肥満における脂質代謝の特性

馬 場 茂 明

神戸大学医学部内科学 (神戸市生田区楠町 7 丁目)

Features of Fat Metabolism on Obesity

Shigeaki BABA

The 2nd Dept. Internal Medicine Kobe University School of Medicine
(12 Kusunoki-cho 7-Chome, Ikuta-ku, Kobe)

1 い と ぐ ち

肥満した人の特徴は動作が緩慢で、一日の食事回数、食事量も意外に少なく、また、一旦肥満するとなかなかやせないことがよく知られている。換言すれば、正常人と同じ基礎代謝率をもった肥満者では少量の食事摂取で体重の維持が可能であり、運動の減少はかえってそれらを助長するといえる。寒冷に対しても肥満したものは抵抗が強く、皮下脂肪の貯積は寒さに対する絶縁作用をもっておるほか、寒冷暴露による代謝率の上昇も最も少ないとされている。

Lennon ら (1967)¹⁾ は寒冷暴露に対する血中遊離脂肪酸 (FFA) の上昇は肥満者において少ないこと、Wydkam ら (1968)²⁾ は正常人を -6.6°C 以下に暴露させると明らかに代謝率の上昇をみるが肥満者は -12.2°C 以下にしないと、その上昇を認めないと報告している。しかし、一方、ふとりはじめの人達は多食であることもよく知られている。このように肥満者には正常人と違ったさまざまな代謝上の特性があるが、本稿では臨床化学的立場より概説をこころみる。

2 肥満者の特性に関連する条件

肥満者をやせさせることはきわめてむずかしいことを述べたが、その理由として、肥満者の脂肪細胞には基本的に、遺伝的代謝欠損があり、とくに酵素レベルでの不全が、この代謝過程に存在するためではないかと考えられている。

Galton (1966)³⁾ は肥満患者の脂肪細胞は α -glycero-phosphate dehydrogenase 活性が低下していることより glycerol-phosphate の酸化が減弱していると報告し、glycerol-phosphate は脂肪の合成、貯蔵に使われるため、脂肪の沈着は起こりやすいとした。

また Galton と Bray (1967)⁴⁾ は、原因の明らかな中

枢障害を伴った肥満者にあつては、その脂肪細胞に上記のような特定の酵素欠損を証明する成績は得られなかったことより、やはり単純性肥満には遺伝的先天性の酵素欠損があるのではないかと Galton の成績を支持する報告をしている。たしかにわれわれの臨床経験からしても肥満には遺伝的背景が濃厚にみうけられる。

しかし、肥満の発生は体脂肪の沈着を主体とするが、特定酵素の欠損の結果のみで異常肥満が形成されるとはいいがたく、本質的には過食、すなわち、エネルギー摂取の過剰を前提としなければならない。いずれにしても肥満と食欲とはきわめて密接な関係にあることはいうまでもない。たとえば、精神的に、あるいは病的に食欲の異常亢進をきたすことがある。とくに食欲中枢 (飽食中枢) の障害された間脳疾患患者では、異常な食欲亢進を示し、肥満、高血糖の持続が常に見られる。

また、同じカロリー食であっても、食事回数を一日五回あるいはそれ以上に分けてとる場合と、一日三回以下の場合とでは、体重の変化は前者の方にむしろ減少する傾向があり、同カロリーであっても食事回数の少ない者程ふとる傾向がある。このように肥満の代謝機構はきわめて複雑な多数の因子によって維持されているといえるが、脂肪の生成、分解過程を中心にその代謝特性をさぐってみよう。

3 脂質代謝の調節機構

そこで“肥満とは何か”という first step にたちかえると、体脂肪の異常に蓄積した状態を肥満というべきであり、脂肪の合成、蓄積は主として脂肪細胞で行なわれる。

したがって肥満の代謝特性は主として脂肪組織を中心に、血流を介して、肝、心筋、末梢筋組織および腸管よりの吸収などによって影響される。生体にとって脂肪組織は一種の防御作用にすぎないとされた時代から、現在

