

第8回 脂質代謝

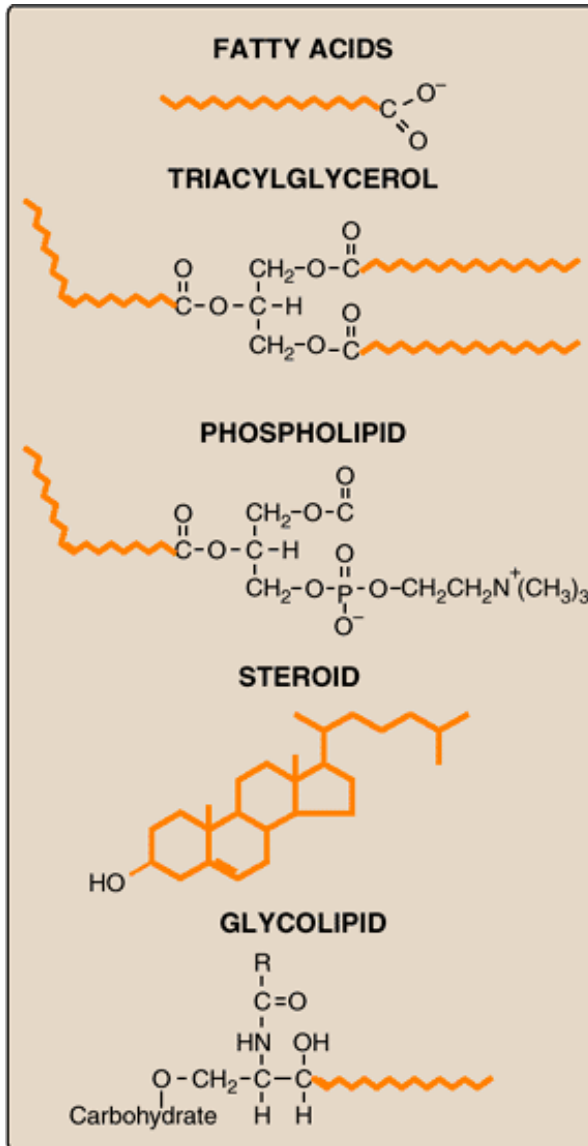
日紫喜 光良

主な項目

- ①脂質とは
- ②脂質の消化と吸収、排出
- ③リポタンパク質による輸送
- ④分解と合成
- ⑤代謝の調節

①脂質とは

主な脂質



脂肪酸

トリアシルグリセロール(TAG)

グリセリン+脂肪酸3分子

リン脂質

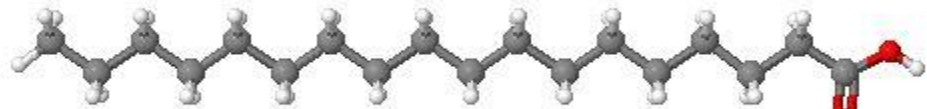
ステロイド

糖脂質

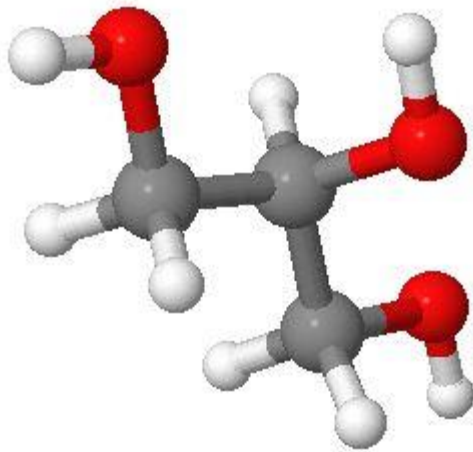
「イラストレーテッド生化学」図15. 1

トリアシルグリセロール

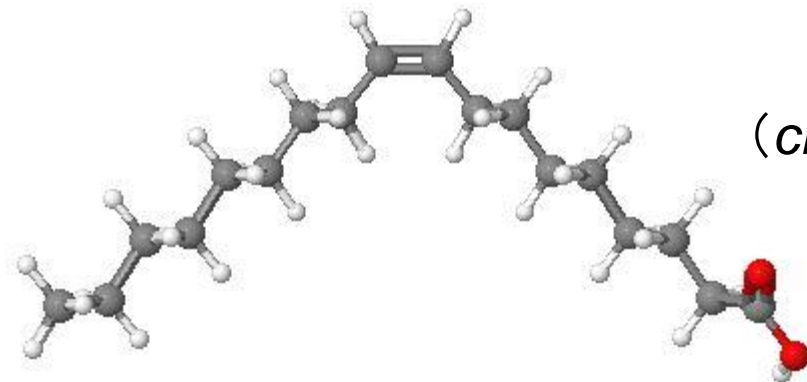
- 定義: 1分子のグリセロール(グリセリン)に3分子の脂肪酸がエステル結合したもの
 - エステル結合: $R-OH + R'-COOH \rightarrow R-O-CO-R'$
- 別名: トリグリセリド、油脂、油、中性脂肪



ステアリン酸 $CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$ (C₁₈)
(飽和脂肪酸の例として)



グリセロール



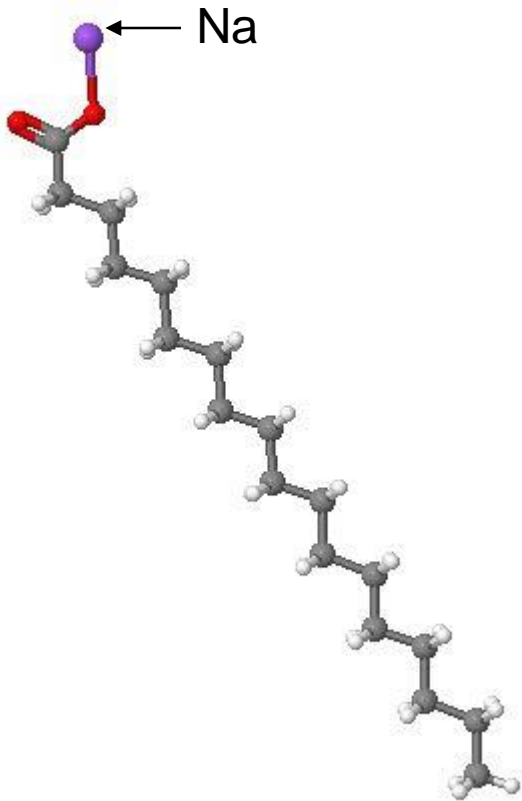
(cis型)

(C₁₈)

オレイン酸 (Z)- $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH(CH_2)_7-COOH$
(不飽和脂肪酸の例として)

参考

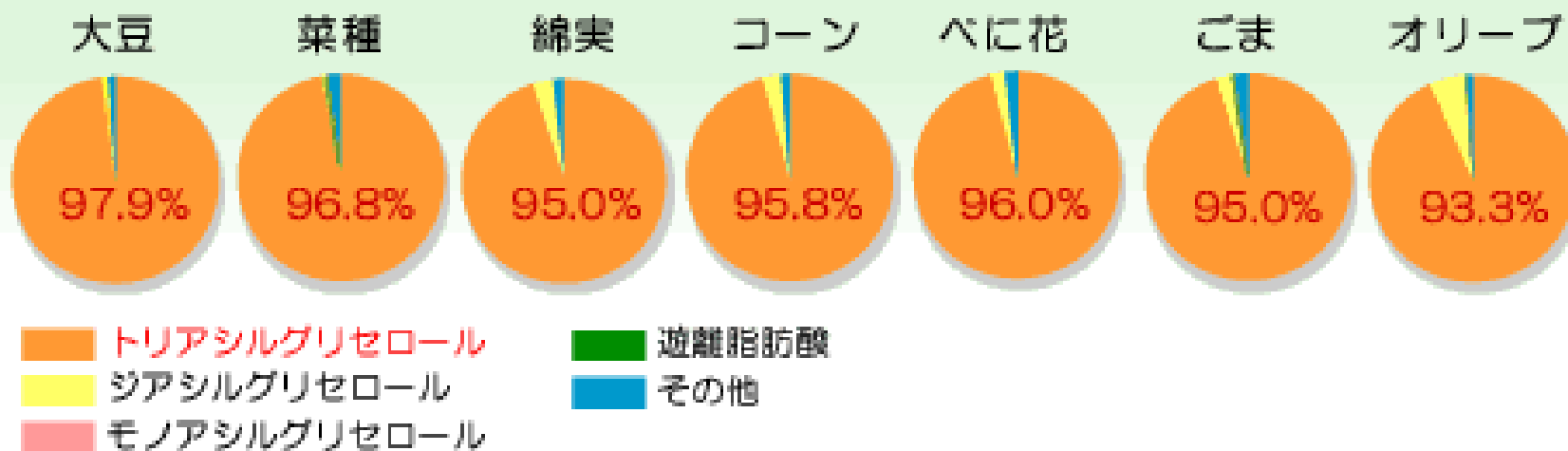
石鹼：脂肪酸の塩



例：ステアリン酸ナトリウム

油脂のほとんどはトリアシルグリセロール

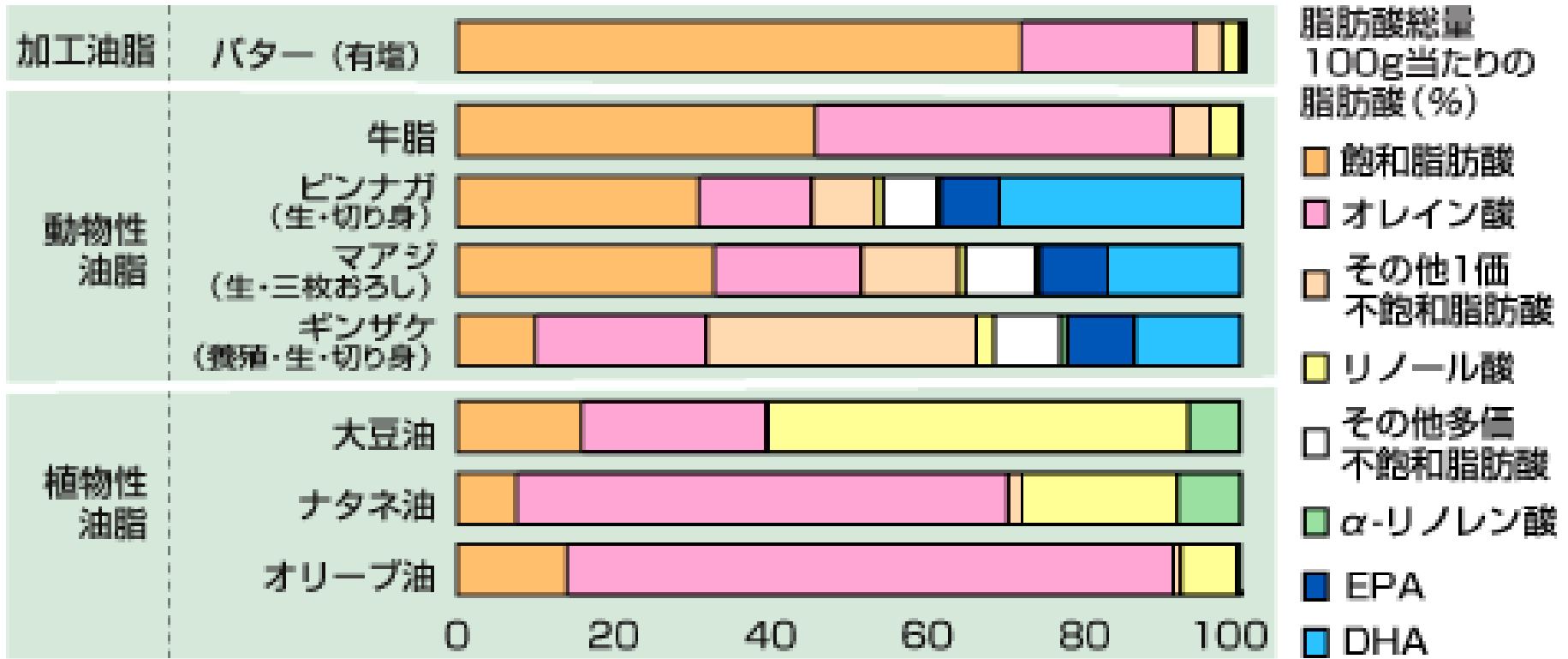
いろいろな食用油のグリセリド組成



出典：R.P.D'ALONZO, et.al., J.American Oil Chemists' Society, 59(7), 292(1982)

日清オイリオHPより

油脂によって脂肪酸構成が異なる



文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会「五訂増補日本食品標準成分表脂肪酸成分表編」より作成

飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸

名前	炭素数	融点 (°C)	構造
(飽和脂肪酸)			
ラウリン酸	12	43.2	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH
ミリスチン酸	14	53.9	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH
パルミチン酸	16	63.1	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH
ステアリン酸	18	68.8	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH
アラキジン酸	20	76.5	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH
(不飽和脂肪酸)			
パルミトレイン酸	16	-0.1	(Z)-CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
オレイン酸	18	13.4	(Z)-CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
リノール酸	18	-12	(Z,Z)-CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₂ (CH ₂) ₆ COOH
リノレン酸	18	-11	(全Z)-CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₆ COOH
アラキドン酸	20	-49.5	(全Z)-CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₄ CH ₂ CH ₂ COOH

