

生活習慣病の予防と検査

4 肥満が先か、高脂血症が先か？

前回は血液の中に含まれるリポタンパク質のお話をしました。食事によって摂取された脂肪は本来水に溶けにくいものですが、リポタンパク質という一種のコロイド状態になって血液によって体の中をめぐることで吸収後の脂肪を運搬することもお話ししました（一部の脂肪酸はアルブミンというたんぱく質とくっついて体中をめぐる）。

初回にお話ししたメタボリックドミノのお話の中で、生活習慣病の一つである冠動脈疾患（心筋梗塞）やその原因である動脈硬化は肥満から始まる食後高血糖や食後高脂血症の結果として起こることをお話ししました。動脈硬化研究で著名な Zilvermit 先生は、動脈硬化には食後高脂血症が重要な原因であるとしていて¹⁾、食後に脂質を多く含むリポタンパク質が何なのかは長らく議論の対象になっています。女子栄養大学栄養学部名誉教授で女子栄養大学栄養クリニック名誉院長の田中明先生や、栄養科学研究所客員教授の高橋貞夫先生、元同客員教授の中嶋克行先生と私の女子栄養大学栄養科学研究所のグループは、これまでの解析結果から食後に起こる高脂血症は前回説明した VLDL レムナント (Very Low Density Lipoprotein- Remnant : VLDL-R) が原因であると考えています²⁾。

高脂血症やその時に増えるレムナントはメタボリックドミノの一段階であり、動脈硬化や冠動脈疾患の原因となるとされています。メタボリックドミノの考え方によれば、高脂血症は①肥満になり、②インスリン抵抗性（インスリンが効きにくくなること）が高くなり、③リポタンパク質の中性脂肪を分解するリポプロテインリパーゼ (LipoProtein lipase : LPL) の活性が下がり、④高脂血症になりやすく、燃えカスであるレムナントが増加することで生じると考えられています。

前々回にフルクトース（果糖）を多く含む清涼飲料水を継続的に摂取した場合に、内臓脂肪が増加して肥満になるという研究をご紹介しましたが、肥満が起こると同時にインスリン抵抗性の増加や中性脂肪の増加やレムナントの増加が起きていました。長期間の清涼飲料水摂取といった生活習慣の変化の結果として肥満になることが明らかとなっていますが、もし肥満が起こる前に何らかの指標となるようなものがあれば、肥満というメタボリックドミノの最初のドミノが倒れる前にそのリスクを評価できるのではないかと考えられます。

もしこの指標が開発されれば、現在 40 歳以上の人向けの人に実施されている腹囲測定や血圧測定といった特定検診に代わるものになりうるかもしれません。特定検診でみている腹囲測定や血圧、血中脂質などの項目はすでにメタボリックドミノが倒れ始めている初期状態なので、その前に最初のドミノが倒れ始める可能性を予測できればより早い段階でより短期間にそのリスクを除くことができるのではないかと考えられます。また、現在、特定検診でリスクが認められた人へは生活習慣の目安として例えば運動習慣や食事指導といった特定保健指導が行われていますが、肥満になりやすい生活習慣のある人を肥満の予兆を

表す何らかのマーカーでスクリーニング(早期発見)できれば、より早い段階で特定保健指導を行うことができます。肥満の予兆を予測するマーカーは特定保健指導の効果指標となりうるでしょう。

現在、肥満のリスクを評価する指標としては *UCP1* などの遺伝子多型解析が用いられていますが、後天的リスク(食事内容や運動習慣などの生活習慣)を含めた総合的な指標としては遺伝子といった先天的リスク評価だけではなく、肥満の予兆を調べるバイオマーカーが必要であると考えています。

