

## 臨床医のために

## 生活習慣病としての高脂血症

及川 眞一

日本医科大学内科学第3教室

## Hyperlipidemia in Life Style Disease

Shinichi Oikawa

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Nippon Medical School

## はじめに

これまで、成人病としてまとめて呼ばれてきた代謝性疾患は動脈硬化性疾患の発症に強く関連することから、動脈硬化危険因子として注目されている。これらの疾患は独立した疾患単位であるが、近年の欧米化した生活習慣から、いくつかの病態が集積して認められるようになった。このような病態は動脈硬化性疾患の発症をさらに促進することが知られている。また、このような病態の背景には共通した代謝変化が認められる。すなわち、インスリン抵抗性である。一方、高脂血症・肥満・糖尿病は互いに併存する頻度が高い。これらの相互関係を主に高脂血症から概説したい。

## 1. 原発性高脂血症の発生機序

臨床の場合において高脂血症は血清総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)濃度の高値として認識されるが、その本態は血中でのリポ蛋白の増加、すなわち高リポ蛋白血症であり、リポ蛋白代謝にあずかる酵素、受容体、転送蛋白などの遺伝子の異常により種々の高脂血症が発症することが知られている(表1)。

## (1) 高コレステロール血症の発生機序

リポ蛋白の代謝経路には主に食事由来の脂質を肝臓に運搬する外因性経路と主に肝臓から末梢組織に脂質を運搬する内因性経路がある(図1)。内因性経路の最終産物であるLDLは血中におけるコレステロールの主要な担体で、LDL受容体にアポ蛋白Bを介して結合し、細胞にコレステロールを供給する。LDL受容体の機構に異常が生ずると血中のLDLが増加し、高コレステロール血症を発症する。LDL受容体のリガンドであるアポ蛋白Bの異常によっても高LDL血症を発症し

表1 高リポ蛋白血症に関連した遺伝子異常、遺伝子多型<sup>1)</sup>

カイロミクロン血症
LPL異常症/欠損症, アポ蛋白C-II異常症/欠損症
高VLDL血症(FTGL, FCHL)
LPL欠損症(ヘテロ), アポ蛋白A-Iプロモーター多型, アポ蛋白A-I C-III A-IV多型S <sup>+</sup> , x2, SstI 3.2)
Dysbetalipoproteinemia(Ⅲ型高脂血症)
アポ蛋白E欠損症, アポ蛋白E多型(E2/E2, E1, E3 <sub>1,elden</sub> ), HTGL欠損症, アポ蛋白E C-I C-II多型(H2), LDLレセプター欠損症ヘテロ, LDLレセプター遺伝子多型
高LDL血症
LDLレセプター異常症/欠損症, 欠陥アポ蛋白B, アポ蛋白B多型(Xbal <sup>+</sup> ), アポ蛋白E多型(E4)
高HDL血症
CETP欠損症, CETP多型(B2), HTGL欠損症, アポ蛋白B多型(2,712, 4,311)
高Lp(a)血症
apo(a)分子量多型, apo(a) - 49)CT多型, apo(a) (- 914)G/A多型, apo(a) - 1,373)TTTTA多型

FTGL: 家族性高トリグリセリド血症, FCHL: 家族性複合型高脂血症, HTGL: 肝性トリグリセリドリパーゼ, CETP: コレステロールエステル転送蛋白。

うる。

家族性高コレステロール血症(FH)は常染色体優性遺伝性疾患で、LDL受容体の異常により高コレステロール血症を発症する。ヘテロ接合体は500人に一人、ホモ接合体は100万人に一人である。ヘテロ接合体を認める頻度は高い。それぞれ血清TC値は250~500 mg/dl, 500~1000 mg/dl以上になる。

## (2) 高TG血症の発生機序

超低比重リポ蛋白(VLDL)は内因性経路で肝臓から分泌されるTGに富んだリポ蛋白で、分泌量はTGの供給に規定されており、末梢血管に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)により水解を受け中間型リポ蛋白

