

生活習慣病の予防と検査

2 甘いものって太るの？—フルクトースと肥満—

今回は生活習慣病の発症に至るまでの経路としてメタボリックドミノの考え方をお示しました。生活習慣病とは生活習慣の変化が引き金となりますが、生活習慣の変化によりまずは肥満が引き起こされ、その肥満からインスリン抵抗性（高血糖）、高血圧、食後高脂血症（高中性脂肪血症など）が引き起こされ、そこから脂肪肝や動脈硬化などが引き起こされて、最終的に心筋梗塞などの様々な生活習慣病が引き起こされるというものでした。

このメタボリックドミノによれば最初の肥満こそが生活習慣病発症の諸悪の根源であり、生活習慣病を予防するうえで肥満にならないためにはどうしたらよいのか、肥満になってしまったらどのように改善したらよいのかというのが重要になってきます。

肥満といえば「脂肪が体にたくさん蓄積した状態」ということはご存じのことと思います。World Health Organization (WHO: 世界保健機関)によれば肥満や過体重は「健康に悪影響を及ぼすような異常または過剰な脂肪の蓄積状態であり、BMI(*)が 25 kg/m²以上の時は過体重、30 kg/m²以上を肥満という」とされています¹⁾。この過体重や肥満は消費エネルギーに対して摂取エネルギーが過剰な状態が続くことで起こります。原始社会では、日々の生活での運動量が多かったうえ、食糧も継続的には得られませんでした。そのため、エネルギーの超過分を中性脂肪として蓄積することは生存のために有利な性質であったのです。そのような中、いわゆる「儉約遺伝子（肥満遺伝子）」をもつ人はエネルギーの消費量が少なく余ったエネルギーは最大限蓄えることで生存に有利であったと考えられます（日本人の多くはこの儉約遺伝子を持っている人が多いといわれています）。しかし現代は「飽食の時代」であり、摂取エネルギーが著しく増大しています。もともとエネルギーを蓄積して生存に有利にするための仕組みが、むしろ肥満という形で疾患リスクを上げて生存に不利な方向にしまっているというのは何とも皮肉な話です。これまでの疫学的な調査の結果から、わずかな過体重状態でさえも生活習慣病リスクが高くなることが知られています。また、子供のうちに肥満になることで種々の深刻な生活習慣病の発症リスクに影響し、さらに早期発症のリスクが高くなるとされています¹⁾。WHOの報告によれば、1975年から2016年の間に、世界では5歳から19歳の青年期の子供たちの過体重または肥満の割合は4%から18%に増加しています。中所得国や低所得国（開発途上国）ではその増加率は高所得国よりも30%高い割合で増加しています²⁾。

この傾向は日本のような高所得国のみならず、むしろ中所得国や低所得国において顕著であり、世界食糧農業機関（Food and Agriculture Organization of the United Nations: FAO）の言う Double Burden of Malnutrition（栄養不良の二重負荷：ある集団内で低栄養と過剰栄養が同時に起こること）の影響がその原因にあると考えられています。近年では、開発途上国の農村部にあっても過剰栄養状態が起きているとされていて³⁾、サブサハラ地域などの一部の地域を除けば飢餓といった低栄養よりも過剰栄養の方が問題になるかもしれ

ません。

この栄養過剰状態の原因としては、近年の食事内容の変化が挙げられます。近年は高カロリー食品 (energy-dense food) や食事や飲料に加えられる炭水化物である遊離糖 (free sugar) の消費が増えてきています。ここでいう遊離糖とは食品や飲料に添加されるショ糖 (いわゆる砂糖) といった二糖類やショ糖を構成するぶどう糖 (グルコース) や果糖 (フルクトース) といった単糖類などを指します。これに運動不足 (仕事の種類の変化や移動手段の利便性の向上や都市化に起因する) が相まって肥満が進行していくと考えられているのです。このような背景のもと、過体重や肥満を予防するためには脂肪や遊離糖の消費量を抑える必要があります。

