

コレステロール合成・吸収と生活習慣との関連について

小川恒夫^{1*}, 川北久美子¹, 坂元紀陽², 松尾剛志³,
杜若陽祐⁴, 石川 正³, 今村卓郎², 北村和雄²

¹南九州大学管理栄養学科生理学研究室; ²宮崎大学医学部第一内科; ³宮崎江南病院内科;
⁴宮崎江南病院健康管理センター

2011年10月13日受付; 2012年1月26日受理

Relation between cholesterol synthesis, absorption and lifestyle

Tsuneo Ogawa^{1*}, Kumiko Kawakita¹, Sumiharu Sakamoto², Takeshi Matsuo³, Yousuke Kakitsubata⁴,
Tadashi Ishikawa³, Takuroh Imamura², Kazuo Kitamura²

¹Laboratory of Physiology, Department of Nutrition, Minami Kyushu University; ²First Department of Internal Medicine,
University of Miyazaki; ³Department of Internal Medicine, Miyazaki Konan Hospital;
⁴Public Health Center, Miyazaki Konan Hospital

Received October 13, 2011; Accepted January 26, 2012

The number of high cholesterol subjects has increased in Japan recently because of eating westernized meal. Plasma cholesterol has two components, one is absorbed from the intestine, and the other is produced in the liver. A total of 221 male subjects who did not take any medications were included in the present study. Plasma levels of lathosterol, cholestanol, campesterol and sitosterol were measured to investigate cholesterol synthesis and absorption, and their relation with lifestyle. With the decrease in eating between meals or the increase in the number of cigarettes, lathosterol/cholesterol ratio, which represents cholesterol synthesis, increased. On the other hand, with the increase in time required for eating meal or with the decrease in alcohol consumption and dairy food consumption, campesterol/cholestanol ratio and sitosterol/cholestanol ratio, which are the cholesterol absorption markers, increased. From these results, it is concluded that the lifestyle which leads to obesity or dyslipidemia is related to the increase in cholesterol synthesis and decrease in cholesterol absorption. It is important to evaluate which components are increased when medications are prescribed to dyslipidemia patients.

Key words: cholesterol synthesis, cholesterol absorption, lifestyle.

緒言

高LDLコレステロール(LDL-C)血症は冠動脈疾患の危険因子であり, 近年食事の欧米化により, 血中LDL-Cレベルが高値を示す者が増加する傾向にある¹⁾. 血中のコレステロールは食事由来のものと, 肝臓で合成されたものの2つに分けられる. 従って, 高コレステロール血症の患者を診た場合, 食事由来のコレステロールが増えているのか, それとも体内で合成されたものが増えているのかを知ることは, 治療の上で重要になってくる. 欧米人について行った研究では, メタ

ボリック症候群, 肥満, 2型糖尿病ではコレステロールの合成が増加し, 吸収が低下しているとの報告が見られる²⁻⁵⁾. しかし生活習慣とコレステロールの合成, 吸収との関連を調べた文献は見られない.

今回の研究では, 通常の総コレステロール(T-CHO), LDLコレステロール(LDL-C), HDLコレステロール(HDL-C)に加えて, カンペステロール, シトステロール, コレスタノール, ラソステロールの4種類のステロールを測定した. これらのステロールはコレステロールに構造は似ているが, その血中濃度は1~3 μ g/mlでありコレステロールの約1000分の1と非常に微量である. このうちカンペステロールとシトステロールは植物ステロールと言われ, 体内で合成は出来ず, 腸管からの吸収率は5%以下である. しかしコレステロールの吸収とよい相関が見られ, コレステロール吸収の

*連絡著者: 〒880-0032 宮崎市霧島5丁目1-2 南九州大学管理栄養学科; Tel, 0985-83-3564; Fax, 0985-83-3560

マーカーと考えられている⁶⁾。コレスタノールはコレステロールの代謝産物であり、胆汁酸とともに胆汁中に排泄されるが、胆汁とともに腸管循環によって腸管より再吸収されると考えられているため、コレステロールの再吸収のマーカーと考えられる。一方ラソステロールは体内で合成されるコレステロールの前駆物質であるため、コレステロールの合成のマーカーと考えられる⁷⁾。今回の研究ではカンペステロール/コレスタノール比 (Camp/Sta) およびシトステロール/コレスタノール比 (Sito/Sta) をコレステロール吸収のマーカーとし、ラソステロール/総コレステロール比 (Lath/Cho) をコレステロール合成のマーカーとして、生活習慣との関連についての統計解析を行った。

