講座

新しい栄養学 (I)

リポタンパク質

大野 佳美*・原 一郎**

* 山陽学園短期大学 (岡山市平井 1-14-1)

** 東京医科歯科大学教養部 (市川市国府台 2-8-30)

New Aspects on Nutrition

(1) Lipoprotein

Yoshimi OHNO* and Ichiro HARA**

* Sanyō Gakuen Junior College (1-14-1, Hirai, Okayama)

** Tokyo Medical and Dental University (2-8-30, Kōnodai, Ichikawa, Chiba)

はじめに

昭和 54 年に改正された日本人の栄養所要量は今後昭和 60 年までを目標としており、日本人として健康の維持、増進のために望ましいとされる各栄養素—タンパク質、炭水化物 (糖質)、脂質、ビタミン、及びミネラル—の摂取基準を示したものである。一方、国民の栄養状態及び栄養摂取の実態などをはあくするために毎年行われている国民栄養調査の結果をみると、ここ数年間は全国平均では、カルシウム、ビタミン A、ビタミン B₂ が若干下まわっているものの、タンパク質、鉄、ビタミン C、ビタミン B₁ は所要量に達しており、一昔前の高炭水化物低タンパク質摂取の傾向がみられなくなった。しかし、個別的にみると、例えば、タンパク質の摂取量が 60 g 未満の世帯ではエネルギー、タンパク質、カルシウム、鉄、ビタミン A、ビタミン B₂、ビタミン C などの摂取量が栄養所要量に達していない反面、タンパク質摂取量が 90 g 以上の世帯ではエネルギー、タンパク質、及び動物性脂質の過剰摂取の傾向があり、各個人間あるいは世帯間ではまだまだ栄養摂取状況にかなりの格差がみられるのが事実である。また、朝食を食べなかったり、食べてもパンとコーヒーだけで済ますという人も少なくない。てばやく空腹を満たすためのインスタント食品やスナック菓子類なども豊富に存在する。このようにタンパク質や鉄不足など低栄養に起因する貧血の発現率が高い現象がみられる反面、近年の魚、野菜類や米離れと動物性食品の摂取率の増加や脂肪摂取増に伴い高血

圧、高脂血症、及び動脈硬化などいわゆる成人病の発生率のパターンが欧米のそれに似てきたともいわれている。また、欧米では日本の在来の食生活が見なおされてきているといわれる。

これらの成人病予防のために日常の食生活が重要視されており、成人病の発生と関連して食べ物や栄養に関心がもたれてきている。では、今日、常に“栄養”を念頭におき、各栄養素のバランスを考慮した食生活を心がけている人々は何人くらいいるだろうか？

このシリーズでは、食べ物に含まれている各栄養素や今日の食生活に関連して最近注目されてきている事などを中心として述べることによって話題を提供できれば幸いである。

1 リポタンパク質

近年、日本人の食生活の欧米化に伴い、成人病特にアテローム性動脈硬化症と関連して血液中のリポタンパク質やコレステロールの含量及びその組成の変動が注目されてきている。

リポタンパク質はタンパク質、リン脂質、コレステロール及びトリグリセリドから構成されており、肝臓や小腸粘膜で生成されることが明らかにされている。血液中では、生体内で生成された水に不溶の脂質を他の組織や器管に運搬する作用を行っており、これらリポタンパク質の異化については、リポタンパク質の種類により異なると考えられているが肝臓及び肝臓以外の組織としてじん臓が異化の場所として明らかにされている¹⁾。また、

これらリポタンパク質の代謝過程においては、リポプロテインリパーゼ (lipoprotein lipase, LPL) とレシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ (lecithin-cholesterol acyltransferase, LAAT) の2つの酵素が重要な役割を行っている。LCAT は血しょう中に存在し、レシチンの2位の脂肪酸アシル基をコレステロールのヒドロキシル基に転移させる反応を触媒する酵素であり、血液中のコレステロールエステルのほとんどがこの反応でつくられる。LPL は脂肪組織、筋肉、心筋中に存在し、これらの組織の毛細血管内皮細胞の表面でカイロミクロンや超低密度リポタンパク質に存在するトリグリセリドの α 位に作用してこれを水解する酵素である。また、LPL は通常血中には存在せずへパリン静注後数分以内に血しょう中に放出されることが認められている。

