

博士論文

健常若年女性における糖・脂肪摂取試験を用いた食後糖・脂質代謝の研究  
～とくにレムナント指標と空腹時値による予測可能性に注目して～

2024 年

渡辺 恵里花

# 目次

## 略語一覧

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 第1章 序論                               | 1  |
| 参考文献                                 | 6  |
| Tables & Figures                     | 9  |
| 第2章 脂肪摂取試験を用いた食後脂質代謝を評価するための新たな指標の提案 |    |
| §1 目的                                | 12 |
| §2 方法                                | 13 |
| §3 結果                                | 15 |
| §4 考察                                | 16 |
| 参考文献                                 | 18 |
| Tables & Figures                     | 20 |
| 第3章 脂肪摂取試験による食後脂質代謝の空腹時値からの予測可能性     |    |
| §1 目的                                | 26 |
| §2 方法                                | 27 |
| §3 結果                                | 28 |
| §4 考察                                | 30 |
| 参考文献                                 | 32 |
| Tables & Figures                     | 33 |
| 第4章 食後の糖・脂質代謝に及ぼす糖質の影響               |    |
| §1 目的                                | 38 |
| §2 方法                                | 39 |
| §3 結果                                | 41 |
| §4 考察                                | 44 |
| 参考文献                                 | 46 |
| Tables & Figures                     | 48 |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 第5章 食後の糖・脂質代謝に及ぼす糖・脂質同時摂取の影響 |    |
| §1 目的                        | 63 |
| §2 方法                        | 64 |
| §3 結果                        | 65 |
| §4 考察                        | 68 |
| 参考文献                         | 70 |
| Tables & Figures             | 71 |
| 第6章 総括                       | 86 |
| 参考文献                         | 87 |
| 謝辞                           | 88 |

## 略語一覽

|         |  |
|---------|--|
| AD      | : atherogenic lipidemia                              |
| apo     | : apolipoprotein                                     |
| AUC     | : area under the curve                               |
| BMI     | : body mass index                                    |
| CE      | : cholesterol ester                                  |
| CETP    | : cholesteryl ester transfer protein                 |
| CHD     | : coronary heart disease                             |
| CM      | : chylomicron  |
| CM-R    | : chylomicron-remnant                                |
| CVD     | : cardiovascular disease                             |
| FC      | : free cholesterol                                   |
| FFA     | : free fatty acid                                    |
| FIT     | : fat ingestion test                                 |
| GIP     | : glucose-dependent insulintropic polypeptide        |
| GLP-1   | : glucagon-like peptide-1                            |
| HbA1c   | : hemoglobin A1c                                     |
| HDL     | : high-density lipoprotein                           |
| HDL-C   | : high-density lipoprotein-cholesterol               |
| HFS     | : high-fructose syrup                                |
| HOMA-IR | : homeostasis model assessment-insulin resistance    |
| HSL     | : hormone-sensitive lipase                           |
| HTGL    | : hepatic triglyceride lipase                        |
| hTRL-TG | : hepatic triglyceride-rich lipoprotein-triglyceride |
| LDL     | : low-density lipoprotein                            |
| LDL-C   | : low-density lipoprotein-cholesterol                |
| LPL     | : lipoprotein lipase                                 |
| OGTT    | : oral glucose tolerance test                        |
| RLP-C   | : remnant lipoprotein-cholesterol                    |
| RP-C    | : remnant-like particle-cholesterol                  |
| RP-TG   | : remnant-like particle-triglyceride                 |
| sdLDL   | : small dense low-density lipoprotein                |
| TC      | : total cholesterol                                  |
| TG      | : triglyceride                                       |
| TRL     | : triglyceride-rich lipoprotein                      |
| VFA     | : visceral fat area                                  |

VLDL : very low-density lipoprotein  
VLDL-R : very low-density lipoprotein-remnant  
W/H : waist/hip  
 $\Delta$ AUC : incremental area under the curve  
%BF : %body fat

## 第 1 章 序論

## 第1章 序論

2020年の人口動態統計によると全死因の中で心疾患（高血圧性心疾患を除く）は第2位である<sup>1)</sup>。これら cardiovascular disease (CVD) は、以前から高 low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) 血症がリスク要因とされ、LDL-C 低下療法を行えば CVD の予防に繋がると考えられてきた。しかしながら、LDL-C を低下させてもなお CVD を発症することがあり、LDL-C 以外の残余リスク“beyond low-density lipoprotein (LDL)” の解明が求められてきた。この残余リスクの一つに食後に triglyceride (TG) などの脂質が過剰に増加する食後脂質異常症が挙げられる。Zilversmit<sup>2)</sup> が最初に提唱したように、食後脂質異常症はアテローム性動脈硬化症の主要なリスク要因であり、血中 TG 濃度は冠動脈疾患の独立的な予測因子として重要とされている<sup>3)</sup>。また、食後脂質異常症や食後高血糖といった食後の代謝異常は糖尿病の有無に関わらず、CVD のリスク要因である<sup>4)</sup>。

食後高血糖は2型糖尿病および糖尿病前症の主要なリスク要因としてよく確立されている。さらに DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) study では、空腹時の血糖値が正常でも、75g グルコース負荷試験 (oral glucose tolerance test, OGTT) 2時間血糖値が高値の場合、CVD による死亡率が上昇すると報告している<sup>5)</sup>。

OGTT は、対象者にグルコースを摂取させ、摂取後の糖処理能を調べ、糖代謝異常の有無を調べる方法である。OGTT では75gのグルコースを摂取し、摂取前(0時間)、摂取後0.5、1、2時間(必要に応じて3時間)の採血を行う。採血項目は血中グルコースとインスリン濃度である。一方、食後の脂質代謝異常の有無を調べる脂肪摂取試験 (fat ingestion test, FIT) の検査方法は確立されていない。OGTT ではグルコースの摂取量が統一されているのに対し、FIT では試験食の種類や摂取量が定まっていない。さらに脂質代謝は終了するまでに6時間以上必要であり<sup>6,7)</sup>、実施するには対象者の拘束時間が長く、また採血時間、採血項目も定まっていないため、実用化されていない。

食後の脂質代謝について Figure 1 に示した。食事から摂取された脂質は小腸で吸収されたのち、腸粘膜細胞で TG と cholesterol ester (CE) を形成する。これらの脂質が腸で合成された apolipoprotein (Apo) B48、ApoA-I、リン脂質、free cholesterol (FC) とともにパッケージ化され、chylomicron (CM) としてリンパ管に放出され、胸管を通り、循環血液中に入り、ApoC-II、ApoE を獲得する。CM は、血管壁に存在する lipoprotein lipase (LPL) によって CM 中の TG が加水分解され、脂肪酸、ApoA-I、ApoC-II を失い、chylomicron-remnant (CM-R) となる。CM-R は通常 ApoE を介して LDL 受容体または LDL 受容体関連タンパクによって取り込まれるため、血中から速やかに消失する。一方、内因性の TG は、FC、CE、リン脂質、ApoB100、ApoE、ApoC とともに very low-density lipoprotein (VLDL) としてパッケージ化され、血中に放出される。VLDL は CM と同様に LPL によって TG が加水分解され、very low-density lipoprotein-remnant (VLDL-R) となる。VLDL-R はレムナント受容体に取り込まれるか、hepatic triglyceride lipase (HTGL) によって LDL に変換される。LDL は、最終的に肝臓や全身の細胞に存在する LDL 受容体によって取り込まれる。

外因性および内因性リポタンパク・レムナントは、レムナント受容体を介して通常ならば速やかに消失するが、これらの取り込みが何らかの障害で遅延することによって脂質異常症が起こる。CM は粒子サイズが大きいため、動脈硬化惹起性には乏しいが、CM-R は LPL によって TG が加水分解されることによ

り、粒子径が小さくなるため、血管内皮下に侵入する<sup>8)</sup>。血管内皮下腔に侵入した CM-R は酸化変性を受けなくとも、そのままマクロファージに取り込まれて、これを泡沫化し、粥状硬化病変に至る。また、高 TG 血症の場合、LDL のコレステロールと VLDL の TG がコレステロールエステル転送たんぱく (CETP) によって転送され、VLDL は TG に乏しく、かつコレステロールに富み、一方、LDL は TG に富み、かつコレステロールに乏しくなる。この LDL は、HTGL によって、さらに TG が加水分解され、small dense LDL (sdLDL) となる。sdLDL は粒子径が小さいため、容易に血管内皮下に侵入する。さらに、肝臓の LDL 受容体に対する親和性が低いため、血中での停滞期間も通常の LDL に比べて長く、活性酸素による酸化変性を受けやすく、動脈硬化惹起性が強いと考えられている。

私たちは1日に3回の食事を摂り、血中グルコース濃度を見ると健康な者の場合、食後2~3時間で空腹時の値まで戻る。一方、血中 TG 濃度を見た場合、代謝が終了するまでに食後6~8時間程度の時間が必要とされるため、私たちは1日の大部分が食後状態であり、真の空腹は僅か2~3時間程度である。空腹時の血中 TG 濃度の僅かな変動が、日中の TG 濃度の大きな差に繋がる可能性が報告されている<sup>9)</sup>。また、食後の血中 TG、ApoB48 濃度の上昇は女性において coronary heart disease (CHD) と関連がみられる<sup>10-12)</sup>。CHD は食後の血中 TG-rich lipoprotein (TRL) の蓄積と有意な相関がみられる<sup>13,14)</sup>。

本研究室では、2007年の報告から糖質を含まない脂肪クリーム (OFTT クリーム) を使用した FIT を行い、食後脂質代謝を観察してきた。OFTT クリームの組成について Table 1 に示した。OFTT クリームを使用した日本の研究では、摂取量を体表面積あたり 50 g とする実験プロトコールもあるが、脂肪の摂取量が過剰であり、日常的な摂取量とは異なる<sup>15)</sup>。そのため、本研究室では脂肪摂取量を 0.35 g/kg 体重とし、成人女性が1食あたりの食事で摂取する可能性のある量で研究を進めてきた<sup>6,7,16-22)</sup>。

本研究室で初めて行った FIT は、鍋野らが2007年に報告した健常女性を対象とした研究であり、若年女性 (21.9±2.51 歳)、閉経前女性 (48.4±2.51 歳)、閉経後女性 (53.7±2.06 歳) の3群の比較を行った試験である<sup>6)</sup>。女性はエストロゲンの作用により、LDL 受容体が多く、HTGL の活性を阻害するため、低 LDL-C、高 high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) の脂質特性を示す<sup>23,24)</sup>。この研究の結果では、(1) 食後の血中 TG 濃度の振幅は、閉経の有無に関わらず、年齢に依存する可能性があること、(2) レムナント・リポタンパクのクリアランスは若年女性と比較して、閉経前後の女性で遅延する可能性があること、(3) 閉経は、remnant-like particle-cholesterol (RP-C) の増加と関連するが、LDL の粒子サイズには影響を及ぼさない可能性が示唆された。

橋本らは、脂肪摂取後の脂質プロファイルの改善に対する有酸素運動の有用性について報告した<sup>7)</sup>。この研究では、試験食摂取20分後の採血以降、または試験食摂取1時間前に有酸素運動を実施し、食前あるいは食後のどちらの運動が、より食後代謝を改善するかを検討した。結果として、食前の有酸素運動による食後代謝への影響はごく僅かであり、これは肝臓由来の VLDL の合成の阻害および LPL の活性によるものと示唆された。一方、食後の有酸素運動は CM の粒子数を減らすことによって食後脂質代謝を改善するのに有用であることを明らかにした。さらに橋本らは、OFTT クリームのみの摂取でなく、より日常的な食事に近づけるため、OFTT クリームとともにグルコース (1 g/kg 体重) を同時摂取した場合の、食後の有酸素運動の有用性について報告した<sup>16)</sup>。OGTT では、個人の体型に関係なく 75 g のグルコースを摂取することによって糖代謝障害を評価する。しかし、平均体重 50 kg 程度の日本人若年女性にとっては 75 g のグルコースは過剰な負荷量と考え、この研究では各個人に合わせ、かつ脂肪摂取量と同様に、成人女性が1食で摂取する可能性のある量を摂取量として設定し、グルコース単独、グルコース+



有酸素運動、グルコース+脂肪、グルコース+脂肪+有酸素運動の4群の比較を行った。食後の有酸素運動は、グルコースを単独摂取した場合でも、ApoB48の分泌を一過性に刺激する可能性が示された。さらに、グルコースと脂肪を同時摂取した場合の有酸素運動の影響は、腸由来TRLの分泌を早期に強める可能性が示唆された。

斉藤、飯島らはグルコースではなく、フルクトースの摂取による食後代謝への影響および有酸素運動の有用性について報告した。斉藤と飯島らの実験では、過量のフルクトース摂取後には、下痢や腹部膨満感といった胃腸症状が誘発される報告を受け<sup>25, 26)</sup>、糖質の摂取量を、日本人女性が日常的に摂取し得る量(0.5 g/kg 体重)とした。大量のフルクトースは、脂肪と同時摂取した場合、脂肪単独摂取と比べて食後の血中TG値を増悪させることが報告されている<sup>27, 28)</sup>。また、フルクトースは、果物を除き、フルクトース単独で摂取されるわけではなく、多くの場合は異性化糖(high-fructose syrup, HFS)として消費され、清涼飲料水やファストフードで提供されるミルクシェイクなどに含まれている。そこで斉藤らは2013年に、脂肪、フルクトース、グルコースの単独摂取および脂肪とフルクトースの同時摂取の4群の比較を行った<sup>17)</sup>。この研究では、フルクトースと脂肪を同時摂取した方が食後の血中TG、remnant-like particle-TG(RP-TG)、ApoB48が高くなる結果を示した。さらに、斉藤らは2015年に、HFSの配合と同程度のフルクトースとグルコースに脂肪を同時摂取した場合の比較を行った<sup>18)</sup>。HFSは、高果糖液糖(フルクトース90%以上)、果糖ブドウ糖液糖(フルクトース50%以上90%未満)、ブドウ糖果糖液糖(フルクトース50%未満)の3種類に分類され、果糖ブドウ糖液糖が一般的に利用されている。この分類をもとに、フルクトース100%、フルクトース:グルコース=90:10%、フルクトース:グルコース=55:45%、グルコース100%の割合の糖質にOFTTクリームを同時摂取した。脂肪とHFSを同時摂取した場合、外因性および内因性リポタンパク代謝を遅延、増悪させ、特にグルコースに対するフルクトースの割合が高いほど、代謝への影響が大きいことを明らかにした。

この斉藤らのフルクトースの研究の報告を受け、飯島らは試験前日の有酸素運動、試験当日の試験実施前および試験食摂取100分後に有酸素運動を30分間実施した。脂肪とフルクトースを同時摂取した場合に、前日の有酸素運動の影響はあまりみられなかったが、試験食摂取後の有酸素運動は、有意な差はみられなかったものの、血中TG濃度の増加を抑制する可能性が示された<sup>19)</sup>。

有酸素運動の他に、九澤らは、脂肪とフルクトースを同時摂取することによる食後脂質代謝の影響に対し、食後高血糖および食後脂質異常症を改善するという報告のある水溶性食物繊維、難消化性デキストリン(resistant maltodextrin, RMD)の効果を検討した<sup>20)</sup>。しかし、脂肪とフルクトースの同時摂取によって誘発される食後脂質代謝の増悪に対するRMDの有用性について、ポジティブな結果を得られなかった。

市川らは、脂肪とアミノ酸を同時摂取した場合の食後代謝の変動を確認した<sup>21)</sup>。アミノ酸にはアミノ酸混合液(Amizet B、アミノ酸として60 mg/kg 体重)を使用した。この研究以前に行ったFITでは、糖質を摂取させずに脂肪のみを単独摂取した場合でも血中インスリン濃度の僅かな上昇がみられていた。この研究では、脂肪を摂取した場合にはインクレチンの増加が認められたのに対し、アミノ酸の摂取ではインクレチンへの影響はみられなかった。脂肪摂取による僅かなインスリンの増加はインクレチンを介するものであり、アミノ酸の摂取では膵臓のβ細胞への直接刺激によってインスリンの分泌が起こった可能性を示した。さらに、脂肪とともにアミノ酸を同時摂取した場合、脂質代謝への有意な影響はみられなかった。

これらの実験では脂肪単独の摂取のみでなく、糖質やアミノ酸を別々に用意したものを同時摂取し評価する研究であったが、生活習慣病の早期発見の観点から、糖代謝と脂質代謝を同時に評価するために開発された Meal Test と呼ばれるクッキーテストを用いた糖・脂質代謝に対する有酸素運動の有用性についての研究も行った<sup>29)</sup>。この試験で使用したクッキー (Meal test C、サラヤ) は食品で構成されているため、日常的な食事に近いが、その分アレルギー食品を含むため全ての人に対して使用できる試験食ではない。また、標準的な実施方法として摂取前 (0 時間)、摂取後 1、2 時間の採血を行い、採血項目は血中グルコース、インスリン、TG 濃度である。しかし、脂質代謝を調べるには測定時間が短く、さらに測定項目が不十分である。また、クッキーの摂取量も 1 箱 (糖質 75 g/ 115 g 当たり、脂質 28.5 g/115 g 当たり) を完全に食べなければならない。その場合、若年女性が 1 食に摂取する糖質、脂質の量より多くなってしまうため、クッキーの摂取量を 1.53 g/kg 体重とした。この試験では 2013 年に橋本らが報告した試験で用いた試験食の糖質、脂質の摂取量とほぼ同量の摂取量としている。健常若年女性にクッキーを摂取させた場合、他の研究で実施した脂肪とグルコースの混合摂取に比べて血中グルコース、インスリン濃度の上昇の程度が弱い結果となったが、概ね 2013 年の橋本らが報告した脂肪とグルコースを同時摂取した場合と同程度の結果が得られた<sup>16)</sup>。

他にも香川大学を中心に生産確立された希少糖 (rare sugar) を使用した研究も行ってきた<sup>22)</sup>。国際希少糖学会では「希少糖とは自然界に微量もしくは全く存在しない単糖およびその誘導体」と定義している。香川大学では、フルクトースを希少糖の一種である D-allulose に変換する酵素を生成する微生物を発見し、「イズモリング」と呼ばれる生産方法を開発した。D-allulose の研究は主に糖代謝に視点を置くものが多く、脂肪との同時摂取による脂質代謝の影響を検討したものは無い。九澤らが行った研究では、脂肪とともに D-allulose を同時摂取すると、フルクトースを摂取した場合と同様に、脂肪の吸収遅延、CM の形成または分泌遅延を生じ、LPL 活性阻害により TRL 代謝を遅延させる可能性を見出した。

以上の報告の通り、本研究室では、十年以上に渡り、若年層からの食後脂質異常症の予防の観点から、より日常の食事に近づけた FIT を実施してきた。しかし、これらの結果は対象者の人数が各報告で 10 人程度と少なく、またいくつかの報告では ApoE フェノタイプが 3/3 型に限定した結果である。

高 TG 血症、低 HDL-C、sdLDL の増加によって特徴づけられる食後脂質異常症は、atherogenic lipidemia (AD) の現象の一つであり、心血管系の高リスク患者に度々みられ<sup>30,31)</sup>、AD の構成に密接に関連がある<sup>32,33)</sup>。また、AD は肝臓および小腸から合成された TRL の蓄積による<sup>34,35)</sup>。この TRL の蓄積には CM および VLDL の生産過剰、TRL の除去過程の欠損に起因する<sup>36)</sup>。外因性リポタンパク代謝、内因性リポタンパク代謝のどちらにおいても生産過剰および異化障害が起こると食後脂質異常症となり、動脈硬化の形成を促進してしまう。CHD を有する者の子には、未発症の者の子に比べて食後血中 TG ピーク値に差はみられないものの、クリアランスの遷延が認められており、遺伝要因を示す報告もある<sup>37)</sup>。

2022 年に日本動脈硬化学会は、5 年ぶりに「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」を改定し、新たに、非空腹時 (食後) の TG 値を脂質異常症の診断基準に追加した<sup>38)</sup>。これは、日本での疫学調査において、空腹時 TG 値が 150 mg/dL 以上で冠動脈疾患の発症が増加すること、随時 (非空腹時) TG 値が 167 mg/dL 以上で心筋梗塞、狭心症、また虚血性心疾患の発症リスク増加を示す報告がされたためである。さらに、65 歳未満の場合、随時 TG 値が高いほど心血管疾患による死亡リスクが増加する報告もあり、随時 TG

値 175 mg/dL 以上を高 TG 血症とした。

FIT や OGTT といった試験は、脂質、および糖代謝になんらかの異常のある者を対象としており、健常者の食後代謝の変動を確認する機会はほとんどない。本稿はこれらの背景から健常若年層の食後脂質異常症、アテローム性動脈硬化症一次予防の観点から、「健常若年女性における糖・脂肪摂取試験を用いた食後糖・脂質代謝の研究」を主題とし、Figure 2 の通りに研究を遂行した。

第 2 章では、若年女性を対象に 1 食分の脂肪を摂取した場合の食後脂質代謝をより正確に理解するために、FIT を実施した。その際、TG の測定のみでは外因性リポタンパク代謝と内因性リポタンパク代謝を区別することは困難なため、レムナント・リポタンパクやアポリポタンパクを測定し、さらにこれらのレムナント・リポタンパクを用いた新たな指標を提案し、その指標の有用性について検討した。

第 3 章では、食後脂質異常症を早期に発見するために、若年層から FIT を実施するには拘束時間が長く現実的に困難であるため、空腹時の生化学的検査項目から食後脂質代謝を推定することが可能か否かを、第 2 章で提案した指標も含め検討した。

第 2 章、第 3 章は、若年女性が 1 食分の脂肪を摂取した場合の食後脂質代謝への影響について検討した。しかしながら、私たちが日常的に摂取する食事には脂質のみでなく、糖質やたんぱく質も摂取している。糖質を摂取した場合の食後脂質代謝の変動についての報告はあまりないが、フルクトースが脂質代謝に影響を及ぼすことは、既に明らかとされている。そこで第 4 章では、グルコースおよびスクロースの摂取が、フルクトース摂取と比較してどの程度、脂質代謝へ影響を及ぼすかを検討した。

第 2、3 章では脂肪摂取後の脂質代謝への影響、第 4 章では糖摂取後の脂質代謝への影響について検討した。第 5 章では、第 2、3、4 章までの試験方法を統合し、糖質と脂質を同時に摂取した場合の食後代謝への影響について検討した。

最後に、第 6 章では第 5 章までに明らかにしたことについて総括した。

## 参考文献

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, 2023, [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/11\\_h7.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/11_h7.pdf)
- 2) Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485.
- 3) Asia Pacific Cohort Studies Collaboratio. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004; 110: 2678-2686.
- 4) O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/ hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2007; 100: 899-904.
- 5) The DECODE study group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases?. *Diabetes care* 2003; 26: 688-96.
- 6) Nabeno Y, Fukuchi Y, Matsutani Y, Naito M. Influence of Aging and Menopause on postprandial lipoprotein responses in healthy adult women. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 142-150.
- 7) Hashimoto S, Ootani K, Hayashi S, Naito M. Acute Effects of Shortly Pre- Versus Postprandial Aerobic Exercise on Postprandial Lipoprotein Metabolism in Healthy but Sedentary Young Women. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 891-900.
- 8) Proctor SD, Mamo JC. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48- containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1595-600.
- 9) Brunzell JD, Hazzard WR, Porte JR, Berman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1578-1585.
- 10) Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Risker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309-316.
- 11) Jackson KG, Poppitt SD, Minihiene AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012; 220: 22-33.
- 12) Meyer E, Westerveld HT, de Ruyter-Meijstek FC, van Greevenbroek MMJ, Rienks R, van Rijn HJM, Erkelens DW, de Bruin TWA. Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 124:221-235.
- 13) Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 102-109.
- 14) Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-1345.
- 15) Inazu A, Nakajima K, Nakano T, Niimi M, Kawashiri M, Nohara A, Kobayashi J, Mabuchi H. Decreased post-prandial triglyceride response and diminished remnant lipoprotein formation in

cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency. *Atherosclerosis* 2008; 196: 953-957.

- 16) Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida A, Naito M. Acute Effects of Postprandial Aerobic Exercise on Glucose and Lipoprotein Metabolism in Healthy Young Women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 204-213.
- 17) Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A, Naito M. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 591-600.
- 18) Saito H, Kato M, Yoshida A, Naito M. The ingestion of a fructose-containing beverage combined with fat cream exacerbates postprandial lipidemia in young healthy women. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 85-94.
- 19) Iijima C, Kuzawa K, Mizutani E, Naito M. Effects of pre- vs. postprandial aerobic exercise on lipidemia induced by the ingestion of fructose with fat, in healthy young women. *Int J Nutr Diet* 2022; 8: 1-14.
- 20) Kuzawa K, Yoshida A, Tsukamoto I, Tokuda M, Naito M. 2019: Effect of ingesting resistant maltodextrin on postprandial hyperlipidemia induced by fructose in young women. *J Food Nutr Sci* 2019; 7: 49-55.
- 21) Ichikawa N, Morita Y, Ootani K, Naito M. Effects of co-ingestion of amino acid with fat on postchallenge glycemia and lipidemia in healthy young women. *Int J Nutr Food Sci* 2022; 11: 177-186.
- 22) Kuzawa K, Sui L, Hossain A, Kamitori K, Tsukamoto I, Yoshida A, Naito M. Effects of a rare sugar, D-allulose, coingested with fat on postprandial glycemia and lipidemia in young women. *J Nutr Hum Health* 2019; 3: 1-6.
- 23) Urabe M, Yamamoto T, Kashiwagi T, Okubo T, Tsuchiya K, Iwase K, Kikuchi N, Yokota K, Hosokawa K, Honjo H. Effect of estrogen replacement therapy on hepatic triglyceride lipase, lipoprotein lipase and lipids including apolipoprotein E in climacteric and elderly women. *Endocrine Journal* 1996; 43: 737-742.
- 24) Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-204.
- 25) Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. The ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 959-963.
- 26) Skoog SM, Bharucha AE, Zisemeister AR. Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 505-51.
- 27) Choen JC, Schall R. Reassessing the effects of simple carbohydrates on serum triglyceride responses to fat meals. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1031-1034.
- 28) Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1511-1520.
- 29) Hashimoto S, Mizutani E, Suzuki M, Yoshida A, Naito M. Effects of aerobic exercise on

postprandial carbohydrate and lipoprotein metabolism following cookie ingestion in healthy young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015; 61: 299-305.

- 30) Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, Farnier M, Ferrières J, Filardi PP, Hancu N, Kayikcioglu M, e Silva AM, Millan J, Reiner Z, Tokgozoglu L, Valensi P, Viigimaa M, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Catapano AL. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidemia. *Eur Heart J Suppl* 2016; 18: C2-C12.
- 31) Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, Farnier M, Ferrières J, Pasquale Filardi PP, Hancu N, Kayikcioglu M, Mello A, e Silva, Millan J, Reiner Ž, Tokgozoglu L, Valensi P, Viigimaa M, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Ferrari R. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015; 19: 1-12.
- 32) Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-749.
- 33) Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity* 2006; 14: 41S-49S.
- 34) Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225-1236.
- 35) Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48 -containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1357-1363.
- 36) Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 2007; 98: 458-473.
- 37) Uiterwall CS, Grobbee DE, Wittteman JC, van Stiphout WA, Krauss XH, Havekes LM de Bruijin AM, van Tol A, Hofman A. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 576-83.
- 38) Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease 2022, Japan.

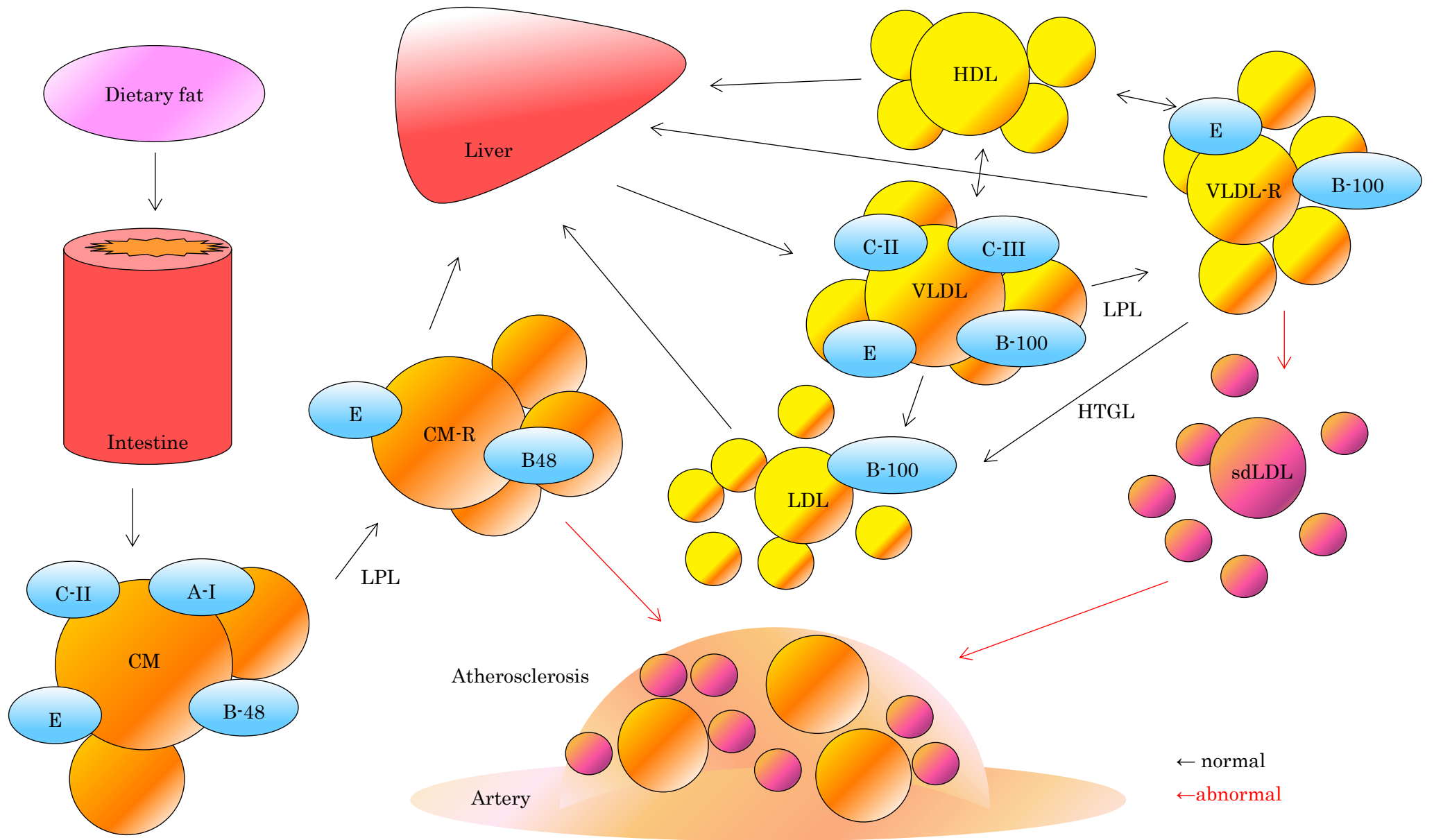


Figure 1. Overview of postprandial lipoprotein metabolism.