ではむしろ動的な代謝調節機能と解釈されている。そこで肥満の代謝を論議する前に生体における脂質代謝機構について概説する。

3・1 脂質の生体内調節機構

脂肪細胞における中性脂肪の合成には二つの合成過程が考えられる。すなわち、ブドウ糖よりの合成系と血中中性脂肪（トリグリセリド、以下 TG と略す）が脂肪組織に直接取りこまれる過程である。すなわち、生体の脂質調節機構はエネルギー代謝と関連して相互の転送機転が成立しており、図-1 はそれを模式化したものである。この関係をさらに詳しく説明すると、摂取された脂肪は図-2 のように、腸管内にてリパーゼと胆汁によって分解され、脂肪酸、 β -モノグリセリドとなり、腸上皮細胞に取りこまれ、再び ATP, Co.A. の作用で TG に再合成され、細胞内のタンパク質と結合し、乳ビ球となってリンパ管にはいる。一方短鎖脂肪酸は直接門脈系にはいり、肝にはこぼれる。

血中乳ビ球の 45% 以上は肝を通過し、ここで加水分解され、脂肪酸 (FA と略す) となり、一部は再エステル化された後、リポタンパク質になる。また、外因性乳ビ球の 25% は脂肪組織で直接同化される。この同化作

用については不明なところがいくらかあるが、細胞にはいるまえに TG が細分化されると考えられている。

すなわち、脂肪細胞の血管壁にあるとされているリポプロテインリパーゼは α -エステル脂肪酸と一次的な親和性を持ち、TG を FA とグリセリンに分解する。この FA は細胞内でブドウ糖より生成された α -グリセリン酸塩と再エステル化して TG となる (図-1)。

一方、脂肪組織より血中へ放出された非エステル型脂肪酸は肝にはこぼれて、TG に合成されるか、あるいはさらに酸化され水と CO_2 になるか、アセトン体生成素材となる。

また、コレステリンとともにエステル化するか、リポタンパク質の構造分子としてリン脂質となり、種々の膜成分ともなる。

これらの脂肪の代謝調節は生体内エネルギーの消費、需要に基づいて合目的に調節されているし、また、それらは各種の神経性、あるいはホルモン性因子によっても左右されていると考えてよい。

脂肪細胞中の中性脂肪は、細胞内のリポプロテインリパーゼによって分解され、グリセリンと脂肪酸となり、細胞外へ放出されるが、このリポプロテインリパーゼはホルモン感受性がよく、とくにカテコールアミン、グルカゴン、ACTH、GH などの作用を強く受ける。その作用は adenyl cyclase 活性を高め、ついで ATP より cyclic 3', 5'-AMP の生成を高める。この cyclic AMP はプロテインキナーゼに働き、不活性リパーゼを活性化すると考えられている。とくにカテコールアミンが最も強力に作用することが証明されている (図-3)。

最近藤井は cyclic AMP の lipolytic action について、従来の見解と異なる知見を報告している。すなわ

H. A. Harper, Review of Physiological Chemistry, 10, (1965) より

図-1 Adipose Tissue

図-2 トリグリセリドの吸収過程

図-3

ち、脂肪細胞内のリパーゼ活性度を検討した結果、アドレナリンによりリポタンパクリパーゼが活性化されることは証明されたが、リパーゼに直接働くのではなく、脂肪のリン脂質に働いて、リパーゼの作用を受けやすくするのであると報告している。

このようなことより、脂肪細胞はストレス、感情の興奮、起立挙立、絶食など環境因子に対しても容易に影響され、その結果みられる脂酸動員は主として自律神経系、とくに交感神経系の影響がまず第一義的であると考えられている。

