



「肝臓内科レター第37号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

寒波の中、インフルエンザ A・B 同時流行が続き、先生方もご多忙のことと思いますが、平素より大変お世話になり誠にありがとうございます。今月は、非アルコール性脂肪性肝炎・肝疾患 (NASH・NAFLD) の病因・病態の予定でしたが、私自身の基礎知識不足から、エネルギー代謝を学びなおす必要があり、今号はそのまとめにさせていただきます。

＜動物が余分なエネルギーを脂肪で貯蔵する理由＞

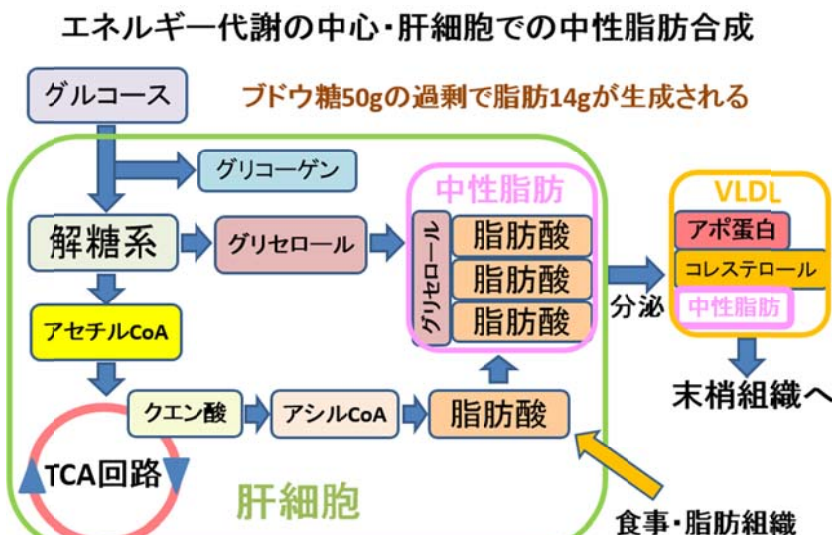
動物は限りなく飢餓にさらされて進化したため、効率の良い省エネルギーな代謝システムと、余分なエネルギーを脂肪として蓄積し飢餓時に利用するしぐみを獲得しました。

動物が摂取する栄養＝有機物（炭素を含む化合物）のうち、燃料として最も使いやすいものはグルコース（ブドウ糖）ですが、これはアルデヒド基がありタンパクと結合して変性させる毒でもあり、糖尿病性合併症の原因になります。また、仮にグルコースを多量に蓄積すると細胞内の浸透圧が上がり、多量の水分を引き込んで細胞が破裂してしまいます。そこで数千～数万分子のグルコースをつないで1分子のグリコーゲンにすることで毒性を回避し、浸透圧も増加させず、必要時にすぐグルコースにして使えるようにしています。

ただし、グリコーゲン（枝分かれが多く、もずくに似ています）は水を含んで重たいので、多量になると動物には不都合です。脂肪は実質的なグリコーゲンの同質量で約6倍のエネルギー量もあり、身体の機動性を損なわないため動物のエネルギー貯蔵用として最適です。ヒトの場合、脂肪で数ヶ月分のエネルギーを蓄えることができますが、グリコーゲン量は体を特別に鍛えていない限り、成人で 300g=1,800kcal 程度で1日分程度です (Wikipedia「グリコーゲン」、脂質と血栓の医学 HP (<http://hobab.fc2web.com/index.html>))。

＜エネルギー代謝の中心臓器＝肝臓(肝細胞)での脂肪酸・中性脂肪合成＞

脂質は中性脂肪（エネルギー貯蔵）・リン脂質（細胞膜など）・コレステロール（細胞膜・ホルモンなど）・脂肪酸などに分けられますが、この中で脂質の成分・前駆体やエネルギー源として中心的な役割を果たすのは脂肪酸です（生化学 82:591-605:2010）。体内でグルコースが過剰であれば、そのエネルギーは脂肪酸・中性脂肪となって蓄えられます（左図）。肝臓は代謝の中心臓器として、脂肪酸合成が特にさかんな臓器で、食事や脂肪細胞からの脂肪酸などを中性脂肪にして同じく肝臓で合成されたコレステロールと共に VLDL として血中に分泌しています（脂質と血栓の医学 HP (<http://hobab.fc2web.com/index.html>))。



