

図3 リポ蛋白(a)の構造
(Nordestgaard BG, et al: Eur Heart J 31(23): 2844-2853, 2010.)

程でVLDLに存在するアポC群やアポEは次第にVLDLを離れ、HDLに移行する。しかし、アポB100は最後まで粒子に残り、LDLを構築するアポ蛋白となる。

アポB48のN末端から2,152アミノ酸残基まではアポB100と同一の一次構造をなすが、アポB48 mRNAに存在するストップコドンのため、2,152アミノ酸残基で合成が止まる。そのためアポB48はアポB100に比べ48/100の分子量しかもたない。しかし構造蛋白としての機能は絶大であり、アポB48はCMを特徴づける特有なアポ蛋白として多量のTGを包含して運搬し、食事由来の脂肪を肝、心臓、骨髄に輸送する。げっ歯類の小腸はアポB48しか生成できないが、ヒトの小腸ではアポB48に加えて微量だがアポB100も生成される。

アポB100は細胞表面に存在するLDL受容体に結合することでLDLとともに細胞内に取り込まれ、そこで異化される。LDLに搭載された脂肪は細胞内に運び込まれ、これが末梢細胞へのコレステロールの主要供給経路となる。このLDL受容体への結合部位はよりC末端に近い3,500番のアミノ酸配列近傍にあるため、アポ

B48はLDL受容体に結合することができない。

アポCはC I, C II, C IIIのファミリーをなし、次に述べるアポEと同様、リポ蛋白の代謝に伴いTG-richリポ蛋白とHDLの間を双方に移動し、リポ蛋白代謝を制御している。C IIIは保有するシアル酸の数によりアポC III₀, C III₁, C III₂に分類される。アポEにはE2, E3, E4の3種の異なる分子種が存在し野生種はE3である。また、まれではあるが、E1, E5, E7の存在も知られている。

これらのアポ蛋白にアポ(a)を加えたものが、リポ蛋白代謝動態に密接に関与する主要アポ蛋白である。アポ(a)はクリングル4の連鎖構造をしており、LDL様リポ蛋白上のアポB100にS-S結合し、リポ蛋白(a) (Lp(a))³⁾を形成している(図3)。

2 それぞれのアポ蛋白の機能

1) アポ蛋白Aの機能

アポA Iの血中濃度は110-170mg/dLであり、アポA IはHDLの構造蛋白としての役目をもつと同時に、lecithin-cholesterol acyltransfer-

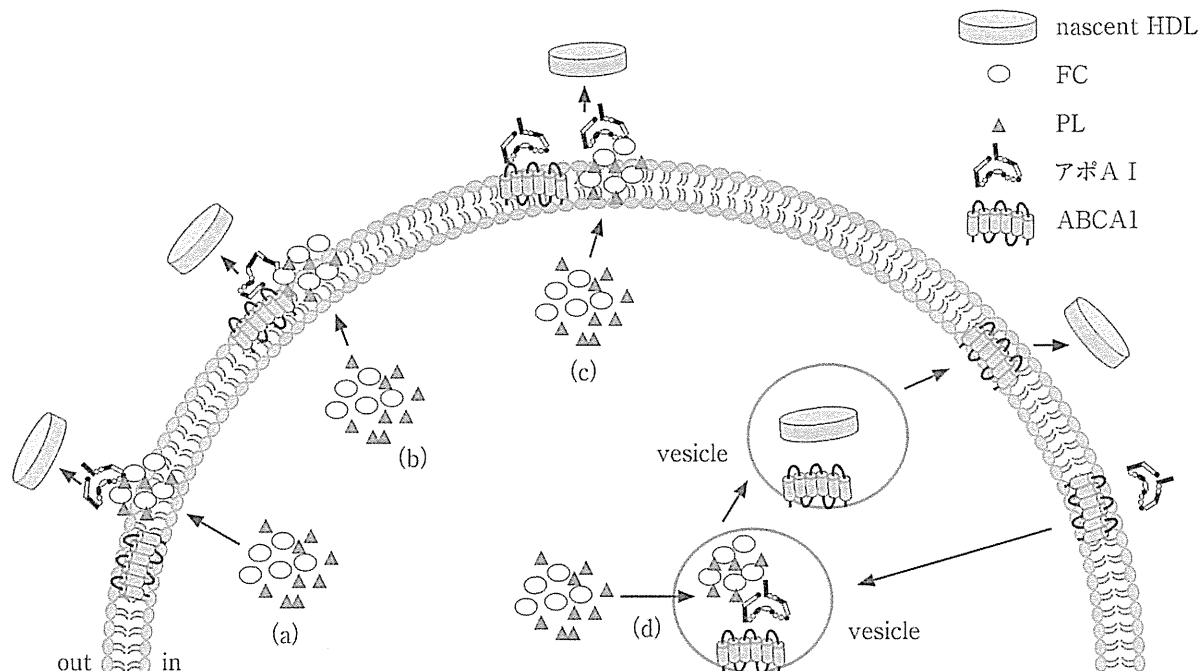


図4 アポA IとABCA1の結合と細胞内における円盤状 nascent HDLの生成との関連性
(Zhao GJ, et al: Mol Med 18(1): 149-158, 2012.)

ase(LCAT)のコファクターとしてその活性化に欠かせない。LCATはFCをエステル化する働きをもつ。この作用によりHDL粒子上のFCはCEに変換され、強い疎水性をもつCEはHDLのコア部位に移動し、HDLは円盤状のpre β HDL(nascent HDL)から球形のHDLに成熟していく。この過程によりHDLは膜輸送蛋白であるATP binding cassette transporter A-1(ABCA1)やATP binding cassette transporter G-1(ABCG1)を介して細胞から余剰のFCやPLを汲み出す。この過程を図示すると(図4)、まずアポA IはABCA1に結合することで細胞内の様々なシグナル伝達系を動かすと同時に、ABCA1への結合を介して細胞内にいったん取り込まれ、細胞ベジクル内でcholやPLと会合することでHDLの原基である円盤状HDLが形成され、細胞外に分泌されるという経路もある⁹⁾。そして、球形となったHDLへのchol供給はABCG1を介して行われる。アポA Iはまた、scavenger receptor B type 1(SR-B1)に結合し、この過程によりHDL中のcholを肝臓や副腎に供給する。そして、こうしたcholは胆汁生成やステロイドホルモン生成に利用される。また、

血管壁でのアポA IのSR-B1への結合はSrc1やPI3-kinaseを介するシグナル伝達回路により内皮細胞のNO産生に関与する⁵⁾。

1個のHDLにアポA Iが何個あるかということは長い間明らかでなかった。円盤状をなすnascent HDLでは2個のアポA Iが重なったdouble beltモデルが提唱されているが^{6,7)}、Huangらはヒト球形HDLの解析から3個のアポA Iからなるtrefoilモデルを提唱している⁸⁾。

アポA Iの変異や遺伝子異常については優れた総説⁹⁾があり、そちらを参照いただきたい。こうした変異はHDL-C値の低下として臨床的には表れるが、アポA I変異をもつすべての症例が必ずしも動脈硬化性疾患の合併をみるわけではない⁹⁾。一方、アポA I、HDLの有する抗動脈硬化作用を期待してNissenらはアポA Iの変異種であるアポA I_{Milano}を用いて急性冠症候群への加療を試み¹⁰⁾、最近ではアポA I類似のpeptide(A I mimetics)を用いて動脈硬化性疾患治療を試みているグループもある¹¹⁾。

アポA IIはアポA IとともにHDLの主要アポ蛋白であり、50-70 mg/dLの血中濃度をなす。アポA Iと異なり、単独でリポ蛋白粒子を形成

することはない。6番目のアミノ酸残基であるシステインによりS-S結合が形成され、自然界では2量体にて存在している。後で述べるアポEともS-S結合を介してアポE-A II複合体を形成することもある¹²⁾。アポA IIはHDLの構造蛋白として働く以外の役割はよくわかっていない。

アポA IIIはアポDとも呼ばれる169個のアミノ酸をもつ糖蛋白である¹³⁾。微量ではあるが主としてHDLに分布する。欠乏マウスでは、高TG血症、高インスリン血症がみられる。アポA IIIがLPL活性を増加させるとの報告がある¹⁴⁾。

アポA IVは小腸で生成されたのちCMに乗り、血中に入る。そして、HDLにも移行する。アポA IVは食事の脂肪吸収に関与し、LPLやLCAT活性亢進作用もあると報告されている¹⁵⁾。げっ歯類では食欲、満腹中枢に関与し、抗酸化作用も見つかっている。最近、インスリン分泌を促進し糖代謝を改善すると報告¹⁶⁾や、多嚢胞卵巣症候群発症との関連性を示唆する報告もある¹⁷⁾。

アポA Vは肝で生成される微量アポ蛋白であり、ヒトでの血中濃度は114-258ng/mLである。肝でのVLDL合成や分泌に関与し、欠損にてLPL活性は低下しV型高脂血症が発症する。一方、アポA V遺伝子の過剰発現にて血清TG濃度は低下する^{1,18)}。

2) アポ蛋白Bの機能

アポB100は水に溶けにくいアポ蛋白である。主として肝で生成され肝由来のリポ蛋白であるVLDL, IDL, LDLの構造蛋白となる。肝細胞内でアポB100のN末端構造はミクロソームTG転送蛋白(MTP)に呼応してTGとの会合を介してVLDL形成に関与する。アポB100の主要な機能は細胞表面に存在するLDL受容体のリガンドとなり、細胞表面に存在するLDL受容体と結合することにより細胞内に取り込まれ、細胞内にcholを供給することである¹⁹⁾。このLDL受容体との結合部位は3,500残基周辺にあるため、3,500残基に遺伝子変異をもつfamilial defective of ApoB (FDB)として知られる遺伝性疾