表1. アンケートの項目と得点化

項目	3点	2点	1点	0点
朝食の摂取頻度	毎日	時々	食べない	
1日の間食回数	しない	1回	2回以上	
1週間のインスタント食品摂取回数	食べない	時々	4回以上	
1週間の運動回数	毎日	時々	していない	
1日の喫煙本数	吸わない	0~10本	10~20本	20本以上
飲酒の頻度	飲まない	時々	毎日	
1回にかかる食事時間	30分以上	10~30分	10分以内	
肉類摂取頻度	それ以下	週に2,3回	週に4,5回	毎日
魚介類摂取頻度	それ以下	週に2,3回	週に4,5回	毎日
牛乳・乳製品の摂取頻度	それ以下	週に2,3回	週に4,5回	毎日

表2. 対象者の特性

項目	平均値 ± 標準偏差
年齢	48.6 ± 9.0
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 3.7
腹囲 (cm)	84.0 ± 8.9
収縮期血圧 (mmHg)	119 ± 16.2
拡張期血圧 (mmHg)	76.6 ± 11.9
空腹時血糖 (mg/dl)	100 ± 21.3
中性脂肪 (mg/dl)	164 ± 129
総コレステロール (mg/dl)	217.1 ± 37.7
HDL コレステロール (mg/dl)	56.2 ± 13.8
LDL コレステロール (mg/dl)	130.5 ± 34.2
インスリン (mU/l)	6.88 ± 5.41
PAI-1 (ng/ml)	6.43 ± 5.02
adiponectin (μg/ml)	2.82 ± 1.92
lathosterol (μg/ml)	2.27 ± 0.99
campesterol (μg/ml)	2.71 ± 1.16
sitosterol (μg/ml)	1.44 ± 0.49
cholestanol (μg/ml)	1.56 ± 0.87

BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

方法

1. 対象

宮崎市江南病院健康管理センターを受診した男性で、研究に同意した221名を対象とした。本研究はヘルシンキ宣言の精神に則り、宮崎江南病院倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 方法

検診センター受診者に対し下記の項目について調査した。

- 身長、体重は通常の方法で測定した。腹囲は呼気終了時に臍の高さで測定した。
- 血圧は座位にて水銀血圧計を用いて測定した。
- 空腹時採血により下記の項目を測定した。
T-CHO, HDL-C, LDL-C, 中性脂肪, 血糖値は病院の臨床検査室で通常の方法にて測定した。血中インスリン, adiponectin, plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) レベルはELISAキット (R&D systems) にて測定した。血中カンペステロール, シトステロール, コレスタノール, ラソステロール値は、血漿をケン化し、ヘキササンで抽出後、シリル化し、ガスクロマトグラフィーにて測定した。
- 食習慣・生活習慣に関するアンケート調査を行った。得点化方法については表1に示した。アンケート内容については平成20年国民生活基礎調査の栄養摂取状況調査および生活習慣調査の調査項目を一部改変して作成した⁸⁾。

3. 統計処理

- 各検査項目と生活習慣についての相関を Spearman の相関係数を用いて解析した。
- 各検査値の平均の差の検定は、一元配置の分散分析にて多群間で有意差が得られた場合に、Tukey による多重比較を行った。統計解析には Systat 13 を用いた。

表3. 身体計測値、血圧と生活習慣との単相関

項目	相関係数
BMI と 食事所要時間	-0.207**
腹囲 と 食事所要時間	-0.160*
収縮期血圧 と 飲酒頻度	-0.260**
収縮期血圧 と 肉類摂取頻度	-0.155*
拡張期血圧 と 飲酒頻度	-0.219**

*p<0.05, **p<0.01, BMI: body mass index

表4. ステロール以外の血液検査と生活習慣との単相関

項目	相関係数
中性脂肪値 と 運動頻度	-0.178**
中性脂肪値 と 乳製品摂取頻度	-0.136*
中性脂肪値 と 喫煙本数	-0.150*
インスリン値 と 喫煙本数	-0.165*
PAI-1 値 と 飲酒頻度	-0.258**

*p<0.05, **p<0.01, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

結果

1. 対象者の特性

対象者の年齢，身体計測値，血圧値，血液検査値の平均値を表2に示した。

2. 身体計測値，血圧と生活習慣との相関について

1回にかかる食事時間が短い人は Body Mass Index (BMI)・腹囲が大きい，飲酒頻度が多い人は収縮期血圧および拡張期血圧が高い，肉類摂取が多い人は収縮期血圧が高いという相関が見られた (表3)。

3. ステロール以外の血液検査と生活習慣との相関について

運動回数が少ない人，乳製品摂取が多い人は中性脂肪値が高い，喫煙本数が多い人は中性脂肪値とインスリン値が高い，飲酒頻度多い人は PAI-1 値が高いという相関が見られた (表4)。