油脂の種類と脂肪酸の構成

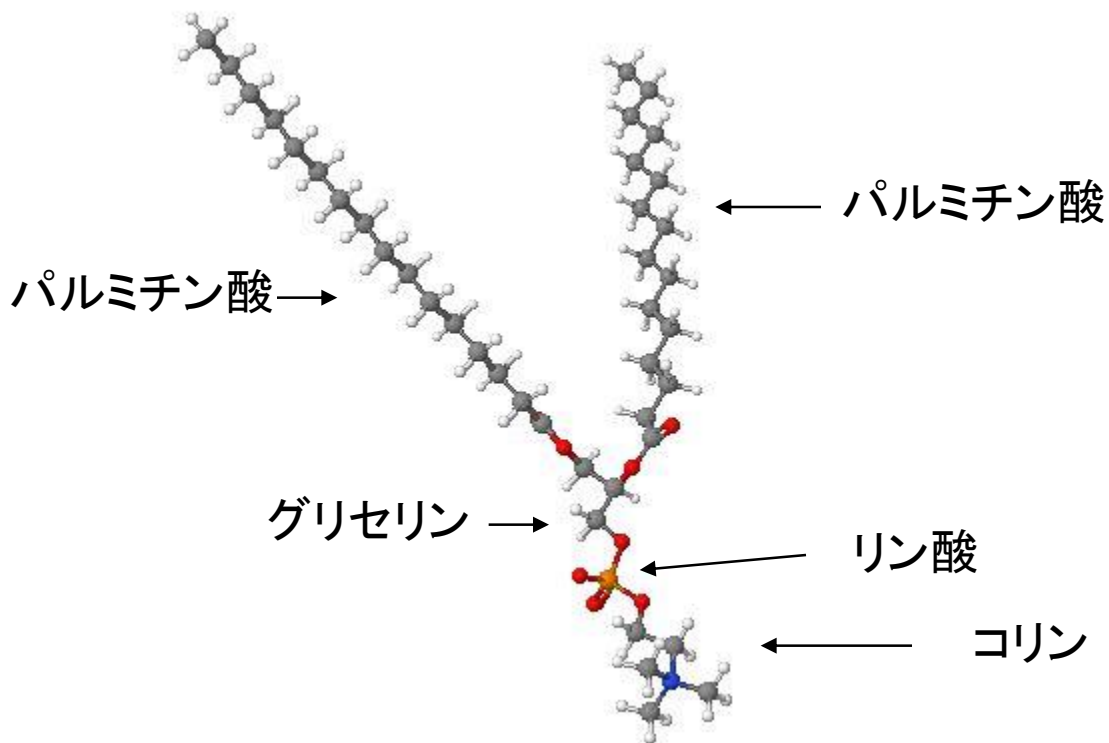
- 動物性油脂
 - 飽和脂肪酸が多い→固体
 - ラード:
 - 牛脂:
- 植物油
 - 不飽和脂肪酸が多い→液体
 - 菜種油:
 - オリーブ油:
 - ゴマ油:

リン脂質

- 複合脂質（グリセリン＋脂肪酸＋それ以外の成分）の一種。
 - リン脂質：リン酸とその他のアルコールが結合するもの
 - その他のアルコールとは？
 - コリン
 - エタノールアミン
 - セリン（アミノ酸）
 - イノシトール など
- 細胞膜をつくる
 - 親水性部分（その他のアルコール）
 - 疎水性部分（脂肪酸）
- 肺の界面活性物質（サーファクタント）をつくる

リン脂質の例

- レシチン(グリセリン+脂肪酸x2+リン酸+コリン)
- ホスファチジルコリンともいう

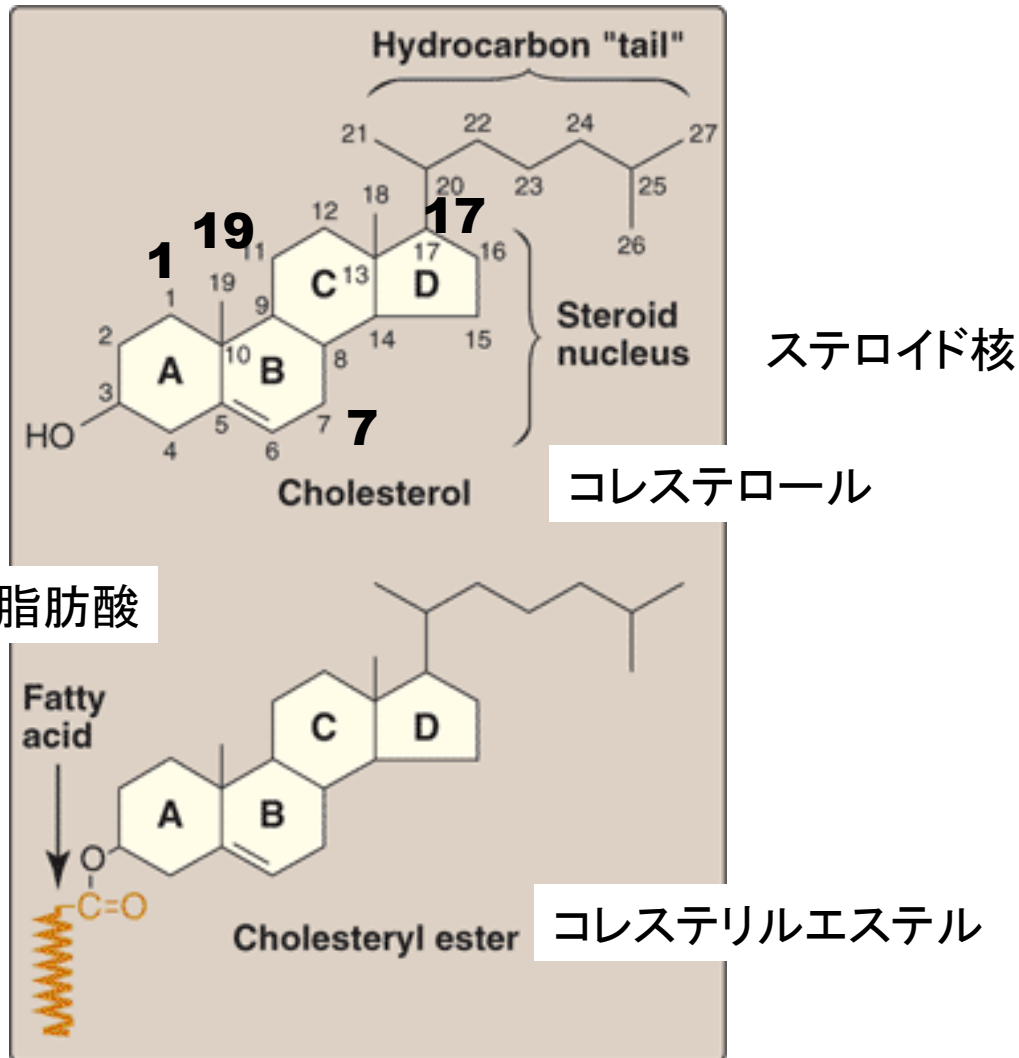


肺の界面活性物質の例。

ジパルミトイルレシチン

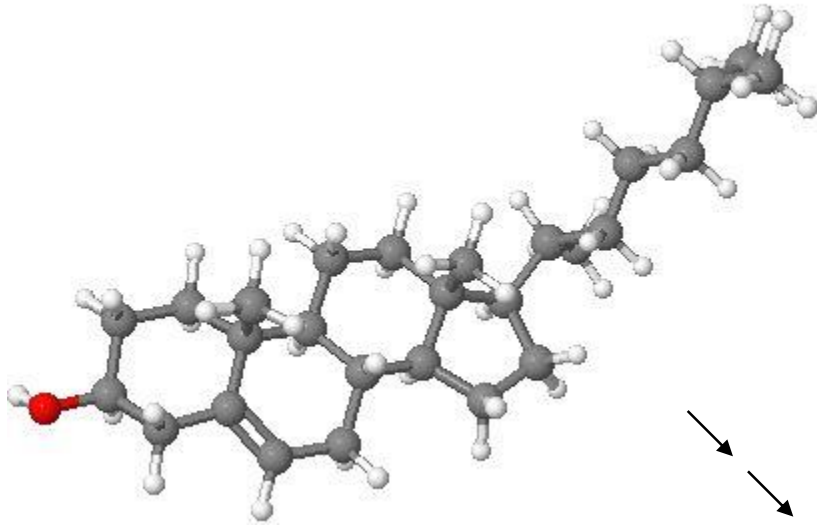
コレステロールの形態

図18.2

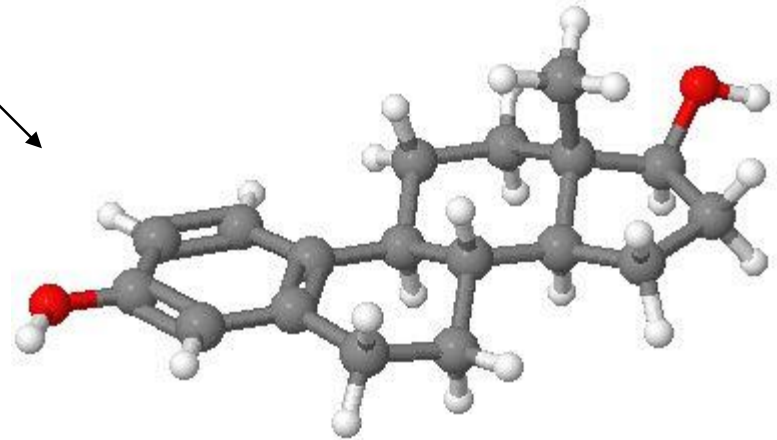
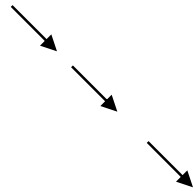


