



## ■ オレオマテリアル部会 副部長のご挨拶

織田 政紀

(花王株式会社・オレオマテリアル部会 副部長)

昨年度より引き続き、部会長の大阪工業大学村岡先生の下、副部長をさせていただいております、花王(株)の織田政紀と申します。本年度も当部会に貢献できるよう、誠心誠意努力してまいります。

関東地区では、毎年11月にセミナーを企画しております。昨年度は、“どうなってるの？環境ストレス防御マテリアルの実態”と題して、4件のご講演をいただいております。埼玉大学王先生からは、「PM2.5や花粉症原因物質の形成と人体健康への弊害」と題してご講演いただき、大気中に存在するPM2.5から花粉に至るまで、大気汚染物質が人体および環境に与える影響について概論いただきました。パナソニックの須田先生からは、「帯電微粒子水の室内有害物質の抑制」と題してご講演いただきました。帯電微粒子水の発生原理と物性、ならびに帯電微粒子水の室内に付着した有害物質や、細菌、ウィルスを抑制するメカニズムについてご説明いただきました。コスモステクニカルセンターの横田先生からは、「環境ストレスによる皮膚ダメージの緩和作用を有する新規化粧品素材の提案」と題してご講演いただき、アンチポリューションをコンセプトとした化粧品原料による、人体への影響緩和作用についてご紹介いただきました。最後に、資生堂の宮沢先生には、「生体適合性素材の花粉付着防止機能」と題してご講演いただきました。ホスホリルコリンポリマーが特異的に花粉の付着抑制機能を持つことをご紹介いただき、盛況の下終わることができました。私自身にとっても、異分野の方と交流できる、良い機会でした。

当部会は、マテリアル研究に携わる大学の先生方の他、油脂、食品、化粧品に関わる方々で構成されており、より活性化していくためにも、同業の分野だけでなく、異分野からもアイデアのシーズが得られる場としてセミナーを位置付け、より活発に活動していきたいと思っております。最近では、セミナーに参加してくださる方の情報収集元が、学会誌の会告から他の媒体に移行しており、今後は、より興味を持っていただけるようなセミナーの形式や、情報配信にも工夫が必要です。何卒ご意見アドバイスの程、よろしくお願いいたします。

## ■ オレオマテリアル部会員からの情報紹介

### 「コレステロールの構造と機能の最新情報」

日比野 英彦

#### 1. コレステロールの一般的な最新情報

本情報は、236・INFORM 2015年4月、Vol. 26(4)に掲載されたLIPID SNIPPETS（脂質断片）を参照した。LIPID SNIPPETSの表題は「コレステロールとコレステロールエステル：構造、存在、物性、機能」であった。

LIPID SNIPPETSは、AOCS脂質登録集(<http://lipidlibrary.aocs.org/>)から選ばれた内容の特集しているinformコラムである。

図1に示したコレステロールの化学構造式の名称は、コレスト-5-エン-3β-オールであり、動物組織において最も豊富なステロールとして知られた多環式化合物群の一員である。コレステロールは、その生合成起源と過程からポリイソプレノイド、またはテルペンの3量体という観点からトリテルペン、と述べることも出来る。CholesterolのChole-は胆汁に関する連結形で、胆汁のステロール（炭素数27以上で水酸基をもつステロイド）という意味である。

コレステロールは、語源にあるように、1770年、胆石の構成成分として最初に発見された。その後、フランスの脂質化学者シェヴルールが、1815年に動物油脂からコレステロールを単離した。化学構造は、ドイツの化学者ハインリヒ・ウィーランドによって完全に確定された。彼は、その業績に対して1927年にノーベル化学賞を受けた。彼は、コレステロールの研究とその代謝に対して多くの栄誉を受けた最初の人であった。

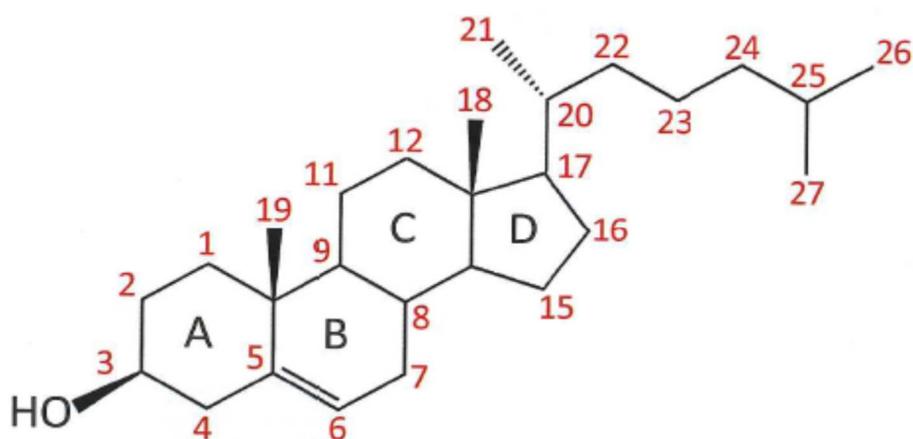


図1 コレスト-5-エン-3β-オール  
236・INFORM 2015年4月、Vol. 26(4)より引用

コレステロールは、炭素17位(C17位)にイソオクチル（イソ-C8）側鎖を持つ四環状シクロペンタン(a)フェナンスレン（3個のベンゼン環が結合した多環芳香族炭化水素）構造からなっている。4個の環(A、B、C、D)は、トランス配座（直線型；原子団が反対側である）の環状接合を持ち、側鎖と2個のメチル基（C18位とC19位）は、β立体化学配座（C3の水酸基でも同様である）を持ち、水平面の環に上向きの角度である（ヒドロキシ基 (-OH) エカ

トリアル方向に向いている)。C5位とC6位の間に二重結合がある。それゆえ、分子は、柔軟な後頭部を持つ硬直な平面状四環核を持つ。1959年にフィーザーとフィーザーによって第一と、1989年にIUPAC-IUB（国際純正および応用化学連合-国際生化学連合）による第二に述べられたものを利用した二つの認定された番号方式がある；第一、が多くの現在の研究者によって好まれる。

コレステロールは、通常、生体膜と脂質代謝で重要な構造的役割を持つ。コレステロールは胆汁酸、ビタミンD、ステロイドホルモン（グルココルチコイド、エストロゲン、黄体ホルモン、アルドロステロン）の生合成の前駆体である。さらに、コレステロールは、中枢神経系の発達と作用に寄与する。そして、それは、シグナル伝達と精子発達において主要な機能を持つ。それは特異的生体膜タンパク質あるいはプロテオリピド（“ヘッジホッグタンパク質”：脂質タンパク質複合体で形態形成を制御するタンパク質ファミリー）との共有結合として見出され、そしてそれは胚発生に不可欠な機能を持つ。しかしながら、血漿コレステロール量が、アテローム（粥状硬化）発生の主な主要因子に成り得ることから、メディア報道は、多くの人々に‘コレステロール恐怖症’と名付けられる何かを作ってきた。