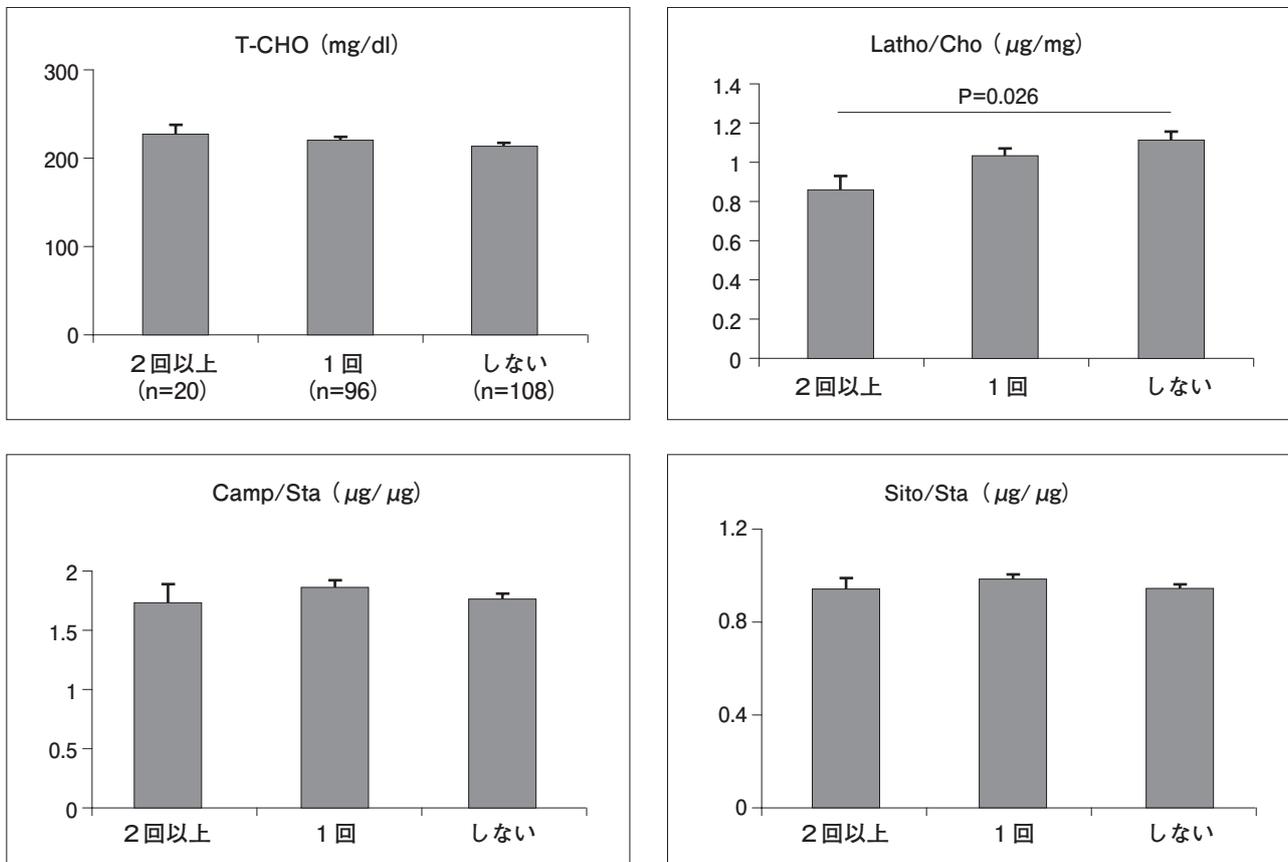
4. 血中ステロール値と生活習慣との関連について

生活習慣アンケートの10項目の質問のうち，ステロール値と何らかの単相関を認めた質問項目が5項目あった。その5項目の質問について，それぞれの回答ごとの各種ステロール (T-CHO, Latho/Cho, Camp/Sta, Sito/Sta) の血液検査値をグラフに示した。1日の間食回数が増えるに従って，Latho/Cho 値が減少した (図1)。1日の喫煙

回数が増えるに従って Latho/Cho 値が増加した (図2)。飲酒量が増えるに従って Camp/Sta 値および Sito/Sta 値が減少した (図3)。1回にかかる食事時間が増加するに従って Camp/Sta 値が増加した (図4)。1週間の牛乳・乳製品の摂取頻度が増加するに従って Sito/Sta が減少した (図5)。

