

健常若年女性における食生活習慣や身体状況と アポリポ蛋白E表現型との関連

鈴木舞子*・吉田安友子**・吉田晃浩***・内藤通孝*,**

Relationship of Apolipoprotein E Phenotype, Dietary Habits and Clinical
Characteristics in Healthy Young Women

Maiko SUZUKI*, Ayuko YOSHIDA**, Akihiro YOSHIDA*** and Michitaka NAITO*,**

はじめに

平成18年国民健康・栄養調査によると、約1,410万人の脂質異常症患者がいると推定されている。また、TG, LDL-C, HDL-Cの値を用いた判定によると、約4,220万人が脂質異常症の疑いがあるとされている^{1,2)}

脂質異常症では、リポ蛋白質の代謝障害により、高LDL-C血症、高TG血症、低HDL-C血症をきたす³⁾。その原因には、脂質・糖質の過剰摂取や運動不足等の生活習慣があげられている。特に内臓脂肪型肥満は脂質異常症のリスクを増大させる⁴⁾。

近年では、ApoEの表現型の違いが脂質異常症の発症に影響することが知られている⁵⁾。ApoEは主に肝臓で産生され、LDL受容体やレムナント受容体に結合するアポリポタンパク質である。ApoEは、主に野生型のE4と変異型のE3とE2が存在しており、その対立遺伝子は各 $\epsilon 4$, $\epsilon 3$, $\epsilon 2$ と呼ばれている。従って、対立遺伝子の組み合わせにより、E2/2, E2/3, E2/4, E3/3, E3/4, E4/4の表現型が存在する⁶⁾。これらの表現型によってリポ蛋白代謝が異なることが知られており、 $\epsilon 4$ では $\epsilon 2$ や $\epsilon 3$ よりもコレステロールの吸収率が高くなり、血中コレステロールの値が上昇し、ApoE表現型の違いによって動脈硬化性疾患のリスクが異なってくる⁶⁾。現在、痩せ志向の女性が増える中、偏った食事をしたり運動不足であったりすることで将来的に生活習慣病を発症してしまう可能性が考えられる。そこで、今回はApoE表現型に着目し、若い時から生活習慣を見直し、将来における動脈硬化性疾患の発症を予防することを目的として、健常若年女性において食生活や身体的状況に差があるか否かを検討した。

* 生活科学部 管理栄養学科

** 生活科学研究科

*** 中津川市民病院

方 法

1. 対 象

健康若年女性、即ち、栢山女学園大学生生活科学部管理栄養学科の学生81名（年齢19.2±0.4歳）を対象とした。研究は予め生活科学部研究倫理審査委員会の承認を得た。被験者には、文書による同意を得た上で、アンケートを行い、健康面で問題がないこと、暴飲暴食や無理なダイエットをしていないことを確認した。

2. 食事調査

エクセル栄養君食物摂取頻度調査 Ver.3.5（建帛社）を使用し、採血前1週間の食物摂取量と摂取頻度から栄養素摂取量を推定した。得られたデータからエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、コレステロール、食物繊維総量、食塩、カルシウム、鉄、亜鉛を算出した。

3. 身体計測・体成分分析

身長を測定し、InBody720（Biospace）を用いて体重、BMI、体脂肪率、骨格筋量、内臓脂肪断面積を測定した。骨密度は超音波骨密度測定機器（CM-100 古野電気）を用いて測定した。

4. 採血測定項目・測定法

前日の午後9時以降絶食とし、早朝空腹時に肘静脈から採血した。測定項目（測定法・会社名）は以下の通りである。

Glu（ムロターゼ：GOD法）、HbA1c（NGSP）（ラテックス凝集法）、TC（コレステロール脱水素酵素法）、HDL-C（直接法）、RemL-C（酵素法：メタボリード Rem-C・協和メディクス）、Lp(a)（ラテックス凝集比濁法）、TG（酵素法）、RLP-TG（免疫吸着法・大塚製薬）、hTRL-TG（ホモジニアス法・シノテスト VLDL-TGTM）、ApoE 表現型（等電点電気泳動法）、Ca（アルセナゾ III 法）、Fe（ニトロソ-PSAP 法）、Zn（直接法 5：アキュラスオート Zn・シノテスト）、WBC（シースフロー電気抵抗方式）、RBC（シースフロー電気抵抗方式）、Hb（SLS-Hb 法）、Ht（赤血球パルス波高値検出法）、Pt（シースフロー電気抵抗方式）を測定した。LDL-C は Friedewald の式で算出した。hTRL-TG は、ホモジニアス法を用いて VLDL-TGTM として測定しているが、実際には、肝臓由来 TRL 中の TG、即ち VLDL および VLDL-R 中の TG を表しているため、hTRL-TG と表記した。

