



肝臓における脂肪合成を 調節するメカニズムを解明

－ 脂肪肝の予防、治療への新しい提言 －

発表者

和歌山県立医科大学	医学部	解剖学第1講座	<u>金井克光</u>	伊藤隆雄
和歌山県立医科大学	医学部	内科学第4講座	尾崎雄一	

概要

- エストロゲンは肝臓の脂肪合成を減少させる
- 胃酸を分泌する細胞は、血液中の脂肪をエネルギー源として胃酸を分泌するとともに、エストロゲンを作る
- 炭水化物を摂取すると胃エストロゲンは減少する
- 脂肪を摂取すると胃エストロゲンは増加する
- 胃エストロゲンには炭水化物と脂肪の割合が異なる食事を摂っても、貯蔵する糖や脂肪の割合を一定に保とうとする作用がある
- 胃エストロゲンの分泌障害は肝臓の脂肪合成を増加させ、脂肪肝の原因となる

背景

2大エネルギー源

脳

「糖」と

炭水化物、グルコース

心臓

「脂肪」

中性脂肪、脂肪酸

「血糖値が高いと、膵臓から
インスリンが分泌されて、血糖値を下げる」

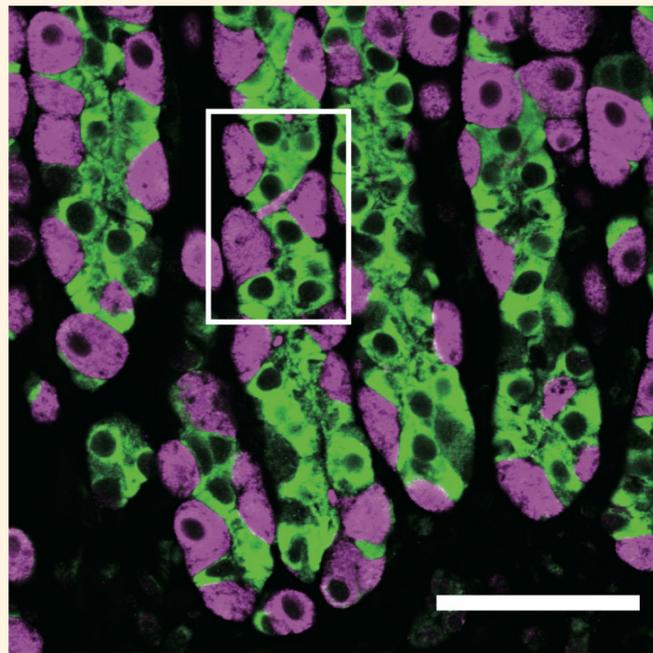
「血中脂肪が高いと、【臓器_A】から
【ホルモン_B】が分泌されて、血中脂肪を下げる」

この【臓器_A】や【ホルモン_B】は
長年知られていなかった

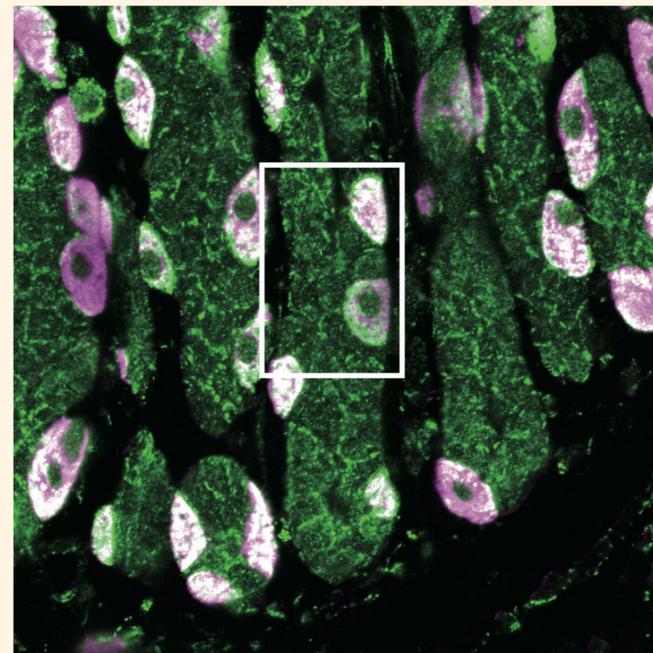
以前私たちが提唱した 血中脂肪濃度調節メカニズム



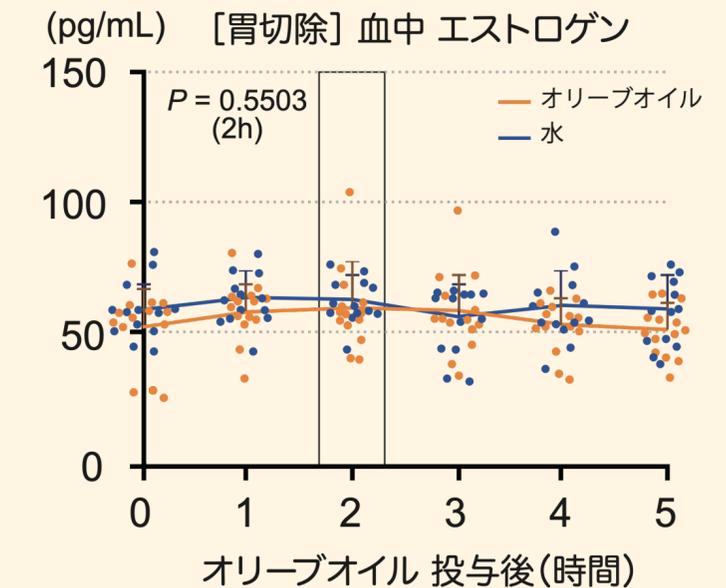
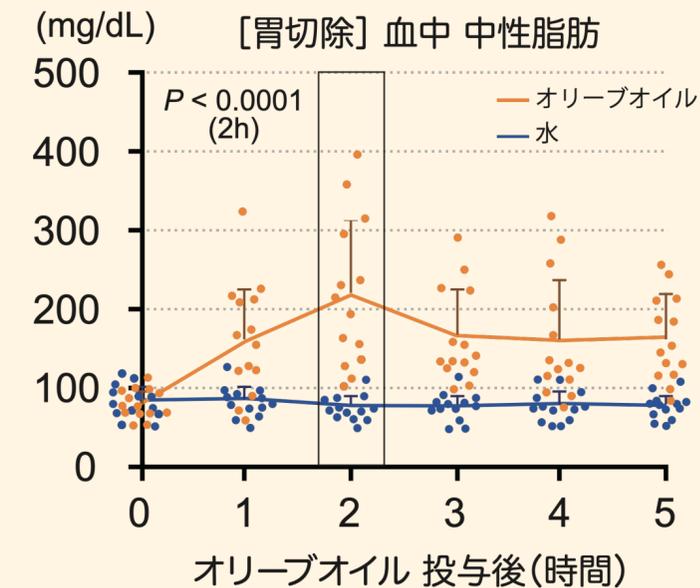
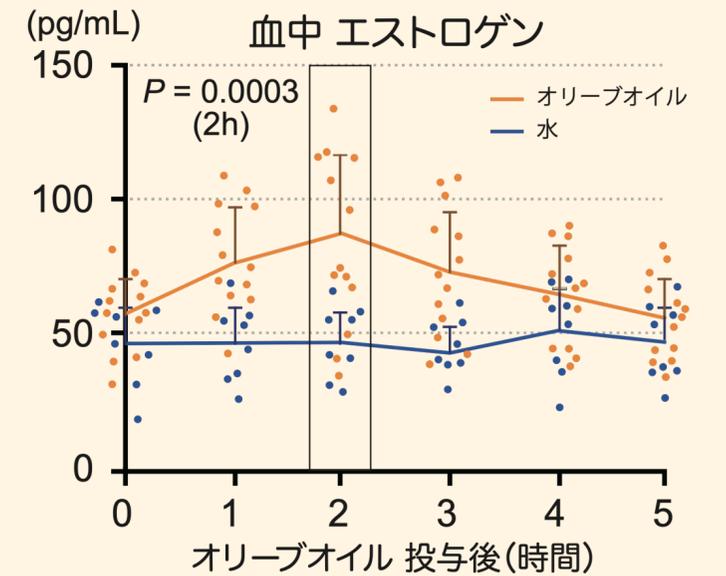
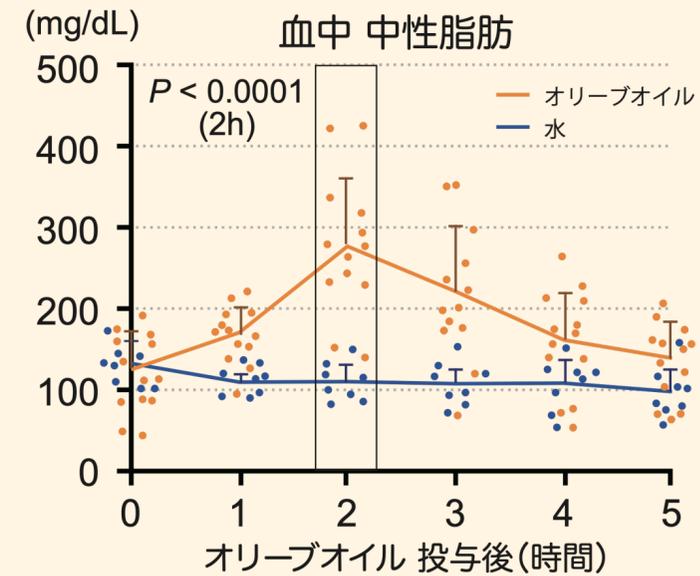
糖から
エネルギーを作る酵素