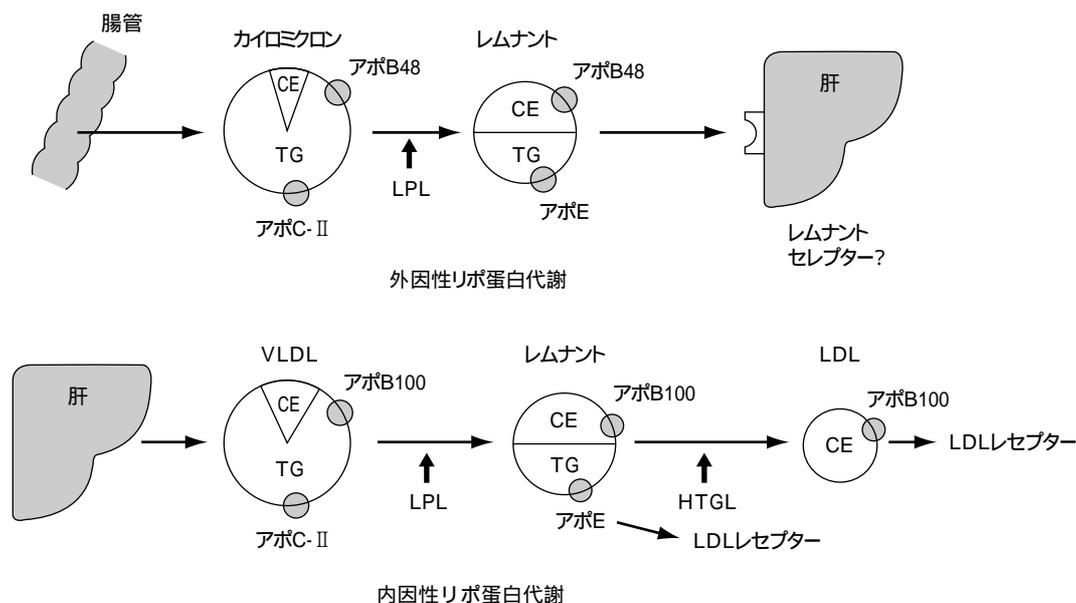


図1 外因性リポ蛋白代謝と内因性リポ蛋白代謝

CE: コレステロールエステル, TG: トリグリセリド, LPL: リポ蛋白リパーゼ,  
HTGL: 肝性トリグリセリドリパーゼ

(IDL)に、さらに肝性TGリパーゼ(HTGL)の作用によりLDLに変換される(図1)。したがって、肝臓へのTGの供給が増加するような状態(過食, アルコール多飲, 糖尿病, 肥満など)ではVLDL合成が亢進し、一方, LPLやHTGLの活性が低下する状態(LPL欠損症, HTGL欠損症, 糖尿病など)ではVLDLの異化が障害されて、いずれも血中にVLDLが増加し高TG血症を発症する。

VLDLの増加を主体とした高TG血症は臨床上きわめて頻度の高い病態であり、遺伝子異常としては近年、LPL欠損症ヘテロ接合体と原発性高TG血症との関連が報告されている。

一方、外因性経路で食事由来の脂質を運搬するカイロミクロンはVLDL同様、LPLによる水解を受け、遊離脂肪酸を組織に供給する(図1)。LPLの活性化にはアポ蛋白C-IIの存在が必要とされている。LPLによるTGの異化機構に障害が生じると、空腹時でも血中のカイロミクロンが著増し、著しい高TG血症を発症する。

LPL欠損症は常染色体劣性遺伝性疾患で、約100万人に一人の頻度で出現し、血清TG値が2000~数万mg/dlに及ぶ著明な高カイロミクロン血症を呈する。LPLの活性化に必要なアポ蛋白C-IIの欠損でもカイロミクロン血症を呈するが、臨床症状は軽度のことが多い。

