

脂質代謝の大復習会と治療薬

薬理学・生理学・生化学の蔵書、脂質関連ガイドライン、インタビューフォーム、私が学習会用にまとめた参考資料集、そして最近流行の生成AIで補強して脂質代謝について振り返ってみた企画です。

1) 中性脂肪について

中性脂肪は検査値でいうトリグリセライドで基準値が早朝空腹時採血で30~149mg/dLになります。

1. 中性脂肪とは

中性脂肪はグリセリンの3つのOH基と脂肪酸のCOOH基がエステル結合したもので1個~3個の脂肪酸とのエステル結合が可能ですが、通常は3個(トリ)のエステル結合体が多いためトリグリセライド(以下、TGとも表記)と呼ばれます。

2. 脂肪酸の合成(脂肪酸はミトコンドリア内ではなく細胞質で合成されます)

肝臓細胞のミトコンドリア内で合成されたアセチルCoAはTCA回路でクエン酸に変化します。

解糖系 (ブドウ糖 →...→ ピルビン酸) → **アセチルCoA**

TCA回路 ...→ オキサロ酢酸 → **クエン酸** ⇌ イソクエン酸 → αケトグルタル酸 → ...

ところが十分なエネルギー状態(ATPが過剰等)になるとイソクエン酸から先への反応が止まります。するとイソクエン酸からクエン酸への逆反応が起こり、クエン酸がミトコンドリア内で溜まります。このクエン酸が**クエン酸シャトル機構**を使ってミトコンドリアから細胞質に出て行きます。アセチルCoAはミトコンドリア内では合成できないのですが、細胞質に出てきたクエン酸を材料に細胞質内の**ATPクエン酸リアーゼ**を利用して**アセチルCoA**が合成できます。細胞質内のアセチルCoAはマロニルCoAの合成やアシルキャリアタンパク質との結合など**脂肪酸シターゼ**を利用して**パルチミン酸**(C₁₆:16個の炭素)まで脂肪酸合成が続きます(反応式の詳細は略)。哺乳類の脂肪酸シターゼはC₁₆までしか長鎖脂肪酸は作れないとされていますが他の酵素でC₁₈以上の脂肪酸合成が可能です。

3. 中性脂肪の生合成

中性脂肪は主に肝臓で**グリセロール3リン酸**と**脂肪酸**がエステル結合をして合成されます。グリセロール3リン酸には a. 解糖系の中間化合物のジヒドロキシアセトンリン酸由来と b. 中性脂肪の分解物のグリセロール由来の二つがあります。いずれもグリセロールの3つのOH基に順番に脂肪酸がエステル結合していく形になります(反応式の詳細は略)。

肝臓以外の臓器でも中性脂肪の生合成もあり、その一つが小腸細胞での食事性中性脂肪の再構成です。食事で摂取した中性脂肪は胆汁酸で細かい粒子になった後で膵臓のリパーゼによって脂肪酸と2-モノグリセリド(グリセロールの真ん中のOH基はエステル結合したまま)に加水分解されて小腸細胞に吸収されます。そして小腸細胞内で中性脂肪に再合成されます。その際にコレステロール、アポタンパク質、リン脂質などと**カイロミクロン**(中性脂肪85%、コレステロールエステル5%)と呼ばれる中性脂肪を非常に多く含んだ集合体(リポタンパク質)を形成します。カイロミクロンはリポタンパク質の中では最も比重が軽くサイズも大きいため毛細血管に直接入れず細胞間隙が緩めのリンパ管に入り左鎖骨下静脈で血流に入り全身を回ります。なおカイロミクロンを構成する中性脂肪の脂肪酸は長鎖脂肪酸(炭素数C₁₄以上)で、短鎖脂肪酸(C₂~C₆)と中鎖脂肪酸(C₆~C₁₂)は比較的水溶性がある

ためグリセロールとエステル化されずカイロミクロンを形成せずに直接小腸の毛細血管に入り門脈を通じて肝臓に運ばれます。その短鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸の有用性には以下が知られています。

短鎖脂肪酸(S C F A)：腸内細菌が食物繊維を発酵して産生。腸上皮細胞のエネルギー源、炎症抑制、代謝改善、免疫調節作用などがあります。

中鎖脂肪酸(M C F A)：小腸から直接肝臓に運ばれ即座に代謝されるため脂肪として蓄積されにくく迅速なエネルギー源として働くため医療・介護、スポーツ分野で利用されます。

