

学 術

動物の脂質代謝

－乳牛を中心に－

左向敏紀¹⁾，高橋知也²⁾

1) 日本獣医生命科学大学，2) NOSAI宮城

リポタンパク質

血漿脂質には代表としてリン脂質，コレステロールや中性脂肪（triglyceride：TG）などがある。リン脂質は生体膜を構成するために生体で最も多く存在し，血液検査でも以下に述べるリポタンパク質を構成する重要な構成要素ではあるがあまり測定されない。コレステロールとはリン脂質とともに細胞膜の主要な構成成分であり，ステロイドホルモン，ビタミンおよび胆汁酸の前駆物質でもある。TGとは，多くが食事中に含まれ吸収後に脂肪細胞に貯蔵され，エネルギー源となり体内で働いている。また，TGは必要に応じて肝臓で合成され組織に分配される。脂質は水溶性ではない性質により細胞膜の形成（リン脂質およびコレステロール）や効率的エネルギー貯蔵（TG）機能持っているが，脂溶性であるがゆえ

に血液のような水溶性液体の中を輸送するのは困難である。そのために，リポタンパク質という脂質タンパク質の複合粒子を用いた脂質輸送システムにより，TGやコレステロール輸送を行う。

リポタンパク質粒子は脂質とタンパク質の集合粒子であり，構造は，脂溶性（疎水性）の強いTGおよびコレステロールエステルを中心にし，包み込むように両性親和性（水溶性部分と脂溶性部分を両方持ち合わせた脂質）のリン脂質が覆う構造をしている。また，リポタンパク質表面には水溶性要因，膜安定性およびリポタンパク質の生物学的代謝活性を与えるタンパク質（アポタンパク質）が結合している。（図1）

