

生活習慣病の予防と検査

3 血中の脂の燃えカス、レムナントとは？

今回は生活習慣病の引き金となる肥満の話、そして暑い時期に若い人たちが良く飲む清涼飲料水に多く含まれる果糖（フルクトース）と肥満との関係をお話しました。果糖はブドウ糖よりも BMI（Body Mass Index）や内臓脂肪を増やし、さらに血中の中性脂肪や様々な脂質関連項目が高値になるという結果でした。メタボリックドミノでは、体重の増加に続いて『高脂血症』や『インスリン抵抗性（インスリンが効きにくくなる）による高血糖』や『高血圧』が起こるとされているので、清涼飲料水に多く含まれている果糖によって生活習慣病を引き起こされると言えます。

前回ご紹介した長期間の果糖含有清涼飲料水摂取によって変化する項目の中に、中性脂肪やアポタンパク質や RLP（Remnant Like Particles:レムナント様リポ蛋白コレステロール）といったものがありました。これらは血液中に含まれる油脂成分（血清脂質）またはそれらを運ぶための分子に相当するものです。つまり高脂血症の「脂」に相当するものになります。

脂（脂質）は体に蓄積されて肥満の原因となったり、その血中濃度が高くなると生活習慣病の引き金となることから皆さんの中には悪者のイメージが強いと思います。しかし体にとってはなくてはならないものであることをまずはご理解いただくために、脂（脂質）について簡単にご説明したいと思います。

脂（脂質）は定義としては水に溶けにくく、有機溶媒（身の回りにあるもので言うとエタノールやマニキュアの除光液の主成分であるアセトンなど）に溶けやすい物質のことです。化学的には酸（脂肪酸やリン酸など）とアルコール（グリセロールなど）とがエステル結合という化学結合をした脱水縮合体というものです。脂肪酸は水に溶けにくい長い鎖を持つことから脂質は水に溶けにくくなっています。ちなみに水に溶けにくいという性質は今回のテーマのリポタンパク質を理解するうえで重要な性質ですので是非覚えておいてください。

前にも述べた通り、脂質は体にとって重要な成分なのですが、体の中では主に①エネルギー貯蔵の役割、②生体の構成成分、③体の調子を整えるといった機能性分子としての役割の3つがあります。

①は皆さんもご存じの通り、過剰なエネルギーを蓄積する手段としての働きです（過剰な蓄積状態が肥満に相当します）。この機能は主に中性脂肪（トリアシルグリセロール）といった分子が関与します。脂質は3大栄養素（炭水化物、タンパク質、脂質）のひとつですが、他の二つと比較しても1g当たりの平均熱量が2倍以上であるため（炭水化物とタンパク質は4 kcal/g に対して脂肪は9 kcal/g）、エネルギーを蓄積する効率は高いといえるでしょう。ブドウ糖はグリコーゲン等の形でも蓄積しますが、例えば同じ糖質でも果糖は脂質として蓄積されます（第2回を参照してください）。

②の生体の構成成分としては、例えば細胞などの膜は脂質によって成り立っています。例

例えば脂質の中でもリン脂質と呼ばれるリン酸を含む脂質やコレステロールや糖脂質と呼ばれる糖が結合した脂質などは細胞膜を構成する重要な成分であり、不足すれば生体内で合成する経路が存在します。一般的に悪者のイメージの強いコレステロールですが、細胞膜を構成する成分の一つであり生体の機能を維持するうえで重要な成分であるといわれています。その例として細胞膜上での様々な反応が行われる小さな場（微少領域）として提唱されている脂質ラフトが挙げられます。脂質ラフトという名前は流動性の高いリン脂質という海の中に浮かぶ筏（ラフト）を意味して付けられました。この脂質ラフトというのは細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質による膜領域は流動性が高いのに対して、コレステロール（+スフィンゴ脂質と呼ばれる脂質）の多い領域は流動性が乏しいことで様々な反応の場となりえるのです。

そして③の機能性分子としての働きとしては、皆さんになじみのあるものと、例えばビタミン D や炎症を抑えるときに処方されたり性ホルモンなども含まれるステロイドホルモン、そして例えば炎症の原因となるプロスタグランジンなど（エイコサノイド）の原料となる不飽和脂肪酸などがあります。

