

コレステロール吸収の指標と 血中中性脂肪値の関連に関する検討

村上 一雄* 横田 英介

はじめに

近年、食物からのコレステロール吸収のトランスポーターとして NPC1L1 が同定され¹⁾、糖尿病²⁾、高 LDL コレステロール血症³⁾などの病態において腸管からのコレステロール吸収が亢進していることや、コレステロール吸収の亢進が心血管疾患発症と関連していること²⁾などが報告され、動脈硬化症の進展や心血管イベントの発症におけるコレステロール吸収亢進の重要性が明らかになっている。

一方、血中コレステロールを低下させるための食事療法において、食事中的コレステロールのみならず飽和脂肪酸の制限も重要であることが報告されている⁴⁾。さらに近年、NPC1L1 阻害剤である Ezetimibe により消化管からコレステロールの吸収を阻害すると、血中のコレステロール値のみならず、中性脂肪値も低下することが報告されており⁵⁾、消化管からのコレステロールの吸収と脂肪酸の吸収の間に何らかの関連がある可能性が考えられる。

そこで、われわれは特定健診開始後、特に日常臨床で測定される頻度が増加した総コレステロール値、LDL 総コレステロール値、HDL コレステロール値から算出できる、消化管からのコレステロール吸収の簡便な指標を考案した。この指標と、消化管からの遊離脂肪酸の吸収に依存すると思われる血中中性脂肪値との関連の

有無を検討し、消化管からのコレステロールの吸収と脂肪酸の吸収の関連につき検討した。

方 法

特定健診が開始され、LDL コレステロールの直接法による測定が開始された 2008 年 4 月 1 日から 2011 年 8 月 15 日までに、松山赤十字病院健康管理センターを受診した連続 29,213 名のうち、血清中の総コレステロール (TC) 値、LDL コレステロール (LDL-C) 値、HDL コレステロール (HDL-C) 値、中性脂肪 (TG) 値を測定した 21,522 名を対象とした。TC、LDL-C、HDL-C、TG はすべて空腹時に採血し酵素法で測定した。

そして、総コレステロール値から LDL コレステロール値と HDL コレステロール値を減じて算出した $TC - (LDL-C) - (HDL-C)$ を消化管からのコレステロール吸収の指標として、また血中中性脂肪値を食事からの脂肪酸の吸収量の指標として、以下の検討を行った。 $TC - (LDL-C) - (HDL-C)$ はカイロミクロンあるいはレムナントコレステロールなどの食事から吸収されたコレステロールを比較的多く含むリポ蛋白分画を多く含むと考えられるため、これを消化管からのコレステロール吸収の指標として検討に用いた。そして、これら $TC - (LDL-C) - (HDL-C)$ 、TC、LDL-C、HDL-C のそれぞれのコレステロール値と、食事からの脂肪酸の吸収の指標としての TG との相関を調べ、各比較の Pearson の相関係数を算出し、相関の強さを比較検討することに

*松山赤十字病院 健診部

より消化管からのコレステロールの吸収と脂肪酸の吸収の関連につき検討した。統計処理にはSPSS^R version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows^Rを使用した。

結 果

TC-(LDL-C)-(HDL-C) と TG は強い正の相関を示し、Pearson の相関係数は 0.835 であった (Fig. 1)。同様にしてもとめた TC と TG は弱い正の相関を示し Pearson の相関係数は 0.207 (Fig. 2)、LDL-C と TG は弱い正の相関を示し Pearson の相関係数は 0.073 (Fig. 3)、HDL-C と TG は弱い負

の相関を示し Pearson の相関係数は -0.407 であった (Fig. 4)。TC-(LDL-C)-(HDL-C) と TG の間の相関は、その他の TC, LDL-C および HDL-C のそれぞれと TG との相関に比べて強い相関が認められた。さらに、TC-(LDL-C)-(HDL-C) と TG の間の相関は TG 値が 500 mg/dl 以上の高値群では相関関係は減弱しており、TG 値が 0-500 mg/dl の範囲の対象でこの相関関係を検討すると、相関関係はさらに強く認められる (Fig. 1)。この原因として、TG 値が極めて高値のものは、遺伝的な異常を背景とする者の割合が増加し、カイロミクロンなどのリポ蛋白粒子の異化障害など、食物からの脂肪酸

