

合研究 平成25年度 研究成果発表会 東  
京 2月 2014.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

特記事項) 低HDL-C血症のエビデンス (多田紀夫)

RQ: 低HDL-C血症の臨床と食事との関係とりわけ高炭水化物食との関連性は?

高比重リポ蛋白 (HDL) はアポ A<sub>1</sub>、アポ A<sub>2</sub> を主要構成アポ蛋白とし、組織から過剰なコレステロール(chol)を汲み出し、肝臓に戻すという chol 逆転送系の中心的役割をなすリポ蛋白である。臨床的には血中 HDL の減少は血清アポ蛋白 A<sub>1</sub> 濃度あるいは HDL 中の chol (HDL-C)の減少として把握され、これまでの多くの疫学的調査成績は低HDL-C血症が冠動脈疾患 (CAD) の独立した強い危険マーカーであることを示している [1]。そして、近年の高脂血症治療薬を用いた大規模臨床試験からは低HDL-C血症を是正することが LDL-C と独立してCAD発症抑制をもたらすことを示唆する成績が得られている [2, 3]。

低HDL-C血症は、一次性と二次性に分類される。一次性としてはアポ A<sub>1</sub> 異常症、タンジール病、家族性低HDL血症、LCAT欠損症、魚眼病などがある。二次性としては肝疾患、慢性腎不全、糖尿病などの疾患に由来するものや高炭水化物食 [4, 5]、n-6 多価脂肪酸過剰摂取、低栄養、喫煙、運動不足など生活様式に由来するもの、薬剤によるものなどがある。このように、高炭水化物食と低HDL-C血症との関連性が注目され、この検証に関する多くの論文が発表されたのは1980年代であり、この関連性は今では定説となっている。

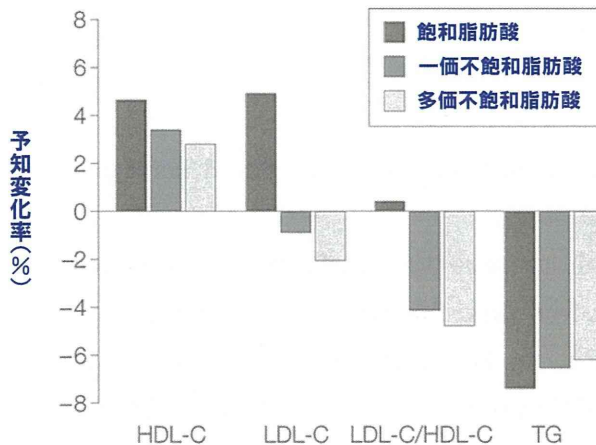
RCTとして今回レビューに取り上げた近年の食事療法の疫学においても、高炭水化物食と低HDL-C血症との関連を示す事象が数多くある。例えば炭水化物摂取エネルギー比55%であるDASH食がHDL-Cの低下を招いていること [6]、DASH食を改良し、炭水化物の摂取エネルギー比をさらに減らし、代わりに多価不飽和脂肪酸を増加した試験食を検定したOmni Heart試験では(摂取エネルギー比: たんぱく質15%、脂肪37%、炭水化物48%)ここにて対照として設定された高炭水化物食(たんぱく質15%、脂肪27%炭水化物58%)摂取よりも有意に被験者の血清TG値を低下させる一方、HDL-Cの低下は認められなかった。こうした、高炭水化物食と低HDL-C血症との関連性を示すエビデンスは数多くあり、例示すると Dansinger ら [7] の減量食の試験でも高炭水化物食である Ornish 食のみが試験後、HDL-C 値の低下を来しており、Gardner らの減量食評価試験でも摂取炭水化物を減じた Atkin 食が HDL-C を増加させた一方、摂取炭水化物を増加させた Ornish 食では減量にも拘わらず HDL-C は増加しなかった [8]。体格指数 (BMI) が少なくとも 25 以上を対象とした 5 つの調査のメタアナリシスでは低炭水化物食と低脂肪食の代謝に関わる事項を検索した結果、6 か月後、そして 12 か月後において血圧には両群間に差はなかったが、低炭水化物食群で TG は低下し、HDL-C は良好に増加した [9]。このことは、摂取炭水化物の割合を減らすことで HDL-C が増加することを示している。また、60% 炭水化物摂取の高炭水化物群と 40% 炭水化物摂取の低炭水化物食群を比較検討した Jeppesen らの調査では高炭水化物群が低炭水化物食群に比して空腹時 TG, VLDL-TG, VLDL-C は高値 ( $P < 0.05 \sim 0.001$ ) を示し、HDL-C は低値 ( $P < 0.05$ ) であり、血清インスリンは高値 ( $P < 0.001$ )、食後の retinyl palmitate の高値が得られている。これらの RCT を含む多くの試験は高炭水化物食が HDL-C を低下させることを示唆している [10]。Foster らも同様な調査結果を *N Engl J Med*

に発表しており、60% 炭水化物食群に比べ、Atkin メニューの低炭水化物群では血清コレステロール値は両群間に差は認めなかったが、低炭水化物食群では空腹時 TG 値は有意に低下し、HDL-C は高値 ( $P < 0.05$ )を示した[11]。摂取炭水化物の中身も重要であり、同じ炭水化物でも単純糖質と複合糖質の血清脂質に及ぼす影響をみたRCTでは複合糖質食摂取に比べて単純糖質食摂取は HDL-C 低下と血清TG増加を招いている[12]。こうした報告のほか、高炭水化物食に比べ低炭水化物食が、HDL-C 値を増加させることを示した多くのRCT報告がある[13-16]。

一方、減量のための低摂取エネルギー食と低炭水化物食いずれが冠動脈硬化予防に有用性を発揮するかを検定した Kraus らの試験では中等度の炭水化物制限と減量は両者ともに、相加的ではないが、動脈硬化促進性血清脂質異常を改善した[17]。そして、炭水化物制限による良好な脂質の変化は、減量食によっても同様に認められている[17]。ここで、これまで述べてきた炭水化物食と低 HDL-C との関連は、低エネルギー食が介在するものであったのではないかという疑問が投げかけられる可能性もある。

この疑問を払拭するものが、JAMAにおいてHuら[18]も取り上げているMensinkらの2報にわたって報告されたメタアナリシス[19,20]の成績である(図1)。ここでは摂取炭水化物の5%を減らし、他のエネルギー源である脂肪酸でその分のエネルギーで置換した時の血清脂質の変化がメタアナリシスされている。図1に示すように、エネルギー摂取量を変えず炭水化物減らして、いずれのタイプの脂肪酸に置換しても HDL-C 値の増加をみている。

5%の炭水化物摂取カロリーを脂肪に置き換えた場合の血清脂質の変化



Hu, F. B. et al. JAMA 2002;288:2569-2578.

Copyright restrictions may apply.