ステロイドホルモン

コレステロールから生成



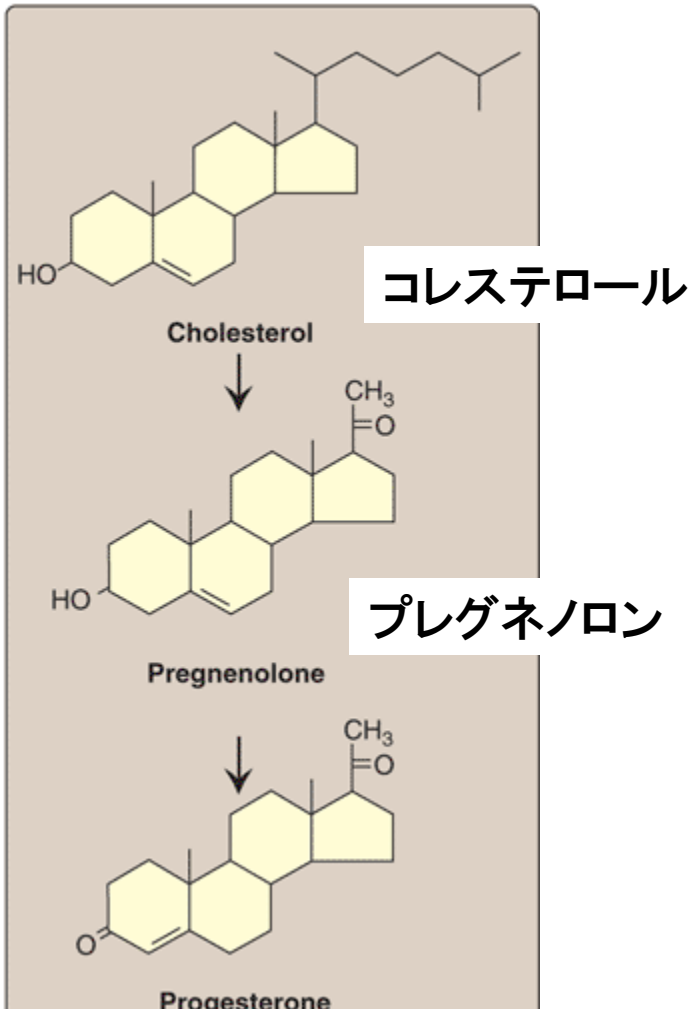
コレステロール



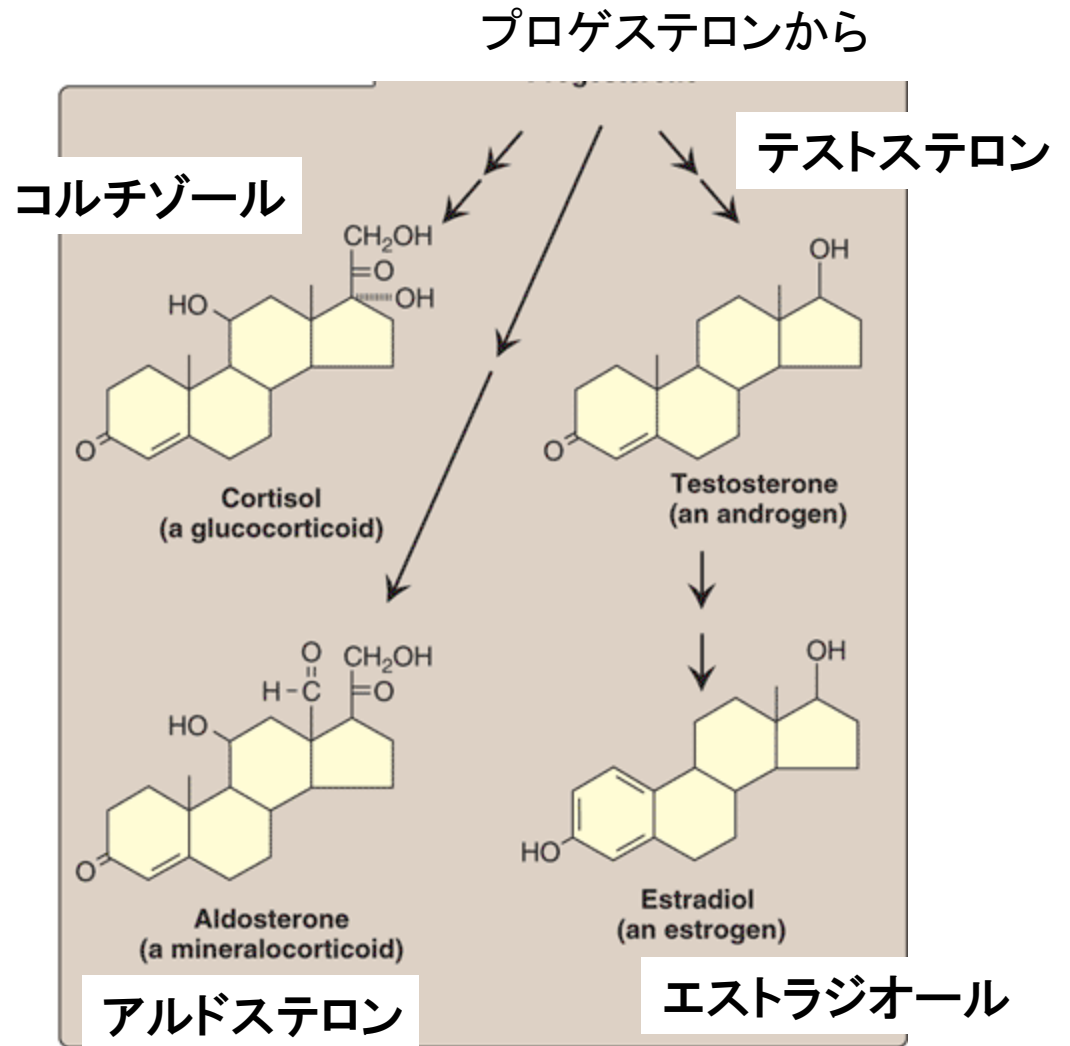
17β-エストラジオール

ステロイドホルモンの種類

- グルココルチコイド
 - コルチゾールなど
- ミネラル(鉱質)コルチコイド
 - アルドステロンなど
- 性ホルモン
 - アンドロゲン(男性ホルモン)
 - テストステロンなど
 - エストロゲン
 - エストラジオールなど
 - プロゲステロン
 - プロゲステロンなど



プロゲステロン
ステロイドホルモン(プロゲステロン)
合成の中間代謝物
図18-24

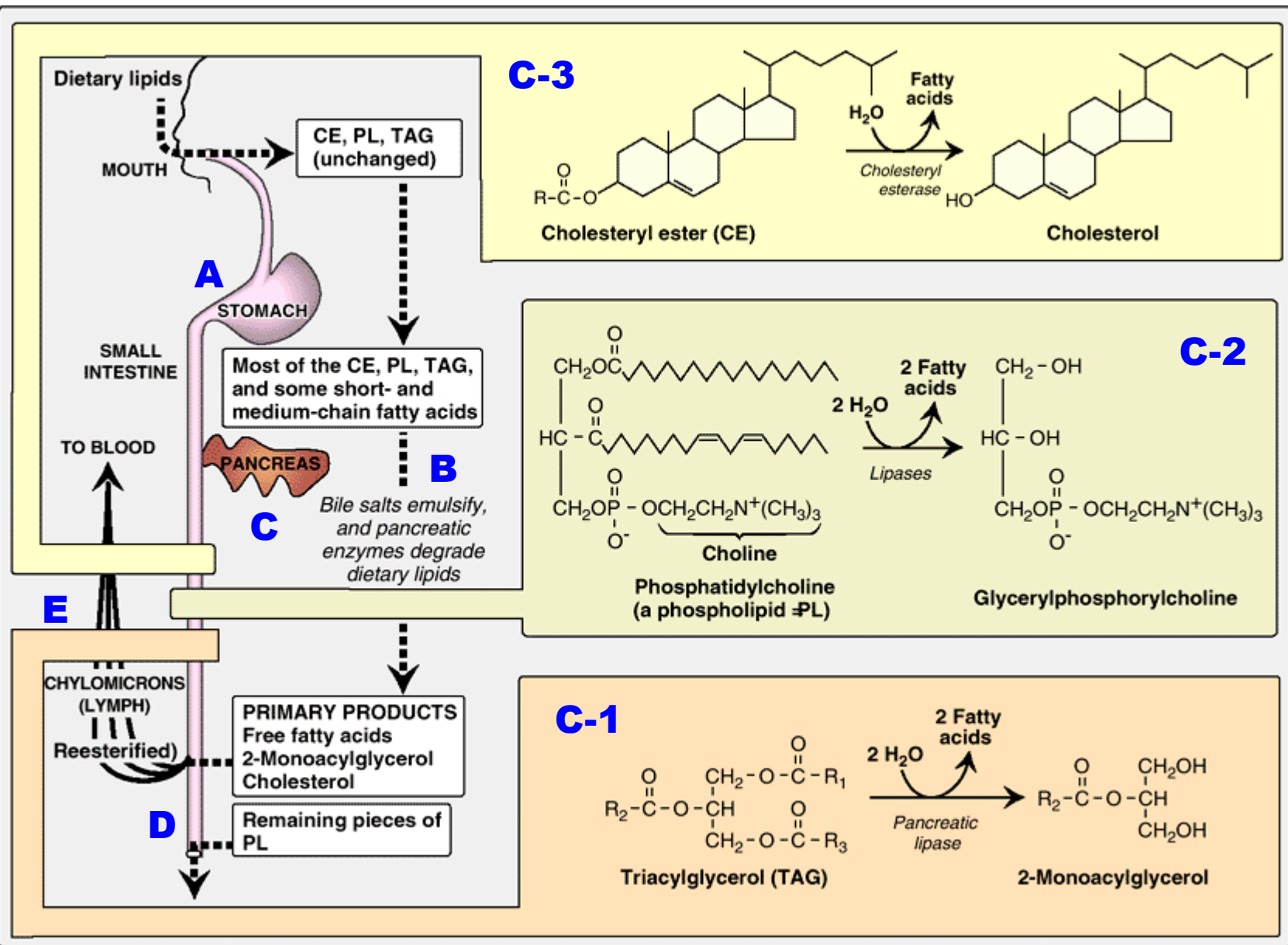


各種のステロイドホルモン

②脂質の消化と吸収、排泄

脂質消化の概要

図15.2



主な消化産物

A:胃での消化

- 酸性リパーゼ(舌リパーゼ、胃リパーゼなど)
- 短～中鎖(12炭素未満、例:牛乳に含まれる脂肪)脂肪酸を含むTAG
- 他は消化されない
- 膵臓不全をおこす疾患(嚢胞性線維症)の脂質消化に重要

B: 胆汁酸塩による乳化

- 胆汁: 肝臓でつくられ
胆嚢に貯蔵
- 胆管を通過して十二指
腸に分泌
- 胆汁酸塩の界面活性
剤作用
- 十二指腸の蠕動運動

コール酸
(胆汁酸の一種) グリシン

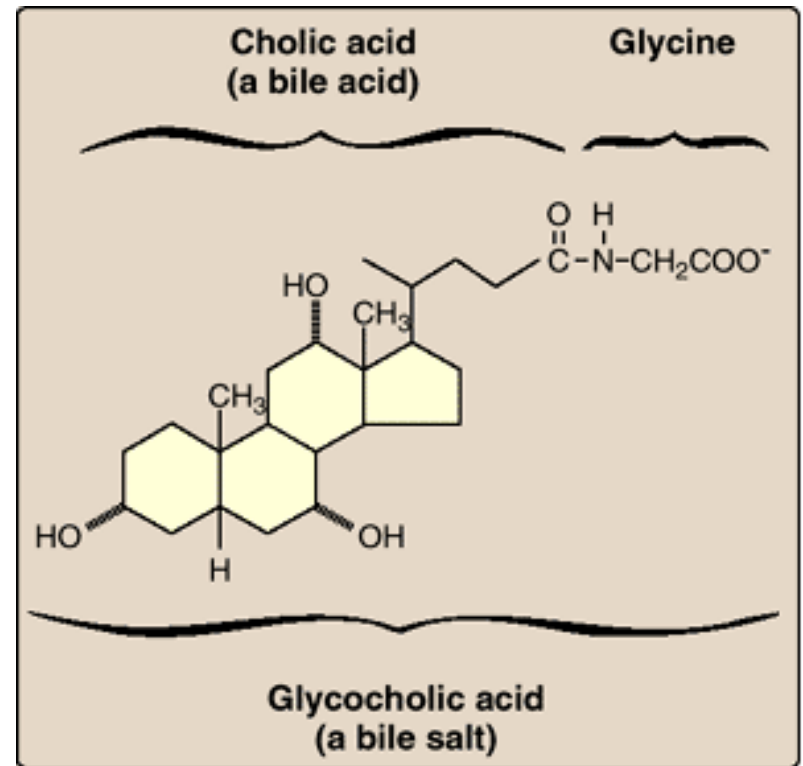


図15. 3

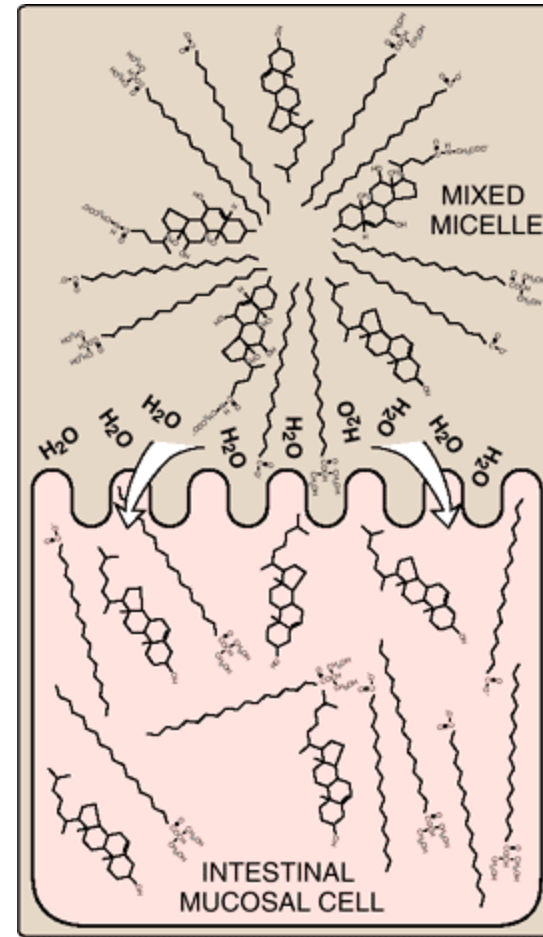
胆汁酸塩の例:
グリココール酸の構造 20

C:膵からの消化酵素による分解

- C-1. TAGの分解
 - 膵リパーゼ
 - 遊離脂肪酸2分子と1分子の2-モノアシルグルセロール
- C-2. コレステロールエステル(コレステロールと脂肪酸とがエステル結合したもの)の分解
 - コレステロールエステラーゼ
 - コレステロール
- C-3. リン脂質(グリセロールに、脂肪酸2分子とフォスファチジルコリンが結合したもの)の分解
 - 膵リパーゼ
 - 遊離脂肪酸2分子とグリセリルフォスフォリルコリン

D: 小腸壁からの吸収

- 混合ミセル: 2種類以上の界面活性剤から構成されるミセル (親水基を外に親油基を内に向けて会合した構造)
- 遊離脂肪酸、遊離コレステロール、2 - モノアシルグリセロール、脂肪酸塩、脂肪性ビタミンは混合ミセルを形成
- 短および中鎖脂肪酸はミセル形成せずに小腸に吸収。