コレステロールは、全ての動物組織（そしてある種の菌類）の広範に分布する成分であり、コレステロールの多くは、生体膜に局在する、しかしそれは、均一には分布されていない。非エステル化コレステロールの最高割合のある場所は、細胞膜中であり（膜中脂質の約30-50%あるいは細胞中のコレステロールの60-80%）、一方、オルガネラのミトコンドリアと小胞体は、非常にコレステロール量が低く、そしてゴルジは、その中間の量を含んでいる。コレステロールは、初期エンドソーム（エンドサイトーシスによって細胞内へと取り込まれた様々な物質の選別・分解・再利用などを制御するオルガネラの総称である）と、リサイクリングエンドソーム（核近傍にあり輸送されたのち、細胞膜へと戻され再利用される）中にも豊富であるが、後期エンドソーム中にはない。脳は、いかなる他の臓器よりもコレステロールを多く含む。それは、ヒトの体の全ての遊離コレステロールの約四分の一を含む。血液中の全ての有機化合物に関し、グルコースのみが、コレステロールより高いモル濃度で存在する。コレステロールは、遊離型で産生されて長鎖脂肪酸でエステル化される（コレステロールエステル）、そして血漿リポタンパク質に含まれ動物組織中の他の組織と共有結合や、非共有結合して存在する。植物では、構造的に関連した“フィトステロール”（植物ステロール）の混合物が、微量成分として存在するだけという傾向がある。しかしながら、例外がある。それは、ある植物ホルモンの前駆体としてそれらが微量であるにもかかわらず重要である。

通常、動物は、自らのコレステロールの必要量の大部分を合成する。そして、動物は、自らの食餌のはっきりと認識できる量を消化と吸収もできる。一方、昆虫類、甲殻類、ある種の軟体動物を含む多くの無脊椎動物は、コレステロールの合成ができない。そして、食餌からそれを受け取らなくてはならない。けれどもある種の無脊椎動物は、 $\beta$ -シトステロールからコレステロールのように、コレステロールを植物コレステロールに変換できる。イセエビは、必須の性ホルモン産生のため外因性コレステロールを獲得しなくてはならない。同様に、それは外因性資源から太古の線虫、エレガンス線虫に供給されなくてはならない。それは、膜構造で主な役割を果たしているようには見えない。しかし、むしろ、制御されて発達したある種の不明確なシグナル伝達機能を司っている。完全にコレステロールを欠損している原

核生物は、真核生物宿主からコレステロールを獲得するわずかな種から別れて存在している。

コレステロールの主な機能は、特にホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンのようなリン脂質、それらの複合脂質成分との相互反応による膜流動性を調節することであると一般に信じられている。両親媒性分子としてのコレステロールは、二重層の約半分に架橋し、脂質二重層のリン脂質間に挿入することができる。この三次元構造において、外葉（外膜）と内葉（内膜）で反応できるコレステロールは、本質的に水平板状分子である。四環環状構造は、コンパクトで非常に強固である。さらに、水酸基の位置が、膜二重層の分子配向を容易にする。一方、水酸基の位置が、別の脂質成分との相互反応を最大にするように見える（図2.）

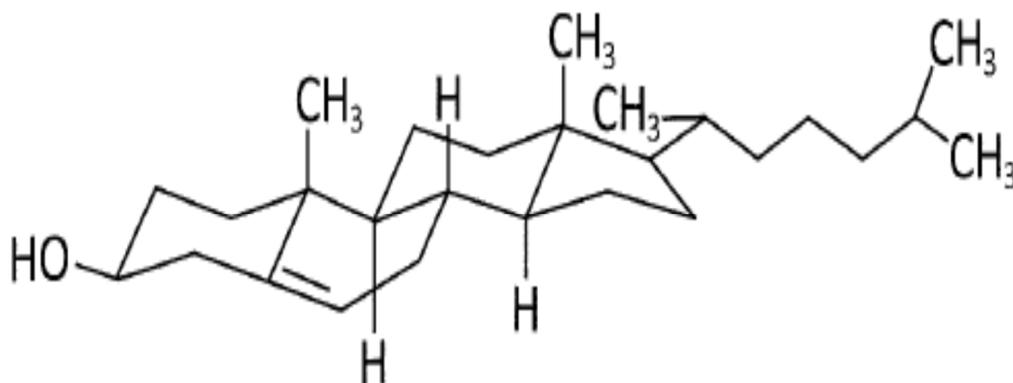


図2. コレステロールの四環環状構造

236・INFORM 2015年4月、Vol. 26(4)より引用

コレステロール核の $\alpha$ -面（下向き）は、“平坦”であり、それらの10番目のメチレン基の方に至るリン脂質の飽和脂肪酸鎖と良好な連絡をすることが出来る； $\beta$ -面（上向き）はC10位とC13位からのメチル基の突出部によって“凹凸”に作られる。

相互反応は、コレステロールの水酸基の水素結合から、特に、スフィンゴミエリン、リン脂質の頭部極性基と界面領域への関与を持つファンデルワールス力と疎水力を主に介している。細胞膜に挿入されたコレステロールは、頭部極性基の流動性を増すようにした膜リン脂質近くのイオン性ホスファチジルコリン極性基間の静電的相互反応をも遮断するであろう。実際に、コレステロールは、スフィンゴミエリンの飽和脂肪酸鎖とホスファチジルコリンのより小さい範囲と共に化学量論的複合体を形成する証拠がある。

成熟細胞系とコレステロール生合成の特異的阻害に関する実験では、コレステロールのC3位のエクアトリアル（椅子型の方向に沿って出ている置換基； $\_/\_$ ）水酸基は、哺乳類細胞の成長に必須であることが示された。 $\Delta 5$ 位の二重結合は、分子が水平板状構造を取ることとを確実にする。そしてこの特徴は、柔軟なイソ-オクチル側鎖であると同様に、細胞成長に必須であることも表す。C18位メチル基は、ステロールの正確な方向にとって決定的である。一方、植物ステロールは、哺乳類細胞内の膜のバルク特性の多くを保持してコレステロールを代替できることを示している。コレステロールは別の目的に必須である。