5. 統計解析

値は平均±標準偏差で示した。統計解析には IBM SPSS Statistics 19 を使用した。3 群間の比較には one-way ANOVA を行い、Bonferroni 補正によって危険率 5% 未満の場合を有意とした。

結 果

被験者81名の身体的基礎項目と栄養素摂取量の結果を Table 1, Table 2 に示した。体重

Table 1 Clinical characteristics of subjects

		(n=81)
Height	(cm)	154.4 ± 25.2
Weight	(kg)	50.1 ± 5.9
BMI	(kg/m ²)	20.0 ± 2.1
% Body fat	(%)	25.6 ± 4.9
Skeletal muscle mass	(kg)	19.9 ± 2.1
Bone density (SOS)	(m/s)	1510 ± 245
VFA	(cm ²)	25.5 ± 13.0
Glucose	(mg/dl)	85.5 ± 5.6
HbA1c (NGSP)	(%)	5.2 ± 0.3
TC	(mg/dl)	180 ± 32
LDL-C	(mg/dl)	98 ± 26
HDL-C	(mg/dl)	70 ± 13
RemL-C	(mg/dl)	4.1 ± 2.0
Lp(a)	(mg/dl)	17 ± 20
TG	(mg/dl)	57 ± 23
RLP-TG	(mg/dl)	10.2 ± 6.8
hTRL-TG	(mg/dl)	46.2 ± 23.3
Ca	(mg/dl)	9.5 ± 0.3
Fe	(μg/dl)	100 ± 52
Zn	(μg/dl)	89.8 ± 9.6
WBC	(μl)	6329 ± 1652
RBC	(× 10 ⁴ μl)	460 ± 26
Hb	(g/dl)	13.5 ± 1.2
Ht	(%)	43.2 ± 3.1
Platelet	(× 10 ⁴ μl)	24.2 ± 6.0

All values are means ± SD.

Table 2 Nutritional intake of subjects

		n=81	2011 National Health and Nutrition Survey (15–19 y)
Energy	(kcal)	1832 ± 340	1820
Protein	(g)	65 ± 13	65.8
Fat	(g)	66 ± 16	61.8
Carbohydrate	(g)	238 ± 43	242.8
Cholesterol	(mg)	352 ± 86	349
Dietary fiber	(g)	11 ± 3	12.4
NaCl	(g)	8.3 ± 3.1	9.3
Ca	(mg)	515 ± 161	496
Fe	(mg)	6.9 ± 1.8	7
Zn	(mg)	7.9 ± 1.5	7.9

All values are means ± SD.

は 50.1 ± 5.9 kg, BMI は 20.0 ± 2.1 kg/m²であり, 平成23年国民健康・栄養調査の値(体重51.2 kg, BMI 20.7 kg/m²)⁷⁾よりもやや低い値となったが, 日本人のほぼ標準体型であると考えられた。しかし, 骨格筋量が少なく体脂肪が多い傾向が見られた。骨密度は十分な値であった。

血液検査では, 全ての値が基準値内を示した。その中で, TG は 57 ± 23 mg/dl であり, 平成23年国民健康・栄養調査の値(75.6 mg/dl)よりも低い値となった⁷⁾。

全体の栄養素摂取量を平成23年国民健康・栄養調査の結果と比較すると, 同等の栄養素を摂取していることが示された。特にカルシウムや鉄は十分摂取していた。また, 食塩は 8.3 ± 3.1 g であり, 平均(9.3 g)よりも少ない値となった⁷⁾。

ApoE 表現型は3/3型51名, 3/4型17名, 4/4型4名, 2/3型5名, 2/5型1名, 3/5型2名, 3/7型1名となり, 日本人には3/3型が多いという一般的な傾向と一致した^{8~10)}。これにより, ApoE3/3群51名, ApoE3/4と4/4群21名, その他群9名の3群に分けた(Table 3)。

Table 3 Distribution of ApoE phenotype

3/3型	51名(63%)
3/4型	17名(21%)
4/4型	4名(5%)
2/3型	5名(6%)
2/5型	1名(1%)
3/5型	2名(2%)
3/7型	1名(1%)

3群に分けた身体的基礎項目と栄養素摂取量の結果をTable 4, Table 5に示した。身体計測値においては3群間で有意差はみられなかった。血液検査値においては, 血清TCとLDL-Cは, ApoE3/3やその他群に比べてApoE3/4・4/4群で有意に高い値となった(各 $p < 0.01$)。その他の項目においては, 有意差はみられなかった。

また, 栄養素摂取量は3群間に有意差はみられず, 3群に分けても平成23年国民健康・栄養調査との差異は認められなかった。

考 察

脂質異常症の発症には生活習慣が大きく関与しているが, 遺伝的素因も関与していることが知られている。その遺伝的素因の一つがApoEの表現型である。ApoEは脂質異常症や動脈硬化性疾患の発症の他, アルツハイマー病と大きな関わりをもっていることが注目されている^{11, 12)}。