混合ミセル形成

小腸粘膜細胞

E: TAGとコレステリルエステルの再合成

小腸粘膜細胞

アポB-48

リン脂質

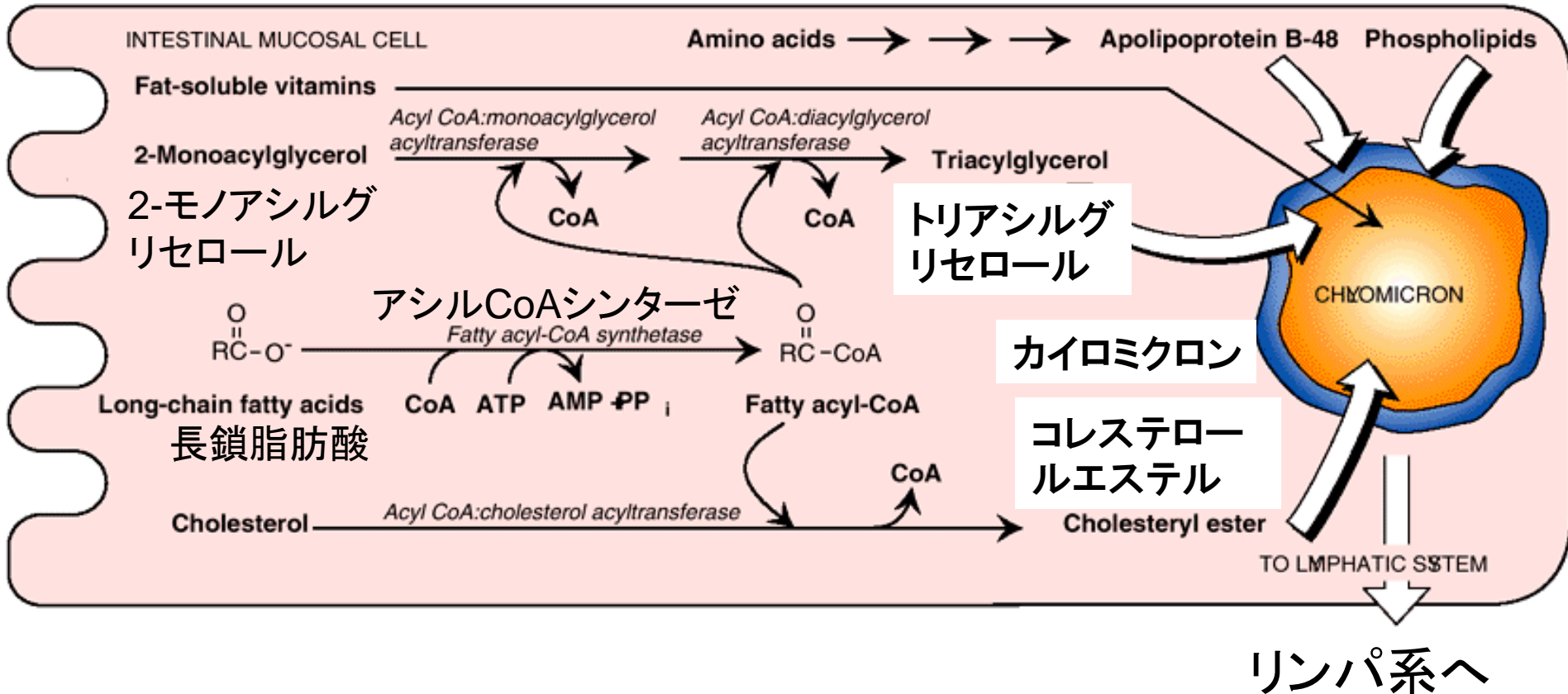


図15.6

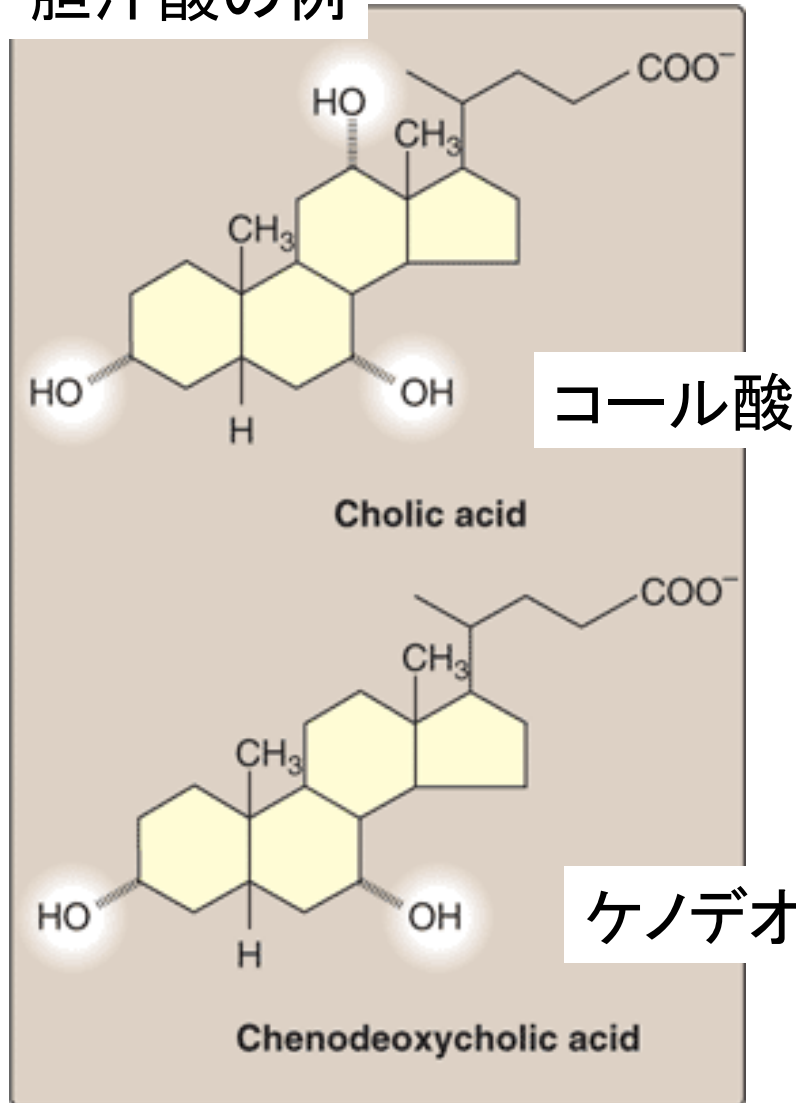
カイロミクロン:キロミクロンともいう

コレステロールの排出

- ステロール核は分解されない
- 胆汁酸や胆汁塩（胆汁酸にさらにさまざまな化合物が結合したもの）として胆汁に分泌され、排出される

胆汁酸

胆汁酸の例

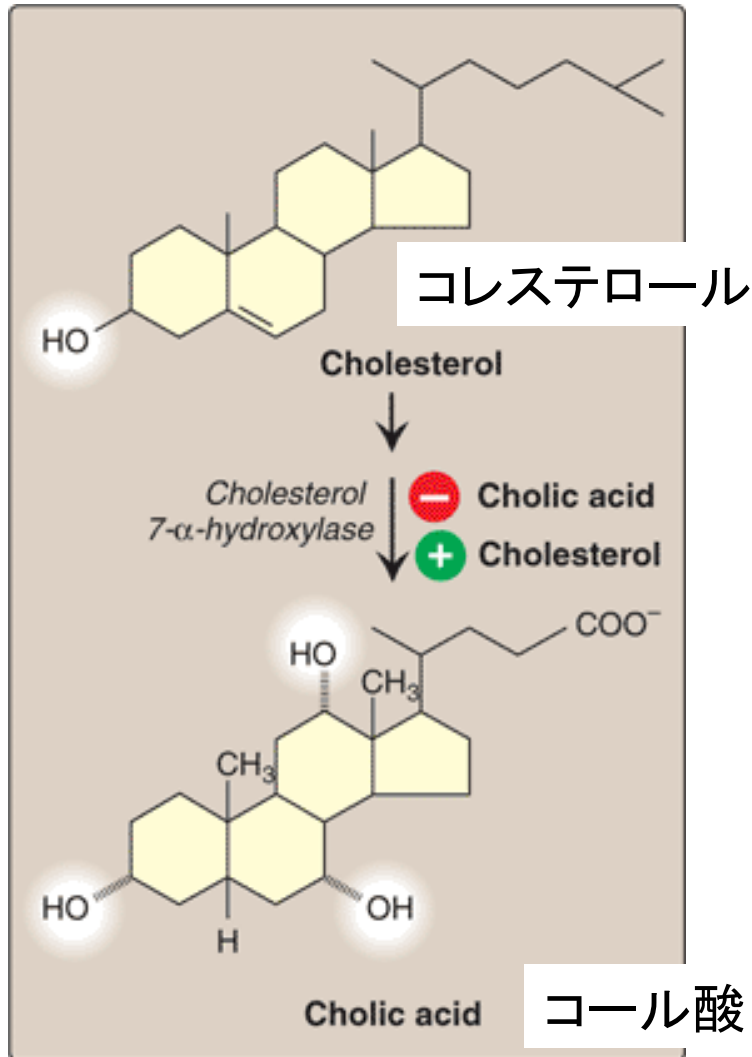


- 胆汁の主要な成分
– 胆汁塩のもと

図18. 8

胆汁酸の合成

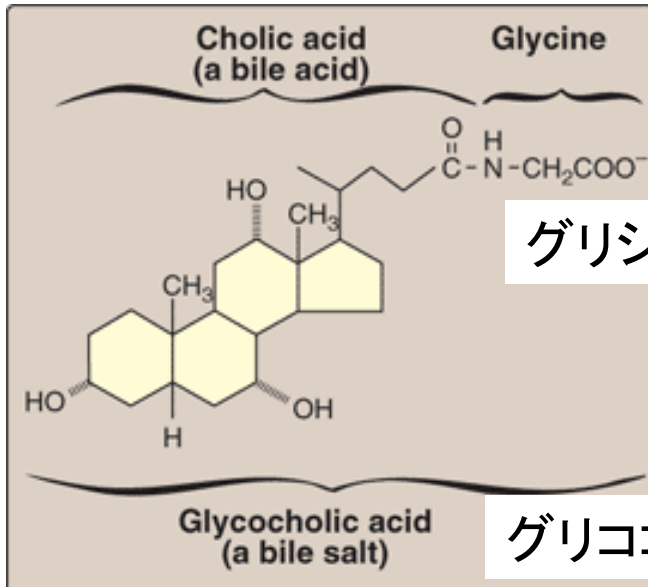
図18.9



- コレステロールから
 - コレステロールを排出する唯一有効な経路
- 律速段階は
 - コレステロール7- α -ヒドロキシラーゼ
 - 促進: コレステロール
 - 抑制: コール酸

胆汁(酸)塩

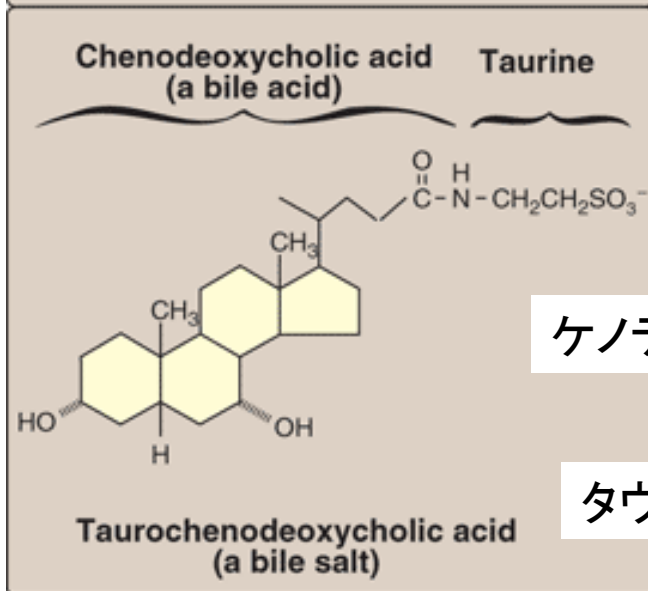
コール酸



グリシン

グリココール酸(胆汁塩)