コレステロールの欠乏において、不飽和脂質から構成された膜は、無秩序な脂質鎖の相当程度で特徴付けられる液体状態である。例えば、それは無秩序液体相を構成する。コレステロールの機能は、秩序液体相の形成を誘導する。膜の秩序度（接着と充填）を増すためであ

る。対照的に、それは、より飽和脂質で構成される二重層を与える。それは、その他の点では、より流動性の固体ゲル状態になる。それゆえ、コレステロールは、実質的温度範囲とステロール濃度を超える秩序液体相を促進し安定化することも出来る。さらに、膜中の高コレステロール濃度は、溶質にそれらの受動的透過性を減らす。これらの効果は、膜脂質の組成、機構、機能の微調整を可能にする。

コレステロールは、膜の一葉（一層）構造とそれらの自由体積分布、多くの膜たん白質の活性を制御するさらに密接なたん白質-コレステロール相互反応を可能にする因子にも重要な役割を持つ。ある種の膜たん白質は、細胞のコレステロール恒常性維持あるいは輸送に関与している。そして“ステロール感知領域”と呼ばれる保存部位を含む。さらに、コレステロールは、ラフトとして知られている膜の部分領域の形成でスフィンゴ脂質と明らかで必須な結合を作る。コレステロール合成とリン脂質合成、特に、スフィンゴミエリンは、膜構築と機能の要求を満足させるため協調的に制御される。セラミドとコレステロールの相互反応は、皮膚バリア機能に必須である。

別の脂質よりも、コレステロールは、二重層の両葉（外膜と内膜）間をすばやく反転できる。そして特定の生化学的膜のコレステロールのトランス型（直線型）二重層分布は不明である。一方、特定のモデルは、コレステロールが外葉にあると提案する。例えば、別の研究では最高濃度ステロールは、ヒト赤血球の内葉であることを示している。この事実は、コレステロールが膜の負（内側）曲率の促進に重要であり、そしてエキソサイトーシス（細胞外排出）工程のような膜融合に関する輸送に意味のある因子になるであろう。

コレステロールは、膜のある一定のたん白質、特にGたん白質結合受容体とさらに密接な相互反応を持つ証拠が増えている。例えば、それは $\beta$ -2 アドレナリン性受容体、ロドプシン、(Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATP アーゼ（アデノシン三リン酸分解酵素）の安定性と機能に対し必須である。

コレステロールの側鎖切断は、多様なステロイドホルモンを生産する全ての哺乳類の組織のステロイド合成プロセスにおける最初の反応である。この反応は、コレステロール側鎖切断酵素：CYP11A1によるコレステロールモノオキシゲナーゼ作用である。CYPは、シトクロームP450（Cytochrome P450）で水酸化酵素ファミリーに属し、小胞体ステロイドホルモン生合成と脂肪酸代謝を触媒し、ヒトでは、57種の遺伝子がある。C20位とC22位の側鎖を切断し、コレステロールをプレグネノロンの転換に触媒作用を及ぼすミトコンドリア酵素である。プレグネノロンは、内在性ステロイドホルモンである。それは、プロゲステロン、ミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、アンドロゲン、エストロゲンの前駆体である。プレグネノロンは、リガンドとしてDNAのプロモーター領域に結合し、CYP1~CYP4の転写を亢進し、これらの酵素を誘導する。CYP4ファミリーは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\alpha$ （Peroxisome Proliferated-Activated Receptor  $\alpha$ 、PPAR $\alpha$ ）を活性化して高度不飽和脂肪酸を代謝する。

プレグネノロンは、各種の酵素誘導を行い、ステロイド生成にかかわるプロホルモンであり、体内であらゆるホルモンに変換されるプロホルモンである。

## 2. コレステロール神話の崩壊序曲

コレステロールの取り過ぎは健康に悪いということが一般の人に広められたのは、50年

以上前の 1960 年代である。そのころより、我が国では食事が西洋風に変わりはじめ、必然的に動物性脂肪の摂取が増加するようになった。それに伴い、栄養学者の中から動物性脂肪の摂取は、コレステロールの摂取にも注意する必要があるとのまことしやかな情報が発信された。この情報が真実味を帯びて一般の人に広まった。その結果、脂身の肉、コレステロールを多く含む卵などに注意するようになった。

その後、一般家庭でも脂身の多い豚肉が避けられ、油の少ない鶏肉がヘルシーであると思われるようになった。また、したり顔で油の多いトンカツやサーロインステーキやバターなどはコレステロールが増えるから健康によくないと話題に上るようになった。

この認識が誤りであることを示すために、まず、食事性の卵摂取が体内のコレステロール量に与える臨床報告を紹介する。

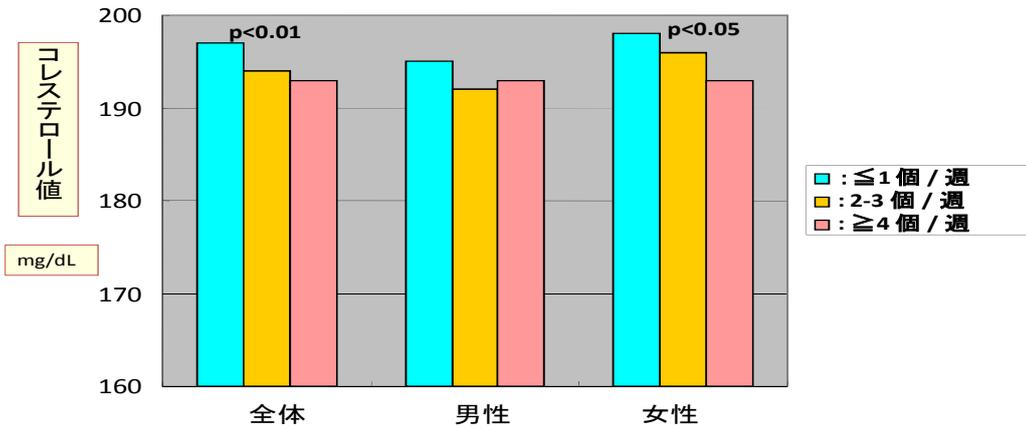
アメリカで実施された、National Health and Nutritional Examination Survey: NHANES<sup>2)</sup>、はアメリカ保健省(U.S Department Health and Human Service's)の機関である National Center for Health Statistics (NCHS) が、実施しているものである。詳細な面接調査と包括的な調査を行い、アメリカ国民の総合的な栄養状態をモニターすることを目的としている。1990 年に法制化されたアメリカ栄養モニタリングおよび関係研究に関する法律(The National Nutrition Monitoring and Related Research Act)によって、農務省 (U.S. Department of Agriculture: USDA) が、行っている個人別食物摂取継続調査 (Continuing Survey of Food Intakes by Individuals: CSF II) と NHANES は、アメリカ栄養モニタリングおよび関連研究 (National Nutrition Monitoring and Related Research Program: NNMRRP) の調査として、一貫した包括モニタリングシステムに強化された。1988-1994 年に行われた第 3 回目の調査 (NHANES III) では、生後 2 ヶ月以上の施設に入所していないアメリカ人 34,000 人を対象として調査が行われた。調査項目は、食事状況あるいは栄養状態のみならず、心身の健康状態あるいは疾病、保健サービスへのアクセス等について、広範な情報が収集された。食事調査としては、24 時間思い出し法が用いられ、それを補完するために定性的な食物摂取頻度調査が併せて行われた。詳細はホームページ (<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>) を参照のこと<sup>3)</sup>。