JAMA

炭水化物はその構造、製造過程、調理法などによって摂取後の血糖増加に及ぼす影響に相異が生じる。この相異は摂取時の血糖上昇線下面積を同量のブドウ糖摂取時と比較し、グライセミックインデックス (GI) として表現されている。白パン、調理用ポテト、パンケーキといったGIが高い食物では食後の高血糖が出現する。一方、GIの低い炭水化物は食後

の血糖増加はおだやかであり、そのため摂取後増加するレプチンやインスリンの増加も穏やかであり、レプチンやインスリンの血中濃度増加を介する大脳満腹中枢への刺激が少なく、低GI食は思わず食べ過ぎてしまうこともある。そのため、GIを勘案した炭水化物摂取総量も重要な指標となり、これは総糖負荷量 (glycemic load: GL) と呼ばれている。実際、GLの増加はCRP上昇、血清TG増加、HDL-C低下など代謝系に悪影響を及ぼし、肥満や2型糖尿病、冠動脈疾患の発症に関与する[21, 22]。食物繊維には食事の量を確保し、満腹感を味わいながらも相対的に総摂取エネルギーやGIを低くする効用がある。そのため、この糖尿病に合併する脂質異常症においても高食物繊維食が推奨されるわけである。こうした高食物繊維食より、低GI食の方がさらにHbA1cを有意に改善し、HDL-Cを増加させたという2型糖尿病を対象とした無作為化試験結果もある[23]。GIの程度は食物の血糖値増加作用を表しており、低いGIがHDL-C増加を示すことは、糖質摂取制限がHDL-C増加に有効であることを示している。日本の5つの地区の、年齢20-78歳の女性農業労働者1,354例の横断的研究で、GI、GLと代謝パラメータの関連を検討した研究では食事性GLとHDL-Cとの独立した負の相関が示されている[24]。また、減量プログラムに参加した年齢52.5±7.2歳の日本人女性32例の横断的研究では、最もGIが低い4分位群でHDL-Cが最も高く、最もGLが低い4分位群でHDL-Cが最も高かった[25]という成績が得られている。このように、日本人を対象とした研究において、低GI・低GL食はHDL-C高値を導くこととの関連性が認められている。以上のエビデンスより、高炭水化物摂取はHDL-C値低下との強い関連性があると認識することに妥当性がある。

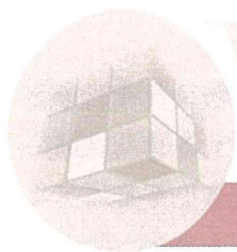
#### 引用文献

- 1) Barter PJ, Rye KA: High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121:1-21.
- 2) Gotto AM: Prognostic and therapeutic significance of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Inter Med* 1999; 159:1038-40.
- 3) Boden W, Pearson TA: Raising low levels of high-density lipoprotein cholesterol is an important target of therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85:645-50.
- 4) Hooper PL et al: High-density lipoprotein-cholesterol and diet in a healthy elderly population. *J Am Coll Nutr* 1982; 1(4):337-43.
- 5) Oster P et al: Diet and high density lipoproteins. *Lipids*. 1981; 16 (2):93-7.
- 6) Miller ER et al: The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: An overview of the DASH and Omni Heart trials. *Curr Atheroscler Report* 2006, 8:460-5.
- 7) Dansinger ML et al: Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and



- Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293:43-53.
- 8) Gardner CD et al: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297:969-977.
  - 9) Nordmann AJ, et al: Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006, 166: 285-93.
  - 10) Jeppesen J, et al: Effects of low-fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1997 65(4):1027-33.
  - 11) Foster GD, et al: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003 348:2082-90.
  - 12) Poppitt SD, et al: Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002 75(1):11-20.
  - 13) Tay J et al: Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. *JACC*. 2008, 51(1):59-67.
  - 14) Shaman MJ et al: A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *J Nutr* 2002 132:1879-85.
  - 15) Sacks FM et al: Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrate. *N Engl J Med* 360: 859-873, 2009.
  - 16) Shai, I et al: Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group: *N Engl J Med*. 2008;359(3):229-41
  - 17) Krauss RM et al: Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr*. 2006, 83(5):1025-31.
  - 18) Hu FB, Willet WC: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 2002;288(20): 2569-2578.
  - 19) Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12(8): 911-919,.
  - 20) Mensink RP et al: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003, 77(5), 1146-55.

- 21) Thomas D, Elliott E: Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006296.
- 22) Brand-Miller J et al: Low-glycemic index diets in the management of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2261-2267.
- 23) Jenkins DJA et al: Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes. A randomized trial. *JAMA* 2008;300(23): 2742-2753.
- 24) Murakami K et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1161-1169.
- 25) Amano Y et al. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(11): 1472-1478.



### 臨床栄養学の軌跡

文久元年(1861)9月, オランダ軍医ポンペの進言により長崎養生所が開設されてから150年余が経過した<sup>1)</sup>。長崎養生所には市中の患者も多く入院し, 入院患者のための食事, いわゆる病院食が供給された。長崎養生所に併設された医学所の初代頭取となった松本良順は元治元年(1864)食品成分表を発表し, 疾病予防, 治療を目的とし, 食品に含まれている栄養成分の調整によって食事の内容が語られるようになった。それまでの「体質とそれぞれの食品の効用」を重んじる考えから, 食品中の栄養素の割合, 栄養成分の量を重視する考え方に変遷した。わが国の食品栄養学の実践がここにはじまったわけである。長崎養生所での病院給食の調理室は洋式, 和式の2つあり, それぞれ別個に調理されたようである。当時は日本人の食事摂取時間は生活習慣上定まっておらず, その調整に苦勞したことなど, そのころの興味深いエピソードもある。

明治に入り, 折からの富国強兵のスローガンのもと国民の体力増強を目的とした軍食の調理講習会が開かれたりした。こうした, 食養概念の広がりなかで, わが国が世界に誇れる「金字塔」ともいえるものの1つが「脚気病へのアプローチ」であろう。英国水兵が脚気に陥りがたく, わが国の水兵が脚気に陥りやすいことに目をつけた東京慈恵会医科大学学祖である高木兼寛男爵は, 食事内容にその原因があると考えた。そこで疫学的手法を用い, この推論を実証に導いたわけである<sup>2)</sup>。折しも練習艦「龍驤」で376名の乗員数のうち169名が重症脚気に陥り, 25名の死者が出た事件が明治16年(1883)に勃発した。当時の高木は海軍医務局長として八方に手を尽くし, 「艦船営下士以下食糧給与概則」の実施により兵食の金給制度が廃止され食料の現物給与制度がはじまったのを機に, 龍驤艦と同じコースを辿らすよう航路変更された練習艦「筑波」では大麦, 大豆, 牛肉を食材とした洋食(白米を減らしてたんぱく質を多くした食糧)が試験的に供された。その結果として, 練習艦「龍驤」とほぼ同じ日数, 同じ航路の運航で, 333名の乗員数のうち脚気の延患者数は16名に過ぎず, 死者は0名であった。しかも, ここでの脚気発症者のうち数名は洋食摂取を拒絶したものであった。こうした事実を目の当たりにしたにもかかわらず, 食様式はすぐには変えがたく, 水兵において洋食の受け入れは不評であり, 海へのパンの投げ捨ても相当あったとのことである。パン食が麦飯に代わったことや, 実際に脚気罹病者が劇的に減少した事実の浸透から, 食事内容の変化

は少しずつ受け入れられ、陸軍においても明治38年（1905）には麦飯の有用性が認識されてきたようである。このように脚気が食物の偏りにより発症する事実は捉えられても、高木の発表した脚気がたんぱく質/炭水化物の比率に関連して発症するとの説には反論も多く、この理解はビタミンBの発見を待たざるをえなかったのである。

## 臨床栄養学の実践

脚気の話を書いたのは、食事栄養に関するエビデンスづくりには根気と労力が伴うこと、たとえエビデンスが目の前に提示されていてもさまざまな理由で受け入れられるのには長い時間が必要になるということをご理解頂きたいからである。今までの食習慣と異なるとか、継続率が悪いとかなどの理由で、目の前のエビデンスを実生活にどうすれば外挿でき、そこで構築された栄養療法の実質が継続できるかの十分な検討がなされず、重要な食事栄養療法の導入が後回しになりがちということは現代の状況にも通ずると考えるからである。松田 誠博士は脚気の原因解明が遅れ、その間多くの人命を救いきれなかった顛末について、その著書のなかで「近代科学の本質が理念や権威ではなく、その実証性にあること、その実験事実であることを自ら体現する人が出てこなかったことはまことに残念であった。」と述べている。

そもそも、エビデンスづくりに必要な経済基盤も盤石ではない状態は、現代社会においても続いている。そのため、逆に根拠のない健康食品の専横、跋扈を許す結果ともなっている。

## 将来を見据えた臨床栄養学

とはいえ、前世紀の終わりごろから小規模ながらも、そして観察期間も1年前後までではあるが食事栄養療法に関するランダム化対照比較試験が実施されはじめ、その成果の報告がなされるようになった。健康増進を目的に科学的根拠に裏打ちされた食事に加え、疾病をもった患者に対してはどのような食事内容が望まれるのかを検証する動きの重要性が理解されるようになったわけである。そして、メタアナリシスの成績も含め、これまでの食事に向けられた概念を変える結果も散見する。

今回の企画は動脈硬化性疾患を中心に各学会からのガイドラインを中核とし、食事のあり方をもう一度考え直し、セルフメディケーションのなかで疾病を増悪させないため食事栄養はどうあるべきかを発信する「場」の提供を目論むものである。

### 文献

- 1) 山下光雄, ほか: 執筆を代表して. 日本の臨床栄養150年の軌跡-実践栄養学のリエンジニアリング. *New Diet Therapy* 28 (2) : 2012.
- 2) 松田 誠: 高木兼寛の医学東京慈恵会医科大学の源流 -, 東京慈恵会医科大学. 笹氣出版株式会社 東京 2007.