ApoE表現型の分布は, 日本人ではε3保有者は85.1%で最も多く, 次いでε4が10.1%と報告されている^{8~10)}。これは本研究のE3/3の対立遺伝子を持つ被験者が63%と最も多く, 次いでE3/4の21%, E4/4の5%の順で多いという結果と一致しており, 本研究の被験者が日本人の標準的な集団であることを示している。

血清TCとLDL-Cの値が, E3型やその他群に比べて, E4型を持つ被験者で有意に高値

健常若年女性における食生活習慣や身体状況とアポリポ蛋白E表現型との関連

Table 4 Clinical characteristics of the groups

		ApoE 3/3 (n=51)	ApoE3/4 · 4/4 (n=21)	Others (n=9)
Height	(cm)	155.1 ± 22.7	151.0 ± 35.0	158.7 ± 6.1
Weight	(kg)	50.5 ± 6.3	49.2 ± 5.5	49.6 ± 4.3
BMI	(kg/m ²)	20.2 ± 2.2	19.6 ± 2.3	19.7 ± 1.5
% Body fat	(%)	26.1 ± 5.1	24.8 ± 4.8	24.9 ± 3.8
Skeletal muscle mass	(kg)	20.0 ± 2.2	19.8 ± 1.7	19.9 ± 1.9
bone density (SOS)	(m/s)	1484 ± 304	1558 ± 30.6	1549 ± 28.4
VFA	(cm ²)	26.5 ± 13.8	23.6 ± 11.80	23.3 ± 11.3
Glucose	(mg/dl)	85.3 ± 5.5	85.9 ± 6.3	85.1 ± 5.7
HbA1c (NGSP)	(%)	5.2 ± 0.2	5.2 ± 0.2	5.3 ± 0.1
TC	(mg/dl)	174 ± 29	198 ± 36.3**	165 ± 20.8##
LDL-C	(mg/dl)	94 ± 24	115 ± 28**	83 ± 16##
HDL-C	(mg/dl)	69 ± 11	72 ± 16.9	71 ± 11.7
RemL-C	(mg/dl)	4.1 ± 2.1	4.2 ± 1.7	3.6 ± 1.3
Lp(a)	(mg/dl)	19 ± 23	15 ± 13	10 ± 8
TG	(mg/dl)	58 ± 25	55 ± 19	54 ± 20
RLP-TG	(mg/dl)	10.6 ± 7.9	9.1 ± 3.7	10.5 ± 5.6
hTRL-TG	(mg/dl)	47.6 ± 24.5	43.0 ± 19.7	45.8 ± 25.5
Ca	(mg/dl)	9.5 ± 0.2	9.5 ± 0.3	9.5 ± 0.3
Fe	(μg/dl)	98 ± 50	92 ± 50.4	130 ± 61.1
Zn	(μg/dl)	89.3 ± 9.8	89.9 ± 8.3	92.3 ± 11.7
WBC	(μl)	6394 ± 1667	6157 ± 1851	6367 ± 1123
RBC	(× 10 ⁴ μl)	461 ± 27	457 ± 26	459 ± 22
Hb	(g/dl)	13.5 ± 1.2	13.6 ± 1.0	13.7 ± 1.0
Ht	(%)	43.1 ± 3.2	43.2 ± 3.1	43.3 ± 2.9
Platelet	(× 10 ⁴ μl)	24.4 ± 5.7	23.9 ± 7.7	23.5 ± 3.6

All values are means ± SD. ** *p*<0.01 (ApoE3/3 vs ApoE3/4 · 4/4) ## *p*<0.01 (ApoE3/4 · 4/4 vs others)

Table 5 Nutritional intake of the groups

		ApoE3/3 (n=51)	ApoE3/4 · 4/4 (n=21)	Others (n=9)
Energy	(kcal)	1813 ± 343	1906 ± 316	1777 ± 384
Protein	(g)	64 ± 14	66 ± 10	66 ± 17
Fat	(g)	65 ± 15	69 ± 17	65 ± 19
Carbohydrate	(g)	236 ± 44	249 ± 40	225 ± 44
Cholesterol	(mg)	349 ± 94	358 ± 64	357 ± 87
Dietary fiber	(g)	12 ± 3.2	12 ± 3	11 ± 4
NaCl	(g)	8.0 ± 3.3	9.0 ± 3.0	7.0 ± 3.4
Ca	(mg)	510 ± 163	528 ± 159	516 ± 171
Fe	(mg)	7.0 ± 1.9	7.0 ± 1.0	6.0 ± 2.0
Zn	(mg)	8.0 ± 1.5	8.0 ± 1.0	8.0 ± 2.1

All values are means ± SD.