結果は、下図に示すように、卵の摂取頻度 (摂取量) の多い群 (週 4 個以上) では、週 2 - 3 個の群、1 個以下の群よりむしろ血清コレステロール値が低かった。本調査報告の著者は「卵の摂取は、アメリカ人の食事に重要な栄養的寄与をしており、総血清コレステロール値の上昇には寄与していない」と述べている。本結果に対する日本脂質栄養学会のコメントは、「総血清コレステロール値の高い人は、日常的に卵の摂取を控えているかもしれない。しかし、卵の摂取が総血清コレステロール値を上げているとする根拠は見られない」と述べている<sup>4)</sup>。

卵の摂取頻度と血清コレステロール(TC)値の関係

- US National Health & Nutrition Survey (1984-1994) -

27,378名の調査結果。 Song WOら(2000) Am Coll Nutr 19: 556S-562S

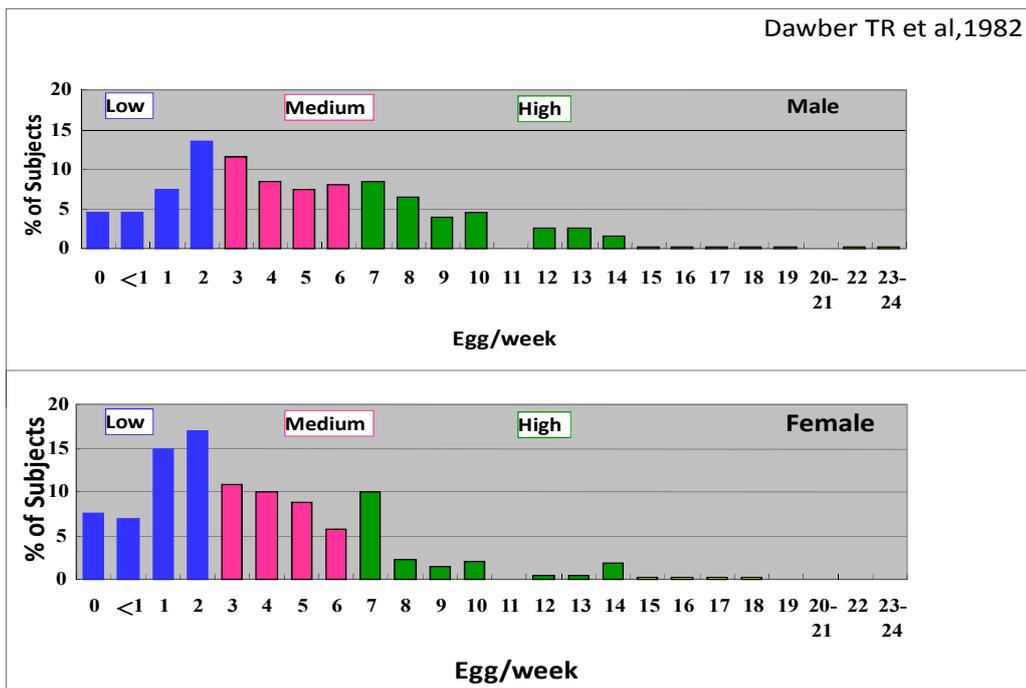


卵を多く食べるヒトは、むしろコレステロール値が低い！  
 国の指針も昨年変わった(300→750mg/日)！

日本脂質栄養学会の許可を得て転載、心疾患予防、p5、学会センター関西(2002)より引用

次いで、フラミンガム研究の卵摂取量(コレステロール摂取量)の3群の臨床報告がある。フラミンガム研究は、心血管合併症増加への対応を検討するため、アメリカ公衆衛生局のNational Heart Instituteが、住民28000人の町、フラミンガム市(Massachusetts州)において大規模前向き研究を企画し、その開始を決定した。研究目的はアメリカ式都市生活者の心血管合併症に先行する因子と、その自然歴を検討するためのものであった。冠動脈疾患のような慢性疾患発症の縦断調査では、種々の変数の影響を検討するには多変量解析などが応用された。卵摂取個数/週の2個以下を少量群、3~6個を中量群、7個以上を多量群と群別し男女別に卵摂取量の3群と血清コレステロール値を測定した。

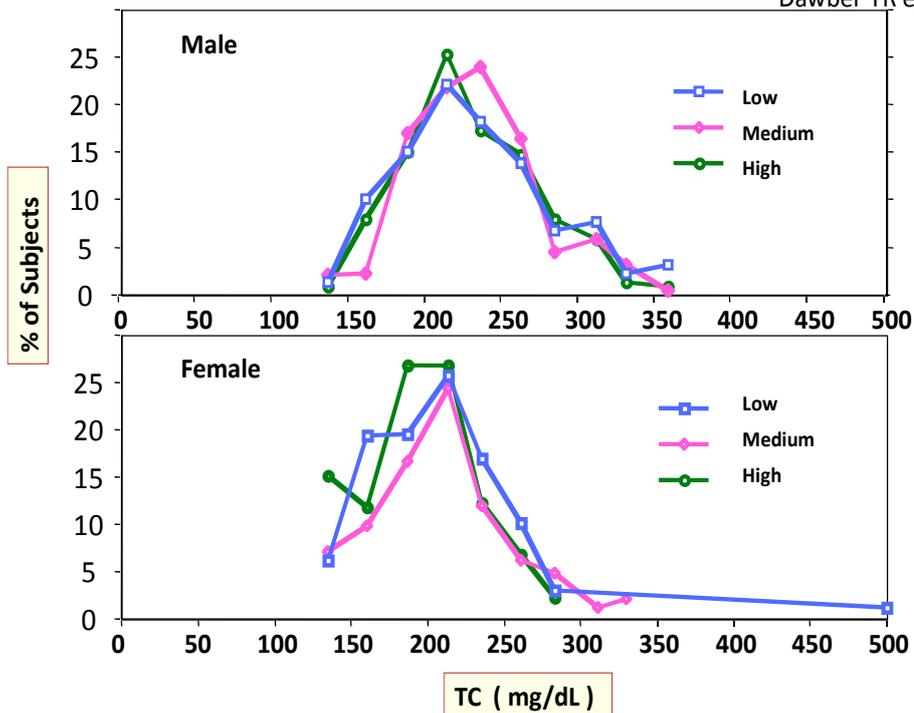
Three Groups of Egg Consumption in the Framingham Diet Study