- 胆汁酸にタウリン、グリシンが結合してできたものが多い



タウリン

ケノデオキシコール酸

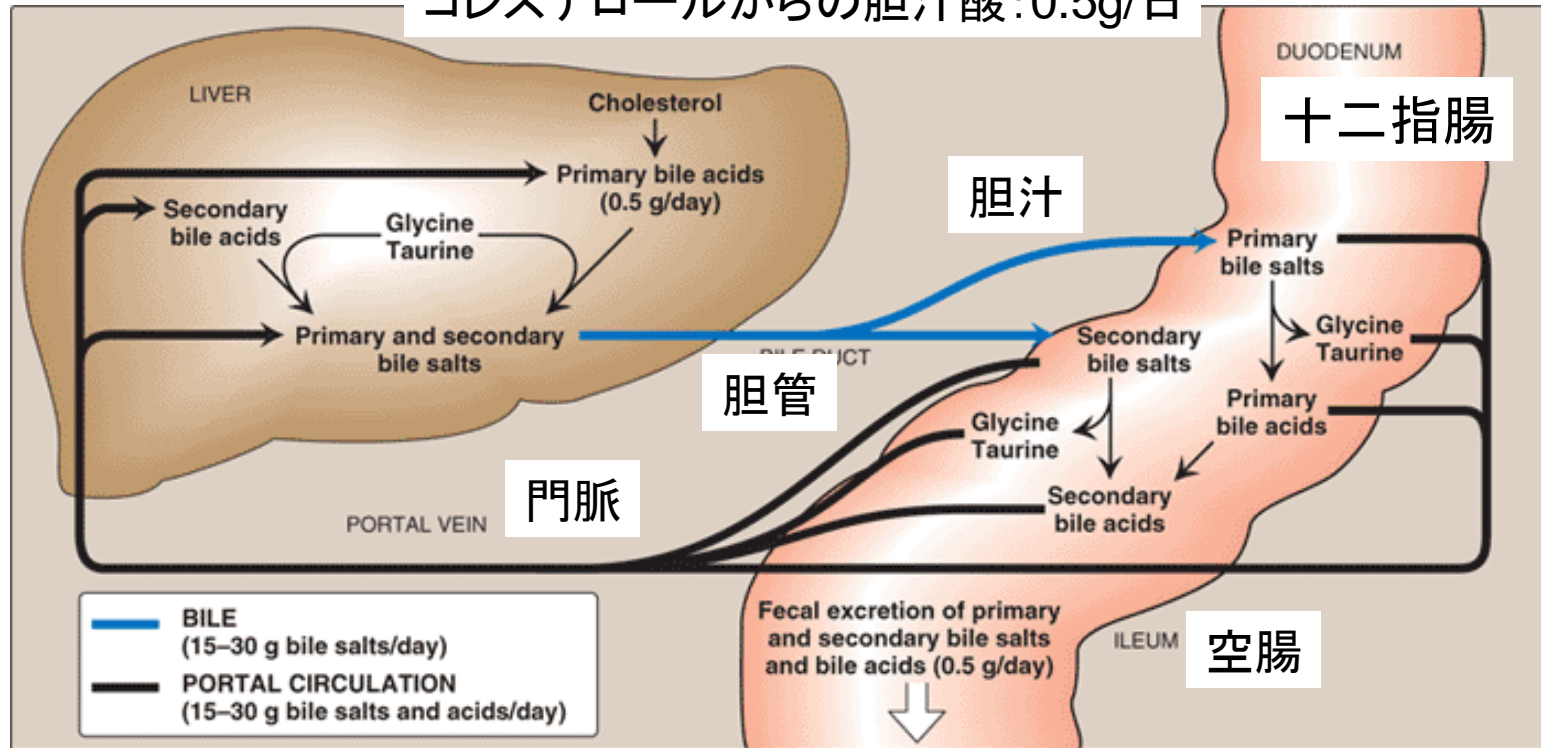
タウロケノデオキシコール酸 (胆汁塩)

胆汁の主要な成分

- 有機化合物
 - フォスファチジルコリン(リン脂質)
 - 胆汁塩
- 無機化合物

腸・肝循環

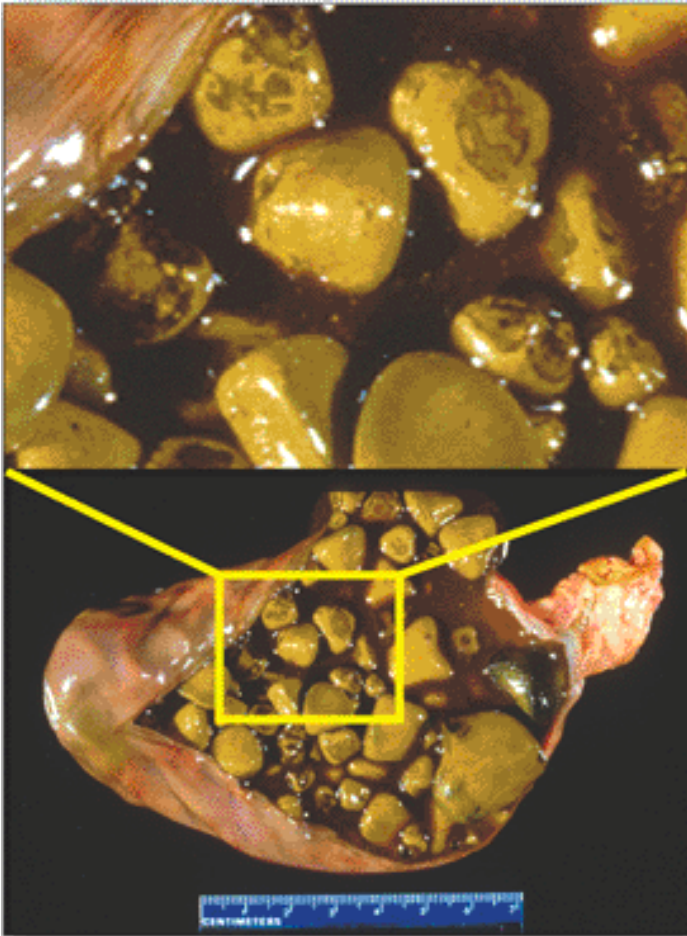
コレステロールからの胆汁酸: 0.5g/日



- 胆汁塩: 15~30g/日、胆管を通じて排出
- 胆汁塩、胆汁酸: 小腸から15~30g/日再吸収

胆汁塩の不足→胆石症

- 胆汁中の胆汁酸の不足
 - 腸からの吸収不良
 - 胆管の閉塞
 - 肝機能障害



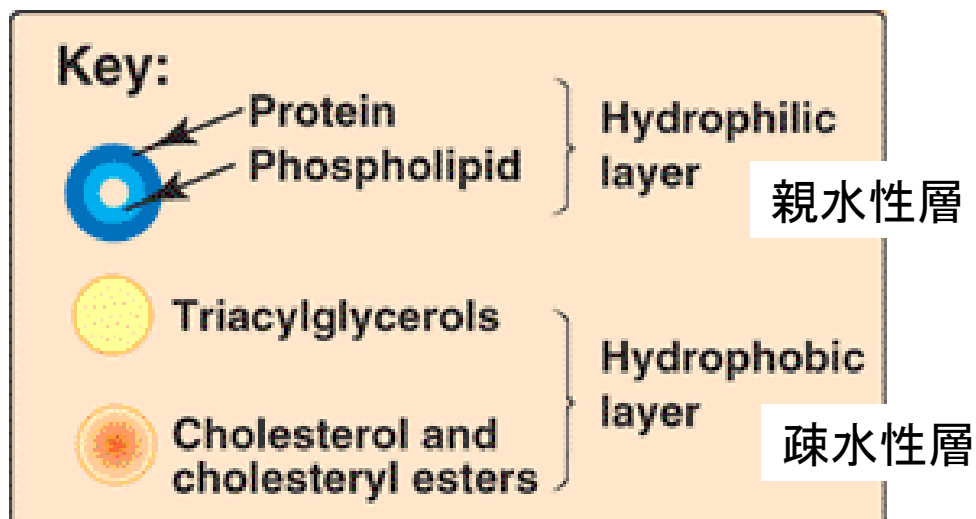
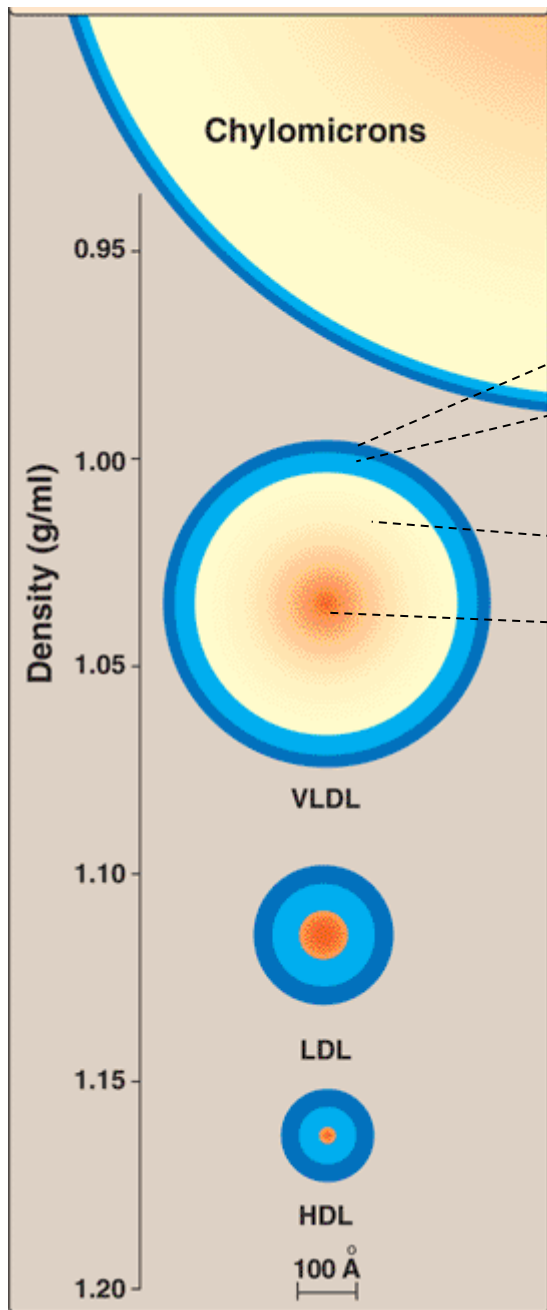
胆石を有する胆嚢

図18. 12

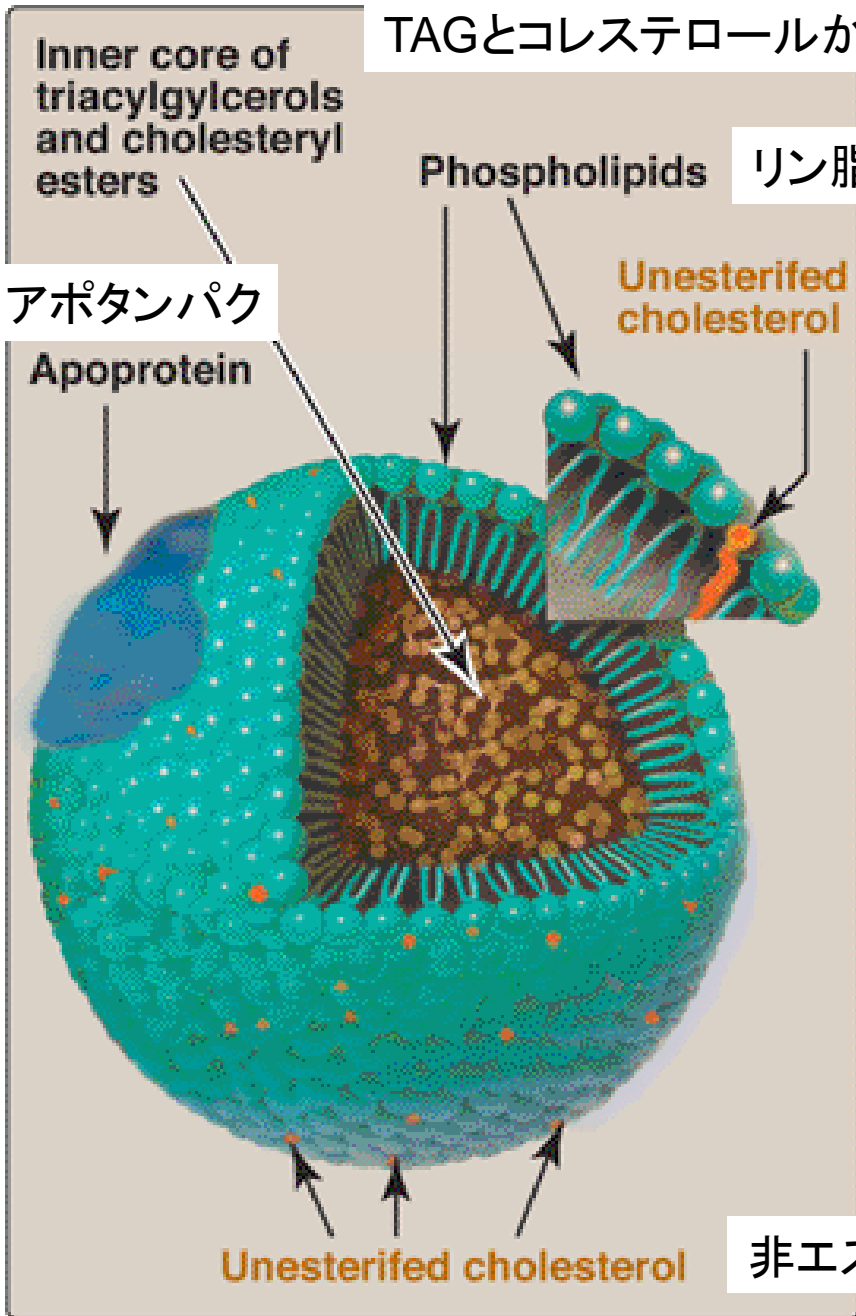
③リポタンパク質による輸送

リポタンパクの構造

- 外側: 親水性
 - タンパク質
 - リン脂質
- 内側: 疎水性
 - トリアシルグリセロール
 - コレステロールとコレステリルエステル



TAGとコレステロールから成る核



典型的なリポタンパク粒子の構造

外側：リン脂質とアポタンパク質

内部：トリアシルグリセロールとコレステリルエステル

図18. 14

非エステル化コレステロール

アポタンパク

- A～Eのクラスがある
 - 構造と機能で分類
 - サブクラスを有する

未熟キロミクロンの生成

- キロミクロンの構成: 90%以上がトリアシルグリセロール (TAG)
- 小腸の粘膜細胞で吸収されたTAG、コレステロール、脂溶性ビタミン、コレステリルエステルを末梢に運ぶ
- アポタンパク: Apo B-48
- リンパ管に分泌される
- リンパ管は胸管で静脈に合流する→血中へ