しかし、肥満にみられる血中高脂酸血は特異的であり、ある程度ヘキサメトニウムやニコチン酸にて抑制されるが、完全でないことより肥満には自律神経の関与以外に内分泌ホルモン、たとえば ACTH, 副腎皮質ステロイド、成長ホルモンなどの影響があると考えられている。

3.2 脂肪の合成過程

脂肪酸合成能はアセチル CoA カルボキシラーゼによって第 1 ステップが触媒されるので、その反応速度によって合成能の程度を知ることができるが、この過程には二つの重要な過程が糖代謝と関連している。

すなわち、アセチル CoA がミトコンドリア内で pyruvate dehydrogenase によって焦性ブドウ酸より作られること、および好気性解糖系 (pentose cycle) における還元スクレオチド (NADPH) の形成とが脂肪酸合成に関与する重要な条件である。

以上の意味より肥満は、糖代謝と密接に関連するといえる。しかし、肥満が糖尿病の前段階、もしくは肥満すなわち糖尿病とはいいがたいことも近年の研究より次第に明らかにされつつある (このことについては紙面のついでで省略する)。

そこで糖代謝との関連における脂肪酸合成については、acetyl-CoA の形成過程にミトコンドリア内外での転送機転が二通りあると考えられている。ひとつは carnitine (γ -trimethyl-ammonium β -hydroxy butyrate) によってミトコンドリア外へ acetyl-CoA を転送する機転である。すなわち、ミトコンドリアへ移入したピルビン酸は acetyl-CoA を作り、これは carnitine acetyl transferase によって acetyl carnitine となりミトコンドリア膜を通過し細胞質へ出る。そこで、acetyl-CoA と carnitine が遊離され、ついでこの acetyl-CoA は脂肪酸合成の素材となる (図-4)。

もう一つの系路は 図-5 に示すようにピルビン酸より生成された acetyl-CoA とオキサロ酢酸との縮合によって citrate を作り、citrate がミトコンドリア膜を通過し、citrate cleavage enzyme によって再び acetyl-CoA が生成され、ついでマロニール CoA を経て FA の合成が行なわれる。したがって、この citrate cleavage

H. A. Harper, Reviews of Physiological Chemistry, 10, (1965) より

図-4

H. A. Harper, Reviews of Physiological Chemistry, 10, (1965) より

図-5

enzyme の活性と先に述べた acetyl-CoA carboxylase 活性度は脂肪酸合成能と比例するといえる。

一方脂肪酸合成のための還元過程における Co-factor として重要な役割を演ずる NADPH の形成は、好気性解糖系の pentose-cycle 中で形成される。すなわち一分子の G-6-P より CoA, pentose と二分子の NADPH ができる。このほかリンゴ酸より焦性ブドウ酸への過程で malic enzyme による酸化的脱炭酸過程にも NADPH

が作られる。

これら脂肪酸合成の場合は主として脂肪組織あるいは肝において行なわれる。ラットを高脂肪食で飼育するか、飢餓状態、あるいは糖尿病にすると脂肪酸の合成は著しく減少するが、糖質投与によって飽和および単不飽和脂肪酸の合成が促進され、インスリン注射によってさらに数倍の合成がみられる。この場合、先述の malic enzyme とか citrate cleavage enzyme, acetyl-CoA carboxylase の活性は著しく上昇することが証明されている。したがって糖質およびインスリンは脂肪酸合成に重要な因子をなすもので、とくに肥満および糖尿病における代謝異常が脂質代謝との関連性において重視されるゆえんでもある。すなわち、糖質の過剰摂取とともに十分なインスリンがあれば生体はますます脂肪の沈着、肥満がみられることはいうまでもない。糖尿病はインスリンの欠乏によって発症する代謝障害であるため、肥満するというよりやせる方向に代謝がむかっていることは理解できるが、実際は肥満者に糖尿病が多いことはどのように説明すればよいのであろうか。