患では高LDL-C血症が出現する。近年、アポB100の血中濃度測定が改めて冠動脈疾患発症のサロゲートマーカーとして注目されている^{20,21)}。また、アポB100の血中濃度はnon-HDLコレステロール値と良好な正の相関関係にある²²⁾。

アポB48は小腸で生成され、腸由来リポ蛋白のマーカーとなる。アポB100と同様に小腸細胞内でMTPの働きによりTGなどの脂質とともにCMを形成する。CMはリンパ管を經由して血中に入るが、アポB48はLDL受容体への結合ドメインをもたないため、CMは粒子中のアポEを介して肝を中心とした細胞表面に存在する様々なレムナント受容体やLDL受容体に結合し、細胞内に取り込まれ、異化を受ける。

3) アポ蛋白Cの機能

アポCのアイソフォームと性質は以前詳細に記述したのでそれを参照願いたい²³⁾。なかでもアポC IIはLPL活性化のためのコファクターとなり、CMやVLDLなどのTG-richリポ蛋白の代謝のため重要な働きをする。アポC IIの欠損あるいは低下症にてLPL活性は低下し、I型あるいはV型高脂血症が発症する。また、アポC IIの遺伝子多型は家族性複合型高脂血症の原因の一つとして数えられる。アポC IはC IIIとともにTG-richリポ蛋白の肝への取り込みを制限する。また、アポC Iは弱いながらもLCATを活性化する一方、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)を抑制する。最近のトピックの一つとしてC型肝炎ウイルスとの関連性²⁴⁾があげられる。アポC IIIはシアン酸の含有量にて3つのアイソフォームに分けられるが、アポC III₂が最もLPL活性抑制作用が強い。

4) アポ蛋白Eの機能

アポEは主として肝で生成されるが、脳や脂肪組織、単球にて生成される。アポEの特性としてLDL受容体や数々のレムナント受容体に強い親和性をもつ。また、アポEはヘパリンやヘパリン様物質であるヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)などに結合する性質をもつ。この作用によりアポE含有リポ蛋白は肝細胞表面に集められる。また、アポEはLPL, hepatic

trygliceride lipase (HTGL), LCATを活性化させる。そして、肝においてはVLDLの生成亢進やTG-richリポ蛋白の異化亢進、マクロファージに対してはNO生成亢進、IL-12やTNF- α の産生抑制、T細胞、平滑筋細胞の増殖阻止などの機能をもつ。

アイソフォームのうち、アポE2はLDL受容体に対する結合能が弱く、アポEの $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ といった対立遺伝子型のうち $\epsilon 2/\epsilon 2$ をもつものはレムナント粒子の肝での代謝が遅延する。ここに肥満や糖尿病、ストレス、ホルモン異常などが併存するとIII型高脂血症が発症する。III型高脂血症ではレムナント粒子からLDLへの転換も遅延しLDL-C濃度も低くなる。このようにアポEはTG-richリポ蛋白の代謝を促すが、奇妙なことにアポEの過剰発現はVLDLの生成を高める一方、異化を遅延させる²⁵⁾。 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ といった対立遺伝子型でみると、LDL-C濃度は $\epsilon 4$ をもつものが最も高く、 $\epsilon 2$ をもつものが最も低い。そして、アポE4を有するものでは頸動脈硬化症や冠動脈疾患発生頻度が高い。アポEが近年関心を集めているのは、肥満²⁶⁾やAlzheimer病^{27,28)}との関連性である。アポE4/4とアポE3/4のフェノタイプでは腹囲と体重が有意に大きいとの報告²⁹⁾やメタボリックシンドロームではアポ $\epsilon 4$ 保有者が多いとの報告がある³⁰⁾。一方、Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study³¹⁾ではアポEアイソフォームと関連してBMIの値はアポE4<アポE3<アポE2の順であった。アストロサイト、Schwann細胞、ミクログリアなど様々な脳細胞はアポEを産生し脳内のアポE濃度は肝について多い。そのためアポEの脳内での働きが想定されるが、とりわけ $\epsilon 4/\epsilon 4$ のゲノタイプをもつものではAlzheimer病の発生が多いといわれる。 $\epsilon 4$ は脳内出血の危険因子ともいわれる。

5) アポ蛋白(a)の機能

アポ(a)がもつクリングル4構造はプラスミノゲンと相同性を持ち、プラスミノゲンの線溶活性を競合的に障害する。そのため、Lp(a)の増加により血栓に陥りやすくなり、冠動脈疾患、

脳血栓などの血管病変発症がみられる³²⁾。一方、Lp(a)は炎症反応物質であり、炎症に呼応して増加する。そして、Lp(a)は障害された組織にcholを供給し、組織修復を助長する働きをもつ。最近ではLp(a)、アポ(a)の血管新生抑制作用、抗がん作用に関する研究も進み、長寿との関連性も注目されている³²⁾。

6) その他のアポ蛋白の機能

アポFはlipid transfer inhibitory protein (LTIP)としても知られ³³⁾、脂質のリポ蛋白間の行き来を制限する働きをもつ。アポFの血中濃度は $12.5 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD)と微量糖蛋白といえるが、HDL-CやアポA I濃度と正の相関関係にあり、高TG血症では低値を示す。

アポHは $\beta 2$ -glycoprotein Iとも呼ばれ、カルジオリピンと結合し血小板からのセロトニン放出を阻止し、ADP由来の血小板凝集を抑制する。実際、凝固因子Xaの生成阻害、凝固因子XIIaの活性化阻止、更にprotein Cの活性化阻止など血液凝固機能と関連する。アポHがもつ特殊ドメインの変異は抗リン脂質症候群の発症とも関与し³⁴⁾、流産や脂肪織炎との関連性が注目される。

アポJはclusterinとも呼ばれ、細胞からのchol汲み出しに関与するほか、細胞残骸の除去、アポトーシスの抑制などに関与する。また、アポE4同様にAlzheimer病との関連が報告されている³⁵⁾。

アポLは6つの遺伝子ファミリーがあり、ともにHDLに存在してcholの輸送、アポトーシス、オートファジーの制御に関与する。アポL1と疾病との関連性ではアフリカ眠り病、動脈硬化、脂質異常症、肥満、統合失調症、がん、慢性腎臓病などがあげられる³⁶⁾。

おわりに

以上、アポ蛋白について、最近の話題も含めて、総説した。リポ蛋白はタンカー同様に一種の輸送機関であり、油脂とともに種々の糖蛋白も輸送し、組織において様々な機能を発揮する。アポF以下のアポ蛋白は微量成分ではあるが、いずれのアポ蛋白も炎症、組織修復、アポトー

シス, 免疫, 認知機能, 血液凝固に至るまでの幅広い機能を有している。誌面の制限もあり、十分には書ききれなかったが、本稿をその窓口として活用いただきたい。

文献

- 1) Dominiczak MH, Caslake MJ: Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem* **48**: 498–515, 2011.
- 2) Cheung MC: Characterization of apolipoprotein A-containing lipoproteins. In: *Methods in Enzymology*, Vol 129, Plasma Lipoproteins, Part B (ed by Albers JJ, Segrest JP), p 130–145, Academic Press, Orlando, 1986.
- 3) Nordestgaard BG, et al: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* **31**(23): 2844–2853, 2010.
- 4) Zhao GJ, et al: The interaction of ApoA-I and ABCA1 triggers signal transduction pathways to mediate efflux of cellular lipids. *Mol Med* **18**(1): 149–158, 2012.
- 5) Besler C, et al: Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol Med* **4**(4): 251–268, 2012.
- 6) Segrest JP, et al: Structure and function of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipid* **11**: 105–115, 2000.
- 7) Sevugan Chetty P, et al: Apolipoprotein A-I helical structure and stability in discoidal high-density lipoprotein(HDL) particles by hydrogen exchange and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**(29): 11687–11692, 2012.
- 8) Huang R, et al: Trefoil model of apoA-I on spherical particles with experimental cross-links derived from human plasma HDL particles. *Nat Struct Mol Biol* **18**(4): 416–422, 2011.
- 9) 松永 彰: Apo A-1 異常. 高脂血症と動脈硬化(別冊医学の歩み)(馬淵 宏編), p 111–116, 医歯薬出版, 2002.
- 10) Nissen SE, et al: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* **290**(17): 2292–2300, 2003.
- 11) Getz GS, Reardon CA: Apolipoprotein A-I and A-I mimetic peptides: a role in atherosclerosis. *J Inflamm Res* **4**: 83–92, 2011.
- 12) Tada N, et al: Identification and characterization of mixed disulphide complexes of E apoprotein in high density lipoprotein of subjects with acute alcoholic hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* **90**(1): 297–304, 1979.
- 13) Perdomo G, Dong HH: Apolipoprotein D in lipid metabolism and its functional implication in atherosclerosis and aging. *Aging (Albany NY)* **1**(1): 17–27, 2009.
- 14) Perdomo G, et al: A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. *J Lipid Res* **51**(6): 1298–1311, 2010.
- 15) Weinberg RB: Apolipoprotein A-IV polymorphisms and diet-gene interactions. *Opin Lipidol* **13**: 125–134, 2002.
- 16) Wang F, et al: Apolipoprotein A-IV improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**(24): 9641–9646, 2012.
- 17) Kim YS, et al: Apolipoprotein A-IV as a novel gene associated with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med* **31**(3): 707–716, 2013.
- 18) Pennacchio LA, et al: An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* **294**(5540): 169–173, 2001.
- 19) Brown MS, et al: Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* **212**(4495): 628–635, 1981.
- 20) Chan DC, Watts GF: Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* **99**: 277–287, 2006.
- 21) Jacobson TA: Opening a new lipid “Apo-theary”: Incorporating apolipoproteins as potential risk factors and treatment targets to reduce cardiovascular risk. *Mayo Clin Proc* **86**(8): 762–780, 2011.
- 22) Hermans MP, et al: Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B₁₀₀ measurement in

- diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol*, 2011. Published online 2011 February 28. doi: 10.1186/1475-2840-10-20.
- 23) 多田紀夫：アポ蛋白アイソフォームと代謝・アポ C. 脂質の科学(中村治雄編), p104-117, 朝倉書店, 1990.
 - 24) Meunier J-C, et al: Apolipoprotein C1 association with hepatitis C virus. *J Virol* **82**(19): 9647-9656, 2006.
 - 25) Mahley RW, et al: Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* **50**(Suppl): S183-S188, 2009.
 - 26) Kypreos KE, et al: Mechanisms of obesity and related pathologies: role of apolipoprotein E in the development of obesity. *FEBS J* **276**(20): 5720-5728, 2009.
 - 27) Reitz C: Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep* **15**(3): 307, 2013.
 - 28) Liu CC, et al: Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* **9**(2): 106-118, 2013.
 - 29) Oh JY, Barrett-Connor E: Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study. *Clin Genet* **60**: 132-137, 2001.
 - 30) Sima A, et al: Apolipoprotein E polymorphism—a risk factor for metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* **45**: 1149-1153, 2007.
 - 31) Volcik KA, et al: Apolipoprotein E polymorphisms predict low density lipoprotein cholesterol levels and carotid artery wall thickness but not incident coronary heart disease in 12,491 ARIC study participants. *Am J Epidemiol* **164**: 342-348, 2006.
 - 32) Wu JH: Lipoprotein(a) in vascular disease, cancer and longevity. *Chang Gung Med J* **34**: 555-564, 2011.
 - 33) Kujiraoka T, et al: Clinical significance of plasma apolipoprotein F in Japanese healthy and hypertriglyceridemic subjects. *J Atheroscler Thromb*, 2013. [Epub ahead of print]
 - 34) de Groot PG, Urbanus RT: The significance of autoantibodies against $\beta 2$ -glycoprotein I. *Blood* **120**(2): 266-274, 2012.
 - 35) Schrijvers EM, et al: Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease. *JAMA* **305**(13): 1322-1326, 2011.
 - 36) Hu CA, et al: Human apolipoprotein L1(ApoL1) in cancer and chronic kidney disease. *FEBS Lett* **586**(7): 947-955, 2012.



《総説》

寿命と食事

多田 紀夫¹⁾ 伊藤公美恵¹⁾ 内海 有香²⁾

I. はじめに

かつて信長が好んで舞った謡曲「敦盛」の一節に「人間(じんかん)50年、下天の内を比ぶれば、夢幻のごとくなり」とあるが、信長の時代では日本人の寿命は実際50歳に達していなかった。信頼に足る日本人平均寿命(平均余命)の成績が出されたのは1891~1898年(明治24~31年)のことであり、この調査では男性の平均寿命は42.8歳、女性は44.3歳であった。男女共の平均寿命が50歳を超えたのは戦後の1947年(昭和22年)からであり、男性50.1歳、女性54.0歳であった。ところが、2007年(平成19年)の調査による日本人の平均寿命は男性79.2歳、女性86.0歳と、この60年間に我が国民の平均寿命は男女ともに約30歳も増加したことになる。平均寿命には幼児など若年者死亡のありようが大きな影響を示すことから、これは単に幼児や学童死亡数の減少を反映しているのではないかと考える向きもある。ところが、東京オリンピック前年の1963年、日本中を探しても153名しかいなかった100歳を超える高齢者(百寿者)も1997年には8,491名、2010年には44,449名を数える。このように我が国民の平均寿命だけではなく、最長寿命も延びているのである。都道府県で10万人対にて表した百寿者数が多いのは、島根県、沖縄県、高知県であり、この数は押し並べて西日本が東日本の諸県より大きい(図1)。このことは、最大寿命にも食生活を含めた生活環境の影響の大きさが推察される。

長寿現象とは加齢がもたらす機能喪失や疾病との対決とも捉えられ、いかに健やかに生きるかがその主題となる。生体としての内部環境では、過酸化、糖化などが促進する遺伝子の機能不全、そして生成された蛋白の機能不全、ならびに細胞反応性の低下、アポトーシス、再生機能の低下などが複雑に絡まり、組織や器官の機能低下がおこり、退行あるいは過形成を伴った疾病発症が結果として生じる¹⁾。そして、表1にあげた、いわゆるエイ

ジング現象を出現させるとともに、身体の機能不全の進行とともに生命予後を悪化へと導く。

II. 長寿の要因は

住民の平均寿命の伸びは、我が国だけではなく、最近の先進工業国に見られる共通の現象である。寿命が延びた理由としてVijgらは1970年以前では食料供給の充実や公衆衛生の整備、抗生物質の活用をあげ、1970年以降ではこれらと異なる要因が関与し、その要因として予防医学の発展、生活様式の変化、降圧薬、スタチンなどの常用、心臓ペースメーカー、人工呼吸器などの延命技術の進歩をあげている。胃腸造設なども含むNST活動の活性化も追加されると思われる。実際、加齢現象を制御してその進行を遅延させなくとも、先進工業国においては主となる疾病死亡率を減少させることで寿命を延長させることはある程度可能となる。一方、かくして全ての年齢層の健康状態は増進したとしても、加齢現象がもたらす細胞障害が改善させられたわけでもない。

III. これまでの長寿への試み

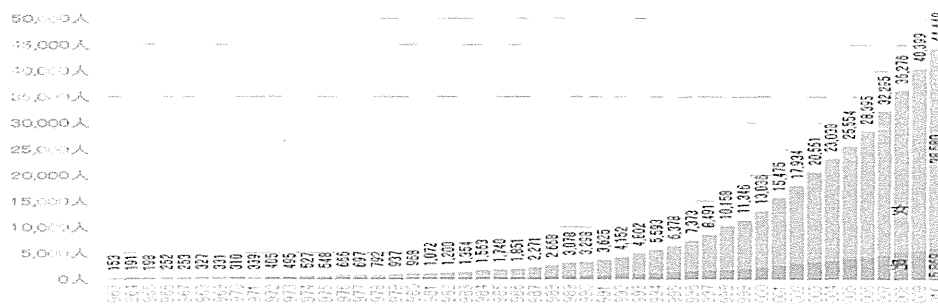
1713年、江戸中期に貝原益軒によって書かれた「養生訓」には「外物を用いて元気の養分となる飲食などを控えるために、食べ過ぎなければ、生まれつきの内なる元気を養って、生命が長く天寿をたもつが、これをすごせば、内なる元気が外物の養分(気)に負けて病になる」と書かれている。また「食事は腹八分がよくて、腹一杯食べてはいけない。酒食とも一定量を定めて、限度を超えてはいけない。養生の道は、病にかからないときに慎むことである。病気になってから薬を使い、針や灸をもって病を攻めるのは養生の末である」とも書かれ、予防医学の重要性と節食の重要性が貫かれている。この「養生訓」の内容に大きな影響を及ぼしたと考えられるチベット医学では健康を得る方法として、「胃の1/3は食物で満たす、胃の1/3は水分で満たす、そして残りの胃1/3は空けたままとすること」が推奨され、ヨガ教書であるGheranda Samhitaには「胃の1/2は食物で満たす、胃の1/4は水で満たす、そして残りの胃の1/4は空けたままとす」と書かれてい

¹⁾東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 代謝・栄養内科学

²⁾城西大学大学院 薬学研究科医療栄養学専攻

寿命と食事

百歳以上高齢者数の年次推移



都道府県別の百歳以上高齢者数(2010年)

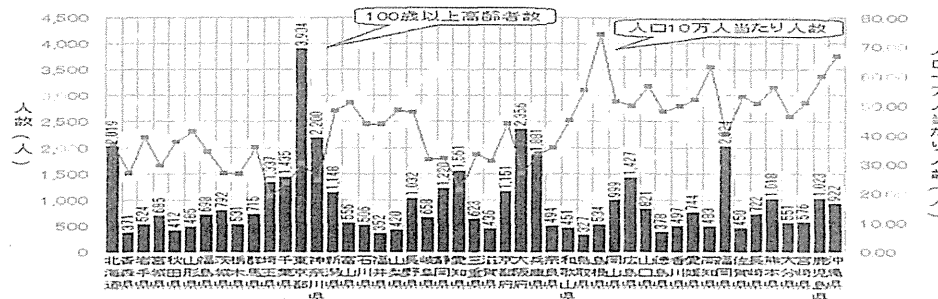


図1 我が国の百寿者数の年次変化と県ごとの分布

(注)9月15日時点の年齢で計上(2008年度までは9月30日時点)。9月1日現在。住民基本台帳による都道府県等からの報告数。2010年総人口対比は総務省統計局「平成21年10月1日現在人口推計」による。(資料)厚生労働省「百歳高齢者に対する祝状及び記念品の贈呈について」(「社会実情データ図録」<http://www2.ttcn.ne.jp/honkawa/1163.html> から引用)