ここ 10 数年間にリポタンパク質の研究が急速にすすみ、リポタンパク質の構造、機能及び代謝などに関する報文や総説が数多く出ている^{1)~5)}ので詳しくはそれらを参照されたい。ここでは主としてリポタンパク質の構造、組成を簡単に述べ、これらと成人病とに関連した事柄についていくつかの論文を紹介したい。

2 リポタンパク質の構造と組成

リポタンパク質はその比重によって軽いものからカイロミクロン [chylomicrons ($d \leq 1.006$)], 超低密度リポタンパク質 [very low-density lipoproteins (VLDL, $d \leq 1.006$)], 低密度リポタンパク質 [low-density lipoproteins (LDL, $1.006 \leq d \leq 1.063$)], 高密度リポタンパク質 [high-density lipoproteins (HDL, $1.063 \leq d \leq 1.210$)] 及び超高密度リポタンパク質 [very high-density lipoproteins

(VHDL, $d > 1.210$)] に分類され、これはまた粒子の大きさに逆比例している。このうち、HDL はさらに $H=DL_2$ ($1.063 \leq d \leq 1.125$) と HDL_3 ($1.125 \leq d \leq 1.210$) に分かれ、これらのほかにも VLDL と LDL の中間体としてのリポタンパク質 [intermediate low-density lipoproteins (IDL または IDL $1.006 \leq d \leq 1.019$)] の存在も認められている。

粒子が小さくなり密度が増すに従って、トリグリセリド (TG) 含量が減少し、コレステロール、リン脂質及びタンパク質含量が増加する。すなわち、カイロミクロンや VLDL ではトリグリセリド含量が 90~50% も含まれ、タンパク質含量が極めて少ないが、LDL や HDL の主成分はコレステロール、リン脂質及びタンパク質である (表-1)⁶⁾。リン脂質の主要なものはホスファチジルコリン (PC) とスフィンゴミエリン (SM) である。コレステロールに対する総リン脂質の割合、SM に対する PC 量の比は VLDL の方が LDL よりも高い。また、遊離コレステロールに対するコレステロールエステルの比は HDL における方が VLDL よりも高い。

これらリポタンパク質の各含量は動物によっても異なり、犬、ラットでは VLDL, LDL が少なく HDL が高いが、人では、LDL が主要リポタンパク質であり、総リポタンパク質の約 50% を占め、血しょうコレステロールの約 70% が LDL に存在する。また、年齢とともに VLDL, LDL 量が増加し、男性よりも女性の方が HDL 量が 30~60% 高い。

リポタンパク質の主要成分の一つであるタンパク質部分 (アポタンパク質) の主なものを表-2¹⁾に示した。これらのおおののアポタンパク質の性質についてもかなり調

表-1 リポタンパク質の組成⁶⁾

	分子量 ($\times 10^{-6}$)	分子の大きさ ($\text{\AA}^\circ$)	密度	トリグリセリド (%)	遊離コレステ ロール (%)	コレステロール エステル (%)	リン脂質 (%)	タンパク質 (%)
Chylomicrons	504	>750	0.93	84	2	5	7	2
VLDL	19.6	280~750	0.97	50	7	12	18	8
LDL	2.3	210~250	1.035	11	8	37	22	21
HDL ₂	0.36	200~225	1.09	4.5	5.4	16	30	41
HDL ₃	0.18	60~140	1.15	4.1	2.9	12	23	55
VHDL	0.15	40~100	1.155	4.6	0.3	3	28	62

表-2 アポタンパク質の組成¹⁾

	Apo A-I * % (mg/dl)	Apo A-II % (mg/dl)	Apo B % (mg/dl)	Apo C-I % (mg/dl)	Apo C-II % (mg/dl)	Apo C-III % (mg/dl)	Apo D % (mg/dl)	Apo E % (mg/dl)
Chylomicrons ^{a)}	7.4	4.2	22.5	15	15	36		
VLDL ^{b)}	Tr.	Tr.	36.9	3.3	6.7	39.9		13.0
LDL ^{b)}			98	Tr.	Tr.	Tr.		Tr.
HDL	6.7	22	Tr.	1~3	1~3	3~5	+	+