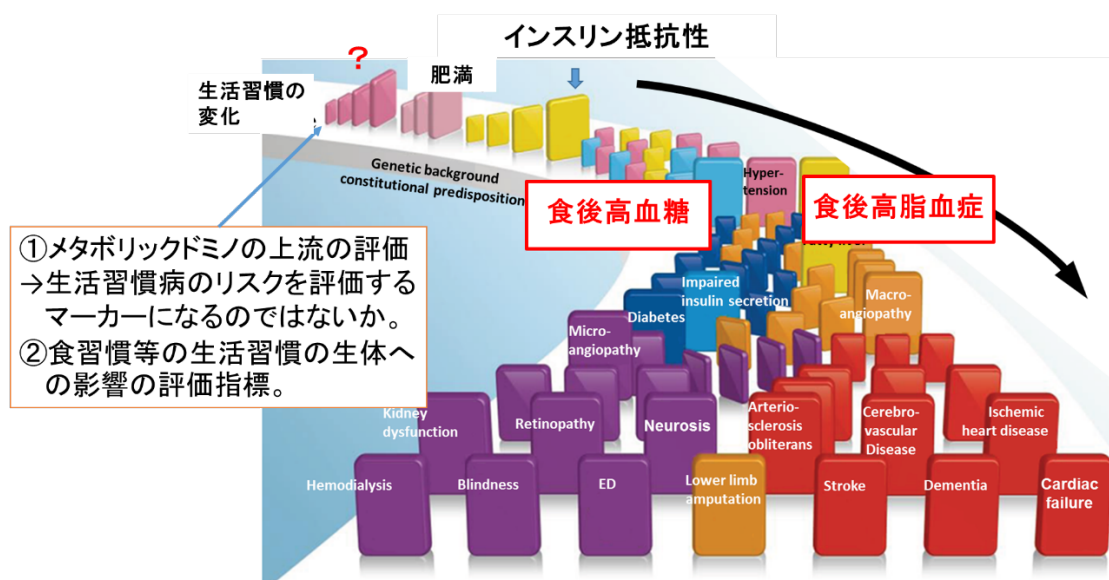


図1 メタボリックドミノの始まりである「肥満」よりも上流にはどのような因子があるのか？

そこで、私たちの研究グループは従来冠動脈疾患や動脈硬化の原因となると考えられていたレムナントが、肥満のリスク評価(言い換えれば生活習慣の評価指標)となりうるのではないかと考えています。現時点でこの考えは仮説の段階ですが、今回はこの話について紹介させていただきます。

私たちの仮説は、『肥満になるような生活習慣(食習慣を含む)によって肥満が起こるが、この肥満は血中脂質、特に VLDL レムナントが増えた結果として引き起こされるものである』とするものです。従来の『肥満→高脂血症』ではなく『高脂血症(特にレムナント)→肥満(→高脂血症)』とするものです³⁻⁵⁾。

これまでに高フルクトース含有清涼飲料水を10週間摂取した群では、BMIや内臓脂肪面積、インスリン抵抗性、血中の中性脂肪そしてレムナントが上昇することを紹介してきました⁶⁾。しかし、この報告では10週間摂取後の結果を解析したもので、この時点では内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の上昇、血清脂質の上昇(レムナントを含む)が起きた後になります。従来の考え方であれば10週間以内に肥満→インスリン抵抗性→LPLの活性低

下→レムナントを含む血清脂質の増加の順番で起こると考えられています。しかし、この結果を見て、私たちは本当にこの一連の流れで血清脂質が上昇するのか？という疑問にぶつかりました。前々回の Web 講座で紹介したように、フルクトースの過剰摂取ではグルコースと違って中性脂肪の合成が亢進して、結果的に肝臓で VLDL が多量に産生されることが分かっています。このことから、もしかしたら VLDL の LPL による代謝産物である VLDL レムナントの増加が最初に起こり、その結果として肥満が起こるのではないかと考えました。