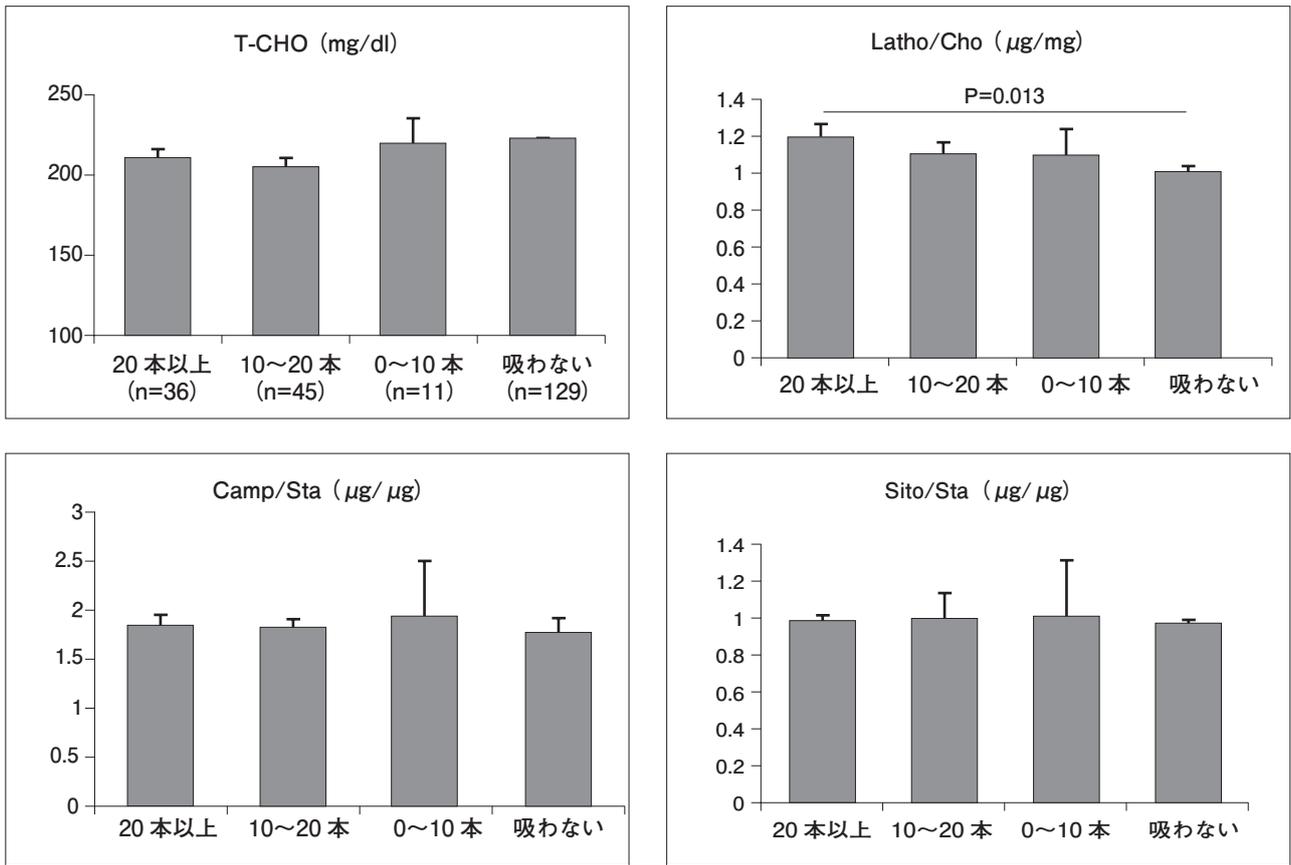
考察

身体計測値，血圧と生活習慣との相関結果(表3)では，1回にかかる食事時間が短い人はBMI および腹囲が大きいとの結果が得られた。胃に食物が流入すると満腹中枢が刺激されて食欲が低下するが⁹⁾，いわゆる早食いの人は，満腹中枢が刺激される前に大量に食事を摂取してしまい，BMI，腹囲が増加したと考えられる。飲酒量が増えると収縮期血圧および拡張期血圧が上昇するとの結果が得られた。飲酒と血圧に関しては様々な研究において両者の関連が指摘されており^{10,11)}，高血圧患者に対しては，飲酒量を適量に減らすように指導されている。アルコールには血圧を上昇させる働きと低下させる働きがある事が知られている。特に日本人では，夜に適量の飲酒を定期的に行うと，夜間の血圧は低下するが，昼間の血圧は上昇し，24時間平均血圧は変化ないと言われている¹²⁾。過度の飲酒は脳出血，