Table 1. Formula of OFTT cream and fatty acid components of OFTT cream.

| Composition |                                   | Fatty acid components (%) |            |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------|------------|
|             | Butter fat (%)                    | 35.0                      |            |
|             | Casein Na (%)                     | 1.5                       | C4 4.2     |
|             | Sucrose esters of fatty acids (%) | 0.5                       | C6 2.2     |
|             | Lecithin (%)                      | 0.36                      | C8 1.2     |
|             | Stevia sweetener (%)              | 0.02                      | C10 2.7    |
|             | Glycerin fatty acid ester (%)     | 0.25                      | C10:1 0.3  |
|             | Moisture (%)                      | 62.37                     | C12 3.0    |
| Contents    | Lipids (%)                        | 35                        | C14 10.2   |
|             | Saturated fatty acids (%)         | 64.3                      | C14:1 1.8  |
|             | Polyunsaturated fatty acids (%)   | 3.5                       | C16 29.3   |
|             | Monounsaturated fatty acids (%)   | 32.2                      | C16:1 2.3  |
|             | Energy value (kcal/100 g)         | 342                       | C18 10.9   |
|             | Cholesterol (mg/100 g)            | 74                        | C18:1 24.9 |
| Norm        | Amounts (g)                       | 160                       | C18:2 3.2  |
|             | Pull-top shape plastic            |                           | C18:3 0.3  |
|             | Retort sterilization              |                           | C20 0.6    |
|             | Shelf life (month)                | 8                         | Other 2.9  |

By Jomo Co.



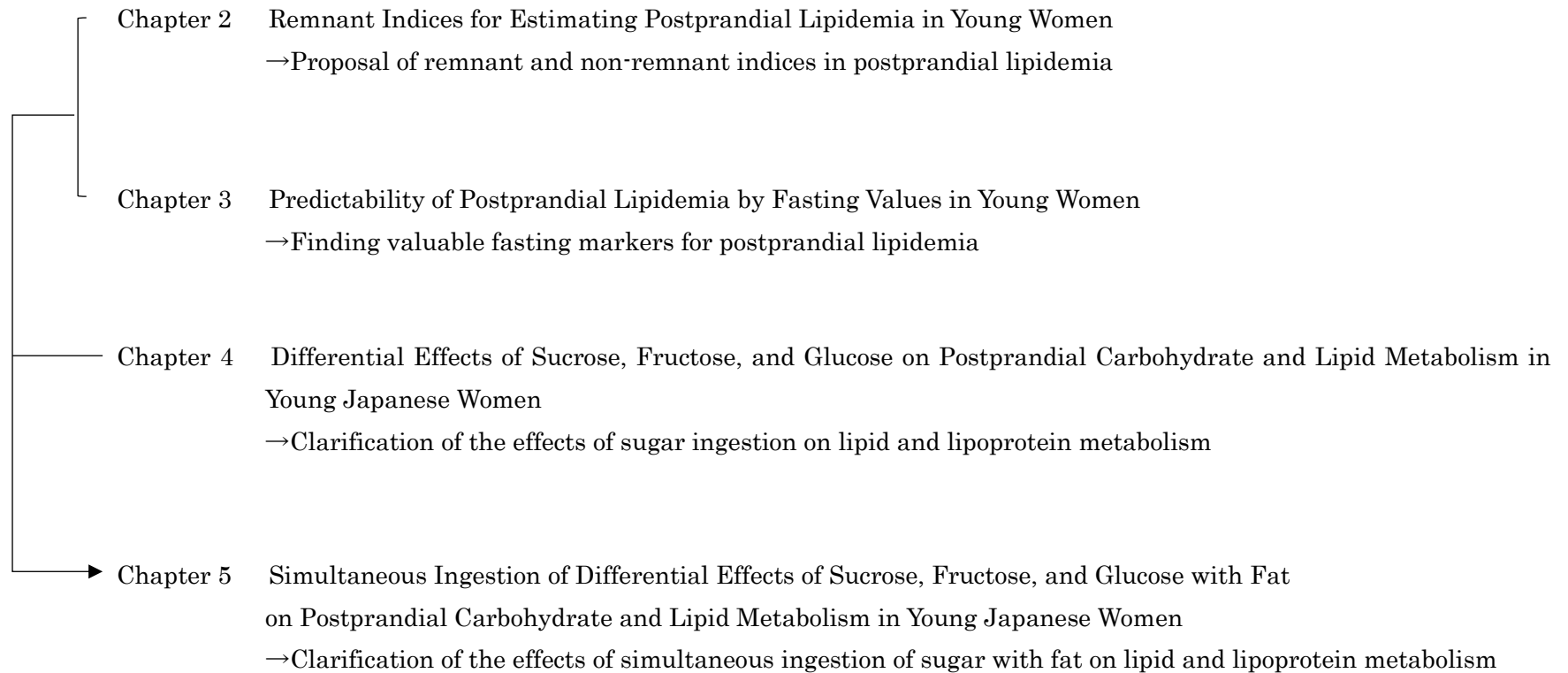


Figure 2. Research flow of this thesis.

## 第2章 脂肪摂取試験を用いた食後脂質代謝を評価するための新たな指標の提案

## 第2章 脂肪摂取試験を用いた食後脂質代謝を評価するための新たな指標の提案

### §1 目的

食後高血糖および食後脂質異常症は心血管イベントのリスク要因である<sup>1)</sup>。血糖値の上昇は75 g経口グルコース負荷試験 (oral glucose tolerance test, OGTT) を用いて評価する。75 g OGTT では試験食摂取前 (0)、摂取後 0.5、1、2 時間 (さらに必要に応じて 3 時間) の血液をサンプルとして採取する。75 g OGTT のような標準化された試験食は他の栄養素の影響を受けることなく血糖値の変動を確認することができるため、食後高血糖の評価に有用である。

一方、chylomicron (CM) や very low-density lipoprotein (VLDL)、あるいはそれらのレムナントが生産過剰、異化障害によって血液中に過剰に増加した状態を食後脂質異常症と呼び、Zilversmit が提唱したように cardiovascular disease (CVD) の主要なリスク要因となる<sup>2)</sup>。また、レムナントの指標の一つである remnant-like particle-cholesterol は女性において CVD の独立したリスク要因である<sup>3-5)</sup>。しかしながら、OGTT とは異なり、食後脂質異常症を評価するために様々な脂肪摂取試験 (fat ingestion test, FIT) が考えられているが、未だに標準化されたプロトコールはない。日本では FIT の実施にあたり、脂肪クリーム (OFTT クリーム) を使用した研究がなされており<sup>6, 7)</sup>、本研究室でも 2007 年の報告から現在に至るまで、OFTT クリームを使用した様々な FIT の結果を報告してきた<sup>8-19)</sup>。75 g OGTT は試験食摂取後 2 時間までの採血スケジュールであるが、脂質代謝は終了するまでに食後 6~8 時間程度必要のため、FIT の実施には、少なくとも 6 時間以上の時間が必要とされる。

本研究では、若年女性を対象に FIT を行い、若年層の食後脂質代謝の変動を確認することにした。しかしながら、日常診療で容易に測定可能な triglyceride (TG) の測定のみでは、外因性リポタンパク代謝、内因性リポタンパク代謝を区別することは困難であるため、レムナント・リポタンパク、アポリポタンパクを測定し、食後代謝を観察した。また、非空腹時において TG 値は脂質異常症の診断基準が示されているのに対し、レムナント・リポタンパクは示されていない。そこで食後脂質代謝を評価するためのレムナント指標を提案し、その指標の有用性について検討した。

## §2 方法

### 1. 対象者

インフォームド・コンセントを得た body mass index (BMI) <25 kg/m<sup>2</sup> (日本肥満学会肥満症診断基準より) であり、apolipoprotein (Apo) E フェノタイプが E3/3 型の健常若年女性 54 名を対象とした。また、アンケート調査をもとに、運動習慣がなく、性周期が規則的な者を被験者とした。

各摂取試験の研究計画は、ヘルシンキ宣言に基づき予め椛山女学園大学学内倫理委員会の審議、承認を得た (承認番号; 2013-3、2014-2、2014-22、2014-23)。被験者には、試験の主旨、試験方法について事前に説明を行い、文書による同意を得た上で、本試験を実施した。

### 2. 試験食

試験食は、脂肪クリーム (OFTT クリーム、上毛食品) 1 g/kg 体重 (脂肪として 0.35 g/kg 体重) とした。

### 3. 実験方法

被験者は、試験前日から 12 時間以上の絶食後、試験食を経口摂取した。採血は、肘静脈から行い、試験食摂取前 (0 時間)、摂取 0.5、1、2、4、6 時間後の計 6 回とした。また、試験中は身体活動を室内歩行程度に制限し、1 時間採血以降は自由飲水とした。

### 4. 測定項目

本試験前に、身長、ウェスト・ヒップ周囲を計測した。体組成は、体成分分析装置 InBody720 を用いて、体重、BMI、内臓脂肪断面積 (VFA)、体脂肪率 (%BF) を測定した。

血清グルコース、インスリン、TG、remnant-like particle-TG (RP-TG)、remnant lipoprotein-cholesterol (RLP-C)、ApoB48、ApoB を試験食摂取前および、摂取 1、2、4、6 時間後に測定し、グルコース、インスリンは摂取 0.5 時間後も測定した。また、摂取前には total cholesterol (TC)、high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)、hemoglobin A1c (HbA1c)、Apo (A-I、A-II、C-II、C-III、E) を測定した。ApoE フェノタイプ (フェノタイピング アポ E、常光)、グルコース (グルコース CII-テストワコー、和光純薬工業) は、本研究室で測定を行った。インスリン (化学発光酵素免疫測定法、富士レビオ)、TG (酵素法、積水メディカル)、RP-TG (免疫吸着法、大塚製薬)、RLP-C (ホモジニアス法、協和メデックス)、ApoB48 (化学発光酵素免疫測定法、富士レビオ)、Apo (A-I、A-II、B、C-II、C-III、E) (免疫比濁法、積水メディカル)、HbA1c (ラテックス凝集法、協和メデックス)、TC (酵素法、シスメックス)、HDL-C (直接法、富士レビオ) は中津川市民病院、富士レビオ株式会社、株式会社エスアールエルに測定を委託した。ApoB100 は、ApoB 値 から ApoB48 値を減算して算出した<sup>20)</sup>。さらに homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) を、グルコースおよびインスリン値から、空腹時インスリン量×空腹時血糖/405 で算出した<sup>21)</sup>。low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) は、TC、TG、HDL-C 値から Friedewald 式 ( $LDL-C=TC-HDL-C-0.2\times TG$ ) を用いて算出した。また、TC-LDL-C より non-HDL-C を算出した。脂質関連項目の測定値を用い、レムナント代謝の指標として TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C を算出した。

得られた結果は、摂取前値 (0 時間) との差を食後の変動とし、それぞれ  $\Delta$ グルコース、 $\Delta$ インスリン、

$\Delta$ TG、 $\Delta$ RP-TG、 $\Delta$ RRLP-C、 $\Delta$ ApoB48、 $\Delta$ ApoB100 と表記した。

## 5. 統計解析

統計解析は、SPSS ver. 26.0 (IBM) を用いて行った。測定結果は Shapiro-Wilk 検定より正規分布の確認を行い、正規分布しない結果は対数変換を行い、再度正規分布の確認を行った。その結果、全ての項目で正規分布が確認されたため、結果は平均値 $\pm$ 標準誤差で表記した。

空腹時に対する経時的変化は反復測定分散分析をした後、Dunnett 検定を行った。

全てのデータは  $p < 0.05$  を有意とした。

### §3 結果

#### 1. 被験者の特性

被験者の身長、体重、BMI、%BF、ウェスト/ヒップ (W/H) 比、VFA の結果、さらに測定項目のうち、試験食摂取前 (0 時間) のみ測定した HbA1c、TC、HDL-C、ApoA-I、ApoA-II、ApoC-II、ApoC-III、ApoE および計算式より算出した HOMA-IR、LDL-C、non-HDL-C の結果を Table 1 に示した。これらの結果より、インスリン抵抗性 (HOMA-IR>1.6) のある被験者、さらに日本肥満学会の定義による肥満 (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>)、および日本動脈硬化学会の定義によるメタボリックシンドロームに該当する被験者はいなかった。

#### 2. グルコース、インスリン

グルコース、インスリンの結果を Figure 1 に示した。

グルコースは、摂取前値に比べて摂取後の有意な上昇はみられなかったが、摂取後 4、6 時間で低値を示した (Figure 1A, C)。インスリンは、摂取前値に比べて摂取後 0.5、1 時間で高値を示し、2 時間で前値に戻り、4、6 時間で低値を示した (Figure 1B, C)。

#### 3. TG、RP-TG、RLP-C、ApoB48、ApoB100

TG、RP-TG、RLP-C の結果を Figure 2、ApoB48 および ApoB100 の結果を Figure 3 に示した。TG は、CM、VLDL、low-density lipoprotein (LDL)、high-density lipoprotein (HDL) およびそれらのレムナントに含まれる総 TG 量であり、TG のみの測定では、外因性リポタンパク代謝あるいは内因性リポタンパク代謝の変動を詳細に区別するには不十分であるため、TG、RP-TG、RLP-C、ApoB48、ApoB100 を測定した。

TG は、摂取前値にて比べて摂取後 2、4 時間で高値を示し、6 時間で低値を示した (Figure 2A, D)。RP-TG は、TG に類似した変動がみられたが、摂取前値に比べて摂取後 1、2、4 時間で高値を示し、6 時間で前値に戻った (Figure 2B, D)。RLP-C は、TG、RP-TG とは異なり、摂取前値に比べて摂取後 2、4 時間で高値を示し、4 時間でピークに達した。その後、6 時間で前値に戻った (Figure 2C, D)。ApoB48 は、摂取前値に比べて摂取後 1、2、4、6 時間で高値を示し、4 時間から減少したものの、6 時間でも前値に戻らず、高値を示したままであった。 (Figure 3A, C)。ApoB100 は食後の変動は小さいが、摂取前値に比べて摂取後 2 時間で低値を示し、4 時間で前値に戻り、6 時間で高値を示した (Figure 3B, C)。

#### 4. TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C

TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C の結果を Figure 4 に示した。TG-RP-TG は、レムナントを除くリポタンパク中の TG 量、RP-TG/TG は総 TG に対するレムナント TG の割合、RP-TG/RLP-C はレムナント 1 粒子中の TG 量を示している。

TG-RP-TG は、試験終了時まで有意な変動はみられなかった (Figure 4A, D)。RP-TG/TG は、摂取前値に比べて摂取後 2、4、6 時間で高値を示し、6 時間でも前値に戻らなかった (Figure 4B, D)。RP-TG/RLP-C は、摂取前値に比べて摂取後 2、4 時間で高値を示し、6 時間で前値に戻った (Figure 4C, D)。

#### §4 考察

第 2 章では、脂肪摂取後の食後脂質代謝を評価するための新たなレムナント指標を提案し、その有用性について検討した。

TG-RP-TG は、非レムナント TG (CM、VLDL、LDL、HDL 中の TG) を意味し、脂肪摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかったが、total TG に対するレムナント TG の割合を意味する RP-TG/TG は 2、4、6 時間で前値に比べて上昇した。このことから、脂肪を摂取しても、食後の非レムナント TG は大きな変動を受けることなく安定しており、total TG の上昇はレムナント TG の割合が増加したためと考えられる。RP-TG/RLP-C は 2、4 時間で増加し、6 時間で前値に戻った。RP-TG は lipoprotein lipase (LPL) によって TG が加水分解され、循環中に脂肪酸とグリセロールを放出するため摂取後 6 時間で減少している。その一方で、コレステロールを含むレムナントである RLP-C は、肝臓に取り込まれるまで減少しない。そのため、RLP-C はレムナント粒子数の指標と言える。よって、レムナント 1 粒子中の TG 量を意味する RP-TG/RLP-C の結果から、レムナント 1 粒子中の TG 量が減少し、2~6 時間にかけてレムナントの粒子サイズが小さくなった可能性が示された。また、血清 ApoB48 濃度が実験終了時においても前値に戻らないことと、RP-TG/RLP-C との関連を明らかにすることは困難であるが、これらの結果から実験終了時に残存している chylomicron-remnant (CM-R) の粒子サイズが小さくなっていると推定された。

本研究室で FIT を開始してから試験食で用いる脂肪摂取量は 1 日に消費する可能性のある 1/3 程度の量である 0.35 g/kg 体重としている<sup>8-19)</sup>。本研究室で設定した量は、日本人の日常生活に反映できる中程度の量である。また、本研究で使用している OFTT クリームは主に飽和脂肪酸で構成されており、炭水化物を含んでいない。その結果、血清グルコース濃度は摂取前から摂取後 6 時間まで有意な上昇はみられなかった。通常、脂肪酸が肝臓に流入すると、脂肪酸のβ酸化によって生成されるエネルギーを利用し、糖新生が促進すると言われているが、本研究では血清グルコース濃度の上昇はみられなかった。しかし、血清グルコース濃度の上昇がみられなかったにも関わらず、血清インスリン濃度は摂取後 0.5、1 時間で僅かに上昇がみられた。インスリンの分泌を促進させるホルモンにインクレチンがある。本研究のインスリンの一過性の上昇は、脂肪摂取に伴い、インクレチン (GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) および GLP-1 (glucagon-like peptide-1)) が分泌されたことにより、インスリンの分泌が促進され上昇したと考えられる<sup>19)</sup>。

食後脂質異常症をより正確に理解するには外因性リポタンパク代謝および内因性リポタンパク代謝を区別する必要があるが、TG のみでは不十分であるため、RP-TG、RLP-C、ApoB48、ApoB100 といった指標を使用した。女性では、remnant cholesterol の増加は TG 値より優れた食後脂質異常症のリスク要因であると報告されている<sup>22, 23)</sup>。RP-TG と RLP-C の測定方法の違いについて Figure 5 に示した。RP-TG の測定には抗 ApoA-I モノクローナル抗体で CM および HDL、抗 ApoB100 モノクローナル抗体で VLDL および LDL を吸着除去し、CM-R と very low-density lipoprotein-remnant (VLDL-R) 中の TG 量を測定する。一方、RLP-C は界面活性剤およびホスホリパーゼ D を使用し、選択的に CM-R および VLDL-R を可溶化し、可溶画分のコレステロール量を測定する。RP-TG は外因性レムナントに感受性が高く、RLP-C は内因性リポタンパクをよりよく反映している可能性が示されている<sup>24, 25)</sup>。さらに、ApoB48 は CM および CM-R と呼ばれる外因性リポタンパクの構造アポタンパクであり、全ての

外因性リポタンパクに 1 つの ApoB48 分子が存在している。そのため、ApoB48 は外因性リポタンパクの数の指標と言える。本研究では、血清 ApoB48 濃度は試験終了時まで前値に戻らず、健常若年女性でさえ、日常的に摂取する脂肪量においても、外因性リポタンパク代謝は 6 時間では終わらないことが示唆された。一方、ApoB100 は VLDL、VLDL-R および LDL と呼ばれる内因性リポタンパクの構造アポタンパクであり、全ての内因性リポタンパクに 1 つの ApoB100 分子が存在している。そのため、ApoB100 は内因性リポタンパクの数の指標と言える。しかし、ApoB100 分子は 80~90%が半減期の長い LDL に含まれているため、食後の変動は小さい。本研究での血清 ApoB100 濃度は 2 時間で低値、6 時間で高値を示し、実験中に僅かではあるが有意な変動がみられた。この結果から、CM-R が肝臓に流入したことにより、一時的に肝臓での VLDL 分泌が阻害され、その後に VLDL の分泌が増加する可能性が示された。

以上の結果から、健常若年女性が 1 食分の脂肪量のみ摂取したにも関わらず、食後の外因性リポタンパク代謝は 6 時間では終了しないことが ApoB48 の結果より明らかとなった。さらに、提案したレムナント指標である TG-RP-TG より、脂肪を摂取しても非レムナント TG 値は大きな上昇はみられず、空腹時の TG 値とほぼ同程度の意義であると推察された。また RP-TG/TG および RP-TG/RLP-C より、食後の血中 TG 濃度の増加はレムナント・リポタンパクによるものであり、これはレムナント 1 粒子あたりの TG 量のみでなく、レムナントの粒子数が増えている可能性が示された。そのため、RP-TG/TG および RP-TG/RLP-C は食後脂質代謝を評価するうえで、有用な指標となる可能性が示された。



## 参考文献

- 1) James H O'Keefe , David S H Bell. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cadiol* 2007; 100-5: 899-904.
- 2) Zilversmit DV. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485.
- 3) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154-1: 229-236.
- 4) Taguchi M, Ishigami M, Nishida M, Moriyama T, Yamashita S, Yamamura T. Remnant lipoprotein-cholesterol is a predictive biomarker for large artery atherosclerosis in apparently healthy women: usefulness as a parameter for annual health examinations. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 332-337.
- 5) Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001; 42: 17-21.
- 6) Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Tanaka A, Okazaki M, Yatsuzuka S, Tamei N, Shimomura Y, Ando Y, Akamatsu S, Fujita M, Nakajima K. Measurement of serum remnant-like lipoprotein particle-triglyceride (RLP-TG) and RLP-TG/total TG ratio using highly sensitive triglyceride assay reagent. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 71-78.
- 7) Inazu A, Nakajima K, Nakano T, Niimi M, Kawashiri M, Nohara A, Kobayashi J, Mabuchi H. Decreased post-prandial triglyceride response and diminished remnant lipoprotein formation in cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency. *Atherosclerosis* 2008; 196: 953-957.
- 8) Nabeno Y, Fukuchi Y, Matsutani Y, Naito M. Influence of Aging and Menopause on postprandial lipoprotein responses in healthy adult women. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 142-150.
- 9) Nabeno-Kaeriyama Y, Fukuchi Y, Hayashi S, Kumura T, Tanaka A, Naito M. Delayed postprandial metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in obese young men compared to lean young men. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411: 1694-1699.
- 10) Hashimoto S, Ootani K, Hayashi S, Naito M. Acute Effects of Shortly Pre- Versus Postprandial Aerobic Exercise on Postprandial Lipoprotein Metabolism in Healthy but Sedentary Young Women. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 891-900.
- 11) Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida A, Naito M. Acute Effects of Postprandial Aerobic Exercise on Glucose and Lipoprotein Metabolism in Healthy Young Women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 204-213.
- 12) Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A, Naito M. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy japanese women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 591-600.
- 13) Saito H, Kato M, Yoshida A, Naito M. The ingestion of a fructose-containing beverage combined with fat cream exacerbates postprandial lipidemia in young healthy women. *J Atheroscler*

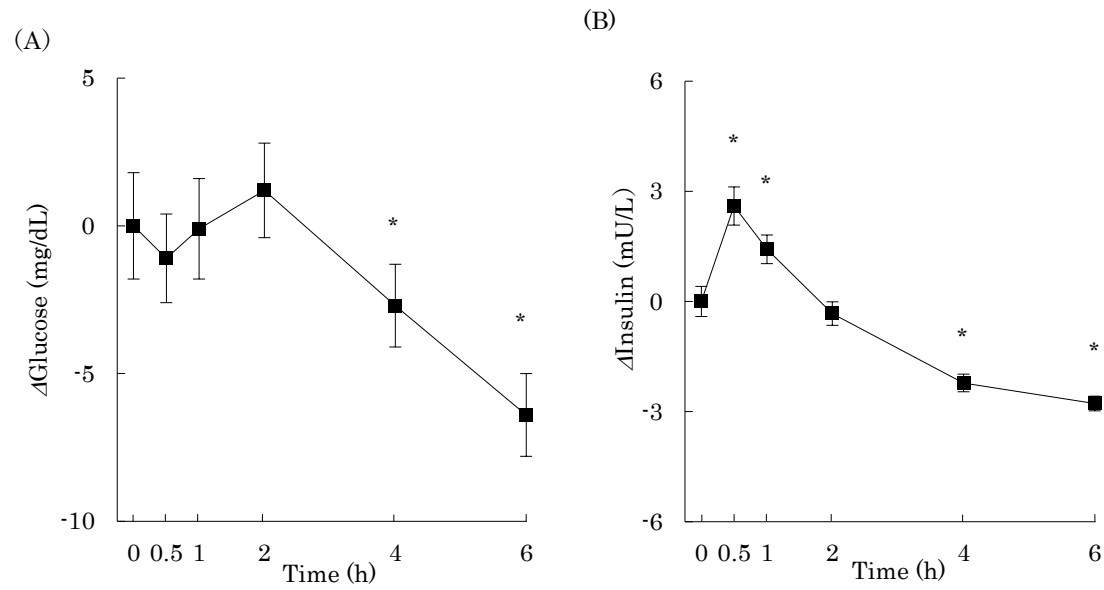
Thromb 2015; 22: 85-94.

- 14) Mizutani E, Hashimoto S, Saito H, Kato M, Yoshida A, Naito M. Differential effects of sucrose, fructose, and glucose on postprandial carbohydrate and lipid metabolism in young Japanese women. *J Food Nutr Sci* 2018; 6: 1-11.
- 15) Kuzawa K, Yoshida A, Tsukamoto I, Tokuda M, Naito M. Effect of ingesting resistant maltodextrin on postprandial hyperlipidemia induced by fructose in young women. *J Food Nutr Sci* 2019; 7: 49-55.
- 16) Kuzawa K, Sui L, Hossain A, Kamitori K, Tsukamoto I, Yoshida A, Naito M. Effects of a rare sugar, D-allulose, coingested with fat on postprandial glycemia and lipidemia in young women. *J Nutr Hum Health* 2019; 3: 1-6.
- 17) Kuzawa K, Morita Y, Ichikawa N, Naito M. Simultaneous evaluation of postchallenge glycemia and lipidemia in young women. *J Food Nutr Sci* 2021; 9: 153-162.
- 18) Iijima C, Kuzawa K, Mizutani E, Naito M. Effects of pre- vs. postprandial aerobic exercise on lipidemia induced by the ingestion of fructose with fat, in Healthy Young Women. *Int J Nutr Diet* 2022; 8: 1-14.
- 19) Ichikawa N, Morita Y, Ootani K, Naito M. Effects of co-ingestion of amino acid with fat on postchallenge glycemia and lipidemia in healthy young women. *Int J Nutr Food Sci* 2022; 11: 177-186.
- 20) Nakatani K, Sugimoto T, Masuda D, Okano R, Oya T, Monden Y, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels. *Atherosclerosis* 2011; 218: 226-232.
- 21) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- 22) Welty FK, Lichtenstein AH, Barrett HR, Dolnikowski GG, Schaefer EJ. Human apolipoprotein (Apo) B-48 and ApoB-100 kinetics with stable isotopes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2966-2974.
- 23) LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 961-968.
- 24) Sato I, Ishikawa Y, Ishimoto A, Katsura S, Toyokawa A, Hayashi F, Kawano S, Fujioka Y, Yamashita S, Kumagai S. Significance of measuring serum concentrations of remnant lipoproteins and apolipoprotein B-48 in fasting period. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 12-20.
- 25) Choi TC, Nordestgaard BG. Methods to study postprandial lipidemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 302-308.

Table 1. Physical characteristics and fasting blood chemical data of the subjects.

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Age (years)              | 21.1 ± 0.1  |
| Height (cm)              | 158.3 ± 0.6 |
| Mass (kg)                | 50.6 ± 0.8  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 20.2 ± 0.3  |
| %BF                      | 25.4 ± 0.6  |
| W/H                      | 0.78 ± 0.01 |
| VFA (cm <sup>2</sup> )   | 26.1 ± 1.9  |
| HOMA-IR                  | 1.3 ± 0.1   |
| HbA1c                    | 5.23 ± 0.04 |
| TC (mg/dL)               | 174.2 ± 3.2 |
| LDL-C (mg/dL)            | 97.6 ± 3.0  |
| HDL-C (mg/dL)            | 65.0 ± 1.4  |
| non-HDL-C (mg/dL)        | 109.2 ± 3.2 |
| ApoA-I (mg/dL)           | 151.2 ± 2.6 |
| ApoA-II (mg/dL)          | 25.9 ± 0.5  |
| ApoC-II (mg/dL)          | 2.3 ± 0.1   |
| ApoC-III (mg/dL)         | 7.0 ± 0.2   |
| ApoE (mg/dL)             | 4.0 ± 0.1   |

Values are the mean±SEM.