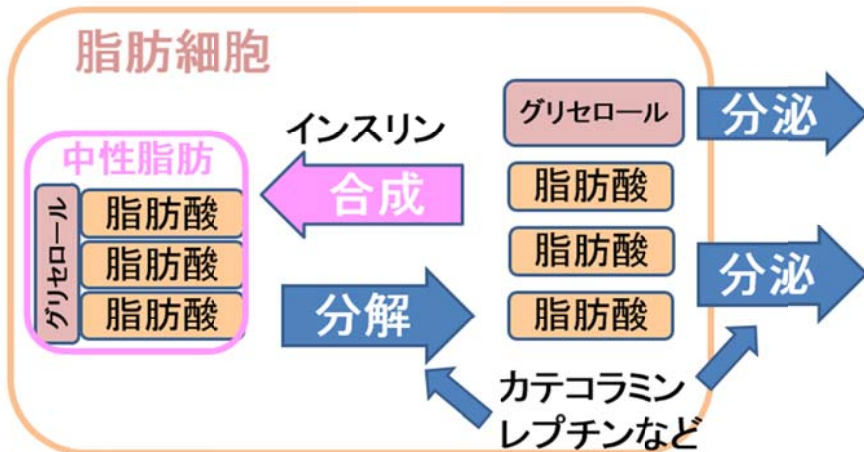
脂質と血栓の医学HP (<http://hobab.fc2web.com/index.html>)を参考に作成

体内でグルコースが過剰であれば、そのエネルギーは脂肪酸・中性脂肪となって蓄えられます（左図）。肝臓は代謝の中心臓器として、脂肪酸合成が特にさかんな臓器で、食事や脂肪細胞からの脂肪酸などを中性脂肪にして同じく肝臓で合成されたコレステロールと共に VLDL として血中に分泌しています（脂質と血栓の医学 HP (<http://hobab.fc2web.com/index.html>))。脂肪酸は CnHmCOOH という、末端に酢酸と同じカルボキシル基 ($-\text{COOH}$) を持つ有機化

化合物の総称で、骨格になる炭素の数で短鎖、中鎖、長鎖に分けられ、さらに炭素鎖に二重結合がない飽和脂肪酸と、二重結合がある不飽和脂肪酸に分けられます (Wikipedia「脂肪酸」)。

貯蔵型の中性脂肪 (トリグリセリド (TG) : トリアシルグリセロール (TAG)) はグリセリンに 3 つの脂肪酸が結合しており、この脂肪酸の種類は何でも良いのですが、動物では飽和脂肪酸が主で、植物は不飽和脂肪酸が多く、同じ中性脂肪であっても固体か液体か (融点の差) の違いがあります。中性脂肪にリパーゼが作用すると脂肪酸が遊離します。

脂肪細胞での中性脂肪合成・分解の調節



糖尿病46:736-38,2003を参考に作成

体内で脂肪が貯留される場所は、皮下脂肪、内臓脂肪などの組織に含まれる脂肪細胞が主ですが、肝臓、骨格筋、心筋、血管壁などに異所性脂肪として沈着することがあります。これは脂肪細胞に貯めきれないほど脂肪が増えてしまった際に起きる状態です。脂肪細胞での脂肪の分解・貯蔵の調節にはさまざまな因子が関与していますが、代表的なものを挙げると、分解に働くのは交感神経刺激によるノルアドレナリンなどのカテコラミン、貯蔵に働くものにインスリンがあります (糖尿病 46:736-38:2003)。