# 脂肪酸摂取の 臨床的エビデンス

東京慈恵会医科大学 内科  
附属柏病院 総合診療部

多田紀夫 Tada, Norio



多価不飽和脂肪酸, 飽和脂肪酸, 心血管病,  
脂質異常症

## はじめに

脂肪酸は連なる炭化水素の末端に1個のカルボン酸が結合した形態  $[\text{CH}_2-(\text{R})-\text{COOH}]$  をなし、炭素数2~4個のものは短鎖脂肪酸, 5~11個のものは中鎖脂肪酸, 12個以上の炭素数のものは長鎖脂肪酸とよばれる。脂肪酸は遊離型のままでアルブミンと結合して血中を流れる以外、多くの脂肪酸は脂肪の要素としてコレステリルエステル (CE), トリグリセライド (TG), リン脂質 (PL) といった血清脂質を形づくる。そして、糖と同様にエネルギー源として、生体に利用される。糖からのエネルギー産生には酸素が必要とされるが、脂肪酸からは嫌気的状况下においてもエネルギーの供給が可能となる。生体にとって過剰となった脂肪酸は、グリセロールと結合してTGとしていったん脂肪細胞などに貯蔵される。そして、必要に応じて脂肪蓄積細胞に存在するホルモン感受性リパーゼの働きで脂肪酸は放出され、ふたたびエネルギー源として利用される。

脂肪酸はこのようにエネルギー源として生体に利用されるだけではなく、PLとして細胞膜の一部となり、細胞の機能に関与し、プロスタグランジンなどさまざまな生体制御機構に関与する物質の前駆物質ともなり、また、とくに長鎖脂肪酸は peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) などの核内受容体の活性化を通して、

あるいは sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1) を介して<sup>1)</sup> 脂質代謝を制御する。

## 脂肪酸の種類

脂肪酸は炭素数により、短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸として分類されるとともに、その有する炭素鎖の二重結合の数により、まったく二重結合をもたない飽和脂肪酸 (SFA), 1個の二重結合をもつ一価不飽和脂肪酸 (MUFA), 2個以上の二重結合をもつ多価不飽和脂肪酸 (PUFA) に分類され、さらに不飽和脂肪酸はメチル基末端から数えた最初の二重結合の位置により n-3, n-6, n-9 脂肪酸などに分類される (図1)。MUFA であるオレイン酸 (C18:1, n-6) は生体内で SFA であるステアリン酸 (C18:0) から生成されるが、PUFA であるリノール酸 (LA, C18:2, n-6) や  $\alpha$ -リノレン酸 (ALA, C18:3, n-3) はヒト生体内で直接合成することはできないため、外から獲得せざるをえず、これらの脂肪酸は必須脂肪酸とよばれる。一方、生体は獲得した PUFA の炭素数を増やすことができ、たとえば n-6 脂肪酸であるリノール酸から  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA, C18:3, n-6) が、さらにアラキドン酸 (AA, C20:4, n-6) が生成され、n-3 脂肪酸である  $\alpha$ -リノレン酸からエイコサペンタエン酸 (EPA, C20:5, n-3) が生成され、さらにドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6, n-3) が生成される。

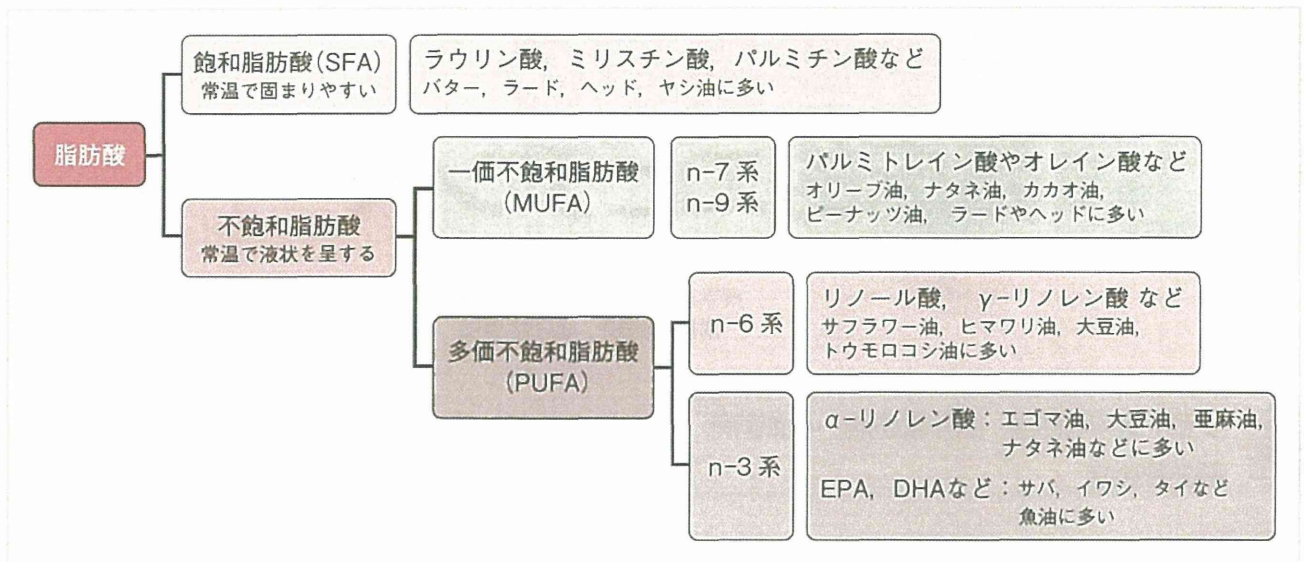


図1 脂肪酸の種類と意義

## 脂肪酸と脂質異常症との関係

### ●飽和脂肪酸

鳥獣脂やヤシ油に多い飽和脂肪酸 (SFA) 摂取は LDL コレステロール (LDL-C), HDL コレステロール (HDL-C) 値を増加させる。これは SFA の肝 LDL 受容体活性低下作用とも関連する。以前記述したように<sup>2)</sup>, SFA 摂取と血清コレステロールとの関係はすでに 50 年以上前から見出されており, Seven Countries Study では SFA 摂取量と血清コレステロールの増加には正相関があること, そして SFA 摂取量と冠動脈疾患 (CAD) 死リスクとの関係にも正相関があることが示された。その後の 25 年間の追跡調査では SFA であるラウリン酸 (C12:0), ミリスチン酸 (C14:0) と後述するトランス型不飽和脂肪酸 (TFA) 摂取はとりわけ血清コレステロール値, ならびに CAD 死発生の双方に強い正相関を示し, 動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸 (S) 摂取量を減らし, かわりに多価不飽和脂肪酸 (P) 摂取に置換する食事内容, そして P/S 比を 1.0 ~ 2.0 とすることが推奨されはじめた。