以下肥満の特性をみながらいくらかの説明を試みる。

4 脂満の代謝特性

肥満の形成、およびその維持に関しては上述の代謝機構に基づき、エネルギー源としての食物摂取量の増加と、脂肪合成過程の促進を要し、また脂肪異化作用の抑制が働かねばならない。

そこで肥満にみられる一般的特徴を代謝系を中心にひらいてみると以下のようなものがあげられる。

4・1 血中インスリンの上昇

肥満者には血中インスリンの上昇がみられ、臍ラ氏島の肥大を認める。このことはヒトのみならず動物実験においても証明されているが、この血中高インスリンの発生に関しては、食事の過剰摂取と末梢組織の糖利用の阻害に基づく、インスリン需要の増大によると考えられている。

また、ブドウ糖負荷後、しばしば血糖上昇にひきつづいて低血糖を起こすが、これも肥満にみられる高インスリン血のためと考えられている。しかし、肥満者はこのような高インスリン血にかかわらず、糖尿病に近い代謝異常が認められ、先述のようにこの両者の代謝位相に矛盾のあることが指摘される。すなわち肥満者のあるものには糖の忍容力も低下し、外来性インスリンにも抵抗を示す。

したがって肥満は糖尿病の前症であるとさえ考えられているが、この相反する高インスリン血と高血糖の共存に対する解説が必要となってくる。

肥満者より分離した脂肪組織をコラゲナーゼで処理して、組織より脂肪細胞を遊離させ、試験管内実験を行な

うと、添加インスリンに対する作用は明らかに低下を示した。これは組織重量当たりの糖利用度を規準として表現した結果であり、フラスコ中の組織内の DNA 量を基準としてみると、肥満者も非肥満者の脂肪細胞における糖利用も、またインスリン作用も差のないことが証明された⁵⁾。

さらにインスリン負荷試験で、一定量を静注負荷した場合、たしかに肥満者では血糖の降下率は少なく抵抗するようにみえるが、インスリン負荷量を体重当たりとして投与すると非肥満者に対する血糖降下作用と変わりのないことも判明した。

また、¹²⁵I-インスリンの分解能を肥満マウスの脂肪組織で調べると対照マウスよりむしろ増加しているという報告もなされている⁶⁾。したがって上記の成績を総合すると、脂肪組織の代謝は組織片中に含まれる細胞数に大きく支配されるため、肥大した細胞を多く含む肥満者の脂肪組織は重量当たりの代謝活性は低いということになる。感受性は細胞の大きさと逆相関にあるといえる。一見糖尿病に近い代謝機構があるとみられるのもこのためと考えられる。事実、臨床的にも、実験的にも、食事制限によって体重減少を計ると、細胞の縮小がみられ、糖利用、感受性が再び回復する成績によっても裏付けられよう。

一方、高インスリン血の発生機序については不明であるが、糖忍容力の低下したもの程インスリンレベルは高いこと、成人より小児にこの傾向がつよく認められる。またグルカゴン投与によるインスリン反応も肥満者に高く、かつ持続する傾向があるといわれる⁷⁾。このような機作も高インスリン血の背景をなしていると考えられる。

また、血中にはインスリン以外に、抗インスリン血清にて抑制されないインスリンよう活性物質 (nonsuppressible insulin-like activity (NSILA)) があり、肥満では正常対象より常に高値を示し、絶食をすると NSILA は正常者では減少するのに、かえって増加するといわれる⁸⁾。このことは脂肪合成の促進にとってはますます協調的であるし、また脂肪動員の抑制にもつながるものであろう。すなわち、肥満者のやせにくい理由の一つと考えられる。

さらに肥満者には未知のインスリン拮抗因子の増加が考えられる。これら諸因子が上述の因子と重なり糖の忍容力の低下をきたすものと思われるが、もし、肥満者に糖尿病の遺伝的素因があれば容易に糖尿病の発症がみられるであろうことは理解できるであろう。