脂肪から
エネルギーを作る酵素



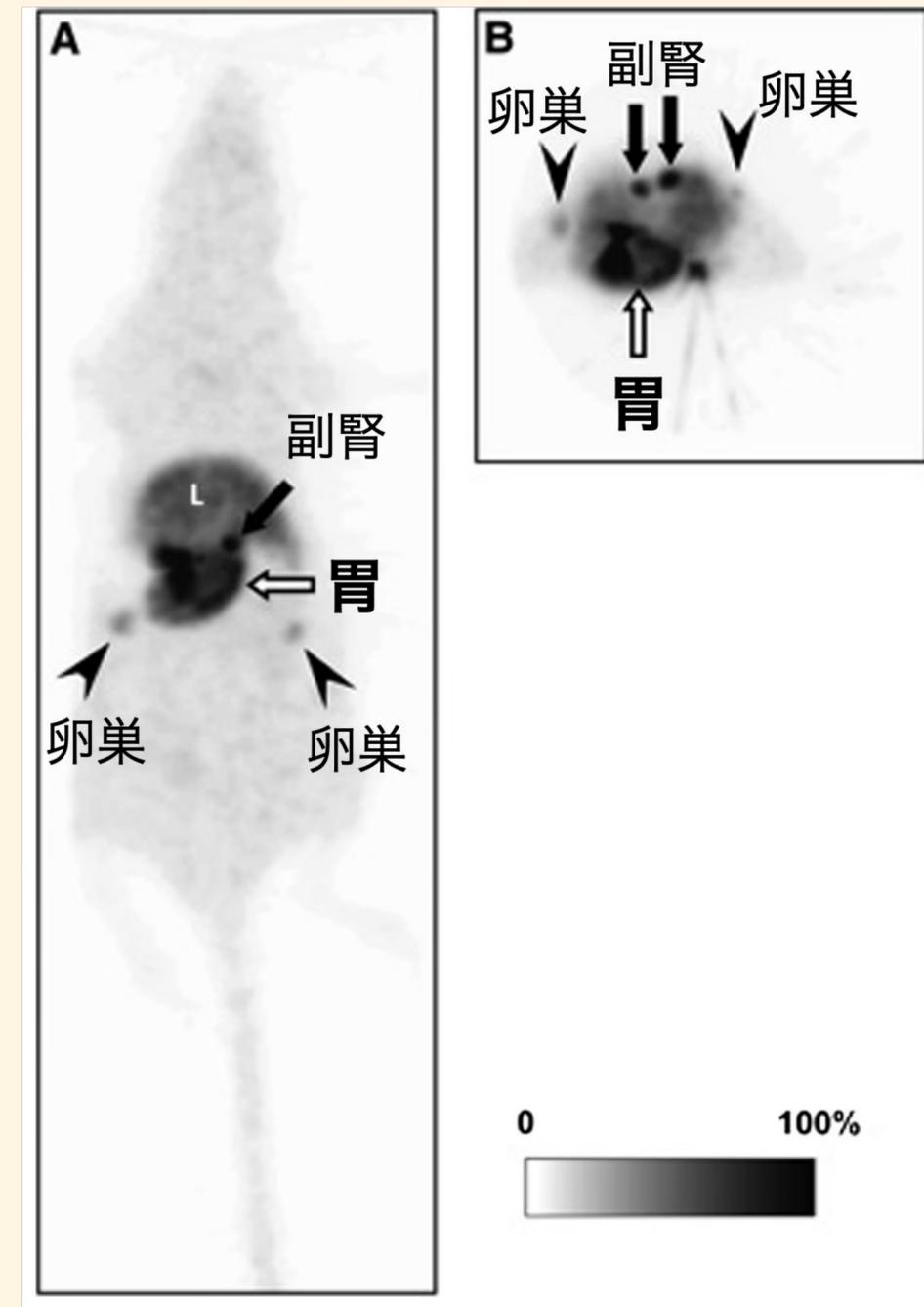
エストロゲンを作るにはエネルギーが必要だが
胃で**エストロゲン**を作る**酵素**（紫）をもつ細胞には
糖からエネルギーを作る酵素はないが、
脂肪からエネルギーを作る酵素は多い



オリーブオイルの経口投与後、
血中脂肪が増えると血中エストロゲンが
増えるが、それには胃が必要である

以前私たちが提唱した 血中脂肪濃度調節メカニズム

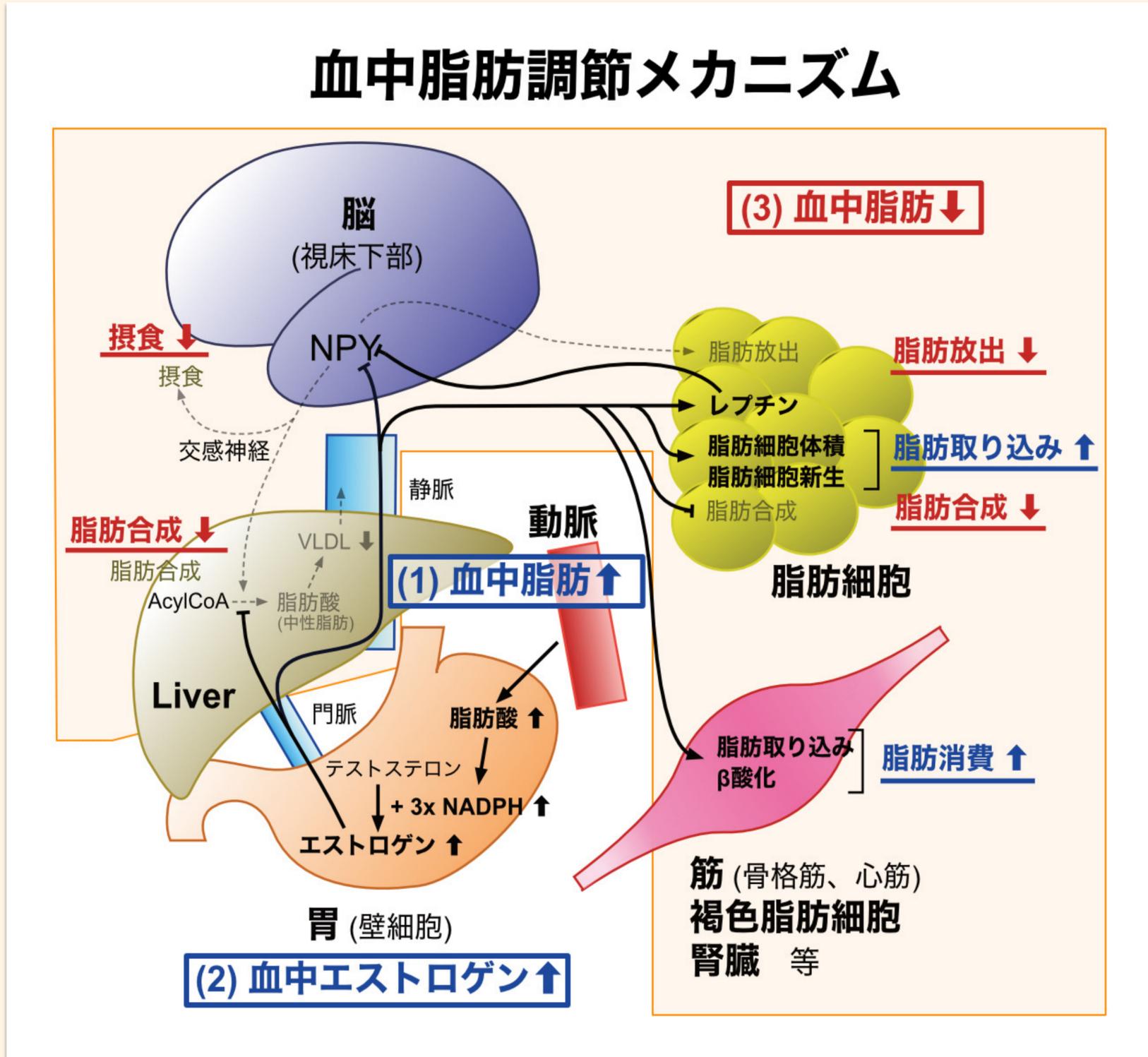
胃は卵巣や副腎よりエストロゲン合成酵素が多い（胃は重量比で卵巣や副腎の100倍）



エストロゲン合成酵素の体内分布
(Ozawa et al., J Nucl Med, 52:1969, 2021)

以前私たちが提唱した 血中脂肪濃度調節メカニズム

- 血中脂肪が高くなると胃（胃酸を分泌をする細胞）からエストロゲン分泌が増える
- エストロゲンのすでに知られている作用
 1. 肝臓に作用して脂肪合成を減らす
 2. 脳に作用して食欲、肝臓での脂肪合成、脂肪細胞からの脂肪放出を減らす
 3. 脂肪細胞に作用して脂肪の取り込みを増やす、脂肪合成を減らす
 4. さまざまな臓器に作用して脂肪の取り込みと消費を増やす
- これらは全て血中脂肪を減らす作用がある
- 結果、血中脂肪が減少する