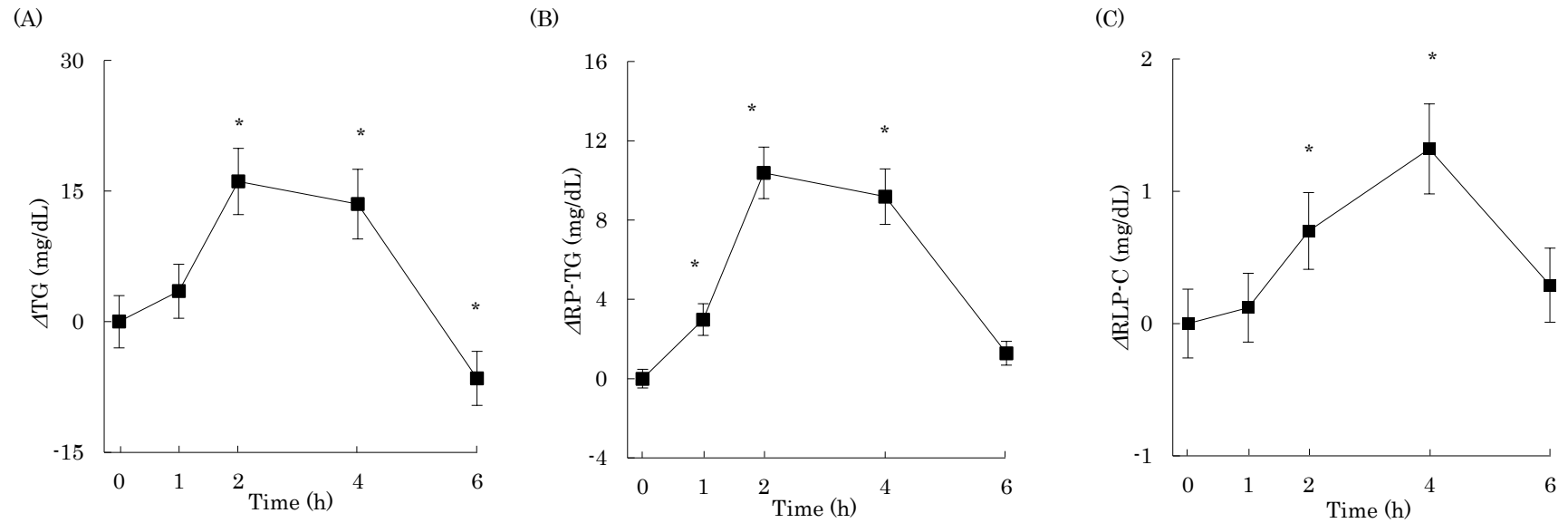


(C)

|                 | 0 h  |        | 0.5 h |         | 1 h  |         | 2 h  |        | 4 h  |         | 6 h  |         |
|-----------------|------|--------|-------|---------|------|---------|------|--------|------|---------|------|---------|
| Glucose (mg/dL) | 88.2 | ± 1.8  | 87.1  | ± 1.5   | 88.1 | ± 1.7   | 89.4 | ± 1.6  | 85.5 | ± 1.4*  | 81.8 | ± 1.4*  |
| Insulin (mU/L)  | 5.93 | ± 0.41 | 8.53  | ± 0.52* | 7.35 | ± 0.39* | 5.60 | ± 0.32 | 3.71 | ± 0.24* | 3.15 | ± 0.20* |

Values are the mean±SEM. \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 1. Time courses for  $\Delta$ glucose (A),  $\Delta$ insulin (B), and the time courses of serum glucose and insulin concentrations (C) in the fat ingestion test.

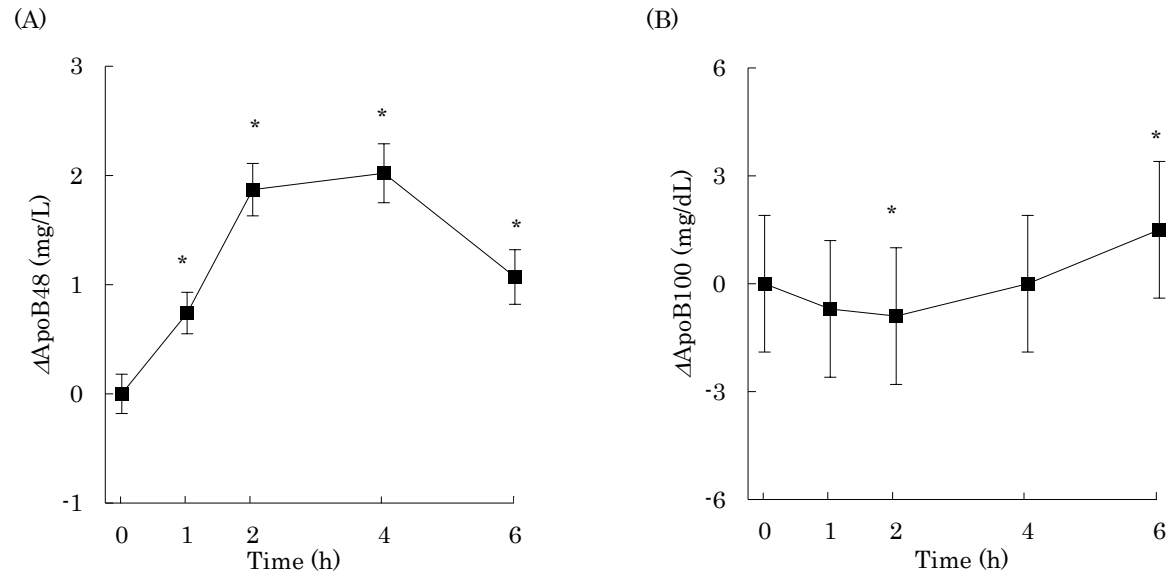


(D)

|               | 0 h         | 1 h         | 2 h          | 4 h          | 6 h         |
|---------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| TG (mg/dL)    | 57.8 ± 3.0  | 61.3 ± 3.1  | 73.9 ± 3.8*  | 71.3 ± 4.0*  | 51.3 ± 3.1* |
| RP-TG (mg/dL) | 8.9 ± 0.5   | 11.9 ± 0.8* | 19.3 ± 1.3*  | 18.1 ± 1.4*  | 10.2 ± 0.6  |
| RLP-C (mg/dL) | 4.90 ± 0.26 | 5.02 ± 0.26 | 5.60 ± 0.29* | 6.22 ± 0.34* | 5.19 ± 0.28 |

Values are the mean±SEM. \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 2. Time courses for  $\Delta$ TG (A),  $\Delta$ RP-TG (B),  $\Delta$ RLP-C (C), and the time courses of serum TG, RP-TG, and RLP-C concentrations (D) in the fat ingestion test.

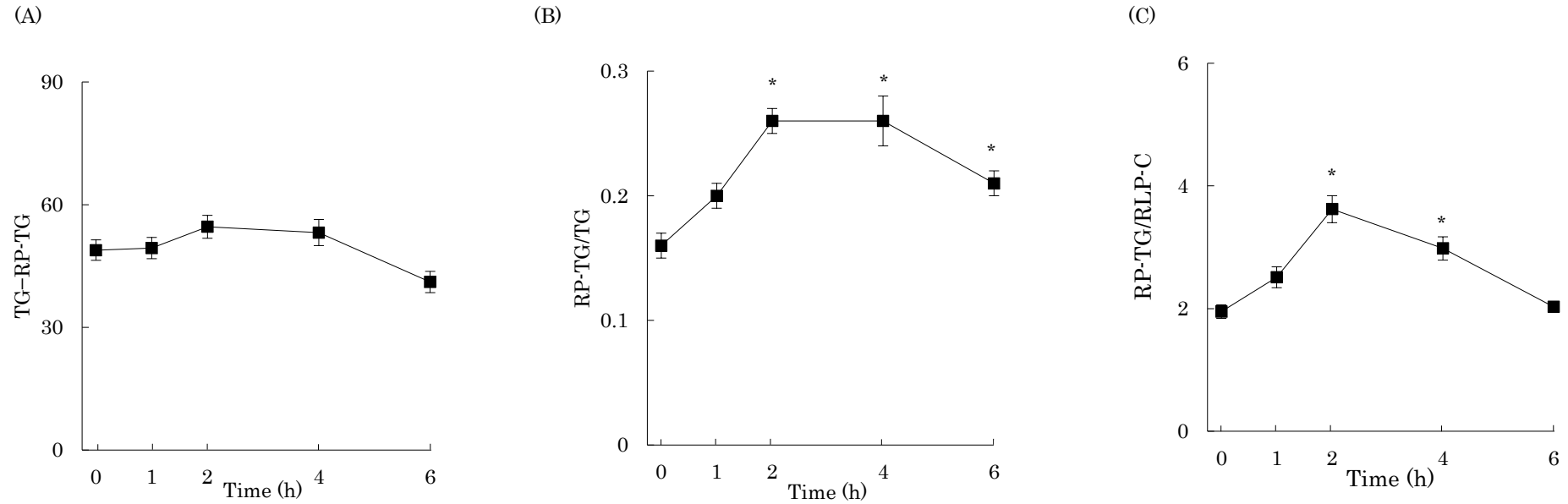


(C)

|                 | 0 h         | 1 h          | 2 h          | 4 h          | 6 h          |
|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ApoB48 (mg/L)   | 2.24 ± 0.18 | 2.98 ± 0.19* | 4.11 ± 0.24* | 4.26 ± 0.27* | 3.31 ± 0.25* |
| ApoB100 (mg/dL) | 69.4 ± 1.9  | 68.7 ± 1.9   | 68.5 ± 1.9*  | 69.4 ± 1.9   | 70.9 ± 1.9*  |

Values are the mean±SEM. \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 3. Time courses for  $\Delta$ ApoB48 (A),  $\Delta$ ApoB100 (B), and the time courses of serum ApoB48 and ApoB100 concentrations (C) in the fat ingestion test.



(D)

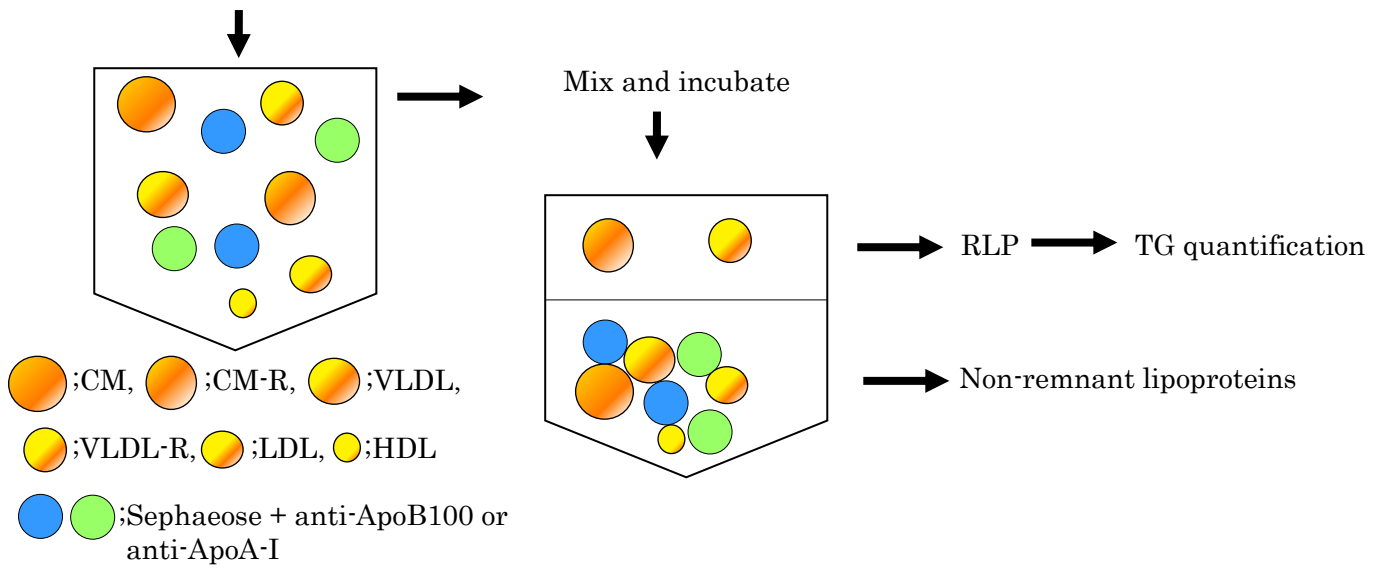
|             | 0 h         | 1 h         | 2 h          | 4 h          | 6 h          |
|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| TG-RP-TG    | 48.9 ± 2.5  | 49.4 ± 2.6  | 54.6 ± 2.8   | 53.2 ± 3.2   | 41.1 ± 2.6   |
| RP-TG/TG    | 0.16 ± 0.01 | 0.20 ± 0.01 | 0.26 ± 0.01* | 0.26 ± 0.02* | 0.21 ± 0.01* |
| RP-TG/RLP-C | 1.95 ± 0.11 | 2.51 ± 0.17 | 3.62 ± 0.22* | 2.98 ± 0.19* | 2.03 ± 0.08  |

Values are the mean±SEM. \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 4. Time courses for TG-RP-TG (A), RP-TG/TG (B), RP-TG/RLP-C (C), and the time courses of serum TG-RP-TG, RP-TG/TG, and RP-TG/RLP-C concentrations (D) in the fat ingestion test.

### 【RP-TG】

Serum and RLP separation gel



### 【RLP-C】

※POE-POB block copolymer binds to VLDL-R.  
Phospholipase D enhances reaction with POE-POB block copolymer.

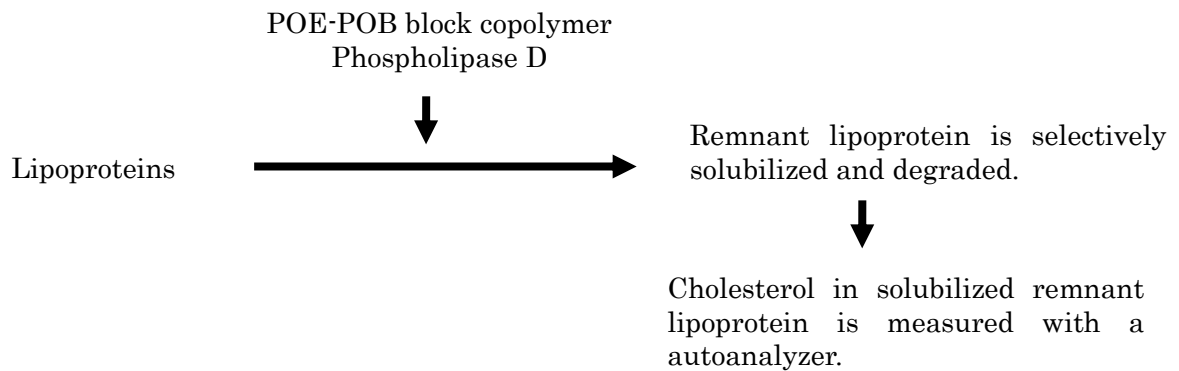


Figure 5. Measurement methods of remnant-like particle-TG (RP-TG) and remnant lipoprotein-cholesterol (RLP-C).



### 第3章 脂肪摂取試験による食後脂質代謝の空腹時値からの予測可能性

### 第3章 脂肪摂取試験による食後脂質代謝の空腹時値からの予測可能性

#### §1 目的

食後高血糖は2型糖尿病および糖尿病前症の主要なリスク要因として既に確立されており、食後代謝異常は糖尿病の有無に関わらず、**cardiovascular disease (CVD)** の主要なリスク要因である<sup>1)</sup>。食後の糖代謝を評価するための経口グルコース負荷試験 (**oral glucose tolerance test, OGTT**) は広く利用されている。一方、食後脂質異常症の定義や評価方法などは未だに確立されていない。その理由として、食後脂質代謝は食後糖代謝に比べて、代謝が終了するまでに健常若年女性においても4~6時間あるいはそれ以上の時間が必要なためである<sup>2,3)</sup>。そのため、脂肪摂取試験 (**fat ingestion test, FIT**) を多くの者を実施することは非現実的であり、食後代謝を予測するための簡易的、かつ安価な実用的なマーカーの開発が望まれている。

そこで本研究では、空腹時の項目が食後脂質代謝を予測できるかを検討することを目的とし、食後の脂質代謝の予測に有用な空腹時項目を追及した。

## §2 方法

### 1. 対象者、試験食、実験方法、測定項目

第2章と同様とした。測定項目についての詳細は以下に示す。

### 2. 測定項目

測定項目は第2章と同様とした。また、経時的に測定した項目のうち、摂取前値(0時間)を fasting (f) を用いて表記し、さらに頂値を peak とした。得られた結果よりグルコース、インスリン、triglyceride (TG)、remnant-like particle-TG (RP-TG)、remnant lipoprotein-cholesterol (RLP-C)、apolipoprotein (Apo) B48、ApoB100、TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C の area under the curve (AUC)、および incremental AUC ( $\Delta$ AUC) を算出した。AUC は 0 を底辺とし、台形法を用いて算出した。 $\Delta$ AUC は摂取前値を底辺とし、AUC と同様に台形法を用いて算出した。その際、底辺より低くなった場合は負の面積として総面積から差し引いた。

### 3. 統計解析

統計解析は、SPSS ver. 26.0 (IBM) を用いて行った。単相関は Pearson の相関係数を用いた。重回帰分析ではステップワイズ法を用いた。従属変数の予想には偏回帰係数 $\beta$ を算出し、その際  $p < 0.05$  であった場合に予測精度を調整済み  $R^2$  で推定した。

全てのデータは  $p < 0.05$  を有意とした。相関係数は  $r < 0.4$  を「弱い」、 $r > 0.7$  を「強い」相関があるとした。重回帰分析では調整済み  $R^2 > 0.5$  を「予測精度が高い」とした。

### §3 結果

#### 1. 被験者の特性

被験者の身長、体重、BMI、体脂肪率(%BF)、ウェスト/ヒップ(W/H)比、VFAの結果、さらに測定項目のうち、試験食摂取前(0時間)のみ測定したhemoglobin A1c(HbA1c)、total cholesterol(TC)、high-density lipoprotein-cholesterol(HDL-C)、ApoA-I、ApoA-II、ApoC-II、ApoC-III、ApoEおよび計算式より算出したhomeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR)、low-density lipoprotein-cholesterol(LDL-C)、non-HDL-Cの結果は、第2章Table 1と同様である。また、経時的に測定した各項目の結果についても、第2章Figure1、2、3、4と同様である。

#### 2. AUC、 $\Delta$ AUC、Peakとの相関分析

身体的基礎検査項目および生化学的検査項目の空腹時値と、グルコース、インスリン(Table 1)、TG、RP-TG、RLP-C(Table 2)、ApoB48、ApoB100(Table 3)、TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C(Table 4)のAUC、 $\Delta$ AUC、peakとの相関分析を示した。

##### 1) BMI、%BF、W/H、VFA

BMIおよび%BFはTG、RLP-C、ApoB48(%BFのみ)、TG-RP-TGの $\Delta$ AUCとの間に正相関がみられた。VFAはインスリンのpeak、TGのAUC、peak、ApoB48の $\Delta$ AUC、TG-RP-TGのAUC、 $\Delta$ AUC、peakに正相関がみられた。W/Hと有意な相関がみられた項目はなかった。

##### 2) f-グルコース、f-インスリン、HOMA-IR、HbA1c

f-グルコース、HOMA-IRはグルコースのAUC、peakと正相関、 $\Delta$ AUC(f-グルコースのみ)と負相関がみられた。f-インスリン、HOMA-IRはインスリンのAUC、peak、RP-TGのAUCと正相関、インスリンの $\Delta$ AUCと負相関がみられた。また、Apo100の $\Delta$ AUCと負相関がみられた。しかし、HbA1cと有意な相関がみられた項目はなかった。

##### 3) TC、LDL-C、HDL-C、non-HDL-C

TC、LDL-C、non-HDL-CはRLP-CおよびApoB100のAUC、peakと正相関、RP-TG/RLP-CのAUC、peakと負相関がみられた。HDL-CはTGおよびRLP-CのAUC、peak、RP-TGのAUC、 $\Delta$ AUC、peak、TG-RP-TGのAUC、peakと負相関がみられた。

##### 4) f-TG、f-RP-TG、f-RLP-C、f-ApoB48、f-ApoB100

f-TG、f-RP-TG、f-RLP-C、f-ApoB48はTG、RP-TG、RLP-C、ApoB48およびTG-RP-TGのAUC、peakと正相関がみられた。また、f-TG、f-RP-TGはインスリンのAUC、peakと正相関がみられた。さらに、f-TGはRP-TGの $\Delta$ AUC、ApoB100のAUC、peakと正相関、f-RP-TGは、ApoB100の $\Delta$ AUCと負相関、f-RLP-CはApoB100のAUC、peakと正相関、RP-TG/RLP-CのAUC、peakと負相関がみられた。f-ApoB100はRLP-CおよびApoB100のAUC、peakと正相関、RP-TG/RLP-CのAUC、peakと負相関がみられた。

#### 5) f-TG-RP-TG、f-RP-TG/TG、f-RP-TG/RLP-C

f-TG-RP-TG はインスリン、TG、RP-TG、RLP-C、ApoB48、ApoB100 および TG-RP-TG の AUC、peak と正相関がみられた。また、f-TG-RP-TG は RP-TG の  $\Delta$ AUC と正相関、RP-TG/TG の AUC と負相関がみられた。f-RP-TG/TG は TG および TG-RP-TG の AUC、peak、RP-TG、RP-TG/TG および RP-TG/RLP-C の  $\Delta$ AUC と負相関がみられた。f-RP-TG/RLP-C はインスリンの peak、RP-TG/RLP-C の AUC、peak と正相関、RLP-C および ApoB100 の AUC、peak と負相関がみられた。

#### 6) AUC、 $\Delta$ AUC、Peak との重回帰分析

TG、RP-TG、RLP-C、ApoB48、TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C の AUC、 $\Delta$ AUC、peak を従属変数、non-HDL-C、f-TG、f-RP-TG、f-RLP-C、f-ApoB48、f-ApoB100 を独立変数として重回帰分析を行い、調整済み  $R^2 > 0.5$  となった結果を Table 5 に示した。

TG の AUC および peak は f-TG、RP-TG の AUC は f-TG、f-RP-TG、RLP-C の AUC および peak は f-RLP-C、ApoB48 の AUC および peak は f-ApoB48 のみで予測可能であり、 $\Delta$ AUC はどの項目においても空腹時値で予測することはできなかつた。TG-RP-TG の AUC および peak は f-TG のみで予測可能であつた。

#### §4 考察

第3章では、第2章で提案した指標も含め、空腹時値から食後代謝を予測できるか検討し、食後代謝の予測に有用な検査項目を模索した。

本研究では、日本肥満学会が定義する肥満基準に該当する者、あるいは日本動脈硬化学会によるメタボリックシンドロームに該当する者はいなかった。しかし、肥満の指標である、BMI および%BF は TG、RLP-C、TG-RP-TG、ApoB48 の  $\Delta$ AUC と相関がみられた。一方、内臓脂肪の指標となる VFA は TG-RP-TG の AUC、 $\Delta$ AUC、peak と相関がみられた。腹部肥満は食後脂質代謝障害と関連があると報告されている<sup>4,5)</sup>。本研究の結果から、正常範囲内の内臓脂肪レベルでも、非レムナント TG 代謝に影響を与える可能性が示唆された。また、W/H 比と有意な相関を示す項目はなかった。女性も男性もウェスト周囲が食後脂質異常症あるいは日中の TG プロファイルの強い決定因子と報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら、本研究では被験者が国民健康栄養調査で報告された値と類似する平均的な日本人若年女性であったため<sup>7)</sup>、食後のリポタンパク・マーカ－との関連はみられなかった。

空腹時の血清グルコース値はグルコースの AUC、peak と正相関、 $\Delta$ AUC と負相関がみられた。これは、空腹時の値が高い程、total AUC と peak は高くなるが、脂肪摂取に伴う増加は低いことが示唆された。空腹時の血清インスリン値もまた、同様の傾向を示した。インスリンの AUC および peak は f-TG、f-RP-TG、f-TG-RP-TG と相関がみられた。食後の TG 値の上昇はインスリン感受性を低下させる<sup>8)</sup>。さらに、食後脂質異常症によるインスリン感受性の低下、つまりインスリン抵抗性は、特に TG-rich lipoprotein (TRL) の上昇によってもたらされる<sup>9)</sup>。よって本結果から、空腹時のレムナントおよび非レムナント TG はインスリン代謝と関連があることが示唆された。HOMA-IR はグルコースおよびインスリンの AUC、peak と正相関がみられたが、HbA1c は全ての項目と相関がみられず、HOMA-IR は HbA1c より糖代謝あるいはインスリン抵抗性の、より感度の高いマーカーである可能性が示唆された。

空腹時の TG、RP-TG、RLP-C、ApoB48 値は、食後の TG、RP-TG、RLP-C、ApoB48 値と関連がみられた。これらの項目は全て食後リポタンパク代謝に影響するため、食後リポタンパク代謝はこれらの項目が密接に関係し、機能している可能性が考えられる。さらに、f-TG、f-RLP-C および non-HDL-C は、ApoB100 の AUC、peak と正相関がみられた。ApoB100 分子は内因性リポタンパクの構造アポタンパクであるが、その大部分は LDL に存在しているため、FIT を実施している間の変動は僅かである。しかし、f-RLP-C が ApoB100 の AUC、peak と正相関を示したことから、RLP-C は ApoB100 を含む内因性レムナント・リポタンパクの数の指標といえる。また、HDL-C は第2章で提案したレムナント指標のうち、TG-RP-TG の AUC、peak と負相関がみられた。TG-RP-TG は非レムナント中の TG 量を示すことから、HDL-C はレムナント・リポタンパク中の TG 量ではなく、非レムナント中の TG 量の指標となることが示唆された。

重回帰分析では、食後の TG、RLP-C、ApoB48 (AUC、peak) は各項目自身の空腹時値で予測可能であった。また、TG-RP-TG (AUC、peak) は空腹時の TG 値で予測可能であった。しかしながら、食後の RP-TG/TG や RP-TG/RLP-C は空腹時の TG 値では予測は困難であり、空腹時の TG 値は食後の非レムナント TG のマーカーとはなるが、レムナント TG のマーカーとはなりえないことが示された。長期追跡調査によると、空腹時 TG 値が 100~149 mg/dL の被験者では、100 mg/dL 未満の被験者と比較し、22 年後の死亡率が増加していることが報告されている<sup>10)</sup>。Zilversmit が提唱したように、アテローム

生成の変化は主に食後状態で起こる<sup>11)</sup>。女性の健康調査の二次分析では食後 2~4 時間で測定された TG 値はリスク要因がなくとも、心血管イベントと強い相関がある<sup>12)</sup>。Mendelian randomization studies といった遺伝学研究においても、TG に富んだレムナント・リポタンパクはアテローム性動脈硬化性心疾患と因果関係があることを立証している<sup>13)</sup>。これは、心血管疾患を予測するリスク要因として空腹時 TG 値が食後あるいは非空腹時 TG 値より劣る理由の一つである可能性が考えられる。

本研究の結果では、食後脂質代謝を予測するためには、単一の空腹時項目の測定では不十分であることを示した。しかし、TG と共に RLP-C、ApoB48 といった項目を空腹時に同時に測定することによって、日常診療における食後脂質代謝の予測に役立つ可能性がある。さらに、これらの測定項目は全て臨床的に測定可能であり、脂肪摂取試験に代用できる可能性を見出した。

## 参考文献

- 1) O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/ hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2007; 100: 899-904.
- 2) Mizutani-Watanabe E, Naito M. Remnant indices for estimating postprandial lipidemia in young women. *Int J Nutr Food Sci* 2023; 12: 21-28.
- 3) Nabeno Y, Fukuchi Y, Matsutani Y, Naito M. Influence of aging and menopause on postprandial lipoprotein responses in healthy adult women. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 142-150.
- 4) Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriège P, Després JP. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47: 953-960.
- 5) Wideman L, Kaminsky LA, Whaley MH. Postprandial lipemia in obese men with abdominal fat patterning. *J Sports Med Phys Fitness* 1996; 36: 204-210.
- 6) Halkes CJM, Cabezas MC, van Wijk JPH, Erkelens DW. Gender differences in diurnal triglyceridemia in lean and overweight subjects. *Int J Obes* 2001; 25: 1767-1774.
- 7) The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2019, <https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf>
- 8) Lopez S, Bermudez B, Ortega A, Varela LM, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJG: Effects of meals rich in either monounsaturated or saturated fat on lipid concentrations and on insulin secretion and action in subjects with high fasting triglyceride concentrations. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 494-499.
- 9) Pedrini MT, Niederwanger A, Kranebitter M, Ciardi C, Tatarczyk T, Patsch JR: Postprandial lipaemia induces an acute decrease of insulin sensitivity in healthy men independently of plasma NEFA levels. *Diabetologia* 2006; 49: 1612-1618.
- 10) Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, Goldenberg I, Fisman E, Kopel E, Shlomo N, Israel A, Tenenbaum A. Elevated triglyceride level is independently associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease: twenty-two-year follow-up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 100-108.
- 11) Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485.
- 12) Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316
- 13) Kolovou GD, Watts GF, Mikhailidis DP, Perez-Martinez P, Mora S, Bilianou H, Panotopoulos G, Katsiki N, Ooi TC, Lopez-Miranda J, Tybjærg-Hansen A, Tentolouris N, Nordestgaard BG. Postprandial hypertriglyceridaemia revisited in the era of non-fasting lipid profile testing: a 2019 expert panel statement, main text. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17: 498-514.