健常な動物の血漿リポタンパク質は，物理的に安定な球形を示していると考えられる。脊椎動物の血漿リポタンパク質は，脂質構成成分，アポタンパク

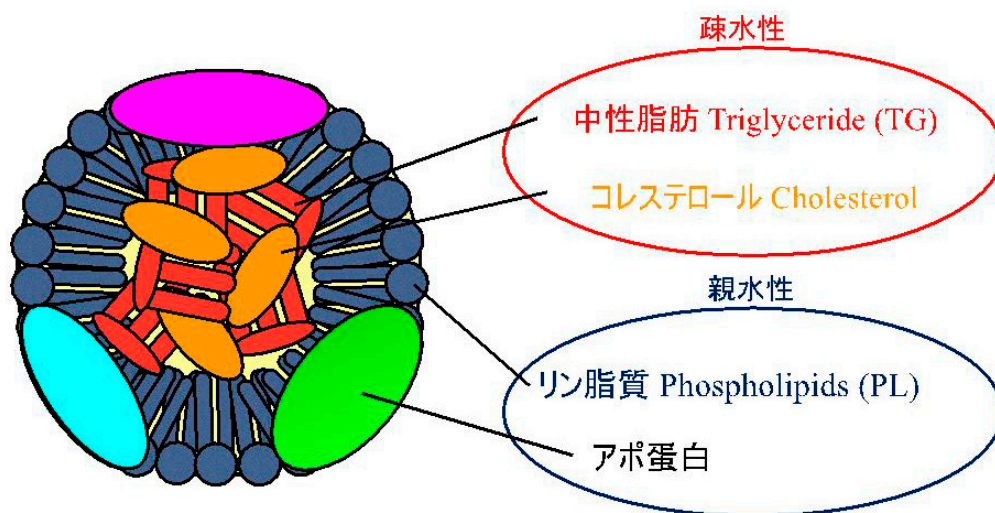


図1 リポタンパク質の模式図

質組成、機能、物理化学的性格の特徴から、高密度リポタンパク質 (high density lipoprotein : HDL)、低密度リポタンパク質 (low density lipoprotein : LDL)、超低密度リポタンパク質 (very low density lipoprotein : VLDL)、カイロミクロン (chylomicron : CM) に大別される。近年ではカイロミクロンやVLDLからリポタンパク質リパーゼ (lipoprotein lipase : LDL) によりTGが幾分取り除かれ、粒子サイズが小さくなり、比重の重くなったものを中間型 (intermediate density lipoprotein : IDL) または、レムナント (remnant) と呼ばれることもある (表 1)。HDLは、直径7-10nmであり、カイロミクロンが約1000nmと粒子の大きさはTGの含有量に依存する。小さい粒子 (HDL) はどタンパク質含有量が多く、比重が高くなる。このためリポタンパク質の分析には超遠心機による粒子分離が可能となる。ただし、動物種に各リポタンパク分画の脂質構成、アポタンパク質の構成がやや異なり、比重、直径がやや異なる。

アポタンパク質はリポタンパク質の作用をつかさどる。CMには、アポタンパク質として apoB-48, apoC-II, apoC-III, apoEが結合し、VLDLには、apoB-100, apoC-II, apoC-III, apoE, IDLには、apoB-100, (apoB-48), apoE, LDLには apoB-100, HDLには、apoA-I, apoA-II, (apoE) が結合している。apo A群はLCAT活性しコレステロール輸送に関わる。apo BはVLDL, CM形

成、分泌に関わり、apo C群はLPL活性に関与しTG受け渡しを行う。apo Eは細胞膜へのリガンド、マーカーとなる。

食事中的TGは、膵臓リパーゼで遊離脂肪酸と2-モノグリセリドまで分解され、消化管上皮に吸収されるが、消化管上皮では今一度TGとして再合成される。再合成されたTGは、リポタンパク質のCMとして構成されるがその形成、分泌には、アポタンパク質のうちapo B-48が必要となる。CMは粒子サイズが大きく門脈に入らずリンパ管から胸管リンパを経て血液に入る。アポタンパク質のうちapo B群は、TGが膜を通過するときに必要となるアポタンパク質であり、肝臓からTGがVLDLとして分泌するときにはapo B-100が必要である。CMのTGは末梢の脂肪、筋肉組織、乳腺組織に分布するリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用で分解され、脂肪組織にTGとして貯蔵されるか、エネルギー源等に利用される。

(LPL活性を示すにはapo-C IIが必要である。) 残りの部分はレムナント (CM remnant) は、IDL分画として分離される。CM remnant は、やがて肝臓に取り込まれるとされているが機序は明確になっていない。

TGの生体膜の通過方法は、apoBをもつリポタンパク質としてエキソサイトーシスで分泌されるか、リパーゼ活性を受けて、遊離脂肪酸 (FFA)、グリ

表 1 ヒトにおけるリポタンパク質の組成と分類

	略称	密度領域 (g/ml)	起源	主な役割
カイロミクロン	CM	～ 0.950	腸管	末梢に食餌由来のTG運搬
超低密度リポタンパク質	VLDL	0.950 ～ 1.006	腸管、肝臓	末梢に肝臓由来のTG運搬
中間密度リポタンパク質	IDL	1.006 ～ 1.026	VLDL	VLDL→LDLの中間体
低密度リポタンパク質	LDL	1.026 ～ 1.076	IDL	VLDLからTGが取り除かれたもの 末梢および肝臓にコレステロールを運搬
高密度リポタンパク質	HDL	1.039 ～ 1.180	肝臓、腸管	余剰コレステロールの回収

