

生活習慣病の予防と検査

血中の脂の動きがわかればダイエットの効果がわかる！？

生活習慣病の予防のためには、メタボリックドミノの上流にあたる肥満を予防することが第一歩になります。そして肥満になりつつある状態から元に戻るために行うための取り組みとして、一般的にダイエットと呼ばれる取り組みがあります。

日本では、健康の維持や美容を目的として食べる量を減らしたり、運動をしたりすることで体重を減らそうとする取り組みをダイエットと呼んでいます。皆さんもそのような認識の方が多くはないでしょうか。私は職業柄、若い学生さんたちと接することが多いのですが、尿検査の実習の時に学生さんの検体から尿中ケトン体がわずかに検出されたことがありましたが、その学生さんに聞き取りをするとダイエットのために食事を抜いていることが原因でした*1。

このダイエットは英語の“diet”（ダイエット）からきていると思われませんが、英語でいう“diet”は日本のような体重を減らすことを目的とした行動を意味するわけではなく、食事や食習慣、食生活のことを“diet”と表現するそうです。英語で“ダイエットをする（始める）”という場合には“be on a diet” または “go on a diet” と表現して、健康や体重を管理することを目的として食事の量や質に気を付けることを指すようです。健康管理のために食事に気を付ける行動をダイエットと呼ぶ点は日本と共通ですが、量を減らして摂取カロリーを減らすだけではなく、食事のバランスといった食習慣に焦点を当てて健康を維持するという意味が英語のダイエットには込められているようです。

私がお世話になっている女子栄養大学栄養科学研究所の関連施設である女子栄養大学栄養クリニックでは、食事指導を中心に肥満治療やメタボリックシンドローム対策などを行っています。その栄養クリニックの生活習慣病予防の取り組みの一つに、ヘルシーダイエットコースと呼ばれるコースがあります。こちらは医師・看護師・管理栄養士・運動指導者がチームを組んで、利用者のお一人お一人にあったサポートをしていくために身体測定や血圧測定に加えて、心電図、血液検査・尿検査（生活習慣病にかかわる検査項目）、骨密度測定、遺伝子検査（肥満遺伝子、高血圧遺伝子、認知症や動脈硬化にかかわる遺伝子）の検査を行っています。これらの結果をもとにした、利用者お一人お一人に適した効果的な栄養相談のほか、自宅で行える運動・エクササイズ、そして栄養に関する講義などが提供されています。このコースは減量することだけを目的としないで、利用者の方の検査結果をもとに生活習慣の予防・改善を図るという点で、科学的根拠に基づいて食習慣から健康を維持するという意味で本来の“diet”に近い取り組みです¹。

本日は、このダイエットの効果と血中の脂質に関連する項目との関係について、女子栄養大学栄養クリニックで得られた研究成果についてご紹介します。

過体重の被験者 (BMI*²が高めの方) に対して食事や運動指導を行った際の指導の効果は基本的には体重が減少したかどうかで評価されています。このとき、体重がどれだけ減ったか (BMI がどれくらい減ったか) には血中の脂質代謝酵素の量や、その活性を制御するような因子 (酵素がどれだけ働けるかを調節) との間に相関がみられることが報告されています。

体重の変化と血中脂質分解酵素はどのような関係なのでしょう。これまでご紹介した通り、肥満は脂肪細胞への中性脂肪の蓄積によりますが、食事によって摂取された中性脂肪が血液を通過して脂肪細胞に取り込まれることで蓄積されます。このことから、血液中の中性脂肪が分解されれば脂肪細胞に到達する中性脂肪が減って蓄積されにくくなります (= 肥満になりにくくなります)。

血中に見られる中性脂肪の分解酵素としては、以前の回でご紹介したリポプロテインリパーゼ (Lipoprotein Lipase: LPL) や肝性中性脂肪リパーゼ (Hepatic Triglyceride Lipase: HTGL) などがあります。これら脂肪代謝酵素の中でも、体の脂肪の代謝に強い関連を示す酵素として LPL が注目されており、LPL は多くの肥満研究の対象として研究されてきました。