### (3) 高HDL - コレステロール(HDL-C)血症の発症機序

HDL-C値が100mg/dlを超えるような症例の中にはHDLからLDLやVLDLにコレステロールを転送するコレステロールエステル転送蛋白(CETP)の欠損症が存在することが知られている(図2)。ヘテロ接合体は500人に一人の頻度で存在し、いずれも高HDL-C血症を呈する。CETPの欠損に伴う高HDL血症と動脈硬化との関係については依然として議論の多いところである。

### (4) 高レムナント血症の発症機序

カイロミクロンの異化産物であるカイロミクロンレムナントはアポ蛋白Eを介して肝臓に取り込まれる。一方、VLDLの異化産物であるIDLはアポ蛋白Eにより活性化されたHTGLによりLDLに変換される。いずれもコレステロールに富んだ粒子であるが、すみやかに処理され、通常血中には認められない。アポ蛋白E欠損症やアポ蛋白E2/E2多型に後天的な脂質負荷が加わると高レムナント血症を発症し、血清コレステロール、TG両者が上昇する。

以上のような原発性高脂血症の代謝異常は生活習慣の変化によっても起こりうる。すなわち、合成の亢進は欧米化した食事組成と過食によってもたらされるし、運動不足は代謝の遅延を生じる。このようなことから、生活習慣による高脂血症を診断するには、遺伝的な背景因子を十分考慮して行うことが必要である。

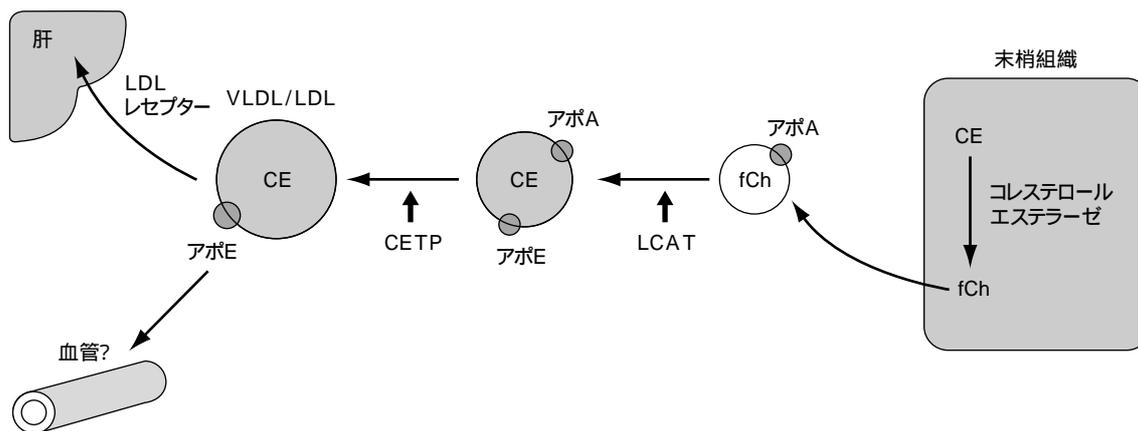


図2 コレステロールの逆転送

CE: コレステロールエステル, fCh: 遊離コレステロール, CETP: コレステロールエステル転送蛋白, LCAT: レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ.

## 2. 脂肪毒性 Lipotoxicity による糖尿病の発症

インスリン抵抗性を惹起する因子としてブドウ糖毒性が常に問題にされてきたが、一方では長鎖脂肪酸がインスリン作用を減弱させることが以前より知られており<sup>2,3</sup>, またこのような長鎖脂肪酸はインスリンの基礎分泌を刺激することも指摘されていた<sup>4,5</sup>. 高脂肪酸血症は一般的に内臓肥満や高TG血症とともに認められる. 内臓肥満あるいは高TG血症 高脂肪酸血症 インスリン抵抗性といった関連性を明らかにするため、多くの検討が行われてきた.