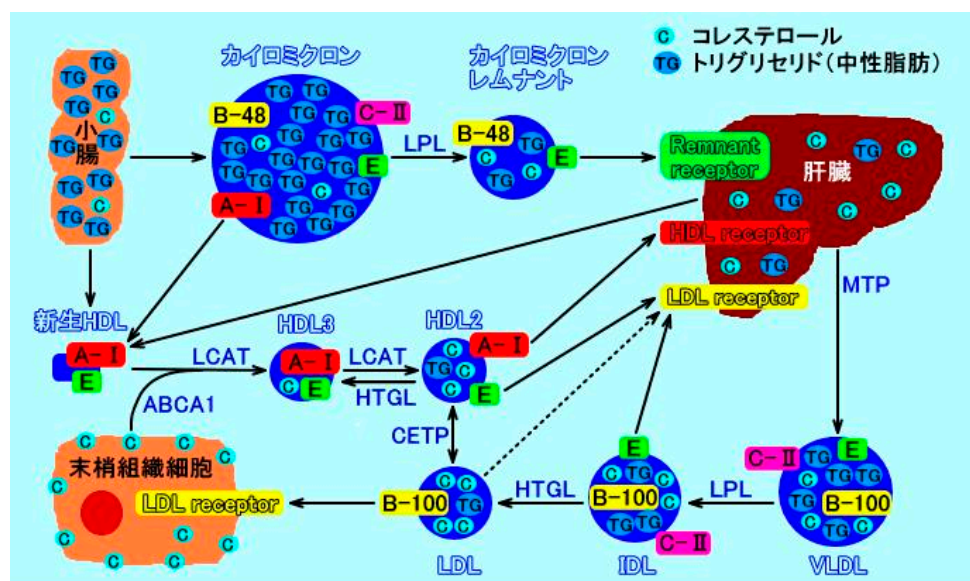
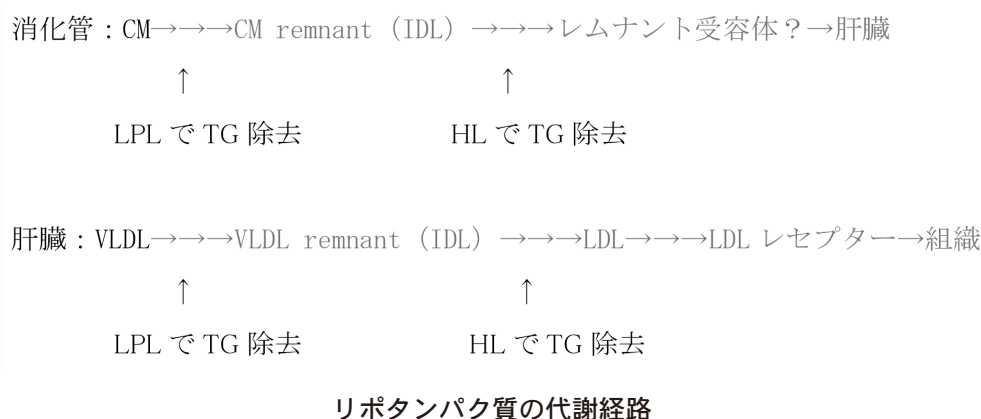
セリンに分解されて膜を通過する。消化吸收時はCMの形で、肝臓からはVLDLの形で分泌され、脂肪組織中のTGは、ホルモン感受性リパーゼ(HSL)で分解され、遊離脂肪酸(FFA)として放出される。血液中に存在するFFAは脂肪組織から放出されたFFAのみであり、脂肪組織から動員を示している。FFAは全身共通のエネルギー通貨であり、乳腺組織でも使用される。肥満牛において分娩後に乳脂率が高いのは脂肪組織でのTG分解、FFA放出量の増加を意味している。

肝臓から分泌されたVLDLは、CMと同様に末梢のLPL活性を受けて、TGを供給する。また残りの部分はCMと同様にVLDL remnantとしてIDL分画となり肝性リパーゼ（HL）によりさらに加水分解（TGの取り除き）が行われる。結果としてLDLとなる。LDLは、apoB-100がLDL受容体に認識され末