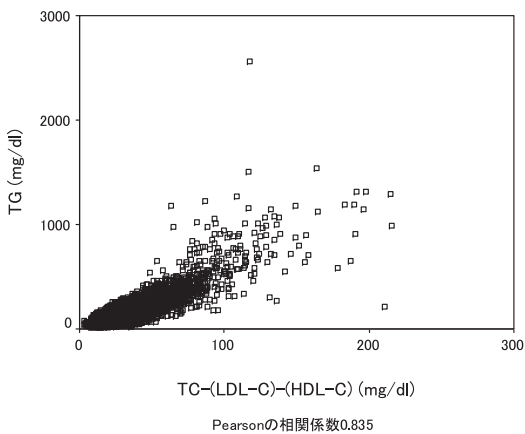


Fig. 1 中性脂肪と TC-(LDL-C)-(HDL-C) の相関

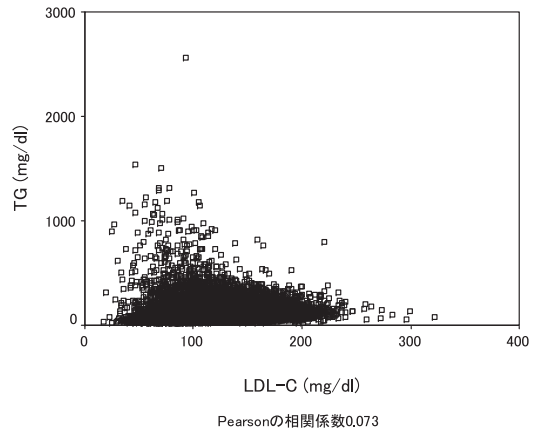


Fig. 3 中性脂肪と LDL コレステロールの相関

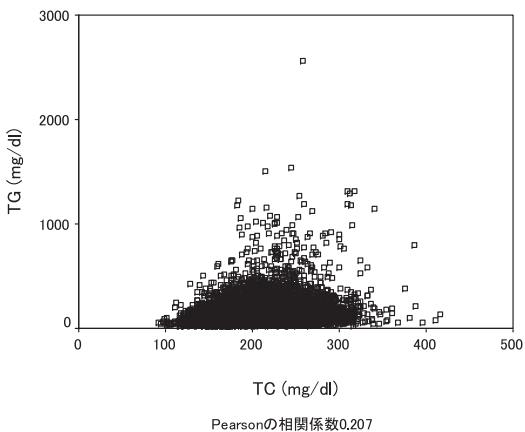


Fig. 2 中性脂肪と総コレステロールの相関

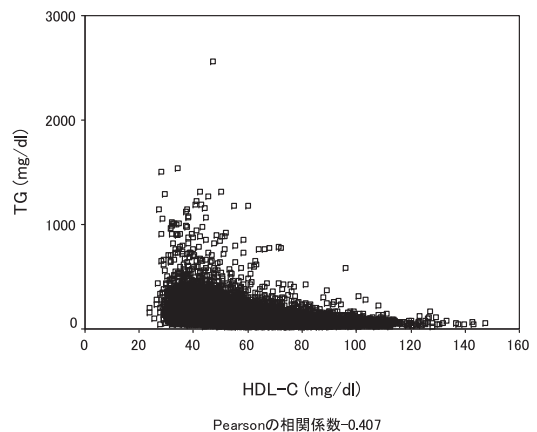


Fig. 4 中性脂肪と HDL コレステロールの相関

吸収量の増加以外の原因で TG 値が増加している症例を含む可能性が増大することが考えられる。またこの様な症例の中には、内因性に合成されたコレステロールを含む割合が増加し TC-(LDL-C)-(HDL-C)の中で VLDL リポ蛋白の肝臓での合成が増加するため、消化管からのコレステロール吸収の指標としては過大評価してしまう症例が多く存在する可能性も、TG 高値群での相関関係が低下する一因と考えられる。