このように脂質というのは生体の機能の維持に重要な分子であるため、一部の例外を除いて体でも合成できるようになっています（ α -リノレン酸・リノール酸・アラキドン酸といった必須脂肪酸と呼ばれるものはヒトで合成できないので食事ですり取ります）。

これらの脂質が合成できない遺伝性疾患もありますが、多くはこれらの脂質の食事での摂取のバランスが崩れることが引き金となって引き起こされる生活習慣病が公衆衛生上も重要なものになるでしょう。

食事で摂取した脂質は、十二指腸で胆汁に含まれる界面活性剤である胆汁酸で水に溶けるようになり、膵液中の膵リパーゼ（脂質分解酵素）によって脂肪酸とアルコールに分解されて小腸で吸収されます（注：例えばトリアシルグリセロールの場合、すべてが脂肪酸とグリセロールに完全に分解されるわけではなく、一部の脂肪酸が加水分解で遊離するもの一部の脂肪酸がグリセロールと結合したままになります）。その後、小腸で吸収された脂肪酸とアルコールは再度脂質の形に再合成されて体の循環に回ります。なお、短鎖脂肪酸はそのまま直接体循環に入り、門脈と呼ばれる血管に入って全身の筋細胞や脂肪細胞に運ばれます。

このような短鎖脂肪酸は極性が高いため比較的水に溶けやすいので体循環に回りますが、多くの脂質は極性が低く水に溶けにくい状態になっています。そのため、脂質を血中で安定に存在させて体の中を循環させるには、アポタンパク質と呼ばれるタンパク質と結合させたり、水に溶けやすい部分をもつリン脂質と結合させる必要があります。そこで生体内では図 1 の a に示したように、真ん中に水に溶けにくい中性脂肪やコレステロールエステル、その周りに水に溶けやすいアポタンパク質やリン脂質などで覆ってやることで血液中を運搬できる形にします。この時形成されるミセル（注 1）のことをリポタンパク質といいます。

ちなみに、リポタンパク質は洗剤（界面活性剤ともいいます）で油汚れをはがすときに形

成されるミセル（会合コロイド）と同じ構造です（図 1b）。油（脂）汚れは水では洗い流せませんが、洗剤が油汚れにくっついて、洗剤がある程度以上の濃度（これを臨界ミセル濃度 CMC といいます）になると油（脂）汚れを包み込んでミセルを形成して水の中に拡散させていきます。吸収された脂が洗濯洗剤と同じ仕組みを利用して体の中をめぐっているって不思議ですね。（ちなみに十二指腸内の胆汁酸も界面活性剤として働いて脂を水に溶けるようにしています）