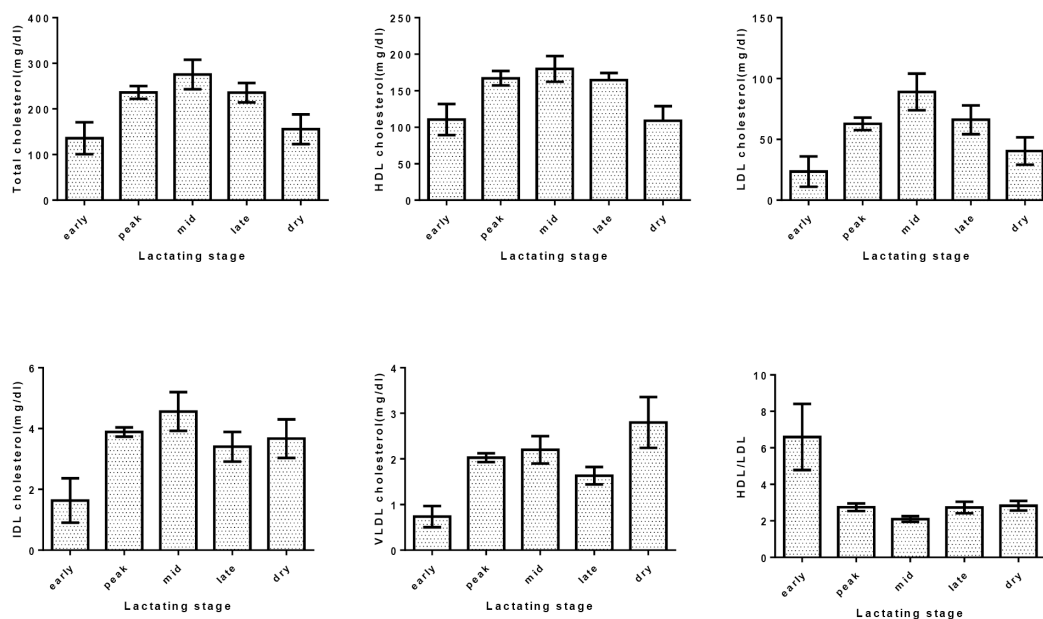
梢組織に取り込まれる。LDLはapo B-100以外のリガンド(受容体への結合物質)となるアポタンパク質をほとんど持たず、代謝が不活発な安定した状態である。LDL受容体の80%は肝臓細胞にあるとされ、コレステロールの細胞外輸送については両方向の作用を行っている。

乳牛においては肝臓で合成されたTGはVLDLとして血液中に放出される。泌乳期では特に乳腺で多くのTGが使用される。VLDLおよびIDLは素早く代謝されるために泌乳期は低値を示すが代謝産物であるLDLが上昇する。LDLの上昇はTGの合成量、VLDLの産出量、使用量により変動する。高泌乳牛、食事性および肝臓合成量が多いものほどLDLが上昇する。乳汁中の乳脂はVFAからの合成の他、CMおよびVLDLからのTG脂肪組織からのFFAに由来する。

近年報告されている牛コレステロール代謝異常症



<http://hobab.fc2web.com/sub2-taisha.htm>



乳期別リポタンパク質分画の変動 (Takahashi T 原図)

(cholesterol deficiency : CD) はCMおよびVLDLが膜通過に必要なアポ蛋白であるapo Bを合成できないために、血液中のCM, VLDLまたそれから派生するIDL,LDLが欠損する遺伝病である。

HDLはコレステロールの末梢組織から肝臓への移動システムと説明されている生成機序、部位を含め不明確な部分が多い。HDL上でコレステロールがlecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) の作用で、HDLに移動すること、cholesteryl ester transfer protein (CETP) によりコレステロールをリポタンパク質間で明らかにされてきた。これらの発見の組み合わせで、HDLが組織から肝臓へのコレステロール移動を推進していると説明されている。

しかし、これは牛においてHDL分画が全脂質の1/2以上を占めること、LDL分画と構成脂質が類似していること、泌乳ステージ等の挙動がLDL分画と同等であることを説明しにくい。CETPおよびLCATなどを介したLDL分画からHDL分画への脂質移動が起こっていると考えられる。CD牛にほとんど血中コレステロールが存在しないのはLDL分画が存在しないためHDL分画への転送がおこらないといった同等の理由と考えられる。