前置きが長くなりましたが、先に述べたように近年子供の肥満が増えてきていますが、その原因として子供が大好きな「甘いもの」が挙げられます。そこで本日は「甘いもの」と肥満 (特にグルコースやフルクトースと肥満) との関係について取り上げたいと思います。

皆さんは 2008 年にアメリカ合衆国内の小中学校では清涼飲料水の販売が中止になったというニュースを聞いたことはあるでしょうか。これはアメリカでは子供の肥満が増えており、将来種々の生活習慣病の発症につながると社会問題になっていたことを受けて、清涼飲料水を販売する大手企業が加盟している米国飲料協会 (American Beverage Association) はヘルサージェネレーション連盟 (Alliance for a Healthier Generation) とが共同で発表した取り組みです。さらに両団体は 2014 年 9 月にはアメリカ国内での清涼飲料水由来のエネルギーを 2025 年までに 20%削減することを目標に掲げています⁴⁾。

このように肥満の原因として悪者になってしまった清涼飲料水の一体何が問題なのでしょうか。結論から言うと、それは清涼飲料水の中に含まれている「果糖ぶどう糖液糖」(スーパーマーケット等でショーケースに陳列されている清涼飲料水の成分表示をご覧ください) といった、いわゆる異性化糖にあるといわれています。異性化糖はもともと日本で開発された技術により生産されているもので、サツマイモのデンプンをもとに、デンプンを分解して得られるグルコースを異性化することでフルクトースを得る技術です。アメリカではトウモロコシ由来のデンプンから異性化糖を生成しています。デンプンそのものにはさほど甘みはないのですが、分解して得られるグルコースや特に異性化によって得られるフルクトースは強い甘みがあります (お砂糖の甘さを 1.0 とすると、ぶどう糖は 0.6~0.7、フルクトースは 1.2~1.5 くらいあります)⁵⁾。

これらは三大栄養素の区分で言うといずれも炭水化物に分類され、体の中でエネルギーである ATP (Adenosine Triphosphate : アデノシン三リン酸) に変換されますが、余剰分は体に蓄積するためにそれぞれ別なものに変化して体の中に蓄えられます。肥満の本態である脂肪もその一つです。それではグルコースとフルクトースが体の中に取り込まれた後どうなるのかを簡単に見てみましょう。

グルコースは体の中では主に解糖系と呼ばれるグルコースをピルビン酸などの有機酸に

分解したうえでグルコースが持つ高い結合エネルギーを生物が使える形に変換させると同時に、その代謝産物である ATP (エネルギー単位) やクエン酸 (代謝産物の一つ) によって抑制的に制御されていて、その結果として余剰分はグリコーゲンといわれるグルコースの重合体として肝臓あるいは骨格筋の中に保管されます。また、グルコースは解糖系が進んで細胞質内でピルビン酸を生成しますが、このピルビン酸はミトコンドリアという細胞内の小さな器官に運び込まれてアセチル CoA になります。このアセチル CoA はクエン酸に変換されてミトコンドリアから細胞質内に運ばれてまたアセチル CoA に戻りますが、このアセチル CoA は脂肪を構成する脂肪酸の原料になります。このようにグルコースの過剰摂取では脂肪の合成のみならずグリコーゲンといった多糖の形でも蓄積されます (図 1)。

一方、フルクトースはどうでしょうか。フルクトースは消化管内で吸収されたあと肝臓に入って代謝されたり、筋で代謝をうけたりします。肝臓での代謝が主となりますが、フルクトースはケトヘキソキナーゼ (またはフルクトキナーゼ) によって代謝をうけます。その結果、解糖系に入ってピルビン酸に分解されてエネルギーとなったり、脂肪酸や中性脂肪に変換されたり、糖新生といわれる経路を経てグルコースに変換されたりします。しかし、過剰なフルクトースは脂肪酸や中性脂肪の生成が亢進すると考えられています。肝臓でのフルクトース代謝酵素であるケトヘキソキナーゼの活性はグルコースと違って ATP やクエン酸によって調節を受けないことも知られています (図 1 赤点線枠内)。また、これらの脂肪酸や中性脂肪の合成の促進作用はインスリンによって促されますが、フルクトースはインスリンの分泌促進効果は弱いとされています。しかし、「果糖ぶどう糖液糖」のようなグルコースも含む場合にはグルコースがインスリン分泌を促進する一方で、肝臓ではグルコースよりもフルクトースの方が反応速度が速いことから、フルクトースが脂肪酸や中性脂肪合成に使われていくこととなります。その結果、中性脂肪を多く含む超低比重リポ蛋白質 (Very Low Density Lipoprotein: VLDL) と呼ばれるミセル状物質が血中に増加します。また、フルクトースの濃度が高い場合には、生体内の中性脂肪分解酵素の一つであるリポプロテインリパーゼ (Lipoprotein Lipase: LPL) 活性が低いことから中性脂肪の蓄積を促進する方向に働きます。