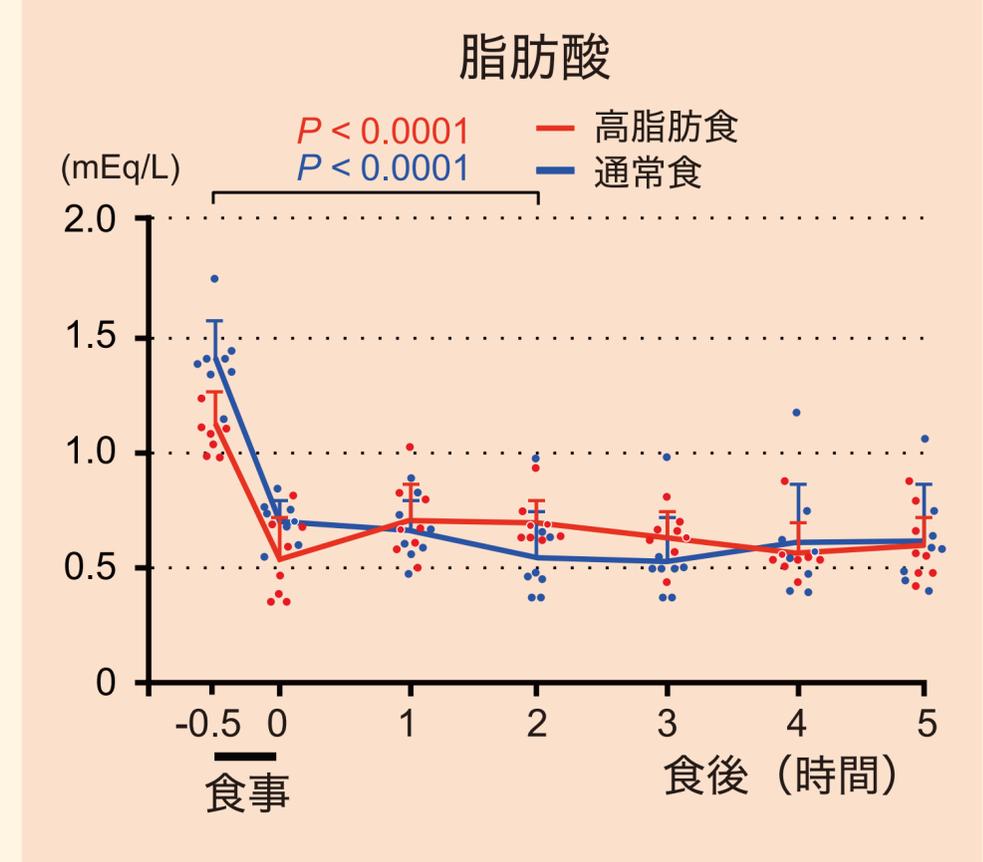
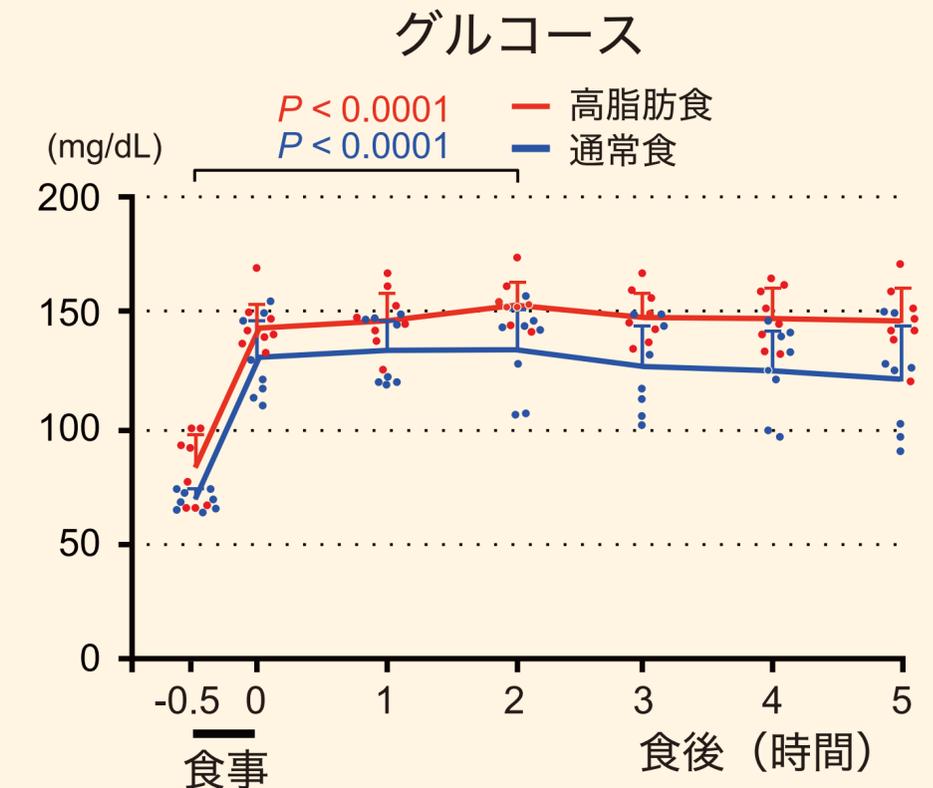
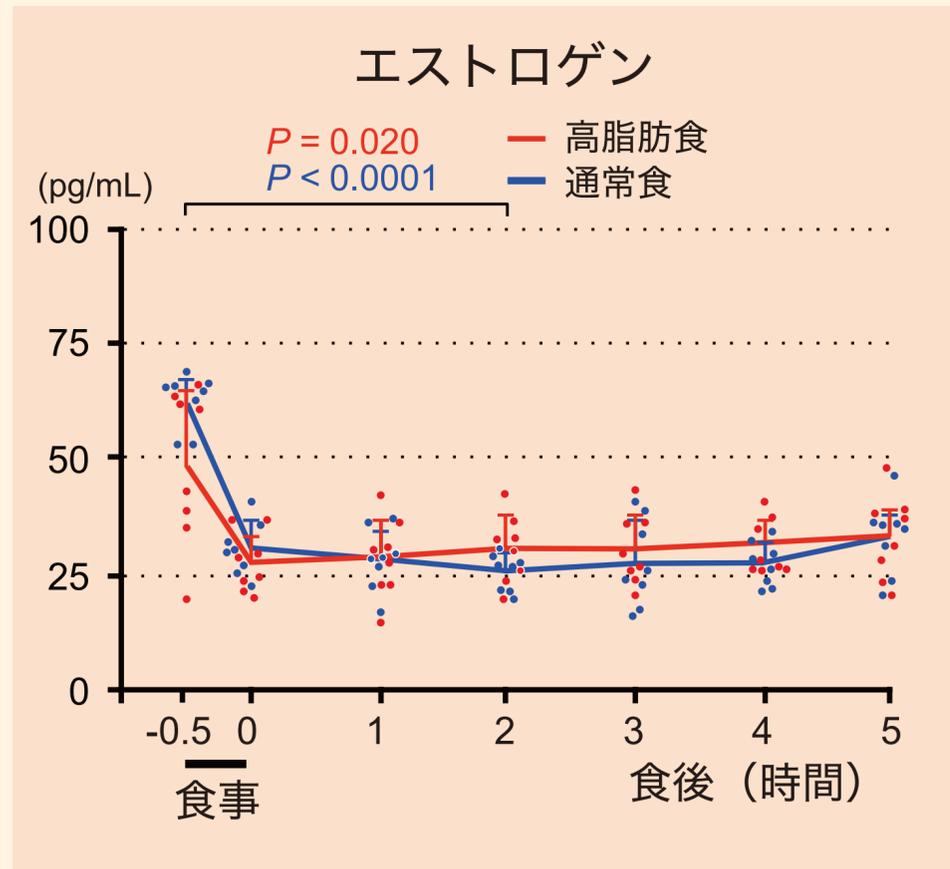
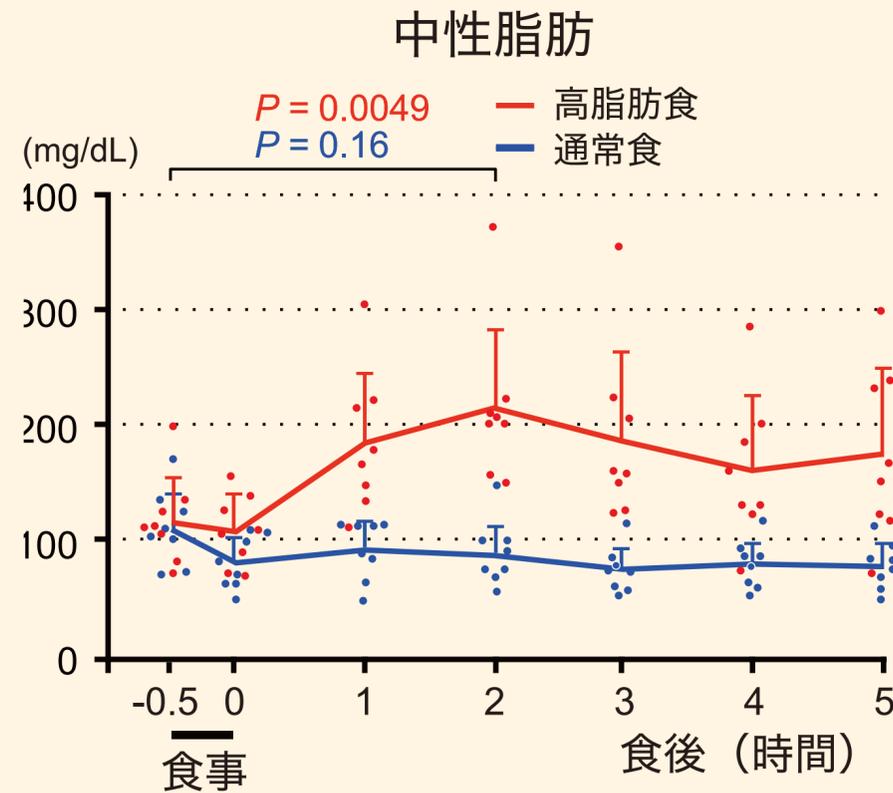