健康な犬猫は、牛同様、HDLがLDLより優位である。ヒトで動脈硬化リスクが高いというLDL低いため、動脈硬化症のリスクは低いと考えられてきた。

しかし、近年、犬において増加傾向にある副腎皮質機能亢進症および甲状腺機能低下症において、LDLおよびIDL分画の増加する症例が認められてきた。また、両疾患では血栓症および肺血栓症が報告され、小動物領域ではヒトと同様にリポ蛋白分画の分析が重要になって来ている。種々のコレステロール、リポ蛋白異常に対し薬物治療も行われている。

リポタンパク質分析方法

超遠心法 : 比重分離法・密度勾配法

電気泳動法 : アガロースゲル法・ポリアクリルアミドゲル法

沈殿法 : 結合沈殿法

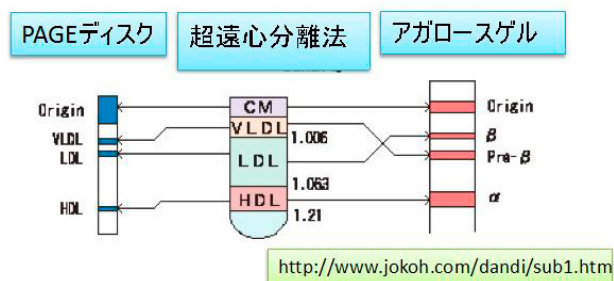
HPLC法 : ゲルろ過 HPLC 法, イオン交換 HPLC 法

リポタンパク質分析方法

リポタンパク質を分析方法は、超遠心分離法、電気泳動法 (アガロースゲル法・ポリアクリルアミドゲル法)、免疫沈殿法およびHPLC法 (ゲルろ過クロマトグラフィ法、イオン交換クロマトグラフィ法) がある。超遠心分離法は各分画の比重の違いにより分離する方法である。人においては各分画の比重が明らかになっていること、各分画の分離点が明確であることから、古くから用いられてきた。各比重液で分離する古典的方法は時間がかかることがあり

臨床的応用は難しい。同じく密度勾配超遠心法も時間は短縮されたが、大型の超遠心機が必要であり、臨床的応用は難しい。また牛においては、HDL分画とLDL分画の脂質構成が類似しており比重での分画は困難である。

電気泳動法は、リポタンパク質を構成しているアポタンパク質の電荷度によりバンドを形成させる方法である。血清蛋白質泳動法と同じ原理である。蛋白質の等電点、電荷でみているため、支持体（アガロースゲル膜、PAGEディスク等）にもよるが比重、粒子サイズとは異なる並びとなる。



ゲルろ過HPLC法は、ヒトおよび小動物で多く汎用されてきた。リポタンパク質での粒子サイズで分離する方法であり、ヒトや犬猫では分離度が高い。しかし、牛では超遠心分離法と同じく、HDLおよびLDLの脂質構成が類似し、粒子サイズも同等であり分離ができない。イオン交換HPLC法は、電荷と粒子サイズにより分離する方法である。ヒトの動脈硬化症の発症要因の一つと考えられているIDLを分離出来るということで使用が増えている。

以上のことから、牛で利用可能なリポタンパク質分析方法は、イオン交換HPLC法または電気泳動法となる。

プロフィール

1980年	日本獣医畜産大学獣医畜産学部獣医学科卒業
1980年	日本獣医畜産大学獣医内科学教室副手
1982年	日本獣医畜産大学獣医内科学教室助手
1989年	獣医学博士「乳牛のリポタンパク代謝に関する研究」
1990年	日本獣医畜産大学、獣医畜産学部、講師
1990年～1991年	留学 (The Ohio State University in USA)
1994年	日本獣医畜産大学、獣医畜産学部、助教授
2006年～現在	日本獣生命科学大学、獣医学部、教授
2001年	東京農工大学 非常勤講師
2015年～現在	日本ペット栄養学会学 会長 日本獣医内分泌研究会 会長

賞罰 平成20年7月 日本比較臨床医学会 学会賞
平成20年11月 日本動物臨床医学会 学会アワード

主たる研究

動物における脂質・リポ蛋白代謝に関する研究
小動物の内分泌疾患特に糖尿病に関する研究