を示した。若年者では偏った食事や痩せ志向による過度なダイエット、食事の代わりに菓子類など脂肪分が多いものを摂取する機会が多くなり脂質を摂取する頻度が高くなること、これらが高値となった原因となっている可能性があると考えた。そこで、1週間の食事内容を調査し、血液検査の結果が食事の影響か否かを検討したが、3群間に有意差は認められなかった。更に、平成23年国民健康・栄養調査の数値⁷⁾との差も認められず、偏った食生活を継続して摂取しているわけではないことが示された。よって、TCやLDL-Cの有意差は日ごろの食習慣とは関連しないことが示唆された。従って、今回の結果には遺伝的素因が深く関わっていることが推察される。なかでも、ApoE4は、LDL受容体への結合能は正常であるが、TRLに多く含まれ、肝臓での取り込みとLDLへの変換が亢進することが知られている¹³⁾。更に、ApoE4ではコレステロールの吸収率が高くなり、血中のコレステロール濃度が高くなるという報告ある⁵⁾。これらより、TC、LDL-Cの値がE3/4とE4/4では有意に高くなったことが考えられる。

以上より、健常若年女性においても、ApoE表現型の違いは、食生活習慣と関わりなく、血清TCやLDL-Cの値に影響している可能性がある。

まとめ

E3/4型またはE4/4型のApoE表現型を持つ場合、E3/3型に比べて健常若年女性においても、日常の食生活習慣とは関係なく、血清TCやLDL-Cが高いことが示された。E3/4またはE4/4を有する場合、将来の脂質異常症予防のために、若年時から食生活などの生活習慣に対する注意が必要であると考えられる。

謝辞

本研究を行うにあたりご協力いただいた本学卒業生の榊原あゆほさん、村川千紘さん、村田奈央さんに御礼申し上げます。また、本研究は椛山女学園大学学園研究費助成金(C)2012年度による助成を受けた。そして、本論文の要旨は第60回日本栄養改善学会学術総会（2013年9月14日、神戸）で発表した。

参考文献

- 1) 平成18年国民健康・栄養調査の概要
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2.html>
- 2) 一般社団法人日本生活習慣病予防協会
http://mhlab.jp/malab_calendar/2012/02/007709.php
- 3) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイドライン 協和企画 pp. 12-13, 2013
- 4) 門脇孝：アディポネクチンとその受容体 抗生活習慣病ホルモンの全貌 フジメディカル出版 pp. 30 & 189, 2008
- 5) Cullen P, et al: Phenotype-dependent differences in apolipoprotein E metabolism and in cholesterol homeostasis in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 101: 1670-1677, 1998
- 6) 新井平伊：最新アルツハイマー病研究—病態解明から治療薬開発まで— ワールドプランニ

- ング pp. 126-137, 2001
- 7) 平成23年国民健康・栄養調査結果の概要
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st.html>
 - 8) Hauser PS, et al: Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res* 50: 62-74, 2010
 - 9) Corbo RM and Scacchi R: Apolipoprotein E(APOE) allele distribution in the world. Is *APOE*4* a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet* 63: 301-310, 1999
 - 10) Hamaguchi H: Genetic approaches to coronary heart disease. In Genetic risk factors for coronary heart disease in the Japanese population, ed. Springer-Verlag, Berlin. pp. 110-126, 1991
 - 11) Hendrie HC, et al: Apolipoprotein E genotypes and Alzheimer's disease in a community study of elderly African Americans. *Ann Neurol* 37: 118-120, 1995
 - 12) Mahley RW, et al: Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 50: S183-S188, 2009
 - 13) 玉澤直樹, 須田俊宏: 脂質代謝関連検査法の進歩と臨床的意義 アポEフェノタイプ分析法とその臨床的意義 日本臨牀社 増刊号 脂質代謝異常—高脂血症・低脂血症— pp. 218-223, 2007

略語一覧

ApoE	: apolipoprotein E
BMI	: body mass index
CM	: chylomicron
Glu	: glucose
Hb	: hemoglobin
HbA1c	: hemoglobin A1c
HDL-C	: high density lipoprotein-cholesterol
Ht	: hematocrit
hTRL-TG	: hepatic triglyceride-rich lipoprotein-triglyceride
LDL-C	: low density lipoprotein-cholesterol
Lp(a)	: lipoprotein(a)
LRP	: LDL receptor-related protein
RBC	: red blood cell
RemL-C	: remnant lipoprotein-cholesterol
RLP-TG	: remnant-like particle-triglyceride
TC	: total cholesterol
TG	: triglyceride
TRL	: triglyceride-rich lipoprotein
VLDL	: very-low density lipoprotein
VFA	: visceral fat area
WBC	: white blood cell