LPL とはどのような酵素なのでしょう。LPL は主に脂肪細胞や骨格筋で産生される酵素ですが、毛細血管の血管内皮から産生され、血中の中性脂肪を加水分解します。このとき LPL の標的となるのは、食後に小腸で吸収された中性脂肪を肝臓に運ぶカイロミクロン (Chylomicron: CM) や、肝臓から血液に乗って各組織に中性脂肪を運ぶ超低密度リポタンパク質 (Very Low Density Lipoprotein: VLDL) といったリポタンパク質です。このリポタンパク質の中の中性脂肪を LPL が加水分解します (図 1)。この LPL の活性は運動や食事指導による体重の減少と関係があることが多く報告されています²⁻⁸。

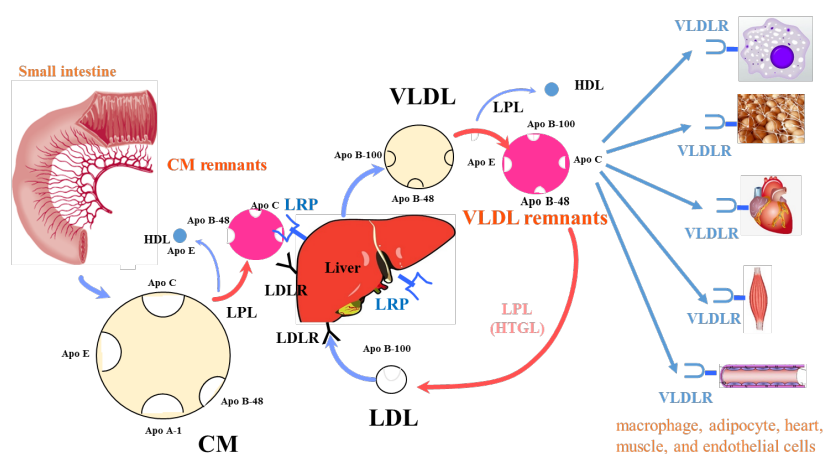


図 1 小腸で食事から吸収された中性脂肪は VLDL 受容体を介して VLDL レムナントの形で各臓器に運搬される。肥満の本態である脂肪細胞への中性脂肪の蓄積は過剰に増加した VLDL レムナントが脂肪細胞に取り込まれた結果である。CM: カイロミクロン、LPL: リポタンパク質リパーゼ、LDLR: LDL 受容体、VLDLR: 超低比重リポタンパク質、HTGL:

肝性中性脂肪リパーゼ：LDL：低比重リパーゼ、VLDLR：VLDL 受容体

LPL による循環血中の中性脂肪の加水分解のほとんどは、骨格筋の LPL 活性によるといわれていますが、運動による体重減少は筋や脂肪組織の LPL 活性の増加と関係があることが分かってきました⁹⁻¹⁰。このことから、骨格筋や脂肪組織の LPL 活性を調べることで、特に運動による体重減少が予測できることになるでしょう。

しかし、運動で痩せようと思いついて運動を始めてみて、この運動で痩せる見込みがあるかどうかを確認するのに太い針で筋肉や脂肪を取りましようと言われたらどう思いますか？私だったら取られたくありません。実際に組織を取ってくる（組織生検）ことは現実的ではないので、組織生検ではなく採血した血中の LPL 活性（または LPL 濃度）を測ることで、筋や脂肪組織の LPL 活性と同じようなことが調べられないかという研究が進められてきました。血管内の総 LPL 活性を調べるためには血管内皮細胞の細胞表面のヘパラン硫酸といわれる物質に結合している LPL をはがしてくる必要がありますが、ヘパリンというお薬を使って血液中に遊離させることが可能です。そこで持久力トレーニングをした人に対してヘパリンを投与してすべての LPL を血液中に集めてきて LPL と体重や体脂肪率との関係を調べたところ、体重や体脂肪率が減少した人では血液中で LPL 活性が増加していたことが報告されました²。ヘパリン投与後の血中 LPL 活性は、血管内の総 LPL 活性を示すため、血中のリポプロテイン由来中性脂肪を分解する活性、すなわち脂肪の蓄積を推定するうえで正確な指標となることが、この結果からも示されました。しかし、ヘパリンは抗凝固作用をもっている物質ですし、検査のたびに毎回ヘパリンを静注するのは日常的な検査に用いるには現実的ではありません。そこで、ヘパリンを投与しないで血中の LPL 活性を調べようという試みがなされてきました。