Table 1. Correlation analysis between physical characteristics and fasting values and the AUC,  $\Delta$ AUC, or peak of glucose, and insulin.

|               | Glucose |              |         | Insulin |              |         |
|---------------|---------|--------------|---------|---------|--------------|---------|
|               | AUC     | $\Delta$ AUC | Peak    | AUC     | $\Delta$ AUC | Peak    |
| BMI           | 0.199   | -0.010       | 0.172   | 0.251   | 0.071        | 0.140   |
| %BF           | -0.047  | 0.004        | -0.074  | 0.187   | 0.102        | 0.231   |
| W/H           | 0.068   | -0.121       | 0.107   | 0.109   | -0.112       | 0.138   |
| VFA           | 0.012   | -0.058       | 0.009   | 0.200   | 0.062        | 0.277*  |
| f-Glucose     | 0.893** | -0.602**     | 0.862** | 0.082   | -0.170       | -0.020  |
| f-Insulin     | 0.182   | -0.010       | 0.176   | 0.834** | -0.790**     | 0.695** |
| HOMA-IR       | 0.382** | -0.189       | 0.367** | 0.801** | -0.764**     | 0.647** |
| HbA1c         | 0.020   | -0.169       | 0.047   | -0.167  | -0.148       | -0.235  |
| TC            | -0.159  | 0.056        | -0.176  | -0.057  | 0.092        | 0.098   |
| LDL-C         | -0.155  | 0.060        | -0.185  | -0.075  | 0.131        | -0.004  |
| HDL-C         | -0.070  | -0.047       | -0.014  | -0.128  | -0.064       | 0.077   |
| non-HDL-C     | -0.131  | 0.078        | -0.172  | -0.002  | 0.120        | 0.065   |
| f-TG          | 0.101   | 0.103        | 0.039   | 0.372** | -0.035       | 0.369** |
| f-RP-TG       | -0.081  | 0.090        | -0.154  | 0.437** | -0.191       | 0.536** |
| f-RLP-C       | -0.131  | 0.234        | -0.182  | 0.191   | -0.070       | 0.258   |
| f-ApoB48      | 0.042   | 0.053        | -0.034  | 0.190   | -0.029       | 0.224   |
| f-ApoB100     | -0.120  | 0.020        | -0.149  | 0.030   | 0.111        | 0.060   |
| f-TG-RP-TG    | 0.128   | 0.100        | 0.071   | 0.340*  | -0.005       | 0.318*  |
| f-RP-TG/TG    | -0.233  | 0.007        | -0.257  | 0.028   | -0.164       | 0.153   |
| f-RP-TG/RLP-C | 0.147   | -0.110       | 0.106   | 0.224   | -0.083       | 0.314*  |

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Table 2. Correlation analysis between physical characteristics and fasting values and the AUC,  $\Delta$ AUC, or peak of TG, RP-TG, and RLP-C.

|               | TG       |              |          | RP-TG    |              |         | RLP-C    |              |         |
|---------------|----------|--------------|----------|----------|--------------|---------|----------|--------------|---------|
|               | AUC      | $\Delta$ AUC | Peak     | AUC      | $\Delta$ AUC | Peak    | AUC      | $\Delta$ AUC | Peak    |
| BMI           | -0.050   | 0.283*       | -0.055   | -0.063   | -0.050       | -0.138  | -0.070   | 0.350**      | -0.039  |
| %BF           | 0.158    | 0.290*       | 0.161    | 0.189    | 0.081        | 0.096   | 0.189    | 0.331*       | 0.204   |
| W/H           | -0.014   | 0.020        | -0.056   | -0.089   | -0.155       | -0.188  | 0.030    | 0.164        | 0.051   |
| VFA           | 0.283*   | 0.259        | 0.296*   | 0.246    | 0.089        | 0.147   | 0.237    | 0.229        | 0.245   |
| f-Glucose     | 0.087    | 0.149        | 0.069    | -0.011   | 0.068        | -0.063  | -0.164   | 0.084        | -0.144  |
| f-Insulin     | 0.257    | 0.065        | 0.228    | 0.326*   | 0.130        | 0.220   | 0.178    | 0.079        | 0.182   |
| HOMA-IR       | 0.262    | 0.098        | 0.231    | 0.291*   | 0.130        | 0.177   | 0.114    | 0.093        | 0.123   |
| HbA1c         | 0.069    | 0.111        | 0.079    | 0.034    | 0.096        | 0.060   | 0.043    | -0.007       | 0.029   |
| TC            | -0.018   | -0.160       | -0.014   | -0.013   | -0.067       | -0.009  | 0.363**  | -0.015       | 0.345*  |
| LDL-C         | 0.038    | -0.104       | 0.023    | 0.021    | 0.005        | 0.022   | 0.393**  | 0.051        | 0.363** |
| HDL-C         | -0.532** | -0.185       | -0.474** | -0.382** | -0.331*      | -0.312* | -0.363** | -0.209       | -0.331* |
| non-HDL-C     | 0.212    | -0.082       | 0.191    | 0.153    | 0.075        | 0.126   | 0.524**  | 0.075        | 0.492** |
| f-TG          | 0.928**  | 0.100        | 0.894**  | 0.699**  | 0.372**      | 0.552** | 0.766**  | 0.137        | 0.752** |
| f-RP-TG       | 0.674**  | 0.079        | 0.659**  | 0.668**  | 0.116        | 0.463** | 0.604**  | 0.120        | 0.597** |
| f-RLP-C       | 0.700**  | 0.002        | 0.690**  | 0.528**  | 0.229        | 0.435** | 0.935**  | 0.062        | 0.897** |
| f-ApoB48      | 0.567**  | 0.107        | 0.560**  | 0.470**  | 0.237        | 0.341*  | 0.533**  | 0.074        | 0.514** |
| f-ApoB100     | 0.244    | -0.095       | 0.217    | 0.161    | 0.078        | 0.124   | 0.507**  | 0.053        | 0.473** |
| f-TG-RP-TG    | 0.920**  | 0.098        | 0.885**  | 0.665**  | 0.396**      | 0.537** | 0.751**  | 0.133        | 0.738** |
| f-RP-TG/TG    | -0.347*  | -0.064       | -0.324*  | -0.093   | -0.373**     | -0.149  | -0.200   | -0.079       | -0.204  |
| f-RP-TG/RLP-C | 0.038    | 0.090        | 0.036    | 0.178    | -0.052       | 0.079   | -0.346*  | 0.084        | -0.300* |

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Table 3. Correlation analysis between physical characteristics and fasting values and the AUC,  $\Delta$ AUC, or peak of ApoB48, and ApoB100.

|               | ApoB48  |              |         | ApoB100  |              |          |
|---------------|---------|--------------|---------|----------|--------------|----------|
|               | AUC     | $\Delta$ AUC | Peak    | AUC      | $\Delta$ AUC | Peak     |
| BMI           | 0.051   | 0.230        | 0.030   | 0.095    | -0.173       | 0.098    |
| %BF           | 0.098   | 0.326*       | 0.083   | 0.191    | -0.206       | 0.203    |
| W/H           | -0.068  | 0.137        | -0.097  | 0.114    | -0.234       | 0.116    |
| VFA           | 0.145   | 0.277*       | 0.130   | 0.237    | -0.147       | 0.257    |
| f-Glucose     | -0.033  | -0.082       | -0.061  | -0.114   | -0.058       | -0.100   |
| f-Insulin     | 0.132   | 0.027        | 0.132   | -0.082   | -0.285*      | -0.072   |
| HOMA-IR       | 0.119   | 0.017        | 0.115   | -0.097   | -0.289*      | -0.085   |
| HbA1c         | 0.169   | 0.025        | 0.151   | -0.035   | 0.156        | -0.039   |
| TC            | 0.115   | 0.120        | 0.168   | 0.846**  | -0.071       | 0.840**  |
| LDL-C         | 0.064   | 0.089        | 0.099   | 0.946**  | -0.057       | 0.941**  |
| HDL-C         | -0.113  | 0.045        | -0.057  | -0.263   | 0.054        | -0.263   |
| non-HDL-C     | 0.165   | 0.102        | 0.194   | 0.968**  | -0.095       | 0.963**  |
| f-TG          | 0.545** | 0.089        | 0.525** | 0.289*   | -0.210       | 0.290*   |
| f-RP-TG       | 0.478** | 0.105        | 0.492** | 0.137    | -0.320*      | 0.139    |
| f-RLP-C       | 0.492** | 0.046        | 0.511** | 0.529**  | -0.072       | 0.520**  |
| f-ApoB48      | 0.865** | 0.039        | 0.849** | 0.132    | -0.183       | 0.137    |
| f-ApoB100     | 0.156   | 0.050        | 0.181   | 0.992**  | -0.112       | 0.990**  |
| f-TG-RP-TG    | 0.526** | 0.082        | 0.502** | 0.300*   | -0.178       | 0.301*   |
| f-RP-TG/TG    | -0.063  | 0.056        | -0.035  | -0.180   | -0.115       | -0.185   |
| f-RP-TG/RLP-C | 0.033   | 0.132        | 0.026   | -0.423** | -0.258       | -0.421** |

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Table 4. Correlation analysis between physical characteristics and fasting values and the AUC,  $\Delta$ AUC, or peak of TG–RP-TG, RP-TG/TG, and RP-TG/RLP-C.

|               | TG–RP-TG |              |          | RP-TG/TG |              |        | RP-TG/RLP-C |              |          |
|---------------|----------|--------------|----------|----------|--------------|--------|-------------|--------------|----------|
|               | AUC      | $\Delta$ AUC | Peak     | AUC      | $\Delta$ AUC | Peak   | AUC         | $\Delta$ AUC | Peak     |
| BMI           | -0.043   | 0.386**      | -0.089   | -0.111   | -0.202       | -0.180 | -0.045      | -0.159       | -0.153   |
| %BF           | 0.137    | 0.316*       | 0.119    | -0.022   | -0.100       | -0.112 | -0.062      | -0.083       | -0.131   |
| W/H           | 0.009    | 0.119        | -0.008   | -0.104   | -0.118       | -0.094 | -0.117      | -0.202       | -0.235   |
| VFA           | 0.274*   | 0.273*       | 0.275*   | -0.117   | -0.141       | -0.174 | -0.038      | -0.078       | -0.126   |
| f-Glucose     | 0.110    | 0.146        | 0.044    | -0.218   | -0.065       | -0.223 | 0.191       | 0.065        | 0.052    |
| f-Insulin     | 0.218    | 0.003        | 0.208    | 0.162    | 0.072        | 0.067  | 0.200       | 0.045        | 0.082    |
| HOMA-IR       | 0.235    | 0.044        | 0.204    | 0.076    | 0.033        | -0.018 | 0.239       | 0.047        | 0.088    |
| HbA1c         | 0.074    | 0.081        | 0.058    | -0.002   | -0.006       | -0.027 | 0.029       | 0.039        | 0.035    |
| TC            | -0.018   | -0.161       | 0.004    | 0.016    | -0.010       | 0.010  | -0.438**    | -0.199       | -0.360** |
| LDL-C         | 0.041    | -0.134       | 0.047    | 0.012    | 0.047        | 0.026  | -0.449**    | -0.141       | -0.364** |
| HDL-C         | -0.539** | -0.032       | -0.500** | 0.124    | -0.137       | 0.051  | -0.021      | -0.150       | -0.003   |
| non-HDL-C     | 0.215    | -0.149       | 0.220    | -0.038   | 0.049        | -0.013 | -0.433**    | -0.137       | -0.363** |
| f-TG          | 0.931**  | -0.100       | 0.925**  | -0.263   | 0.023        | -0.198 | 0.003       | -0.001       | -0.059   |
| f-RP-TG       | 0.629**  | 0.029        | 0.635**  | 0.036    | -0.216       | -0.088 | 0.157       | -0.258       | 0.037    |
| f-RLP-C       | 0.702**  | -0.137       | 0.732**  | -0.147   | 0.002        | -0.090 | -0.423**    | -0.094       | -0.356** |
| f-ApoB48      | 0.556**  | -0.010       | 0.559**  | -0.093   | -0.008       | -0.130 | -0.019      | 0.023        | -0.080   |
| f-ApoB100     | 0.251    | -0.168       | 0.247    | -0.084   | 0.045        | -0.057 | -0.418**    | -0.117       | -0.362** |
| f-TG–RP-TG    | 0.932**  | -0.118       | 0.925**  | -0.302*  | 0.064        | -0.206 | -0.024      | 0.044        | -0.072   |
| f-RP-TG/TG    | -0.399** | 0.147        | -0.387** | 0.386**  | -0.400**     | 0.141  | 0.143       | -0.389**     | 0.099    |
| f-RP-TG/RLP-C | -0.006   | 0.145        | -0.033   | 0.170    | -0.190       | 0.000  | 0.757**     | -0.180       | 0.548**  |

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Table 5. Multiple regression analysis of the AUC,  $\Delta$ AUC, or peaks of TG, RP-TG, RLP-C, ApoB48, TG-RP-TG, RP-TG/TG, and RP-TG/RLP-C as dependent variables and non-HDL-C, f-TG, f-RP-TG, f-RLP-C, f-ApoB48, and f-ApoB100 as independent variables.

| Dependent variable | Independent variable | $\beta$  | 95%CI | VIF           | Adjusted R <sup>2</sup> |       |
|--------------------|----------------------|----------|-------|---------------|-------------------------|-------|
| TG                 | AUC                  | f-TG     | 0.928 | 5.553 - 6.952 | 1.000                   | 0.858 |
|                    | Peak                 | f-TG     | 0.894 | 1.061 - 1.404 | 1.000                   | 0.796 |
| RP-TG              | AUC                  | f-TG     | 0.453 | 0.289 - 1.187 | 2.102                   | 0.526 |
|                    |                      | f-RP-TG  | 0.340 | 0.669 - 6.355 |                         |       |
| RLP-C              | AUC                  | f-RLP-C  | 0.935 | 5.497 - 6.790 | 1.000                   | 0.872 |
|                    | Peak                 | f-RLP-C  | 0.897 | 1.025 - 1.350 | 1.000                   | 0.801 |
| ApoB48             | AUC                  | f-ApoB48 | 0.865 | 5.147 - 7.127 | 1.000                   | 0.744 |
|                    | Peak                 | f-ApoB48 | 0.849 | 1.145 - 1.624 | 1.000                   | 0.716 |
| TG-RP-TG           | AUC                  | f-TG     | 0.931 | 4.555 - 5.671 | 1.000                   | 0.864 |
|                    | Peak                 | f-TG     | 0.925 | 0.846 - 1.063 | 1.000                   | 0.854 |

#### 第4章 食後の糖・脂質代謝に及ぼす糖質の影響

## 第4章 食後の糖・脂質代謝に及ぼす糖質の影響

### §1 目的

国民健康・栄養調査によると、1960～1970年代にかけて日本の食生活は豊かになり、摂取エネルギー量の増加に伴い、たんぱく質、脂質の摂取量が増加し、その一方で炭水化物の摂取量は減少している。そのため、たんぱく質エネルギー比、脂質エネルギー比は増え、炭水化物エネルギー比は減り、PFCバランスが崩れている<sup>1)</sup>。摂取している炭水化物エネルギー比が50～55%の場合、死亡リスクが最も低く<sup>2)</sup>、さらに、日本人の場合、炭水化物の摂取割合が低い者は、がんの罹患リスクが高くなると言われている<sup>3)</sup>。そのため、長期的な影響を考えると、一定量の炭水化物は私たちの生活になくてはならないものである。

私たちが日常的に摂取している炭水化物は糖質と食物繊維に分けられる。糖質の中でも主に摂取している甘味料はスクロースであり、フルクトースとグルコースから構成されている。砂糖の摂取は若年者<sup>4)</sup> および成人<sup>5)</sup> において高 triglyceride (TG)、低 high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) といった cardiovascular disease (CVD) のリスク要因の増加と関連がある。日本でのスクロースの消費は1975年頃から減少し、主に異性化糖 (high-fructose syrup, HFS) として清涼飲料水などに用いられるようになり<sup>7)</sup>、近年の食生活の西洋化に伴い多くの若者に広く消費されるようになった<sup>8,9)</sup>。多量のフルクトースの摂取は腹部膨満感、腹痛および下痢といった胃腸症状が度々みられる<sup>10,11)</sup>。また、清涼飲料水にはフルクトースが20～30 g/500 mL 使用されている<sup>12)</sup>。そこで、本研究室では若年日本人女性が日常的に摂取する可能性のあるフルクトース量 (0.5 g/kg 体重) と脂肪量 (0.35 g/kg 体重) を同時摂取する糖・脂肪摂取試験を実施し、脂肪とフルクトースの同時摂取は腸での TG-rich lipoproteins (TRL) の分泌およびクリアランスの遅延による食後の脂質代謝を増悪させることを明らかにした<sup>13)</sup>。またフルクトースは上述したようにスクロース、もしくは HFS として消費されるため、フルクトースを含む飲料と脂肪の同時摂取の影響について検討した結果、脂肪とフルクトースを含む飲料の同時摂取は、内因性および外因性の脂質代謝を遅延、増悪させ、さらにフルクトースの含有割合が高い程、脂質代謝への影響が大きいことを明らかにした<sup>14)</sup>。

しかし、これらの報告はフルクトースの影響についてのみ検討しており、グルコースや、グルコースとフルクトースから構成されているスクロースについて検討したものではない。そこで本研究は、グルコース、フルクトース、スクロースの単独摂取、またはグルコースとフルクトースを混合摂取させ、食後の糖・脂質代謝への影響を検討した。

## §2 方法

### 1. 対象者

インフォームド・コンセントを得た健常若年女性 10 名を対象とした。被験者の選定条件は第 2 章と同様とした。

本研究の研究計画は、ヘルシンキ宣言に基づき予め椋山女学園大学学内倫理委員会の審議、承認を得た。被験者には、試験の主旨、試験方法について事前に説明を行い、文書による同意を得た上で、本試験を実施した。

### 2. 試験食

試験食は、グルコース（ナチュラルキッチン）、フルクトース（日新製糖）、スクロース（日新製糖）を用いた。試験食は、グルコース（G 試験）（0.5 g/kg 体重）、フルクトース（F 試験）（0.5 g/kg 体重）、スクロース（S 試験）（0.5 g/kg 体重）、グルコース+フルクトース混合（GF 試験）（各 0.25 g/kg 体重）とし、10%（w/v）濃度になるよう飲料水で調製した。

### 3. 実験方法

被験者には、各試験を無作為に割り振り、試験を実施した。また、性周期の影響を考慮し、各試験は 4 週間空けて行った。

被験者は試験前日から 12 時間以上の絶食後、試験食 1 種類を経口摂取した。試験当日の採血方法、採血スケジュールおよび行動範囲は第 2 章と同様とした。

### 4. 測定項目

本試験前に、身長、ウェスト・ヒップ周囲を計測した。また、体成分分析装置 InBody720 を用いて体重、body mass index (BMI)、内臓脂肪断面積 (VFA) を測定した。

血清グルコース、フルクトース、インスリン、乳酸、free fatty acid (FFA)、TG、remnant-like particle-TG (RP-TG)、remnant lipoprotein-cholesterol (RLP-C)、hepatic-TRL-TG (hTRL-TG)、apolipoprotein (Apo) B48、ApoB を試験食摂取前および、摂取 1、2、4、6 時間後に測定し、グルコース、フルクトース、インスリンは摂取 0.5 時間後も測定した。また、摂取前には total cholesterol (TC)、HDL-C、hemoglobin A1c (HbA1c)、Apo (A-I、A-II、C-II、C-III、E) を測定した。フルクトース (Fructose assay kit、BioAssay Systems) は、本研究室にて測定を行った。乳酸 (酵素法、協和メデックス)、FFA (酵素法、栄研化学)、hTRL-TG (ホモジニアス法、シノテスト) は、他の測定項目 (ApoE フェノタイプ、グルコースを除く) と同様に、測定を委託した。ApoB100 は、測定した ApoB 値から ApoB48 値を減算して算出した。low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) は、TC、TG、HDL-C 値から Friedewald 式を用いて算出した。さらにグルコースおよびインスリン値を用い、homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) を算出した。得られた結果は、摂取前値 (0 h) との差を食後代謝の変動とし、それぞれ  $\Delta$ グルコース、 $\Delta$ フルクトース、 $\Delta$ インスリン、 $\Delta$ 乳酸、 $\Delta$ FFA、 $\Delta$ TG、 $\Delta$ RP-TG、 $\Delta$ RLP-C、 $\Delta$ hTRL-TG、 $\Delta$ ApoB48、 $\Delta$ ApoB100 と表記した。また、レムナント代謝の指標として TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C を算出した。さらに、得られた結果より、グルコース、フルクトース、インスリ



ン、乳酸の 0～2 時間までの  $\Delta$ AUC、FFA、TG、RP-TG、RLP-C、hTRL-TG、ApoB48、ApoB100、TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C の 0～6 時間までの  $\Delta$ AUC を算出した。算出した値の計算式は第 2 章と同様とした。

## 5. 統計解析

統計解析は、SPSS ver 26.0 (IBM) を用いた。測定結果は Shapiro-Wilk 検定より非正規分布であったため、中央値と四分位 1、3 で表記した。

それぞれの試験の空腹時に対する経時的変化は Friedman 検定とそれに続く Dunnett 検定を行った。また、4 試験間の各時点の測定値の差は Wilcoxon 検定の後、計算式より Shaffer 検定を行った。

全てのデータは  $p < 0.05$  を有意とした。

### §3 結果

#### 1. 被験者の特性

被験者の身長、体重、BMI、ウェスト/ヒップ (W/H) 比、VFA の結果、測定項目のうち、試験食摂取前 (0 時間) のみ測定した HbA1c、TC、HDL-C、ApoA-I、ApoA-II、ApoC-II、ApoC-III、ApoE および計算式より算出した LDL-C、HOMA-IR の結果を Table 1 に示した。これらの結果より、インスリン抵抗性 (HOMA-IR>1.6) のある被験者、さらに日本肥満学会の定義による肥満 (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>)、および日本動脈硬化学会の定義によるメタボリックシンドロームに該当する被験者はいなかった。

#### 2. グルコース、フルクトース、インスリン

グルコースの結果を Figure 1、フルクトースの結果を Figure 2、インスリンの結果を Figure 3 に示した。第 4 章ではフルクトースを試験食として摂取したため、フルクトースの測定を行った。

グルコースは、4 試験とも前値に比べて摂取後 0.5 時間で高値を示したが、F 試験は軽微な上昇であった。また、G 試験と S 試験は同程度の上昇がみられたが、GF 試験は、F 試験と G 試験、S 試験の中間程度であった。また、G 試験、S 試験は、摂取後 1 時間も高値を示した。F 試験では、摂取後 4、6 時間で低値を示した (Figure 1A)。また、摂取後 0.5 時間で、F 試験が他の 3 試験に比べて低値、摂取後 1 時間では、G 試験が F 試験、GF 試験に比べて高値、摂取後 2 時間では、F 試験が GF 試験に比べて高値を示した (Figure 1B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、G 試験が F 試験、GF 試験に比べて高値、S 試験が F 試験に比べて高値を示した (Figure 1C, D)。

フルクトースは、F 試験、S 試験、GF 試験において、摂取前値に比べて摂取後 0.5、1 時間で高値を示し、F 試験は、摂取後 2 時間も高値を示した。G 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 2A)。グルコースの結果とは異なり、S 試験と GF 試験は摂取後 6 時間まで同程度の変動であった。また、摂取後 0.5、1 時間で、G 試験が他の 3 試験に比べて低値、F 試験が S 試験、GF 試験に比べて高値を示した。さらに、摂取後 2 時間では、F 試験が他の 3 試験に比べて高値、S 試験が G 試験に比べて高値を示した (Figure 2B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、G 試験が他の 3 試験に比べて低値、F 試験が S 試験、GF 試験に比べて高値を示した (Figure 2C, D)。

インスリンは、4 試験とも前値に比べて摂取後 0.5 時間で高値を示したが、F 試験の上昇は軽微なものであった。G 試験、S 試験は、摂取後 1 時間でも高値を示した。F 試験は、摂取後 6 時間で低値を示した (Figure 3A)。また、摂取後 0.5 時間で、F 試験が他の 3 試験に比べて低値、G 試験が GF 試験に比べて高値を示した。摂取後 1 時間では、G 試験が F 試験、GF 試験に比べて高値、S 試験が GF 試験に比べて高値を示した。摂取後 2 時間では、F 試験が GF 試験に比べて高値を示した (Figure 3B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、G 試験が他の 3 試験に比べて高値、S 試験が F 試験、GF 試験に比べて高値、F 試験が GF 試験に比べて低値を示した (Figure 3C, D)。

#### 3. 乳酸、FFA

乳酸の結果を Figure 4、FFA の結果を Figure 5 に示した。乳酸および FFA はフルクトース代謝の影響を受けることが予測されたため、測定を行った。

乳酸濃度は、G 試験において、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかったが、F 試

験、S 試験、GF 試験は、摂取前値に比べて摂取後 1 時間で高値を示した (Figure 4A)。また、摂取後 1 時間で、G 試験が F 試験、S 試験に比べて低値を示した (Figure 4B)。 $\Delta AUC$  (0-2 h) は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 4C, D)。

FFA は、4 試験とも、摂取前値に比べて摂取後 1 時間で低値を示し、G 試験、S 試験は、摂取後 2 時間も低値を示した。摂取後 4 時間では、G 試験、S 試験、GF 試験が高値を示し、摂取後 6 時間では 4 試験とも高値を示した (Figure 5A)。また、摂取後 1 時間で、F 試験が G 試験、S 試験に比べて高値を示した (Figure 5B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 5C)。

#### 4. TG、RP-TG、RLP-C、hTRL-TG

TG の結果を Figure 6、RP-TG の結果を Figure 7、RLP-C の結果を Figure 8、hTRL-TG の結果を Figure 9 に示した。第 4 章より測定した hTRL-TG は、肝臓由来の TRL 中の TG 量を意味している。

TG は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 6A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 6B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 6C, D)。しかし、有意差はないものの、F 試験では、他の 3 試験と比べて  $\Delta TG$ 、 $\Delta AUC$  ともに高い傾向を示した。

RP-TG は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 7A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 7B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 7C)。

RLP-C は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 8A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 8B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 8C)。

hTRL-TG は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 9A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 9B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 9C, D)。しかし、有意差はないものの、F 試験では、他の 3 試験と比べて  $\Delta hTRL-TG$ 、 $\Delta AUC$  ともに高い傾向を示した。

これら全ての項目で、摂取後 6 時間で最も高値を示したのは F 試験であった。

#### 5. ApoB48、ApoB100

ApoB48 の結果を Figure 10、ApoB100 の結果を Figure 11 に示した。

ApoB48 は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 10A)。しかし、G 試験、S 試験、GF 試験では、摂取後 1 時間でピークに達し、さらに G 試験が最も高値を示した。一方、F 試験では、有意ではないものの、1 時間で低下し、その後 6 時間まで上昇がみられた。また、摂取後 4 時間で、F 試験が他の 3 試験に比べて高値を示した。摂取後 6 時間では、G 試験が F 試験、S 試験に比べて低値を示した (Figure 10B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 10C)。

ApoB100 は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 11A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 11B)。 $\Delta AUC$  は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 11C)。

## 6. TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C

TG-RP-TG の結果を Figure 12、RP-TG/TG は Figure 13、RP-TG/RLP-C は Figure 14 に示した。

TG-RP-TG は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 12A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 12B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 12C)。しかし、有意差はないものの、F 試験では、他の 3 試験と比べて  $\Delta$ TG-RP-TG、 $\Delta$ AUC ともに高い傾向を示した。

RP-TG/TG は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 13A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 13B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 13C)。

RP-TG/RLP-C は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 14A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 14B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 14C)。

#### §4 考察

本研究は糖質の摂取による食後糖・脂質代謝の影響を検討することを目的としたが、糖質のみを単独摂取した場合、食後脂質代謝に対する影響は軽微であった。

スクロース摂取とグルコース+フルクトースの混合摂取は、同程度のグルコース量であるため、ピーク時の血清グルコース濃度は類似すると考えられたが、スクロース単独摂取の方が、有意差はないものの高い値を示し、グルコース+フルクトースの混合摂取では、変動が僅かであった。これは、グルコースとフルクトースをそれぞれ単糖として摂取し、吸収されるより、スクロースのように小腸粘膜微絨毛で膜消化を受ける方が、効率よく吸収されたため、スクロース摂取時の方がグルコースのピーク値が高くなったと考えられる。また、血清インスリン濃度はフルクトースを単独摂取した場合、他の3試験に比べて変動が僅かであった。フルクトースを単独摂取した場合、インスリンの反応が弱いため、lipoprotein lipase (LPL) による脂質分解が促進されず、FFAを除く食後の脂質関連項目の上昇が懸念された。そこで $\Delta$ AUCを比較したところ、2時間までのインスリンの分泌量が低いフルクトース単独摂取は、摂取後6時間まで有意な変動ではないものの、TG、hTRL-TG、TG-RP-TGの変動の幅が他の3試験に比べて大きく、また $\Delta$ AUCが他の3試験に比べ、高い傾向を示した。また、ApoB48の変動はグルコースを単独摂取した場合に、摂取後1時間において有意ではないものの急激な上昇がみられたが、フルクトース摂取では変動は緩やかであったが、他の3試験に比べて摂取後1~6時間にかけて上昇した。このことから、フルクトースは内因性リポタンパクの産生および分泌を刺激するが、外因性リポタンパクの分泌を遅延させる可能性が示唆された。

フルクトースの吸収はグルコースと一緒に摂取した場合の方が、よりよく吸収されるという報告がある<sup>15)</sup>。そのため、スクロースを単独で摂取した場合に比べてグルコース+フルクトースの混合摂取が、血清フルクトース濃度が高値を示すと予想された。しかし、摂取後6時間までS試験とGF試験に有意な差が認められず、フルクトースの吸収が受動輸送（促進拡散）であるため、差がみられなかったと考えられる。また、摂取後2時間までのインスリンの分泌量はGF試験がS試験に比べて少なかった。そのため、TG、RP-TG、RLP-C、hTRL-TG、ApoB48の $\Delta$ AUCがスクロース単独摂取に比べてグルコース+フルクトースの混合摂取で高くなったと考えられる。しかし、フルクトース単独摂取同様に、これら脂質関連項目は摂取前から試験終了時まで有意な変動は見られなかったため、1食分の糖質の摂取では、食後脂質代謝への影響は軽微であると考えられる。

脂質代謝は第1章で述べたように外因性リポタンパク代謝と内因性リポタンパク代謝に分けることができる。しかし、第2章でも述べたように脂質に関連する検査項目をそれぞれの代謝に区別することは困難である。本研究で測定した脂質関連項目のうち、ApoB48は外因性リポタンパクの数、ApoB100は内因性リポタンパクの数の直接的な指標として捉えることができる。また、RP-TGとRLP-Cは測定方法の違いから、RP-TGは外因性リポタンパクに強く感受性を示し、RLP-Cは内因性レムナントをよりよく反映しているという報告もある<sup>16,17)</sup>。しかし、RP-TGおよびRLP-Cはそれぞれchylomicron-remnant (CM-R) およびvery low-density lipoprotein-remnant (VLDL-R) 中のTGとコレステロールを測定しており、測定方法から外因性および内因性リポタンパクレムナントを正確に区別できるわけではない。本研究では有意な変動ではないが、グルコースの摂取により摂取後1時間で血清ApoB48の増加がみられ、これは以前の結果と同様であり<sup>13)</sup>、グルコース摂取によりApoB48含有リポタンパクの放出が一過性に

刺激された可能性が示唆される。FFA は 4 試験とも摂取後 1 時間に低下し、F 試験が他の 3 試験に比べて高値を示した。フルクトースを単独摂取した場合、インスリンの分泌が僅かであるため、hormone-sensitive lipase (HSL) による脂肪組織からの FFA の生成の抑制が弱くなり、スクロースやグルコースを摂取した場合に比べて摂取後 1 時間で高値を示したと考えられる。一方、乳酸濃度はスクロース、フルクトースを摂取した場合に摂取後 1 時間で上昇がみられた。フルクトースの代謝はグルコースの代謝とは異なり律速酵素による代謝の抑制機序を有さない。そのため、フルクトースを摂取したことによりフルクトキナーゼ-1-リン酸が急激に蓄積し、ピルビン酸キナーゼ活性が刺激され、乳酸の生成が増加したと考えられる。