ところが 21 件のランダム化対照比較臨床試験 (RCT) をメタアナリシスした最近の成績 (図 2)

では, SFA 摂取量の増加がかならずしも CAD や心血管病 (CVD) の発症リスクを増加していない<sup>3)</sup>。58,453 名の日本人男女を対象としたコホート研究である JACC スタディにおいても, SFA 摂取と CAD 死発生との間に有意な関連性は認められなかった。そして, SFA の最高摂取群 (中間値 20.3 g/日) では最低摂取群 (中間値 9.2 g/日) に比べ脳卒中死発生, 脳内出血発症, 虚血性脳梗塞発症の相対危険率はいずれも有意に低かった<sup>4)</sup>。このような状況を踏まえ, SFA 摂取をいかに臨床的に位置づけるかの討議が国際レベルで行われ, 摂取脂肪のあり方へのコンセンサスの構築がなされた。

そのなかの 1 つとして, SFA のとらえ方がある。SFA にもさまざまな種類があり, ラウリン酸 (C12:0), ミリスチン酸 (C14:0), パルミチン酸 (C16:0), ステアリン酸 (C18:0) の間でそれぞれ LDL-C 値に与える影響が異なる。そして, ラウリン酸やミリスチン酸は LDL-C 値を増加させるが, パルミチン酸やステアリン酸は LDL-C 値への影響は少ないことが知られている。こうした事実は SFA を総体として把握するより, SFA の種類と容量に細かく配慮することの大切さを示している。しかし, 現状では食材の



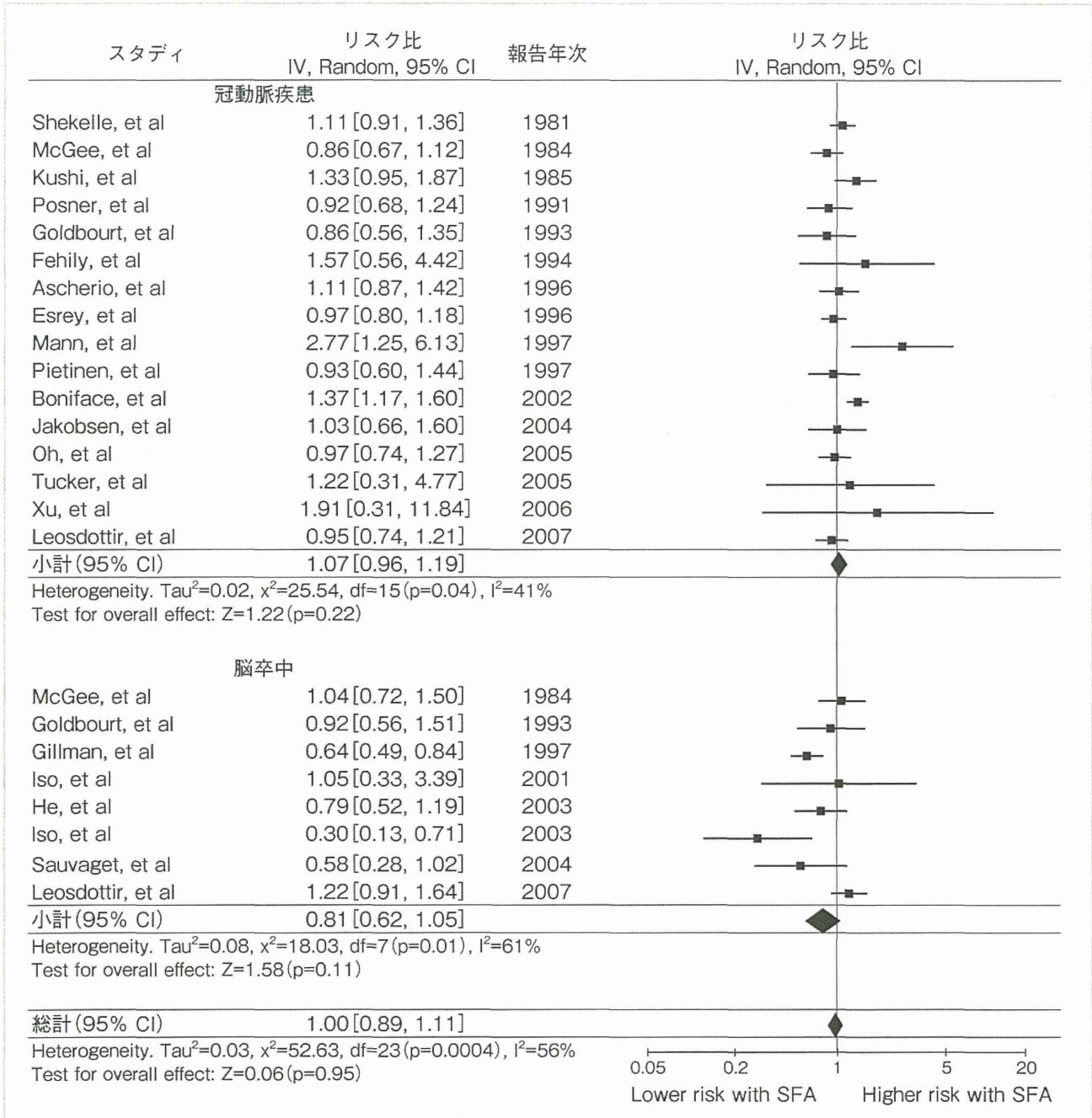


図2 飽和脂肪酸 (SFA) 摂取と冠動脈疾患, 脳卒中発症の関連性をみたメタアナリシス

(Siri-Tarino RW, et al. Am J Clin Nutr 2010; 91: 535-46<sup>3)</sup> より)

SFA を種類により判別する体制がなく, やはり LDL-C 値が高い症例には総体的 SFA 摂取の制限が推奨される<sup>5)</sup>。

SFA 摂取の臨床的意義を考えるうえで, もう1つの重要な視点は, 摂取 SFA をほかの栄養素に置換した際の出来事をたどることである。SFA 摂取を減らし, その分を炭水化物に置換した場合では LDL-C 値は低下するが, 同時に

HDL-C 値も低下するため LDL-C/HDL-C 比は変化しない。SFA を一価ならびに多価不飽和脂肪酸に置換した場合は LDL-C 値が低下する一方, HDL-C はあまり変化しないため LDL-C/HDL-C 比は低下する。しかし, 過剰な PUFA 摂取ではやはり HDL-C 値の低下を招き, LDL-C/HDL-C 比の低下は望めなくなる。実際 SFA を PUFA に置換し CAD イベント死発生

を観察した RCT をメタアナリシスした Baumらの成績では CAD 死発生が有意に低下したことが示されている<sup>6)</sup> (図 3)。

### ●一価不飽和脂肪酸

一価不飽和脂肪酸 (MUFA) の代表は n-9 脂肪酸であるオレイン酸 (C18:1, n-9) である。オレイン酸はオリーブ油, ナタネ油 (カノーラ油), カカオ油, ピーナッツ油に多く含まれるが, ラードやヘッドなどの動物性脂肪にも多く含まれる。生体は SFA あるいはブドウ糖からパルミトレイン酸 (C16:1, n-7) やオレイン酸などの MUFA を合成することができる。

1960 年代の Keys の時代から, SFA は血清コレステロールを増加させる油, PUFA は減らす油としてとらえられ, MUFA は血清コレステロールを増加も低下もしない中立的な油としてとらえられてきた。1985 年以降 HDL-C 測定も広く行われるようになり, それぞれの脂肪酸を総摂取エネルギーの 40% 摂取させ, 血清脂質への影