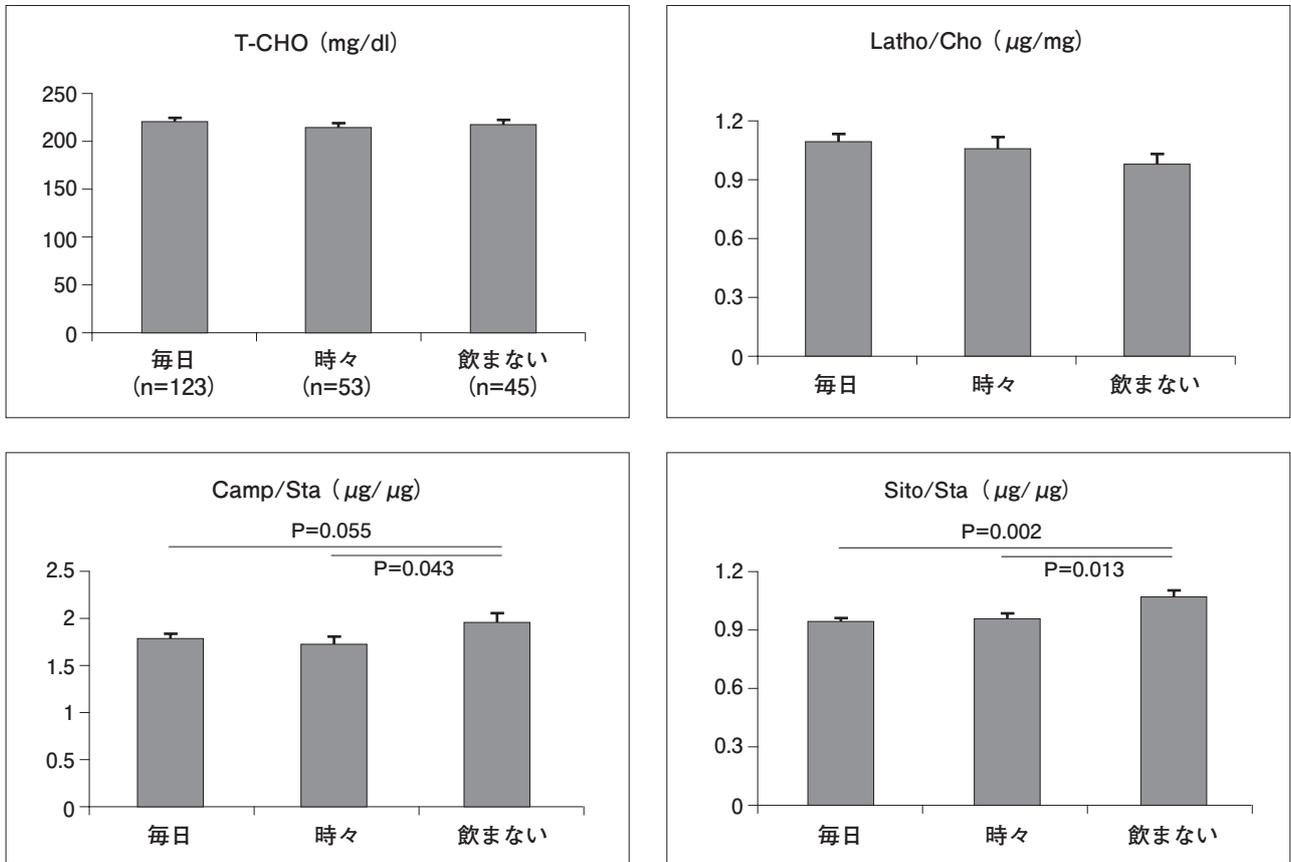
Latho: lathosterol, Cho: cholesterol, Camp: campesterol, Sta: cholestanol, Sito: sitosterol

