

各論5

脂質(コレステロール, トリグリセライド) 吸収の分子機構と 食後高脂血症

増田大作

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 特任研究員

Point 1 小腸からの脂質吸収について説明できる。

Point 2 リポ蛋白の役割と働きについて説明できる。

Point 3 食後高脂血症とはなにかについて説明できる。

Point 4 食後高脂血症と動脈硬化惹起性について説明できる。

Point 5 食後高脂血症に対して有効な治療法を説明できる。

はじめに

ヒトの社会生活に必要なエネルギー源である脂質は、食事の後、胃で消化されて小腸で吸収される。これらの脂質(コレステロールエステル, リン脂質, トリグリセライド [TG])は、**アポ蛋白B-48**を核として会合 (assembly) してカイロミクロンを形成し、血管壁に存在するリパーゼ (LPL, HTGL) によって加水分解され、脂肪酸を末梢組織に分配しながら小粒子化 (**カイロミクロンレムナント**) して、最終的に肝臓へ回収される。これらカイロミクロンおよびカイロミクロンレムナントが食後に多量に血管内に蓄積した病態が食後高脂血症と呼ばれ、カイロミクロンレムナントが直接、動脈硬化プラークに侵入して進展・不安定化させるため、動脈硬化性疾患のハイリスク状態である。

本章では、食後高脂血症の病態と、筆者らが検討したそのメカニズムの解析について解説し、食後高脂血症に対して有効な治療薬についても合わせて述べていく。

1. 血中に存在するリポ蛋白

循環血液中のリポ蛋白は、小腸あるいは肝臓において apoB 遺伝子から蛋白合成されたアポ蛋白 (apoB-48あるいは apoB-100) を核として、**コレステロール** (遊離コレステロール [free cholesterol; FC] およびコレステロールエステル [cholesterol ester; CE]), **リン脂質** (phospholipid; PL), **中性脂肪** (triacylglycerol; TAG) が会合して形成されたものである (図1)。

このリポ蛋白合成経路のうち、小腸由来のものを外因性経路 (exogenous pathway, apoB-48を含む**カイロミクロン**が中心)、肝臓由来のものを内因性経路 (endogenous pathway, apoB-100を含む超低密度リポ蛋白 [very low density lipoprotein; VLDL] が中心) として区別する (図2)。これらの経路の目的は、小腸において吸収された、あるいは肝臓において生合成された脂肪酸を末梢でのエネルギー源として受け渡すことにあり、いずれの経路でも産生されたりポ蛋白に含まれる中性脂肪は、血管壁に存在するリパーゼ (リポ蛋白リパーゼ [lipoprotein lipase; LPL] あるいは肝性トリグリセライドリパーゼ [hepatic triglyceride lipase;