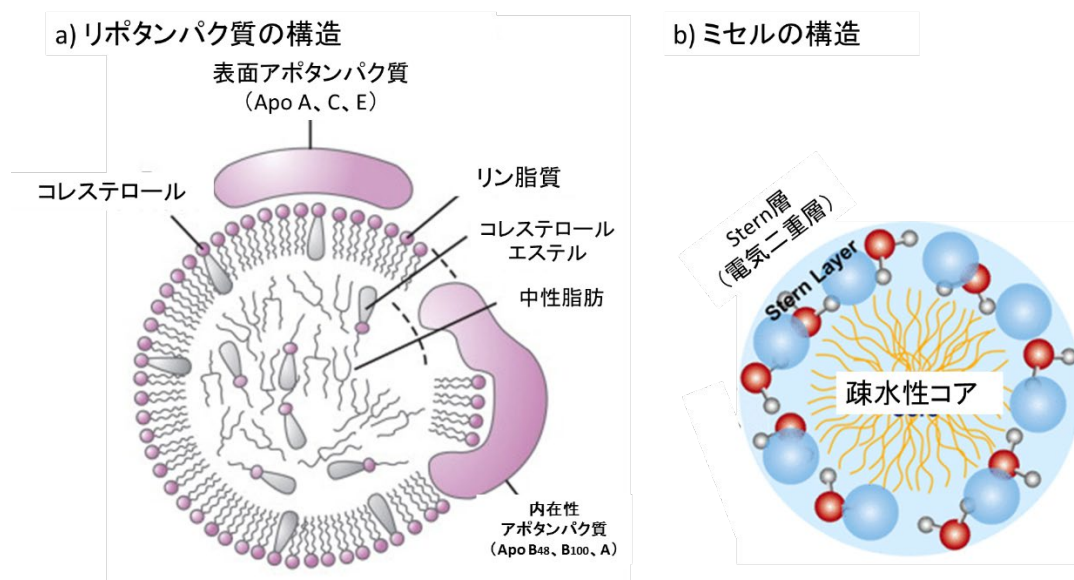


図 1 a) リポ蛋白質の構造と b)界面活性剤によって形成されるミセルの構造
(a は引用文献 1 を一部改変、b は引用文献 2 を一部改変)

リポタンパク質は、種類ではなくその比重（または密度）や構成するアポタンパク質の種類でいくつか分類されています。代表的なものとしてはカイロミクロン（Chylomicron : CM）、超低密度リポタンパク質（VLDL : Very low density lipoprotein）、中間密度リポタンパク質（Intermediate- Density Lipoprotein : IDL）、低密度リポタンパク質（Low Density Lipoprotein : LDL）、小粒子低密度リポタンパク質（Small Dense Low Density Lipoprotein : sdLDL :）、高密度リポタンパク質（High Density Lipoprotein : HDL）が挙げられます。比重が大きいほど粒子が小さくなる傾向があり、アポリポタンパク質の割合が高く、逆に脂質の割合が低い傾向があります（図 2）。

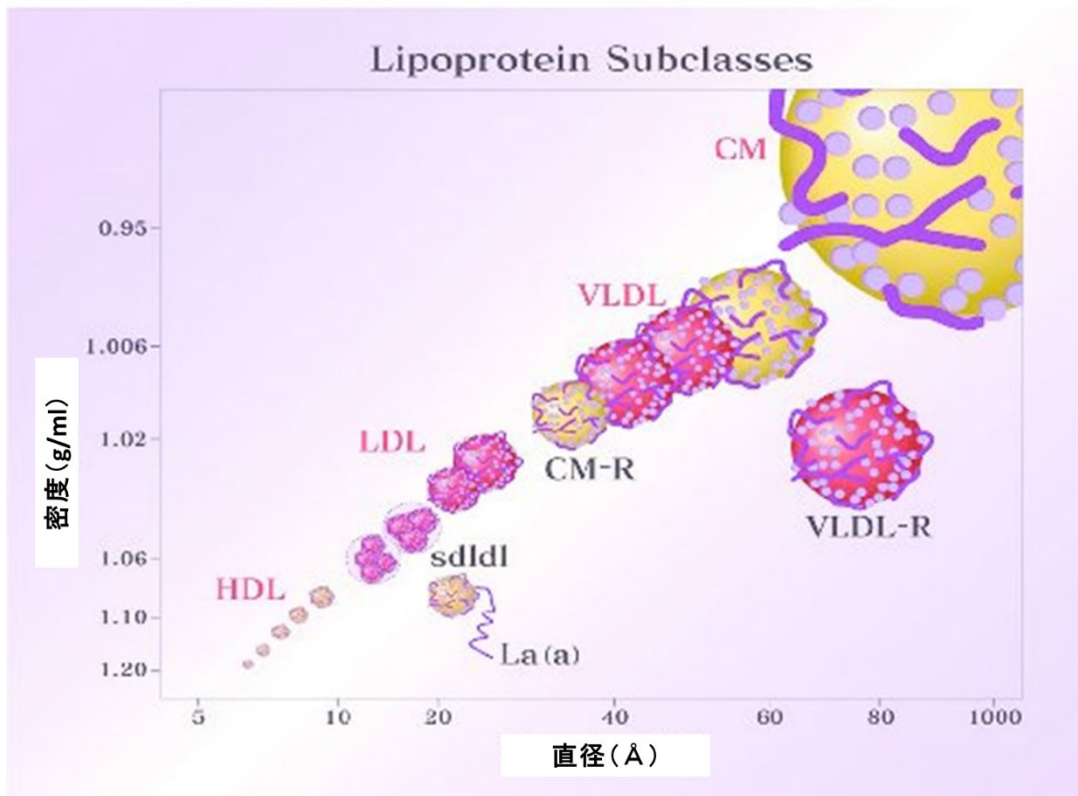


図2 各リポタンパク質の直径と密度との関係 (引用文献3を一部改変)