レムナント（特に VLDL レムナント）の食後の増加はフルクトースの過剰摂取の時に限ったものではなく、普段の食事にも当てはまる普遍的なものです。これに関しては、食後にレムナントリポタンパク質、特に VLDL レムナントが上昇するという私たちの報告によります²⁾（なお、食後高脂血症のときに中性脂肪を多く含むリポタンパク質がレムナントであることはすでによく知られていることですが、このレムナントがカイロミクロンのレムナントなのか、VLDL のレムナントなのかは議論のあるところです）。つまり、この仮説はフルクトース過剰摂取による肥満の原因のみならず、食習慣から肥満になるのはなぜかという話に拡張できると考えています。

仮説を唱えるのは自由ですが、VLDL レムナントによって肥満になるなどということが本当に起こりうるのでしょうか？この疑問に答えるためにはメカニズムを考えなければなりません。私たちはこのメカニズムのカギとなる分子として、VLDL 受容体（Very Low Density Lipoprotein Receptor: VLDLR）を考えています。受容体というのは細胞の表面や中、あるいは核の中に存在していて、リガンドと呼ばれる情報伝達物質が結合することで細胞外からの情報を細胞内に伝達したり、リガンドが結合している物質を細胞内に取り込んだりするときの入り口となる分子といえますが、VLDL 受容体は名前からすると VLDL を認識する受容体ということになります。しかし、図 2 を見てください。右側の列は VLDL 受容体を発現させた（VLDL 受容体をたくさん持っている）細胞ですが、ここに赤く光る傾向色素を結合したレムナントと LDL を結合させたところ、レムナントが受容体に結合していることが分かりました。このことは、VLDL 受容体が VLDL レムナントに結合していることを表しています。つまり、VLDL 受容体は VLDL レムナント受容体ともいえるのです⁷⁾。

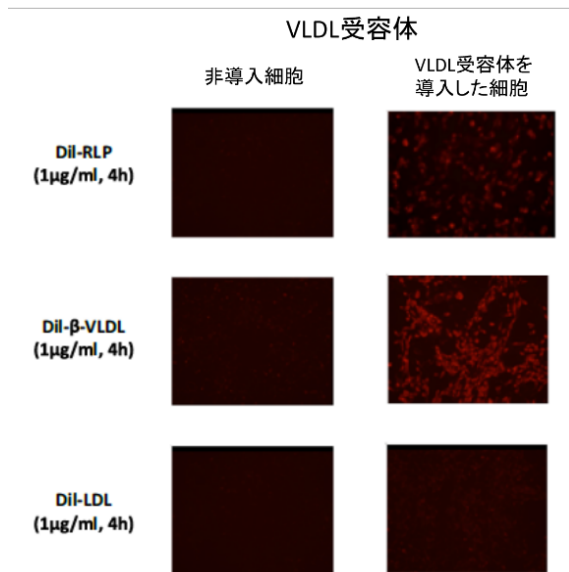


図2 VLDL 受容体は VLDL レムナントを認識する。右の列は VLDL 受容体を発現させた細胞で、そこに蛍光標識した RLP、 β VLDL、LDL を結合させた。赤く染まっているのは受容体に結合していることを表す (Imagawa et al. Clin Chim Acta. 413 (2012) 441-447 を一部改変)

では、この受容体は肥満とどのように関係しているのでしょうか。VLDL 受容体と肥満との関係について、VLDL 受容体を発現するマウス (VLDLR +/+、普通のマウス) と VLDL 受容体を発現しないマウス (VLDLR -/-、遺伝子改変マウス) とで比較した結果を図 3 に示します。図 3A を見てみると、VLDL 受容体を持っているマウス (普通のマウス) は外観上で見ても丸々と太っているのに対して、VLDL 受容体を持っていないマウス (遺伝子改変マウス) では同じ条件で飼育しているにもかかわらず全く太っていません。この大きさの違いは図 3B をみるからに脂肪の多さに影響があることが分かりますし (普通のマウスは内臓脂肪も皮下脂肪もたくさんありますが、VLDL 受容体を持たない遺伝子改変マウスは内臓脂肪も皮下脂肪もほとんど見えません)。この脂肪の多さは図 3C の脂肪細胞の大きさを見る限りでは脂肪細胞の大きさ、つまり脂肪細胞にどれだけ脂肪が蓄えられているのかの違いとして現れたものであることが分かります (普通のマウスは脂肪細胞にたくさんの脂肪が蓄積されているのに対して、VLDL 受容体を持たないマウスでは脂肪細胞に蓄えられている脂肪が少ないことが分かります)。内臓脂肪への脂肪の蓄積による内臓脂肪面積の増大によってインスリン抵抗性が上昇する (つまりグルコース摂取後の血糖値が下がりにくくなる) ことが知られていますが、図 3D をみると VLDL 受容体を持っているマウスは肥満になっているためインスリン抵抗性が高いことが分かります⁸⁾。以上のことをまとめると、①VLDL 受容体には VLDL レムナントが結合すること、そして②VLDL 受容体は肥満に関係すると考えられます。