考 察

血中の総コレステロール値は、消化管よりのコレステロール吸収量やそれに続く外因性経路、肝臓での VLDL 合成能やその後の内因性経路、また肝臓や末梢組織における LDL レセプター活性 (LDL-C)、末梢組織からのコレステロール逆転送経路の活性(HDL-C)などの多くの要因の影響を受け決定される。中でも、LDL レセプター活性の低下により発症する家族性高コレステロール血症 (FH) で heterozygote の患者の頻度は一般人口の約 500 人に一人とされ非常に高い。この指標から LDL-C 値は除かれているため、この指標が高値を示す症例に FH 患者が含まれる可能性は少ない。今回、消化管よりのコレステロール吸収能の指標とした TC-(LDL-C)-(HDL-C)は、比較的消化管からの吸収能を強く反映させるリポ蛋白分画であるカイロミクロン、カイロミクロンレムナントや、内因性経路の VLDL, IDL 分画中のコレステロールが含まれているものと考えられる。一方、血中中性脂肪値が上昇する原因については、先天性でカイロミクロンの異化の障害によるものとして、先天性 LPL 欠損症などがある。この疾患は 100 万人に一人の頻度であり非常にまれである。また同様に高 TG 血症をきたす先天性アポ CII 欠損症はさらに頻度が少なく、これら先天性の原因による高 TG 血症は非常にまれである。このことより TC-(LDL-C)-(HDL-C)と強い相関関係を示し、症例の大部分を占める血中中性脂肪値が 500 mg/dl 以下の症例は、ほとんど後天的な脂肪酸の摂取過剰などの原因により吸収が増加し、血中中性脂肪値が上昇したのと考えられる。した

がって、血中中性脂肪値と TC-(LDL-C)-(HDL-C)の相関は大部分がコレステロールの腸管からの吸収と、遊離脂肪酸の腸管からの吸収の相関をみていると考えてよいと思われる。

高コレステロール血症の食事療法に関して、古くから、飽和脂肪酸 (SFA) の食事摂取の増加により血中総コレステロール値が増加することが知られている。逆に食事中的多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の増加により血中総コレステロール値は低下することが報告されている。このような食事中的脂肪酸組成の血中総コレステロール値への寄与率は約 75% と報告されており⁴⁾、血中総コレステロール値を低下させるためには食事中的脂肪酸摂取を低下させることが重要である。これらの知見を、腸管からの脂肪酸の吸収とコレステロールの吸収が異なるトランスポーターを介していることから考えると、両トランスポーターの間になんらかの相互作用があることが考えられる。

近年、コレステロール吸収のトランスポーターとして NPC1L1 が同定された¹⁾。さらに、食事中的中性脂肪や脂肪酸の腸管からの消化・吸収に関して、脂肪酸のトランスポーターとして FATP4 が報告されている⁶⁾。また、NPC1L1 阻害薬である ezetimibe を脂質異常症患者に投与することにより、コレステロールの吸収阻害のみならず、血中中性脂肪も低下することが報告されている⁵⁾。さらに、Sandoval JC らは、マウスに ezetimibe を投与したところ脂肪酸吸収のトランスポーターである FATP4 や apolipoprotein B 48 の mRNA の発現が抑制されたことを報告している⁷⁾。これらの知見から、ezetimibe によるコレステロール吸収トランスポーター NPC1L1 の阻害により、脂肪酸トランスポーターとの何らかの相互作用により脂肪酸の腸管からの吸収も低下し、血中の中性脂肪も低下する可能性が示唆される。また、今回のわれわれの検討から、消化管からのコレステロールの吸収能を比較的強く反映すると考えられるリポ蛋白 TC-(LDL-C)-(HDL-C)と血中中性脂肪値の相関が強いことを考えると、ezetimibe が関与しないコレステロールの吸収量の変化に対しても、腸管からの脂肪酸吸収の変化を介

して血中中性脂肪値が変化する可能性が考えられる。

コレステロール吸収と動脈硬化の進展や心血管イベントとの関連を見た観察研究では、植物ステロールが用いられている。PROCAM Study のサブ解析⁸⁾や Framingham Offspring Study⁹⁾などのコレステロール吸収マーカー（カンペステロール、シトステロール、コレスタノール）や合成マーカー（ラソステロール、デスモステロール）を用いた報告では、心血管疾患発症例で吸収マーカーが増加し、あるいは合成マーカーが減少していることが報告されている。しかしこれらの検査は一般に普及しておらず、本研究で用いた指標 TC-(LDL-C)-(HDL-C) がより簡便なコレステロール吸収の指標として、高コレステロール血症の病態の把握や治療方法の選択に利用できる可能性が考えられる。

