

牛乳飲用の血清 CETP 活性に与える影響

東京大学第一内科 木 下 誠

動脈硬化の進展において、血清 HDL 濃度が抑制的に働くことは疫学的事実として確立されている。そして HDL 濃度の決定には、血清の CETP 活性が重要な鍵を握っていることが知られている。即ち、CETP 活性と HDL 濃度との間には負の相関が認められており、この関係は HDL の抗動脈硬化機構を知る上できわめて重要であると考えられる。

本邦では血清 CETP 欠損症患者も多く発見されてきており、HDL, CETP の関与した“コレステロール逆転送系”と抗動脈硬化作用との関係が注目されてきている。一方牛乳を飲用することで、血清コレステロール濃度および血清 HDL 濃度が上昇することが知られている。この変動が CETP 活性を介しているかどうかを検討し、HDL 上昇の機序を検討することを目的とした。

【方 法】

対象は 31-62 歳の健常女性 7 人とした。

被検者には 1 ヶ月間の牛乳非飲用期間を過ごした後、8 週間にわたり一日 400 ml の牛乳を連日飲用してもらった。そして牛乳飲用前、飲用後 4 週、8 週の 3 回、血清を採取して以下の項目を測定した。

1) 総コレステロール値 (TC)

中性脂肪値 (TG)

HDL コレステロール値

磷脂質値 (PL)

以上は SRL にて測定した。

2) LDL コレステロール値は、 $(TC - HDL - 1/5TG)$ の式を用いて、計算した。

3) CETP 活性は、患者血清 2 μ l を ^{14}C コレステロールエステル (CE) で標識した HDL と LDL と共に 37°C 30 分間孵置したのち、標識した CE の LDL への転送度合で

測定した。

【結果および考察】

牛乳飲用前後における各個人の脂質組成及びCETP活性の変化を表1に示す。血清脂質は濃度で、CETP活性は投与前の活性を100%として表示している。この中で経過中にIbuprofenによる薬剤性肝障害が出現した一例（Y. I.）は解析から除外し、残り6例を解析の対象とした。

牛乳飲用による血清脂質の変化をみるために、牛乳投与前後の血清脂質（TC, LDL, HDL）の変動率を図1に示す。前値に比較して、1ヶ月後のHDLコレステロール濃度、2ヶ月後のTC, LDL, HDL濃度に有意の増加を認めた。中性脂肪の変化率には有意の変化が認められなかった。

血清CETP活性の変動は、前値を100%としたときに一ヶ月後に $104.2 \pm 26.4\%$ 、二ヶ月後に $107.6 \pm 17.7\%$ であり、有意な変動は認められなかった（図2）。

血清HDL濃度を規定する因子の一つがCETP活性であることは良く知られている。しかし今回、牛乳飲用にて有意のHDL増加が認められたにもかかわらず血清CETP活性には変動が認められなかったことより、このHDLの増加はCETPを介したものでないと考えられた。

CETPを介さないで血清HDL濃度が変動する原因としては、肝臓におけるHDLの合成、異化の変化が考えられる。今回、血清LDL濃度も2ヶ月後に有意の増加を示していることから、肝臓のリポ蛋白合成が亢進したことによりHDL濃度が増加した可能性が示唆された。

【結 論】

1. 牛乳を飲用することにより認められる血清HDL濃度の上昇は、血清コレステロールエステル転送蛋白（CETP）を介した変動ではなかった。
2. HDL濃度の増加は、肝臓でのリポ蛋白合成の亢進によっている可能性が示唆された。