第 2 章で提案した新たなレムナント指標である TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C は摂取 6 時間後まで有意な変動はみられなかった。また、各試験との間にも有意差はみられなかった。しかし、 $\Delta$  AUC を比較したところ、F 試験は他の 3 試験に比べ有意ではないものの RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C は低く、TG-RP-TG は高い結果となった。フルクトースを摂取した場合、摂取 6 時間後の TG、RP-TG、RPL-C、hTRL-TG 値は他の 3 試験より高値を示し、グルコース、スクロースに比べて僅かではあるが脂質代謝への影響がみられる。このことから、フルクトースを摂取した場合の TG の上昇は非レムナント TG の増加、つまり肝臓での VLDL の合成による増加であると考えられる。また、レムナント・リポタンパクの僅かな代謝遅延を引き起こしてはいるが、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C の結果から、レムナント 1 粒子の TG の割合が少なく、粒子サイズが小さいことにより、レムナント TG 代謝の効率が低下している可能性が考えられる。

本研究で測定した項目において、S 試験と GF 試験の結果を比較したところ、僅かに差はみられるものの、ほぼ類似した代謝変動を示した。

以上の結果から、スクロースはフルクトースとグルコースを分けて摂取した場合においても、スクロースと類似した結果を示し、1 食分の糖質の摂取では、糖質の違いによる消化・吸収による差はない可能性を示した。また、スクロースを単独摂取した場合、フルクトースの摂取に比べて脂質代謝への影響は小さいことが明らかとなった。

## 参考文献

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, 2023, [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)
- 2) Seidelman SB, Claggett B, Cheng S, Heglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett W, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419-e428.
- 3) Cai H, Sobue T, Kitamura T, Ishihara J, Nanri K, Mizoue T, Iwasaki M, Yamaji T, Inoue M, Tsugane S, Sawada N. Low-carbohydrate diet and risk of cancer incidence: the Japan public health center-based prospective study 2022; 113: 744-755
- 4) Welsh JA, Sharma A, Cunningham SA, Vos MB. Consumption of added sugars and indicators of cardiovascular disease risk among US adolescents. *Circulation* 2011; 123: 249-257.
- 5) Lee AK, Binongo JN, Chowdhury R, Stein AD, Gazmararian JA, Vos MB, Welsh JA. Consumption of less than 10% of total energy from added sugars is associated with increasing HDL in females during adolescence: a longitudinal analysis. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000615.
- 6) Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 2010; 303: 1490-1497.
- 7) Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan, 2023, <https://www.maff.go.jp/j/seisan/tokusan/kansho/attach/pdf/satou-28.pdf> (in Japan).
- 8) Park YK, Yetley EA. Intakes and food sources of fructose in the United States. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 737S-747S.
- 9) Yamada M, Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H. Soft drink intake is associated with diet quality even among young Japanese women with low soft drink intake. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1997-2004.
- 10) Skoog SM, Bharucha AE, Zinsmeister AR. Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 505-511.
- 11) Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. The ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 959-963.
- 12) Latulippe ME, Skoog SM. Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011; 51: 583-592.
- 13) Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A, Naito M. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 591-600.
- 14) Saito H, Kato M, Yoshida A, Naito M. The ingestion of a fructose-containing beverage combined with fat cream exacerbates postprandial lipidemia in young healthy women. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 85-94.
- 15) Riby JE, Fujisawa T, Kretchmer N. Fructose absorption. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 748S-753S.
- 16) Sato I, Ishikawa Y, Ishimoto A, Katsura S, Toyokawa A, Hayashi F, Kawano S, Fujioka Y,

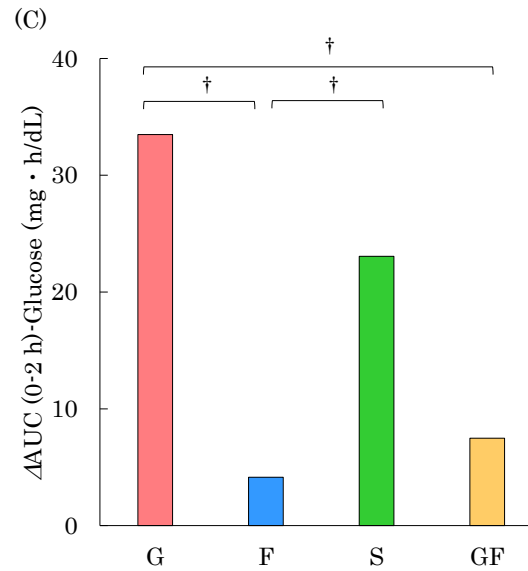
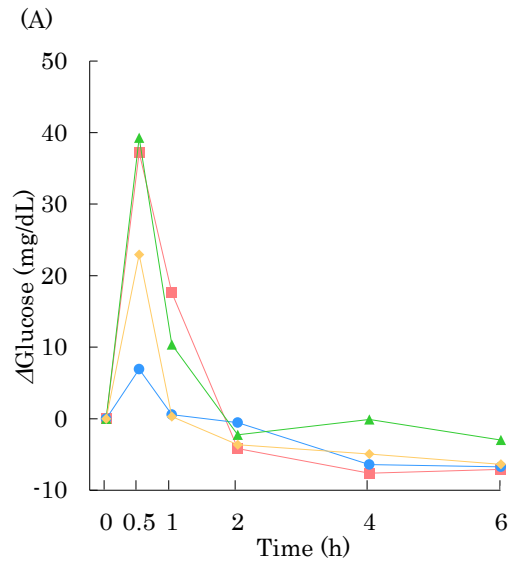
- Yamashita S, Kumagai S. Significance of measuring serum concentrations of remnant lipoproteins and apolipoprotein B-48 in fasting period. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 12-20.
- 17) Choi TC, Nordestgaard BG. Methods to study postprandial lipidemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 302-308.



Table 1. Physical characteristics and fasting blood chemical data of the subjects.

|                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|
| Age (years)              | 21.5 ( 21.0 , 22.0 )    |
| Height (cm)              | 156.6 ( 152.4 , 159.0 ) |
| Mass (kg)                | 49.7 ( 44.9 , 52.7 )    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 20.1 ( 19.2 , 20.4 )    |
| W/H                      | 0.79 ( 0.76 , 0.81 )    |
| VFA (cm <sup>2</sup> )   | 28.3 ( 15.6 , 34.7 )    |
| HOMA-IR                  | 1.04 ( 0.83 , 1.30 )    |
| HbA1c (%)                | 5.20 ( 5.10 , 5.30 )    |
| TC (mg/dL)               | 160.5 ( 141.0 , 177.0 ) |
| LDL-C (mg/dL)            | 85.6 ( 76.2 , 91.6 )    |
| HDL-C (mg/dL)            | 61.0 ( 52.0 , 67.0 )    |
| ApoA-I (mg/dL)           | 148.5 ( 121.0 , 154.0 ) |
| ApoA-II (mg/dL)          | 24.5 ( 22.4 , 27.4 )    |
| ApoC-II (mg/dL)          | 1.9 ( 1.5 , 2.3 )       |
| ApoC-III (mg/dL)         | 6.8 ( 5.2 , 7.2 )       |
| ApoE (mg/dL)             | 3.4 ( 3.2 , 4.0 )       |

All values a presented as median (Q1, Q3).



(D)

| Trial | ΔAUC (0-2 h)-Glucose (mg·h/dL) |
|-------|--------------------------------|
| G     | 33.5 ( 17.9 , 49.4 )           |
| F     | 4.1 ( -0.3 , 7.9 )             |
| S     | 23.1 ( 17.1 , 28.6 )           |
| GF    | 7.5 ( 1.9 , 25.3 )             |

All values a presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

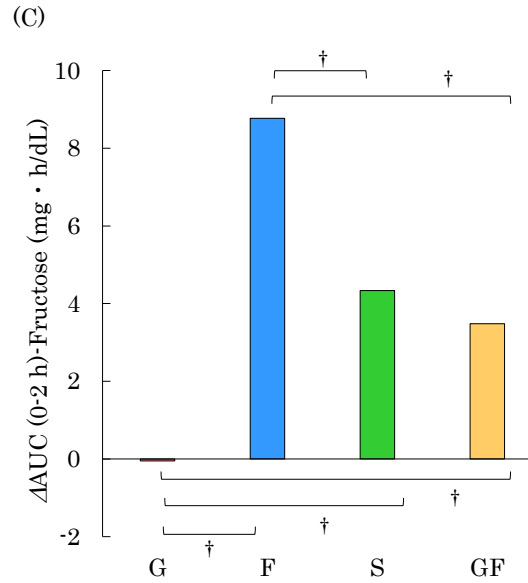
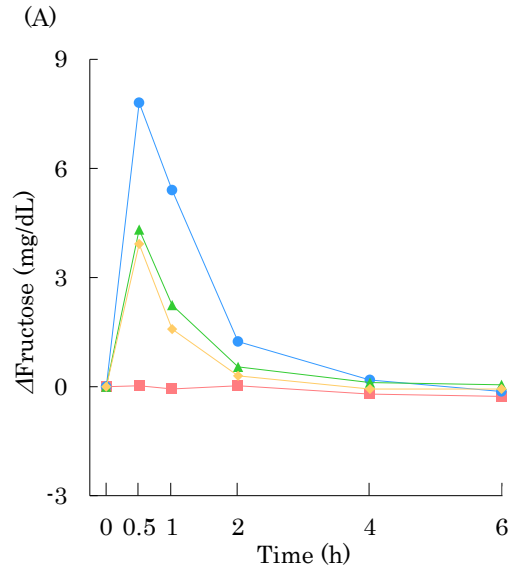
(B)

| Trial | 0 h                  | 0.5 h                    | 1 h                     | 2 h                   | 4 h                   | 6 h                   |
|-------|----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| G     | 86.1 ( 80.3 , 88.0 ) | 123.4 ( 118.1 , 136.0 )* | 103.7 ( 98.3 , 128.6 )* | 82.0 ( 70.0 , 86.0 )  | 78.5 ( 76.4 , 80.4 )  | 79.1 ( 76.8 , 83.1 )  |
| F     | 84.3 ( 83.4 , 85.5 ) | 91.2 ( 88.4 , 94.3 )*    | 84.9 ( 83.9 , 86.7 )    | 83.7 ( 80.8 , 84.5 )  | 77.9 ( 76.9 , 79.8 )* | 77.6 ( 76.6 , 81.8 )* |
| S     | 81.7 ( 79.8 , 86.7 ) | 120.9 ( 114.4 , 129.4 )* | 92.1 ( 86.5 , 99.2 )*   | 79.4 ( 75.9 , 81.9 )† | 81.6 ( 77.6 , 83.5 )  | 78.7 ( 77.0 , 80.7 )  |
| GF    | 83.8 ( 81.1 , 87.5 ) | 106.7 ( 104.6 , 123.1 )* | 84.1 ( 73.9 , 90.4 )    | 80.1 ( 78.2 , 82.6 )  | 78.8 ( 77.2 , 80.5 )  | 77.4 ( 74.5 , 78.4 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

Figure 1. Time courses for Δglucose (A) and serum concentration of glucose (B), and ΔAUC (0-2 h)-glucose (C, D).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF



| Trial | $\Delta AUC$ (0-2 h)-Fructose (mg·h/dL) |
|-------|---|
| G     | -0.1 ( -0.4 , 0.3 )                     |
| F     | 8.8 ( 8.1 , 10.4 )                      |
| S     | 4.3 ( 3.3 , 4.7 )                       |
| GF    | 3.5 ( 2.9 , 3.9 )                       |

All values are presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

(B)

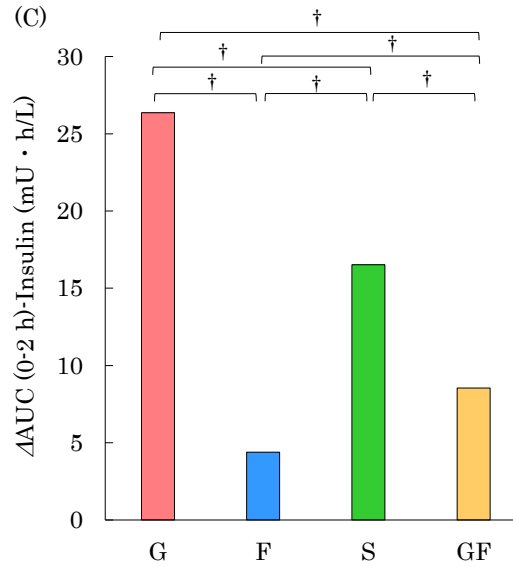
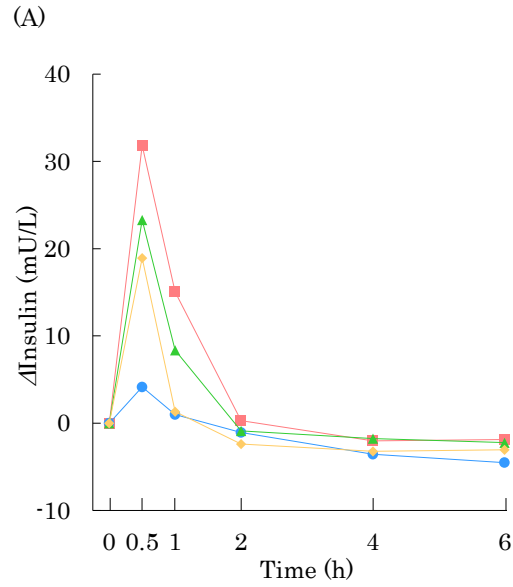
| Trial | 0 h                  | 0.5 h                 | 1 h                   | 2 h                   | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 0.63 ( 0.50 , 0.77 ) | 0.65 ( 0.23 , 0.72 )  | 0.56 ( 0.36 , 0.68 )  | 0.65 ( 0.50 , 0.81 )  | 0.43 ( 0.31 , 0.63 ) | 0.36 ( 0.11 , 0.59 ) |
| F     | 0.61 ( 0.45 , 0.81 ) | 8.42 ( 5.67 , 9.45 )* | 6.01 ( 5.81 , 8.42 )* | 1.85 ( 1.40 , 3.11 )* | 0.79 ( 0.72 , 0.90 ) | 0.47 ( 0.14 , 0.62 ) |
| S     | 0.56 ( 0.45 , 0.68 ) | 4.88 ( 3.69 , 5.84 )* | 2.81 ( 1.89 , 3.42 )* | 1.10 ( 0.90 , 1.35 )  | 0.68 ( 0.45 , 1.31 ) | 0.61 ( 0.27 , 1.13 ) |
| GF    | 0.69 ( 0.45 , 0.85 ) | 4.61 ( 3.41 , 5.76 )* | 2.28 ( 1.85 , 2.93 )* | 0.99 ( 0.85 , 1.25 )  | 0.63 ( 0.35 , 1.21 ) | 0.63 ( 0.11 , 1.25 ) |

All values are presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mg/dL)

Figure 2. Time courses for  $\Delta$ fructose (A), and serum concentration of fructose (B), and  $\Delta AUC$  (0-2 h)-fructose (C, D).

■: G, ●:F, ▲:S, ◆:GF



(D)

| Trial | $\Delta AUC$ (0-2 h)-Insulin (mU · h/L) |
|-------|---|
| G     | 26.4 ( 18.5 , 33.6 )                    |
| F     | 4.4 ( 2.1 , 7.6 )                       |
| S     | 16.5 ( 12.7 , 19.6 )                    |
| GF    | 8.5 ( 5.9 , 15.2 )                      |

All values a presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

(B)

| Trial | 0 h               | 0.5 h                 | 1 h                   | 2 h               | 4 h               | 6 h                |
|-------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| G     | 4.9 ( 4.2 , 5.9 ) | 36.8 ( 28.7 , 46.7 )* | 20.0 ( 14.8 , 22.5 )* | 5.2 ( 2.5 , 6.2 ) | 2.9 ( 2.6 , 3.1 ) | 3.0 ( 2.7 , 4.6 )  |
| F     | 7.3 ( 6.4 , 8.5 ) | 11.5 ( 9.9 , 18.1 )*  | 8.3 ( 7.7 , 11.7 )    | 6.2 ( 4.5 , 7.6 ) | 3.7 ( 3.5 , 5.5 ) | 2.8 ( 2.3 , 3.6 )* |
| S     | 5.7 ( 5.0 , 6.4 ) | 29.0 ( 24.1 , 36.3 )* | 14.0 ( 7.7 , 15.7 )*  | 4.8 ( 4.1 , 5.7 ) | 3.9 ( 3.2 , 4.4 ) | 3.4 ( 2.7 , 3.7 )  |
| GF    | 6.0 ( 5.0 , 7.5 ) | 24.9 ( 15.3 , 35.5 )* | 7.3 ( 6.5 , 8.1 )     | 3.6 ( 3.1 , 6.4 ) | 2.8 ( 2.3 , 4.0 ) | 2.9 ( 1.6 , 3.4 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mU/L)

Figure 3. Time courses for  $\Delta$ insulin (A), and serum concentration of insulin (B), and  $\Delta AUC$  (0-2 h)-insulin (C, D).

■: G, ●:F, ▲:S, ◆:GF

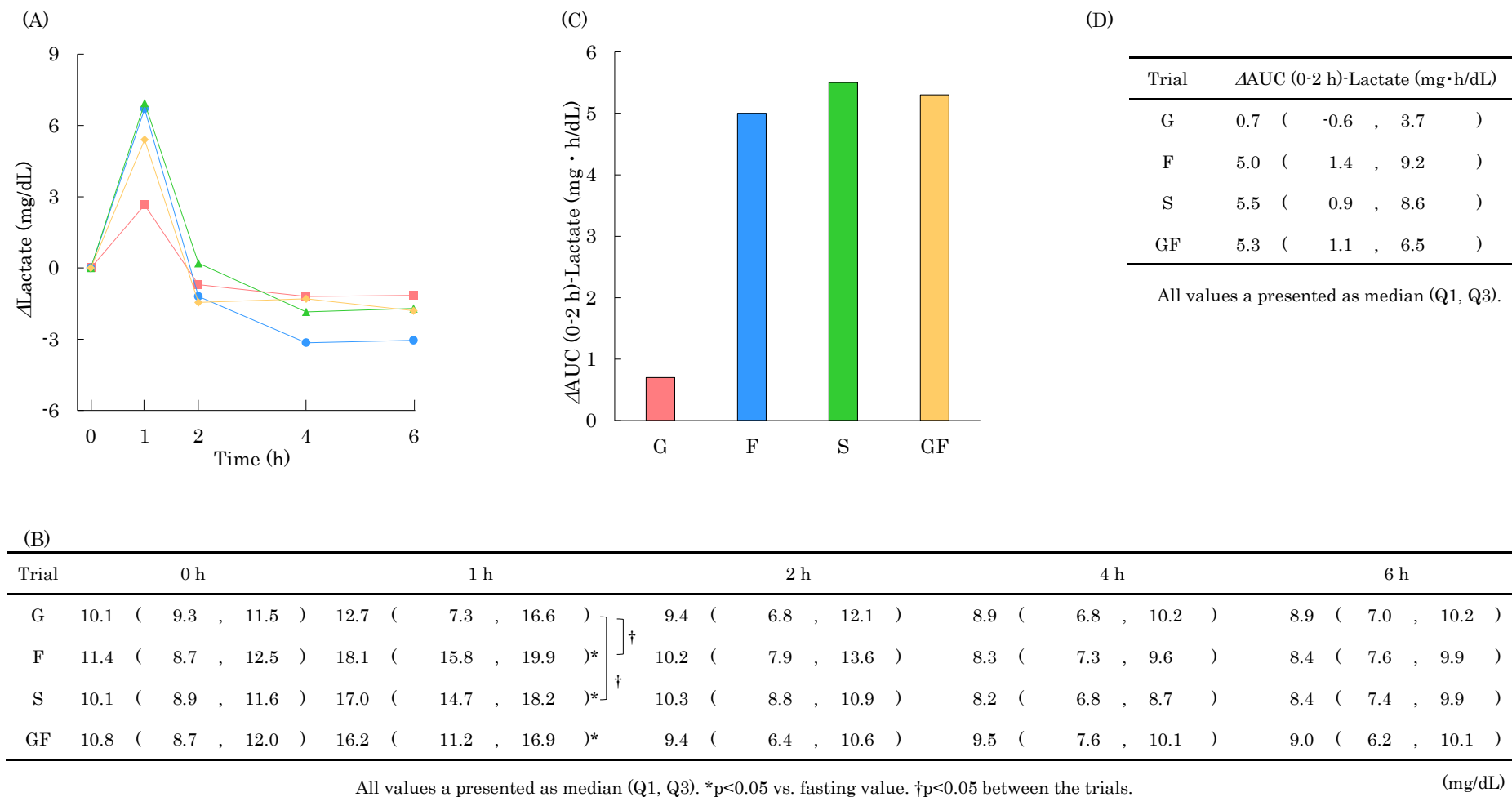
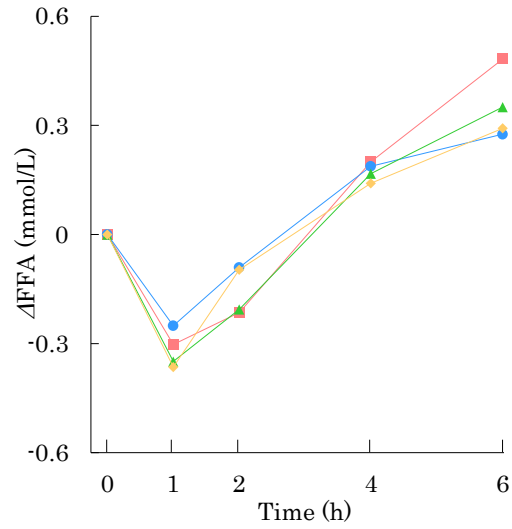


Figure 4. Time courses for  $\Delta$ lactate (A), and serum concentration of lactate (B), and  $\Delta$ AUC (0-2 h)-lactate (C, D).

■: G, ●:F, ▲:S, ◆:GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta\text{AUC-FFA}$ (mmol·h/L) |
|-------|-----------------------------------|
| G     | 0.49 ( -0.48 , 0.84 )             |
| F     | 0.01 ( -0.56 , 0.53 )             |
| S     | 0.01 ( -0.28 , 0.43 )             |
| GF    | 0.00 ( -0.23 , 0.85 )             |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                   | 2 h                   | 4 h                   | 6 h                   |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| G     | 0.39 ( 0.32 , 0.50 ) | 0.09 ( 0.05 , 0.10 )* | 0.18 ( 0.10 , 0.28 )* | 0.59 ( 0.52 , 0.69 )* | 0.87 ( 0.76 , 0.92 )* |
| F     | 0.41 ( 0.34 , 0.50 ) | 0.16 ( 0.14 , 0.17 )* | 0.32 ( 0.26 , 0.35 )  | 0.59 ( 0.43 , 0.69 )  | 0.68 ( 0.58 , 0.83 )* |
| S     | 0.45 ( 0.27 , 0.60 ) | 0.10 ( 0.07 , 0.13 )* | 0.24 ( 0.21 , 0.35 )* | 0.61 ( 0.50 , 0.75 )* | 0.80 ( 0.74 , 0.81 )* |
| GF    | 0.47 ( 0.40 , 0.51 ) | 0.10 ( 0.08 , 0.14 )* | 0.37 ( 0.27 , 0.54 )  | 0.61 ( 0.53 , 0.70 )* | 0.76 ( 0.70 , 0.99 )* |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mmol/L)

Figure 5. Time courses for  $\Delta\text{FFA}$  (A), and serum concentration of FFA (B), and  $\Delta\text{AUC-FFA}$  (C).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF

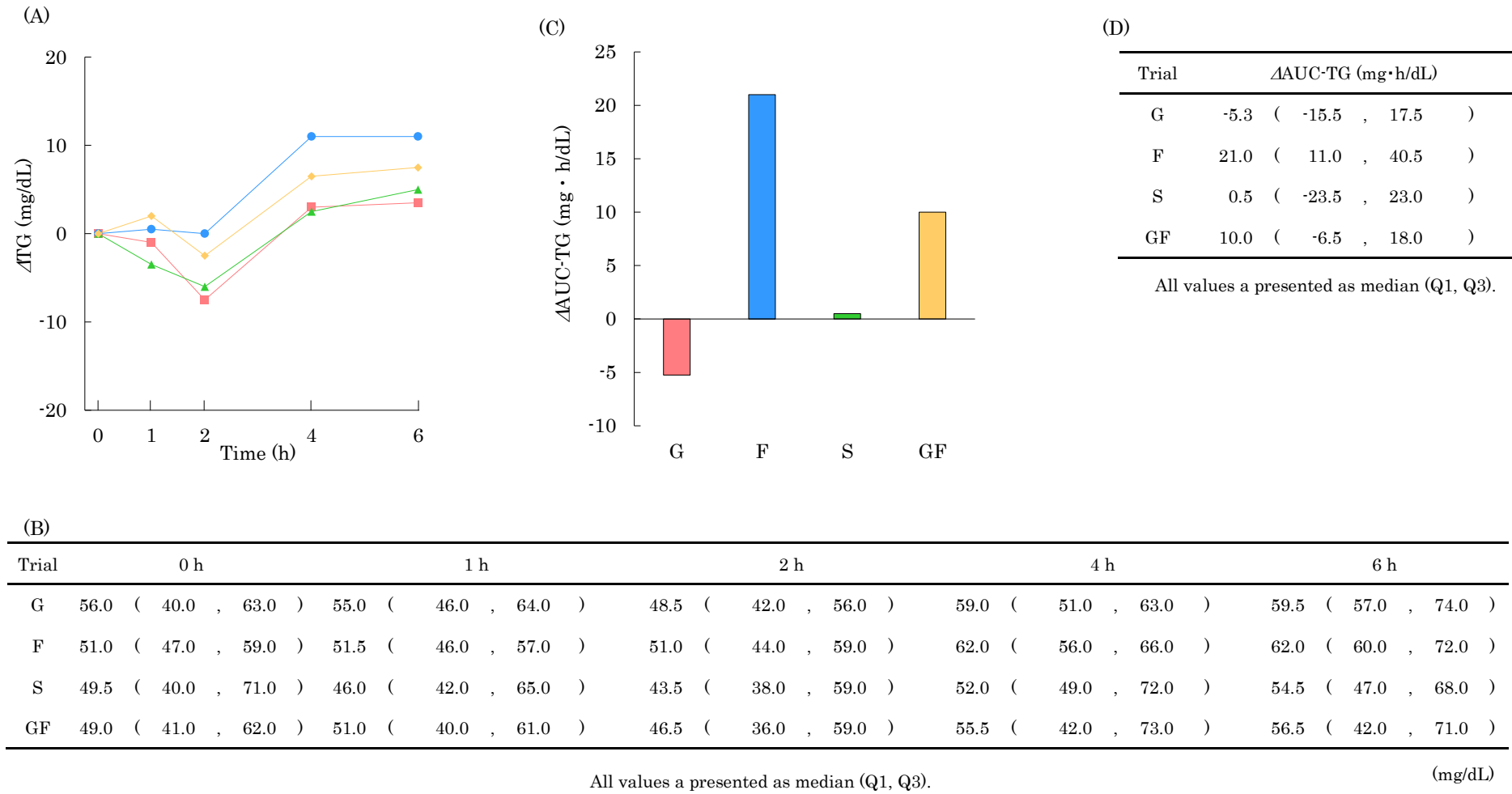
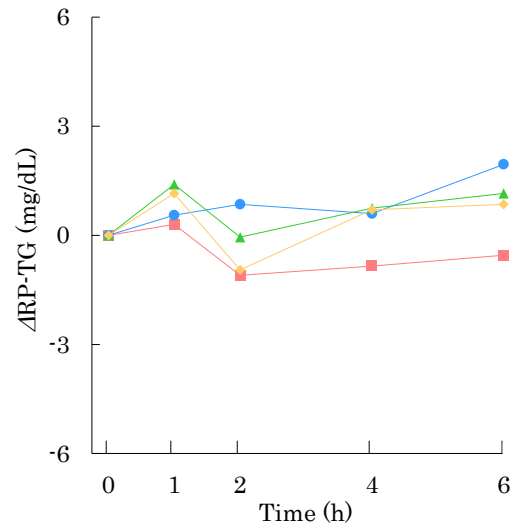


Figure 6. Time courses for  $\Delta TG$  (A), and serum concentration of TG (B), and  $\Delta AUC-TG$  (C, D).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta\text{AUC-RP-TG}$ (mg·h/dL) |
|-------|------------------------------------|
| G     | -2.2 ( -11.3 , 0.9 )               |
| F     | -1.4 ( -3.9 , 5.1 )                |
| S     | -0.8 ( -6.2 , 3.0 )                |
| GF    | 1.9 ( -2.7 , 4.5 )                 |

All values a presented as median (Q1, Q3)

(B)

| Trial | 0 h                | 1 h                | 2 h                | 4 h                | 6 h                |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| G     | 8.7 ( 6.8 , 9.2 )  | 9.0 ( 8.0 , 10.8 ) | 7.6 ( 6.3 , 8.0 )  | 7.9 ( 6.6 , 8.2 )  | 8.2 ( 5.8 , 10.1 ) |
| F     | 7.9 ( 7.2 , 12.7 ) | 8.5 ( 7.6 , 9.8 )  | 8.8 ( 6.7 , 10.4 ) | 8.5 ( 7.1 , 10.7 ) | 9.9 ( 8.0 , 10.8 ) |
| S     | 8.3 ( 7.1 , 12.7 ) | 9.7 ( 7.2 , 13.4 ) | 8.2 ( 6.2 , 11.3 ) | 9.0 ( 7.0 , 12.3 ) | 9.4 ( 7.4 , 10.9 ) |
| GF    | 8.1 ( 7.6 , 9.6 )  | 9.2 ( 7.0 , 10.3 ) | 7.1 ( 5.9 , 8.2 )  | 8.8 ( 6.6 , 10.3 ) | 8.9 ( 7.1 , 9.1 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3).

