A-II 濃度の測定を行った。HDLC, アポ A-I, A-II はいずれも糖摂取量と有意の負相関をしたが、アポ A-I の相関が最も強かった。性、年齢、体格、労作量を補正した充足率との関係では、アポ A-I, A-II のみが糖と有意の負相関を示した。糖質の過剰投与は HDL の異化を促進することが知られているが、日常摂取量範囲内の糖も量の増加に伴い、アポ A-I, A-II の血清濃度を低下せしめることが示された。

参 考 文 献

- 1) Miller, G.J. and Miller, N.E.: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart-disease. *Lancet.*, 1: 16~19, 1975.
- 2) Gordon, T., Castelli, W.P., Hjortland' M.C., Kannel, W.B., and Dawber, T.R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.*, 62: 707~714, 1977.
- 3) Glomset, J.A.: The plasma lecithin-cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid Res.*, 9: 155~167, 1968.
- 4) Nestel, P.J. and Miller, N.E.: Mobilization of adipose tissue cholesterol in high density lipoprotein during weight reduction in man. High density lipoproteins and atherosclerosis. ed. by Gotto Jr., A.M., Miller, N.E., and Oliver, N.F., North-Holland Elsevier Biomedical Press., pp.51~54, 1978.
- 5) Maciejko, J.J., Holmes, D.R., Kottke, B.A., Zinsmeister, A.R., Dinh, D.M., and Mao, S.J.T.: Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease. *New Engl. J. Med.*, 309: 385~389, 1983.
- 6) Avogaro, P., Bittolo, Bon, G., Gazzolato, G., and Quinci, G.B.: Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet.*, 1: 901~903, 1979.
- 7) Shepherd, J., Packard, C.J., Patsch, J.R., Gotto Jr., A.M., and Taunton, O.D.: Effects of dietary polyunsaturated and sat-

- urated fat on the properties of high density lipoproteins and the metabolism of apolipoprotein A-I. *J. Clin. Invest.*, **61**: 1582~1592, 1978.
- 8) Blum, C.B., Levy, R.I., Eisenberg, S., Hall, III, M., Goebel, R.H., and Berman, M.: High density lipoprotein metabolism in man. *J. Clin. Invest.*, **60**: 795~807, 1977.
- 9) 豊嶋英明, 橋本修二, 岡本和士, 前田 清, 柳生 聖子, 木沢仙次, 佐野正樹, 大脇淳子, 加藤孝之: HDL コレステロール, アポ A-I, A-II の血中濃度に及ぼす日常摂取栄養素の影響, *日衛誌*, **41**: 732~740, 1986.
- 10) 厚生省保健医療局健康増進栄養課編: 第三次改定日本人の栄養所要量, pp.12~20, 第一出版(東京), 1984.
- 11) 秦 葭哉: アポ蛋白 —構造決定の経緯と臨床応用の方向— *Prog. Med.*, **4**: 1927~1942, 1984.
-