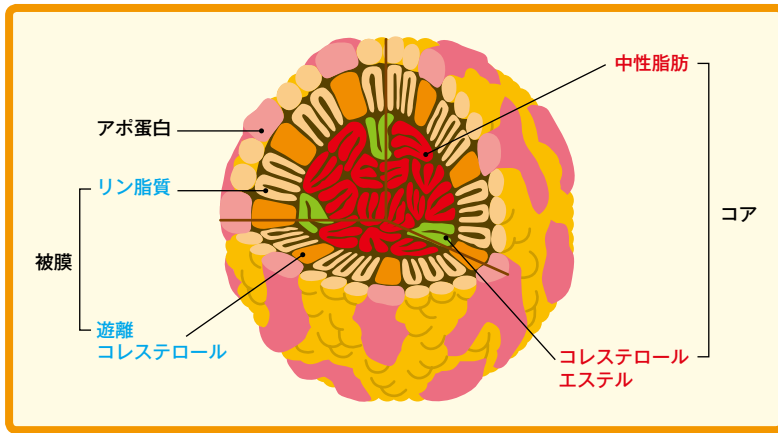


図1 リポタンパクの組成

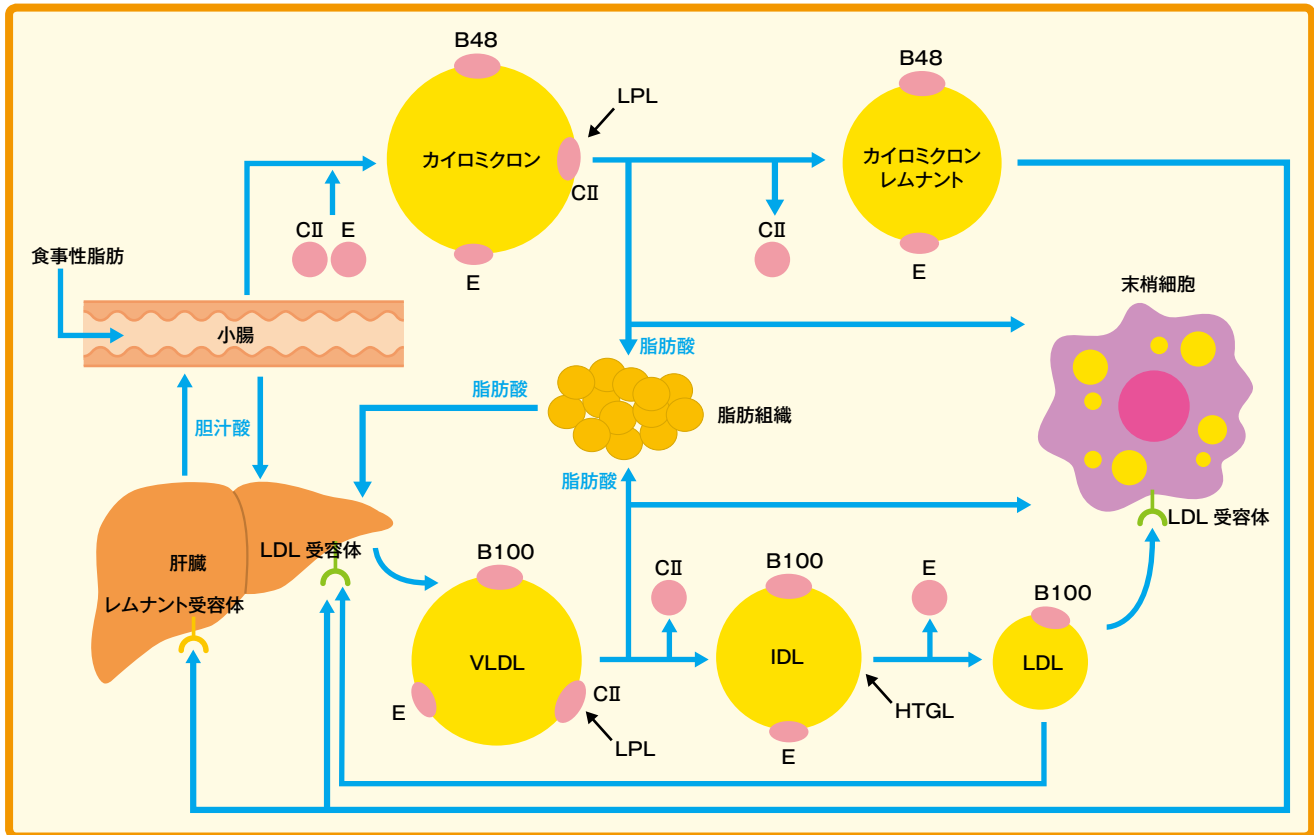


図2 リポタンパク代謝マップ

HTGL)) の作用によって水解を受け、脂肪酸を末梢組織に受け渡しながら小粒子 (remnant) 化し、最終的に肝臓に再取り込みされていく。

以下では、まず小腸における脂質の吸収について説明し、その後、小腸でのリポ蛋白合成 (カイロミクロン合成) について述べる。なお、動脈壁のマクロファージ内に蓄積した遊離コレステロールを回収する高密度リポ蛋白 (high density lipoprotein ; HDL) に関しては他章に譲る。

2. 小腸における脂質の吸収およびカイロミクロンの合成

脂質の吸収と小腸内での再合成

食事に含まれる脂質は、大部分が中性脂肪であり、その他にステロールやリン脂質を含む。中性脂肪はグリセロール (glycerol) と脂肪酸 (fatty acid ; FA) から構成されるが、