日本脂質栄養学会の許可を得て転載、心疾患予防、p5、学会センター関西(2002)より引用

Egg Intake Does Not Change TC Profiles-Framingham Diet Study, 1982

Dawber TR et al, 1982



日本脂質栄養学会の許可を得て転載、心疾患予防、p6、学会センター関西(2002)より引用

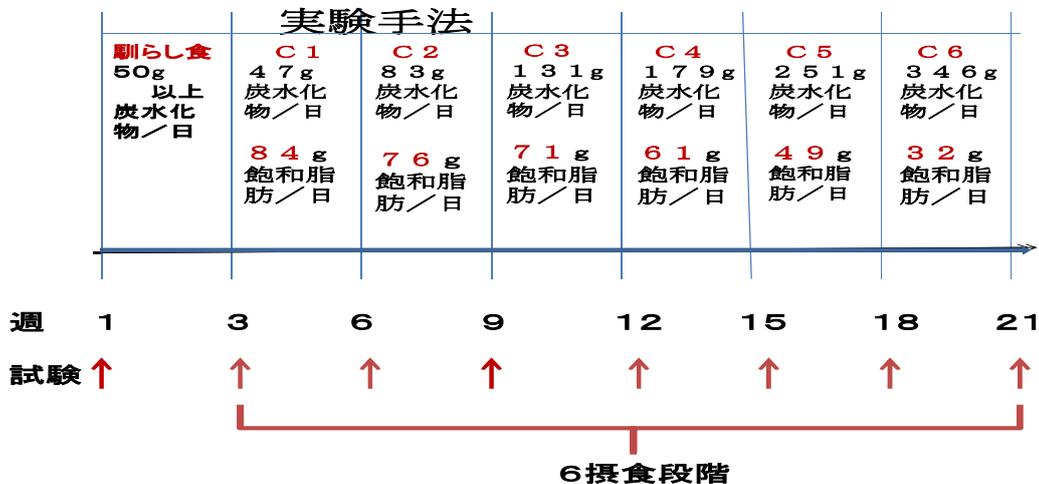
結果は、上図に示したように、フラミンガム研究は 1957 年からアメリカフラミンガム市における 912 人の卵摂取量、コレステロール摂取量と総血清コレステロール値との相関を求める臨床試験を開始した。1982 年、Dawbert TR らは、卵摂取量、コレステロール摂取量も長期的 25 年間にわたって総血清コレステロール値に反映されていないことを報告した<sup>5)</sup>。

2015 年、アメリカ政府の食生活指針諮問委員会は、摂り過ぎると健康によくないとしてきた食品のコレステロールについて「過剰摂取を心配する必要はない」とする報告書をまとめた。アメリカ政府は、年内中に食生活指針を改定するが、300mg/日以下という摂取量の目安が撤廃される可能性がある。これまで、政府の食生活指針は、卵やエビなどコレステロールが多いものを食べ過ぎると血中のコレステロールが増加して動脈硬化を引き起こし、心筋梗塞や脳卒中などの疾病につながるとされてきた。しかし、アメリカ保健福祉省と USDA の食生活指針諮問委員会が、コレステロール摂取量と血中のコレステロールの関係を調査したところ、両者の関連性を示す証拠はなかったという。我が国では厚生労働省が 2014 年 3 月にまとめた食事摂取基準の 2015 年版から、生活習慣病予防のためのコレステロール摂取の目標量を廃止している<sup>6)</sup>。

こうした背景は、研究当初の欧米の検査結果の杜撰さ、統計学的な初歩的ミスと、恣意的評価と非常に質の低い短期的動物実験を、十分な科学的検証なしに受け入れたせいである。その例として、栄養学者は、血液中の LDL (「悪玉」) コレステロール値を増やすその性質から飽和脂肪に長く悪い情報を流してきた。初期の疫学的研究は、心臓病リスクと飽和脂肪摂取量を関連付けた。これらのことが、当初のコレステロール排斥運動につながったのではないかと思われる。特に、この時期からコレステロール低下薬の販売が増加し、医薬品の販売利権と連動したのではないかと考えられる。また、高齢化に伴い認知症が増える状況が危惧され、その原因に低コレステロールも関与しているのではないかとの見方も出始めたこと

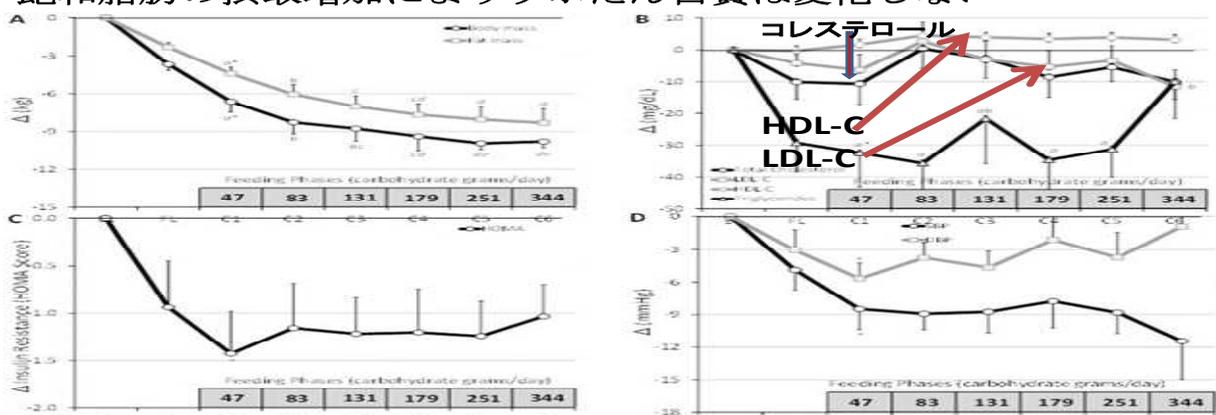
も関係している。

その後、アメリカの飽和脂肪酸の上限摂取量 35g の 3 倍以上の摂取量にも関わらず、下図に示したごとく、21 週後も総コレステロール、HDL、LDL は変化せず、コレステロールは食事では変わらないことが報告された<sup>7)</sup>。しかし、同時に LDL 代謝に遺伝的欠損のある家族性高コレステロール血症の人は、治療が必要であることが明確化された。