血中でのキロミクロンの成熟

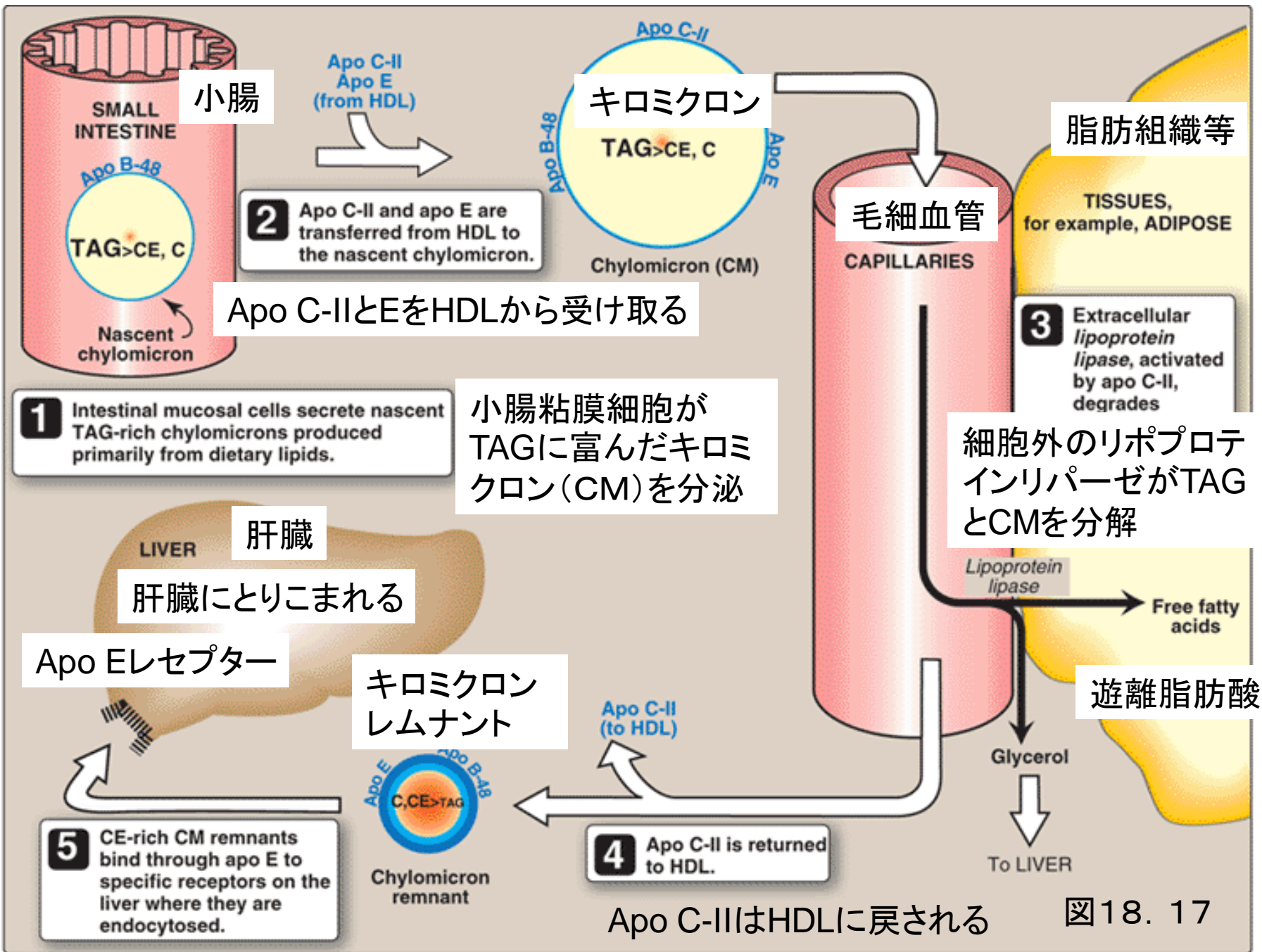
- 修飾: アポタンパクE (Apo E)、アポタンパクC-II (Apo C-II)を受け取る。
 - Apo E: 肝臓に認識されるために必要
 - Apo C-II: アポリポプロテイン リパーゼ(キロミクロンに含まれるTAGを分解する酵素)の活性化に必要

組織がキロミクロンから脂質を抽出

- 主に脂肪組織、心筋、骨格筋
- リポプロテイン リパーゼによるTAGの分解
 - キロミクロン表面のapoC-IIによって活性化される
 - リポプロテイン リパーゼは血管の内皮に存在する。
 - 脂肪組織、心筋、骨格筋に多い
 - 肝臓はこの酵素をもたない、
 - TAGの分解→脂肪酸とグリセロール
 - 脂肪酸
 - 脂肪細胞で貯蔵
 - 筋肉でエネルギー源
 - 遊離脂肪酸としてアルブミンに結合して血流で運ばれる
 - グリセロール: 肝臓に運ばれ、TAGの合成やエネルギー源になる
- リポプロテイン リパーゼまたはApo C-IIの欠損症では:
 - 1型高脂血症—キロミクロン濃度が極端に高くなる

キロミクロン レムナントの生成と回収

- キロミクロンのTAGが分解されたあとの残り
 - 密度は大きくなり、大きさは小さくなる
 - Apo C-IIをHDLに返す
 - 残りを、キロミクロン レムナントという。
 - 肝臓に吸収される(肝臓にはApo Eレセプターがある)



肝臓からVLDLが出発

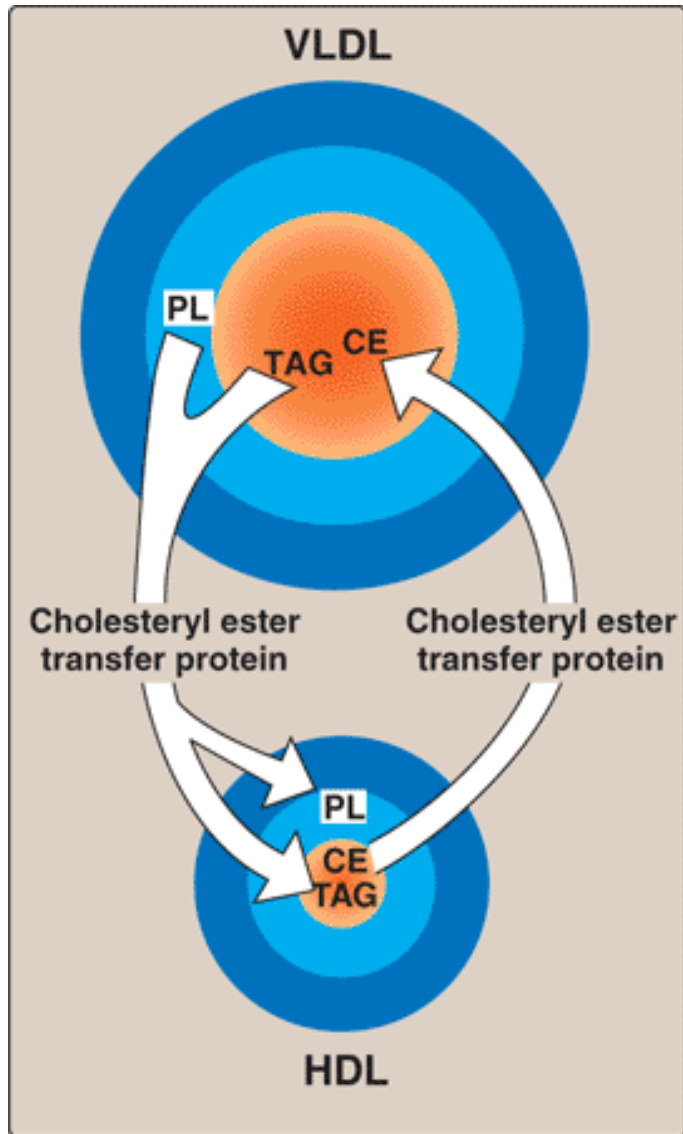
- VLDL: 肝臓で生成されたTAGを末梢に運ぶためのリポタンパク
 - 末梢(脂肪組織、筋肉など)でTAGはリポプロテインリパーゼによって分解される
 - キロミクロンの場合と同様
- 脂肪肝: 肝臓で作り出すTAGの量と、VLDLで運び出す量とがバランスがとれず、肝臓に脂肪がたまる状態
- VLDLの構成: 60%がTAG。
 - アポタンパク: Apo B-100, Apo C-II (HDLから取得), Apo E (HDLから取得)

末梢組織がVLDLからTAGを抽出

- 末梢での分解
 - リポタンパク質リパーゼ
 - VLDLのapoC-IIが活性化
 - TAGを取り出す

図18. 17参照

HDLがVLDLからアポタンパクを回収



- HDLにApo C-IIとApo Eを返す
 - Apo B-100は残す
- HDLとのコレステリルエステルの交換(左図)
 - コレステリルエステルトランスファープロテイン
 - TAGがHDLへ
 - コレステリルエステルがHDLからVLDLに

図18. 18

LDL: 組織へのコレステロール輸送

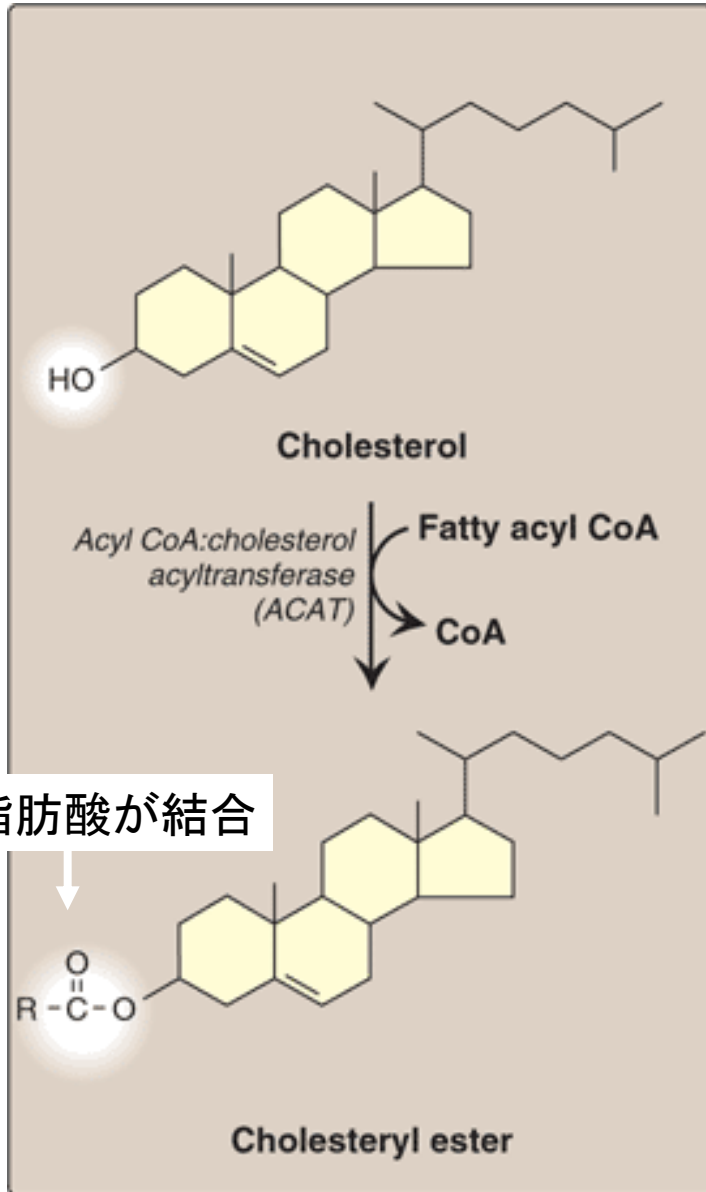
- 修飾されたVLDLは、最終的にはLDLになる
 - その過程で、中間の密度の粒子 (IDLあるいはVLDLレムナント) が観察される
 - 他のリポタンパクよりもコレステロール分が多い: およそ半分をコレステロールが占める
- LDLのはたらき:
 - 末梢組織にコレステロールを供給
 - 肝臓にコレステロールを戻す
 - 細胞表面のLDL受容体にLDLが結合し、細胞に取り込まれる (エンドサイトーシス)。

細胞内のコレステロールの調節

- エンドサイトーシスによる細胞へのコレステロールの取り込みは、
 - キロミクロンレムナント、IDL, LDL
- HMG-CoAリダクターゼの活性を低下させる
 - その結果、コレステロールの新規合成が低下する。
- LDLレセプタータンパクが作られる量を低下させる
- アシルCoA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT)によって脂肪酸とエステル化され、貯蔵される
 - ACATの活性は、コレステロール濃度が高まると増加する。