表1 加齢(エイジング)現象

1)全身に起こる変化	2)循環器系に起こる変化
・がん、過形成	・心機能低下
・体脂肪の増加	・動脈硬化
・皮膚/表皮の形態変化	3)ホルモン・内分泌系に起こる変化
・骨粗鬆症	・甲状腺機能低下
・先天性免疫能低下	・GH、DHEA、テストステロン、IGFの低下
・炎症増強	・ゴナドトロピン、インスリン増加
・易感染性	4)脳・神経・運動系に起こる変化
・ゲノムの不安定化	・睡眠機能の異常
・高分子物質の凝集	・記憶、学習能力低下
・ミトコンドリア機能低下	・視力低下
・アポトーシス、体細胞の老化	・脱ミエリン化
	・筋肉量の低下

るという。

Kagawaらの調査²⁾からは、1978年以前の沖縄では、本土の日本人に比べて成人の総摂取エネルギーは17%少なく、子供の総摂取エネルギーは36%少なく、心血管病とがんによる死亡率は31~41%低かったことが報告されている。かくして5年ごとの我が国の調査にて、1985年まで都道府県別の平均寿命ランキングで男女とも1位を

誇っていた沖縄県は、女性は依然1位の座を保持しているものの、男性では1990年においてランキング5位、2000年には26位、2005年には26位に急激な低下を示した。このほど報告された各県ごとの年齢調整死亡率をみても1980年には男女ともに全国1の低死亡率を誇っていた沖縄県は2010年では男性27位、女性14位となっている。何が沖縄をして寿命を削ったか?戦後、沖縄は真っ

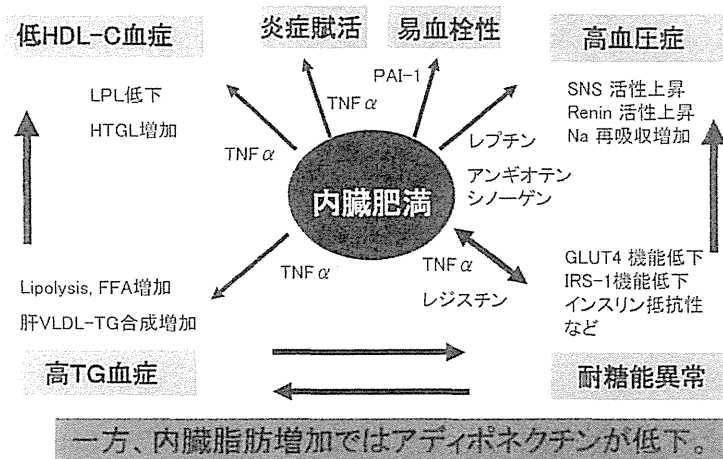


図2 メタボリック・シンドロームの病態
 TG: トリグリセライド, VLDL-TG: 超低比重リポタンパク中のトリグリセライド, HDL-C: 高比重リポタンパク中のコレステロール, TNF α : 腫瘍壊死因子 α , PAI-1: plasminogen activated inhibitor 1, LPL: リポタンパク・リパーゼ, HTGL: 肝性トリグリセライド・リパーゼ, FFA: 遊離脂肪酸, lipolysis: 脂肪分解, SNS: 交感神経系

先に生活様式の欧米化に見舞われた県である。アルコールも安く入手できた。かつての沖縄食、すなわち主菜ではチャンプルをはじめとし、かつおや昆布、豚肉などの出汁で味付けをしたもの、ナーベラーという大根やヘチマなど水の多い野菜を味噌やだし汁で炊いたもの、そして沖縄豆腐や野菜を豊富に使用した料理。副菜では昆布やワカメ、メカブなどの海藻、また具が多い味噌汁など野菜、海藻類を高頻度に摂取する食習慣³⁾は次第と見られなくなり、20歳以後の急速な体重増加が出現し、2005年の報告では沖縄県の40歳以上男女では肥満の割合が全国の2倍であることが指摘されている。かつ、メタボリックシンドロームの発生率も全国水準をはるかに凌駕していることが指摘されている⁴⁾。一方、平均寿命ランキングで1990年以降1位を堅持している長野県は1965年ごろまでの脳血管障害による死亡率の高さを返上すべく、県をあげての徹底的な減塩と野菜摂取促進のキャンペーンがはられた。このほど発表された2010年の各県ごとの年齢調整死亡率においても長野県では男女ともに一番の低い死亡率(男性477.3人、女性248.8人、全国平均男性544.3人、女性274.9人、それぞれ人口10万人あたり)となっている。こうした状況からは減塩、減量、野菜や海藻摂取促進が長寿を達成するための要点であることが浮かんでくる。

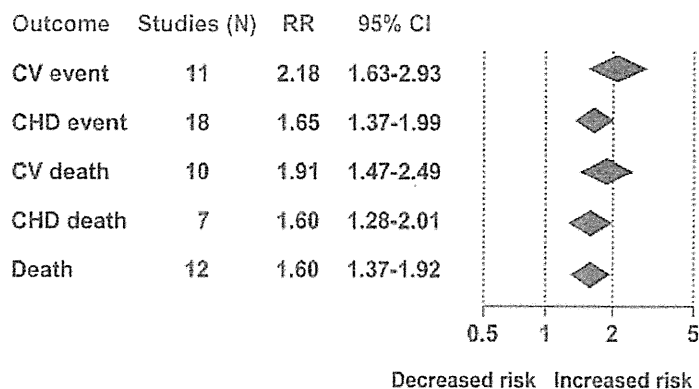
IV. メタボリックシンドロームの是正と食事

幼児期の急性腸炎、青年期の結核など感染症が死因として重きをなしていた時代では、少ない糖質摂取量においても適切な血糖値を維持し、免疫賦活状態を保持できる体質を持つものは無事に小児期、思春期を生き延び、こうした形質を次世代に繋げてきた。少量の食物にて容易に体力を保持できる形質は効率のよいエンジンを持っ

た車と同じで、少ない栄養を効率的に用いることのできる遺伝子、いわゆる節約遺伝子を残していった。インスリン抵抗性も見方を変えれば、少ない糖質摂取量で血糖を維持する機構の1つである。生物が発生して以来、長い飢餓の時代を通じ、栄養不良による抵抗力低下から生じる感染症から身を守る戦略の1つであった可能性があり、こうした機能を容易に発現できる形質を獲得した人種が飽食の時代を迎えて、過食、寡動を発症病理の上流とするメタボリックシンドロームが国民をあげての問題点として捉えられるようになった。

かつてはコスメティックな問題として把握されていた脂肪組織からレプチン、アンジオテンシノーゲン、レジスチン、TNF α 、PAI-1、アディポネクチンなどアディポサイトカインと呼ばれる様々な生活活性物質の分泌が同定され、メタボリックシンドロームは、こうした機能を持つ脂肪組織の増加、とりわけ内臓脂肪の増加と血圧上昇、高トリグリセライド(TG)血症や低HDL-C血症、糖尿病の予備軍である耐糖能異常(インスリン抵抗性)などがそれぞれ因果関係をもって集簇し、易感染性や血栓傾向も発現する病態と認識される(図2)。そして、こうした徴候は、折り重なって合併することで心血管病発症、ならびに心血管病による死亡を高頻度に発生することから(図3)、その早期発見と治療に向けた試みが世界的に注目を集めている⁵⁻⁷⁾。

脂肪細胞からのこのようなアディポサイトカイン分泌は、脂肪細胞にとって過食に対する拒否反応であるとも捉えられる。すなわち、レプチンは交感神経を活性化させ、エネルギー消費を増強するし、脳視床下部の満腹中枢をインスリンと共に刺激し、食欲を制御することで脂肪細胞そのものに過剰な脂肪の蓄積を抑制する。TNF α の分泌はインスリン抵抗性を惹起し、脂肪細胞内への糖



CHD = coronary heart disease;
CV = cardiovascular.

Gami AS, et al: J Am Coll Cardiol 2007;49:403-14

図3 メタボリックシンドロームと心血管イベント
CHD: 冠動脈疾患, CV: 心血管病, RR: 相対リスク

表2 摂取エネルギー制限(calorie restriction)の効用

1. フリーラディカルから組織を守る
2. トリヨードサイロニンを減らし, 交感神経の活性を和らげる
3. 炎症性サイトカインを減らし, コルチゾールを増加
4. 免疫系への加齢変化を軽減
5. HSP70 や神経賦活物質を増加
6. たんぱく同化ホルモン, 成長因子を抑制し, 癌発生を抑制
7. DNA 修復を亢進
8. 老廃物を排出
9. ストレスに対し抵抗力をつける
10. 寿命を延ばす

(Fontana L, Klein S: Aging, adiposity, and calorie restriction. JAMA, 2007 から引用)

の取り込みを抑える。一方, TNF α はリポタンパクリパーゼの活性を抑制し, TG の分解を抑えることで脂肪酸の生成を抑え, 脂肪細胞への脂肪酸の集簇を減らす。アンジオテンシノーゲンやレプチンなどによるレシチン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進は血管収縮増強を介してインスリン抵抗性を増強させる。

V. メタボリックシンドロームの対極としての節食

1935年, McKay らは⁹⁾げっ歯類に節食(摂取エネルギー制限)をしたところ最大寿命が延長することを見出した。ここでの節食とは, 通常食から30~60%摂取量を低下させることをいい, 飢餓や栄養失調を伴わない程度の摂食制限のことを指す。節食により最大寿命が増加する現象はげっ歯類だけではなく, 酵母, 線虫, ハエ, クモなどの無脊椎動物においてもみられ^{9,10)}, 節食が引き起こすシグナル伝達系に silent information regulator 2(Sir2) と呼ばれる遺伝子が関与していることが多くの成績により指摘されている。脊椎動物において Sir2 に相当する遺伝