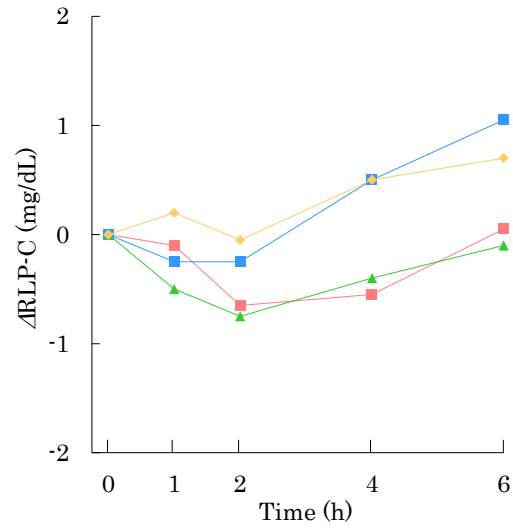
(mg/dL)

Figure 7. Time courses for  $\Delta\text{RP-TG}$  (A), and serum concentration of RP-TG (B), and  $\Delta\text{AUC-RP-TG}$  (C).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF



(A)



(C)

| Trial | $\Delta\text{AUC-RLP-C}$ (mg·h/dL) |
|-------|------------------------------------|
| G     | -1.08 ( -1.75 , -0.40 )            |
| F     | 0.48 ( -0.10 , 3.05 )              |
| S     | -0.45 ( -2.55 , 0.80 )             |
| GF    | 0.38 ( -0.30 , 0.70 )              |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

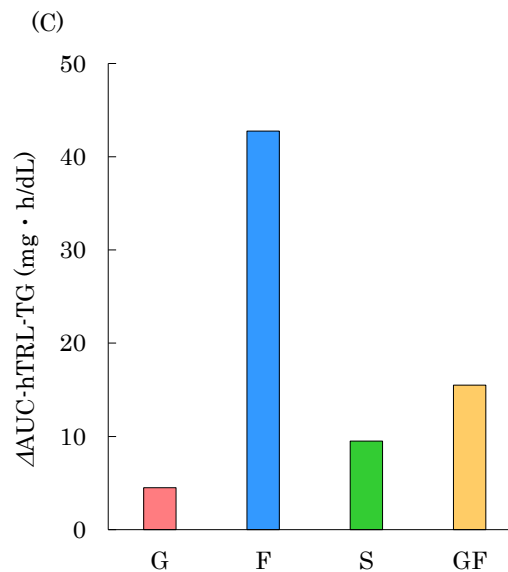
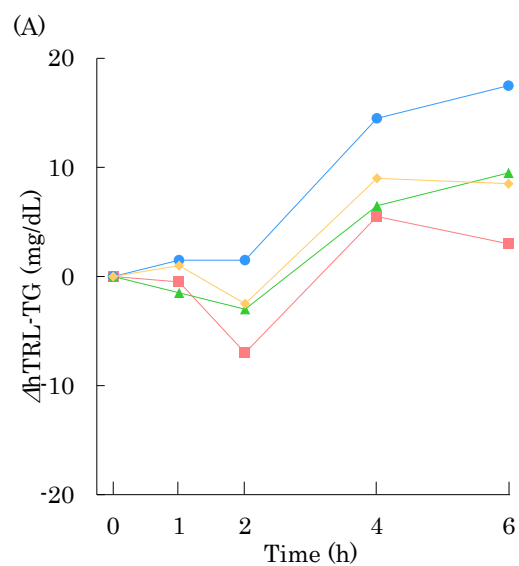
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 4.05 ( 2.80 , 4.80 ) | 3.95 ( 2.70 , 4.70 ) | 3.40 ( 2.40 , 4.30 ) | 3.50 ( 2.90 , 4.60 ) | 4.10 ( 3.80 , 5.30 ) |
| F     | 3.40 ( 3.00 , 4.90 ) | 3.15 ( 3.00 , 4.70 ) | 3.15 ( 2.80 , 4.50 ) | 3.90 ( 3.50 , 5.10 ) | 4.45 ( 3.80 , 5.50 ) |
| S     | 3.95 ( 2.70 , 4.50 ) | 3.45 ( 2.80 , 4.00 ) | 3.20 ( 2.80 , 3.60 ) | 3.55 ( 3.00 , 4.30 ) | 3.85 ( 3.60 , 4.40 ) |
| GF    | 3.35 ( 2.30 , 4.00 ) | 3.55 ( 2.10 , 3.80 ) | 3.30 ( 2.00 , 3.80 ) | 3.85 ( 2.30 , 4.60 ) | 4.05 ( 2.70 , 4.80 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(mg/dL)

Figure 8. Time courses for  $\Delta\text{RLP-C}$  (A), and serum concentration of RLP-C (B), and  $\Delta\text{AUC-RLP-C}$  (C).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF



(D)

| Trial | $\Delta AUC-hTRL-TG$ (mg·h/dL) |
|-------|--------------------------------|
| G     | 4.5 ( -21.5 , 20.0 )           |
| F     | 42.8 ( 14.5 , 57.0 )           |
| S     | 9.5 ( -11.5 , 40.5 )           |
| GF    | 15.5 ( 0.0 , 26.5 )            |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 45.0 ( 28.0 , 52.0 ) | 44.5 ( 32.0 , 52.0 ) | 38.0 ( 27.0 , 46.0 ) | 50.5 ( 36.0 , 52.0 ) | 48.0 ( 44.0 , 63.0 ) |
| F     | 37.0 ( 32.0 , 47.0 ) | 38.5 ( 33.0 , 46.0 ) | 38.5 ( 35.0 , 52.0 ) | 51.5 ( 46.0 , 62.0 ) | 54.5 ( 44.0 , 63.0 ) |
| S     | 35.5 ( 29.0 , 60.0 ) | 34.0 ( 30.0 , 54.0 ) | 32.5 ( 27.0 , 46.0 ) | 42.0 ( 38.0 , 62.0 ) | 45.0 ( 39.0 , 63.0 ) |
| GF    | 39.0 ( 28.0 , 51.0 ) | 40.0 ( 27.0 , 47.0 ) | 36.5 ( 24.0 , 43.0 ) | 48.0 ( 31.0 , 59.0 ) | 47.5 ( 33.0 , 55.0 ) |

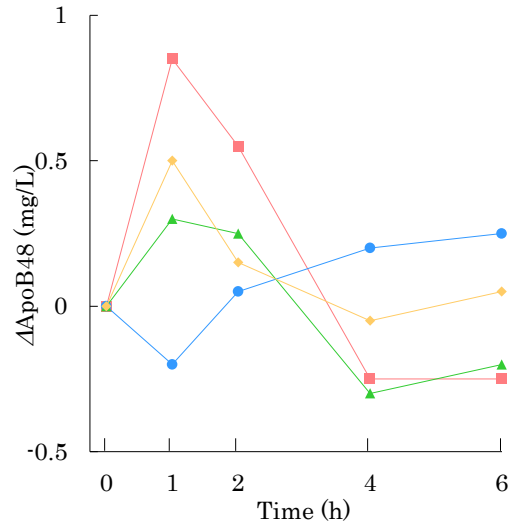
All values a presented as median (Q1, Q3).

(mg/dL)

Figure 9. Time courses for  $\Delta hTRL-TG$  (A), and serum concentration of hTRL-TG (B), and  $\Delta AUC-hTRL-TG$  (C, D).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-ApoB48 (mg·h/L) |
|-------|------------------------------|
| G     | 0.6 ( -1.0 , 1.7 )           |
| F     | 1.0 ( 0.5 , 1.6 )            |
| S     | 0.2 ( -1.3 , 1.7 )           |
| GF    | 0.5 ( -0.9 , 1.5 )           |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 1.40 ( 1.20 , 2.50 ) | 2.25 ( 1.70 , 3.30 ) | 1.95 ( 1.70 , 2.60 ) | 1.15 ( 1.00 , 1.50 ) | 1.15 ( 1.00 , 1.40 ) |
| F     | 1.60 ( 1.20 , 2.00 ) | 1.40 ( 1.10 , 1.70 ) | 1.65 ( 1.40 , 2.20 ) | 1.80 ( 1.50 , 1.90 ) | 1.85 ( 1.70 , 2.40 ) |
| S     | 1.65 ( 1.50 , 1.90 ) | 1.95 ( 1.50 , 2.80 ) | 1.90 ( 1.30 , 2.20 ) | 1.35 ( 1.30 , 1.60 ) | 1.45 ( 1.10 , 2.00 ) |
| GF    | 1.55 ( 1.30 , 1.90 ) | 2.05 ( 1.50 , 2.30 ) | 1.70 ( 1.50 , 2.10 ) | 1.50 ( 0.90 , 1.70 ) | 1.60 ( 1.30 , 2.20 ) |

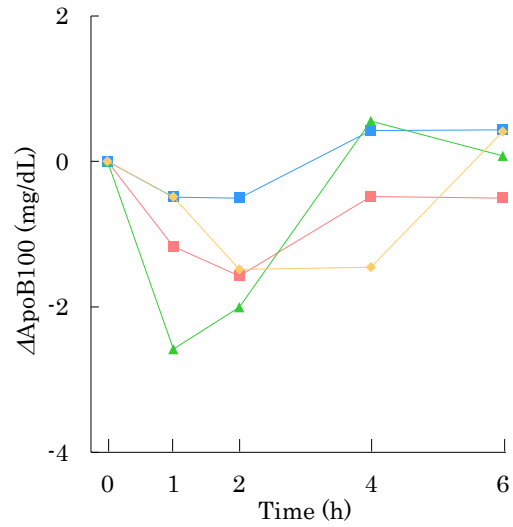
All values a presented as median (Q1, Q3). †p<0.05 between the trials.

(mg/L)

Figure 10. Time courses for  $\Delta$ ApoB48 (A), and serum concentration of ApoB48 (B), and  $\Delta$ AUC-ApoB48 (C).

■: G, ●:F, ▲:S, ◆:GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta\text{AUC-ApoB100}$ (mg·h/dL) |
|-------|--------------------------------------|
| G     | -3.6 ( -7.7 , -0.8 )                 |
| F     | -6.5 ( -11.6 , 1.3 )                 |
| S     | -4.4 ( -13.2 , -1.9 )                |
| GF    | -4.2 ( -9.0 , -3.3 )                 |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 61.9 ( 56.9 , 65.9 ) | 60.7 ( 55.8 , 63.6 ) | 60.3 ( 56.7 , 64.9 ) | 61.4 ( 57.8 , 65.8 ) | 61.4 ( 57.9 , 67.0 ) |
| F     | 62.8 ( 57.9 , 67.7 ) | 62.3 ( 54.9 , 66.6 ) | 62.3 ( 56.8 , 65.6 ) | 63.2 ( 56.8 , 66.9 ) | 63.3 ( 57.8 , 67.7 ) |
| S     | 64.8 ( 60.8 , 67.8 ) | 62.2 ( 56.9 , 65.8 ) | 62.8 ( 58.8 , 66.8 ) | 65.4 ( 59.9 , 66.9 ) | 64.9 ( 59.9 , 70.7 ) |
| GF    | 60.3 ( 58.8 , 72.8 ) | 59.9 ( 55.9 , 71.8 ) | 58.9 ( 56.8 , 70.8 ) | 58.9 ( 57.8 , 72.8 ) | 60.8 ( 57.8 , 72.8 ) |

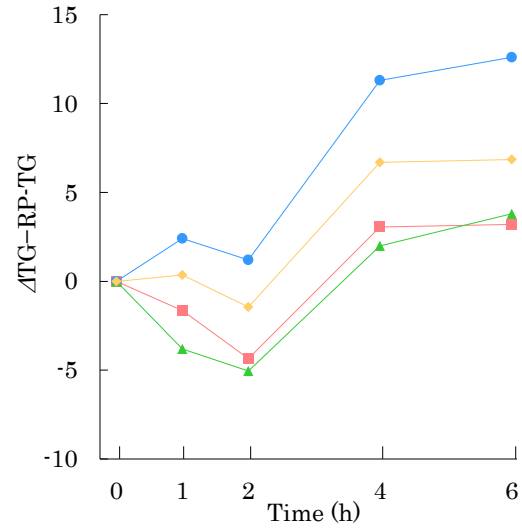
All values a presented as median (Q1, Q3).

(mg/dL)

Figure 11. Time courses for  $\Delta\text{ApoB100}$  (A), and serum concentration of ApoB100 (B), and  $\Delta\text{AUC-ApoB100}$  (C).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta AUC-TG-RP-TG$ |
|-------|-----------------------|
| G     | 1.9 ( -11.4 , 29.1 )  |
| F     | 27.3 ( 12.1 , 34.6 )  |
| S     | -0.9 ( -19.2 , 18.6 ) |
| GF    | 12.6 ( -8.4 , 17.3 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

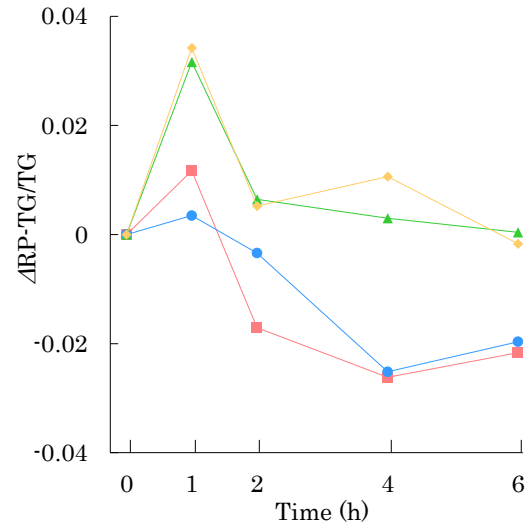
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 47.7 ( 33.8 , 53.2 ) | 46.0 ( 37.1 , 54.9 ) | 43.3 ( 34.0 , 49.7 ) | 50.7 ( 44.4 , 56.3 ) | 50.9 ( 49.6 , 61.6 ) |
| F     | 40.8 ( 39.9 , 48.8 ) | 43.2 ( 38.1 , 48.7 ) | 42.0 ( 37.8 , 49.8 ) | 52.1 ( 47.9 , 59.4 ) | 53.4 ( 49.7 , 61.7 ) |
| S     | 42.2 ( 32.3 , 57.3 ) | 38.4 ( 31.3 , 52.9 ) | 37.2 ( 30.5 , 48.1 ) | 44.2 ( 39.6 , 59.3 ) | 46.0 ( 40.7 , 53.8 ) |
| GF    | 41.3 ( 35.1 , 47.2 ) | 41.6 ( 33.0 , 48.3 ) | 39.8 ( 29.3 , 51.3 ) | 48.0 ( 35.1 , 62.3 ) | 48.1 ( 33.9 , 56.1 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3).

Figure 12. Time courses for  $\Delta TG-RP-TG$  (A), and serum concentration of TG-RP-TG (B), and  $\Delta AUC-TG-RP-TG$  (C).

■: G, ●:F, ▲:S, ◆:GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-RP-TG/TG   |
|-------|-------------------------|
| G     | -0.05 ( -0.19 , 0.03 )  |
| F     | -0.05 ( -0.09 , -0.01 ) |
| S     | -0.03 ( -0.07 , 0.09 )  |
| GF    | -0.04 ( -0.13 , 0.03 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

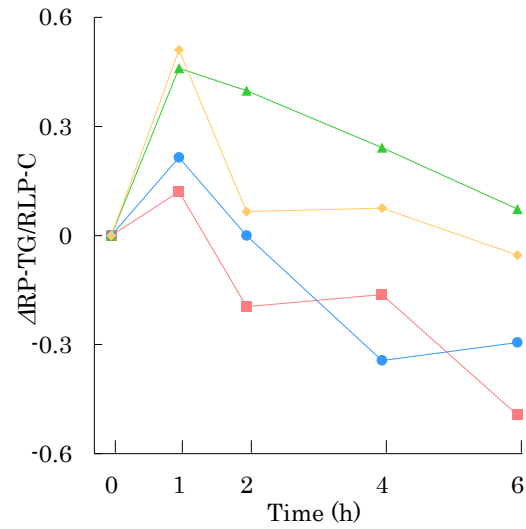
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 0.16 ( 0.15 , 0.18 ) | 0.17 ( 0.14 , 0.19 ) | 0.14 ( 0.11 , 0.24 ) | 0.13 ( 0.13 , 0.15 ) | 0.14 ( 0.13 , 0.16 ) |
| F     | 0.17 ( 0.16 , 0.17 ) | 0.17 ( 0.15 , 0.18 ) | 0.17 ( 0.15 , 0.19 ) | 0.14 ( 0.13 , 0.16 ) | 0.15 ( 0.14 , 0.17 ) |
| S     | 0.16 ( 0.15 , 0.19 ) | 0.20 ( 0.16 , 0.20 ) | 0.17 ( 0.16 , 0.20 ) | 0.17 ( 0.13 , 0.21 ) | 0.17 ( 0.14 , 0.20 ) |
| GF    | 0.15 ( 0.13 , 0.24 ) | 0.18 ( 0.14 , 0.20 ) | 0.16 ( 0.13 , 0.20 ) | 0.16 ( 0.13 , 0.18 ) | 0.15 ( 0.13 , 0.21 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3).

Figure 13. Time courses for  $\Delta$ RP-TG/TG (A), and serum concentration of RP-TG/TG (B), and  $\Delta$ AUC-RP-TG/TG (C).

■: G, ●:F, ▲:S, ◆:GF

(A)



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-RP-TG/RLP-C |
|-------|--------------------------|
| G     | -0.32 ( -1.99 , 0.99 )   |
| F     | -0.90 ( -1.36 , -0.23 )  |
| S     | 0.16 ( -0.49 , 1.21 )    |
| GF    | -0.90 ( -2.27 , 0.81 )   |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| G     | 2.38 ( 2.00 , 2.81 ) | 2.50 ( 1.94 , 3.26 ) | 2.19 ( 1.60 , 3.54 ) | 2.22 ( 1.78 , 2.33 ) | 1.89 ( 1.68 , 2.30 ) |
| F     | 2.37 ( 2.15 , 3.03 ) | 2.58 ( 2.24 , 3.27 ) | 2.37 ( 2.24 , 3.31 ) | 2.03 ( 1.91 , 2.47 ) | 2.08 ( 1.87 , 2.71 ) |
| S     | 2.18 ( 1.92 , 2.76 ) | 2.64 ( 2.40 , 3.21 ) | 2.58 ( 2.17 , 2.88 ) | 2.42 ( 2.00 , 2.67 ) | 2.25 ( 2.11 , 2.41 ) |
| GF    | 2.26 ( 2.06 , 3.73 ) | 2.77 ( 2.15 , 4.00 ) | 2.33 ( 1.74 , 3.26 ) | 2.33 ( 1.82 , 3.00 ) | 2.21 ( 1.75 , 3.26 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3).

Figure 14. Time courses for  $\Delta$ RP-TG/RLP-C (A), and serum concentration of RP-TG/RLP-C (B), and  $\Delta$ AUC-RP-TG/RLP-C (C).

■: G, ●: F, ▲: S, ◆: GF

## 第 5 章 食後の糖・脂質代謝に及ぼす糖・脂質同時摂取の影響



## 第5章 食後の糖・脂質代謝に及ぼす糖・脂質同時摂取の影響

### §1 目的

Framingham's third generation cohort prospective study では、砂糖入り飲料を毎日摂取した者は、摂取しない者に比べて内臓脂肪組織が多いことが示されている<sup>1)</sup>。さらに異性化糖 (high-fructose syrup, HFS) 甘味料を 350 mL/日摂取した場合、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性が誘発された報告もある<sup>2)</sup>。また、女性において、清涼飲料水の摂取が虚血性脳卒中のリスク増加と関連があり<sup>3)</sup>、アメリカの研究でも女性で脳卒中のリスクが増加することが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、これらで報告されている高果糖食の影響は日本人には摂取過多であり、非現実的である。そこで第4章では、フルクトースのみでなく、1食分に摂取する可能性のあるグルコースやスクロースを摂取した場合の食後脂質代謝への影響を確認したところ、糖質のみを摂取した場合の影響は僅かであることを明らかにした。しかし以前、本研究室では若年日本人女性が日常的に摂取する可能性のあるフルクトース量 (0.5 g/kg 体重) と脂肪量 (0.35 g/kg 体重) を同時摂取する糖・脂質摂取試験を実施し、脂肪とフルクトースの同時摂取は腸での triglyceride-rich lipoproteins (TRL) の分泌およびクリアランスの遅延による食後の脂質代謝を増悪させることを明らかにし<sup>5)</sup>、さらに HFS の分類をもとに、フルクトースとグルコースの配合割合を変え、脂肪と同時摂取した場合の影響について検討した結果、フルクトースの含有割合が高い程、脂質代謝への影響が大きいことを明らかにした<sup>6)</sup>。

しかし、これらの報告は脂肪とフルクトースを同時摂取した場合の影響についてのみ検討しており、フルクトース以外の糖質と脂質の同時摂取について検討されなかった。そこで本研究は、第2章、第3章の脂肪摂取試験、第4章の糖摂取試験の結果を踏まえ、脂肪とグルコース、フルクトース、スクロースを同時摂取した場合の食後糖・脂質代謝への影響を検討した。

## §2 方法

### 1. 対象者

インフォームド・コンセントを得た健常若年女性 10 名を対象とした。被験者の選定条件は第 2 章と同様とした。

本研究の研究計画は、ヘルシンキ宣言に基づき予め椋山女学園大学学内倫理委員会の審議、承認を得た(承認番号; 2013-3)。被験者には、試験の主旨、試験方法について事前に説明を行い、文書による同意を得た上で、本試験を実施した。

### 2. 試験食

試験食は、第 4 章で使用したものと同様のグルコース、フルクトース、スクロースと、脂肪クリーム(OFTT クリーム、上毛食品)を用いた。試験食は各糖(0.5 g/kg)に OFTT クリーム(脂肪として 0.35 g/kg 体重)を添加し、グルコース+脂肪(GFt 試験)、フルクトース+脂肪(FFt 試験)、スクロース+脂肪(SFt 試験)とした。また、対照群として OFTT クリーム単独(Ft)試験を実施した。すべての試験食は 10% (w/v) 濃度になるよう飲料水で調製した。

### 3. 実験方法、測定項目、統計解析

実験方法、測定項目(体重、body mass index (BMI)、内臓脂肪断面積 (VFA)、血清グルコース、フルクトース、インスリン、乳酸、free fatty acid (FFA)、triglyceride (TG)、remnant-like particle-TG (RP-TG)、remnant lipoprotein-cholesterol (RLP-C)、hepatic-TRL-TG (hTRL-TG)、apolipoprotein (Apo) B48、ApoB100、TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C、hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)、homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)、total cholesterol (TC)、HDL-C、low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)、Apo (A-I、A-II、C-II、C-III、E)、TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C)、統計解析は第 4 章と同様とした。

### §3 結果

#### 1. 被験者の特性

被験者の身長、体重、BMI、ウェスト/ヒップ (W/H) 比、VFA の結果、測定項目のうち、試験食摂取前 (0 時間) のみ測定した HbA1c、TC、HDL-C、ApoA-I、ApoA-II、ApoC-II、ApoC-III、ApoE および計算式より算出した LDL-C、HOMA-IR の結果を Table 1 に示した。これらの結果より、インスリン抵抗性 (HOMA-IR>1.6) のある被験者、さらに日本肥満学会の定義による肥満 (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>)、および日本動脈硬化学会の定義によるメタボリックシンドロームに該当する被験者はいなかった。

#### 2. グルコース、フルクトース、インスリン

グルコースの結果を Figure 1、フルクトースの結果を Figure 2、インスリンの結果を Figure 3 に示した。

グルコースは、GFt 試験、SFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 0.5 時間で高値を示したが、FFt 試験、Ft 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 1A)。また、摂取後 0.5 時間で、GFt 試験、SFt 試験が FFt 試験、Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 1B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、GFt 試験が Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 1C, D)。

フルクトースは、FFt 試験、SFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 0.5、1 時間で高値を示し、FFt 試験は、摂取後 2 時間も高値を示した。しかし、GFt 試験、Ft 試験は、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 2A)。また、摂取後 0.5、1、2 時間で、FFt 試験が他の 3 試験に比べて有意に高値を示し、SFt 試験が GFt 試験、Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 2B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、FFt 試験が他の 3 試験に比べて有意に高値を示し、SFt 試験が GFt 試験、Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 2C, D)。

インスリンは、GFt 試験、FFt 試験、SFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 0.5、1 時間で高値を示したが、Ft 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 3A)。また、摂取後 0.5 時間で、Ft 試験が他の 3 試験に比べて低値を示し、FFt 試験が GFt 試験、SFt 試験に比べて低値を示した。摂取後 1 時間では、Ft 試験が他の 3 試験に比べて有意に低値を示した (Figure 3B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、Ft 試験が他の 3 試験に比べて低値を示し、FFt 試験が GFt 試験、SFt 試験に比べて低値を示した (Figure 3C, D)。

#### 3. 乳酸、FFA

乳酸の結果を Figure 4、FFA の結果を Figure 5 に示した。

乳酸は、FFt 試験、SFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 1 時間で高値を示したが、GFt 試験、Ft 試験では、摂取後 6 時間で低値を示した (Figure 4A)。また、摂取後 1 時間で、SFt 試験が GFt 試験、Ft 試験に比べて高値を示し、FFt 試験が Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 4B)。 $\Delta$ AUC (0-2 h) は、FFt 試験、SFt 試験が GFt 試験、Ft 試験に比べて高値を示し、GFt 試験が Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 4C, D)。

FFA は、GFt 試験、FFt 試験、SFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 1、2 時間で低値を示した。その後、GFt 試験では摂取後 6 時間で高値、FFt 試験では 4 時間で前値に戻り、SFt 試験では 4、6

時間で高値を示した。Ft 試験では、摂取前値に比べて摂取後 6 時間で高値を示した (Figure 5A)。また、摂取前値で、Ft 試験が SFt 試験に比べて高値を示し、摂取後 1 時間では、Ft 試験が他の 3 試験に比べて高値を示し、FFt 試験が SFt 試験に比べて高値を示した。さらに、摂取後 2 時間では、Ft 試験が他の 3 試験に比べて高値を示した (Figure 5B)。 $\Delta$ AUC は、FFt 試験が SFt 試験、Ft 試験に比べて低値を示した (Figure 5C, D)。

#### 4. TG、RP-TG、RLP-C、hTRL-TG

TG の結果を Figure 6、RP-TG の結果を Figure 7、RLP-C の結果を Figure 8、hTRL-TG の結果を Figure 9 に示した。

TG は、FFt 試験、SFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 4 時間で高値を示したが、GFt 試験、Ft 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 6A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかったが、摂取後 6 時間では、FFt 試験が他の 3 試験に比べて有意ではないものの、高い値を示した (Figure 6B)。 $\Delta$ AUC は、GFt が FFt に比べて低値を示した (Figure 6C, D)。

RP-TG は、4 試験とも、摂取前値に比べて摂取後 4 時間で高値を示し、SFt 試験、Ft 試験では、摂取後 2 時間も高値を示した (Figure 7A)。また、摂取後 1 時間で、FFt 試験が SFt 試験に比べて低値を示した (Figure 7B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 7C, D)。

RLP-C は、FFt 試験でのみ、摂取前値に比べて摂取後 4、6 時間で高値を示し、6 時間でも前値に戻らず、高値を示したままであった。一方、他の 3 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 8A)。また、摂取後 2 時間で、GFt 試験が Ft 試験に比べて低値を示し、FFt 試験が SFt 試験に比べて低値を示した (Figure 8B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 8C, D)。

hTRL-TG は、FFt 試験でのみ、摂取前値に比べて摂取後 4 時間で高値を示したが、他の 3 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 9A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 9B)。 $\Delta$ AUC は、GFt 試験が FFt 試験、SFt 試験に比べて低値を示し、FFt 試験は Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 9C, D)。

#### 5. ApoB48、ApoB100

ApoB48 の結果を Figure 10、ApoB100 の結果を Figure 11 に示した。

ApoB48 は、摂取前値に比べて摂取後 1 時間で GFt 試験のみ高値、さらに 2 時間では 4 試験とも高値を示した。摂取後 4 時間では、GFt 試験のみ前値に戻ったが、他の 3 試験では高値を示したままであった。さらに、摂取後 6 時間では、FFt 試験のみ、前値に戻らず、高値を示したままであった (Figure 10A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 10B)。 $\Delta$ AUC は、GFt 試験が FFt 試験、SFt 試験に比べて低値を示した (Figure 10C, D)。

ApoB100 は、4 試験とも、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 11A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 11B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 11C)。

## 6. TG-RP-TG、RP-TG/TG、RP-TG/RLP-C

TG-RP-TG の結果を Figure 12、RP-TG/TG は Figure 13、RP-TG/RLP-C は Figure 14 に示した。

TG-RP-TG は、FFt 試験において、摂取前値に比べて摂取後 4 時間で高値を示したが、他の 3 試験では、摂取前値から摂取後 6 時間まで有意な変動はみられなかった (Figure 12A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 12B)。 $\Delta$ AUC は、FFt 試験が GFt 試験、Ft 試験に比べて高値を示した (Figure 12C)。

RP-TG/TG は、摂取前値に比べて摂取後 1 時間で SFt 試験のみ高値を示し、2、4 時間で 4 試験とも高値を示し、GFt 試験、SFt 試験では 6 時間も高値を示したままであった (Figure 13A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 13B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 13C)。

RP-TG/RLP-C は、FFt 試験、SFt 試験、Ft 試験において、摂取前値に比べて摂取後 2 時間で高値を示し、4 時間では GFt 試験、FFt 試験、SFt 試験で高値を示した (Figure 14A)。また、4 試験間に有意な差はみられなかった (Figure 14B)。 $\Delta$ AUC は、4 試験間に有意な差はなかった (Figure 14C)。

#### §4 考察

本研究は脂質と糖質の同時摂取による食後糖・脂質代謝の影響を検討することを目的とした。その結果、スクロースと脂肪を同時摂取した場合、フルクトースと脂肪を同時摂取した場合と比較して弱いですが、食後脂質代謝に影響を及ぼした。

フルクトースと脂肪の同時摂取後には、血清インスリン濃度の軽度の上昇がみられた。さらにフルクトースと脂肪を同時摂取した場合、RLP-Cが摂取後4、6時間、hTRL-TGが摂取後4時間で摂取前値より高値を示した。摂取後2時間までのインスリンの分泌量は、脂肪とグルコースあるいはスクロースを同時摂取した場合に比べて少ないため、lipoprotein lipase (LPL) による脂質分解が促進されず、脂肪とフルクトースの同時摂取は食後脂質代謝を増悪および遅延させる可能性が示唆された。また、曲線下増加面積 ( $\Delta$ AUC) を比較したところ、TG、RP-TG、hTRL-TGにおいて、FFt試験、SFt試験、GFt試験、Ft試験の順に大きかった。さらに、摂取前から試験終了時までの経時的変化を確認したところ、脂肪とスクロースの同時摂取は、脂肪とフルクトース、脂肪とグルコースのおおよそ中間の値を示した。このことから、糖質と脂質の同時摂取は、フルクトースの摂取量によって脂質代謝への影響が決定される可能性が示され、この結果は以前の研究結果と一致していた<sup>6)</sup>。