* Apo A-I は Apoprotein A の略で通常はこれを用いる。以下同様である。

a) リン液、b) 血しょう

(注) apoprotein C-I, C-II, C-III については HDL₂ の方が HDL₃ よりも多いという報告がある。
3~5% HDL₂, 1~2% HDL₃

べられており、その一次構造も明らかにされている^{22,23)}。カイロミクロンにはアポタンパク質は 1%以下しか存在せず、HDL には 50% 以上存在する。また、各リポタンパク質でのアポタンパク質の種類及び含量が異なり、apoprotein A-I、A-II は HDL の主要アポタンパク質であるが、LDL においては主なもの apoprotein B であり、このタンパク質は VLDL、LDL にもかなり存在する。apoprotein C-I、C-II、C-III は VLDL、HDL に存在する。これらのほかに、VLDL 画分から得られた“Arginin-rich proteins”または apoprotein E と呼ばれるものや HDL に含まれる“Thin-line protein”または apoprotein D とよばれるアポタンパク質がある。これらの研究から生合成の過程は肝臓で VLDL が生成され血中で既述の酵素の作用で LDL になり組織にとり込まれる。また HDL は肝臓で別に生成する。しかし、IDL 中に apoprotein B が存在することから、VLDL からトリグリセリドや apoprotein C が除かれて IDL になったものと考えられる。

これらリポタンパク質の主要な各成分がどのように組みあって立体構造をとっているのか？ 図-1 に HDL₂ についての Edelstein らのモデルを示した²⁴⁾。

PL リン脂質 FC 遊離コレステロール
CE エステルコレステロール TG トリグリセリド
図-1 人 HDL₂ の構造モデル

3 リポタンパク質と疾病

我が国では脳卒中や胃がんが減少し、動脈硬化性心疾患や乳がん、腸がんが増加する傾向にある。最近、この

動脈硬化症特にアテローム性動脈硬化(かゆ状硬化)と関連して血液中のコレステロール含量やリポタンパク質の量及び組成の変動が注目されてきている。アテローム性動脈硬化では動脈壁の病変部にたくさんのコレステロールや脂肪の蓄積がみられ、また多くの心筋こうそくや狭心症などの心臓病をはじめとして脳こうそくといわれる脳卒中の大部分もこのアテローム性硬化によっておこる。アテローム性硬化をおこしている血管壁を調べてみると、その脂肪の大部分はコレステロールとリン脂質であり、少量のトリグリセリドもみられる。若いころの血管にはリン脂質が多いことからこの疾病の進行にはコレステロールが大きく影響していると考えられ、従ってこの動脈硬化をおこすのは血液中のコレステロールであることが示唆される。血液中のコレステロールのほとんどは LDL によって体の他の組織に運ばれ、一方、血管壁やその他の組織に蓄積したコレステロールは HDL によって再び肝臓にもどされて、そこで処理され、コレステロールは胆汁酸となり胆汁の中に流されていく。すなわち、VLDL、LDL は動脈硬化に促進的に、HDL は動脈硬化を抑制するように働くと考えられている。一連の疫学的な研究において、HDL-コレステロール(要するに HDL の量)が多い者には冠状動脈硬化性心疾患患者が少ないということがわかって以来、特に HDL-コレステロールの研究が盛んとなりまた発展してきた¹⁰⁾⁻¹²⁾。表-3 に Gordon らの HDL-コレステロールと冠心疾患の発生率についての報告を示したが非常によく逆の相関がみられる。

肥満者では、このコレステロールが HDL 中で低く、VLDL、LDL で高い。この傾向は肥満の程度が強いほど大きく、また中性脂質の高い者ほど HDL 中のコレステロールが低い値を示す。一般に女性肥満者は男性肥満者に比べて HDL 中のコレステロール量が高く、従ってこのことが動脈硬化が少ない原因の一つであると考えられているが女性ホルモンの関与も推定されている。閉経期のエストロゲン使用者では有意に HDL 特に H=DL₂ のレベルが高い¹³⁾。しかし、プロゲステロンを添加すると HDL₂ が高くなる。表-4 にホルモンについて