PLoS One 9 : e113605 (2014)より引用改変

### 飽和脂肪の摂取増加によりリポたん白質は変化しない



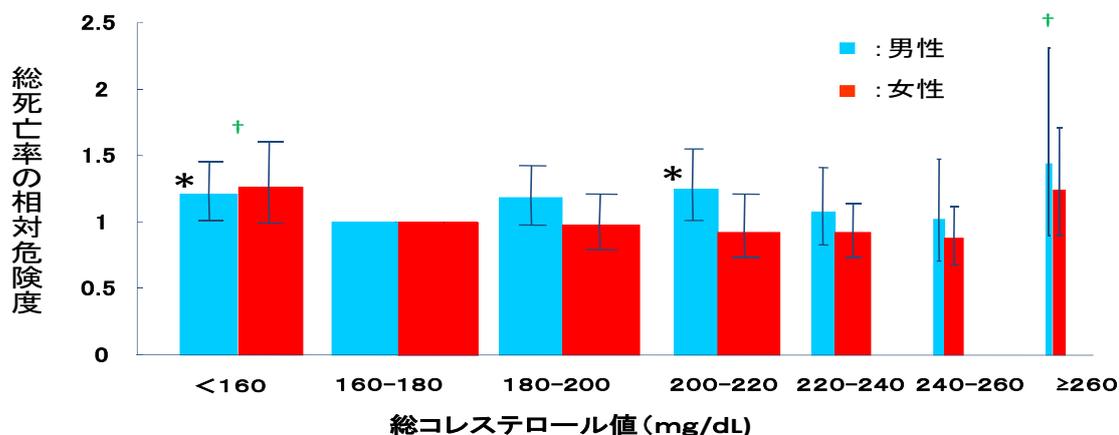
超低炭水化物食とその後に3週毎に6連続増加食 (C1→C2→C3→C4→C5→C6) で漸次増加炭水化物に切り替えられた被験者16名の基準食からの累積的な変化。  
**(A)** 二重エネルギーX線吸光度法による体重 (黒線) と脂肪量 (灰色線) :  $\Delta(\text{kg})$ 、  
**(B)** 空腹時のリポ蛋白質、上からHDL-C、LDL-C、総コレステロール、トリグリセリド :  $\Delta(\text{mg/gL})$ 、  
**(C)** インスリン抵抗性 :  $\Delta(\text{HOMA指数})$ 、  
**(D)** 血圧 : 上 ; 収縮期血圧、

PLoS One 9 : e113605 (2014)より引用改変

一般の日本人は、コレステロールが下図に示すように、180 から 260 の範囲にあり、その範囲内では総死亡率に対する相対危険率が男女とも有意な差がない。しかし、160 以下では癌による死亡率が上昇する。癌の進展の結果として悪液質になり総血清コレステロール値が低下した可能性が論議されている。脳は他の組織に比べコレステロール含量が高いが、脳のコレステロールは脳内で合成されている。この慢性的な合成酵素の阻害による影響と認知症の発症は十分に評価されていない。

男性では総血清コレステロール値が高い群ほど癌死亡率、総死亡率が低かった。女性も同様の傾向が認められた。肥満や高総血清コレステロール値は従来言われているほど生命に対して危険なものではなく、かえって痩せや低コレステロール血症が生命については危険因子である。総血清コレステロール値の高い群が各種疾患死亡率も低く、長寿である。

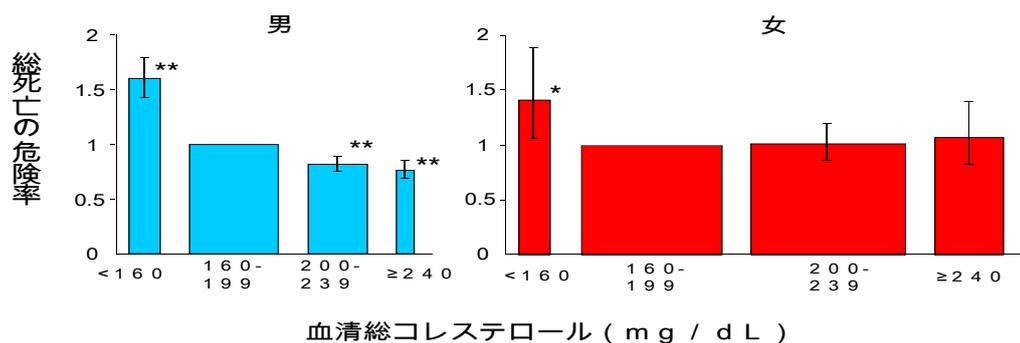
2015年5月、メタボの検診の中にもコレステロールが組み込まれ、一定値を超えると受診者の所属している健康保険組合にペナルティーが課せられるという罰則もあり、この問題の政治決着までには当分続く様相を呈しているように見受けられる。



### コレステロールと総死亡率の関係

NIPPON DATA 80より。30歳以上の男女 9,216名を17.3年間追跡。\*: 160-180の群と比べ有意差あり。  
†: 男女合わせた場合、有意差あり。

オレオサイエンス 8:429-436(2006)<sup>8)</sup> より引用



### コレステロール値と総死亡率のメタ分析

1995年以降に発表された日本人5,000人以上を含む論文で、メタ分析の行えるもの5報を利用した。対象者延べ173,539名。カラムの幅は人数に比例。  
\*: p=0.02、\*\*: p<0.0001

オレオサイエンス 8:429-436(2006)<sup>8)</sup> より引用

### 3. コレステロールに善玉、悪玉の名称は適切か

コレステロールというと、人々は直ぐに不健康の代名詞であると感じる程に一般化している。しかし、コレステロールは、細胞、組織、臓器と人体を維持するためには絶対に必要な成分である。生命の最小単位の細胞の表面を覆っている細胞膜の脂質二重膜は、コレステロールを主成分として構築されている。脳などの中枢神経系の発達には、コレステロールの存在が極めて重要とされている。

個々の細胞にまでコレステロールを送達するため肝臓で生成され、使用済みコレステロールを肝臓に逆転送して回収するたん白質を「リポたん白質」と呼んでいる。肝臓から各組織にコレステロールを渡す機能を有するリポたん白質は、トリアシルグリセロール(TG)が多い