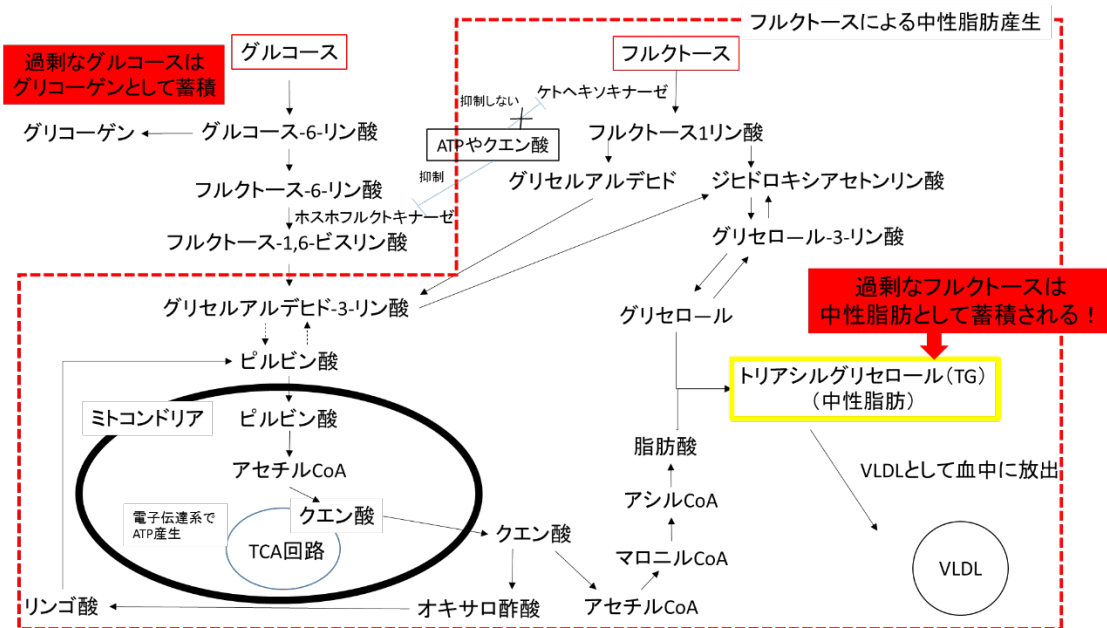


図1 グルコースならびにフルクトースの肝細胞内での代謝経路の概略 点線枠内はフルクトースから中性脂肪の合成に関わる経路を示している。グルコースやフルクトースの代謝産物であるATPやクエン酸はホスホフルクトキナーゼの活性を抑制するのでグルコース過剰状態ではグルコースはグリコーゲンとして肝細胞内に蓄積されるが、フルクトース代謝はATPやクエン酸によって抑制されないため中性脂肪を産生する。なお、ほとんどの各代謝反応に関わる酵素名は省略した。

以上のことから、同じ単糖であるグルコースとフルクトースでも、いずれも中性脂肪を増やす＝肥満の原因となるという図式に当てはまると考えられますが、上記の代謝を見る限りではフルクトースの方がより肥満になりやすそうです。

では実際にグルコースやフルクトースを多く含む清涼飲料水で肥満が起こるのでしょうか。また、グルコースとフルクトースの両者に差はあるのでしょうか。その答えを示した研究をご紹介します。