響を 4 週間にわたり観察した Mattson や Grundy の成績<sup>7)</sup> 以降, MUFA は LDL-C/HDL-C 比を低下させることが示され, より健康志向の高い摂取脂肪酸としての有用性が謳われるようになった<sup>8)</sup>。しかも, PUFA より二重結合の数が少ない MUFA は, より酸化されにくい食用油としても評価が高まった。折しも, Lyon Heart Study などの疫学的報告で, 動脈硬化性疾患を起こしにくい食事としての地中海食が世界的に関心を集め, その中心的食材であるオリーブから抽出される油脂として MUFA が注目された。

ところが, 最近の報告では, MUFA の心保護としての役割を疑問視する事象が散見される<sup>8)</sup>。SFA を MUFA で置換したときの血清コレステロール値の低下は<sup>7)</sup>, 冠動脈硬化症進展の予防に繋がっていかないというものである。確かに MUFA は細胞質内において結合脂質の liquid crystal としての流動性を悪くする。Warensjo らは 30 年にわたり血清脂肪酸と心血管病との関連性を観察し, コレステリルエステル (CE) を

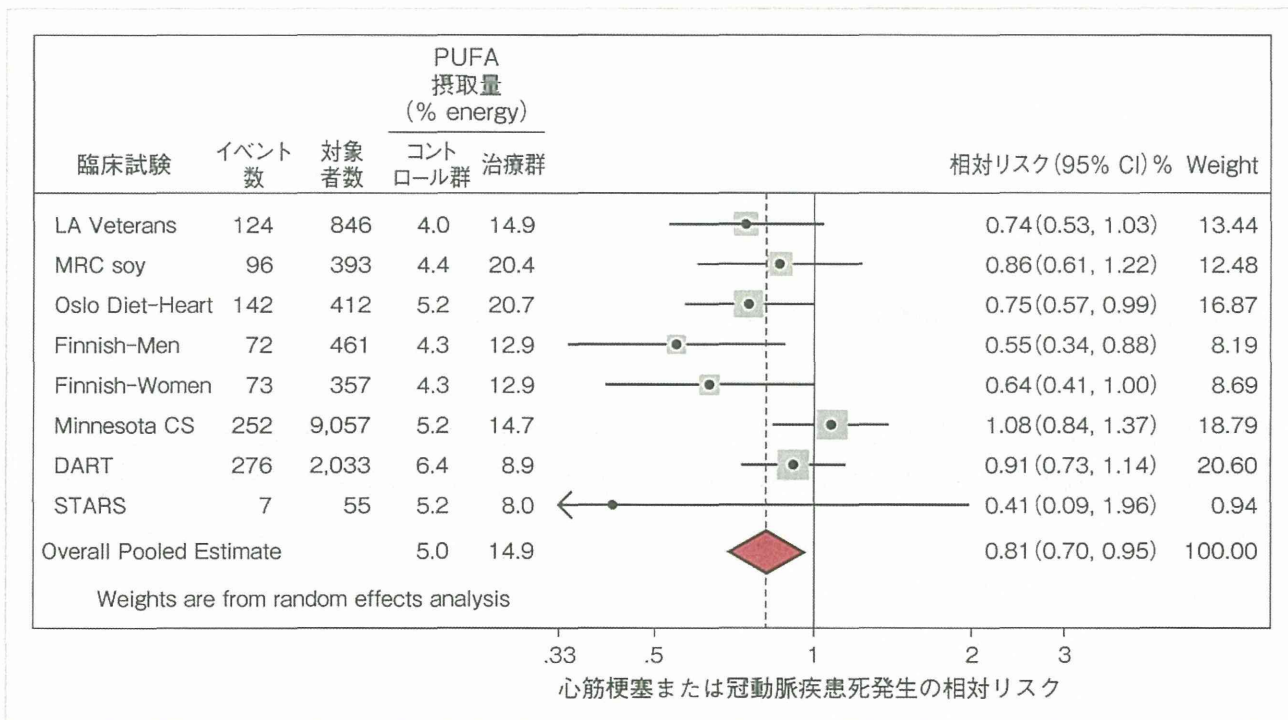


図 3 SFA 摂取を PUFA 摂取に置換した時の冠動脈疾患死発生 (RCT のメタアナリシス)

SFA: 飽和脂肪酸, PUFA: 多価不飽和脂肪酸

(Baum SJ, et al. J Clin Lipidol 2012; 6(3): 216-34<sup>6)</sup> より)



構成するパルミトレイン酸やオレイン酸濃度の増加は心血管病死との関連性が高く、一方、このエステル部分にリノール酸 (C18:2, n-6) が多くなると心血管病死は少なくなると報告している<sup>9)</sup>。11件のコホート研究を分析した結果でも、MUFA 摂取は CAD 発症リスクの減少に繋がっていない<sup>10)</sup>。

### ●多価不飽和脂肪酸

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は常温で液体の油を形成することが多く、その代表格が n-6 脂肪酸であるリノール酸 (C18:2, n-6) である。リノール酸はサフラワー油、ヒマワリ油、大豆油、トウモロコシ油に多く含まれる。このほか、n-6 PUFA には二重結合を 3 つ有する  $\gamma$ -リノレン酸 (C18:3, n-6) と、4 つ有するアラキドン酸 (AA, C20:4, n-6) がある。一方、n-3 PUFA として、エゴマ (シソ) 油、大豆油、亜麻油、ナタネ油などに多く含有される陸由来の  $\alpha$ -リノレン酸 (ALA, C18:3, n-3) とおもにサバ、イワシ、タイなどの魚油に多く含まれる海由来のエイコサペンタエン酸 (EPA, C20:5, n-3) やドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6, n-3) がある。ALA はヒト生体内で EPA や DHA に転換されるが、この転換効率はあまりよくない。

PUFA は三大栄養のなかでももっとも単位当たりのエネルギーが高く、TG の構成成分でもあるため、摂取することで血清 TG 増加がみられると考えられがちである。確かに脂肪酸摂取は食後の血清脂質は増加させるが、これまでも多くの論文で指摘されているように、高脂肪・低炭水化物食は等摂取エネルギーの低脂肪・高炭水化物食に比べ、空腹時血清 TG、VLDL-TG、VLDL-C を有意に低下させ、HDL-C は有意に増加する。実際、EPA は肝での TG 合成を抑制し血清 TG を低下させ、DHA は LDL-C を幾分増加させる。一方、同じ n-3 PUFA で ALA は血清コレステ

ロール、血清 TG、HDL-C を変化させず、冠動脈疾患の発生にも影響を与えない。

n-3 PUFA は細胞からのコレステロール引き抜きを促進すること、食後高脂血症を改善することなども加え、血清脂質に対する作用だけでなく、血液凝固能改善、抗炎症作用、抗不整脈作用、血管内皮細胞の安定化、インスリン感受性亢進などのさまざまな作用により CAD リスクを軽減し、突然死を減少すると考えられている。このことは、20 世紀後半さらに 21 世紀初旬に 1~2 g/日の n-3 PUFA を投与して CAD 二次予防に対する有用性をみた RCT やコホート研究などの複数の疫学的成績からも証明されてきた<sup>11, 12)</sup>。

しかし、最近の n-3 PUFA を摂取させた疫学試験ではこうした有用性が必ずしも実証されていない。心筋梗塞発症後 4 年以上経過した 4,837 例を 4 つの群に分け 40 カ月間観察した Alpha Omega trial では、主要心血管イベント (致死性あるいは非致死性心血管イベントと心臓インターベンション) に対するリスク低下手段としての n-3 PUFA の有用性は認められなかった<sup>13)</sup>。

17 件のコホート研究のメタアナリシスでは週 1 回の魚摂取はまったく食べないグループに比べ 16% の CAD 死リスクを減らしたという結果があるものの、CAD の二次予防に対する有用性をみた最近の 14 件の RCT をメタアナリシスしたものでは EPA + DHA の心血管保護作用は認められず、致死性冠動脈疾患や急性心停止に対する抑制効果も認められなかった<sup>12, 14)</sup>。なぜ、最近の疫学研究では n-3 PUFA の有用性が再現できないかについては、研究デザインや対象者の差、用いた n-3 PUFA の種類の相違や量が寡少であることなどがあげられ、最近の臨床試験の対象者数が少なく、観察期間も短いため、リスクの評価に耐えるだけのイベント数が得られていないとの指摘がある。もう 1 つの大きな理由として対照群と実薬群の双方にスタチンや抗凝固薬、降圧薬な