ため「低比重リポたん白質(Low-Density Lipoprotein:LDL)」と呼ばれ、各組織から肝臓にコレステロールを戻す機能を担っているリポたん白質は、コレステロールが多いため「高比重リポたん白質(High-Density Lipoprotein:HDL)」と呼ばれる。しばしば、LDL に結合したコレステロールの LDL コレステロールが「悪玉」、HDL に結合したコレステロールの HDL コレステロールが「善玉」、と表現されるのはその機能に由来している。LDL が多すぎると組織にコレステロールが、過剰供給され吸収しきれなかった脂質が血管壁に付着するトラブルを起こし、HDL が多すぎると余剰な脂質を肝臓に回収する効果が高まり血中のコレステロールが減少する。

体に必須のエネルギー源の TG やコレステロールを細胞に運搬するのが LDL であり、使用済みコレステロールを回収するのが HDL であり、いずれも体に必要な物質であり、機能上に善悪はない。生命の生存からは LDL は善であるとも考えられる。

しかし、1950 年代にカリフォルニア大学の Gorman J らによる、心臓疾患を発症した患者は LDL の血中量が顕著に高く、HDL 値は低かったと報告した<sup>9)</sup>。この報告により世界的に HDL を増やしてコレステロールを低下させる方法が、循環器系疾患リスクを下げることに有効であろうという理論が構築された。その潮流が、LDL は「悪」、HDL は「善」、との呼称が定着し、現在に至っても一般的に使われ続けられている<sup>10)</sup>。

1970 年代にコレステロール低下剤が開発されて以来、製薬企業は莫大な開発費用をかけてコレステロール低下剤を開発してきた。このような努力にもかかわらず、心疾患を防止する効果を明確に示す医薬品は、現在まで開発されていない<sup>10)</sup>。事実、アメリカでは脂肪摂取量の低下が、心臓病の改善に繋がらなかった。そのため相変わらずアスピリン消費大国である。コレステロール代謝改善薬の有効性の翳りは、HDL 上昇薬の副作用による臨床実験の全面停止や、LDL 低下薬の長期服用者に診られる副作用報告の問題がある。2011 年に *Scientific American* に「コレステロールの難問：HDL と LDL 濃度を変えることで必ずしも心臓病や脳卒中リスクを変更しない。」<sup>11)</sup> と発表された。開発されたスタチン系医薬品を服用することで HDL と LDL の値は、変化が見られるが、このようにコレステロールを下げるのが心疾患の発症予防に有効か、明確なデータが見られない。このことについても 2008 年に *Bloomberg Businessweek*<sup>12)</sup> に「コレステロール低下薬で大論争「効果は薄い」と製薬会社を非難する声上がる」、というコレステロール代謝改善薬の薬剤開発が競う状況にもかかわらず、うまくいっていない現状が示されている

さらに、2016 年 *Nature*<sup>13)</sup> に「製薬会社は、何百万ドルも HDL コレステロールを上げる薬の追求に注ぎ込みました。現在のところ、何も心臓を保護することが示されませんでした。」、という表題の論文が公開された。

2016 年に『HDL コレステロールは本当に善玉か』と問う Heidi Ledford の「‘良い’コレステロールの突然変異は、心臓病と関連する——HDL コレステロールの高水準が心臓の危険を減らすという考えに、遺伝子の研究は、打撃を加える。」という論文が発表された (*Nature News & Comments*)<sup>14)</sup>。即ち、「HDL コレステロール値を上昇させれば心疾患のリスクを低減できる」、という考えに反する遺伝学的研究結果が報告されたのである。

マウスでは、肝臓やステロイド産生器官への HDL コレステロール輸送に、スカベンジャー受容体クラス B タイプ I (SR-BI) が不可欠であり、HDL の高い個体でも、動脈硬化のリ

スクは上昇する。HDL の高い個体でも SR-BI に変異が見られる場合には、疾患リスクの低下に意味がない。SR-BI ノックアウトマウスでは、HDL コレステロール値の上昇は、アテローム性動脈硬化の促進と関連している。しかし、マウスでは LDL が低いことから、ヒトの代謝における SR-BI の役割はヒトも同様かは、明らかにされていない。

SR-B1 (scavenger receptor class B type 1) は、スカベンジャー受容体の一種で、遺伝子が同定されている。SR-B1 は、HDL 受容体として機能して、肝臓や副腎で、HDL などのリポタン白質から、コレステロールエステルを細胞内に運ぶ働きをしていると、考えられている。そのため、肝臓での HDL 取り込みに重要な働きを担っている。

2011 年に「ヒトにおけるスカベンジャー受容体 BI(SR-B1) の遺伝子変異」が発表され、ヒトの代謝における SR-B1 の HDL 取り込みにおける重要性が確認された<sup>15)</sup>。

今回、2016 年、*Science* に Paolo Zanoni らは「SR-BI のまれな遺伝子変化は、HDL コレステロールを上げて、冠状動脈性心臓病の危険性を増す」<sup>16)</sup> と、ヒトにおいても SR-B1 の遺伝子変化は、HDL の高いヒトでも疾患リスクの低下につながらないことを発表した。HDL の高いヒト 852 人と HDL の低いヒト 1,156 人のゲノムを比較することで、人体の SR-B1 に変異を生じる遺伝子(SR-BI をコード化している SCARB1 で、ロイシンがプロリン 376(P376L) に替わっている) を特定した。この遺伝子を持つヒトでは、HDL が高いにも関わらず、心疾患のリスクが上昇することを見出した。この発見は、従来からの HDL が高ければ心疾患の防止になるとの見方が、必ずしも妥当な考えではないことを示唆していると思われる。

この様な研究経緯の発展から観てコレステロールに善玉、悪玉の名称は適切かという問いを持ちつつ、HDL を単純に『善玉』あるいは「良いコレステロール」という表現に危惧を感じている。