図の中には代表的なものとして紹介したリポタンパク質に加えて、CM-R や VLDL-R や sdLDL というものがあるのにお気づきでしょうか。CM-R や VLDL-R はそれぞれカイロミクロンレムナントと VLDL レムナントと呼ばれるものです。レムナント (Remnant) とは「残り物」という意味になりますが、どのようにしてこれが生成されるのか、どのような状態を反映しているのか、そしてこのレムナントがどのような意味を持つのかについて触れていきましょう。

その前に、まずはそれぞれのリポタンパク質がどのようにできるのか、その流れを説明していきましょう (図)。小腸で吸収された脂質はカイロミクロン (CM) になりますが、このカイロミクロンは肝臓に脂質を運ぶ前にリポプロテインリパーゼ (Lipoprotein Lipase : LPL) と呼ばれる脂質の分解酵素の作用を受けてカイロミクロンレムナント (CM-R) ができます。これは肝臓に取り込まれることで脂質を肝臓に届けます。その後、肝臓ではコレステロールと中性脂肪が合成され、それを原料に VLDL が形成されて血中に分泌されます。この VLDL は LPL により代謝され VLDL レムナントとなり、更に LPL や肝性リパーゼ (Hepatic Triglyceride Lipase : HTGL) の作用を受け LDL へ代謝されていきます。LDL は末梢組織にて LDL 受容体を介し取り込まれ、コレステロールを供給します。役目を終えた LDL は肝臓に取り込まれ回収されます。

ちなみに、図には示していませんが、コレステロールを末梢組織から引き抜き肝臓へ輸送

するのりポタンパク質の役割の一つです。この役割を担うのは HDL です。小腸や肝臓で作られた新生 HDL は、末梢組織から ABCA1 という輸送担体により遊離コレステロールを引き抜きます。HDL 中の遊離コレステロールはレシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ (Lecithin-Cholesterol Acyltransferase : LCAT) という酵素によりエステル化され、コレステロールエステル (CE : Cholesterol esters) となります。このコレステロールエステルは、コレステリルエステル転送タンパク (Cholesteryl Ester Transfer Protein : CETP) により、VLDL や LDL に含まれる中性脂肪と交換されます。成熟した HDL は肝臓での HDL 受容体を介して取り込まれます。

これまでの中で出てきた HDL や LDL というリポタンパク質は皆さんも聞いたことがあるでしょうか。おもに HDL-C や LDL-C という形で健康診断の血液検査でよくお目にかかる項目です。これらのリポタンパク質は冠動脈疾患のかかりやすさの指標 (危険因子) として知られています。これはアメリカのマサチューセッツ州のフラミンガムというところで行われた循環器疾患の発症リスク因子を検索する目的で 1948 年から開始された大規模な前向き (prospective) 疫学的研究である Framingham Heart Study の成果として知られています。具体的には HDL 以外のリポ蛋白質のコレステロールが高値で HDL のコレステロールが低値の場合に心臓血管疾患を起こしやすい (LDL コレステロールが高くて HDL コレステロールが低いと心筋梗塞になりやすい) といった成果が挙げられます⁴⁾。今の心臓血管疾患のリスク因子 (「リスク因子」または「危険因子」という用語はこの研究が始まりとされています) にとってこの研究がもとになっています。