どCADリスク抑制効果の強い薬剤が入っており、こうしたことがハードエンドポイント発生を実薬群、対照群ともに減少させ、試験のパワーを低下させていることが指摘される<sup>15)</sup>。

12,536名の糖尿病患者を対象にn-3 PUFAとインスリングルタミンとの2×2要因配列にてデザインされ、中央値で6.2年間経過観察されたORIGIN Trial<sup>16)</sup>でも、1日1gのn-3 PUFA(465mgのEPAと375mgのDHAからなる)摂取はプラセボとした1gのオリーブ油に比べて、血清TG値は有意に低下させたものの、糖尿病に罹病し、心血管病リスクの高い患者の総死亡ならびにあらゆる心血管イベント発生を減少させなかった。ここでも、差の出なかった要因として、摂取するn-3 PUFAの量が少なかったことや被験者における心保護薬の併用によるイベント数発生の低さがあげられている。

こうした状況を踏まえ、n-3 PUFAの臨床的意義をまとめると(図4)、n-3 PUFA摂取にて心臓死発生は有意に抑制されているようであるが、あらゆる原因による死亡リスク、突然死、ならびに心筋梗塞、脳血管障害に対してn-3 PUFA摂取の有意な抑制効果はみられていない<sup>17)</sup>。諸外国で有用性が検討されているn-3 PUFAはORIGIN trialでも用いられている

EPAとDHAの混合物である。EPAが単独で血清TGを低下し、血液凝固機能を改善するなどの機能がわかっているのに対し、動脈硬化抑制に関するDHA単独の機能はよくわかっていない。

### ●トランス型不飽和脂肪酸

二重結合をもつMUFAやPUFAといった不飽和脂肪酸は常温で液状にて存在するが、二重結合を有するために酸化の変性を受けやすい性質をもつ。こうした不飽和脂肪酸に工業的に水素付加すると、変性に対し安定化すると同時に流動性を失い常温で固形化(硬化油)される。この過程で水素付加が完遂しないと、自然界での一般的存在形態であるシス型とは異なる立体構造をもつ異性体であるトランス型不飽和脂肪酸(トランス脂肪酸, TFA)が派生する。より詳細にはTFAは「少なくとも1つ以上のメチレン基で隔てられたトランス型の非共役炭素—炭素二重結合をもつMUFAおよびPUFAのすべての幾何異性体をいう」と定義される。TFAは植物油を精製する過程で脱臭を目的として水蒸気を吹き込む際や植物油を高温加熱する際にも生じる。また、牛やヤギなどの反芻胃内でバクテリアの働きにて生じることもある。シス型とトランス型では呼称も異なる

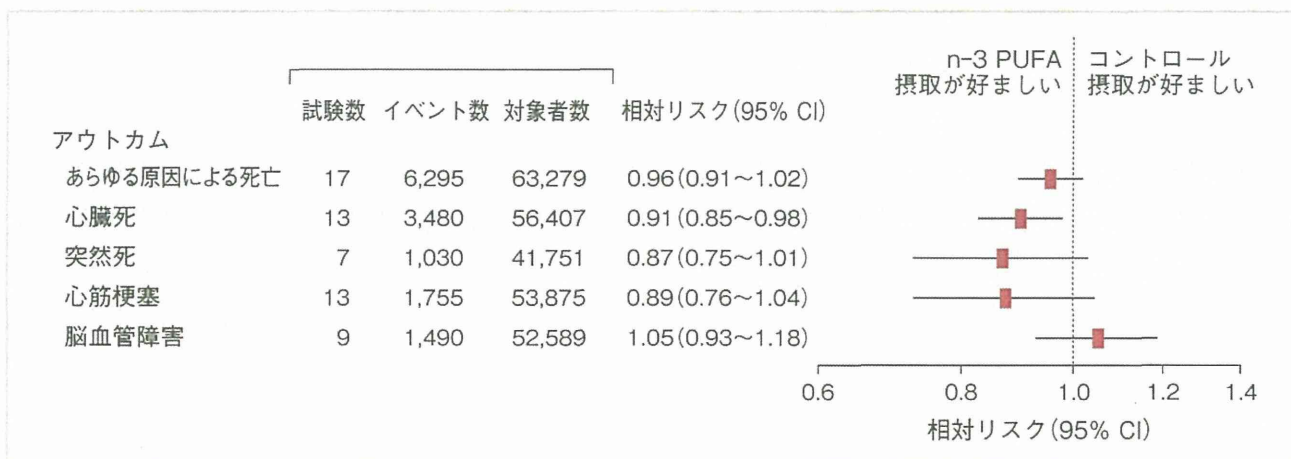


図4 n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の有用性をみたメタアナリシス

(Rizos EC, et al. JAMA 2012; 308(10): 1024-33<sup>17)</sup> より)



り、たとえばシス型 C18:1 をオレイン酸とよぶのに対して、工業的に派生したトランス型 C18:1 はエライジン酸とよび、反芻動物で生成されたトランス型 C18:1 はバクセン酸とよばれる。実際、工業的に生成した TFA と反芻動物により生じた TFA は構造も異なり、それぞれ iTFA, rTFA と区別される<sup>18)</sup>。iTFA が以下に示すようなさまざまな有害事象を呈するのに対して、rTFA 摂取の対する評価はまだ定まっていない。

1900 年ごろから 1960 年までは、TFA は廉価であり劣化も少ないことから鳥獣脂にかわる植物油由来食用油として健康増進目的も加味されて好んで食用とされてきた。しかし、Keys らによって TFA 摂取量と血清コレステロール値ならびに CAD 死発生増加との正の相関性が指摘され、Mensink らの観察研究では TFA 摂取は LDL-C と Lp (a) の増加とともに HDL-C を低下させ、SFA 摂取でみられるよりも LDL-C/HDL-C 比を約 2 倍増加させることが明らかとなった。その後の観察研究では、VLDL-C や血清 TG の増加、LDL 粒子サイズの小型化などの脂質代謝に対する作用のほか、TFA にはマクロファージや脂肪細胞を介する炎症性サイトカインの賦活化、インスリン抵抗性の亢進、血管内皮機

能の障害、内皮接着分子の増加などの作用が明らかとなり、TFA 摂取と CAD 発症との間に有意な正の相関性がみられた<sup>19)</sup> (図 5)。このほか、TFA 摂取とクローン病発症との関連性や不妊症の増加などが報告されているが、発がんとの関連性をみた十分な成績はない。

TFA はハードマーガリン、ファットスプレッド、ショートニングに多く含有される。また、これらを材料としたパン、ケーキ、スナック菓子、パイ、クッキー、ビスケットなどとともに植物油性アイスクリームなどに多く、マヨネーズや使い古しのてんぷら油などにも含まれる。

過剰摂取が戒められる SFA と異なり、工業型 iTFA 摂取はタバコと同様に限りなくゼロにすることが求められる。一方、牛、ヤギなどの反芻胃内でバクテリアの働きで生じ、獣脂やミルクに混入される rTFA の有害事象の報告は少なく、食品中の TFA を禁止しているニューヨークでも反芻動物由来の rTFA の規制はしていない。