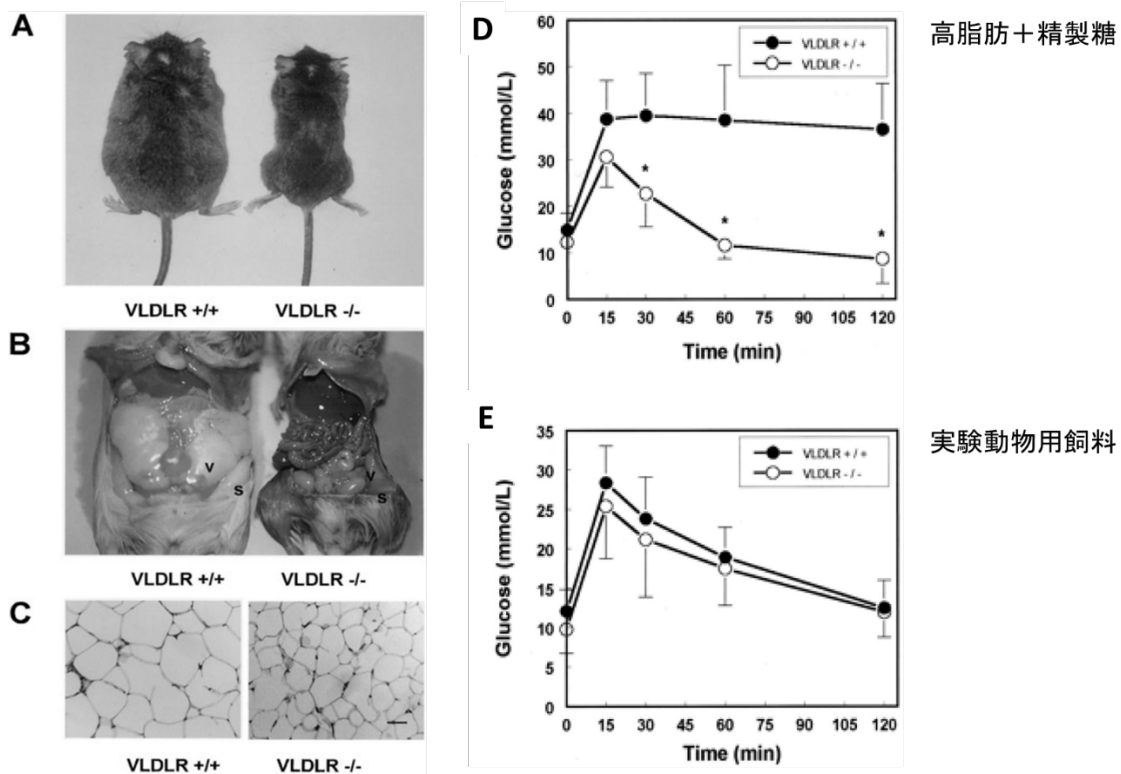


図3 VLDL 受容体のあるマウス (VLDLR +/+) と VLDL 受容体を欠損させたマウス (VLDLR -/-) に高脂肪精製糖食を摂取させたときの変化の違い A 外観上の変化、B 開腹した際の腹部内の脂肪 V:皮下脂肪、S 内臓脂肪、C 脂肪細胞、D・E VLDL 受容体の有無での高脂肪精製糖食 (D) と実験動物用飼料 (E) を摂取させたときの血糖値の変化 (Goudriaan JRI, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 21 (2001) 1488 を一部改変)