今回のテーマであるレムナントはカイロミクロンや VLDL といった密度が小さく中性脂肪を多く含むリポ蛋白質が LPL による脂質の分解によって生成するリポタンパク質です。レムナントは LPL によって燃焼されるべき中性脂肪が燃え残った「燃えカス」とでも言えるでしょうか。このレムナントは 1970 年に Redgrave によって血中で比較的長時間代謝されずに残るコレステロールエステルを多く含む中性脂肪に富むリポタンパク質として同定されましたが⁵⁾、レムナントの増加はリポ蛋白質の代謝異常により本来速やかに次のリポタンパク質に代謝されるべきものが残ってしまうために起こるのです。

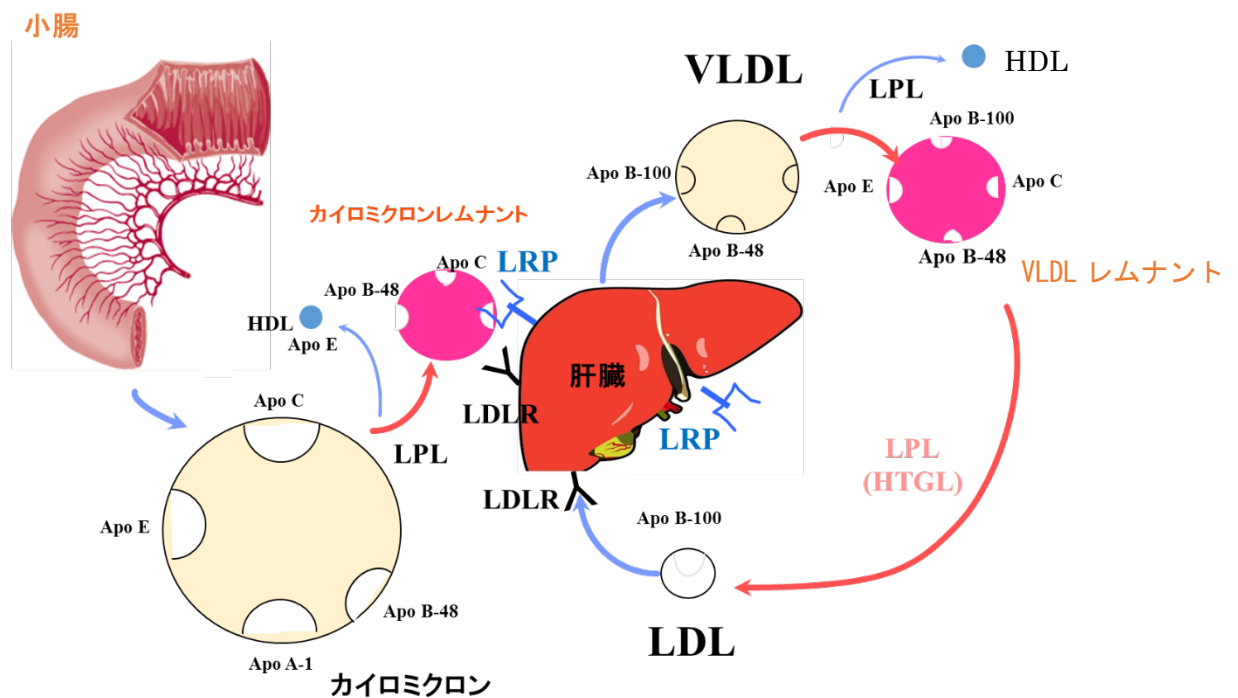


図3 小腸で吸収された脂質はリポタンパク質として体内を循環する（引用文献6を一部改変）

Framingham Heart Study に先立つ 1970 年代、動脈硬化研究で有名な Zilbersmit 教授は食後高脂血症（中性脂肪）こそが動脈硬化の普遍的要因であると提唱し、食後に中性脂肪を多く含むリポタンパク質はレムナントである（レムナントの中でも特にカイロミクロンレムナント）と述べています⁷⁾。動脈硬化の原因となる食後高脂血症のときの中性脂肪を多く含むリポタンパク質が何なのかは別の回に回したいと思います。レムナントが多いことが動脈硬化になることは以前から指摘されてきました。では実際にレムナントが動脈硬化の原因となりうるのでしょうか。現在、レムナントの量の臨床検査場の指標としてレムナント様リポタンパク質のコレステロール（RPL-Cholesterol : RPL-C）として表現されますが、RPL-C は動脈硬化性疾患として知られる冠動脈疾患、脳梗塞、頸動脈硬化、末梢動脈硬化において有意に高値が報告され、メタボリック・シンドロームの診断指標の 1 つとして注目されています。先ほど紹介した Framingham Heart Study によれば、動脈硬化性疾患では血中の RPL の濃度が高いこと、特に女性では HDL-C、LDL-C よりも強い独立したリスク因子となることが報告されています⁸⁾。動脈硬化とレムナントとの関係はまだ研究の途上にありますが、RPL がマクロファージに取り込まれやすく、マクロファージの泡沫化の促進や血小板の凝集作用亢進、血管攣縮作用、その他動脈硬化惹起作用に関連する生理活性が関係しているといわれています。また糖尿病患者では、RPL-C は有意に高値を示すことが知られていて、冠動脈疾患、腎疾患などの合併症との関連も報告されています。前回ご紹介した果糖を多く含む清涼飲料水を長期間飲み続けた場合にインスリン抵抗性が上昇して RPL-C が上昇

することもこの一例と言えます。

動脈硬化や心臓血管疾患とレムナントとの関係については上に述べた通りですが、レムナントは動脈硬化を伴わない心臓性突然死例でも濃度が高くなることが知られています。タイには暴飲暴食をした翌朝に突然亡くなってしまう *Lai-tai* と呼ばれる若者の心臓性突然死が知られていますが、*Lai-tai* による突然死の例では血中のレムナントが上昇していることが知られています。これは RLP が心臓の栄養血管である肝動脈を攣縮させることが関係しているかもしれません。このように RLP は種々の疾患を引き起こす原因となりうる項目であり、臨床検査の上での重要な標的になる可能性を秘めているといえるでしょう。