表-3 HDL-コレステロールと冠心疾患発生率との関係¹⁰⁾

HDL-コレステロール (mg/dl)	男 性			女 性		
	冠心疾患発生率	危険にさらされている人口	1,000 人当たりの割合	冠心疾患発生率	危険にさらされている人口	1,000 人当たりの割合
全 体	79	1025	77.1	63	1445	43.6
<25	3	17	176.5	0	4	0
25~34	17	170	100.0	11	67	164.2
35~44	35	335	104.5	12	220	54.5
45~54	15	294	51.0	19	386	49.2
55~56	8	134	59.7	14	353	39.7
65~74	1	40	25.0	3	216	13.9
75以上	0	35	0	4	199	20.1

表-4 正常者における血しょう HDL-コレステロール、A-I、及び A-II レベル^{a),14)}

対 象 者	n	HDL-CH	A-I	A-II
全 男 性	192	45	120	33
全 女 性	188	55	135	36
エストロゲン非服用者(女性) ^{b)}	92	54	130	34
エストロゲン服用者(女性)	19	61	149	39
エストロゲン及びプロゲステロン服用者(女性)	56	54	140	39

注 a) それぞれ脂質レベルで個々に選択された産業集団を示す。結果は平均値 (mg/dl) で示した。

b) 採血前 2 週間は薬物治療を受けていない女性集団。

の結果を示した¹⁴⁾。

運動は HDL 中のコレステロールを上昇させることが知られており、運動を続けてやっている人では対照者に比べて HDL-コレステロールのレベルが高いことが認められている。これはインシュリンに対する感受性がよくなり、脂肪組織での LPL 活性の上昇のため、HDL-コレステロールが増加すると考えられる。また、60% シュクロース食では VLDL 中のタンパク質の著明な増加が観察されている。運動の程度はマラソン選手でなくジョギングを行っている人たちでも対照者に比べて HDL-コレステロールに有意の増加がみられたという。

ねずみでは、バターや動物性脂肪の摂取のみでは高コレステロール血症にはならず、コレステロールを与えてやらなければならない。また、ねずみでは、人に比べて HDL-コレステロールが 75% と多いために動脈硬化をおこしにくいといわれている。

表-5 HDL の変動状態¹⁵⁾

HDL レベルの増加
閉経期前の女性
エストロゲン投与
菜 食 者
長距離ランナー
家族性高 α -リポタンパク血症
アルコールの適度飲用
塩素化炭化水素殺虫剤による汚染
ニコチン酸及びクロフィブレート治療
ヘパリン投与
HDL レベルの減少
家族性高リポタンパク血症 I 型 (リポプロテインリパーゼ欠損)
リパーゼ活性因子 (apo C-II) の欠損
尿毒性高トリグリセリド血症
家族性高トリグリセリド血症 (ある特定の患者)
ネフローゼ症候群
インシュリン欠損
タンジャー病
高炭水化物食
無 β -リポタンパク質血症
プロゲステロン治療
喫 煙
肥 満

このほかにも HDL-コレステロールは糖尿病、喫煙、ストレスなどで減少し、逆に適度のアルコール、多価不飽和脂肪酸を含む食品の摂取によって上昇する。これらの結果を表-5 に示した¹⁵⁾。

このように、リポタンパク質特に HDL-及び LDL-コレステロールの増減と関連してすなわち、HDL-コレステロールが多いと動脈硬化及びこれに起因する疾病の予防に効果があるようにみられる。しかし、血しょう中に HDL がほとんど存在せず、肝臓、じん臓などの組織にコレステロールエステルが蓄積する家族性の遺伝性疾患である Tangier 病の患者においては動脈硬化が他の者に比べて著明にすすんでいないこと、また HDL-コレステロールが動脈硬化を防ぐという直接の証拠もみあたらない。ラットを用いた実験では、血中コレステロール値が低くても LDL/HDL 比が高い例もあり、これらについて単に HDL-コレステロールというだけでなく LDL/HDL 比が重要であると考えられる。しかし、現在では HDL-コレステロールをいかに増加させるかに関心がもたれ、これらの研究と関連して食品中の成分が種々検討されていることは事実である。