肥満糖尿病のモデルラット(ZDFラット)の研究では高脂肪酸血症が問題にされている. 高TG血症に先駆けて高脂肪酸血症が出現し、このような時期を経て糖尿病状態が出現するという. このとき、膵ラ氏島のTG含量も増加し、これは血糖の上昇時期に一致して認められた. このようなラ氏島内TG含量は血漿FFA濃度( $r = 0.825; p < 0.001$ )や血糖値( $r = 0.929; p < 0.001$ )とは有意な正相関を示した. このようなラ氏島ではインスリンの基礎分泌が増加し、グルコースに対する反応性が低下していた. このような変化は臨床的に肥満者で認められる高インスリン血症に類似した所見である. また、このような変化を示したラ氏島では、アルギニンに対するインスリン分泌能は保たれている. したがって、糖尿病の出現としてインスリンの枯渇が原因とは考えられない. 以上のような高脂肪酸血症による膵β細胞への直接的な障害作用はlipotoxicityとして提唱された.

上記のような膵β細胞機能の変化が出現する機序についてはラ氏島における(1)GLUT-2の発現低下ないしは消失<sup>6</sup>, (2)pyruvate dehydrogenase (PDH)活性の低下とPDHkinase活性の亢進, および増加した

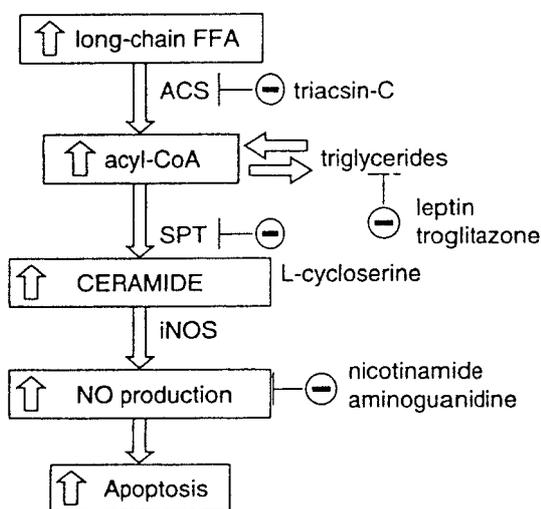


図3 高脂肪酸血症からアポトーシスへ至る経路および修飾因子の作用点(文献10より引用)

FFAの酸化亢進などによるグルコース代謝の低下した結果、グルコース刺激によるインスリン反応が消失<sup>7</sup>(3)glucokinase活性の低下によるインスリン反応の低下<sup>8</sup>(4)セラミドの蓄積によるβ細胞のアポトーシスの誘導<sup>9,10</sup>(図3), などが考えられる.

以上のように、肥満では高脂肪酸血症を介してインスリン抵抗性の出現やインスリン分泌能の低下が考えられる. 特に内臓肥満ではこのような代謝変化が助長され、さらに肝での糖新生が亢進すると考えられている<sup>11</sup>.

## 3. Lipotoxicity 解除への試み

以上のような変化は高脂肪酸血症によるインスリン抵抗性である. このように、高脂肪酸血症は膵β細胞への直接作用のみならず、末梢におけるインスリン作

用の障害をも誘発することが明らかにされ、近年話題のブドウ糖毒性に匹敵する病態と考えられる。そこで、このような病態の改善としては高脂肪酸血症を解消する手段を考慮することが重要となる。その大きな要因としては摂取エネルギーの適正化であり、食事療法が重要である。また、nicotinamide 投与が lipotoxicity による  $\beta$  細胞機能障害を回復することが報告されている<sup>12</sup>。さらに最近ではレプチンの中枢神経外作用が注目されている。脂肪組織特異的な分泌タンパクであるレプチンは、体脂肪量の調節に関与しているとされるが、ラウ氏島での脂肪酸代謝と深く関わっていることが明らかになってきた。レプチンは培養ラウ氏島において脂肪酸  $\beta$  酸化を促進し TG 合成を抑制することにより、ラウ氏島内への TG 蓄積を抑制し  $\beta$  細胞を lipotoxicity から防御すると考えられている<sup>13</sup>。ZDF ラットのラウ氏島にレプチン受容体を過剰発現させるだけで、低下していた GLUT-2 および glucokinase 蛋白の発現がそれぞれ 17 倍、7 倍に増加し、グルコース刺激によるインスリン反応が回復することも明らかにされた<sup>14</sup>。