図1. 1日の間食回数と血中ステロール値



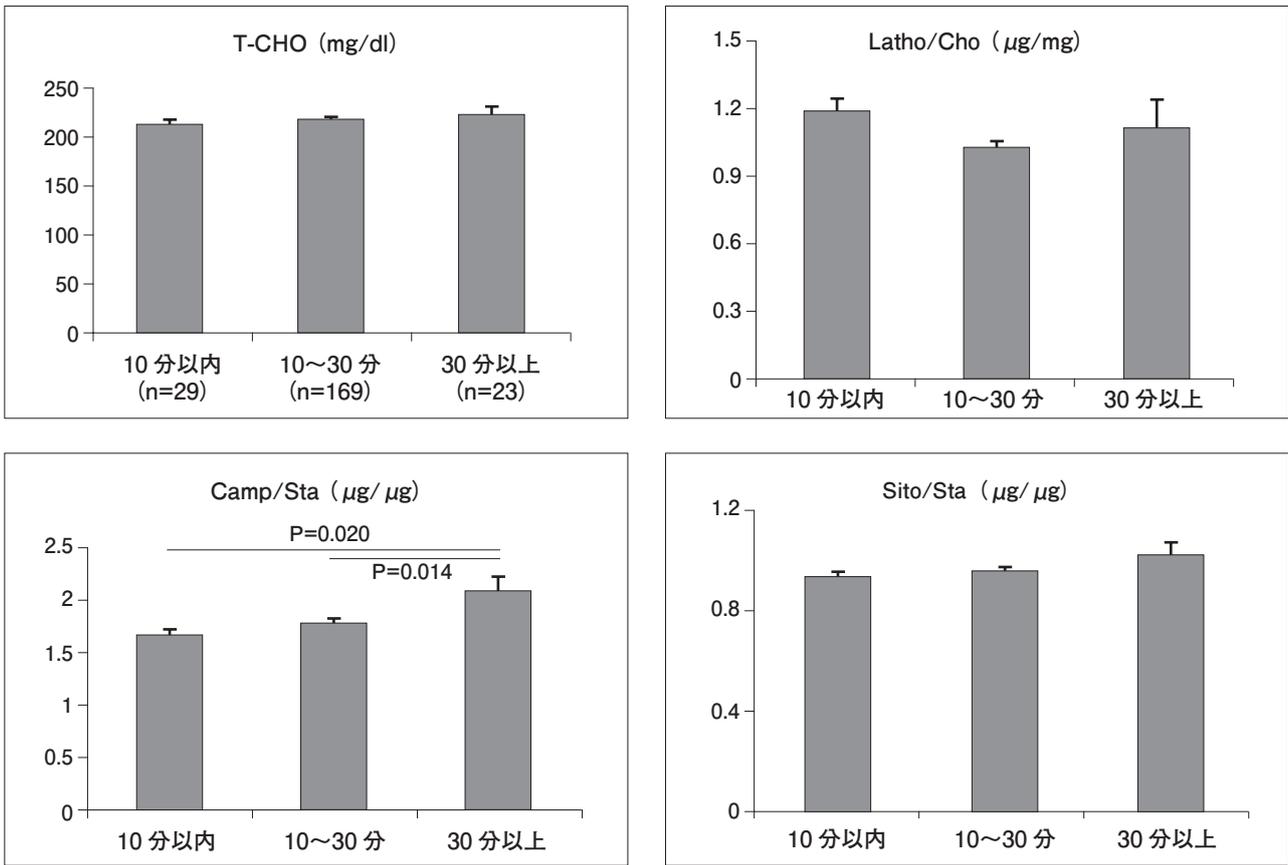
Latho: lathosterol, Cho: cholesterol, Camp: campesterol, Sta: cholestanol, Sito: sitosterol

図2. 1日の喫煙本数と血中ステロール



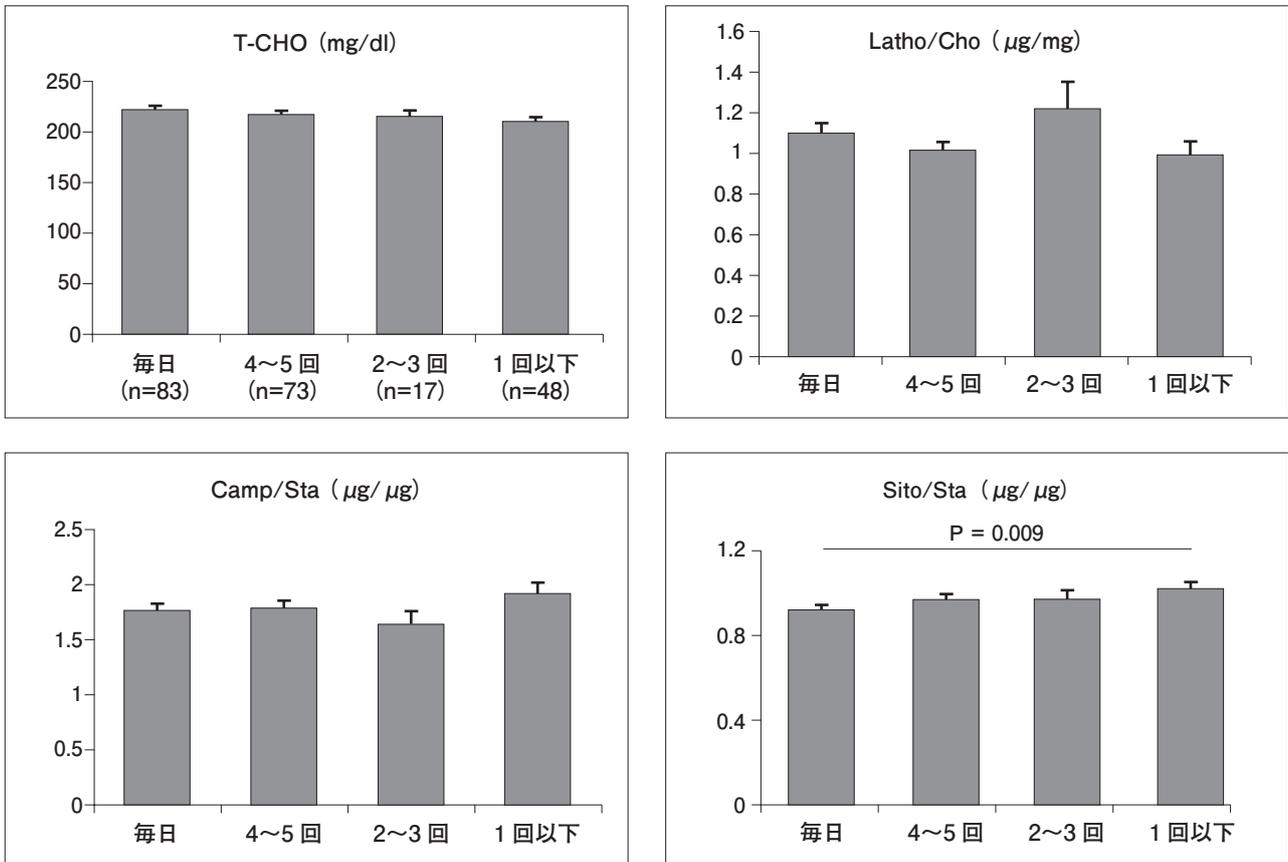
Latho: lathosterol, Cho: cholesterol, Camp: campesterol, Sta: cholestanol, Sito: sitosterol