## 参考文献

- 1) *INFORM* 26 236 2015 年 4 月、
  - 2) Song WO et.al. *Am Coll Nutr* 19:556S-562S(2000)
  - 3) 栄養関連用語集より [http://www0.nih.go.jp/eiken/nns/yougo/h\\_04.html](http://www0.nih.go.jp/eiken/nns/yougo/h_04.html)
  - 4) 日本脂質栄養学会監修、心疾患予防、p4、学会センター関西(2002)
  - 5) Dawbert TR ら *AM J Clin Nutr* 36:617-625(1982)
  - 6) 読売新聞 2015 年 2 月 23 日 4 版
  - 7) Volk BM et al. *PLoS One* 9: e113605 (2014)
  - 8) 浜崎智仁、糸村美保 *オレオサイエンス* 8:429-436(2006)
  - 9) [http://www.nutri-facts.org/en\\_US/news/a-hundred-year-history-of-cholesterol.html](http://www.nutri-facts.org/en_US/news/a-hundred-year-history-of-cholesterol.html)
  - 10) CURUIO ライフサイエンス 2016 年 3 月 12 日
  - 11) Francie Diep *Scientific American* 305:9 November 1, 2011
  - 12) John Carey *Bloomberg Businessweek* 2008 年 1 月 28 日 (月)
  - 13) Heidi Ledford & Sara Reardon. *Nature News* (16 March 2016) | doi:10.1038/nature.2016.19584.
  - 14) *Nature* ダイジェスト Vol. 13 No. 5 | doi: 10.1038/ndigest.2016.160504
- 原文 : *Nature* (2016-03-10) | doi: 10.1038/nature.2016.19543
- 15) Vergeer M et.al. *Engl J Med* 364:136-145(2011)
  - 16) Zanoni P et.al. *Science* 351, Issue 6278, 1166-1171(11 Mar 2016)

## ■ 新会員紹介

渡辺 嘉

(地方独立行政法人 大阪市立工業研究所)

これまで多くの油脂産業企業の皆様からのご依頼を頂戴し、微生物由来の油脂加水分解酵素（リパーゼ）を活用した油脂加工法の共同開発に携わって参りました。こちらは言わば当研究所の伝統的なテーマでもあり、未だ微生物リパーゼを研究しているのかと先生方からお叱りを受けることもしばしばですが、古きを護るのもまた一つの道と信じて新しい道を模索しながら続けております。油脂加工品の市場価格が高いとは言えない中、化学触媒に比べると高価な生体触媒を用いるメリットや生体触媒だからこそ達成できる点を打ち出すのに注力しています。

主に高度不飽和脂肪酸その他の機能性脂質の純度向上、食品用乳化剤であるモノアシलगリセロールの酵素合成、廃油や油脂加工工程副産物からのバイオディーゼル製造などに取り組んでまいりましたが、製造現場から得られる加工対象物質は、ターゲットとする機能性物質以外の化合物を多く含む混合物であり、決して純品からの単純なモデル反応が適用できない点で難易度が高く、途中で挫折した辛い思い出のある油脂も多くあります。また、最近ではリパーゼを用いた脂質構造分析法も提案しています。今後も産業工程として何か魅力的なものを提案できればと願って挑戦して参る所存です。どうぞよろしくご願ひ申し上げます。



## ■ 会告

### ●2016年度 年会シンポジウム

依頼講演2件が決定いたしましたので、ご紹介いたします。正式なプログラムについては、後日、学会ホームページや「オレオサイエンス」誌をご覧ください。

#### 【依頼講演1】

「MCPD 脂肪酸エステルの分解・吸収性の推定」

(大阪市立工業研究所<sup>1</sup>・植田製油株式会社<sup>2</sup>・近畿大学理工学部<sup>3</sup>)

○渡辺 嘉氏<sup>1</sup>・風直樹氏<sup>2</sup>・佐藤博文氏<sup>1</sup>・室田佳恵子氏<sup>3</sup>

#### 【依頼講演2】

「Nutting パラメーターを用いた化粧品の使用感触定量化の新しい試み」

(資生堂グローバルイノベーションセンター)

○中村 綾野氏

### ●2016年度 オレオマテリアル部会（関東支部）セミナー

#### 『バイオマテリアル研究の最前線 ～再生医療から3Dプリンターまで～』

オレマテリアル部会では各種のセミナーやシンポジウムを開催して、油化学関連分野における機能性素材・材料の創製や応用に関わる研究開発について、意見交換や情報提供を行っております。

本年は、今話題となっているバイオマテリアルに焦点を当て、産学多方面から著名な方々をお招きし、ご講演いただく予定です。正式な詳細は、次号にて告知いたします。

日時：11/10（木）13:30-17:00

場所：東京理科大学神楽坂キャンパス1号館17階記念講堂

1.（仮内容）バイオマテリアルを活用した医療の最前線について

横浜市立大学大学院医学研究科 臓器再生医学 准教授 村田 聡一郎 先生

2. 最新の動物を用いない皮膚評価代替試験法について

株式会社ニコダームリサーチ 京谷 大毅 先生

3.（仮内容）資生堂の毛髪再生医療について

(株)資生堂 ライサイエンス研究センター 相馬 勤 先生

4.（仮内容）3dプリンターのバイオマテリアル分野への活用

(株)キーエンス 塩崎 暁 先生

## ■ 編集後記

梅雨明けも間近になりましたが、皆様お元気にお過ごしでしょうか。

さて、本号ではオレオマテリアル部会の部会長、副部会長より年度初めのご挨拶を、日比野様よりコレステロールの構造と機能に関する、国内外の非常に興味深い最新研究事例を執筆いただきました。さらに新部会員の渡辺様にも御紹介いただき、盛りだくさんの内容となっております。会告にもございましたが、9月には年会シンポジウム、11月には部会（関東）セミナーが予定されております。年会シンポジウムでは新会員の渡辺様の依頼講演もありますね。どちらも部会メンバーの多くが一堂に会する貴重な機会ですので、楽しみにしております。

最後に本メールマガジンは皆様からの御協力により継続できております。「部会員の広場」、「随想」、「ちょっといい話」、「研究室紹介」、「企業製品開発のこぼれ話」、「研究レポート」、「研究論文紹介（短文解説）」、「自己紹介」など、皆様からの積極的なご寄稿をお待ちしております。

これから本格的な夏を迎えますが、お体には気をつけてお過ごし下さい。

（新倉）

**メルマガへのご寄稿大歓迎！ 次号（第41号）は28年11月配信予定です。**

---

なお、本メールマガジンに掲載されている内容は、必ずしも本部会の意見や見解を代表するものではありません。

※本誌に関するご意見・ご要望はこちらまで：  
[motonari\\_mizuta@nof.co.jp](mailto:motonari_mizuta@nof.co.jp)（水田）  
[kei-ichi\\_maruyama@nof.co.jp](mailto:kei-ichi_maruyama@nof.co.jp)（円山）  
[ni-kura@lion.co.jp](mailto:ni-kura@lion.co.jp)（新倉）

H28年度メルマガ編集担当幹事：水田元就（日油(株)）、円山圭一（日油(株)）、新倉史也（ライオン(株)）

©2016 Oleomaterial Division of Japan Oil Chemists' Society

本号掲載の著作物の無断転載・複製を禁ず