子は SIRT1 であり, SIRT1 由来蛋白であるサーツイン(sirtuin)は DNA 修復やゲノム安定性にかかわるデアセチラーゼである。サーツインは eNOS に結合し, NO 産生を増やし, 血管の老化を抑制する作用を持ち, 核内レセプターである LXR α を活性化し, マクロファージからのコレステロール汲みだしを増加する作用もある。また, 神経細胞変性を抑制し, シナプス強度と記憶形成を高めて脳高次機能の活性化に働く。肝臓では peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) の補酵素である PGC-1 α を介して糖の新生を促し, 膵臓では uncoupling protein 2(UCP2)を抑制し, forkhead transcriptional factor (FOXO)を活性化しインスリン分泌を高め, 腸管においては β カテキンを低下し, 発がんを抑制する作用などの生理作用を持つことが報告される^{11,12)}。節食にはサーツインの作用も含め, 表2に示す様々な作用があり¹³⁾, エネルギー摂取や脂肪蓄積を制限することがインスリン感受性を高め, 炎症惹起性や酸化ストレスを軽減する。摂取エネルギー制限は脂肪蓄積を減らし, 慢性疾患の発症

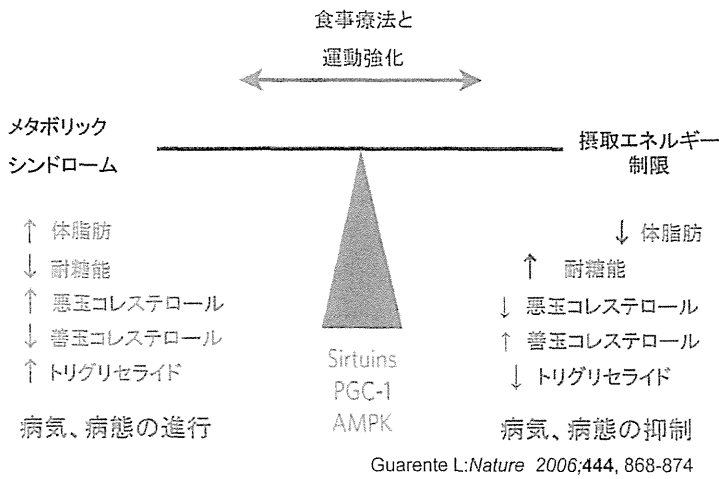


図4 メタボリックシンドロームと摂取エネルギー制限は同じスペクトラムの上で対峙している

遅延、2次老化を抑制するだけでなく、内因性の老化も抑えるため平均寿命を延ばすのみでなく最大寿命も延長するのに対し、耐久運動では延長するのは平均寿命のみである⁹⁾。実際、げっ歯類では摂取エネルギーを制限することで酸化ストレスが軽減し、悪性リンパ腫、乳がん、前立腺がんなどの悪性腫瘍、腎症、白内障の発症が遅延し、糖尿病、高血圧、脂質異常症の発症も遅延する⁹⁾。

いふならば、メタボリックシンドロームと摂取エネルギー制限とは同じスペクトラムの上で対峙している現象(図4)として捉えられ¹⁴⁾、摂食制限下では生体は再生を停止し、ホルモン活性を調節し、免疫系への加齢変化を軽減し臓器保護に努め長く使うような方向に代謝を変化する。一方、ブドウ糖などの過剰摂取においては、解糖系は充進しNADHは蓄積し、advanced glucose endproduct (AGE)の増加、酸化ストレスの充進、NF-κBの増加により、メタボリックシンドロームの発症を惹起し、寿命の短縮が生じる。

VI. 節食の実践

節食がほかの動物と同様にヒトにおいても内因性寿命を延ばし、実際的に最大寿命を延ばすか否かを共に生きて観察し、それを証明するには困難が伴う。寿命の程度を表す明確な生物学的指標がないこともこの困難さを助長している。正常者を対象に長期にわたり標準摂取量の30~60%にも及ぶ摂取制限を年余にわたり強いランダム化コントロール対比較臨床試験(RCT)は組みにくい。

ただ、摂取エネルギー量が低かったかつての沖縄県と本土と比較するような疫学的報告²⁾は、節食がヒトの寿命を延ばす可能性を支持している。アリゾナの第2生活圏で約2年間の実験生活を送った8名の男女では、予期

せぬ出来事として18カ月にわたる食料不足に見舞われ30%程度の摂取制限を余儀なくされた、結果として、体重、血圧、空腹時血糖、インスリン、血清コレステロール、トリヨードサイロニン、白血球数の低下が観察されている¹⁵⁾。実際、リスザルを対象に摂取エネルギー制限をした試験では、肥満の解消と共に耐糖能異常も解消され、老化の進行において問題となるサルコペニアの進行も抑制され、Tリンパ球機能は向上され、脳皮質下の灰白質量は確保されていた^{16,17)}。しかし、サルを対象としたこうした試験でも実際最大寿命が延長するか否かの検証にはまだ10余年の年月が必要となる。

先に述べたように何をもって長寿の健康指標とするかの明確な答えはないが、その指標として体温、血清インスリンやdehydroxy-epi-androsterone (DHEAS)濃度などが想定されている¹⁸⁾。511名の男女から48名(男性50歳、女性45歳未満)を抽出し、対象をコントロール食(体重維持食, n=12)、摂取エネルギー制限食(25%の制限: n=12)、摂取エネルギー制限食+運動(n=12)、超摂取エネルギー制限食(890 kcal/日, n=12)の4群に分け6カ月追跡した試験¹⁹⁾ではすべての介入グループで空腹時インスリンが有意に低下(n<0.01)したが、血糖、DHEASはいずれの群でも変わらなかった。一方、体温は摂取エネルギー制限食、摂取エネルギー制限食+運動、超摂取エネルギー制限食群で低下、タンパクカルボニール濃度は変わらなかったが、DNA損傷(comet assay)は摂取エネルギー制限食、摂取エネルギー制限食+運動、超摂取エネルギー制限食群で有意に低下(n<0.05)したという結果が得られた。このことはヒトでも、一定期間、摂取エネルギー制限を加えると、長寿を示す2つの生物指標(空腹時インスリン値、体温)が低下したことを示している。

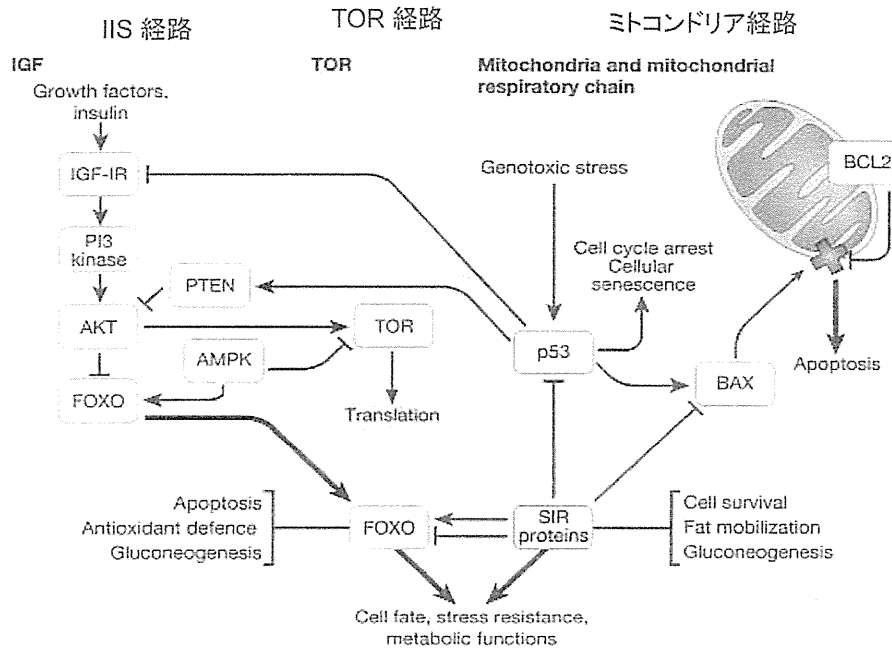


図5 3つの加齢促進経路と相互作用

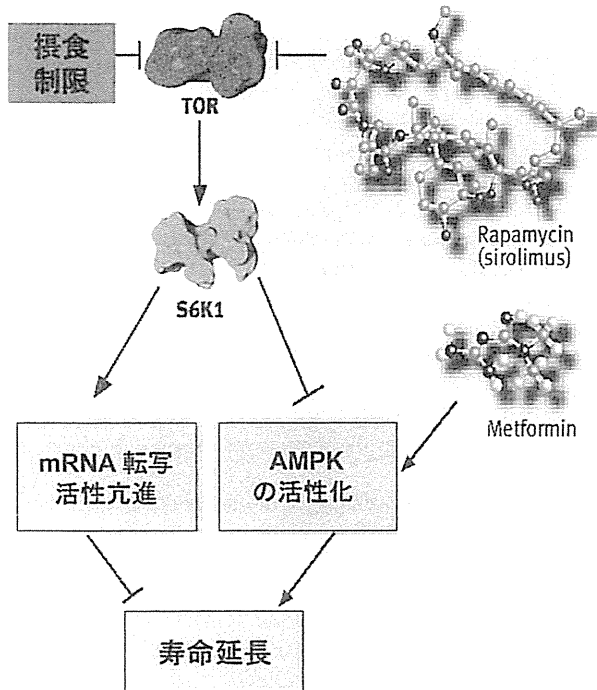
加齢現象の進行に関与する主たる3つの経路、インスリン/インスリン様成長因子シグナル伝達経路(IIS 伝達経路)、TOR 経路、ミトコンドリア経路について示す。これらの複雑なネットワークの中、AMPK といったエネルギーセンサーが車輪の中心となっている。これら加齢促進機能は種族を超えて保持されていることに驚かされるが、一方、種族の中で潜在的相違点があることも留意しておかねばならない。たとえばげっ歯類では蛋白制限をしなくとも節食がIGF-1を低下するが、ヒトでは蛋白摂取制限を共に行わないとIGF-1は低下しない。また、多くの場合、ミトコンドリアの呼吸鎖の欠損は致死的であるが、線虫や酵母では寿命の延長に繋がる。哺乳類で、ミトコンドリアはシグナル由来性のアポトーシスに重要な役割をなし、これは細胞のタイプにより加齢現象を進めたり遅らせたりする。FOXOとサーツイン蛋白ファミリーもエイジングの中で、長寿との関連で重要である。サーツインはFOXOを活性化したり、抑制したりすることができる。たとえば、哺乳類ではSIRT1はアポトーシス発現をFOXO抑制を介して鈍らせるし、BAX活性化抑制を介しても鈍らせることができる。そして、チトクロームCなどの可溶性アポトーシス惹起性因子をミトコンドリアから細胞質ゾル中に分泌させる。