4. 中性脂肪の肝内から血液への移動

肝内に留まる中性脂肪もありますが、通常はコレステロール、アポタンパク質、リン脂質などと集合体(リポタンパク質)を形成して肝臓から血中へと放出されます。最初に放出される集合体は**VLDL**(超低比重リポタンパク質)と呼ばれ中性脂肪を70%程度、コレステロールエステル(コレステロールのOH基と脂肪酸のCOOH基のエステル結合で遊離コレステロールより脂溶性が高い)を10%程度含みます。血中を流れていく間に組織細胞表面にある**リポタンパクリパーゼ(LPL)**によってVLDLに含まれる中性脂肪が加水分解を受けて脂肪酸とグリセロールになり脂肪酸は組織に取り込まれエネルギー源になり、グリセロールは肝臓に運ばれて糖新生などに利用されます。リポタンパク質はさらに血中を流れ組織の**LPL**によって中性脂肪が加水分解を受けて**IDL**(中間型リポタンパク質。中性脂肪30%、コレステロールエステル40%)になり、さらに肝臓血管内皮細胞にある**肝性トリグリセリドリパーゼ(HTGL)**により**LDL**(低比重リポタンパク質。中性脂肪10%、コレステロールエステル50%)となって中性脂肪比率が低く、コレステロール比率の高いリポタンパク質になっていきます。LDLは各臓器の血液側表面にあるLDL受容体に結合し各臓器に取り込まれコレステロールを提供します。このLDL受容体は主に肝臓に発現されています。LDLはHTGLによってさらに**小型高密度LDL(sdLDL)**になります。sdLDLは血管壁に入りやすい、酸化されやすい、LDLより寿命が長いという特徴があり動脈硬化の大きなリスク因子になります。カイロミクロンも同様に血液を巡り組織のLPLにより中性脂肪が加水分解をうけ組織に脂肪酸を提供しエネルギー源や脂肪貯留に役立ちます。最終的にカイロミクロンレムナント(カイロミクロンの残りカス)になり肝臓で取り込まれ肝臓にコレステロールやアポタンパク質を供給します。

5. 血清中性脂肪値が高いとどのようなリスクがあるか(高トリグリセライド血症)

a. 動脈硬化へのリスク

食事性の中性脂肪が多いとカイロミクロンレムナント由来の小さなリポタンパク質が増え、これらは血管内皮と血管平滑筋の間にあるマトリックス構造(網目状のプロテオグリカンやコラーゲン等でできた支持体)に入り込みやすいため、周囲の細胞から出る活性酸素によって酸化型物質になるとマクロファージによる貪食が始まります。やがてマクロファージが泡沫細胞(内部が無数の油の泡の集まりに見える細胞)に変化し血管が狭まり動脈硬化の一因になるとされています。なお動脈硬化になる最もエビデンスが強い危険因子は高LDLコレステロール血症になります。

b. 急性膵炎へのリスク

中性脂肪を多く含む多数のカイロミクロンが膵臓にあるリパーゼで中性脂肪が加水分解されます。それにより膵臓の各所で脂肪酸が大量に発生し陽イオン(特にCa²⁺)と結合し石鹸状となり膵臓に傷害を与え膵臓が貯蔵していた非活性化タンパク質分解酵素のトリプシノゲン、キモトリプシノゲンなどを活性化して膵臓自体を消化して急性膵炎につながるとされます。

6. 高トリグリセライド血症の治療薬

a. フィブラート系

ベザフィブラート、フェノフィブラート、ペマフィブラート等。肝細胞の核内受容体**PPAR-α**

(ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 α : $\text{P} \cdot \text{P} \cdot \text{A} \cdot \text{R} \cdot \alpha$)に結合し脂質代謝に関与する種々のタンパク質を発現します。たとえばLDLの発現を増加させカイロミクロンやVLDLの中のトリグリセライドの分解が促進され血清トリグリセライド値を低下させる。肝臓における脂肪酸の β 酸化が促進される。HDLを構成するアポタンパク質も増加を示すなどで、それぞれの作用により血清トリグリセライド値を低下させます。PPAR- α への作用は次項の ω 3系多価不飽和脂肪酸系より強力で、特にペマフィブラート(パルテア®)は選択的PPAR- α モジュレーターとして発売されました。