LIPOPROTEIN CHANGES BY MILK CONSUMPTION

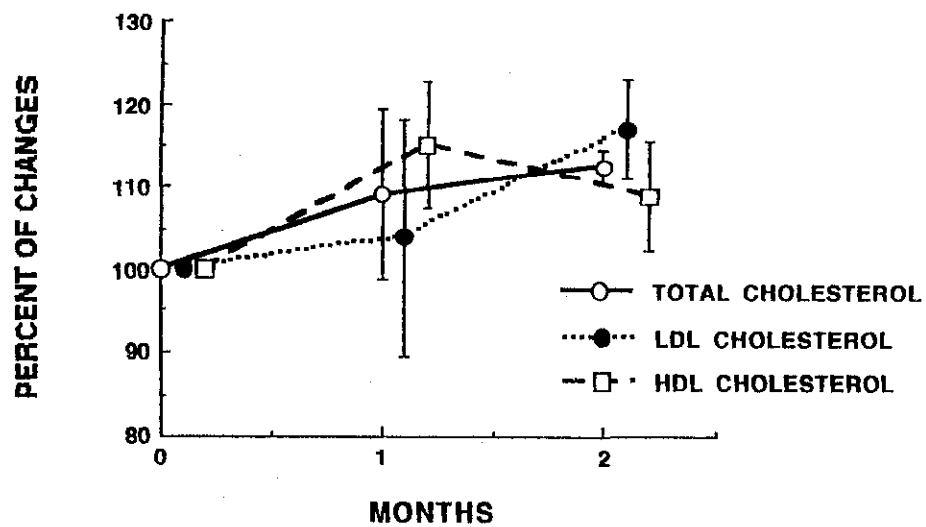


図1 牛乳飲用後の血清脂質の変動

CETP ACTIVITY CHANGES BY MILK CONSUMPTION

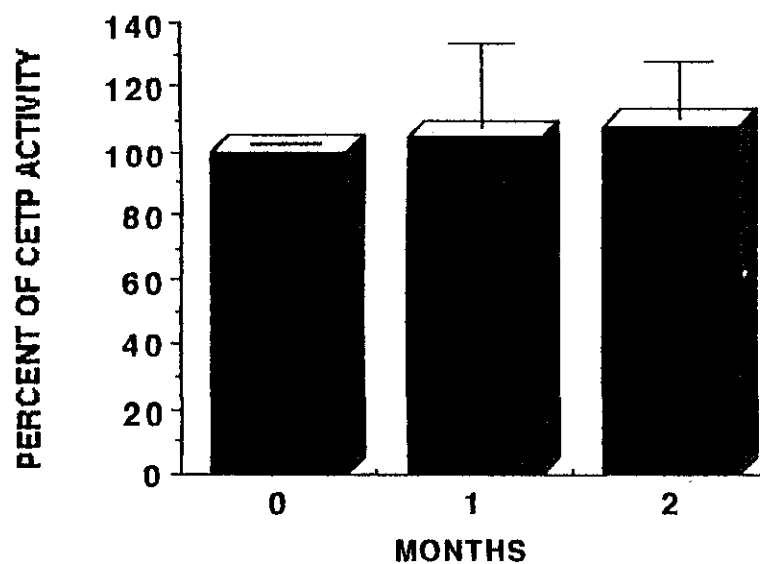


図2 牛乳飲用後の血清CETP活性の変動

		負荷前	負荷後一ヶ月	負荷後二ヶ月
M. A.	TC (mg/dl)	184	236	203
	TG (mg/dl)	60	82	56
	TPL (mg/dl)	198	265	230
	HDL (mg/dl)	60.9	78.1	70.1
	CETP (%)	100	75.0	99.3
Y. I.	TC	135	119	126
	TG	34	45	92
	TPL	182	159	173
	HDL	66.9	57.7	40.1
	CETP	100	107.2	92.6
H. I.	TC	193	216	218
	TG	44	95	73
	TPL	229	280	264
	HDL	79.2	89.4	85.7
	CETP	100	88.0	94.2
N. K.	TC	155	156	170
	TG	94	50	58
	TPL	219	195	228
	HDL	57.5	65.4	64.4
	CETP	100	95.1	105.0
F. I.	TC	194	193	224
	TG	39	56	52
	TPL	208	237	256
	HDL	64.8	73.4	72.6
	CETP	100	151.9	141.0
Y. M.	TC	144	156	162
	TG	47	54	61
	TPL	177	199	235
	HDL	68.6	71.4	65.9
	CETP	100	106.5	94.3
K. M.	TC	142	150	162
	TG	32	52	39
	TPL	188	228	225
	HDL	62.0	73.3	67.7
	CETP	100	108.6	111.6

表1 被検者の血清脂質値, CETP活性の変動