FOXO: forkhead transcriptional factor, AMPK: AMP-activated protein kinase, BAX: BCL2-associated X protein (Vijg J, Campisi J, Nature, 2008; 454: 1065-1071 から引用)

VII. 節食と長寿を結ぶメカニズム

食事は加齢(エイジング)に様々な経路をもって関与するが^{1, 13, 16, 20)}、エイジングそのものは大きく3つの経路で生体代謝に影響を及ぼしている¹⁾。すなわちインスリン/インスリン様成長因子1(IGF-1)シグナル伝達経路(IIS 経路)、target of rapamycin(TOR)経路、ミトコンドリアならびに呼吸、酸化に関連する経路(ミトコンドリア経路)である(図5)。これら3つの経路を阻害することや機能低下が発生する遺伝子異常の発現にて生体の寿命は逆に延長する。そして、節食もこれらのシグナル伝達経路を抑制する。

インスリンやIGF-1などの成長因子が生体反応を高め、加齢現象を導くことは理解されやすい。セリンスレオニンキナーゼの一種であるTORは節食により抑制される²¹⁾。その下流にあるS6 kinase(S6K)の活性を阻害しても寿命が延びることが酵母、ハエ、線虫、そしてげっ歯類などで明らかとされている。S6KはmRNA転写活性を亢進し、AMPキナーゼ活性を阻害する(図6)。TOR経路を標的とするラパマイシンやメトフォルミンなどの薬物はマウス寿命を延長することも明らかにされている²²⁾。ミトコンドリア経路に関して、長期にわたる節食が蛋白、脂肪、DNAにかかる経年的過酸化障害の蓄積を軽減することが報告されている²³⁾。しかし、動物実験でも抗酸化



Adapted from *N Engl J Med* 2009;361:2669-70

図6 TOR 経路と節食制限との関係

TOR: target of rapamycin, S6K1: S6 kinase 1, mRNA: messenger RNA, AMPK: AMP-activated protein kinase

物質の摂取が必ずしも寿命を延長していないし、ヒトを対象としたRCTで抗酸化物質が冠動脈疾患や悪性疾患の発症を抑制しているという成績も現在のところ確認されていない^{24, 25)}。

こうしたことに加え、節食が神経内分泌機能への適応を介してアンチエイジングに働くことも重要視されている。甲状腺ホルモンやカテコラミンなどの熱エネルギー発生に関するホルモンを制御すること、テストステロン、エストラジオール、インスリンといった同化ホルモンを制御すること、グルココルチコイド、アディポネクチン、グレリンなどの炎症性ホルモンを惹起させることは節食のエイジング抑制効果に関与する¹⁶⁾。

VIII. おわりに

1977年発行のMcGovern Reportにも記述されたように、極東の島国に住む日本人の食事が冠動脈疾患発症を抑制する効用があることが注目され、長寿国日本を支える要件であることに興味注がれている。生活習慣病としてのメタボリックシンドロームの世界的な蔓延の中で、各人の食事内容に関心を持ち、食生活を変革することがCAD発症1次、2次予防の達成のために最も有効な手段であるという認識の重要性が提唱されている。いか

なる食生活、そして食事内容を維持してゆくかが問われ、我が国の食事(The Japan Diet)²⁶⁾は有用な情報を投げかけている。

日本では医食同源、薬食一如という言葉で語られるように、古くから健康法・医療としての食文化、ならびに粗食を重んじる精神風土があったといえる。日本人には、宗教的な意味合いもあり、もともと獣脂を摂る食文化がなかったことに加えて、海に囲まれた島国であるという環境からもn-3脂肪酸の摂取、海藻も含めた穀物や野菜由来の食物繊維摂取の多い食内容を維持してきた国民であった。

現在のところ、CAD予防のために有効な手段は少なくとも次の3つの取り組みが有効であることを示している^{27, 28)}。すなわち、(1)飽和脂肪酸やトランス脂肪酸を避け、不飽和脂肪酸に交換すること、(2)魚由来、あるいは魚油由来、植物由来のn-3脂肪酸を多く摂取すること、(3)野菜、ナッツ、穀物由来の食物繊維の摂取に努め、精製度の高い穀物摂取を減らすことである。

今回、これらに加えて加齢現象がもたらす細胞障害を改善する作用を兼ね備えた節食の重要性²⁹⁾を改めて提起したが、必ずしも節食がほかの動物で見られた効果をヒトでは示さない事象もあること¹⁷⁾、BMIの低い対象に行った節食が易感染症をはじめ貧血、筋力低下、不整脈、めまい、うつなどを誘発することも報告されている¹³⁾、BMIと寿命との関係はJカーブをなしており、メタボリックシンドロームの対極として節食があることを認識して対象を選び、しっかりとメデイカルチェックのもとで節食を実践することを推奨する。

本稿は第9回大連合大会において2011年10月28日に特別講演させて頂いた「寿命と節食」をもとに総説したものです。

引用文献

- 1) Vijg J, Campisi J: Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454: 1065-1071 (2008)
- 2) Kagawa Y: Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev Med*, 7: 205-217 (1978)
- 3) Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M: The Okinawan Diet: Health Implications of a low-calorie, nutrition-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr*, 28: 500S-516S (2009)
- 4) 島袋充生: 沖縄26ショックとメタボリックシンドローム対策. *Pharma Medica*, 27: 67-72 (2009)
- 5) Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 49: 403-414 (2007)

- 6) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity: Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120: 1640–1645 (2009)
- 7) 多田紀夫：メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の治療。成人病と生活習慣病, 40: 491–496 (2010)
- 8) McKay CM, Rowell MF, Maynard LA: The effect of retarded growth upon the length of the lifespan and ultimate body size. *J Nutr*, 10: 63–79 (1935)
- 9) Weindruch R, Sohal RS: Caloric intake and aging. *N Engl J Med*, 337: 986–994 (1997)
- 10) Mehta LH, Roth GS: Caloric restriction and longevity: the science and the ascetic experience. *Ann N Y Acad Sci*, 1172: 28–33 (2009)
- 11) Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R: Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 460: 587–91 (2009)
- 12) Gao J, Wang WY, Mao YW, Gräff J, Guan JS, Pan L, Mak G, Kim D, Su SC, Tsai LH: A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*, 466: 1105–1109 (2010)
- 13) Fontana L, Klein S: Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*, 297: 986–994 (2007)
- 14) Guarente L: Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature*, 444: 868–874 (2006)
- 15) Walford RL, Harris SB, Gunion MW: The calorically restricted low-fat nutrient-dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol, and blood pressure in humans. *Pro Natl Acad Sci USA*, 89: 11533–11537 (1992)
- 16) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325: 201–204 (2009)
- 17) Omodei D, Fontana L: Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett*, 585: 1537–1542 (2011)
- 18) Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, Muller D, Metter EJ: Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science*, 297: 811 (2002)
- 19) Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, Martin CK, Volaufova J, Most MM, Greenway FL, Smith SR, Deutsch WA, Williamson DA, Ravussin E; Pennington CALERIE Team: Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295: 1539–1548 (2006)
- 20) Roberts SB, Rosenberg I: Nutrition and aging: Changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev*, 86: 651–667 (2006)
- 21) Kapahi P, Vijg J: Aging—lost in translation? *N Engl J Med*, 361: 2669–2670 (2009)
- 22) Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 460: 392–395 (2009)
- 23) Sohal RS, Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science*, 23: 59–63 (1996)
- 24) Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL: Antioxidants in cardiovascular health and disease: Key lessons from epidemiologic studies. *Am J Cardiol*, 101: 75D–86D (2008)
- 25) Gann PH: Randomized trials of antioxidant supplementation for cancer prevention: first bias, now chance—next, cause. *JAMA*, 301: 102–103 (2009)
- 26) Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, Sasaki J: Japanese Dietary Lifestyle and Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb*, 18: 723–734 (2011)
- 27) Hu FB, Willet W: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 288: 2569–2578 (2002)
- 28) Lichtenstein AH: Trans fatty acids, plasma lipid levels, and risk of developing cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 95: 2588–2590 (1997)
- 29) Sung MM, Dyck JR: Age-related cardiovascular disease and the beneficial effects of calorie restriction. *Heart Fail Rev*, DOI 10.1007/s10741-011-9293-8 (2011)