TG低下効果は-50~-30%、HDL-C上昇効果は+20~+30%ありますがLDL-Cへの効果は低下や上昇など評価が分かれます。

b. ω (オメガ)-3系多価不飽和脂肪酸系

エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)。これらもPPAR- α への作用。PPAR- α への作用は弱いものの脂肪酸としての栄養素の意味もあります。TG低下作用は-20~-10%で、LDL-CやHDL-Cに対する効果はほとんど認められません。

c. ニコチン酸誘導体

ニコモール、ニコチン酸トコフェロール。通常は脂肪細胞内にある**ホルモン感受性リパーゼ(HSL#)**が中性脂肪から遊離脂肪酸とグリセロールへの加水分解反応を促進します。しかしニコチン酸誘導体は**HSLを阻害**するため脂肪細胞からの遊離脂肪酸の放出が抑制され、それに伴い肝臓への遊離脂肪酸の流入が少なくなります。肝臓では遊離脂肪酸を利用して中性脂肪やVLDLを合成していましたがそれらの合成が抑制されます。その結果、血清TG値の低下(-30~-20%)が起こり、またVLDLからLDLへの変化も少なくなり血清LDL-C値も低下(-20~-10%)します。またHDL産生に必要な**アポA-1タンパク質の分解抑制**作用もありHDL-Cの上昇作用(+10~+20%)も見られます。

: HSLの作用 : 脂肪細胞内にありアドレナリンやグルカゴンで活性化され中性脂肪を分解します。遊離した脂肪酸は血中でアルブミンと結合して骨格筋、心筋、肝臓などの臓器に運ばれ β 酸化されエネルギーに変換されます。グルカゴンと対称的な作用をするインスリンはここではHSLを抑制して脂肪分解を停止し中性脂肪を脂肪細胞内に貯蔵する方向に作用します。したがってインスリンそのもの、インスリンを増加させる糖尿病治療薬は肥満や体重増加を副作用に持ちます。

2) コレステロールについて

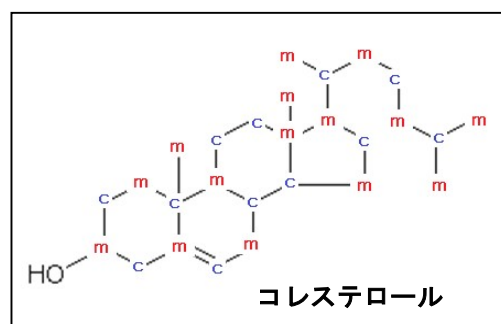
血清中の総コレステロール値の基準値は 150~219mg/dL、さらに悪玉コレステロールと呼ばれるリポタンパク質のLDL-Cの基準値は 70~139mg/dL でこの値を超える状態が続くと動脈硬化のリスクが高くなり、一方善玉コレステロールと呼ばれるリポタンパク質のHDL-Cの基準値は 41~95mg/dL でこちらは低値ほど動脈硬化のリスクが高くなります。

1. コレステロールとは

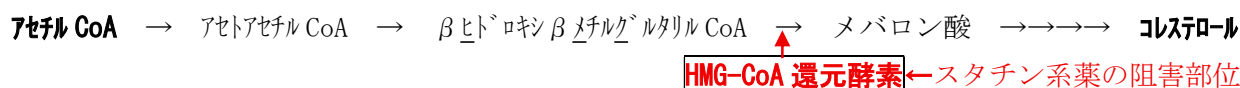
脂溶性の高い体内物質で細胞膜の構成成分、ステロイド骨格のホルモンの原料、胆汁酸の原料、ビタミンD合成への関与など生体活動を維持していく上で欠かせない成分になります。しかしコレステロールが過剰になると動脈硬化の発症リスクを高めてしまいます。

2. コレステロールの生合成

コレステロールは主に肝臓の細胞質(サイトソルと滑面小胞体)で合成されます。コレステロールを構成する炭素原子はすべてアセチルCoA($\text{C} \cdot \text{H}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{S} \cdot \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{A}$)のアセチル基由来になっています(上図コレステロール構造のmはメチル基由来のC、cはカルボニル基由来のC;キャンベル・ファーレル生化学)。