図3. 飲酒と血中ステロール値



Latho: lathosterol, Cho: cholesterol, Camp: campesterol, Sta: cholestanol, Sito: sitosterol

図4. 1回にかかる食事時間と血中ステロール値



Latho: lathosterol, Cho: cholesterol, Camp: campesterol, Sta: cholestanol, Sito: sitosterol

図5. 1週間の牛乳・乳製品の摂取頻度と血中ステロール値

不整脈、心不全をはじめとする様々な心血管疾患を増悪させるが、適度の飲酒は、HDL-Cの増加作用および血栓形成抑制作用によって、動脈硬化や虚血性心疾患を抑制することが知られている。アルコール摂取と心臓血管疾患による死亡率との間にはU字型の関連が見られており、100%アルコール量にして男性では1日30ml、女性では15ml以下に抑えることが薦められている¹²⁾。少量のアルコールは心血管疾患の予防には有益と考えられており、禁酒は必ずしも必要ないと考えられる。

ステロール以外の一般の血液検査と生活習慣との単相関結果(表4)では、乳製品の摂取量が多い人は中性脂肪値が高いという相関が見られた。乳製品摂取と肥満や脂質異常などとの関連について、多くの研究がなされ、様々な結果が見られている。1980年から2010年までの間に行われた乳製品と肥満との関連を見た19のコホート研究のうち、9個の研究が乳製品は肥満に抑制的に働き、1個が肥満の危険を増加する方向に働き、9個が不変または一定の結論が見られないとの結果であった¹³⁾。以上より乳製品摂取が肥満や脂質異常に抑制的に働くかどうかについては対象者の年齢、人種、乳製品の種類などにより異なるのかもしれないが、今回の結果では、乳製品の摂取が多い人は中性脂肪が高いという結果となった。一般に乳製品にはタンパク、アミノ酸、カルシウムなどのミネラルが多く含まれており、脂質異常に抑制的に働くことが期待されるが、乳製品を大量に摂取してしまうと飽和脂肪酸も多くカロリー摂取が増えてしまうなどその影響は複雑であると考えられる。

血中ステロール値に関する論文は過去多数みられ、コレステロールの吸収および合成マーカーとして研究されてきた²⁻⁵⁾。コレステロール合成マーカーであるLath/Cho値は間食回数が減るに従って増加した。間食回数が減るとコレステロールの摂取が減る傾向となり、それを補うために、肝臓でのコレステロールの合成が増加するのではと考えられる。その他の結果を見ると、喫煙本数が増えるにしたがってLath/Cho値が増加している一方で、飲酒の増加、1回にかかる食事時間の短縮、牛乳・乳製品の摂取の増加がみられると、コレステロール吸収マーカーであるCamp/StaまたはSito/Staが減少している。すなわち肥満や脂質異常症につながる様な生活習慣ではコレステロールの合成が増加し、吸収が減少すると考えられる。今までに発表された論文を検討すると、肥満、2型糖尿病、メタボリック症候群ではコレステロールの合成マーカーが増加し吸収マーカーが低下するといわれている²⁻⁵⁾。今回の研究では、コレステロールの合成、吸収に関しては、生活習慣の観点から検討しても、今までの報告と同様の結果が得られたものと考えられる。

高コレステロール血症の治療薬には、HMG-CoA還元酵素の働きを阻害することで、肝臓でのコレステロール生合成を低下させるスタチン製剤が多く使用されている¹⁴⁾。一方コレステロール吸収を担う小腸コレステロールトランスポーター(NPC1L1)に結合することで、胆汁性および食事性コレステロールの吸収を選択的に阻害するエゼチミブや、陰イオン交換樹脂であり、

脂肪酸を吸着し、便中に排出することで、コレステロールの吸収を防ぐコレステラミン等の製剤が使用されている。脂質異常症、特に高LDL-C血症に対する薬物治療を選択する場合、患者の生活習慣も考慮に入れることで、薬の効果を高める可能性が示唆された。