今回は生活習慣病の中でも脂質に焦点を当てて、脂質とは何かから始まってレムナントと呼ばれるリポタンパク質がどのようなものかをお話してきました。心臓血管疾患は日本人の死因の上位を占める疾患であり、この検査や予防は公衆衛生学上も重要なものです。この検査を開発するうえでレムナントはその項目として重要なものであり、また、RLP-C は食餌療法や運動療法の成果を反映するとも言われていることから予防効果を評価するための指標となりうると考えられます。

今回のお話を通じて、皆さんは「レムナント＝脂質代謝異常を反映した悪者」という印象を強く持たれたと思います、しかし、レムナントは脂質代謝（特に中性脂肪の体内動態）において重要な分子ではないかと筆者らは考えています。そのあたりのお話はまた次回にお話したいと思います。今回もお付き合いいただきありがとうございました。

注 1

ミセル：水と油脂の両方に溶ける物質（これを界面活性剤または両親媒性物質といいます）がある程度以上水に溶けた時に、界面活性剤の油脂の部分や水溶液の境目についていた油脂がお互いに集まって作られる集合体のこと。この時にできるコロイドを会合コロイドといいます。

引用文献

- 1) Larry R. Engelking, Textbook of Veterinary Physiological Chemistry (Third Edition), 2015.
- 2) A Kundu, et al. Water Structure and Dynamics in the Stern Layer of Micelles: Femtosecond Mid-Infrared Pump-Probe Spectroscopy Study. J. Phys. Chem. B 2019, 123, 25, 5238–5245
- 3) Nakajima K. Remnant Lipoproteins: A Subfraction of Plasma Triglyceride-Rich Lipoproteins Associated with Postprandial Hyperlipidemia, Clin Exp Thromb Hemost. 2014;1: 45 :45-53.
- 4) Velagaleti RS et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. Circulation 2009, 120: 2345-51.
- 5) Redgrave TG.: Formation of cholesterol ester-rich lipid particle during metabolism of chylomicrons. I Clin Invest 1970, 49: 455-459.
- 6) Nakajima K, Tokita Y, Tanaka A, Takahashi S, The VLDL receptor plays a key role in the

metabolism of postprandial remnant lipoproteins, *Clinica Chimica Acta* 2019,495, 382-393.

7) Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979, 60: 473-85.

8) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al.: Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001, 154:229-237.