1. 胃酸分泌細胞は血中脂肪を使ってエネルギーを作る
2. 胃酸分泌細胞のエストロゲン産生と胃酸分泌には共にエネルギーが必要
3. 血中脂肪濃度や胃酸分泌活性の変化は胃エストロゲン産生に影響を及ぼす
4. 血中脂肪濃度や胃酸分泌活性は食事の影響を受ける可能性がある ←これを調べる

研究結果

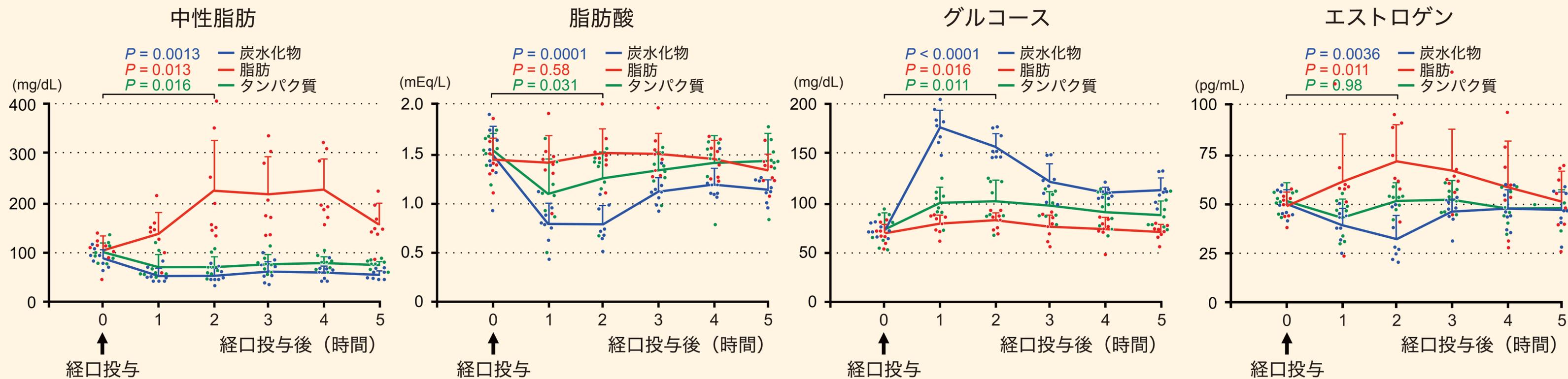
(1) 食事と胃エストロゲン

高脂肪食や通常食の自由摂取後 血中の脂肪酸の減少と共に エストロゲンは減少する



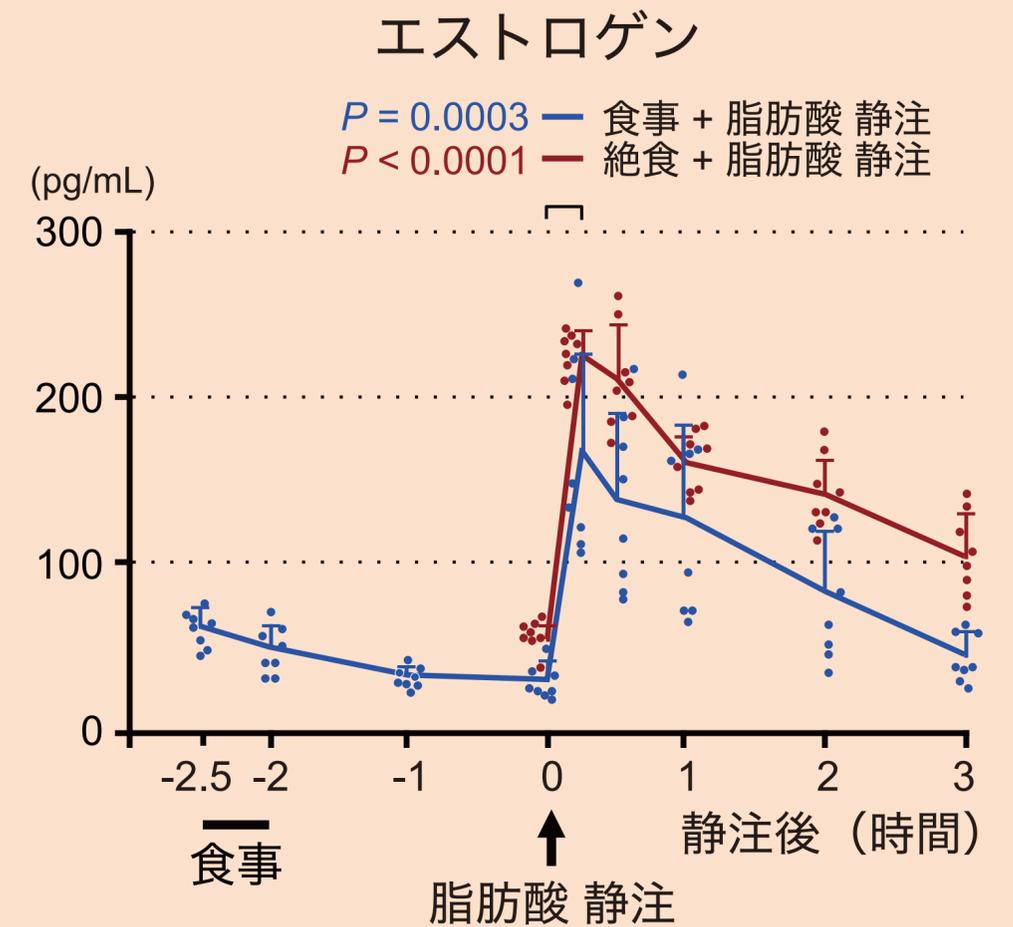
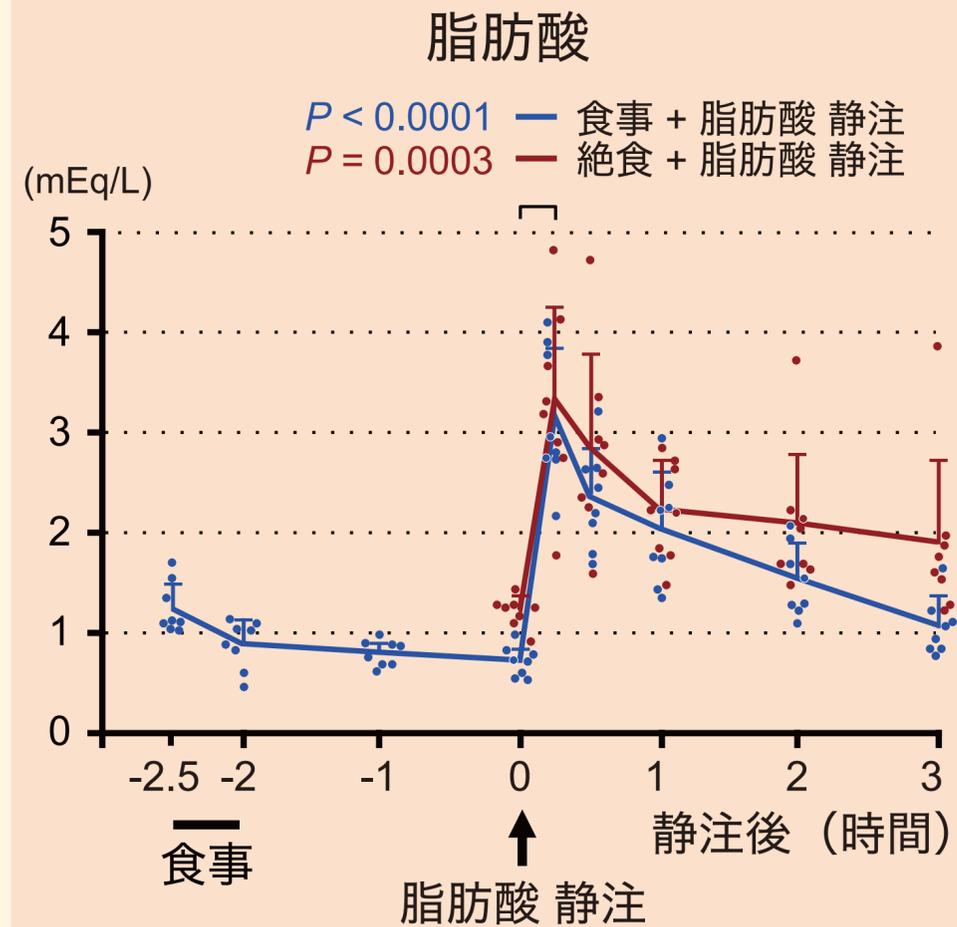
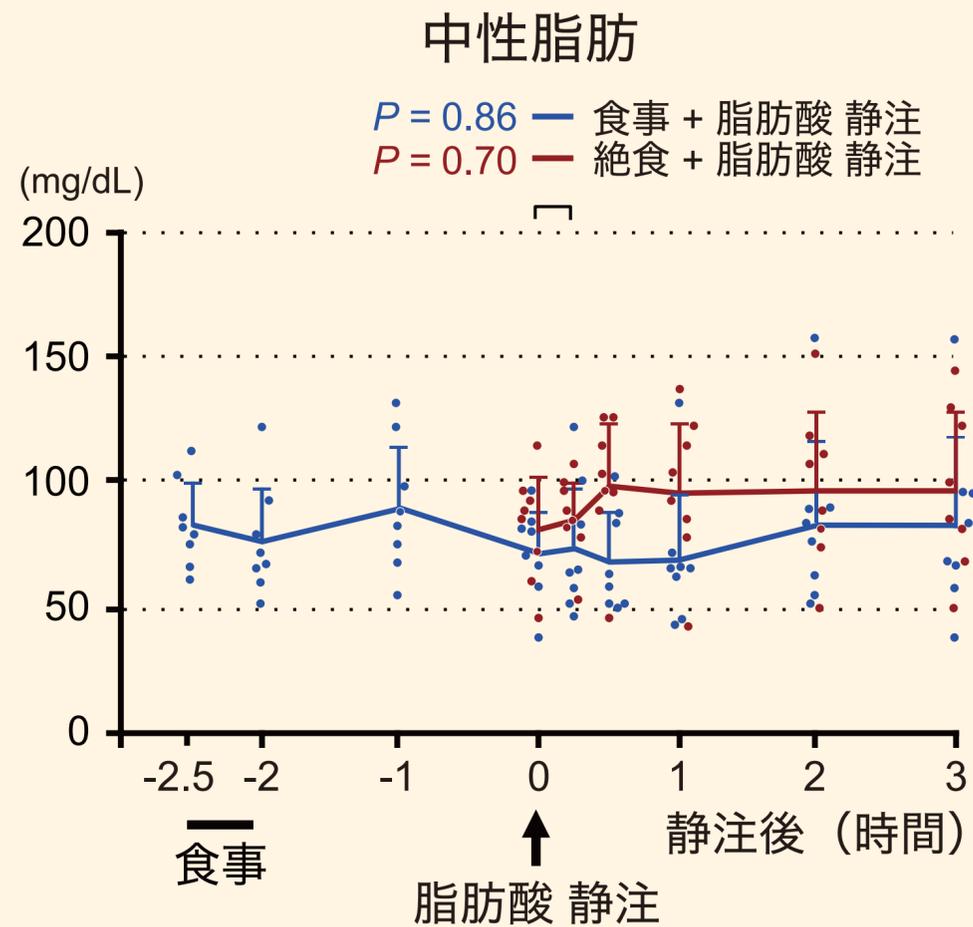
血糖値が上がって分泌される
インスリンが血中脂肪酸を
低下させることは知られている