ACATのはたらき

図18.21



コレステロール
脂肪アシルCoA

脂肪酸が結合

コレステリルエステル

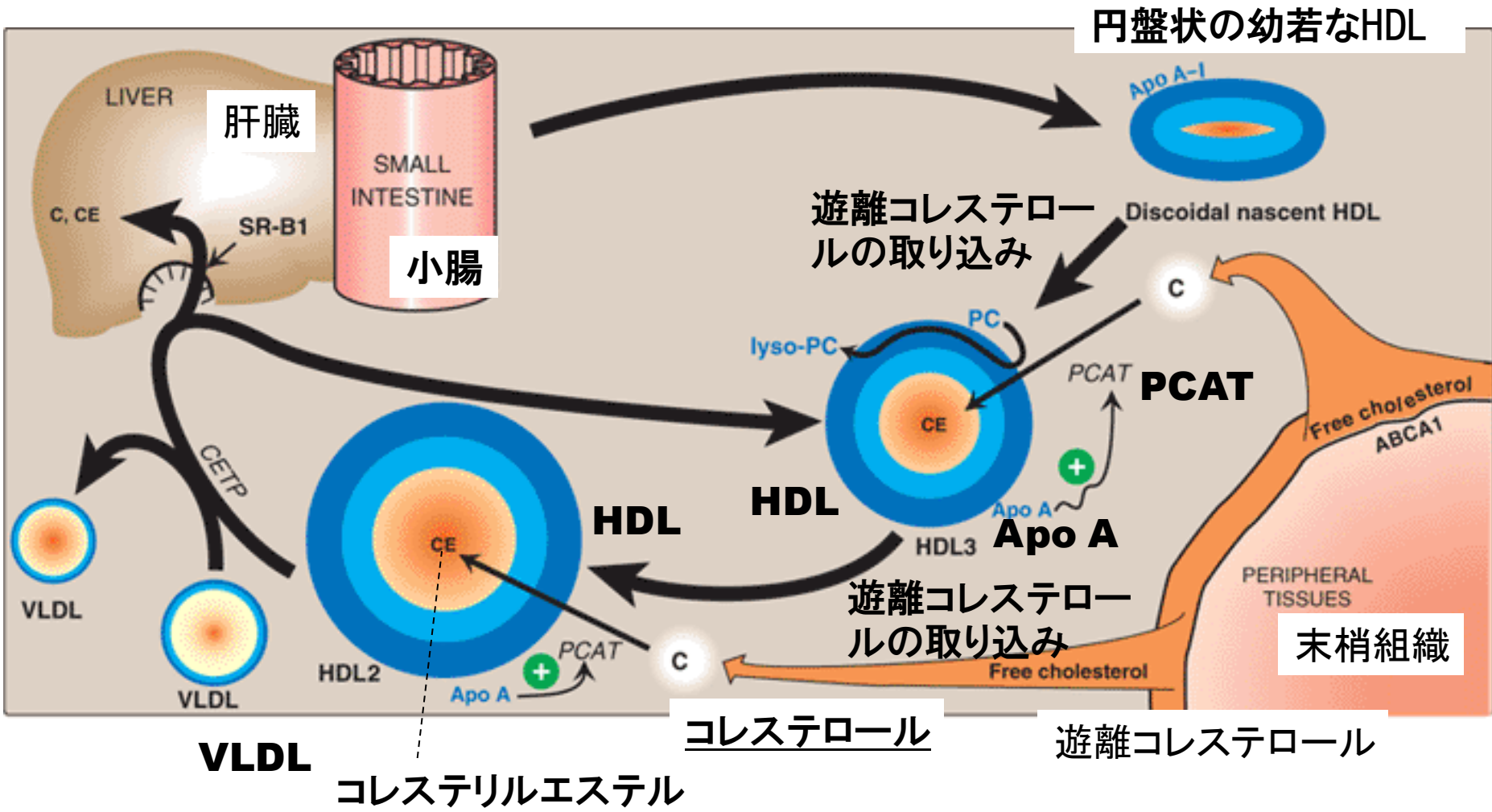
マクロファージの「スカベンジャーレセプター」による化学的に修飾されたLDLの取り込み

- 酸化された脂質を含むLDLを取り込む
- 細胞内のコレステロール濃度が上昇してもレセプターの生成が抑制されない
- マクロファージ内にコレステリルエステルが蓄積し、泡沫細胞に変化させる。
- 泡沫細胞は、動脈硬化プラークの形成に関与する。

図18-22を参照

HDLによるコレステロールの回収

- およそ70%はApo A-Iというタンパク質。
- アポリポタンパクの貯蔵
 - Apo C-II, Apo E
- エステル化されていないコレステロールの回収
- コレステロールのエステル化
 - フォスファチジルコリン-コレステロール アシルトランスフェラーゼ (PCAT)
 - PCATはHDLに結合し、Apo A-IIによって活性化
- 肝細胞表面のSR-BIという受容体によって肝細胞に回収される



HDLのApo AはPCATによるコレステロールのエステル化を促進する

- コレステロールが末梢組織から引き抜かれてHDLに取り込まれる
- HDLは肝臓に回収される。

(HDLが「善玉」としてふるまうしくみ)

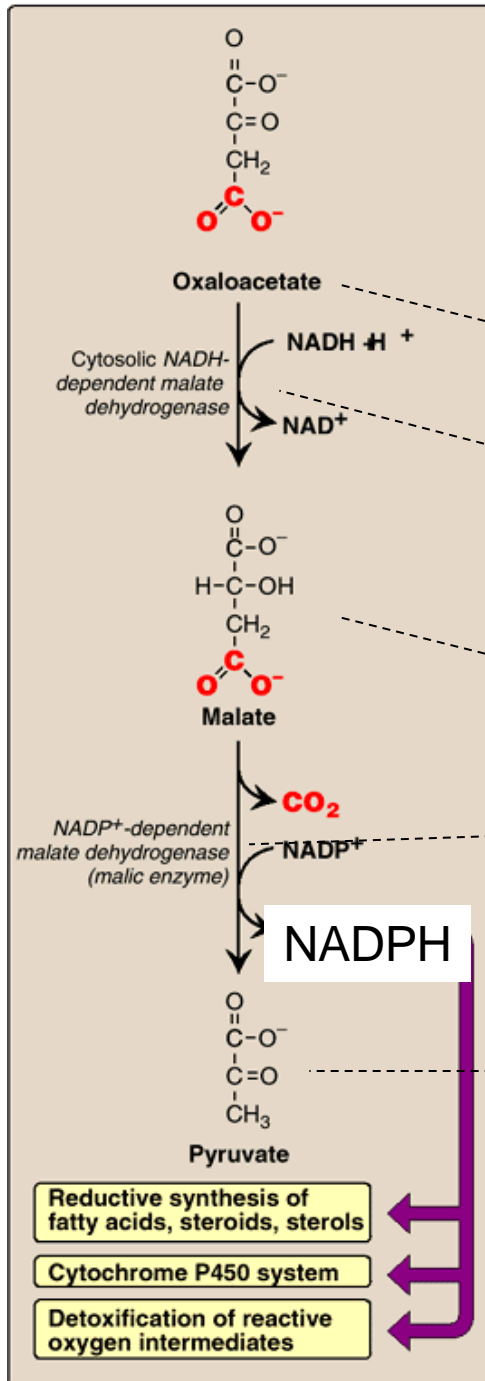
④脂質の合成と分解

脂肪酸の新規合成：概略

- 炭水化物、タンパク質、その他余分に摂取した栄養素は脂肪酸に変換され、トリアシルグリセロールとして貯蔵される。
- ヒト成人では、脂肪酸合成は主に肝臓と授乳期の乳腺でおこなわれる。
- より小規模だが、脂肪組織でもおこなわれる。
- 脂肪酸の合成はアセチルCoAの炭素を脂肪酸の炭素鎖にとりこんで伸長させることによっておこなう。
- ATPとNADPHを利用する。
- 細胞質でおこなわれる
 - クエン酸を介して、ミトコンドリアのアセチルCoAを細胞質に輸送する(図16-6参照)。
 - ミトコンドリアに高濃度のクエン酸が必要
 - 大量のATPはイソクエン酸デヒドロゲナーゼを阻害し、クエン酸濃度を高める

NADPHの生成

(ペントースリン酸経路の他に)



- オキサロ酢酸
- 細胞質NADH依存性リンゴ酸デヒドロゲナーゼ
- リンゴ酸
- NADP⁺依存性リンゴ酸デヒドロゲナーゼ
- ピルビン酸

NADPHの用途: 脂肪酸やステロイドなどの合成、シトクロームP450系、活性酸素の処理など(前回講義資料参照)

図16. 10

脂肪酸合成にかかわる酵素

- アセチルCoAカルボキシラーゼ
 - アセチルCoAとCO₂からマロニルCoAを合成
 - ATPを利用
 - 脂肪酸合成の律速段階
 - 脂肪酸合成の制御段階
 - 短期的:
 - 長鎖アシルCoA、クエン酸でアロステリックに調節
 - リン酸化されると不活性化←グルカゴン
 - 脱リン酸化されると活性化←インスリン
 - 長期的: 酵素タンパク質の生合成
- 脂肪酸シンターゼ

脂肪酸シンターゼ

- 複数種類の反応を脂肪酸シンターゼがおこなう
- 脂肪酸シンターゼには、アシルキャリアープロテイン(ACP)ドメインがある。
 - ACPの末端にはチオール基(-SH)があり、
 - 伸長途中の脂肪酸はここにスルフィド結合(-S-)される

脂肪酸合成のステップ

- 1. アセチルCoAから酢酸部分がACPに転移してアセチル-ACPになる
- 2. 酢酸部分がACPから脂肪酸シンターゼの別の残基に一時的に移される
- 3. 空いたACPにマロニルCoAのマロン酸部分が結合しマロニル-ACPになる
- 4. マロニル-ACPから HCO_3^- が抜ける。残った部分(C2個)に2. の酢酸部分(C2個)が結合する。
- 5. NADPHから水素をもらって3番目の炭素のケトン基が還元される
- 6. 水が抜けて2番目と3番目の炭素の間が2重結合になる
- 7. NADPHから水素をもらって6. の2重結合が1重結合になる。このとき、ACPには炭素4つの脂肪酸ブチル酸が結合している。
- 2-7を繰り返しながら、炭素2個ずつ伸長していく

炭素数が16より長い脂肪酸の合成

- パルミチン酸を再びミトコンドリアまたは小胞体(ER)に戻して作る

貯蔵した脂肪の利用と脂肪酸の酸化

- 糖やタンパク質と比べて、質量あたりのエネルギーが脂肪はもっとも高い
 - 糖、タンパク質 : 4 kcal/g
 - 脂肪: 9 kcal/g

脂肪を利用するためには:

1. 脂肪組織でのTAGからの脂肪酸の遊離

ホルモン感受性リパーゼ(低インスリン、高アドレナリン状態で活性化)

2. 多くの組織での脂肪酸の β -酸化

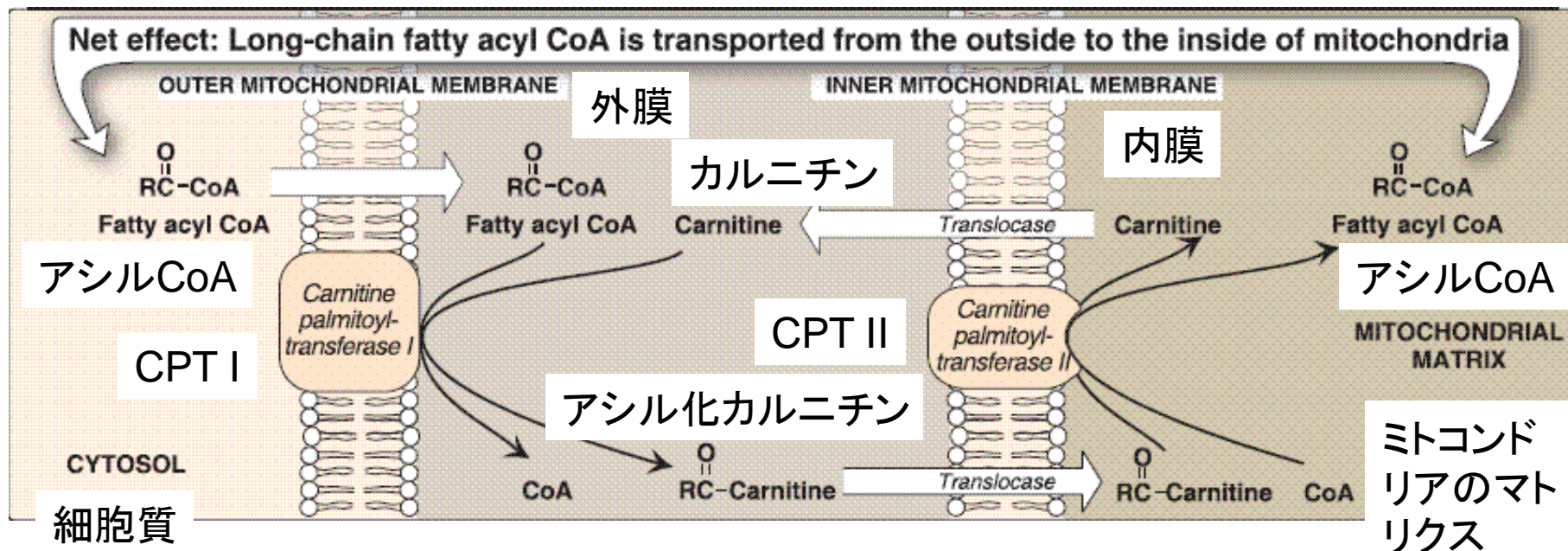
ミトコンドリアでおこなわれる

脂肪組織で分解された脂肪酸の輸送

- 血中に放出
 - 遊離脂肪酸になる
- アルブミンと結合
- 各組織の細胞に取り込まれる。ただし、脂肪酸を
 - 脳では利用できない(血液脳関門を通れない)
 - 赤血球では利用できない(分解酵素をもたない)