## おわりに

摂取脂肪酸の種類と血清脂質、動脈硬化性疾患との関連性について、最近の報告を中心にまとめた。

食と健康の関連性についての実態はいまだ明ら

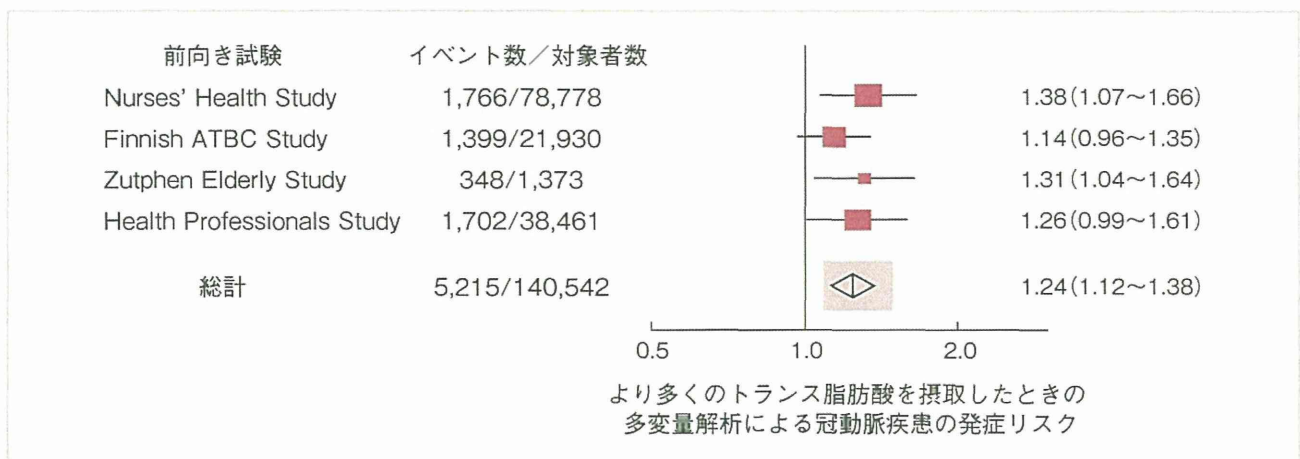


図 5 トランス脂肪酸摂取と冠動脈疾患リスクをみた前向き試験のメタアナリシス

(Mozaffarian D, et al. Eur J Clin Nutr 2009; 63: S5-S21<sup>19)</sup> より)

かになっていない点が多い。本稿を読まれて、これまで抱いていた概念が覆された方々も多いと思われる。それだけ、イメージとしての栄養学に支配されてきた現実があるわけであり、これでいいはずはない。世界的長寿国としての「日本の食」がどこにあるのか？ これから栄養学はどのような道を歩めばいいのか？ いかなるエビデンスを構築し、食品の有用性と安全性を検証し、確保していけばよいか？ など解決しなければならないことは山積している。本稿が発企のきっかけになっていただければ幸いである。

#### 文献

- 1) Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y, et al. Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. *J Biol Chem* 2010; 285: 11681-91.
- 2) 多田紀夫. 脂質異常症. *治療学* 2009; 43(8): 850-6.
- 3) Siri-Tarino RW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-46.
- 4) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, et al. JACC Study Group.: Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(4): 759-65.
- 5) Denke MA. Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Curr Atheroscler Reports* 2006; 8: 466-71.
- 6) Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, et al. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol* 2012; 6(3): 216-34.
- 7) Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
- 8) Degirolamo C, Rudel LL. Dietary monounsaturated fatty acids appear not to provide cardioprotection *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12(6): 391-6.
- 9) Warensjo E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 203-9.
- 10) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
- 11) Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. American Heart Association. Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
- 12) Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, et al. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2010; 376(9740): 540-50.
- 13) Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, et al. Alpha Omega Trial Group. : n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 2015-26.
- 14) Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(6): 554-9.
- 15) Hu FB, Manson JE. Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease-is it just a fish tale? *Arch Intern Med* 2012; 172(9): 694-6.
- 16) ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 309-18.
- 17) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(10): 1024-33.
- 18) 多田紀夫. トランス脂肪酸. *動脈硬化予防* 2013; 11(4): 106-9.
- 19) Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S5-S21.

日本臨牀 71 卷 増刊号 3 (2013 年 6 月 20 日発行) 別刷

# 脂質異常症

—基礎・臨床研究の最新知見—

## II 脂質・リポ蛋白代謝

### アポリポ蛋白の最近の知見

多田紀夫

## アポリポ蛋白の最近の知見

Apolipoproteins, a recent perspective view

多田 紀夫

Key words : アポリポ蛋白, リポ蛋白, 脂質異常症.

## はじめに

血清脂質にはコレステロール(chol), トリグリセライド(TG), リン脂質(PL), 脂肪酸(FA)があげられる。こうした脂質は水に溶けにくく, アポ蛋白(正式にはアポリポ蛋白(apolipoprotein))とともに可溶性の粒子であるリポ蛋白粒子を形成して血中を移動する。リポ蛋白の構造はコア部分に疎水性の性格をもつTGとコレステリルエステル(CE)が存在し, それらを取り巻くように表層部分に比較的親水性の性格をもつ遊離型コレステロール(FC)とPLが存在する。そして, この表面に, 親水性の性格をもつアミノ酸と疎水性の性格をもつアミノ酸にて構築されたアポ蛋白が取り巻いてリポ蛋白の構造を形成するとともにその親水性をより堅固なものとしている。

アポ蛋白の機能はリポ蛋白の構造蛋白として働くほか, リポ蛋白代謝に必要となる様々な酵素を賦活する作用をもつもの, 細胞膜レセプターのリガンドとしてリポ蛋白の細胞への取り込みに関与するものなど様々であり, 食欲, 炎症, 免疫, アポトーシス, 認知機能などに関与することもある。リポ蛋白は血中で油脂を運ぶタンカーにも模されるが, アポ蛋白は, こうしたリポ蛋白の機能を堅持し, 円滑かつ有効に体内での脂質の動きを管理するためリポ蛋白代謝を制

御し, 脂質の輸送を決定づけ, ホメオスタシスの保持に役割をなす。

## 1 アポ蛋白の種類と分布

アポ蛋白の種類とそれぞれのリポ蛋白分布を表1に, それらの働きを表2にまとめたが, リポ蛋白は大きくアポ蛋白A(以降アポAと略する)を含有するリポ蛋白とアポBを含有するリポ蛋白に分けられる(図1, 2)。

ヒトではアポAとして, アポA I, アポA II, アポA III(アポDとも呼ばれる), アポA IV, アポA Vがあり, 小腸と肝臓が生成される主な臓器であるが, アポA Vは肝臓のみで生成される<sup>1)</sup>。アポ蛋白側から分布をみると, 早朝空腹時ではアポA I, アポA IIともに比重1.063 g/mL以下の分画に存在するのは1%以下にすぎず, 90%以上のアポA I, 98%以上のアポA IIは1.063-1.21 g/mLの重い分画に存在する<sup>2)</sup>。アポA I, アポA IIと異なり, アポA IVは主としてカイロミクロン(CM)分画に存在し, 約20%がHDLに存在する。HDLの中にも, アポA IだけからなるHDL[A I粒子あるいはLp(A I without A II)と呼ばれる]と, アポA IとアポA IIにより構成されるHDL[A I, A II粒子あるいはLp(A I with A II)と呼ばれる]がある。

アポBには小腸で生成されるアポB48と肝臓

Norio Tada: Division of Metabolism and Nutrition, Department of Internal Medicine, The Jikei University Graduate School of Medicine 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 代謝・栄養内科学