炭水化物摂取で血中脂肪酸とエストロゲンは低下
脂肪摂取で血中中性脂肪とエストロゲンは上昇
タンパク質摂取は血中脂肪とエストロゲンに影響しない



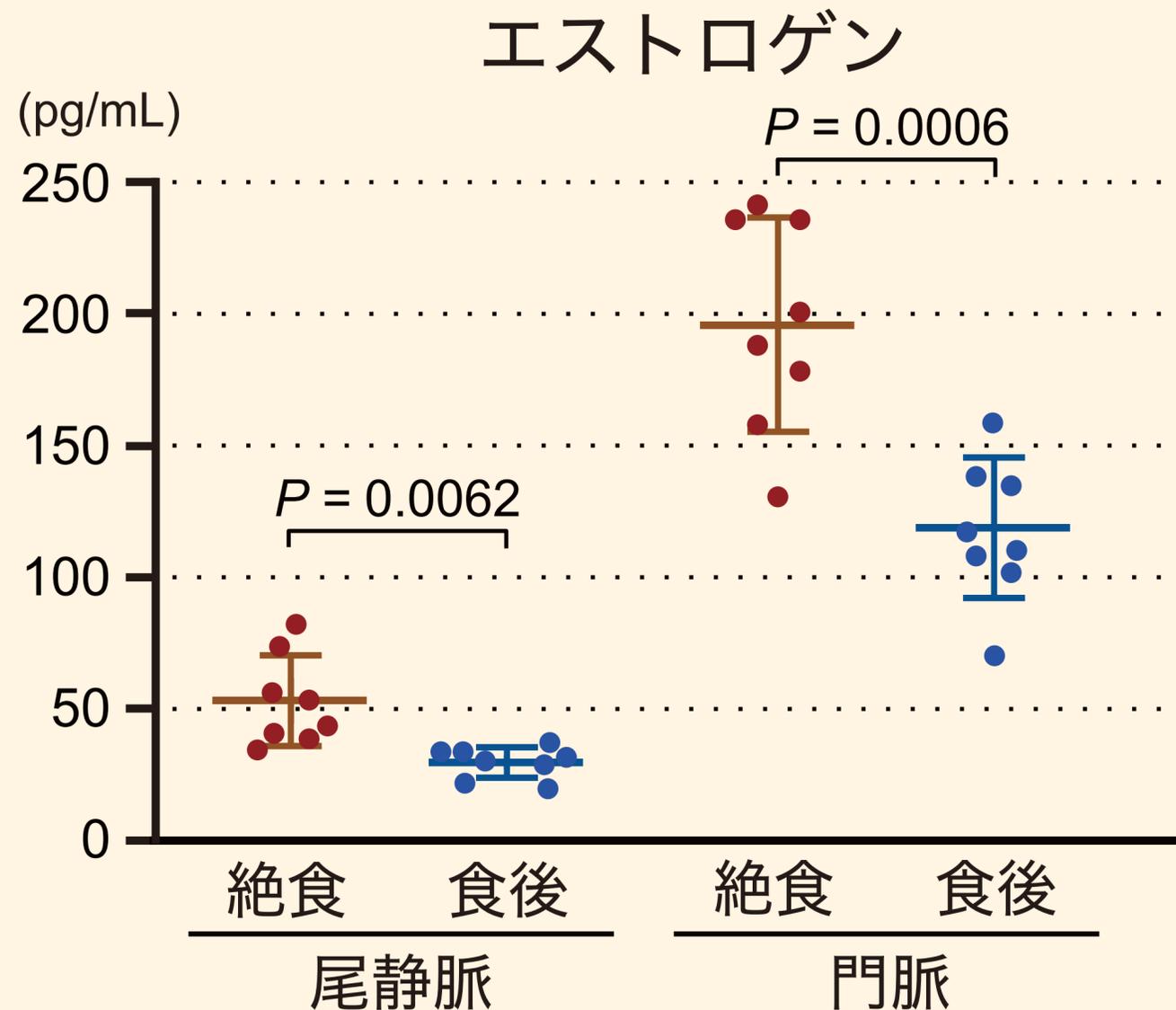
食後の血中エストロゲン低下は「炭水化物摂取」によるもの
それは血中脂肪酸の低下を介したもののか？

食後低下した血中エストロゲン濃度は 脂肪酸の静脈注射で増加する



食後の血中エストロゲン低下の原因の一つとして
炭水化物摂取による血中脂肪酸の低下がある

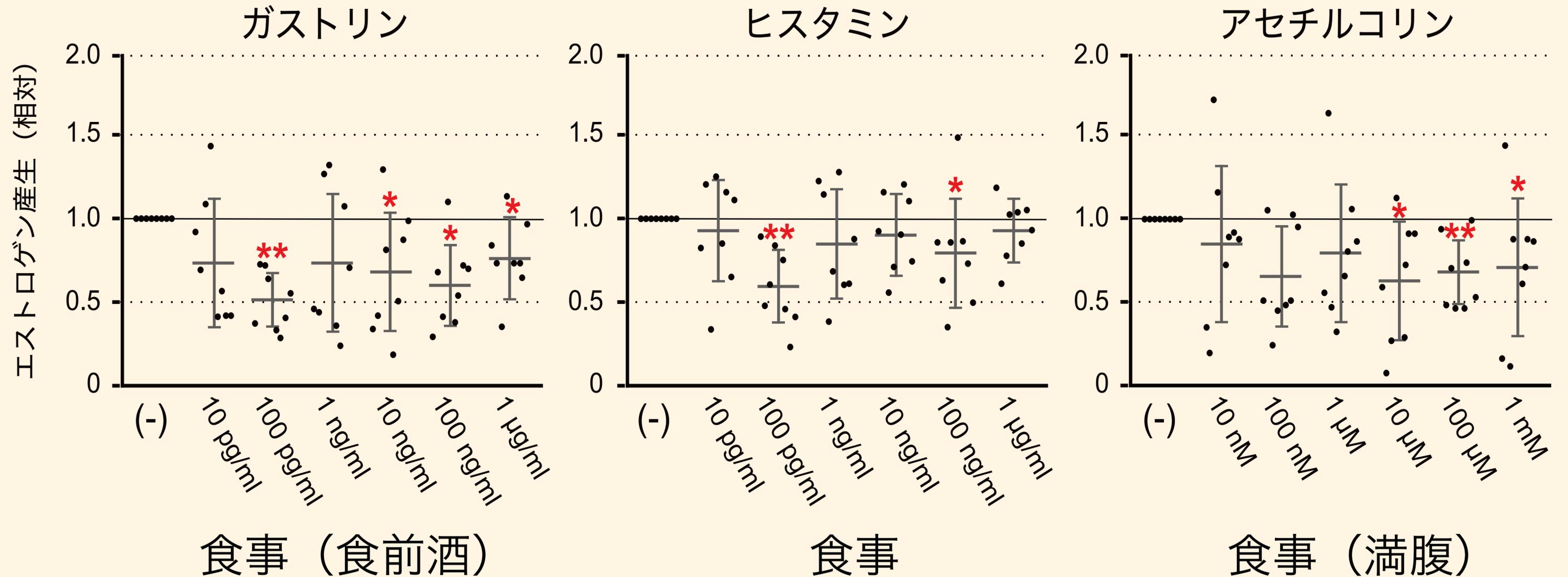
門脈（胃から肝臓に直接血液を運ぶ血管）の
エストロゲンは全身血のエストロゲンの4倍ほど多く
食事で共に60%ほどに低下する