その結果、過体重（または肥満）の中年男性に対して 12 週間のジョギング運動を行った後、ヘパリンを投与しない場合の血中で LPL 活性が増加し、同時に体重が有意に減少したことが報告されています³。健常者と高脂血症患者の両者において、ヘパリンを投与しない血中 LPL 活性または濃度と血中中性脂肪濃度とは逆相関（一方が増えれば一方が減る）を示すことが知られているため、これらの結果からヘパリンを投与しなくても血中 LPL 活性は正確な血管内の LPL 活性を反映していると考えられ、ダイエットの効果を評価するうえで有効なものになりそうなことが示唆されました。

このような背景のもと、私たちは冒頭で説明した栄養クリニックのヘルシーダイエットコースの利用者の方のご協力を得て、体重（BMI）減少とヘパリンを投与せずに得た血液中の LPL が体重減少の指標となりうるのか、また、他の脂質代謝関連の因子が体重減少の指標となるのかを検証しました¹¹。

この検証は 2013 年 4 月から 2015 年 8 月の 4 か月間のヘルシーダイエットコースに参加された方の中でご同意いただいた 66 名の女性を対象として進められたもので、皆さん、ご自身の体重が気になる方や食習慣の改善を希望される方が参加されていました。この 66 名

の方々に対してヘルシーダイエットコースでの食事・運動指導の前後でどのような項目が変わったかを比較したところ、従来運動指導で変化するといわれてきた LPL は変化せず、血中 GPIHBP1 濃度と呼ばれる脂質関連項目のみに変化がみられ、コースによる介入後に増加することが確認されています。

GPIHBP1 は初めて出てくる名前なので説明しましょう。GPIHBP1 とはグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー高比重リポタンパク質結合タンパク質 1 (Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1)の略で、毛細血管内皮細胞に発現し、LPL と結合して毛細血管腔内の作用部位まで往復して運び、LPL の活性を調節する働きを持っていて、LPL による中性脂肪の加水分解に重要な分子といわれています (図 2)。GPIHBP1 が欠失すると LPL が毛細血管腔に到達するのが妨げられて、血中の LPL が低くなり、中性脂肪の血管内での加水分解が障害されて重度の高中性脂肪血症 (高カイロミクロン血症) をきたすことが知られています¹²。

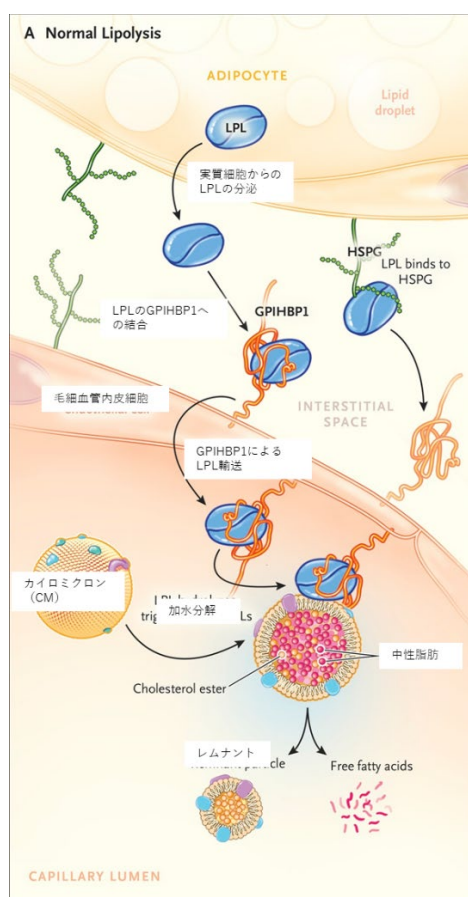


図2 健常人における LPL による血管内中性脂肪加水分解と GPIHBP1 による動員

LPL は通常脂肪細胞や筋細胞といった実質系の細胞から分泌される。分泌された LPL は血管内皮細胞の基底膜側から GPIHBP1 によって補足されて血管内腔に輸送される。その後、LPL は血管内のカイロミクロンや VLDL 内の中性脂肪を加水分解する。(参考文献 12 より一部改変)