表1 主なアポリポ蛋白(ヒト)の種類とリポ蛋白上の分布

アポリポ蛋白	分子量(Da)	アミノ酸残基数	分布するリポ蛋白
A I	28,300	243	HDL, CM
A II	17,400(2量体)	77	HDL, CM
A IV	44,500	376	CM, HDL
A V	39,000	367	CM, VLDL, HDL
B100	549,000	4,536	VLDL, remnant, LDL
B48	246,000	2,152	CM, CM remnant
C I	6,500	57	CM, VLDL, HDL
C II	8,800	79	CM, VLDL, HDL
C III	8,800	79	CM, VLDL, HDL
D(A III)	22,000	169	HDL
E	34,000	299	CM, remnant, VLDL
F	29,000	162	HDL <sub>2</sub> , LDL
H( $\beta$ 2-glycoprotein I)	50,000	326	VHDL, HDL, VLDL
J(clusterin)	75,000-80,000	427	HDL
L	42,000	383	HDL
(a)	187,000-800,000	クリンゲル4の 繰り返し構造	LDL, HDL <sub>2</sub>

表2 主なアポリポ蛋白(ヒト)の生成場所と機能

アポリポ蛋白	生成場所	遺伝子 locus	機能
A I	肝, 小腸	遺伝子 11	HDLの構造維持, LCAT活性化のコファクター
A II	肝, 小腸	遺伝子 1	HDLの構造維持, E-A II結合, 脂肪酸代謝
A IV	肝, 小腸	遺伝子 11	LCAT活性化, CM分泌促進
A V	肝	遺伝子 11	CMとVLDLの構造維持, LPL活性化
B100	肝	遺伝子 2	LDLの構造維持, LDL受容体のリガンド
B48	小腸	遺伝子 2	CMの構造維持
C I	肝	遺伝子 19	LPL抑制, LCAT活性化, CETP阻害 アポEのリガンドサイトのブロック
C II	肝	遺伝子 19	LPL活性化のコファクター
C III	肝	遺伝子 11	LPL抑制, アポEのリガンドサイトのブロック
D(A III)	肝, 小腸	遺伝子 3	LPLの活性化
E	肝, 脳, 単球	遺伝子 19	LDL受容体やレムナント受容体のリガンド 細胞からのコレステロール汲み出し
F	肝	遺伝子 10	リポ蛋白間の脂肪の転送を阻害
H( $\beta$ 2-glycoprotein I)	肝	遺伝子 17	カルジオリピンとの結合, セロトニン放出阻止 血液凝固を調節, LPLの活性化
J(clusterin)	脳, 精巣	遺伝子 8	細胞の残骸除去, アポトーシス抑制
L	肝, 膵, 腎, 脳	遺伝子 22	コレステロールの輸送, アポトーシスやオート ファジーの制御
(a)	肝	遺伝子 6	プラスミノゲンとの相同性, 組織修復

CM: chylomicron, LCAT: lecithin-cholesterol acyltransferase, LPL: lipoprotein lipase, CETP: cholesteryl-ester transfer protein.

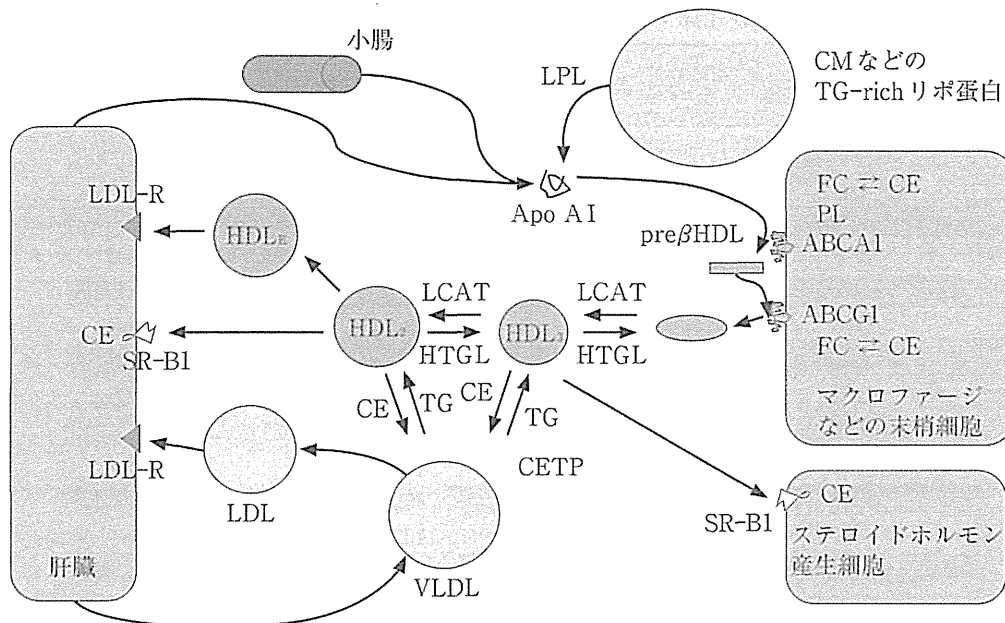


図1 コレステロール逆転送システムとリポ蛋白代謝

CM: chylomicron, LDL-R: LDL receptor, LCAT: lecithin-cholesterol acyltransferase, LPL: lipoprotein lipase, HTGL: hepatic triglyceride lipase, CESTP: cholesteryl-ester transfer protein, FC: free cholesterol, CE: cholesteryl ester, SR-B1: scavenger receptor B type 1, ABCA1: ATP binding cassette transporter A-1, ABCG1: ATP binding cassette transporter G-1.

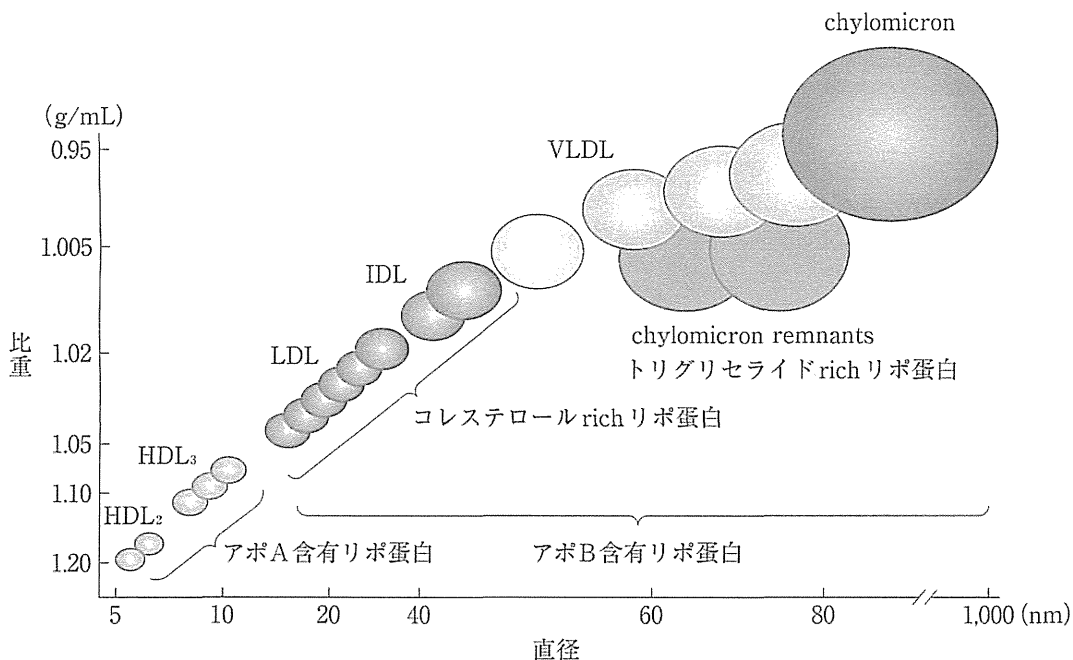


図2 リポ蛋白・プロファイル

(Blaha MJ, et al: J Clin Lipidol 2(4): 267-273, 2008.)

で生成されるアポ B100がある。アポ B48は小腸細胞から分泌されるCMの構造蛋白であり、アポ B100は肝細胞から分泌されるVLDLの構

造蛋白である。VLDLが血中で異化を受け小型化する際、VLDLはレムナントリポ蛋白(レムナント粒子)を経てLDLに変化するが、この過