これらのことから、もし痩せたいとしたら①VLDL 受容体に結合する VLDL レムナントを減らす、そして②VLDL 受容体そのものを減らす、の二つが考えられます。

ただ、人間がマウスのように VLDL 受容体をノックアウト (発現させないように) することは事実上不可能なので、VLDL レムナントを減らすことが痩せるための現実的なアプローチになるでしょう。

VLDL 受容体は脂肪細胞をはじめとして様々な臓器で発現していることが分かっていますが、リポタンパク質の代謝経路と合わせると食事により摂取した中性脂肪は図 4 の経路を経て各臓器に運搬されると考えています。この図からもわかるように食習慣の変化で VLDL レムナントが増加すると、その VLDL レムナントが VLDL 受容体を介して脂肪細胞に蓄積されることで肥満になると考えられます。

私たちのこの仮説を検証するためには、経時的に肥満になる前の VLDL レムナントの変動を見ながら、体重変化などを追っていく必要があります。私たちはこの検証を現在進めているところです。

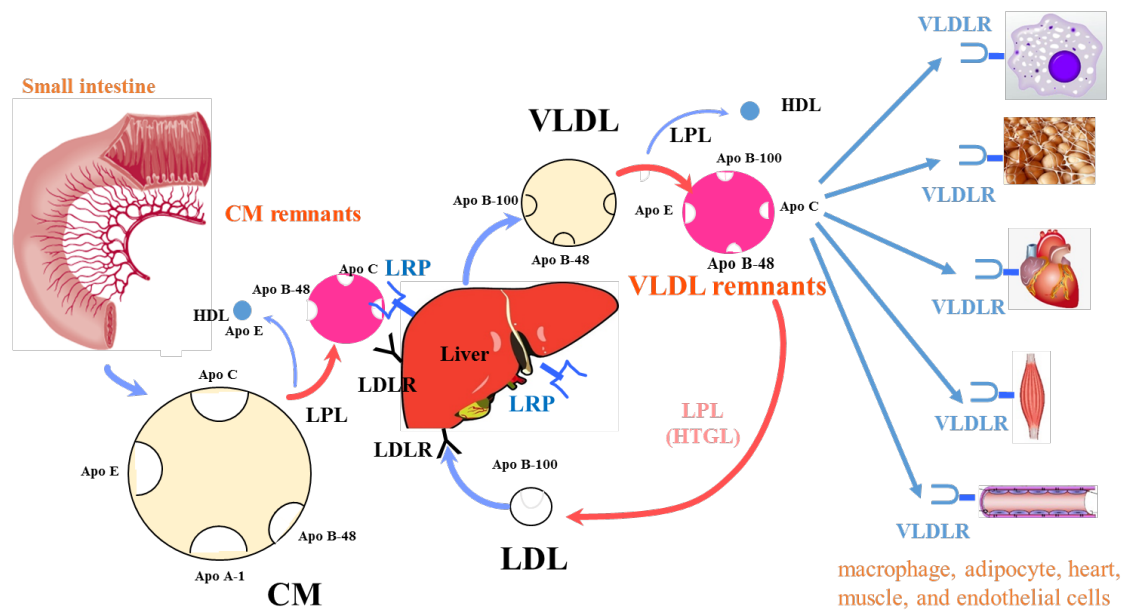


図4 小腸で食事から吸収された中性脂肪はVLDL受容体を介してVLDLレムナントの形で各臓器に運搬される。肥満の本態である脂肪細胞への中性脂肪の蓄積は過剰に増加したVLDLレムナントが脂肪細胞に取り込まれた結果である。CM：カイロミクロン、LPL：リポタンパク質リパーゼ、LDLR：LDL受容体、VLDL：超低比重リポタンパク質、HTGL：肝性中性脂肪リパーゼ、LDL：低比重リパーゼ、VLDLR：VLDL受容体