4・2 ブドウ糖、パルミチン酸エステル、 β -オキシ酪酸エステルの酸化能の低下と血中脂肪酸の上昇

固定化した肥満者にとってはブドウ糖の酸化が低下していることは先に述べたが、さらに脂酸自体に解糖系

図-6 Glucose-fatty acid cycle (Randle; 1964)

酵素活性に対する抑制が知られている。すなわち、肥満者血中の脂肪酸上昇は特異的であり、その二次的变化として解糖系過程の抑制が発現すると考えられる。

Randle ら (1964)¹¹⁾ は、この脂酸増加に伴う機構を glucose-fatty acid cycle (図-6) として、その feedback 機構を説明している。この概念は最初は筋組織における解糖系で顕著に認められると報告したが、その後、弓狩 (1967)⁹⁾、Weber らは glucokinase, G-6-P dehydrogenase, pyruvic acid kinase, acetyl-CoA carboxylase への抑制作用は肝細胞を中心に行なわれると報告し、組織内で遊離脂肪酸 (FFA) はなんらかの機構でインスリン作用を打ち消そうとしている^{9), 11)}。

以上のような血中脂肪酸の上昇は肥満者にみられる特徴であるが、肥満の時期によっていくらか異なっている。すなわち、肥満の dynamic state, あるいは static state における代謝率の相異によるためである。

dynamic state にあってはエネルギーの過剰摂取に伴う反応が主体となり、脂肪酸の合成も促進されているが、turn over rate もまた亢進している。ところが static state の脂肪動員機構はむしろ低下していることである。したがっていずれの場合もその代謝率をみきわめて論議せねばならないといえる。

肥満者にブドウ糖を負荷すると著明に脂肪酸の低下をみるものと、まったく反応のみにないものがあることもこのことを裏付けている。+30% 以上を示すような異常肥満体には、絶食、運動によってもその反応性は乏しく、血中脂酸の上昇はみられない。すなわち、脂酸動員機構は常に低下していると考えられる。細胞内 LPL 活性の低下があることも証明され、老化細胞と同じ態度を示す。とくに脂酸動員性作用の強い成長ホルモンの分泌機構が著明に低下していることも興味ある事実であ

る。

一方、中性脂肪の利用に関与する血中 LPL 活性も糖尿病患者と同様低下しており、とくに dextran sulfate 負荷後の LPL の上昇反応がみられないことも異常肥満の特徴といえる。

以上諸種の所見は、脂肪酸合成の促進、脂酸動員機構の低下、中性脂肪利用の低下など一見矛盾したような反応の一部を示すも、static state では結果的に脂肪の貯積、高脂血、やせにくいなどの現象を示すものと解釈される。

4.3 その他の特性

肥満度とは関係がないが、肥満者には常に副腎皮質機能の亢進がみられる。また腎血流量、糸球体口過量の減少、血中の抗利尿ホルモンの高値が証明されている。

このようなことが、どのような機序で起こるのかについては充分にわかってはいないが、肥満者の高血圧の合併、血糖上昇などの臨床症状もいくぶん理解できるような気がする。また、そのほかなんらかの代謝特性と結びついているものと考えられる。

5 肥満の発生機序

以上、各種の特性をひろいあげてみたが、その発生機序としては、すなわち、遺伝的背景であり、その上に先天的な酵素欠損なども含まれるであろうが、食欲亢進という摂取エネルギーの過剰がまず第一の条件となり脂肪の合成を高め、さらに血中インスリンの上昇などの合成機構が協調し、片方では脂肪酸動員機構の低下が働く。一方肥満に特有な運動量の低下などが加わって、一層肥満は促進され、終局的には固定化されるものであろう。

これらを臨床的には単純性肥満 (simple obesity) として各種の原因によって起こされた二次性肥満 (secondary obesity) と区別して考えられている。単純性肥満の原因を模式化したものが 図-7 である。

肥満とくに単純性肥満についての代謝特性について、生理的・化学過程を含めて概説したが、すべてを説明できた訳ではない。とくに遺伝的素因についての研究は今後の研究にまたねばならない。たとえば動物実験で遺伝性