2009年、カリフォルニア大学の Stanhope 博士らは、必要エネルギーの 25%に相当する量のグルコースまたはフルクトースが添加された清涼飲料水を 10 週間摂取した男女の健康被験者の体格データや血液検査結果や内臓脂肪や皮下脂肪の面積の摂取前後での変化を調べた結果を報告しています⁵⁾。その結果、血中の中性脂肪 (Triglycerides: TG) の濃度がフルクトース清涼飲料水摂取群では開始 2 週間後には有意に上昇したのに対して、グルコース清涼飲料水摂取群では大きな上昇は見られませんでした (図 2、図 3 空腹時 TG と TG AUC)。興味深いことに、フルクトース清涼飲料水で見られた TG の変化は空腹時には見られず、食後に顕著に増加しています (図 2)。つまり、フルクトース清涼飲料水を飲み続けた結果、食後高脂血症といった脂質代謝異常症がみられたという結果になります。加えて、TG 以外の血液検査の結果を見てみましょう。図 2 は清涼飲料水摂取前と比較して 10 週間後にそれぞれの項目がどのように変化したかを表しています。リポプロテインといわれる中性脂肪やコレステロールを体内で運ぶ働きをする分子に関する項目が、フルクトース清

涼飲料水摂取群では大きく増加しているのがわかります(図3 ApoB、LDL、sdLDL、LDL、RLP-TG、RLP-C)。この変化はグルコース清涼飲料水摂取群ではほとんど変化していません。ApoB や LDL などの詳細については別の回に回したいと思います。これらの結果はいわゆる動脈硬化リスクを高めているとみて良いと思います。つまり、フルクトース清涼飲料水の継続的な摂取は動脈硬化のリスクを高めているといえます。そして最後に本日のテーマである肥満関連の体格データについて見てみましょう(図)。これも各清涼飲料水接種前後での比較になりますが、グルコースもフルクトースの間でそれほど大きな差は見られなかったものの、ともに体重と体脂肪は摂取前と比べると高くなっているのがわかります。それに対して皮下脂肪と内臓脂肪を見て下さい。皮下脂肪と内臓脂肪 VAT は増加しており、フルクトースでは特に摂取開始 10 週間後には内臓脂肪が顕著に増加しているのがわかります。

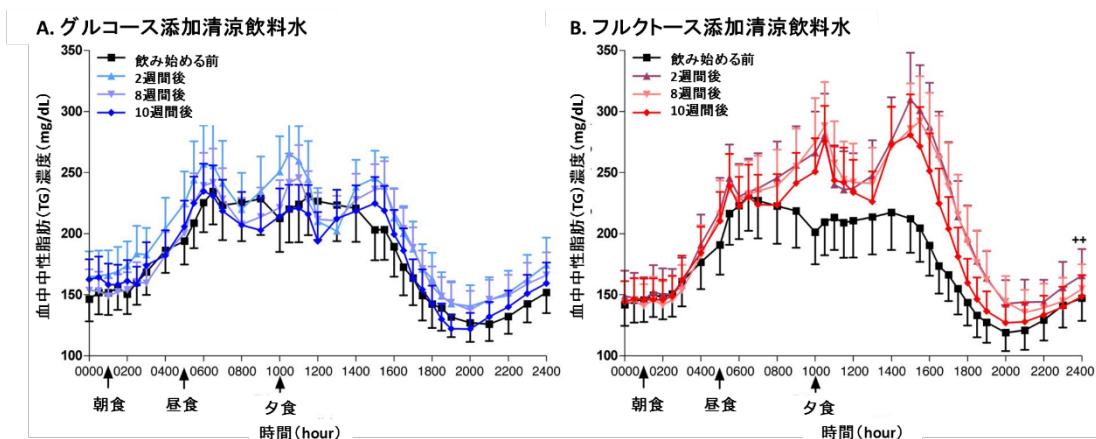


図2 グルコースまたはフルクトースを多く含む清涼飲料水を10週間継続して摂取した被験者のそれぞれ摂取前、2週間後、8週間後、10週間後での血中中性脂肪(TG)濃度の24時間推移。A. グルコース添加清涼飲料水摂取者、B.フルクトース添加清涼飲料水摂取者(引用文献6を一部改変)