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
研究報告書

日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究

多田班研究分担者 吉田 博（東京慈恵会医科大学）

研究要旨（日本人の食事と血清コレステロール値、LDLコレステロール値との関連性を解き明かす文献レビュー）

「日本人の食事摂取基準」は、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、Dietary Reference Intakes の概念に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を策定している。それに資するものとして、本稿では高コレステロール（LDL コレステロール）血症発症予防、重症化予防の観点から血清コレステロール、LDL コレステロールと食事との関係を連結するリサーチクエスチョン（RQ）を掲げ、その解決を得るための文献検索を行い、得られた文献をピアレビューした軌跡を紹介する。

研究分担者氏名・職名

吉田 博・東京慈恵会医科大学附属柏病院
臨床検査医学教授

研究協力者

伊藤 公美恵（東京慈恵会医科大学）

A. 研究目的

「日本人の食事摂取基準」はDietary Reference Intakesの概念に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を策定している。これに加え、総体としての食事内容の生活習慣病や動脈硬化性疾患発症に及ぼす予防や重症化予防効果についてこれまで報告された文献のレビューを通じ、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準（以下、基準という）の策定に資する基礎データをを得ることを目的とする。ここでは脂質異常症の範疇の中でも高コレステロール血症、高LDLコレステロール（LDL-C）血症を標的とし、血清コレステロール値、LDL-C値に関する摂取エネルギーと各栄養素の影響を観察した文献レビューを行った。

B. 研究方法

血清コレステロール値、LDL-C 値に関する

RQ を用意し、文献検索を行い、取得文献の reference から文献を引き、収集した文献をレビューした。

なお、ここで用いた RQ を示す。

RQ1：高脂肪食と高コレステロール血症との関係

RQ2：飽和脂肪酸、食事、高コレステロール血症との関係

RQ3：多価不飽和脂肪酸、食事、コレステロール低下との関係

RQ4：高カロリー食（高エネルギー食）、高コレステロール血症との関係

RQ05: カロリー制限(エネルギー制限)、コレステロール低下との関係

RQ6:食事コレステロール、高コレステロール血症との関係

RQ7：たまご摂取と高コレステロール血症との関係

RQ8：コレステロール制限食、コレステロール低下との関係

RQ9：コレステロール低下（cholesterol lowering）、食事療法（diet therapy）、動脈硬化（Atherosclerosis） or 冠動脈疾患

(Coronary Heart disease) or 脳卒中 (Stroke) との関係

以下、具体的な文献検索方略を示す。

レビューした文献の対象

1. ランダム化比較試験
2. 前向きコホート試験
3. 1, 2 で少ないようであれば、横断研究もしくはレトロスペクティブ研究

研究対象

1. 日本人もしくはアジア人
2. 1 が少ないようであれば人種は不問

アウトカムの検索で使用したキーワード

1) 高コレステロール血症 (hypercholesterolemia)

Research Question (RQ) 1, 2, 4, 6, 7 で使用

2) 血清コレステロール低下 (cholesterol lowering; cholesterol lower; cholesterol)

RQ3, 5, 8, 9で使用

高コレステロールの発症・血清コレステロール低下に関与することが予想される因子(Intervention・Exposure)で使用したキーワード

- 1) RQ1 高脂肪食 diet; high-fat; high-fat diet; dietary fats
- 2) RQ2 飽和脂肪酸, 食事 fatty acids; diet; fatty acids, saturated

3) RQ3 多価不飽和脂肪酸, 食事 fatty acids, unsaturated; diet

4) RQ4 高カロリー食 (高エネルギー食) high-calorie diet; high-calorie food; high-energy diet; high-energy food; high calorie; high energy

5) RQ5 カロリー制限 (エネルギー制限) caloric restriction; energy restriction

6) RQ6 食事コレステロール量 cholesterol, dietary; cholesterol content

7) RQ7 たまご摂取 eggs

8) RQ8 コレステロール制限食 cholesterol restriction; cholesterol, dietary; cholesterol, dietary AND restriction

9) RQ9 食事療法, 動脈硬化 or 冠動脈疾患 or 脳卒中 diet Therapy; atherosclerosis; coronary artery disease; stroke

C. 結果

こうした RQ のもとに検索収集した文献をレビューし、それぞれのエビデンステーブルを別添え資料とした。また、参考のためやはり別添えにコクランレビュー2010 も添付した。以下、レビュー結果をまとめる。

目次

1. 高コレステロール血症と食事性コレステロール
2. 卵と高コレステロール血症
3. 摂取する脂肪酸の種類と血清コレステロール
4. 食事エネルギーと血清コレステロール

5. 食物繊維と血清コレステロール

1. 高コレステロール血症と食事性コレステロール

食事から摂取されたコレステロール (400~500 mg/日) は、胆汁由来のコレステロール類 (胆汁酸とコレステロールを合わせて 800~2000 mg/日) とともに小腸上皮細胞に取り込まれ吸収される。一方、食事脂肪のトリグリセリド (TG) は摂取後、小腸にて消化液リパーゼの働きにより 2-モノグリセリド (2-MG) と 2 分子の脂肪酸に消化され、胆汁酸とミセルを形成し小腸に吸収される。その後、脂肪酸はこの 2-MG 経路と α グリセロリン酸 (α -GP) 経路の 2 系統で TG に再合成され、アポ蛋白 B48 と会合してカイロミクロン (CM) に構成され胸管を通り血中に入り、CM は血管内皮のリポ蛋白リパーゼにより CM レムナントとなり肝臓に取り込まれる (1)。この食事性脂肪の小腸吸収の過程の中で、コレステロールの一部もカイロミクロン (CM) に組み込まれるが、脂肪酸とは異なって食事性コレステロールの多くは小腸上皮に留まり、繰り返される食事をおして分割的に吸収されるので、実際、TG とは対照的に食後のコレステロール増加は目立たない (2)。小腸で吸収された後、肝臓にコレステロール (カイロミクロンレムナントリポ蛋白) などの脂肪が運ばれ、肝臓では組織内のコレステロール濃度の上昇を感知して、コレステロールの合成が減少し、さらに胆汁酸へ変換して排泄が促進する。また、肝臓では LDL 受容体やその他の受容体を介して、それぞれ LDL コレステロール (LDL-C) や HDL コレステロール (LDL-C) が取り込まれる。コレステロールの

生合成は 1 日 1000~1500 mg であり、主に肝臓で行われている。肝臓細胞内のコレステロール合成が低下すれば、細胞の LDL 受容体の発現・活性が亢進し、LDL が肝臓内へ取り込まれることにより、血中の LDL-C が低下する (3, 4)。このメカニズムが、コレステロール低下療法のエビデンスを構築したスタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬) の主作用である。一方、小腸でのコレステロール吸収のメカニズムは長い間不明であったが、2000 年にアシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬として開発されたエゼチミブがコレステロール吸収の抑制により、ヒトの LDL-C を低下させることが報告され、その後の作用機序の探索により 2004 年に小腸コレステロールトランスポーターである Nieman-Pick C1 like1 (NPC1L1) 蛋白が発見された (5, 6)。

コレステロールの食事摂取量がヒトの血清コレステロール濃度に影響するかについては、1961 年の Connor の研究から具体的なデータがみられる (7, 8)。コレステロールを含まない食事から 1 日 475~1425 mg の食事に変えることにより、3 週間で血清 TC は平均 191 から 260mg/dl へと 36% 上昇したが、1 日 1650~4800 mg のコレステロールを摂取しても、それ以上の TC 濃度の上昇はみられていない。Connor らは幾つかの検討から、コレステロールの食事摂取量が 1 日 100 mg (閾値 Threshold) を超えると血清 TC 濃度が上昇し、1 日 300~400 mg (頂値 ceiling) を超えても更なる TC 上昇は少ないとした (500 mg 以上は概ね不変) (9)。Hegsted がまとめた成績によると、1000Cal あたり 200~250mg のコレステロールを摂

取すると、4~30mg/dl の TC 濃度の上昇がみられる。1000Cal あたり 400~500mg のコレステロール摂取は 1000Cal あたり 800mg 以上になっても TC 値は概ねプラトーになり、約 30mg/dl の増加で留まるようである (10)。ただし、食事性コレステロールの TC 濃度への反応には、脂肪酸摂取 (飽和脂肪酸エネルギー比、P/S 比など)、食物繊維、年齢など多様な因子が影響するが、関連する詳細は次項に記載するが、Katan らの報告によると、食事コレステロールを 200 mg/日未満に制限して 1 か月後に LDL コレステロールが低下すればレスポonderと考えられる (10)。

2. 卵と高コレステロール血症

食事コレステロール摂取量の増減により容易に血清 TC 濃度が変化するヒト (レスポonder) とほとんど変化しないヒト (ノンレスポonder) の存在が報告され、その観点からは小腸のコレステロール吸収効率が血清コレステロール濃度を決定する因子であるとされた (11, 12)。興味深い症例報告としては、1991 年に報告された “Egg man” という症例である (13)。本症例は 1 日 20~30 個の卵を 15 年間以上にわたって摂取する 88 歳の男性例で、血清コレステロールが 200mg/dl、LDL-C が 142mg/dl、HDL-C が 45mg/dl と基準範囲内のコレステロール値であり、動脈硬化性疾患に罹患してなかった。このような大量の卵を摂取していながら血清 TC が高くない要因としては、細胞のコレステロール合成が低いこと、胆汁へのコレステロール排泄が多いことと、小腸におけるコレステロール吸収が低いこと (対照者の 30~50%) が認められた。コレステロールの吸収効率については、