4 む す び

個々のリポタンパク質の分画定量が可能になるにつれてリポタンパク質特に HDL に含まれる コレステロール量の多い人にはアテローム性動脈硬化症が少ないという報告以来、リポタンパク質のこの分野での研究が急速に進み、また、リポタンパク質の代謝や構造についての研究も盛んに行われるようになり、現在においても新しい知見が次々と得られつつある。

しかし、これら疾病と食物との関連については今まで血中総コレステロールを指標として研究されていることが多く、動物性脂肪及び動物性タンパク質の過剰摂取による肥満、心疾患、高脂血症及び高コレステロール血症などの発生と同時にこれらの原因となるあるいはこれらの因子によって誘発される動脈硬化の問題が特に関心をもたれてきている。いうまでもなくこれらの疾病の治療のためには医療とともに正しい食物摂取の指導が重要となる。高コレステロール血症では、LDL-コレステロールの著明な増加がみられることから、LDL の多い人にはコレステロールや飽和脂肪酸を多く含んでいる肉類やその他の動物性脂肪のとりすぎに気をつけることが必要である。一方、多価不飽和脂肪酸特にリノール酸を多く含む植物性油脂を豊富に含む食品の摂取がすすめられている。しかし、これもとりすぎると HDL の量を減少させるといわれ、動物性脂肪と植物性脂肪の比が 1:2 の割合で摂取することが望ましいとされ、また、野菜など繊維の多い食品にはコレステロールを下げる作用があるといわれている。

このように、食品には多くの成分が共存しており、単にコレステロール含量が多いという理由から摂取をさげなければならないというのではなく、食品成分のなかにはコレステロールまたは特定のリポタンパク質の増減に関与しているものがあるのでいろいろな種類の食品を組み合わせ、いわゆる栄養のかたよりをさけ、バランスのとれた食事内容を心がけることが必要である。このことは、リポタンパク質やコレステロールにかぎったことではなくすべてにあてはまることである。

コレステロールについては次回でもっと詳しく述べる予定である。

(昭和 56 年 5 月 18 日受理)

文 献

- 1) E.J., Schaefer, S. Eisenberg, R.I. Levy, *J. Lipid Res.*, **19**, 667 (1978)
- 2) S. Eisenberg, R.I. Levy, *Adv. Lipid Res.*, **13**, 1-89 (1975)
- 3) J.D. Morrisett, R.L. Jackson, A.M. Gotto Jr., *Ann. Rev. Biochem.*, **44**, 183 (1975)
- 4) J.D. Morrisett, R.L. Jackson, A.M., Gotto Jr., *Biochim. Biophys. Acta*, **472**, 93 (1977)
- 5) A. Nicoll, N.E. Miller, B. Lewis, *Adv. Lipid Res.*, **17**, 53 (1980)
- 6) B.W. Shen, A.M. Scanu, F.J. Kézdy, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 837 (1977)
- 7) D. Rudman, L.A. Garcia, L.L. Abell, S. Akgun, *Biochemistry*, **7**, 3136 (1968)
- 8) L.C. Smith, H.J. Pownall, A.M. Gotto Jr., *Ann. Rev. Biochem.*, **47**, 751 (1978)
- 9) C. Edelstein, F.J. Kézdy, A.M. Scanu, B.W., Shen, *J. Lipid. Res.*, **20**, 143 (1979)
- 10) T. Gordon, W.P. Castelli, M.C. Hjortland, W.B. Kannel, T.R. Dawer, *Am. J. Med.*, **62**, 707 (1977)
- 11) S. Hulley, P. Ashman, L. Kuller, N. Lassen, R. Sherwin, *Lipids*, **14**, 119 (1979)
- 12) A.R. Tall, D.M. Small, *Adv. Lipid Res.*, **17**, 1 (1979)
- 13) R.M. Krauss, F.T. Lindgren, J. Wingerd, D.D. Bradley, S. Ramcharan, *Lipids*, **14**, 113 (1979)
- 14) J.J. Albers, G.R. Warnick, M.C. Chenng, *Lipids*, **13**, 926 (1978)