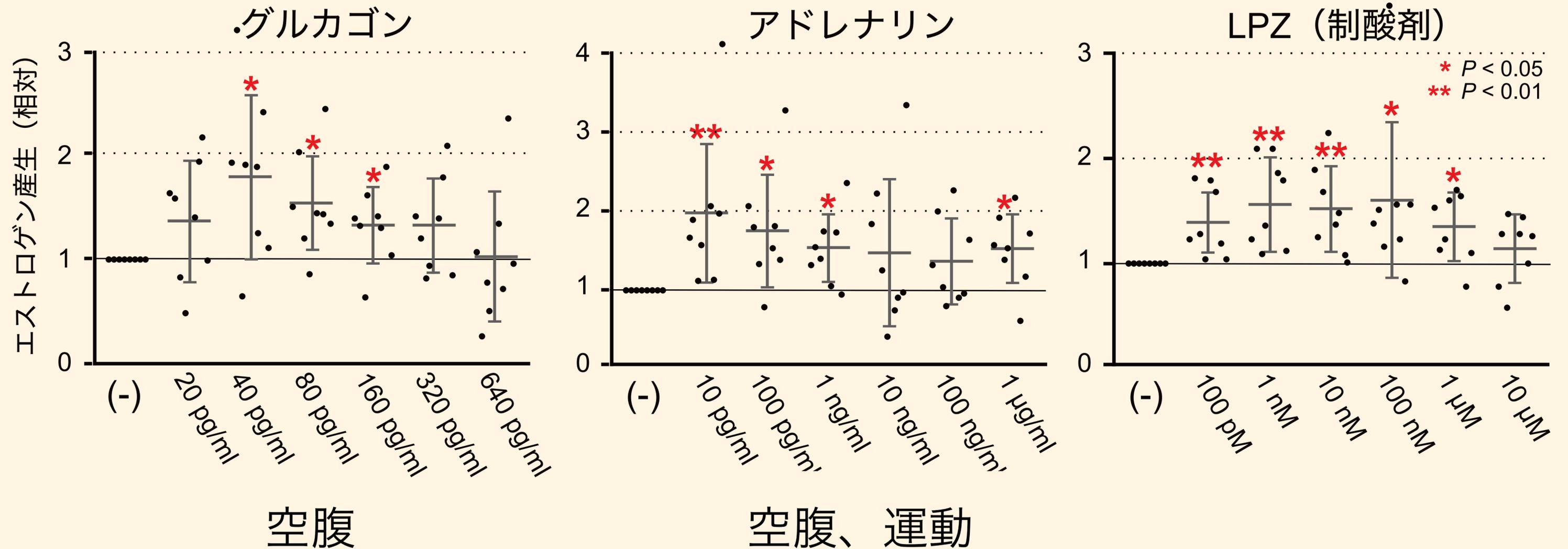
- 胃エストロゲンは肝臓での脂肪合成の抑制に重要
- 食事により肝臓での脂肪合成の抑制が弱くなる