出発物質はアセチルCoAで30近い反応を経てコレステロールが合成されます。下記に治療薬に関連する合成反応のみを示します。



* 肝臓での合成が中心ですが、その他にも小腸、副腎、卵巣・精巣、皮膚でも合成されます。

* メバロン酸以降に中間物質ファルネシルピロリン酸があり、そこからCoQ₁₀合成へ分岐するコースがあります。CoQ₁₀は筋肉運動のエネルギー源になるATP合成の電子伝達系の成分なのでHMG-CoA還元酵素阻害剤スタチン系による筋肉障害の副作用の原因コースとされています。

3. コレステロールの肝内から血中への移動

中性脂肪と同様にまずリポタンパク質VLDLの構成要素の一つとして血中へ放出されます。リポタンパク質の中でのコレステロールは脂肪酸とエステル結合したエステル型(リポタンパク質の内部側に存在)と遊離型コレステロール(リポタンパク質の表面側に存在)の二つの形態で存在しています(エステル型は遊離型より脂溶性が高い)。血液中を移動していくに従い各組織表面にあるLPLにより中性脂肪が分解され減少していくためコレステロールの比率が高くなるIDLからLDLへと変化していきます。LDLは主に肝臓および他の臓器に発現しているLDL受容体と結合して周辺の細胞膜と共に受容体ごとに取り込まれ細胞内に小胞として入っていきます(エンドサイトーシス)。

細胞内に入った小胞からLDLが放出されて、さらにその内部にあったコレステロールはホルモンの原料や胆汁酸の原料として利用されたり再びVLDLに組み込まれて血中に戻ったりします。一方、残されたLDL受容体は細胞膜表面に戻り再利用されます(リサイクリング)。LDL受容体の寿命は文献により異なりますが約1週間程度とされます(1日~数日、数時間~1日などもあり)。また1個の受容体で100回以上はリサイクリングが行われます。他方、肝臓からはコレステロール、リン脂質、アポA1(アポタンパク質の1種)などで構成されたプレβHDLというコレステロールの少ないリポタンパク質が放出されます。このリポタンパク質は肝臓以外の細胞からコレステロールエステルを引き抜きリポタンパク質HDL₃となり、さらにコレステロールエステルを引き抜いてコレステロールエステルが豊富なHDL₂となり肝細胞表面にあるスカベンジャー受容体B1(SR-B1)に結合します。そしてコレステロールエステルのみが細胞内に引き込まれ、コレステロール量の少なくなったHDLは再び血液に戻りコレステロールを末梢から肝臓へ運ぶコレステロール運搬体としての役割を続けます。以上よりLDLは肝臓からコレステロールを血管や他の臓器へ運ぶ役割を持つため悪玉コレステロール、HDLは他の臓器からコレステロールを肝臓に戻す役割を持つため善玉コレステロールとされています。

なおLDL受容体に影響を及ぼす成分に肝臓で合成されたPCSK9(プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型)があります。PCSK9は肝臓で合成され血中に放出されてから肝表面のLDL受容体と結合します。そしてLDLと共に細胞内に引き込まれますが、この際PCSK9はLDL受容体をリサイクリングのコースに回さず細胞質内にある様々な加水分解酵素が存在するリソソームに回します。それによってLDL受容体はリサイクリングができず血清LDLの取り込みが抑制されます。

PCSK9は肝臓内にコレステロールが不足しLDL受容体が増加すると共に増加するという関係がありスタチン系薬でLDL受容体が増加する際にもPCSK9が増加するという特徴があります。

4. 血清コレステロール値が高いとどのようなリスクがあるか

最も危険な症状としては動脈硬化による心筋梗塞(激しい胸痛、不整脈、心停止等)や脳梗塞(麻痺、失語、意識障害等)があります。高コレステロール血症、つまりLDLやsdLDLが多い状態になると、血流にあるそれらのリポタンパク質が血管内皮細胞の間を通り抜けて内皮下マトリックス(コラーゲン、エラスチン、プロテオグリカンで構成される編み目状構造体)に留まります。何らかの酸化ストレスの