Miettinen らがアポ蛋白 E の遺伝子多型の関与を報告しており、アポ E2 を有する例ではコレステロールの吸収が少なく、合成が高まっている (14)。

NCEP ステップ 1 ダイエット指導下の中等度高コレステロール血症患者 (HC) および混合型高脂血症患者 (CHL) 131 名を対象に 1 日卵 2 個の 12 週間の影響をみた二重盲検ランダム化比較試験の報告 (15) によると、卵 2 個により HC (44 名) では LDL-C 上昇 (+3mg/dl, 非有意)、HDL-C 上昇 (+4mg/dl, 有意) がみられ、CHL (31 名) では LDL-C 上昇 (+12mg/dl, 有意)、HDL-C 上昇 (+3mg/dl, 有意) がみられたが、TG および LDL 亜分画は有意な変化はなかった。卵代用群では HC 患者 (35 名) および CHL 患者 (21 名) とともに血清脂質に有意な変化はなかった。なお、アポ蛋白 E の遺伝子多型の分布は同様であった。卵食品を完全の取り除く介入研究によると、44 名のうち 16 名は 0~20mg/dl の血清コレステロール濃度の上昇、残りが 0~50mg/dl の血清コレステロール濃度の低下がみられた (16)。また、1 日約 800 mg コレステロール摂取時と 3 週間卵およびお卵料理・食品を摂らず (1 日コレステロール 300mg) に採血の結果を比較した 2 回にわたる研究 (1976 年と 1982 年) によると、1 回目の検討では TC 濃度が 6mg/dl 低下し、2 回目では 12mg/dl 低下しており、コレステロール制限療法の効果に再現性が確認された (17)。

最近、卵摂取と動脈硬化に関する興味深い成績が報告された (18)。頸動脈プラークを観察した 1262 名 (平均年齢 62 歳、47% が女性) を対象とした横断研究であるが、Egg-yolk years (1 週間 X 個 X Y 年) が高く

なっても、血清コレステロール, LDL-C, HDL-C, TG 全て有意な増減はみられなかった。但し、年齢が高いほど Egg-yolk years が増えていた。頸動脈エコーの程度は年齢、喫煙、Egg-yolk years に依存して重度となっており、心血管病リスクの高い患者では卵黄の制限が必要であることが示唆されている。

3. 摂取する脂肪酸の種類と血清コレステロール

食事脂肪酸と血清 TC および動脈硬化に関する研究のパイオニアは Keys の Seven Country Study (フィンランド、オランダ、ユーゴスラビア、ギリシャ、イタリア、アメリカ、日本) の疫学研究である。飽和脂肪酸を多く摂取すると血清コレステロールが高くなり、10年以内に冠動脈心疾患(CHD)で死亡するリスクが高くなる(19-21)。ステアリン酸以外の飽和脂肪酸にはコレステロール増加作用があり、一方、一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸やリノール酸などの多価不飽和脂肪酸には LDL-C 低下作用がある。表1は、Keys および Hegsted らが報告した血清総コレステロールの増加量が食事内のコレステロール、飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸の影響度から推定できることを示す公式は食事による飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸およびコレステロールの摂取量が血清 TC 値を予測できることを示している(22-24)。

飽和脂肪酸の他の脂肪酸への置き換えによるコレステロール濃度への影響に関するヒトの研究が数多く報告されているが、Kris-Etherton がそれらの成績をまとめている(22)(図1)。

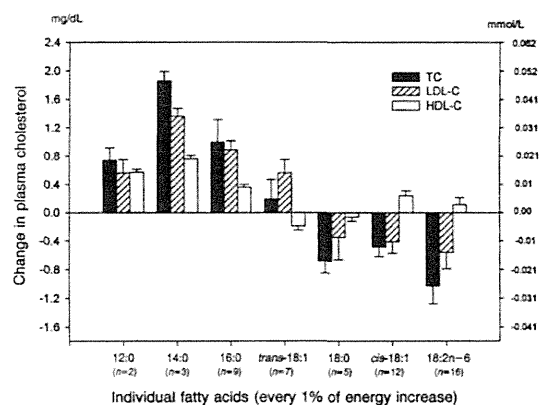


図1 1%エネルギー分の脂肪酸を増加した場合のコレステロール濃度の変化(参考文献22より)

13~17%含まれるラウリン酸に C16:0 または C18:1 から置換すると、血清コレステロールが-4.4%と+11.3%、LDL-C が-5.9%と+11.8%、HDL-C が+6.7%、+15.7%変化する。10%含まれるミリスチン酸に C16:0 または C18:1 から置換すると、TCが+4.6%と+14.6%、LDL-C が+3.7%と+18.8%、HDL-C が+8.6%、+10%変化する。16%含まれるミリスチン酸に C16:0 から置換すると、血清コレステロールが-1.7%、LDL-C が+1.3%、HDL-C が-8.2%変化する。C12:0 からパルミチン酸(17%分)に置換すると血清コレステロールが+4.7%、LDL-C が+6.2%、HDL-C が-6.3%変化するが、C12:0 と C14:0 の合算からパルミチン酸に 5、9、15%置換すると、血清コレステロールは-9.4、-16.7、-7.7%、LDL-C が-11.5、-19.4、-3.6%、HDL-C が-8.5、-7.5、-16.8%変化する。C14:0 からパルミチン酸に 10 または 16%置換すると血清コレステロールが-4.4%と+1.7%、LDL-C が-3.6 と-1.3%、HDL-C が-7.9 と+8.9%変化する。C18:0 からパルミチン酸に 15%置換すると血清コレステロールが

+14.4~28.3%、LDL-C が+27.5~35.8%、HDL-C が+5.8~15.1%変化する。C18:1 からパルミチン酸に 7%置換すると血清コレステロールが-1%、LDL-C が-0.7%、HDL-C が0%変化する。しかしながら、C18:1 からパルミチン酸に 10、15、16%置換すると TC が+9.5、+16.4、+11.5%、LDL-C が+14.6、+18.7、+17.9%、HDL-C が+1.3、+8.4、-3.5%変化する。C12:0 と C14:0 の合算からステアリン酸に 16%置換すると、血清コレステロールは-28.1%、LDL-C が-29%、HDL-C が-27.4%変化する。C16:0 からステアリン酸に 15%置換すると血清コレステロールが-14.4~22.1%、LDL-C が-21.5~-26.4%、HDL-C が-5.5~-13.1%変化する。C18:1 からステアリン酸に 16%置換すると血清コレステロールが-4.5%、LDL-C が-7.5%、HDL-C が-8.8%変化する。一方、C18:2n-6 からステアリン酸に 9%置換すると血清コレステロールが+3.2%、LDL-C が+6%、HDL-C が-4.1%変化する。飽和脂肪酸からオレイン酸に置換すると、1 例のほぼ不変の研究の他は TC は-8.7~-15.8%、LDL-C が-10.5~-18.8%、HDL-C が-1.3~-13.5%変化する。但し、C18:0 からオレイン酸への置換では、血清コレステロールは+5%、LDL-C が+8.1%、HDL-C が+9.7%と増加する。C18:2n-6 からオレイン酸に 13 または 16%置換すると、血清コレステロールが+0.4 と+9.4%、LDL-C が+2.3 と+10.8%、HDL-C が+1.6 と+6.7%変化する。C18:0 からリノール酸に置換すると、血清コレステロールが-3.2%、LDL-C が-5.7%、HDL-C が+4.3% (TG が-8.7%) 変化する。C18:1 からリノール酸に 3~16%置換すると、血清コレステロールが-0.4~-8.6%、LDL-C が-0.7~-9.8%、HDL-C が0

~-6.3% (TG が0~-13.1%) 変化する。非糖尿病対象者に対して炭水化物を MUFA に 7~21%置換すると、血清コレステロールが0~-9.5%、LDL-C が0~-12.2%、HDL-C が0~+22% (TG が0~-25.5%) 変化する。糖尿病対象者に対して炭水化物を MUFA に 15~24%置換すると、血清コレステロールが-2~-5%、LDL-C が0~-8%、HDL-C が0~+13% (TG が0~-25%) 変化する。PUFA を MUFA4~14%置換すると、血清コレステロールが1~+6.2% (1 例を除く)、LDL-C が0~+8.3% (2 例除く)、HDL-C が-3.5~+11.9% (TG が0~+15%と増加) 変化する。炭水化物を PUFA に 7%置換すると、血清コレステロールが-5.4%、LDL-C が-5.4%、HDL-C が+2.1% (TG が0%) 変化する。SFA を PUFA に 8%置換すると、血清コレステロールが-10.2%、LDL-C が-14.2%、HDL-C が-5.6% (TG が0%) 変化する。

トランス型不飽和脂肪酸の血清コレステロールに対する影響を検討した脂肪酸の置き換え研究も報告されている (図 2)。

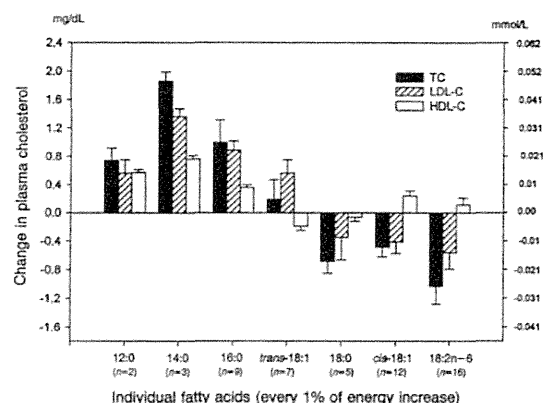


図2 トランス C18:1 に他の脂肪酸から1%エネルギー分置換した場合のコレステロール濃度変化