食事・運動指導を行っているヘルシーダイエットコースでは LPL の変化がみられず GPIHBP1 の変化がみられたという結果が得られましたが (表 1)、続いてこの 66 名を体重が 3%^{*3}減少したか否かで 2 群に分けて、体重の減少量と各種検査結果との間でどのような

検査項目が有意な関係にあるかを解析しました。66名のうち41名は体重（BMI）が3%以上減少し、25名は変化が3%未満でした。

表1. 全例でのヘルシーダイエットコース前後での被験者の特徴と血清診断マーカー (n=66)

	コース前			コース後			p
	中央値	25%tile	75%tile	中央値	25%tile	75%tile	
年齢	57.0	53.0	63.0	-	-	-	-
身長 (cm)	154.8	152.8	159.1	-	-	-	-
体重 (kg)	68.4	61.2	77.3	66.6	58.3	76.8	NS
BMI(kg/ cm ²)	28.4	25.4	31.8	28.2	24.3	30.4	NS
体脂肪率 (%)	36.8	33.5	39.3	35.1	31.0	39.8	NS
腹囲 (cm)	96.3	89.5	105.0	95.0	88.0	103.3	NS
血中インスリン (μIU/mL)	6.4	4.7	10.9	5.3	3.7	9.3	NS
HbA1c(%)	5.7	5.5	6.0	5.6	5.4	6.0	NS
インスリン抵抗性 (HOMA-IR)	1.4	1.0	2.9	1.1	0.7	2.4	NS
空腹時血糖(mg/dl)	88.0	83.0	98.0	86.0	82.0	94.3	NS
LDL-C(mg/dl)	128	108	153	131	115	157	NS
HDL-C(mg/dl)	54	54	71	60	56	69	NS
non-HDL-C(mg/dl)	155	135	184	156	140	184	NS
中性脂肪(mg/dl)	100	73	130	96	72	120	NS
LPL(ng/mL)	87.0	70.3	100.3	79.4	69.4	92.1	NS
HTGL(ng/mL)	64.2	49.6	84.7	67.6	48.1	81.8	NS
GPIIb/IIIa(pg/mL)	615.2	504.7	767.6	736.5	607.0	895.5	0.00173

(参考文献 11 より引用)

体重（BMI）が3%以上減少した人たちの中では、介入前後では、体脂肪率、腹囲、血中インスリン濃度、HbA1c、インスリン抵抗性（HOMA-IR）、空腹時血糖が有意に減少していました（いずれもメタボリックドミノの肥満の次の段階のもです。肥満が改善されれば生活習慣病リスクが低下することが如実に表れています）。さらに、HTGLが減少していました。先ほど介入前後で有意な差がみられた GPIHBP1 は極めて顕著な増加が確認されましたが、LPL は体重減少が3%以上でも介入前後で有意な差は見られませんでした（表2）。

表 2. BMI3%減少群（41名）でのヘルシーダイエットコースでの特徴と血清診断マーカーの（参考文献 11 より引用）

	Body mass decreased (BMI \geq 3%)						P
	介入前			介入後			
	中央値	25%tile	75%tile	中央値	25%tile	75%tile	
年齢	56.5	53.0	62.5	-	-	-	-
身長 (cm)	155.9	153.7	159.0	-	-	-	-
体重 (kg)	67.1	60.8	74.7	62.5	55.7	71.3	<0.0001
BMI(kg/ cm ²)	27.6	25.1	32.0	25.5	23.1	30.2	<0.0001
体脂肪率 (%)	36.9	32.5	39.3	33.2	29.9	37.3	<0.01
腹囲 (cm)	93.3	86.8	104.5	91.3	82.5	101.5	<0.0001
血中インスリン (μ IU/mL)	6.2	4.7	8.0	4.3	3.3	7.0	<0.0001
HbA1c(%)	5.7	5.5	6.0	5.6	5.4	6.0	<0.001
インスリン抵抗性 (HOMA-IR)	1.4	1.0	1.8	0.9	0.7	1.7	<0.001
空腹時血糖(mg/dl)	88	84	93	85	81	91	<0.01
LDL-C(mg/dl)	128	112	159	127	112	156	NS
HDL-C(mg/dl)	62	58	73	63	56	74	NS
non-HDL-C(mg/dl)	154	136	187	152	131	178	NS
中性脂肪(mg/dl)	101	84	125	85	63	111.5	NS
LPL(ng/mL)	88.6	73.6	101.3	81.7	67.4	92.6	NS
HTGL(ng/mL)	63.6	48.8	76.7	59.8	44.9	71.4	<0.01
GPIHBP1(pg/mL)	610.6	483.4	767.6	722.7	607	916.2	<0.0001