(2) 胃酸分泌と胃エストロゲン

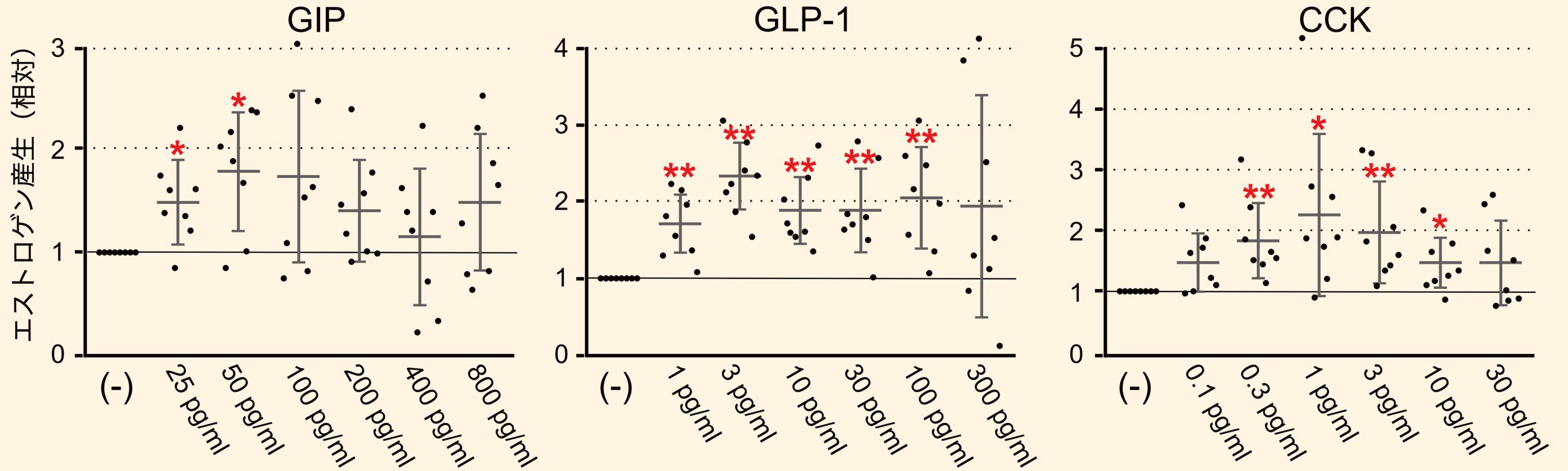
胃酸分泌を活性化するホルモンは 胃エストロゲン合成を減少させる



胃酸分泌を抑制するホルモンや薬は 胃エストロゲン合成を増加させる

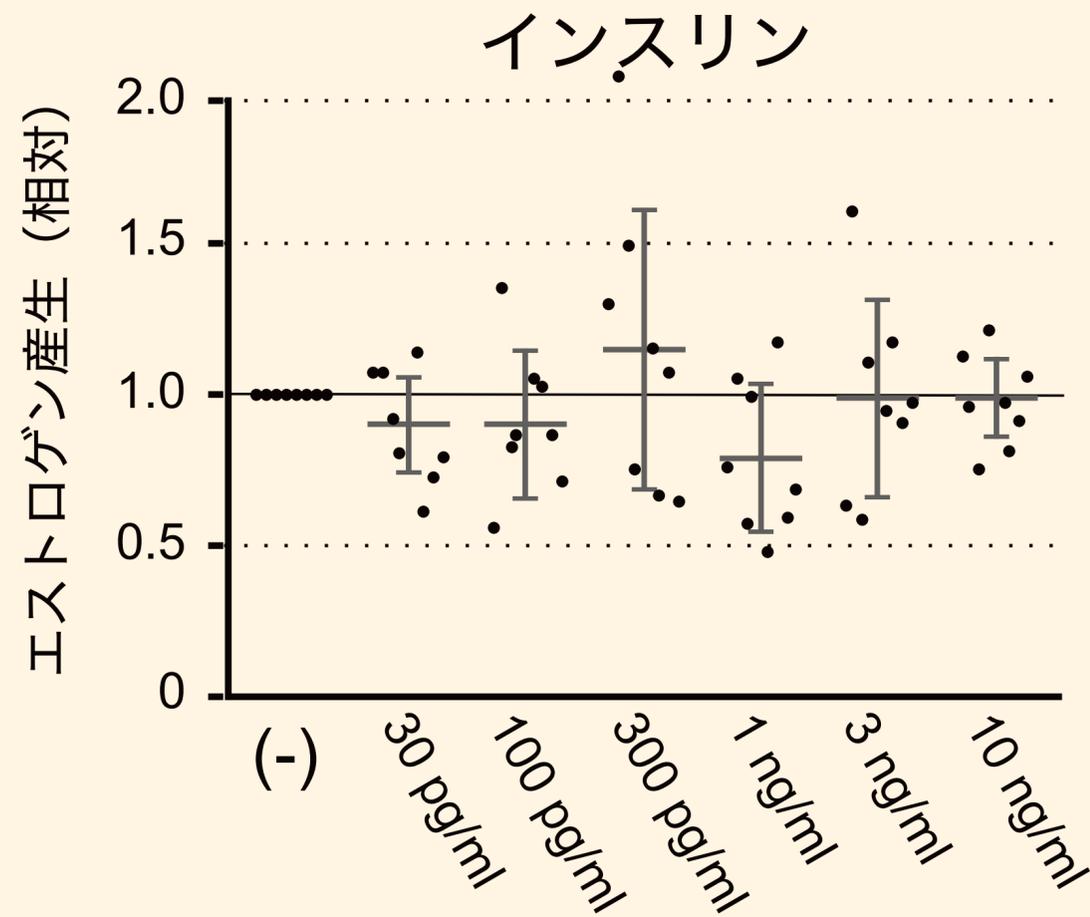


脂肪を摂取すると分泌され、
胃酸分泌を抑制する（胃もたれさせる）ホルモンは
胃エストロゲン合成を増加させる

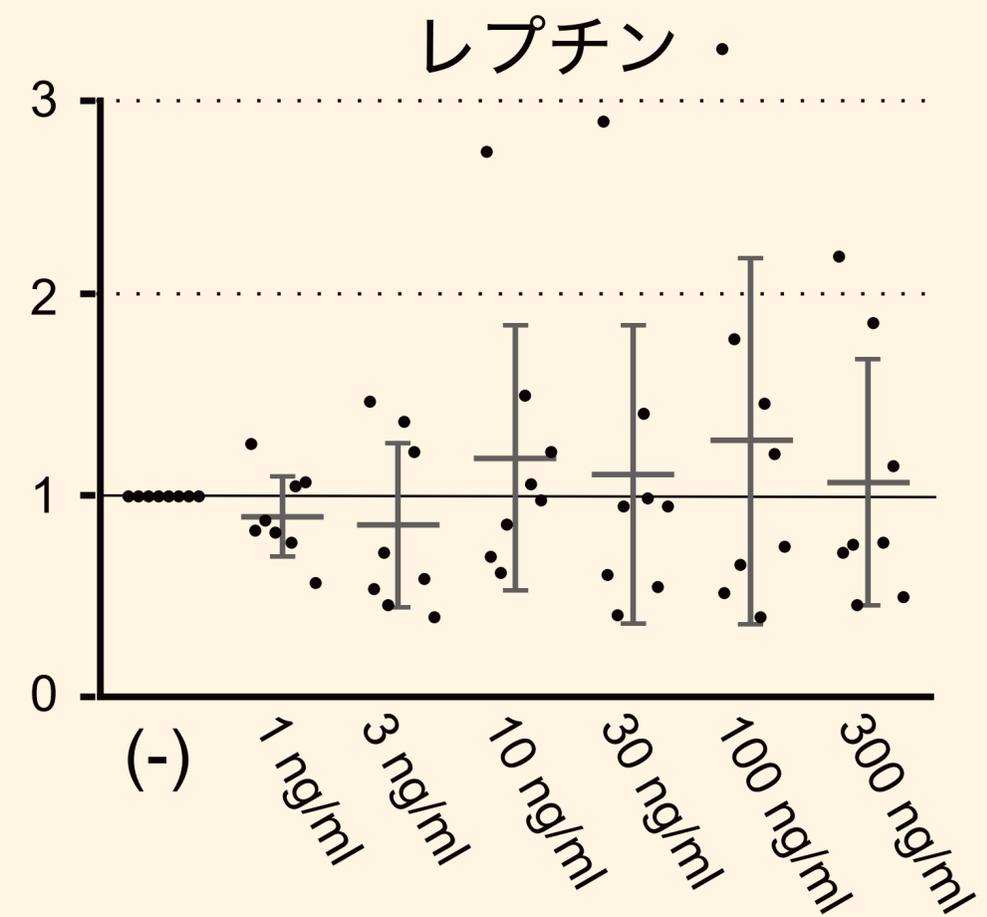


GLP-1は痩せ薬として使われている

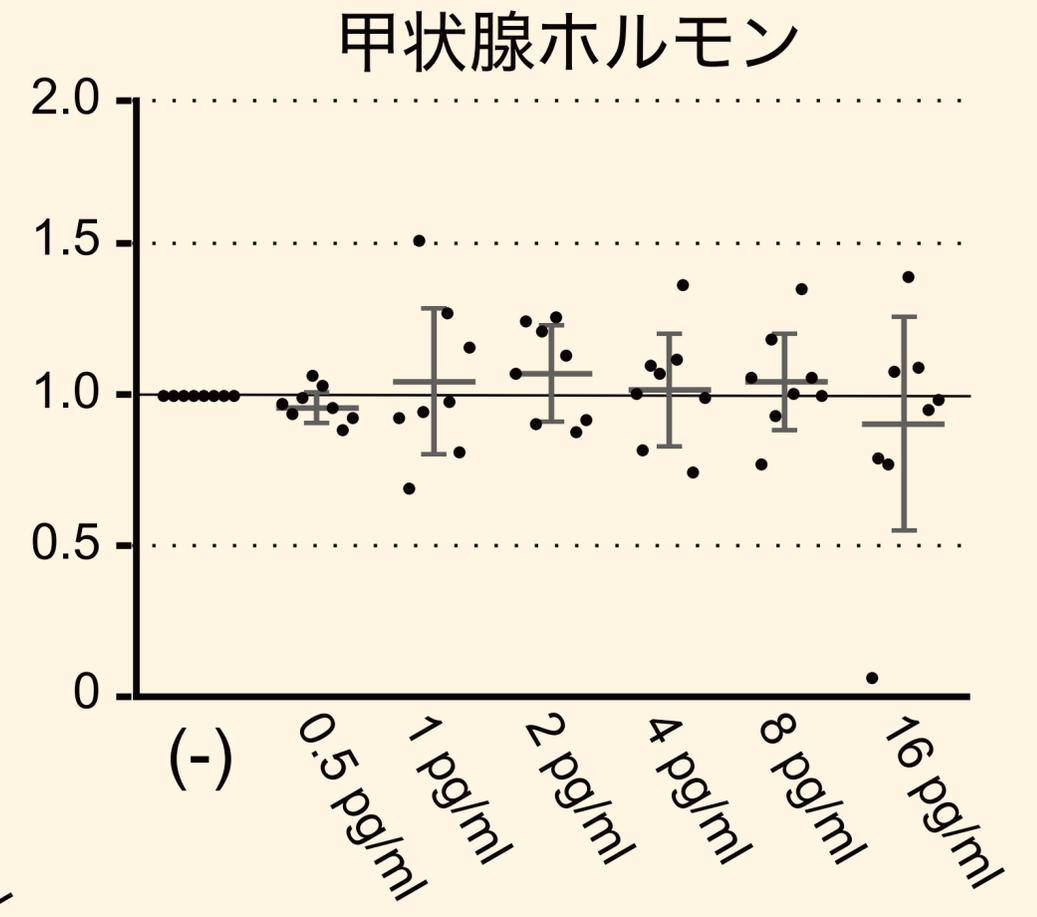
胃エストロゲン合成に 影響しないホルモン



血糖値上昇

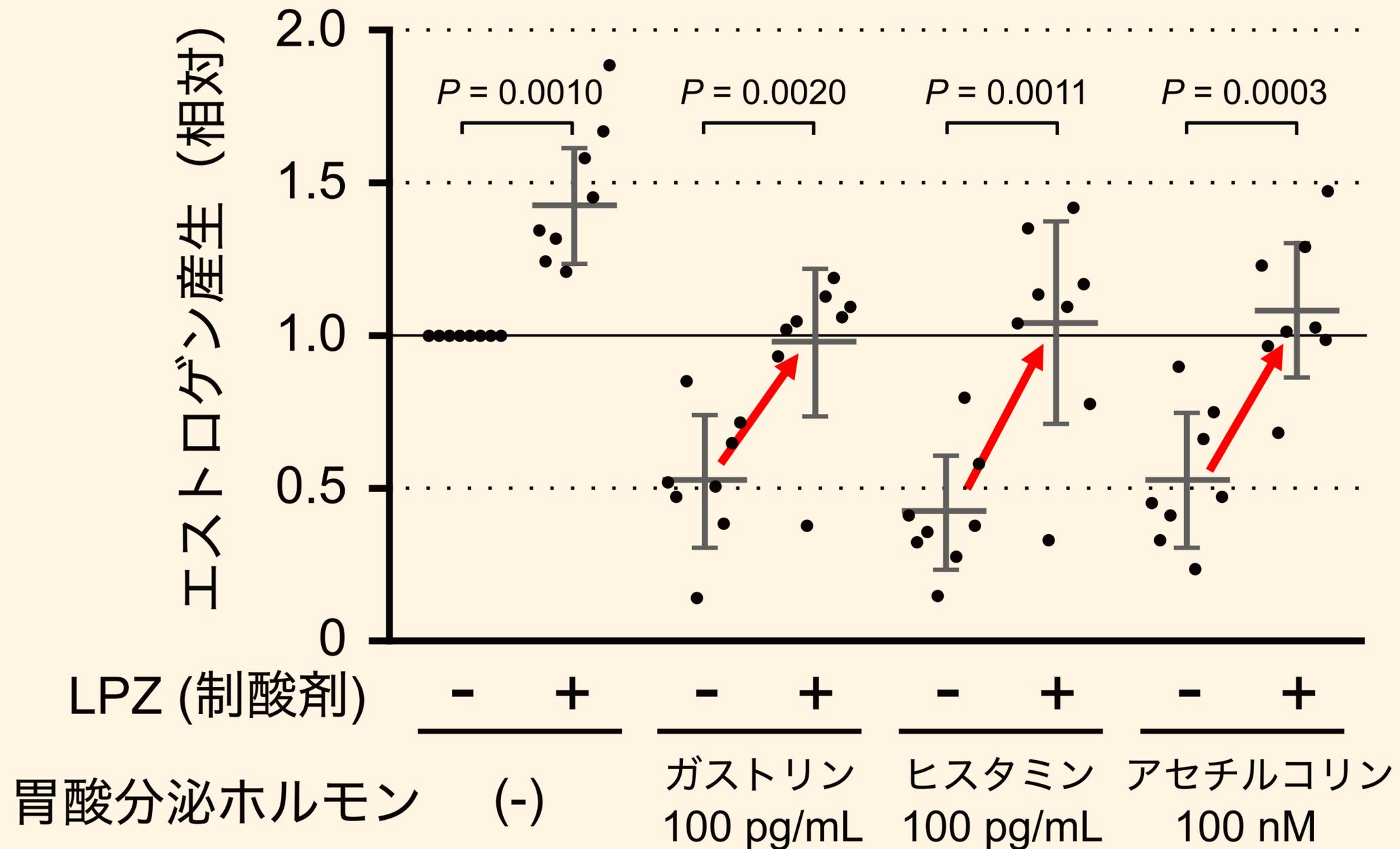