結 論

1. 食事時間が短い、飲酒頻度が多い、肉類摂取の頻度が多い人では、BMI、腹囲、血圧などが上昇した。
2. 運動習慣のない人、乳製品摂取の多い人、飲酒頻度が多い人、喫煙本数が多い人では、中性脂肪値、インスリン値、PAI-1値などが上昇した。
3. ステロール検査の結果では、肥満や脂質異常症につながる生活習慣では、コレステロール合成マーカー(Lath/Cho)が上昇し、コレステロール吸収マーカー(Camp/Sta, Sito/Sta)は低下した。
4. 高LDL-Cの薬物治療では生活習慣を考慮に入れることで、薬の効果を高める可能性が示唆された。

要 約

近年食事の欧米化により血中LDL-Cレベルが高値を示す者が増加する傾向にある。血中コレステロールは腸管から吸収されたものと、肝臓で合成されたものからなっている。薬を内服していない健康男性221名について研究を行った。コレステロールの吸収および合成と生活習慣との関連を調べるために、血中のカンベステロール、シトステロール、コレスタノール、ラソステロールを測定し、アンケートにより調べた生活習慣との関係を検討した。間食回数の減少および喫煙本数の増加に伴って、コレステロールの合成能を表すラソステロール/コレステロール比が増えた。一方、1回の食事時間の増加、アルコール摂取量および乳製品摂取の低下に伴って、コレステロールの吸収能を表すカンベステロール/コレスタノール比およびシトステロール/コレスタノール比が増加した。以上の結果より肥満や脂質異常症につながるような生活習慣においてはコレステロールの合成が増加し、吸収が低下している事が分かった。脂質異常症患者に投薬する場合には生活習慣からコレステロールの合成と吸収のどちらが増加しているかを推測することが効果的である可能性が示唆された。

謝 辞

この研究は南九州学園研究奨励費および宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野の研究費により行われたものである。

引用文献

- 1) 江崎治, 窄野昌信, 三宅吉博, 三戸夏子 (2005) コレステロール摂取基準の考え方 日本栄養・食糧学会誌 **58**: 69-83.
- 2) Chan, D.C., Watts, G.F., Barrett, P.H., O'Neill, F.H., Redgrave, T.G. and Thompson, G.R. (2003) Relationships between cholesterol homeostasis and triacylglycerol-rich lipoprotein remnant metabolism in the metabolic syndrome. *Clin. Sci.* **104**: 383-388.
- 3) Assmann, G., Cullen, P., Kannenberg, F. and Schulte, H. (2007) Relationship between phytosterol levels and components of the metabolic syndrome in the PROCAM study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **14**: 208-214.
- 4) Gylling, H., Hallikainen, M., Kolehmainen, M., Toppinen, L., Pihlajamäki, J., Mykkänen, H., Agren, J.J., Rauramaa, R., Laakso, M. and Miettinen, T.A. (2007) Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *Transl. Res.* **149**: 310-316.
- 5) Miettinen, T.A. and Gylling, H. (2000) Cholesterol absorption efficiency and sterol metabolism in obesity. *Atherosclerosis.* **153**: 241-248.
- 6) Miettinen, T.A., Tilvis, R.S. and Kesäniemi, Y.A. (1990) Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am. J. Epidemiol.* **131**: 20-31.
- 7) Kempen, H.J., Glatz, J.F., Gevers Leuven, J.A., van der Voort, H.A. and Katan, M.B. (1988) Serum lathosterol concentration is an indicator of whole-body cholesterol synthesis in humans. *J. Lipid. Res.* **29**: 1149-1155.
- 8) 厚生労働省 (2009) 平成20年国民健康・栄養調査結果の概要について <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/11/h1109-1.html>
- 9) 井上 修二, 大坂 寿雅, 三五一憲 (1997) 摂食中枢, 満腹中枢の調節機構と調節因子 ホルモンと臨牀 **45**, 23-30
- 10) Taylor, B., Irving, H.M., Baliunas, D., Roerecke, M., Patra, J., Mohapatra, S. and Rehm, J. (2009) Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction* **104**: 1981-1990.
- 11) 土橋 卓也 (2011) 高血圧治療における生活習慣の修正 (特集 高血圧治療最前線 - 適正な血圧管理の重要性) - (高血圧治療と管理の課題) 日本臨床 **69**: 1977-1981.
- 12) Kawano, Y. (2010) Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens. Res.* **33**: 181-191.
- 13) Louie, J.C., Flood, V.M., Hector, D.J., Rangan, A.M. and Gill, T.P. (2011) Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies. *Obes. Rev.* **12**: 582-592.
- 14) 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 (2011) 今日の治療指針2011 医学書院, pp646-649.