スクロースと脂肪またはフルクトースと脂肪を同時摂取した場合、グルコースと脂肪の同時摂取と比較して食後脂質代謝の遅延を誘発した。ApoB48は、スクロースと脂肪の同時摂取では摂取後2、4時間で上昇し、フルクトースと脂肪の同時摂取では摂取後4、6時間まで上昇し、6時間経っても摂取前値に戻らなかった。グルコースと脂肪を同時摂取した場合は摂取後1、2時間で上昇した。Xiaoによると<sup>7)</sup>、グルコースはIntralipidと同時に十二指腸に混注すると、TRL-ApoB48の産生が刺激され、クリアランス分画が中程度増加し、結果としてTRL-ApoB48濃度が増加するが、グルコースの注入によるTRL-ApoB100の産生およびクリアランス分画の著しい増加は認められなかった。さらにグルコースとフルクトースを置き換えた場合、Intralipid単独と比較して、クリアランス分画の増加はみられなかったが、TRL-ApoB100およびTRL-ApoB48の増加は認められたと報告している。このことから、フルクトースまたはスクロースと脂肪の同時摂取後のTRLのクリアランス障害は、LPLによるTGの脂肪分解が抑制されることによって引き起こされた可能性が考えられた。これは、脂肪とスクロースまたはフルクトースの同時摂取によってTRL中のコレステロールの蓄積にも影響を与えた可能性が考えられる。

第2章で提案した新たな非レムナントの指標であるTG-RP-TGを算出したところ、脂肪のみ摂取した場合は有意な変動はなかったが、フルクトースと脂肪を同時摂取した場合のみ摂取後4時間で上昇した。また、スクロースと脂肪の同時摂取は、グルコース+脂肪、フルクトース+脂肪の中間の値を示している。このことからフルクトースと脂肪の同時摂取は非レムナントTG (CM、VLDL、LDL、HDL中のTG)のクリアランスに影響を及ぼす可能性が示された。RP-TG/RLP-Cにおいて、グルコースと脂肪を同時摂取した場合のピーク値が摂取後4時間で他の3試験に比べて高かった。RLP-Cは摂取前値から摂取後6時間まで有意な変動が無かったため、レムナント粒子の数の変動はみられないが、レムナント1粒子あたりのTG量が増加したと考えられる。非肥満女性はVLDL-TGの分泌が高い一方、男性に比べてVLDL-ApoB100濃度は低いため、女性は男性に比べてTGに富んだVLDLをより多く分泌する可能性が報告されている<sup>8)</sup>。LPLを介するTRL-ApoB100のTGの除去率は、よりTGを多く含んだ粒子からの除去の方が効率的であるため<sup>9, 10)</sup>、VLDL-TGの血中クリアランスの増加はVLDL-TGの低下ならびにVLDL

の低下につながり、VLDL-ApoB100 は、TG に富んだ VLDL をより多く分泌する女性の方が血中濃度は低いことになる。そのためフルクトースと脂肪の同時摂取に比べてグルコースと脂肪を同時摂取した場合の方が、レムナント中の TG が効率的に除去されると考えられる。しかし、フルクトースはグルコースの代謝とは異なり、phosphofructokinase による異化作用の制御機構がないため、肝臓へ急速に流入し脂肪酸へ合成され、結果として TG に返還される。そのため、フルクトースと脂肪を同時摂取した場合はより大きな VLDL が過剰に産生、分泌される可能性がある。

以上の結果から、フルクトースは脂肪と同時摂取した場合、肝臓での TRL の産生、分泌を刺激し、腸での TRL の産生、分泌を遅延させる可能性があるとして唆された。そのため、中程度の量であっても、フルクトースまたはスクロースは、脂肪と同時に摂取することにより健常若年女性においても食後の脂質代謝の遅延を引き起こす可能性が示唆された。

## 参考文献

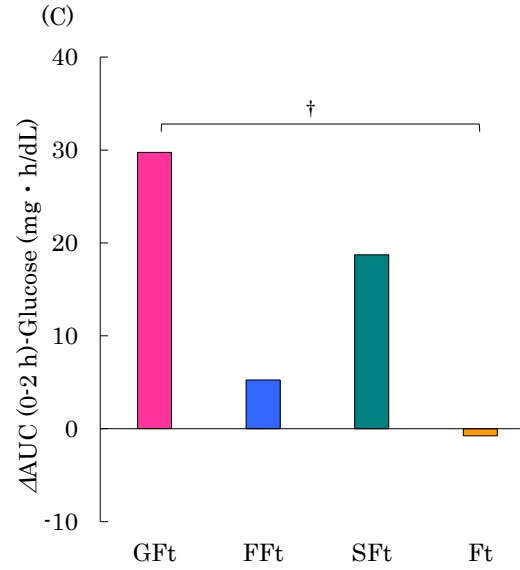
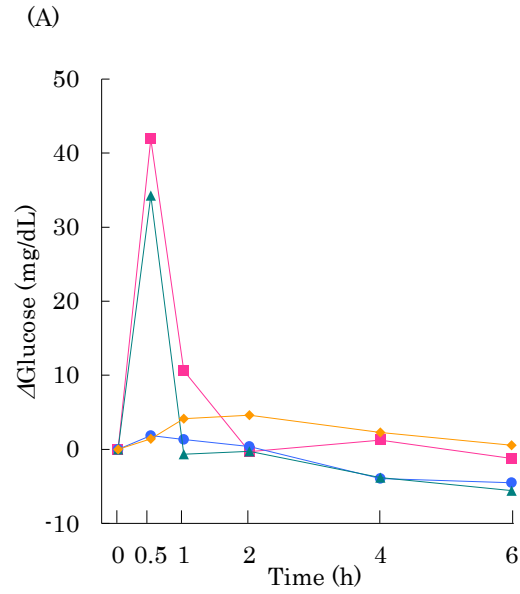
- 1) Ma J, McKeown NM, Hwang S-J, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with change of visceral adipose tissue over 6 years of follow-up. *Circulation* 2016; 133: 370-377.
- 2) Lin W-T, Chan T-F, Huang H-L, Lee C-Y, Tsai S, Wu P-W, Yang Y-C, Wang T-N, Lee C-H. Fructose-rich beverage intake and central adiposity, uric acid, and pediatric insulin resistance. *J Pediatr* 2016; 171: 90-96.
- 3) Eshak ES, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Soft drink intake in relation to incident ischemic heart disease, stroke, and stroke subtypes in Japanese men and women: the Japan Public Health Centre-based study cohort I. *J Clin Nutr* 2012; 96: 1390-1397.
- 4) Bernstein AM, Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1190-1199.
- 5) Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A, Naito M. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 591-600.
- 6) Saito H, Kato M, Yoshida A, Naito M. The ingestion of a fructose-containing beverage combined with fat cream exacerbates postprandial lipidemia in young healthy women. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 85-94.
- 7) Xiao C, Dash S, Morganitini C, Lewis GF. Novel role of enteral monosaccharides in intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1056-1062.
- 8) Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Klein S, Mittendorfer B. Women produce fewer but triglyceride-richer very low-density lipoproteins than men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1311-1318
- 9) Fisher RM, Coppack SW, Humphreys SM, Gibbons GF, Frayn KN. Human triacylglycerol-rich lipoprotein subfractions as substrates for lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta* 1995; 236: 7-17.
- 10) Streja D, Kallai MA, Steiner G. The metabolic heterogeneity of human very low density lipoprotein triglyceride. *Metabolism* 1977; 26: 1333-1344.



Table 1. Physical characteristics and fasting blood chemical data of the subjects.

|                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|
| Age (years)              | 21.5 ( 21.0 , 22.0 )    |
| Height (cm)              | 158.6 ( 154.9 , 160.4 ) |
| Mass (kg)                | 52.2 ( 47.9 , 56.8 )    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 20.4 ( 18.7 , 22.6 )    |
| W/H                      | 0.79 ( 0.76 , 0.80 )    |
| VFA (cm <sup>2</sup> )   | 32.0 ( 21.3 , 46.0 )    |
| HOMA-IR                  | 1.10 ( 0.89 , 1.57 )    |
| HbA1c (%)                | 5.10 ( 5.00 , 5.40 )    |
| TC (mg/dL)               | 176.5 ( 172.0 , 190.0 ) |
| LDL-C (mg/dL)            | 98.9 ( 88.0 , 105.6 )   |
| HDL-C (mg/dL)            | 68.5 ( 63.0 , 74.0 )    |
| ApoA-I (mg/dL)           | 152.5 ( 141.0 , 165.0 ) |
| ApoA-II (mg/dL)          | 25.1 ( 24.5 , 27.1 )    |
| ApoC-II (mg/dL)          | 2.6 ( 1.6 , 2.9 )       |
| ApoC-III (mg/dL)         | 7.2 ( 6.4 , 7.8 )       |
| ApoE (mg/dL)             | 4.4 ( 4.0 , 4.8 )       |

All values are presented as median (Q1, Q3).



(D)

| Trial | ΔAUC (0-2 h)-Glucose (mg·h/dL) |
|-------|--------------------------------|
| GFt   | 29.7 ( 14.7 , 53.9 )           |
| FFt   | 5.2 ( -2.4 , 9.9 )             |
| SFt   | 18.7 ( 9.9 , 24.2 )            |
| Ft    | -0.8 ( -2.3 , 7.5 )            |

All values a presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

(B)

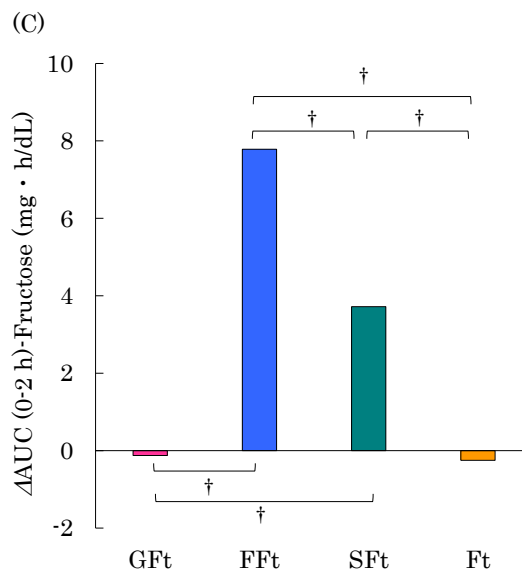
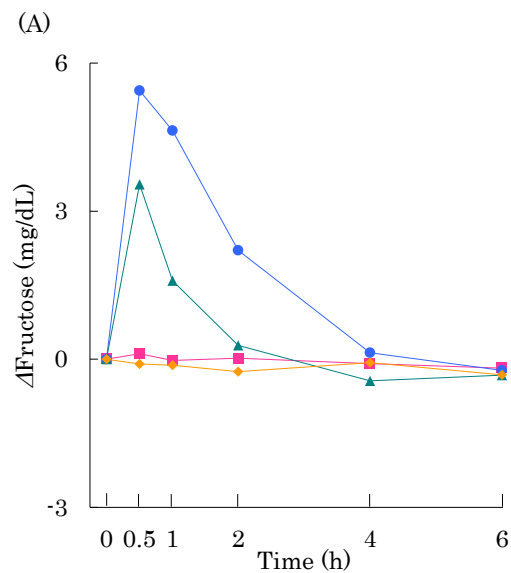
| Trial | 0 h                  | 0.5 h                   | 1 h                   | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| GFt   | 73.0 ( 65.8 , 80.8 ) | 114.9 ( 95.3 , 125.6 )* | 83.6 ( 74.6 , 111.0 ) | 72.7 ( 66.3 , 80.8 ) | 74.2 ( 62.5 , 82.5 ) | 71.8 ( 57.6 , 76.3 ) |
| FFt   | 75.5 ( 71.1 , 78.4 ) | 77.4 ( 74.9 , 85.5 )    | 76.8 ( 68.8 , 84.4 )  | 75.9 ( 68.0 , 85.1 ) | 71.6 ( 63.0 , 79.6 ) | 71.0 ( 62.3 , 77.9 ) |
| SFt   | 76.6 ( 70.8 , 80.8 ) | 110.9 ( 98.0 , 120.5 )* | 75.9 ( 66.7 , 83.8 )  | 76.3 ( 66.3 , 80.0 ) | 72.8 ( 66.5 , 80.1 ) | 71.0 ( 62.4 , 79.0 ) |
| Ft    | 73.6 ( 65.7 , 78.9 ) | 75.0 ( 70.3 , 86.0 )    | 77.7 ( 57.3 , 82.3 )  | 78.2 ( 57.3 , 85.6 ) | 75.9 ( 63.9 , 81.9 ) | 74.2 ( 59.9 , 76.2 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mg/dL)

Figure 1. Time courses for Δglucose (A), and serum concentration of glucose (B), and ΔAUC (0-2 h)-glucose (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(D)

| Trial | $\Delta AUC$ (0-2 h)-Fructose (mg·h/dL) |
|-------|---|
| GFt   | -0.1 ( -0.4 , 0.3 )                     |
| FFt   | 7.8 ( 6.8 , 8.2 )                       |
| SFt   | 3.7 ( 2.9 , 4.1 )                       |
| Ft    | -0.2 ( -0.5 , 0.1 )                     |

All values are presented as median (Q1, Q3).  
 $\dagger p < 0.05$  between the trials.

(B)

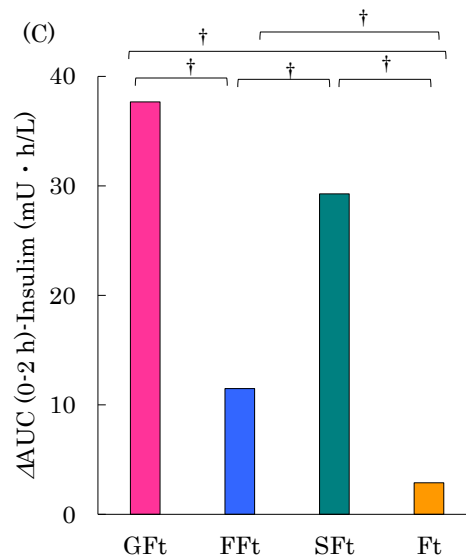
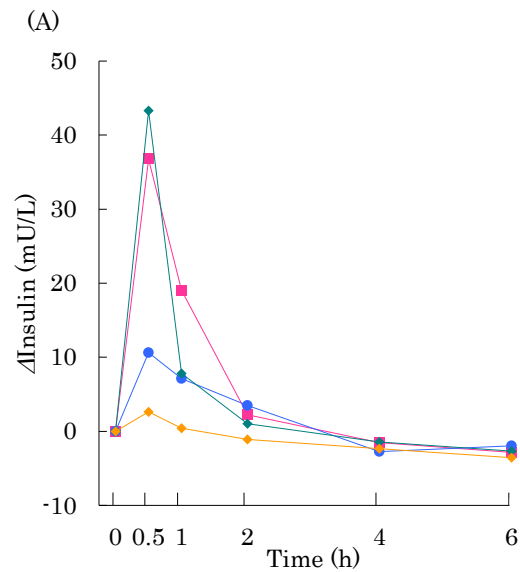
| Trial | 0 h                  | 0.5 h                 | 1 h                   | 2 h                   | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| GFt   | 0.63 ( 0.41 , 0.90 ) | 0.74 ( 0.50 , 0.90 )  | 0.61 ( 0.50 , 0.81 )  | 0.65 ( 0.50 , 0.72 )  | 0.54 ( 0.45 , 0.72 ) | 0.45 ( 0.32 , 0.77 ) |
| FFt   | 0.79 ( 0.54 , 0.99 ) | 6.23 ( 5.04 , 7.02 )* | 5.42 ( 5.00 , 5.90 )* | 2.99 ( 2.52 , 3.15 )* | 0.92 ( 0.77 , 1.08 ) | 0.56 ( 0.27 , 0.77 ) |
| SFt   | 0.88 ( 0.54 , 0.95 ) | 4.42 ( 2.96 , 5.12 )* | 2.47 ( 2.20 , 3.05 )* | 1.16 ( 0.98 , 1.57 )  | 0.44 ( 0.40 , 0.80 ) | 0.55 ( 0.44 , 0.62 ) |
| Ft    | 0.79 ( 0.63 , 0.95 ) | 0.69 ( 0.59 , 0.76 )  | 0.67 ( 0.58 , 0.72 )  | 0.54 ( 0.36 , 0.95 )  | 0.72 ( 0.63 , 0.81 ) | 0.47 ( 0.41 , 0.72 ) |

(mg/dL)

All values are presented as median (Q1, Q3). \* $p < 0.05$  vs. fasting value.  $\dagger p < 0.05$  between the trials.

Figure 2. Time courses for  $\Delta$ fructose (A), and serum concentration of fructose (B), and  $\Delta AUC$  (0-2 h)-fructose (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(D)

| Trial | $\Delta AUC$ (0-2 h)-Insulin (mU·h/L) |
|-------|---------------------------------------|
| GFt   | 37.7 ( 21.2 , 51.0 )                  |
| FFt   | 11.5 ( 9.6 , 12.6 )                   |
| SFt   | 29.3 ( 24.2 , 32.5 )                  |
| Ft    | 2.9 ( -0.2 , 5.3 )                    |

All values a presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

(B)

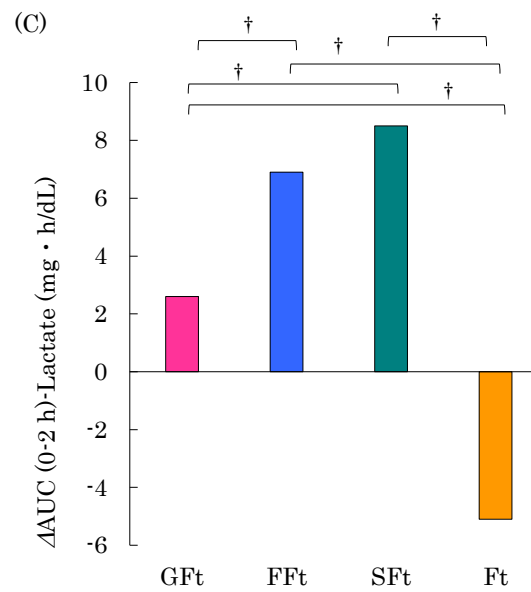
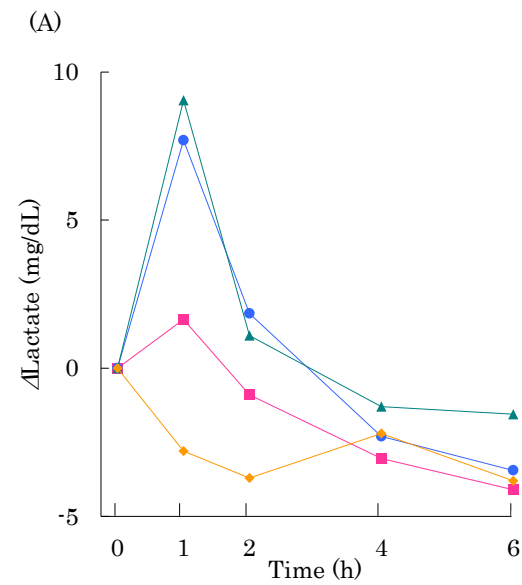
| Trial | 0 h               | 0.5 h                 | 1 h                   | 2 h                | 4 h               | 6 h               |
|-------|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| GFt   | 5.9 ( 5.2 , 9.2 ) | 42.7 ( 36.9 , 66.2 )* | 25.0 ( 9.4 , 40.6 )*  | 8.1 ( 6.8 , 9.0 )  | 4.4 ( 3.8 , 5.2 ) | 3.1 ( 2.7 , 3.6 ) |
| FFt   | 6.0 ( 4.3 , 8.5 ) | 16.7 ( 9.2 , 17.6 )*  | 13.2 ( 10.5 , 14.8 )* | 9.5 ( 6.4 , 13.8 ) | 3.3 ( 2.7 , 7.0 ) | 4.1 ( 2.5 , 4.8 ) |
| SFt   | 5.6 ( 4.0 , 7.9 ) | 48.9 ( 37.9 , 57.1 )* | 13.5 ( 11.3 , 16.2 )* | 6.7 ( 5.5 , 8.9 )  | 4.2 ( 3.1 , 5.6 ) | 2.9 ( 2.6 , 3.8 ) |
| Ft    | 6.7 ( 3.1 , 8.4 ) | 9.3 ( 6.8 , 12.6 )    | 7.1 ( 6.1 , 10.2 )    | 5.6 ( 4.3 , 6.9 )  | 4.3 ( 3.2 , 5.0 ) | 3.1 ( 2.4 , 4.0 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mU/L)

Figure 3. Time courses for  $\Delta$ insulin (A), and serum concentration of insulin (B), and  $\Delta AUC$  (0-2 h)-insulin (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(D)

| Trial | $\Delta AUC$ (0-2 h)-Lactate (mg·h/dL) |
|-------|--|
| GFt   | 2.6 ( -0.3 , 4.4 )                     |
| FFt   | 6.9 ( 5.2 , 13.3 )                     |
| SFt   | 8.5 ( 5.0 , 10.5 )                     |
| Ft    | -5.1 ( -6.3 , -1.4 )                   |

All values a presented as median (Q1, Q3).  
†p<0.05 between the trials.

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                   | 2 h                  | 4 h                | 6 h                 |
|-------|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| GFt   | 10.4 ( 9.6 , 11.6 )  | 12.0 ( 10.5 , 14.2 )  | 9.5 ( 8.9 , 11.3 )   | 7.3 ( 5.6 , 9.0 )  | 6.3 ( 5.4 , 7.8 )*  |
| FFt   | 10.2 ( 8.7 , 11.2 )  | 17.9 ( 15.5 , 20.7 )* | 12.1 ( 10.6 , 17.0 ) | 7.9 ( 5.5 , 10.4 ) | 6.8 ( 5.3 , 9.3 )   |
| SFt   | 10.1 ( 8.3 , 12.8 )  | 19.1 ( 16.0 , 21.1 )* | 11.2 ( 8.8 , 13.3 )  | 8.8 ( 7.8 , 9.6 )  | 8.5 ( 5.9 , 9.0 )   |
| Ft    | 11.8 ( 10.3 , 14.1 ) | 9.0 ( 6.7 , 12.3 )    | 8.1 ( 6.4 , 12.1 )   | 9.6 ( 9.0 , 11.4 ) | 8.0 ( 6.2 , 11.3 )* |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mg/dL)

Figure 4. Time courses for  $\Delta$ lactate (A), and serum concentration of lactate (B), and  $\Delta AUC$  (0-2 h)-lactate (C, D).

■: GFt, ●:FFt, ▲:SFt, ◆:Ft

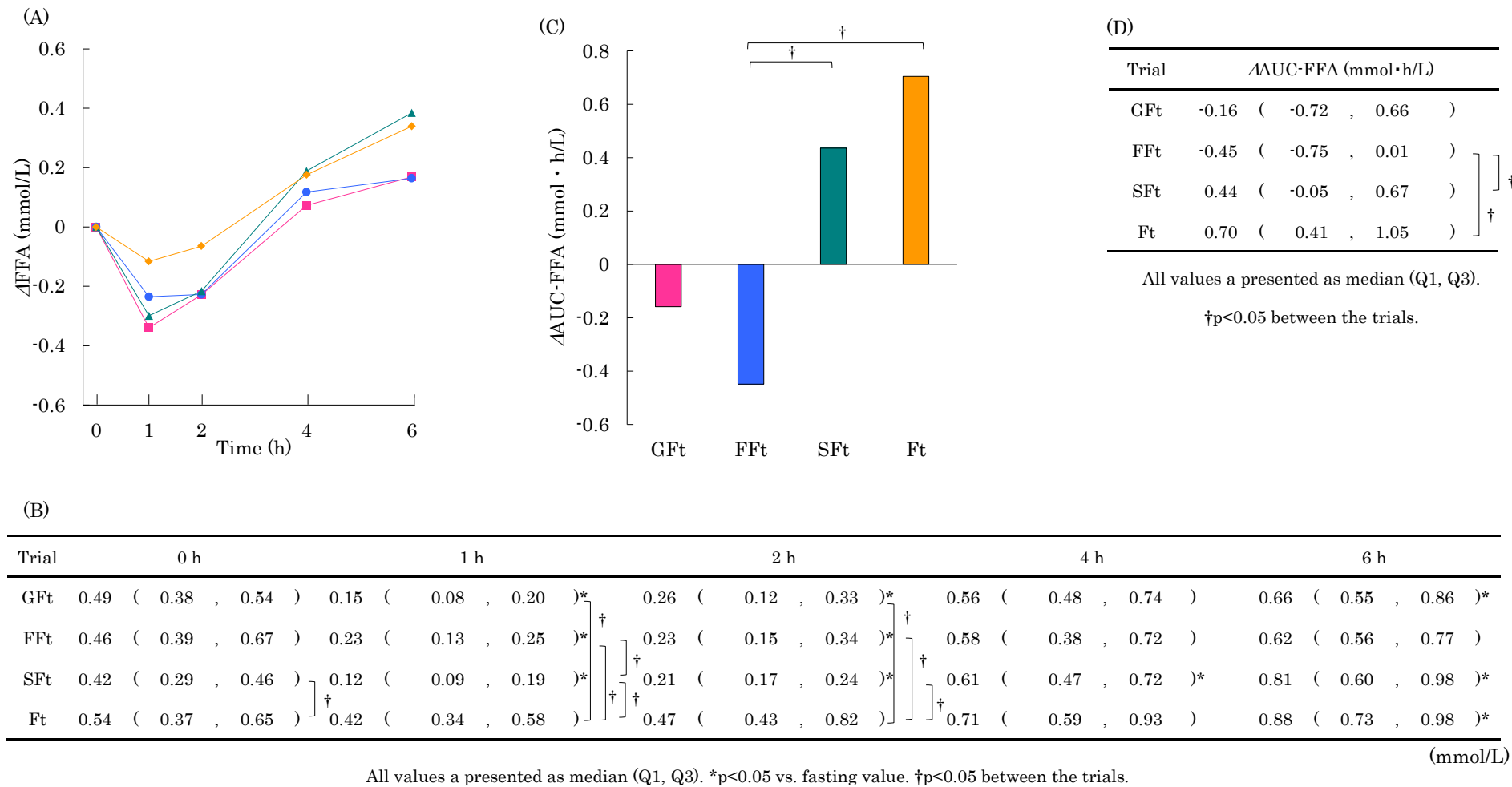


Figure 5. Time courses for  $\Delta$ FFA (A), and serum concentration of FFA (B), and  $\Delta$ AUC-FFA (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft

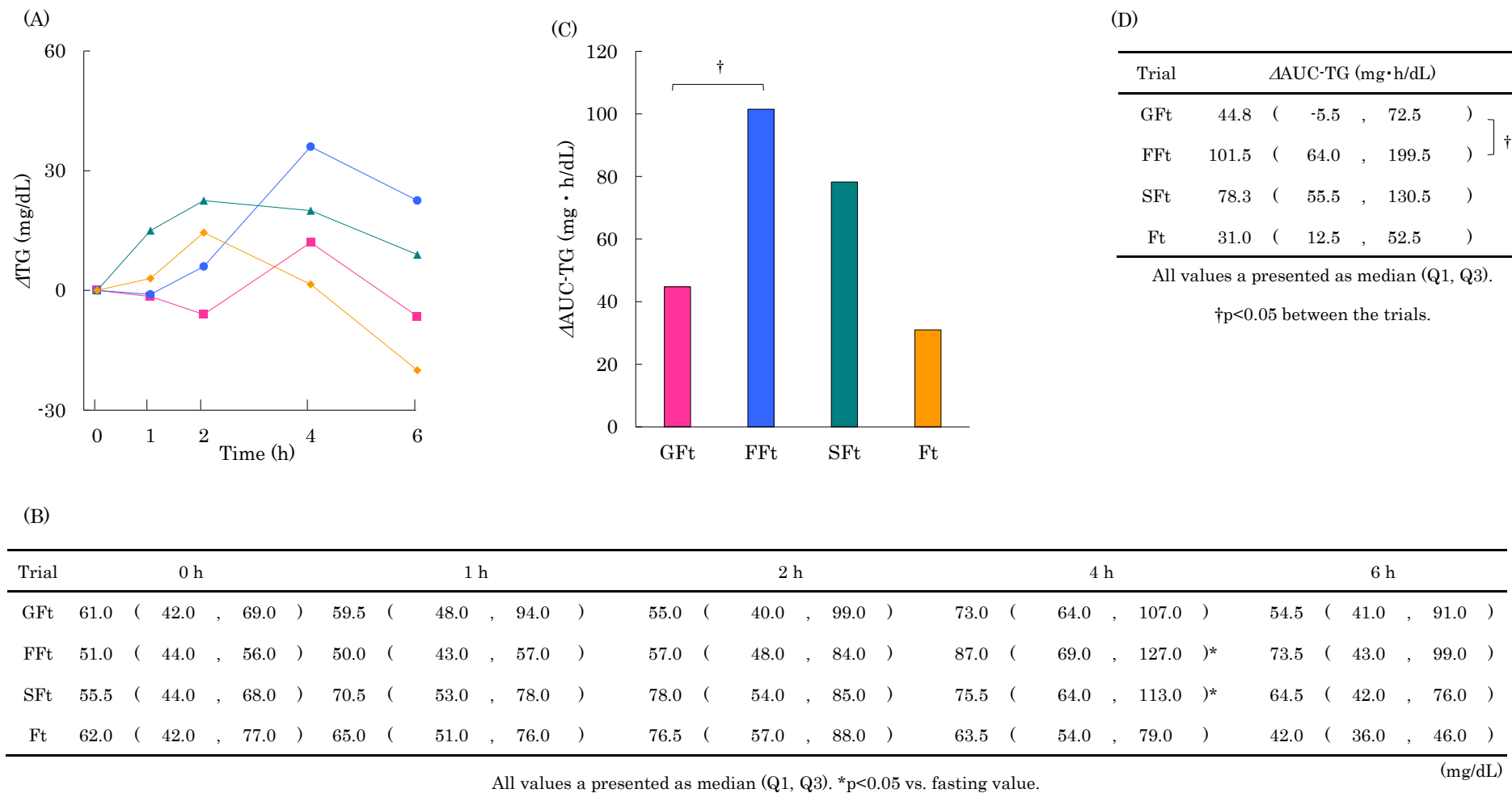
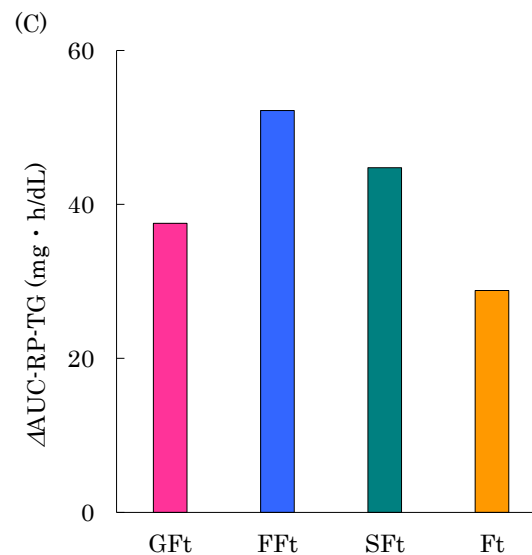
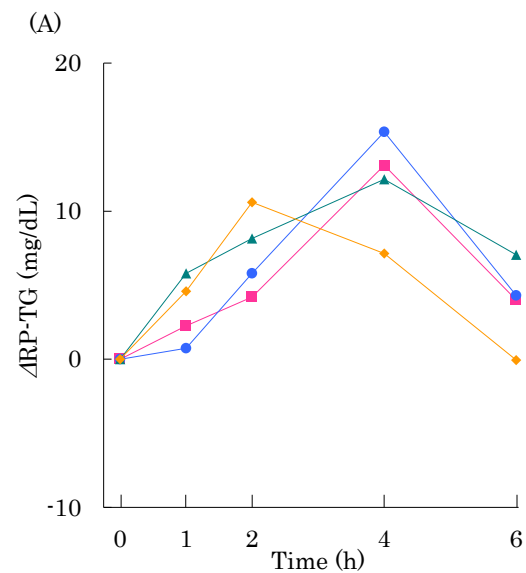