メタボリックドミノに話を戻しましょう。私たちの仮説が正しければ、食習慣の変化により血中にVLDLレムナントが増加するとVLDL受容体を介して脂肪細胞に中性脂肪を渡すことになり、結果として肥満になると考えられます。このことは、VLDLレムナントの増加は肥満の前に起こり、肥満よりも前のドミノとなることが考えられます。つまり、これが正しいとすれば、VLDLレムナントを減らすことが肥満やそれ以降の生活習慣病を予防するうえで一番に手掛けなければいけないことになると考えられます(図5)。このようにVLDLレムナントは生活習慣病リスクを評価する指標となるでしょう。さらに、今は種々の生活習慣病予防法が開発されており、特定保健指導でも様々な指導がなされていますが、その人にとってどのような指導や介入が有用であるかを評価するための評価指標としてもVLDLレムナントは有用なものになるかもしれません。

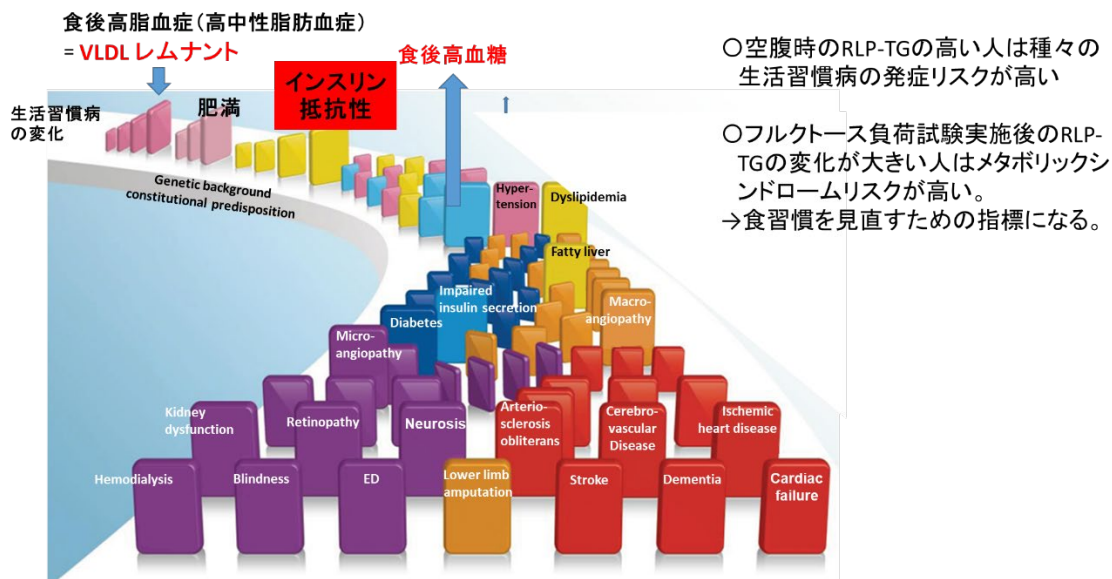


図5 メタボリックドミノでは、肥満の前に VLDL レムナントの増加がみられ、VLDL レムナント (RLP-TG) は生活習慣病のリスクを評価するうえで有用な検査指標となるかもしれない

前回までの Web 講座では、レムナントは動脈硬化といった種々の生活習慣病の原因となる悪者としてご紹介してきました。今回は、VLDL レムナントはあらゆる生活習慣病の元凶である肥満の原因となりうることで、生活習慣病の引き金となるものである可能性をお伝えしました。この仮説はまだ検証中のものであり、今後さらなる研究が必要になりますし、実際評価指標としての有用性を検証するにはまだまだ時間がかかるでしょう。将来こんな指標が活用されるかもしれないということを知っていただければと思います。