インスリン抵抗性改善剤であるトログリタゾンにも ZDF ラットにおける  $\beta$  細胞機能不全を改善する効果のあることが明らかにされた<sup>15</sup>。トログリタゾンは ZDF ラットの培養ラウ氏島において、脂肪酸エステル化の減少および  $\beta$  酸化の促進、GTP acyltransferase mRNA および acyl-CoA synthetase mRNA の発現抑制などにより TG 蓄積防止効果を有していると考えられ、その結果、 $\beta$  細胞を lipotoxicity による機能不全から防御すると考えられる。

### まとめ

生活習慣病としての高脂血症の立場から、肥満・糖尿病の関連性を述べた。本文では食事療法や高脂血症治療薬についての解説は省いた。高脂血症では遺伝的な要因が強く関与してはいても、患者が食習慣やライフスタイルの改善の重要性を正しく理解し、実行して、初めて治療が開始される。それを継続していくことにより、動脈硬化の発症、進展予防が可能になってくる。また、高脂血症がこうした条件の整わないまま安易に薬物を使用することは極力避けたいものである。

### 文 献

1. 松島照彦, 寺本民生: 高脂血症のマネージメント/高脂血症の診断と原因遺伝子. 日本医師会雑誌 1996; 116: 761-763.
2. McGarry JD: What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. Science 1992; 258: 766.
3. McGarry JD: Disordered metabolism in diabetes: have we underemphasized the fat component? J Cell Biochem 1994; 55: 29.
4. Crespin SR, Greenough WB 3d, Steinberg D: Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids. J Clin Invest 1969; 48: 1934.
5. Berne C: The metabolism of lipids in mouse pancreatic islets; The oxidation of fatty acids and ketone bodies. Biochem J 1975; 152: 661.
6. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, et al: Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte-beta-cell relationships. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 10878.
7. Zhou YP, Berggren PO, Grill V: A fatty acid-induced decrease in pyruvate dehydrogenase activity is an important determinant of beta-cell dysfunction in the obese diabetic db/db mouse. Diabetes 1996; 45: 580.
8. Man ZW, Zhu M, Noma Y, et al: Impaired beta-cell function and deposition of fat droplets in the pancreas as a consequence of hypertriglyceridemia in OLETF rat, a model of spontaneous NIDDM. Diabetes 1997; 46: 1718.
9. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, et al: Fatty acid-induced beta cell apoptosis: A link between obesity and diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 2498.
10. Unger RH, Zhou YT, Orci L: Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 2327.
11. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al: Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 1996; 97: 2859.
12. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al: Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4637.
13. Zhou YT, Shimabukuro M, Lee Y, et al: Leptin normalizes the impaired response of proinsulin mRNA to long chain fatty acids in heterozygous Zucker diabetic fatty rats. J Biol Chem 1997; 272: 25648.
14. Wang MY, Koyama K, Shimabukuro M, et al: Overexpression of leptin receptors in pancreatic islets of Zucker diabetic fatty rats restores GLUT-2, glucokinase, and glucose-stimulated insulin. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 11921.
15. Shimabukuro M, Zhou YT, Lee Y, et al: Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. J Biol Chem 273: 1998; 3547.

( 受付 : 2000 年 12 月 4 日 )

( 受理 : 2000 年 12 月 18 日 )