Figure 6. Time courses for  $\Delta TG$  (A), and serum concentration of TG (B), and  $\Delta AUC-TG$  (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(D)

| Trial | $\Delta$ AUC-RP-TG (mg·h/dL) |
|-------|------------------------------|
| GFt   | 37.6 ( 19.5 , 52.7 )         |
| FFt   | 52.2 ( 11.6 , 92.5 )         |
| SFt   | 44.8 ( 33.0 , 69.4 )         |
| Ft    | 28.8 ( 15.2 , 46.3 )         |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

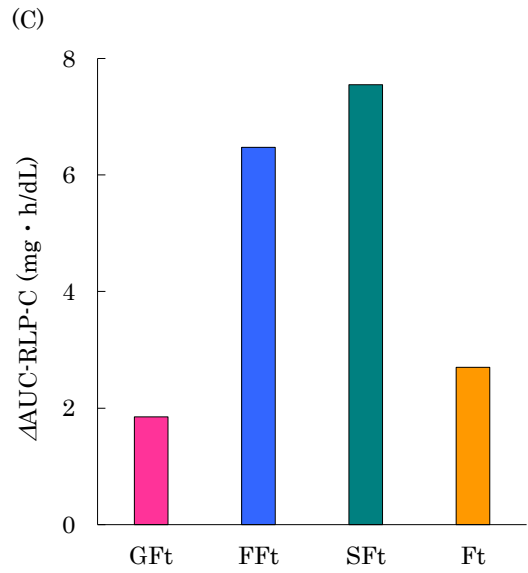
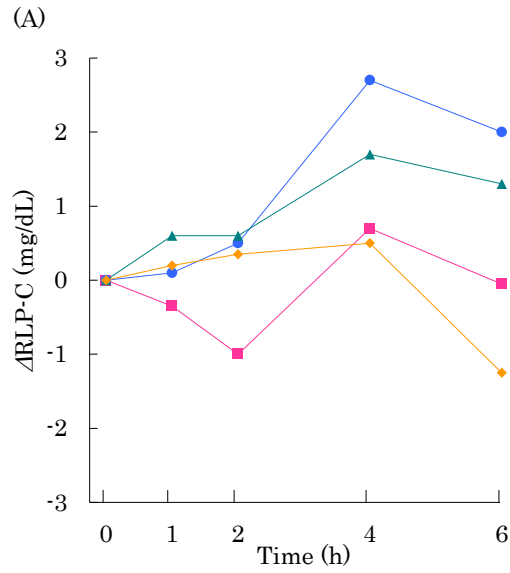
| Trial | 0 h                | 1 h                  | 2 h                   | 4 h                   | 6 h                  |
|-------|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| GFt   | 8.0 ( 7.0 , 10.1 ) | 10.3 ( 9.4 , 11.6 )  | 12.2 ( 9.2 , 14.8 )   | 21.1 ( 16.7 , 22.4 )* | 12.0 ( 9.1 , 18.1 )  |
| FFt   | 9.1 ( 7.9 , 11.2 ) | 9.8 ( 7.9 , 11.9 )   | 14.9 ( 11.8 , 20.9 )  | 24.4 ( 12.6 , 45.9 )* | 13.4 ( 10.1 , 21.8 ) |
| SFt   | 8.5 ( 7.4 , 9.7 )  | 14.3 ( 11.1 , 16.1 ) | 16.6 ( 14.7 , 21.7 )* | 20.6 ( 15.0 , 30.5 )* | 15.5 ( 9.6 , 17.6 )  |
| Ft    | 9.7 ( 7.5 , 15.5 ) | 14.3 ( 10.3 , 20.9 ) | 20.3 ( 16.1 , 24.2 )* | 16.9 ( 12.9 , 22.1 )* | 9.7 ( 8.1 , 10.3 )   |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

Figure 7. Time courses for  $\Delta$ RP-TG (A), f and serum concentration of RP-TG (B), and  $\Delta$ AUC-RP-TG (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft





(D)

| Trial | $\Delta AUC\text{-RLP-C}$ (mg·h/dL) |
|-------|-------------------------------------|
| GFt   | 1.85 ( -0.20 , 5.15 )               |
| FFt   | 6.48 ( 4.05 , 15.50 )               |
| SFt   | 7.55 ( 2.10 , 10.55 )               |
| Ft    | 2.70 ( 0.95 , 4.25 )                |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

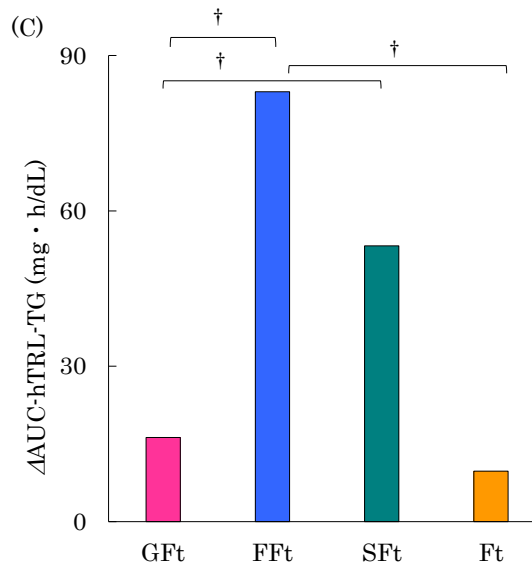
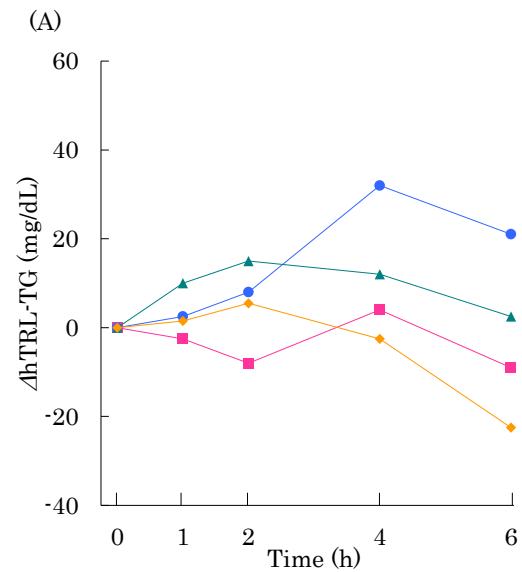
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                   | 6 h                   |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| GFt   | 4.10 ( 3.10 , 5.30 ) | 3.75 ( 2.90 , 7.80 ) | 3.10 ( 2.80 , 8.80 ) | 4.80 ( 3.40 , 8.50 )  | 4.05 ( 3.50 , 8.20 )  |
| FFt   | 4.10 ( 3.20 , 4.70 ) | 4.20 ( 3.60 , 4.80 ) | 4.60 ( 3.70 , 5.30 ) | 6.80 ( 5.00 , 8.70 )* | 6.10 ( 5.20 , 8.20 )* |
| SFt   | 5.05 ( 4.10 , 6.50 ) | 5.65 ( 4.20 , 7.00 ) | 5.65 ( 4.20 , 8.30 ) | 6.75 ( 5.10 , 9.10 )  | 6.35 ( 4.70 , 8.80 )  |
| Ft    | 6.00 ( 3.70 , 8.00 ) | 6.20 ( 3.80 , 8.30 ) | 6.35 ( 4.50 , 8.90 ) | 6.50 ( 4.40 , 7.80 )  | 4.75 ( 4.10 , 6.50 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value. †p<0.05 between the trials.

(mg/dL)

Figure 8. Time courses for  $\Delta RLP\text{-C}$  (A), and serum concentration of RLP-C (B), and  $\Delta AUC\text{-RLP-C}$  (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(D)

| Trial | ΔAUC-hTRL-TG (mg·h/dL) |
|-------|------------------------|
| GFt   | 16.3 ( -24.5 , 40.0 )  |
| FFt   | 83.0 ( 48.5 , 154.0 )  |
| SFt   | 53.3 ( 22.0 , 87.5 )   |
| Ft    | 9.8 ( 6.5 , 23.5 )     |

All values a presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

(B)

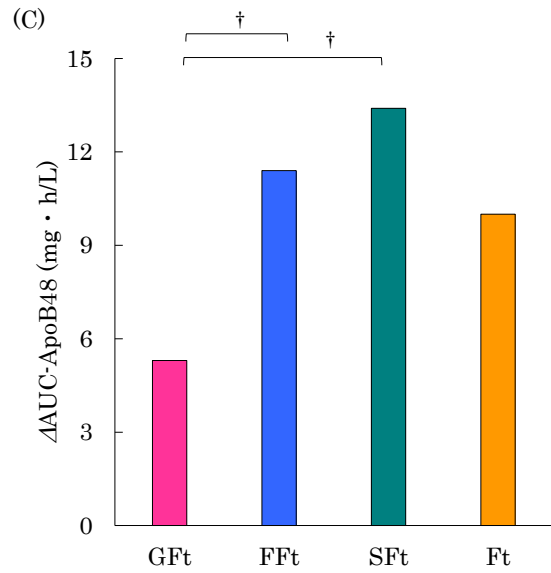
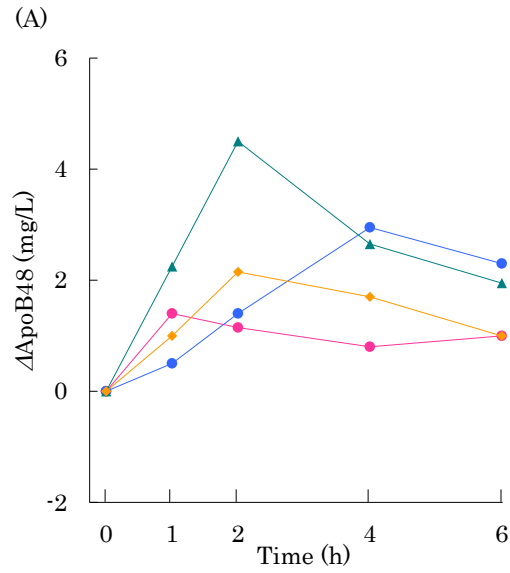
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                   | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| GFt   | 52.5 ( 31.0 , 62.0 ) | 50.0 ( 35.0 , 77.0 ) | 44.5 ( 30.0 , 74.0 ) | 56.5 ( 39.0 , 90.0 )  | 43.5 ( 25.0 , 76.0 ) |
| FFt   | 39.0 ( 37.0 , 44.0 ) | 41.5 ( 32.0 , 47.0 ) | 47.0 ( 34.0 , 58.0 ) | 71.0 ( 52.0 , 93.0 )* | 60.0 ( 30.0 , 77.0 ) |
| SFt   | 45.5 ( 36.0 , 62.0 ) | 55.5 ( 49.0 , 64.0 ) | 60.5 ( 47.0 , 66.0 ) | 57.5 ( 46.0 , 88.0 )  | 48.0 ( 30.0 , 63.0 ) |
| Ft    | 52.0 ( 32.0 , 66.0 ) | 53.5 ( 40.0 , 74.0 ) | 57.5 ( 41.0 , 77.0 ) | 49.5 ( 40.0 , 70.0 )  | 29.5 ( 25.0 , 40.0 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value.

(mg/dL)

Figure 9. Time courses for ΔhTRL-TG (A), and serum concentration of hTRL-TG (B), and ΔAUC-hTRL-TG (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(D)

| Trial | $\Delta AUC$ -ApoB48 (mg·h/L) |
|-------|-------------------------------|
| GFt   | 5.3 ( 4.3 , 7.2 )             |
| FFt   | 11.4 ( 7.9 , 12.3 )           |
| SFt   | 13.4 ( 5.8 , 22.1 )           |
| Ft    | 10.0 ( 5.7 , 15.0 )           |

All values a presented as median (Q1, Q3).  
†p<0.05 between the trials.

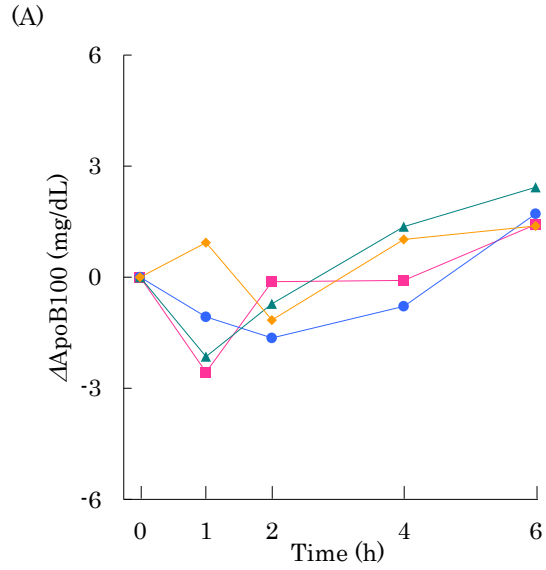
(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                   | 2 h                   | 4 h                   | 6 h                   |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| GFt   | 1.40 ( 1.00 , 2.30 ) | 2.80 ( 2.10 , 3.60 )* | 2.55 ( 2.20 , 3.50 )* | 2.20 ( 1.80 , 2.70 )  | 2.40 ( 1.60 , 3.30 )  |
| FFt   | 1.55 ( 1.00 , 2.20 ) | 2.05 ( 1.00 , 2.20 )  | 2.95 ( 2.80 , 4.30 )* | 4.50 ( 3.90 , 4.90 )* | 3.85 ( 1.80 , 4.70 )* |
| SFt   | 1.80 ( 1.50 , 2.50 ) | 4.05 ( 2.90 , 5.50 )  | 6.30 ( 3.10 , 7.90 )* | 4.45 ( 2.70 , 5.30 )* | 3.75 ( 2.10 , 5.90 )  |
| Ft    | 2.55 ( 1.30 , 3.00 ) | 3.55 ( 2.50 , 5.00 )  | 4.70 ( 4.30 , 6.30 )* | 4.25 ( 2.80 , 6.10 )* | 3.55 ( 2.90 , 4.80 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 10. Time courses for  $\Delta$ ApoB48 (A), and serum concentration of ApoB48 (B), and  $\Delta AUC$ -ApoB48 (C, D).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-ApoB100 (mg·h/dL) |
|-------|--------------------------------|
| GFt   | -1.5 ( -2.9 , 0.4 )            |
| FFt   | -0.5 ( -6.9 , 4.8 )            |
| SFt   | -2.4 ( -10.6 , -1.2 )          |
| Ft    | -3.4 ( -8.6 , -0.5 )           |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

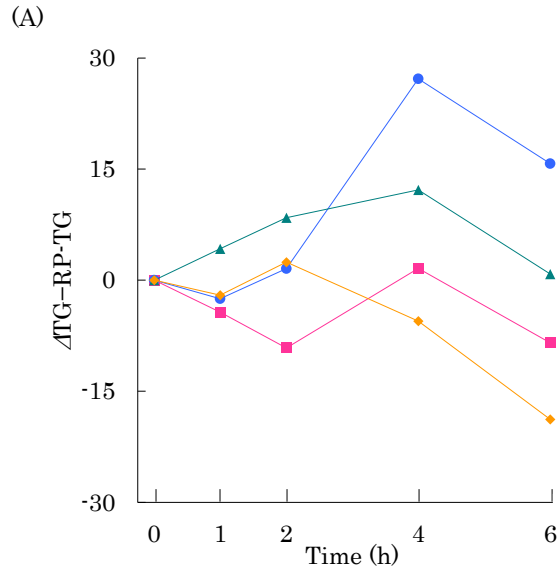
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                  | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| GFt   | 70.9 ( 63.9 , 79.7 ) | 68.4 ( 61.7 , 77.6 ) | 70.8 ( 60.7 , 76.6 ) | 70.8 ( 62.8 , 77.8 ) | 72.4 ( 64.7 , 79.7 ) |
| FFt   | 71.3 ( 57.9 , 76.7 ) | 70.3 ( 58.9 , 77.6 ) | 69.7 ( 55.8 , 76.7 ) | 70.6 ( 57.6 , 83.7 ) | 73.1 ( 57.6 , 84.4 ) |
| SFt   | 69.4 ( 61.8 , 84.5 ) | 67.2 ( 60.7 , 80.6 ) | 68.6 ( 57.7 , 81.5 ) | 70.7 ( 60.7 , 84.5 ) | 71.8 ( 60.7 , 86.9 ) |
| Ft    | 68.1 ( 55.9 , 75.9 ) | 69.1 ( 52.7 , 73.4 ) | 67.0 ( 52.7 , 74.6 ) | 69.1 ( 53.6 , 73.7 ) | 69.5 ( 53.7 , 74.7 ) |

(mg/dL)

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 11. Time courses for  $\Delta$ ApoB100 (A), and serum concentration of ApoB100 (B), and  $\Delta$ AUC-ApoB100 (C).

■: GFt, ●:FFt, ▲:SFt, ◆:Ft



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-TG-RP-TG |
|-------|-----------------------|
| GFt   | 6.6 ( -45.5 , 27.3 )  |
| FFt   | 57.4 ( 40.7 , 113.5 ) |
| SFt   | 44.3 ( 9.0 , 64.1 )   |
| Ft    | 4.6 ( -20.8 , 21.6 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3).

†p<0.05 between the trials.

(B)

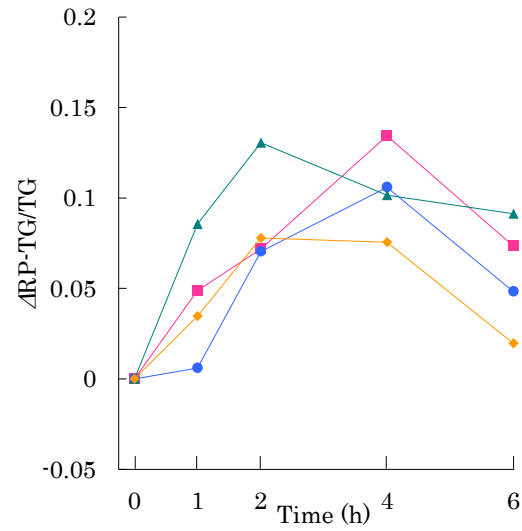
| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                  | 4 h                   | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| GFt   | 53.0 ( 35.3 , 62.0 ) | 48.7 ( 38.4 , 74.1 ) | 43.9 ( 32.5 , 75.4 ) | 54.6 ( 42.9 , 83.6 )  | 44.6 ( 35.9 , 66.1 ) |
| FFt   | 41.3 ( 31.8 , 44.8 ) | 38.8 ( 34.0 , 47.4 ) | 42.8 ( 32.8 , 54.5 ) | 68.5 ( 52.1 , 87.5 )* | 57.0 ( 36.6 , 73.9 ) |
| SFt   | 47.0 ( 37.3 , 60.0 ) | 51.3 ( 40.5 , 61.1 ) | 55.5 ( 39.3 , 65.3 ) | 59.2 ( 45.8 , 74.9 )  | 47.9 ( 32.4 , 65.3 ) |
| Ft    | 51.8 ( 35.1 , 64.5 ) | 49.8 ( 35.7 , 63.1 ) | 54.2 ( 42.8 , 67.4 ) | 46.3 ( 40.9 , 60.1 )  | 33.0 ( 28.9 , 37.0 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 12. Time courses for  $\Delta$ TG-RP-TG (A), and serum concentration of TG-RP-TG (B), and  $\Delta$ AUC-TG-RP-TG (C).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft

(A)



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-RP-TG/TG |
|-------|-----------------------|
| GFt   | 0.48 ( 0.21 , 0.65 )  |
| FFt   | 0.31 ( 0.18 , 0.49 )  |
| SFt   | 0.52 ( 0.34 , 0.58 )  |
| Ft    | 0.34 ( 0.19 , 0.49 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(C)

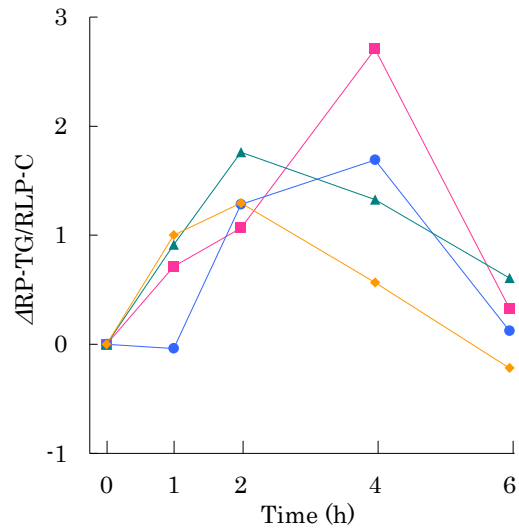
| Trial | 0 h                  | 1 h                   | 2 h                   | 4 h                   | 6 h                   |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| GFt   | 0.14 ( 0.12 , 0.18 ) | 0.19 ( 0.17 , 0.21 )  | 0.22 ( 0.19 , 0.24 )* | 0.28 ( 0.20 , 0.33 )* | 0.22 ( 0.16 , 0.27 )* |
| FFt   | 0.18 ( 0.16 , 0.25 ) | 0.19 ( 0.17 , 0.23 )  | 0.25 ( 0.24 , 0.29 )* | 0.29 ( 0.24 , 0.35 )* | 0.23 ( 0.19 , 0.27 )  |
| SFt   | 0.14 ( 0.12 , 0.18 ) | 0.23 ( 0.18 , 0.26 )* | 0.27 ( 0.19 , 0.29 )* | 0.24 ( 0.21 , 0.28 )* | 0.23 ( 0.22 , 0.26 )* |
| Ft    | 0.19 ( 0.14 , 0.23 ) | 0.23 ( 0.19 , 0.26 )  | 0.27 ( 0.25 , 0.29 )* | 0.27 ( 0.23 , 0.28 )* | 0.21 ( 0.17 , 0.25 )  |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 13. Time courses for  $\Delta$ RP-TG/TG (A), and serum concentration of RP-TG/TG (B), and  $\Delta$ AUC-RP-TG/TG (C).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft

(A)



(C)

| Trial | $\Delta$ AUC-RP-TG/RLP-C |
|-------|--------------------------|
| GFt   | 7.30 ( 3.81 , 9.71 )     |
| FFt   | 4.66 ( 1.78 , 6.93 )     |
| SFt   | 5.30 ( 4.47 , 8.14 )     |
| Ft    | 3.17 ( 1.64 , 6.28 )     |

All values a presented as median (Q1, Q3).

(B)

| Trial | 0 h                  | 1 h                  | 2 h                   | 4 h                   | 6 h                  |
|-------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| GFt   | 2.01 ( 1.52 , 2.38 ) | 2.72 ( 2.29 , 3.19 ) | 3.07 ( 2.78 , 3.48 )  | 4.71 ( 2.00 , 5.53 )* | 2.33 ( 1.89 , 3.00 ) |
| FFt   | 2.21 ( 1.84 , 3.00 ) | 2.17 ( 2.00 , 2.83 ) | 3.50 ( 3.19 , 3.79 )* | 3.90 ( 2.64 , 5.46 )* | 2.34 ( 1.91 , 3.31 ) |
| SFt   | 1.61 ( 1.37 , 1.95 ) | 2.53 ( 2.00 , 3.10 ) | 3.37 ( 2.21 , 3.66 )* | 2.94 ( 2.40 , 3.35 )* | 2.22 ( 1.78 , 2.66 ) |
| Ft    | 2.05 ( 1.63 , 2.38 ) | 3.06 ( 2.08 , 3.32 ) | 3.35 ( 2.99 , 3.62 )* | 2.62 ( 2.03 , 3.31 )  | 1.84 ( 1.52 , 2.06 ) |

All values a presented as median (Q1, Q3). \*p<0.05 vs. fasting value.

Figure 14. Time courses for  $\Delta$ RP-TG/RLP-C (A), and serum concentration of RP-TG/RLP-C (B), and  $\Delta$ AUC-RP-TG/RLP-C (C).

■: GFt, ●: FFt, ▲: SFt, ◆: Ft

## 第6章 総括



## 第6章 総括

食後脂質異常症は1979年にZilversmitが提唱したようにアテローム性動脈硬化の重要なリスク要因である<sup>1)</sup>。食後脂質異常症ではchylomicron (CM)、very low-density lipoprotein (VLDL)あるいはそれらのレムナントが過剰に増加する状態であり、女性においてremnant-like particle-cholesterolはcardiovascular disease (CVD)の独立したリスク要因である<sup>2-4)</sup>。食後のtriglyceride (TG)の上昇の危険性については不明な点も多い。しかし、最近、健常若年女性が中程度の脂肪量(0.35 g/kg体重)を摂取した場合においても、superoxide radicalおよびhypochlorite ionが上昇し、酸化ストレスが引き起こされること、その酸化ストレスの程度は、食後のTG上昇の程度と正相関を示すことが報告された<sup>5)</sup>。したがって、空腹時のTG値が「正常範囲内」でも、食後のTG値上昇を注視する必要がある。

そこで、若年層からの食後脂質異常症の一次予防の観点から、第2章と第3章では、健常若年女性を対象に脂肪摂取試験を実施し、(1)脂肪摂取後の非レムナントTG値は、空腹時TG値と同様の意義を有すること、(2)食後TG値の増加は、主にレムナント・リポタンパクによること、(3)健常若年女性においても、脂肪摂取後6時間では脂質代謝は終了していないこと、(4)単一の空腹時採血項目から食後脂質代謝を予測することは困難であるが、TG、remnant lipoprotein-cholesterol (RLP-C)、apolipoprotein (Apo) B48を組み合わせて測定することは有用である可能性等、を明らかにした。

しかしながら、私たちが摂取している食事には脂質の他に、糖質も摂取しており、とくにフルクトースにおいては、以前から食後脂質代謝への影響が懸念されてきた。フルクトースは、日常生活では、スクロースあるいは異性化糖(果糖ブドウ糖液糖など)として摂取することが多い。そこで、第4章ではフルクトースのみでなく、グルコース、スクロース、さらにはグルコース+フルクトース混合の4種類の糖を試験食とした糖摂取試験を実施し、糖質の単独摂取では食後脂質代謝への影響はみられるものの、軽微であることを明らかにした。しかし、第5章において、フルクトースと脂肪を同時摂取した場合、肝臓でのTG-rich lipoproteins (TRL)の産生・分泌を刺激し、さらに腸でのTRLの産生・分泌を遅延させる可能性を明らかにした。スクロースと脂肪の同時摂取では、グルコース+脂肪、フルクトース+脂肪の中間程度の食後の変動がみられたが、スクロースを多量に摂取した場合、フルクトース+脂肪と同程度の結果を示す可能性も考えられる。よって、健常若年女性においても、摂取する糖質の種類や量によって食後の糖・脂質代謝にそれぞれ異なる影響を示す可能性に留意する必要があると考えられた。

以上の結果から、若年層でも食後脂質代謝が終了するには、6時間以上必要であり、スクロースやフルクトースといった糖質と脂肪を同時摂取することにより、食後脂質代謝が遅延する可能性が見出された。さらに、食後脂質代謝の異常を空腹時の値から推測するためには、TGのみでなく、RLP-CやApoB48といった3項目を、健康診断や日常診療において定期的に測定することにより、若年層から食後脂質異常症の危険性を察知できる可能性を示した。

## 参考文献

- 1) Zilversmit DV. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485.
- 2) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154-1: 229-236.
- 3) Taguchi M, Ishigami M, Nishida M, Moriyama T, Yamashita S, Yamamura T. Remnant lipoprotein-cholesterol is a predictive biomarker for large artery atherosclerosis in apparently healthy women: usefulness as a parameter for annual health examinations. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 332-337.
- 4) Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001; 42: 17-21.
- 5) Takeuchi K, Kazumura K, Kuzawa K, Hatano Y, Nagai M, Naito M: Effect of fat ingestion on postprandial oxidative status in healthy young women: a pilot study. *J Clin Biochem Nutr* 2024; 74: 30-36.

## 謝辞

本研究を遂行し、また、博士学位論文をまとめるにあたり、終始ご懇意なるご指導、ご鞭撻を賜りました椙山女学園大学大学院 内藤 通孝 教授に深甚なる謝意を表します。また、本論文をご精読頂き、懇切なるご助言を賜りました、椙山女学園大学大学院 大口 健司 教授、同 本山 昇 教授に深謝申し上げます。さらに、貴重な測定データを御提供頂きました椙山女学園大学大学院修了生 斉藤 裕美 様、飯島 千遥 様、九澤 香織 様に厚く御礼申し上げます。最後に、常に励まし、支えて下さった家族に心より感謝申し上げます。