図-7 単純性肥満の原因

肥満マウスの脂肪酸動員の低下は、脂肪組織では脂肪酸の再エステル化のための α -グリセロリン酸回路の代わりに、一種の他のモノグリセリド回路が存在するためではないかとする報告¹⁰⁾もあるくらいで、まだ多数の未解決の分野が残されていると考える。

いずれにしても、肥満は人類とともに常に存在し、文明とともに発展したと考えられる。人命に多大の影響、とくに死因につながる合併症、たとえば血管硬化症、循環不全、脳出血などの誘因、脂肪肝、糖尿病の多発など社会医学的にも重大な問題を提起しつつあるであろう。

(昭和 45 年 6 月 26 日受理)

文 献

- 1) J.A. Lennon, W.J. Brech, E.S. Gordon, *Metabolism*, **16**, 503 (1967)
- 2) C.H. Wydham, C.G. Williams, H. Loots, *J. appl. physiol.*, **24**, 282 (1968)
- 3) D.J. Galton, *Br. med. J.*, **2**, 1498 (1966)
- 4) D.J. Galton, G.A. Bray, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **27**, 1573 (1917)
- 5) L.B. Salans, J.L. Knittle, J. Hirsch, *J. Clin. Invest.*, **47**, 153 (1968)
- 6) S. Westman, *Biochem. J.*, **106**, 543 (1968)
- 7) E.P. Paulsen, L. Richenderfer, F. Ginsberg-Fellner, *Diabetes*, **17**, 261 (1968)
- 8) S.S. Solomon, J.W. Ensick, R.H. Williams, *Metabolism*, **17**, 528 (1968)
- 9) 弓狩 “日本代謝学会記録” IV, p. 59 (1967)
- 10) J. Stein, J. Anderson, G. Hollifield, *Metabolism*, **16**, 658 (1967)
- 11) P.J. Randle, P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholme, *Ciba Found. Colloq. Endocr.*, **15**, 192 (1964)

統 計

界面活性剤等生産・出荷実績前年比

単価: t

品 目			生 産 量			出 荷 量			
			44 年 (A)	43 年 (B)	$\frac{A}{B}\%$	44 年 (A)	43 年 (B)	$\frac{A}{B}\%$	
界 面 活 性 剤	陰 イオン	ロート油	2,798	2,485	113	2,928	2,517	116	
		乳化油	13,984	12,654	111	13,816	12,599	110	
		ヘット	3,022	3,212	94	2,966	3,200	93	
		セ毛油	2,562	2,356	109	2,536	2,294	111	
	オ ン	工業用洗剤	鋳油系	42,806	27,528	155	42,443	27,743	153
			高級アルコール系	16,426	14,674	112	16,363	14,497	113
		計	59,232	42,202	140	58,806	42,240	139	
			高級アルコール乳化油	12,218	12,281	99	12,249	12,190	100
	その他	34,010	31,519	108	33,193	31,565	105		
	陽 イオン	18,023	15,773	114	16,657	14,051	119		
非イオン	ポリエチレングリコール系	69,342	60,130	115	61,905	55,512	112		
	多価アルコール系	7,115	6,743	106	6,274	5,943	106		
	その他	25,335	20,826	122	23,195	19,899	117		
	計	101,792	87,699	116	91,374	81,354	112		
	両性イオン	1,959	1,591	123	1,903	1,493	127		
その他助剤(フィックス剤等)			7,548	6,122	123	7,343	6,169	119	
合 計			257,148	217,894	118	243,771	209,672	116	
蒸 留 還 元	アルコール	7,402	7,132	104	5,959	5,322	112		
	アルコール	16,165	18,872	86	11,784	12,718	93		
合 計			23,567	26,004	91	17,743	18,040	98	

[通産省: 資料] (泊瀬川 孝)