脂質関連の項目としてヘパリン未投与血中 LPL 濃度、血中 HTGL 濃度、血中 GPIHBP1 濃度の介入前後での変化量と体重の介入前後での減少量との相関を確認したところ、GPIHBP1 のみが有意に正の相関を示すことが分かりました (図 3)。つまり、血中の GPIHBP1 濃度が多くなると体重が大きく減ることが分かりました。これらのことから GPIHBP1 がダイエットの効果の指標となる可能性が示されました。

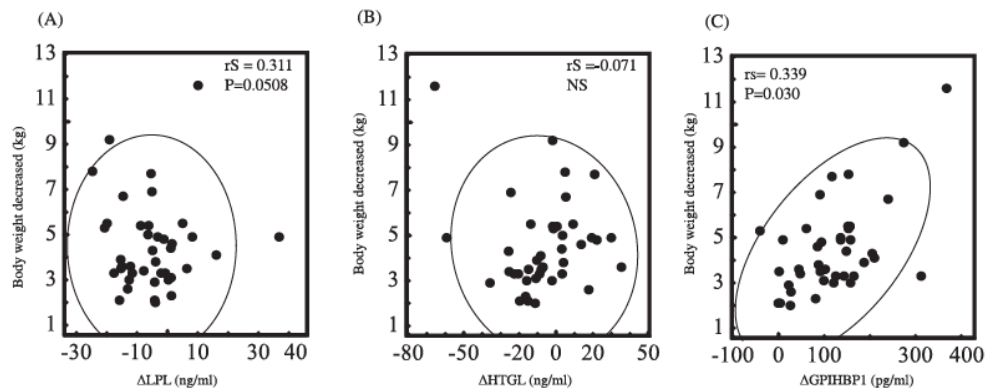


図 3 体重 3%以上減少群での体重減少量に対する各種脂質代謝関連項目との相関解析。相関図中の円は 95%信頼区間を表す。rS は Spearman の相関係数、P は有意確率を示す。P<0.05 を有意な相関とした。(参考文献 11 より引用)

従来はダイエットによる体重減少と LPL との関連が指摘されていましたが、信頼性の高いとされる筋や脂肪組織からの組織生検、またはヘパリン投与による血管内皮細胞から LPL を遊離させて血中濃度を測定する方法は、ダイエットの効果を測るための検査法としては被験者への負担が大きく、ヘパリン非投与での血中 LPL と体重減少との関連が研究されてきました。しかし、栄養クリニックでの研究により、LPL よりも LPL 活性を制御する血中 GPIHBP1 がより体重減少に相関があることが示されました。血中 GPIHBP1 濃度測定は近所の病院で測滴できるような一般的な検査法としてはまだ確立されてはいませんが、血中 GPIHBP1 濃度測定は LPL と異なり組織生検やヘパリンの投与を必要とせず、血液を採取するだけで測定できるという点で臨床検査にも向いた項目といえるでしょう。

食事・運動指導の評価指標として体重や体脂肪率や腹囲を用いるのは生活習慣との関連がよく知られていることから優れた指標であると思います。ただ、その変化が表れるまでには時間を要するのも事実です。今回ご紹介した血中 GPIHBP1 濃度の変化が今後の体重変化を予測できる指標となることが示されれば、より短期間で効率的なダイエットが可能になるかもしれませんね。