本研究の限界として、まず本研究が観察研究であることから、コレステロール吸収の増加と中性脂肪あるいは脂肪酸の吸収増加の因果関係が不明であることがあげられる。今後さらなる介入研究の蓄積が必要と考えられる。またコレステロール吸収の指標 TC-(LDL-C)-(HDL-C) に VLDL リポ蛋白が含まれており、内因性に合成されたコレステロールがこの指標に含まれる可能性があることもあげられる。しかし、実際には VLDL がリポ蛋白全体に占める割合は通常 5-25% と少なく、さらにこの粒子中のコレステロールの含量も少ない。また、実際に VLDL として測定される分画の中にも大きさや比重が類似している腸管由来のカイロミクロンレムナントが多く含まれている可能性が高い。したがって、VLDL 中のコレステロールが、吸収コレステロールの指標としての TC-(LDL-C)-(HDL-C) に与える誤差は通常は少ないものと思われる。

また、高中性脂肪血症の状態では、カイロミクロン、VLDL、カイロミクロンレムナント、Small dense LDL などのリポ蛋白粒子の増加や HDL の低下をもたらす。特に、後の三者は動脈硬化惹起性が強く、心血管イベントの増加につながるためこれらのリスクの制御もイベント発症予防のために重要である。コレステロール吸収が亢進している患者を同定し、

これらの患者においてコレステロールの吸収が抑制されれば、脂肪酸の吸収との相互作用により、血中コレステロール値の減少のみでなく、高中性脂肪血症の改善を通してその他の動脈硬化危険因子をも改善し、さらなる心血管イベント発症の予防につながる可能性も考えられる。

このように、高コレステロール血症の病態をさらに詳細に把握することにより、より適切な治療法を選択することが可能となり、また LDL コレステロール以外のリポ蛋白粒子などの心血管疾患への危険因子も改善できることが期待できる。

結 語

総コレステロール値より LDL および HDL コレステロール値を除いた TC-(LDL-C)-(HDL-C) を消化管からのコレステロール吸収の指標として用いて、血中中性脂肪値 (TG) との相関を検討した。両者は有意な相関を示し、消化管からのコレステロール吸収と遊離脂肪酸の吸収に何らかの関連があることが示唆された。また、TC-(LDL-C)-(HDL-C) が消化管からのコレステロール吸収のより簡便な指標となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Altmann S.W. *et al.*: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for interstitial cholesterol absorption. *Science* **303**: 1201-1204, 2004.
- 2) Gylling H., Miettinen T.A.: Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* **126**: 325-332, 1996.
- 3) Kesaniemi Y.A., Miettinen T.A.: Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population. *Eur J Clin Invest.*, **17**: 391-395, 1987.
- 4) Denke M.A.: Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Curr Atheroscler Rep.*, **8**: 466-471, 2006.
- 5) Masuda D. *et al.*: Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type II b hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.*, **39**: 689-698.
- 6) Milger K. *et al.*: Cellular uptake of fatty acids driven by the ER-localized acyl-CoA synthetase FATP4. *J Cell Sci.*, **119**: 4678-4688, 2006.

- 7) Sandoval J.C. *et al.*: Molecular mechanisms of ezetimibe-induced attenuation of postprandial hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb.*, **17**: 914–924, 2010.
- 8) Assmann G. *et al.*: Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, **16**: 13–21, 2006.
- 9) Matthan N.R. *et al.*: Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham Offspring Study participants with CHD. *J Lipid Res.*, **50**: 1927–1935, 2009.

**Study on the association between cholesterol absorption and serum triglyceride,
using convenient index of dietary cholesterol absorption**

Kazuo MURAKAMI* and Eisuke YOKOTA

*Department of Health Care and Preventive Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

The importance of dietary cholesterol absorption has been recognized in various high-risk states for atherosclerosis development and cardiovascular diseases. However, the estimation of dietary cholesterol absorption is not easy thus far.

We used total cholesterol (TC) subtracted by LDL-cholesterol (LDL-C) and HDL-cholesterol (HDL-C) ($TC - LDL-C - HDL-C$) as a cholesterol absorption marker. The correlation between this index and serum triglyceride (TG), a marker for free fatty acid absorption, was studied in 21,522 people who visited our department for medical checkups. The correlation between TG and TC, the correlation between TG and LDL-C, and the correlation between TG and HDL-C were also evaluated. The Pearson's correlation coefficient was 0.835, 0.207, 0.073 and -0.407 for $TC - LDL-C - HDL-C$ vs TG, TC vs TG, LDL-C vs TG and HDL-C vs TG, respectively. The correlation between $TC - LDL-C - HDL-C$ and TG was stronger than the others. These findings suggested association between cholesterol and free fatty acid absorption. In addition, these findings suggested the possibility of $TC - LDL-C - HDL-C$ as convenient cholesterol absorption marker.