長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送

図16. 16



- カルニチンシャトル
- カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I/II (CPT I, CPT II)
- アシル化カルニチン(脂肪酸と結合したカルニチン)が内膜上の専用の経路を通過。カルニチンと交換で。
- マロニルCoAによる阻害。つまり脂肪酸合成が盛んなときは阻害される。

カルニチン代謝

- カルニチン源：肉など
 - 腎、肝ではリシンやメチオニンから合成
 - 筋には合成酵素がない→血流で運ばれてくるカルニチンに依存
- カルニチン欠乏症
 - 一次性(先天性)
 - 二次性
 - 肝疾患(カルニチン合成の低下)
 - 低栄養、ベジタリアン
 - 必要量増加(妊娠、重症感染症、火傷、外傷など)
 - 透析患者(カルニチンは血液から除去される)

短～中鎖脂肪酸の取り込み

- カルニチンシャトルを使わず、直接ミトコンドリアに入る。
 - 中鎖脂肪酸：母乳に多く含まれる

脂肪酸β酸化のプロセス

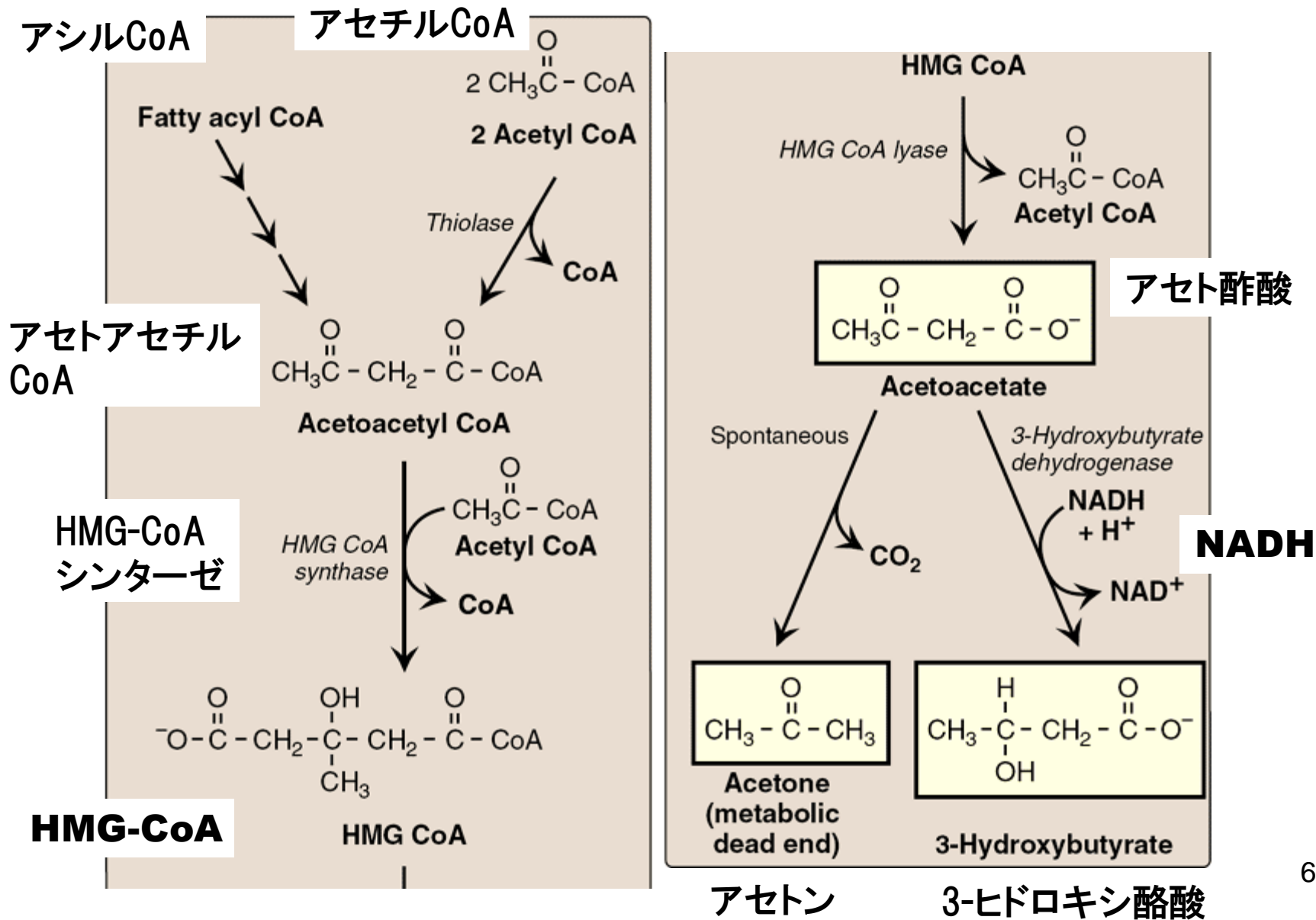
- FADH₂産生
- 加水
- NADH産生
- アセチルCoA放出（炭素鎖長が2短くなる）
- パルミトイルCoA (C₁₆)からは8個のアセチルCoA、7個のNADH、7個のFADH₂ができる。
- これらが完全に酸化されると、131個のATPができ、パルミチン酸をパルミトイルCoAにするための2個のATPを引くと、正味129個のATPができる

ケトン体の生成

- 条件: 肝臓での脂肪酸の β 酸化 \gg アセチルCoAの処理能力
 - 例: 飢餓状態
- ケトン体: アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセトン
- アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸は肝臓から血流で他の組織に運ばれ、エネルギー源になる
 - 高濃度になると脳もケトン体を利用する

ケトン体の合成経路

図16. 22



末梢組織でのケトン体分解

- 例えば筋肉
- 3-ヒドロキシ酪酸→アセト酢酸
- アセト酢酸はTCA回路のスクシニルCoAからCoAを受け取り、アセトアセチルCoAになる
- アセトアセチルCoAは2つのアセチルCoAになり、ATPをつくる

糖尿病でのケトン体の過剰産生

- インスリンが欠乏し、脂肪分解が亢進している状態
- ケトン血症→ケトン尿症
- 息がアセトン臭
- 脱水症状
- 血液が酸性化(アシドーシス)→とくにケトアシドーシスという

⑤脂質代謝の調節－脂肪酸に関して

- 糖代謝からの接続: 余分な栄養素(糖、タンパク質、脂質)は脂肪組織ならびに肝臓に脂肪(TAG)として貯蔵される
- 主に肝臓での脂肪酸合成ではアセチルCoAカルボキシラーゼがインスリンとグルカゴンで調節される。
- 脂肪組織でのホルモン感受性リパーゼによるトリアシルグリセロール分解はインスリンとアドレナリンで調節される。
- アルコール摂取は肝臓でのNADHの大量産生とそれに続くリンゴ酸、NADPHの大量産生を通じて肝臓での脂肪酸合成を促進するとも考えられる。

ただしアルコール性脂肪肝の発生には多くの要因が関係している。

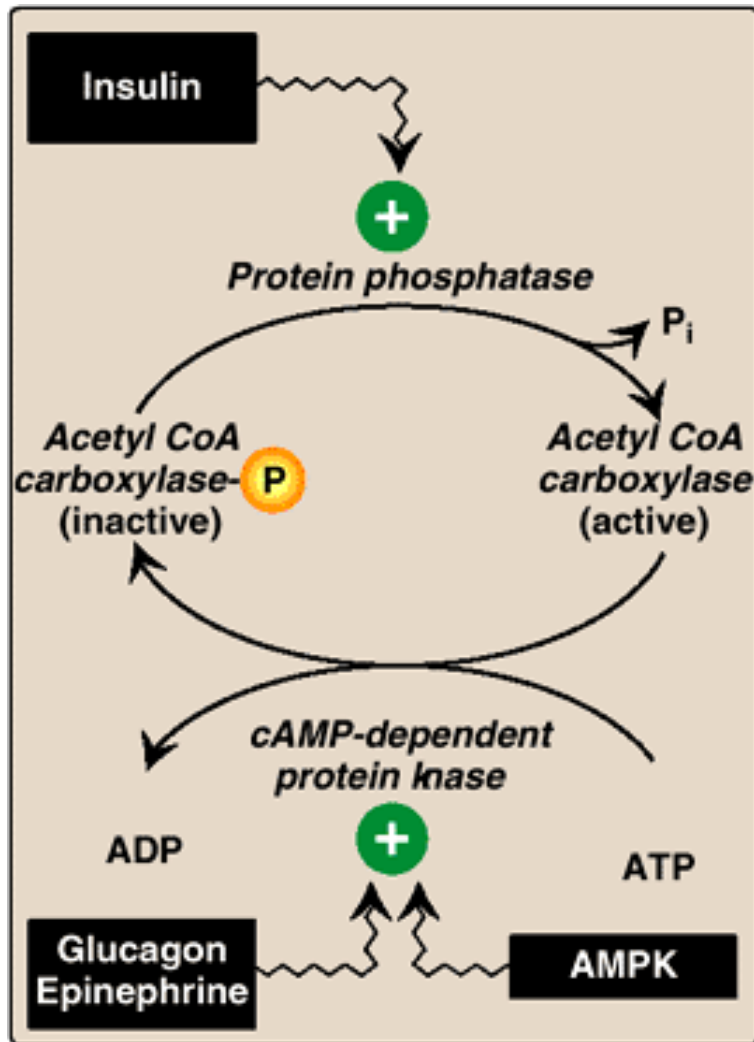
参考文献:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633431/>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2008.00827.x/full> ⁶⁶

ホルモンによるアセチルCoAカルボキシラーゼの調節

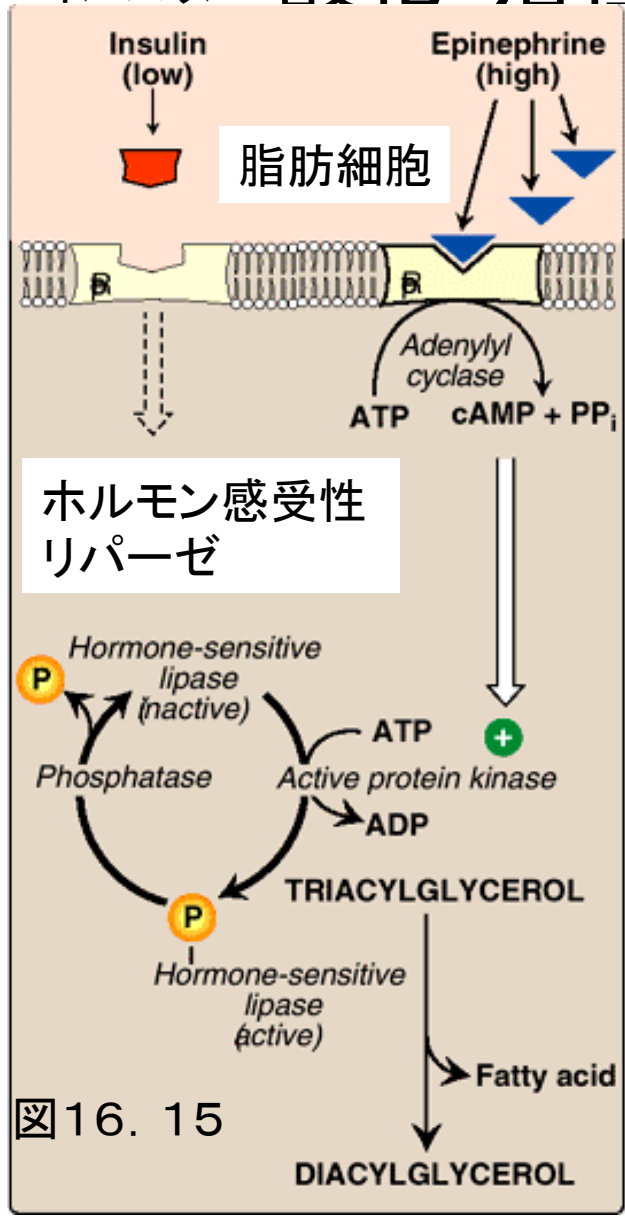
脂肪酸合成の「部品」づくり: アセチルCoA + CO₂ → マロニルCoA



- インスリン
 - プロテインフォスファターゼを活性化
 - 脱リン酸化
 - 活性化
- グルカゴン、エピネフリン
 - cAMP依存性プロテインキナーゼ
 - AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK)
 - リン酸化
 - 不活性化

図16.8

ホルモン刺激→ホルモン感受性リパーゼのリン酸化・活性化によるTAG分解促進



エピネフリン

レセプター

アデニリルシクラーゼ

cAMP + PP_i
リン酸

活性化

cAMP依存性
プロテインキナーゼ活性化

TAG

脂肪酸

ジアシルグリセロール (DAG)

- 低インスリン
- 高エピネフリン
- cAMP依存性プロテインキナーゼを活性化
- ホルモン感受性リパーゼのリン酸化 & 活性化
 - TAGの#1または#2の炭素から脂肪酸を放出
- DAGからも脂肪酸が放出(別の酵素で)

図 16. 15