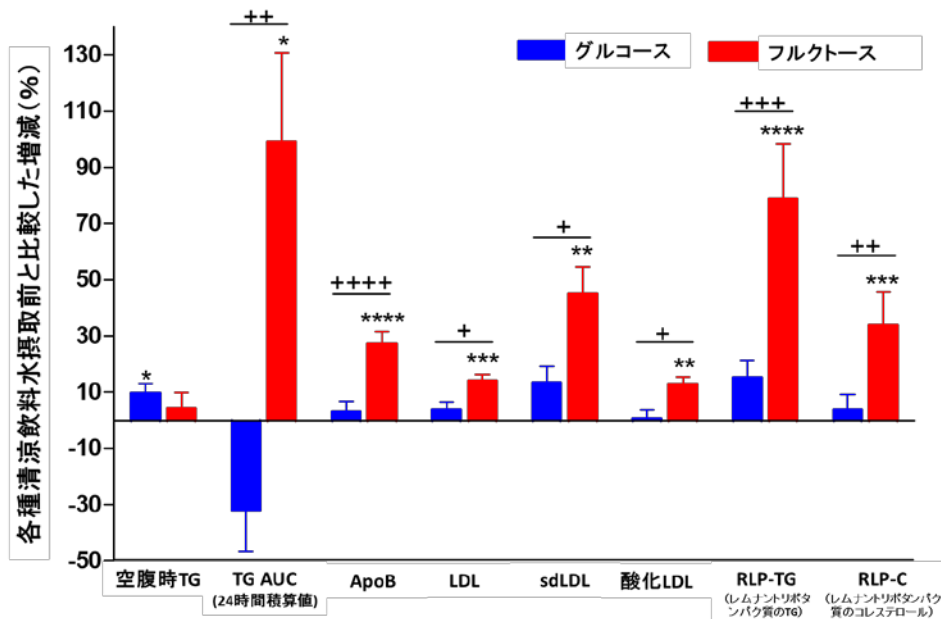


図3 グルコースまたはフルクトース添加清涼飲料水を10週間摂取した健常ボランティアの血清脂質ならびにリポタンパク質濃度の変化(引用文献6を一部改変)

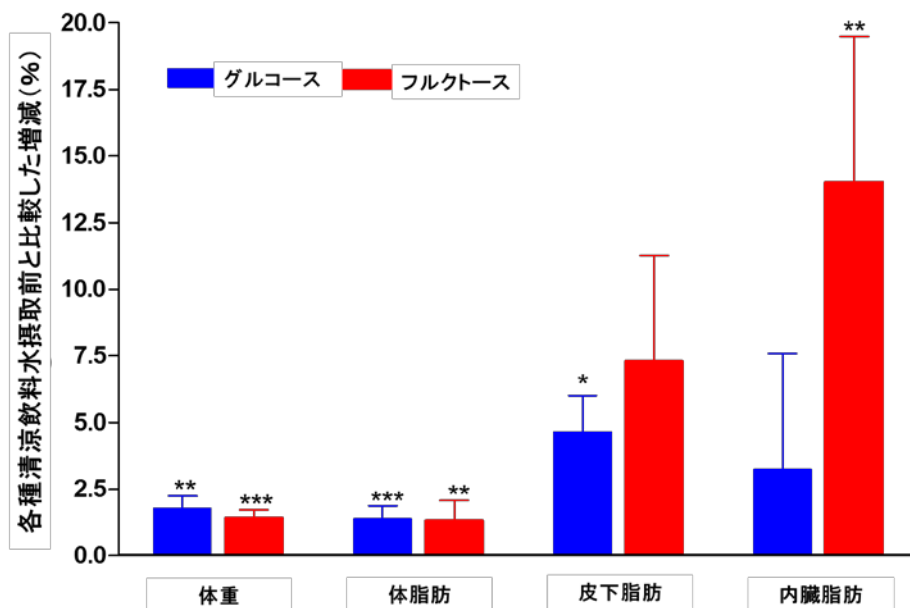


図4 グルコースまたはフルクトース添加清涼飲料水を10週間摂取した健常ボランティアの体組成ならびに皮下脂肪ならびに内臓脂肪の変化(引用文献6を一部改変)