なお、今回ご紹介した VLDL 受容体には、細胞膜結合型受容体と血中を流れている遊離型の 2 種類があります。今回説明した受容体は細胞膜結合型になり、肥満との関係が示唆されていますが、遊離型 VLDL 受容体は糖尿病で変動するなどの報告はあるもののその臨床的意義はまだまだ分かっていません。細胞結合型 VLDL 受容体の量を臨床検査の項目として測定することは困難ですが、遊離型であれば血中濃度の形で測定することが可能なので、もし臨床的意義が明らかになれば将来は臨床検査の 1 項目としてお目にかかる日が訪れるかもしれません。

今回もレムナントは肥満の原因の悪者というお話でした。しかし、レムナントは生物にとって何も良いことがない完全な悪なのでしょうか。私は必ずしもそうとは限らないと思っています。飽食の時代においては余剰な中性脂肪は生活習慣病の原因となるため悪者に見えるのは仕方のないことでしょう。しかし、わが国でいえば縄文時代までの狩猟や採集を中心とした時代であり、つい数十年前までは食糧生産が不安定で、食べられるときに得た余剰エネルギーを来る飢餓に備えて脂肪細胞に蓄える必要がありました。そのための機構の代表的な例としてグリコーゲン合成や中性脂肪の合成亢進が挙げられます。レムナントは過

剰に摂取したり、余剰なエネルギーから合成されたりした中性脂肪を脂肪細胞に運搬する役割を担うものであり、生命を維持するための役者の一人といえるのではないのでしょうか。

今回は私たちの研究の紹介を中心として、まだまだ臨床的な方法として確立できていない未来の技術についてお話ししました。血中の成分を分析するには採血をしなければいけません、近年では経皮的に（採血をせずに）中性脂肪などの血液成分の濃度を測る取り組みがなされています。近い将来、身に着けるだけで様々な血液成分を測定できるようになるかもしれません。そんなときに VLDL レムナントが生活習慣を評価するための指標となっていれば、普段万歩計で運動量をモニタリングするような感覚で食習慣を含む毎日の生活習慣を見直すための指標になるかもしれません。

今回もお付き合いいただきありがとうございました。

引用文献

- 1) D B Zilversmit. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979;60:473-485.
- 2) Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta*. 2011 Jul 15;412(15-16):1306-18.
- 3) Nakajima K, Tokita Y, Tanaka A. Hypothesis: Postprandial remnant lipoproteins are the causal factors that induce the insulin resistance associated with obesity. *Clin Chim Acta*. 2018 Oct;485:126-132.
- 4) Nakajima K, Tokita Y, Tanaka A. Hypothesis II: The majority of VLDL-apoB48 remnants in postprandial plasma are derived from the liver, not from the intestine. *Clin Chim Acta*. 2019 Mar;490:12-16.
- 5) Nakajima K, Tokita Y, Tanaka A, Takahashi S. The VLDL receptor plays a key role in the metabolism of postprandial remnant lipoproteins. *Clin Chim Acta*. 2019 Aug;495:382-393.
- 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.
- 7) Michiko Imagawa, Sadao Takahashi, Yasuo Zenimaru, Tomoko Kimura, Jinya Suzuki, Isamu Miyamori, Tadao Iwasaki, Hiroaki Hattori, Tokuo T Yamamoto, Takamitsu Nakano, Katsuyuki Nakajima. Comparative reactivity of remnant-like lipoprotein particles (RLP) and low-density lipoprotein (LDL) to LDL receptor and VLDL receptor: effect of a high-dose statin on VLDL receptor expression. *Clin Chim Acta*. 2012 Feb 18;413(3-4):441-7.
- 8) J R Goudriaan, P J Tacke, V E Dahlmans, M J Gijbels, K W van Dijk, L M Havekes, M C Jong. Protection from obesity in mice lacking the VLDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Sep;21(9):1488-93.