発生によって**活性酸素**が周囲の細胞から発生すると**LDL**や**s d LDL**が**酸化型**に変化します。とくに s d LDLは小さいため編み目構造に深く入り込み酸化されやすいとされ動脈硬化の大きなリスク因子になっています。**酸化LDL**は異物と認識されて**マクロファージ**によって貪食されます。マクロファージはそれらを際限なく貪食し、やがて**泡沫細胞化**して集積すると**プラーク**と呼ばれる血管内に飛び出すような塊になり血管を狭窄するようになります。この時できたプラークが不安定であれば何らかの刺激で破裂します。破裂すると急速に血栓形成が起こり心筋梗塞や脳梗塞になってしまいます。

酸化ストレスを増やす因子には喫煙、糖尿病、高血圧、慢性的な炎症などが知られています。

5. 高コレステロール血症の治療薬

- a. **スタチン系**：プラバスタチン、ロスバスタチン等の内服薬。コレステロール合成系のHMG-C o A還元酵素を阻害し肝臓内のコレステロール量を減少することでLDL受容体発現を促し血中のLDLを取り込み血清LDL値を低下させる。アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンはストロングスタチンと呼ばれLDL-C低下作用が従来型(-30~-20%)より強い(-50~-30%)。
- b. **小腸コレステロールトランスポーター阻害薬**：エゼチミブ内服薬。小腸粘膜に存在するコレステロールトランスポーター(NPC1L1)に結合し食事性コレステロールおよび胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。以下はスタチン系と同様の作用による。LDL-C低下作用は従来型スタチンレベル(-30~-20%)。
- c. **陰イオン交換樹脂**：コレステリド、コレステラミン内服薬。腸管内胆汁酸を吸着し糞便中への排泄を促進する。胆汁酸の腸肝循環を阻止し肝内でのコレステロールから胆汁酸への合成を促進し肝内のコレステロールを減少。以下はスタチン系と同様の作用。LDL-C低下作用は従来型スタチンレベル(-30~-20%)。
- d. **プロブコール**：コレステロールから胆汁酸への異化促進し、抗酸化作用をもつため酸化LDL生成を抑制する。**LDL受容体を介さないLDL取り込みの促進**作用も知られ遺伝的なLDL受容体欠損症例にも有効。HDLを構成するアポA-1タンパク質の増加抑制やHDLの異化促進作用があり善玉コレステロールの血清**HDL**を**低下**する作用や心室細動を起こしかねない**QT延長**の副作用があるため使用頻度は少なくなっている。LDL-C低下作用は-20~-10%と少なく、HDL-C低下作用は-30~-20%と臨床的には注意が必要なレベル。
- e. **PCSK9阻害薬**：エボロクマブ注射薬(イパーサ®皮下注)。PCSK9(4pで言及)は細胞外からLDL受容体と結合して細胞内に入りリソソームに誘導してLDL受容体の分解を促す因子で、それを阻害することでLDL受容体の分解を防ぎ血清LDL値を下げる。スタチン系薬効果不十分時に適する。LDL-C低下は最大クラス(-50%以上)、TG低下も比較的大きい(-30~-10%)。肝細胞内でコレステロールが低下しLDL受容体が増加する際にPCSK9も増加するためスタチン系との併用が血清LDL値を下げる効果が高くなる。
- f. **MTP阻害薬**：ロミタピド(ジャクスタピッド®カプセル)。適応はホモ接合体家族性高コレステロール血症。ミクロソームグリセリド転送タンパク質(MTP)阻害薬。MTPは肝臓ではトリグリセリドとアポB-100タンパク質と会合させてVLDL形成の一端を担う。また小腸上皮細胞ではトリグリセリドとアポB48タンパク質と会合させてカイロミクロン形成の一端を担う。MTPを阻害することでVLDLとカイロミクロンの増加を抑制し血清コレステロール値を低下する。LDL-Cの低下作用はPCSK9阻害薬よりはやや弱い(-50~-30%)もののTG低下作用は-50~-30%と大きい。プロブコールほどではないがHDL-Cを少し下げる(-20~-10%)。
- g. **ベムベド酸**：ネセトル®錠。ベムベド酸は肝臓で代謝を受け活性体(筋肉ではほとんど活性化しない)となってから肝細胞の細胞質内に発現する**ATPクエン酸リアーゼ**(1頁目の脂肪酸の合成でも言及)