今回もご覧いただきありがとうございました。

*1 ケトン体はβ-ヒドロキシ酪酸やアセト酢酸やアセトンといったケト基を持つ物質で、

脂肪（脂肪酸）が分解することで産生されることから脂肪分解の指標になります。

ヒトは体を維持するためのエネルギーを産生しますが、糖の摂取が無い時は、まずは肝臓のグリコーゲンを分解して糖を得たり（絶食から 24 時間くらいまで）、筋肉などを構成するタンパク質を分解して得たアミノ酸から糖をつくったりします（絶食から 48 時間くらいまで）。しかしこうした反応による糖の産生も絶食から 48 時間以降はほとんどなくなり、脂肪からのエネルギー産生に切り替わります。脂肪によるエネルギー産生が進むと同時にケトン体と呼ばれる物質が産生されます。糖尿病ではインスリンの作用が抑制されるため細胞への糖の取り込みが減るためエネルギー産生に糖を使うことができなくなり絶食状態に近い状態になります。そのため、脂肪によるエネルギー産生が優位になりケトン体が産生され、血中ケトン体濃度が上昇して尿中にも排泄されます。ただ、食餌からの糖の摂取が少なくなればインスリンの働きが正常でも細胞は糖を使ったエネルギー産生ができなくなるためケトン体が増えます。つまりケトン体は飢餓状態でも検出されます。今回触れた学生さんの例はダイエットのために糖を摂取しなかったためケトン体が検出されてしまったようです。

*2 BMI：体格指数（Body Mass Index）。計算式は以下の通り。

$$\text{BMI} = (\text{体重} [\text{kg}]) / (\text{身長} [\text{m}])^2$$

日本肥満学会の基準によれば基準値（標準体型）は BMI 18.50 kg/m²~25.00 kg/m²である。

*3 日本肥満学会の肥満病管理のガイドラインによれば、BMI の 3%以上の減少が冠動脈疾患予防において効果的であるとされているため、この研究では 3%を効果的な減量ができているか否かのカットオフとして設定しました¹³。

参考文献

1. Y. Kagawa, A. Kagawa, Secondary Prevention of Cardiovascular Disease of the outpatients of the Nutrition Clinic, Academic Press, NewYork, 1984, pp. 339-348.
2. R. Mitsuzono R, M. Ube, Effect of endurance training on blood lipid profiles in adolescent female distance runners, Kurume Med. J. 53 (2006) 29-35.
3. M. Miyashita, M. Eto, H. Sasai, T. Tsujimoto, Y. Nomata, K. Tanaka, Twelve-week jogging training increases pre-heparin serum lipoprotein lipase concentrations in overweight/obese middle-aged men, J. Atheroscler. Thromb. 17 (2010) 21-29.
4. M. Miyashita, K. Tokuyama, Moderate exercise reduces serum triacylglycerol concentrations but does not affect pre-heparin lipoprotein lipase concentrations after a moderate-fat meal in young men, Br. J. Nutr. 99 (2008) 1076-1082.
5. G. Duncan, M. Perri, D. Theriaque, A. Hutson, R. Eckel, P. Stacpoole, Exercise training,

without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults, *Diabetes Care* 26 (2003) 557–562.

6. M. Ferguson, N. Alderson, S. Trost, D. Essig, J. Burke, J. Durstine, Effects of Four Different Single Exercise Sessions on Lipids, Lipoproteins, and Lipoprotein Lipase, 85 (1998), pp. 1169–1174.
7. S. Herd, B. Kiens, L. Boobis, A. Hardman, Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity, *Metabolism* 50 (2001) 756–762.
8. J. Gill, S. Herd, V. Vora, A. Hardman, Effects of a brisk walk on lipoprotein lipase activity and plasma triglyceride concentrations in the fasted and postprandial states, *Eur. J. Appl. Physiol.* 89 (2003) 408–415.
9. S. Kersten, Physiological regulation of lipoprotein lipase, *Biochim. Biophys. Acta* 1841 (2014) 919–933.
10. G. Olivecrona, Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism, *Curr. Opin. Lipidol.* 27 (2016) 233–241.
11. Aruga M, Tokita Y, Nakajima K, Kamachi K, Tanaka A. The effect of combined diet and exercise intervention on body weight and the serum GPIHBP1 concentration in overweight/obese middle-aged women. *Clin Chim Acta.* 475 (2017) 109-115.
12. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 376 (2017) 1647-1658.
13. Guidelines for the management of obesity disease 2016, Japan Society for the Study of Obesity, Life Science Publishing Co., Ltd, 2016.