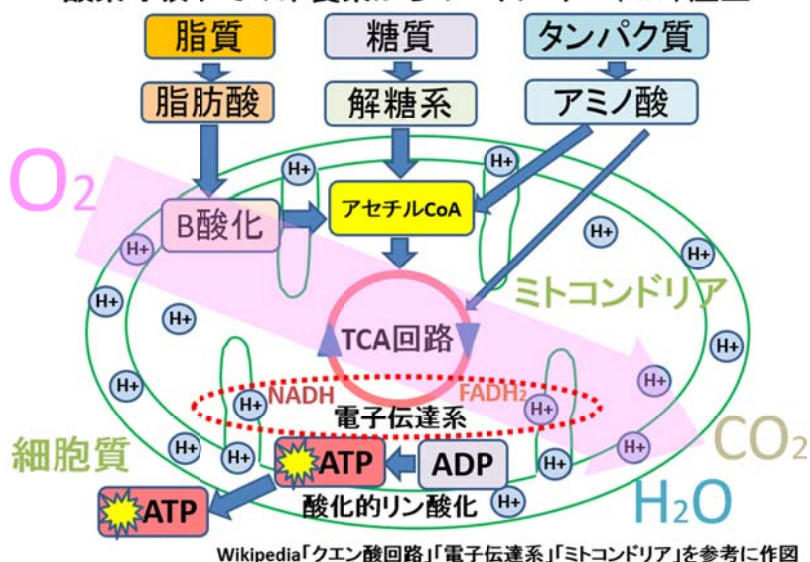
<脂肪細胞のレプチン分泌や臓器間神経ネットワークによるエネルギー代謝の調節>

動物は、飢餓に遭遇する可能性と、肥満による運動能力の低下 (捕食が困難になったり、外敵から逃げられなくなる) の双方のリスクがあるため、体重を適正に保つようにエネルギーの貯蓄量に基づいて摂食行動とエネルギー消費量を適正に調整する必要があります。脳の視床下部がこの中心的な役割を担っており、脂肪組織、消化管、膵臓、肝臓などからの情報に基づいてエネルギーの摂取と消費を調整しています。脳には血流と神経回路の 2 つの経路から情報が入力されており、近年話題となっている脂肪組織から分泌される「レプチン」というホルモンは、視床下部に作用し食欲を抑制し、交感神経を活性化してエネルギー消費を増大させ肥満や体重増加の制御を行っています。また、消化管・肝・膵からは迷走神経・内臓神経が脳に情報を伝達しています (日薬理誌 148:28-33:2016)。例えば、肝臓が肥満の初期状態を感知すると脳に内臓神経経路で信号を送り、脳から迷走神経経路で膵臓に信号が送られ β 細胞の数を増やしていることが確認されています (Science 322:1250-4:2008)。

<エネルギー代謝の中心-ミトコンドリア/TCA 回路(炉)とアセチル CoA(燃料)>

栄養素=有機物 (炭素を含む化合物) は燃料で、これらを CO_2 と H_2O になるまで完全酸化 (燃焼) したエネルギーはとても大きいので、小さな細胞の中でも使えるようにする必要があります (NHK 高校講座「生物基礎」 <https://www.nhk.or.jp/kokokoza/tv/seibutsukiso>)。そこで細胞内には、細胞質の「解糖系」やミトコンドリアの「TCA 回路 (+電子伝達系)」などの「エネルギー分割取り出し装置」があり、これらに燃料を注ぎ込むと、アデノシン 2 リン酸 (ADP) にリン酸が付加されアデノシン 3 リン酸 (ATP) という小分けされたエネルギー源が多数得られます。この ATP からリン酸が外れる時のエネルギーが、体温産生・筋肉収縮から電気ウナギの発電・ホタルの発光にいたるまであらゆる生命活動に使われています。

酸素呼吸下での栄養素からのエネルギー(ATP)産生



Wikipedia「クエン酸回路」「電子伝達系」「ミトコンドリア」を参考に作図

脂肪・糖質・タンパク質等ほとんどの栄養素は、最終的に TCA 回路で酸化されて(燃やされて)多くの ATP が得られますが、TCA 回路という炉を燃やすためには燃料=栄養素を「アセチル CoA」という決まった形にする必要があります。糖質は、解糖系で少し燃やされてピルビン酸になった後、アセチル CoA に組み込まれて TCA 回路に入ります。脂肪酸は、多くがミトコンドリア内でβ酸化という処理を受けてアセチル CoA に変換されます。タンパク質-アミノ酸は複雑ですが、ピルビン酸やアセト酢酸を経由してアセチル CoA になるものが多数です。このようにアセチル CoA は糖質・脂質・タンパク

質のエネルギー代謝経路の中心に位置しています (日本静脈経腸栄養学会雑誌 30;907-910:2015)。

アセチル CoA は補酵素 (CoA) にアセチル基 (C2H3O) が結合した形をしており、TCA 回路が一回りした最後の代謝産物であるオキサロ酢酸にアセチル基を渡して、回路の最初に位置するクエン酸になると TCA 回路の反応が始まり、一段階ずつ酸化などの化学反応が進んで C と H と O が減っていく代わりにエネルギーが取り出され、1 周してオキサロ酢酸に戻ります。要するに TCA 回路はアセチル CoA のアセチル基を燃やしてエネルギーに変換する回路です。

当然ながら ATP が過剰になると TCA 回路の代謝は抑制されるようになっており、そうすると回路の最初のクエン酸が余るのでクエン酸がアセチル CoA に戻されて脂肪酸合成に回されるようになります (脂質と血栓の医学 HP (<http://hobab.fc2web.com/index.html>))。

実際には TCA 回路で直接作られる ATP はわずかで、殆どのエネルギーは回路で発生した NADH、FADH2 の力 (還元力) で、プラスに荷電した水素イオン (プロトン) をミトコンドリアの外膜と内膜の間に流し込んでミトコンドリア内部との間に電位差を作ることに使われ (電子伝達系)、濃度勾配により、ダムの水のようにプロトンがミトコンドリア内部に流れ込むエネルギーで ADP にリン酸を付加して大量の ATP が産生されていきます (酸化リン酸化)。ADP にリン酸を付ける ATP 合成酵素はプロトンの流れによって回転する構造をしており、この様子は「ATP synthase」で検索すると Youtube の動画で見ることができます。

ミトコンドリアは酸素呼吸の場であり、ATP 産生とβ酸化を行うのが主な仕事ですが、それ以外にも多くの機能があり、NASH・NAFLD の病態にも深くかかわっています。次号では NAFLD で肝細胞が障害されていく様子を描いていこうと思います。

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●