を阻害する。本酵素は細胞質内のクエン酸をコレステロール合成の出発成分アセチルC o Aに変換する酵素でこれを阻害することで肝細胞内コレステロール量を減らしLDL受容体発現を促しLDL-Cを下げる(-20~-25%)。スタチン系より上流でコレステロール合成を抑制するためスタチンで効果不十分例に適し不都合が無い限りスタチン系と併用する。代表的な副作用は尿酸の尿細管分泌をする尿細管トランスポーターOATを阻害する尿酸排泄低下による高尿酸血症(審議結果報告書から)。

6. コレステロールの他臓器への影響

- a. **性ホルモン**：男性ホルモンは精巣内で、女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)は卵巣内でLDL-C由来のコレステロールから合成されます。また細胞内でもコレステロールは合成されます。また妊娠中は胎盤でもエストロゲンとプロゲステロンが合成されてきます。
- b. **副腎皮質ホルモン**：副腎皮質の球状層(皮質の15%)で鉱質コルチコイド(アルドステロン)、束状層(75%)で糖質コルチコイド(コルチゾール等)、網状層(10%)で副腎アンドロゲン(デヒドロエピアンドロステロン等)がHDL-CおよびLDL-C由来のコレステロールから合成されます。副腎皮質でもコレステロールは合成されます。なお鉱質コルチコイドはアンジオテンシンII、糖質コルチコイドと副腎アンドロゲンはACTHで制御されます。
- c. **ビタミンD₃**：皮膚でアセチルC o Aからコレステロールが合成される際の間産物質である7-デヒドロコレステロールが紫外線の作用によってビタミンD₃が合成されます。7-デヒドロコレステロールは肝臓で25位水酸化、腎臓で1 α 位水酸化が起きて完全な活性型ビタミンD₃となります。ビタミンD₃にならなかった7-デヒドロコレステロールはそのままコレステロールになります。
- d. **胆汁酸**：肝臓内のコレステロールを原料として胆汁酸が合成されます。肝臓はコレステロールを胆汁酸に変えて、もしくはコレステロールのまま体外へ排泄しますが、その多くが小腸の回腸で再吸収されます。いずれも再吸収されなかった分が便中へ排泄されていきます。なお胆汁酸は脂肪吸収に必要な界面活性剤としての役割をもち食事性の中性脂肪を細かくして膵臓リパーゼによる分解を促す役割があります。その他の胆汁酸の特徴を以下に示します(※1、※2)。

※1：胆汁酸には肝内でコレステロールから合成されるコール酸(49%)、ケノデオキシコール酸(24%)とそれらが腸内に分泌され腸内細菌によってコール酸から変化するデオキシコール酸(25%)、ケノデオキシコール酸から変化するリトコール酸(1%)、ウルソデオキシコール酸(1%)の5種類がある。この内ウルソデオキシコール酸のみが親水性で細胞障害性がほとんど無く、その他は疎水性で細胞障害性が強い。外からウルソデオキシコール酸製剤を投与することで肝臓内の細胞障害性の強い胆汁酸と置き換えて肝臓への障害を和らげる効果がある。疎水性および細胞障害性の強い順序はリトコール酸>デオキシコール酸>ケノデオキシコール酸>コール酸>>ウルソデオキシコール酸(薬局で使える実践薬学から)。

※2：胆汁酸の腸肝循環に関与する回腸末端部に存在している胆汁酸トランスポーター(IBAT)を阻害するエロピキシバット(ゲーフィス®)は大腸への胆汁酸量を増加させて大腸内水分分泌亢進、大腸腸管運動亢進に作用し慢性便秘症に利用されている。また糖尿病治療薬メトホルミンもIBATを阻害し再吸収されなかった胆汁酸が小腸から大腸にかけて存在するL細胞を刺激し血中にGLP-1を放出し血糖依存的に血糖値を下げることで知られビグアナイド系薬の多様な作用機序の一つと考えられている。

- e. **細胞膜成分**：細胞膜はリン脂質の二重膜構造でできています。ただリン脂質のみでは流動性が大きく膜が不安定になります。コレステロールはリン脂質の間に入り込み流動性を規制する役割があります。一方、細胞膜にはイオンチャネル、受容体、酵素、トランスポーター、ポンプなどの種々のタンパク質も埋め込まれており、それらは流動性のある細胞膜の中で移動しています。(終わり)