内臓脂肪と皮下脂肪の生活習慣病への影響の違いについては既に多くのことが知られています。内臓脂肪型肥満は「男性型」や「リンゴ型」、皮下脂肪型は「女性型」や「洋ナシ型」と呼ばれています。これらはウエストとヒップの比率によって規定されますが、種々の

生活習慣病の危険性が高いといわれているのは内臓脂肪型です。先ほどの実験結果から、たった 10 週間とはいえ、フルクトース清涼飲料水摂取群では生活習慣病リスクが高くなる内臓脂肪が顕著に増加しており、さらに脂質代謝異常の傾向が表れ、動脈硬化危険因子の増加が確認されました。今回は結果を示していませんが、フルクトース清涼飲料水の摂取によってインスリン抵抗性（インスリンが効きにくくなって糖尿病になりやすくなる）が高くなっていることも確認されています。

以上のことから、フルクトース清涼飲料水の摂取による変化について生化学的にも予測された中性脂肪の上昇は実際の被験者でも確認され、さらに内臓脂肪の増加という生活習慣病の発症リスクという点で望ましくない結果をもたらすことが報告されています。これらの結果からも「果糖ぶどう糖液糖」を含む清涼飲料水がアメリカで制限されたのは肥満予防ならびに生活習慣病予防の方法として妥当なものといえるでしょう。

以上のことから、甘いものは肥満の原因になりうるということがわかっていただけたと思いますし、さらに生活習慣病の原因としての肥満の恐ろしさについても感じていただけたのではないかと思います。

ほとんどの例では過体重や肥満は予防可能であり、さらに一旦過体重や肥満になっても元に戻る（痩せる）こともできるのが過体重や肥満の特徴です（ただし、脂肪細胞は一度大きさが上限に達するとその後の体重増加は新しい細胞前駆体が肥大化することになるので痩せても増えた脂肪細胞は減ることはないため、細胞が増える前の予防が重要ではあるのですが）。しかし、残念ながら今まで過体重や肥満の問題を解決した国はありません。私が WHO にいた 2016 年、WHO では砂糖を減らすキャンペーンを行っており、その一環としてコーヒーの自動販売機からは砂糖のボタンが消えました。しかし、心ある有志が自動販売機の上にスティックシュガーを置いてくれていました（濃いエスプレッソには底に砂糖が残るくらいまでたくさん砂糖を入れて飲んでいました）。これは過体重や肥満を撲滅することの難しさを象徴するものだと思います。世界の未来を担う子供たちを救うためにも砂糖との正しい付き合い方が広がってくれることを切に願うばかりです。

個人的な見解ですが、甘いものは日々のストレスの解消の役にも立っているのではないかと思います。生活習慣病予防のためにまずは甘いものとの正しい付き合い方を検討してみたいはいかがでしょうか。ご高覧頂きありがとうございます。

* BMI : Body Mass Index の略。[体重(kg)]÷[身長(m)の 2 乗]で計算される体格指数。BMI は体脂肪率と良く相関することが知られています（脂肪が少なく骨格筋が多い運動選手は例外）。

参考文献

1. WHO. Health Topics “Obesity” https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (最終閲覧日 2022 年 6 月 27 日)
2. WHO. Fact sheet. Obesity and Overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (最終閲覧日 2022 年 6 月 27 日)
3. G. Kennedy, G. Assessment of the double burden of malnutrition in six case study countries. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS Rome, 2006.
4. Alliance for a healthier generation. Beverage calories initiatives. <https://www.healthiergeneration.org/our-work/businesses/impact/beverage-calories-initiative> (最終閲覧日 2022 年 6 月 27 日)
5. 村上洋 他. 甘い糖と甘くない糖. 生物工程. 第 89 巻. 486-490.
6. Kimber L Stanhope et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 2009; 119(5):1322-34.