蓄積脂肪増加



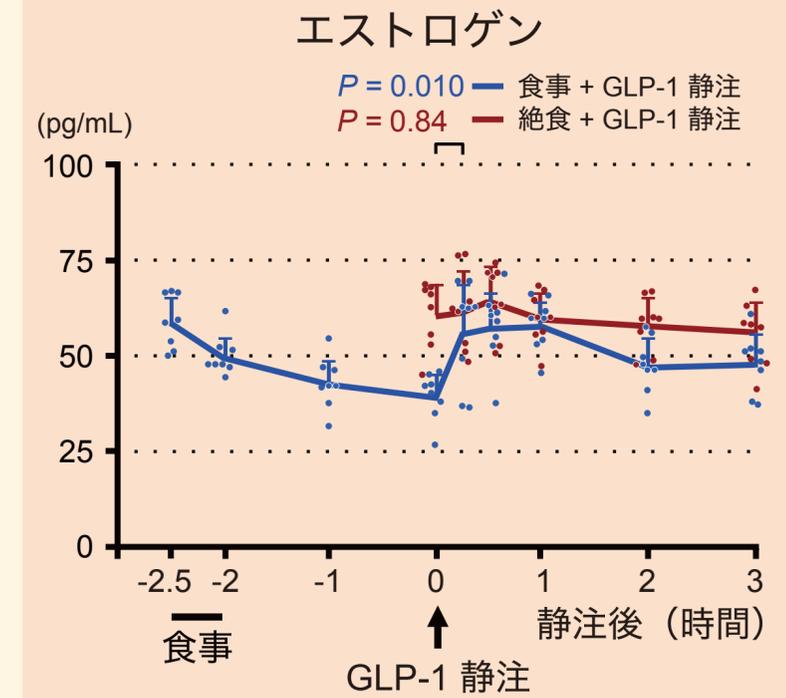
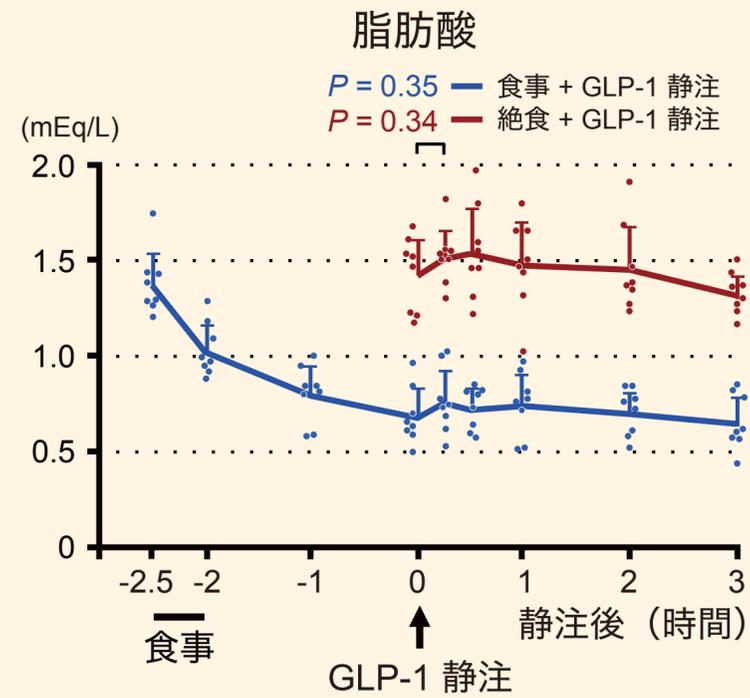
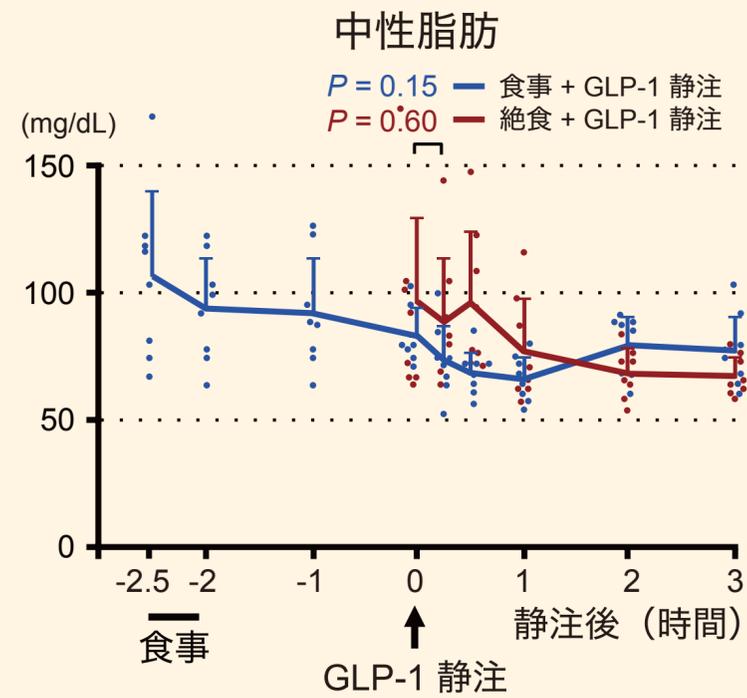
エネルギー代謝上昇

制酸剤は胃酸分泌を活性化するホルモンによる 胃エストロゲン合成の減少を打ち消す

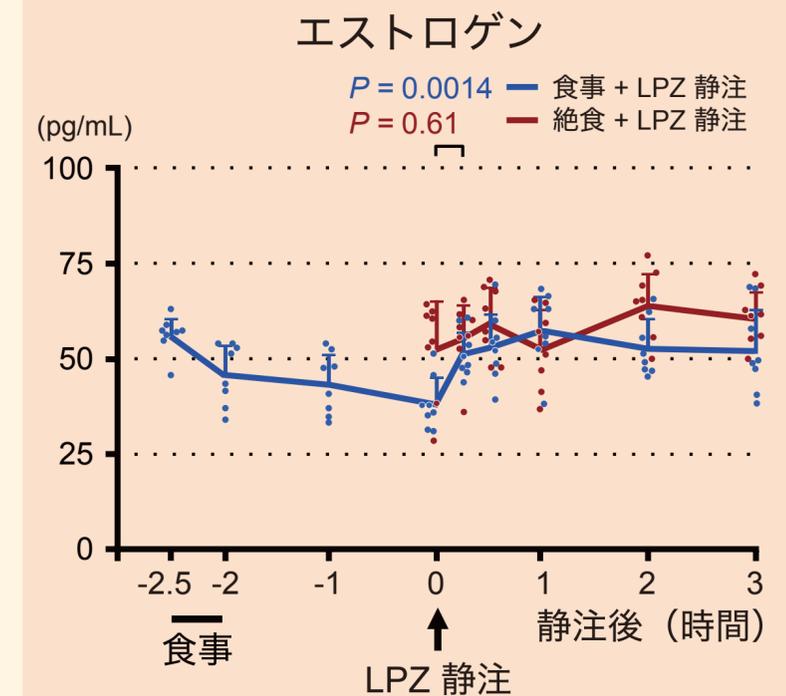
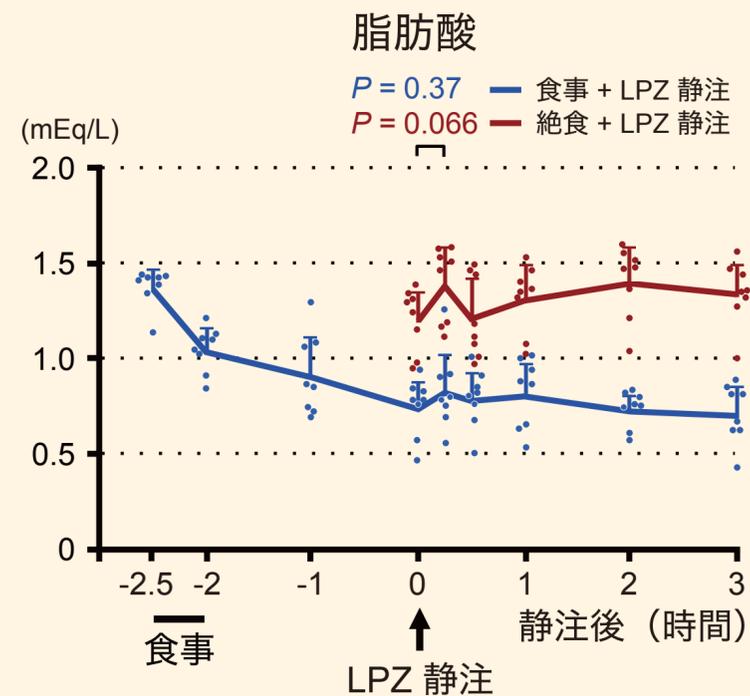
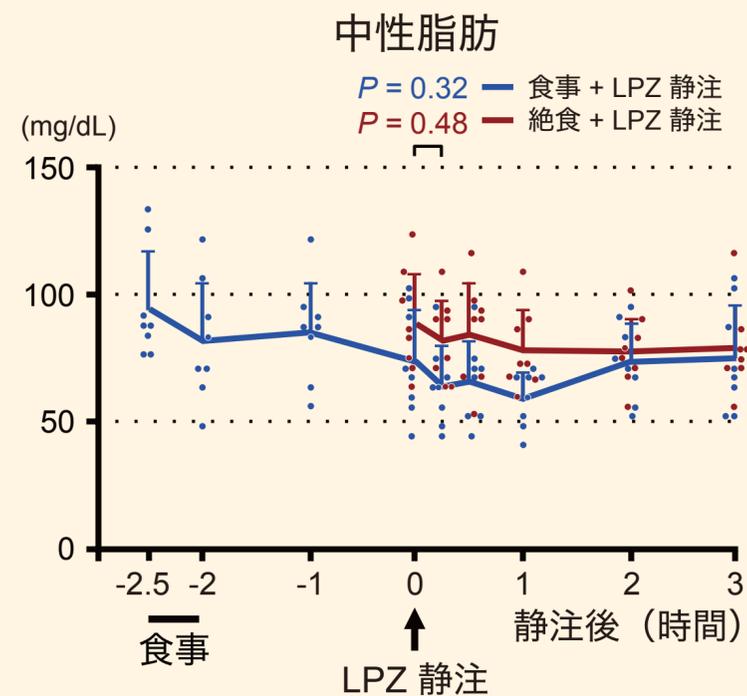


胃酸分泌を抑制するホルモン（GLP-1）や制酸剤（LPZ）は食後低下した血中エストロゲンを回復させる

GLP-1

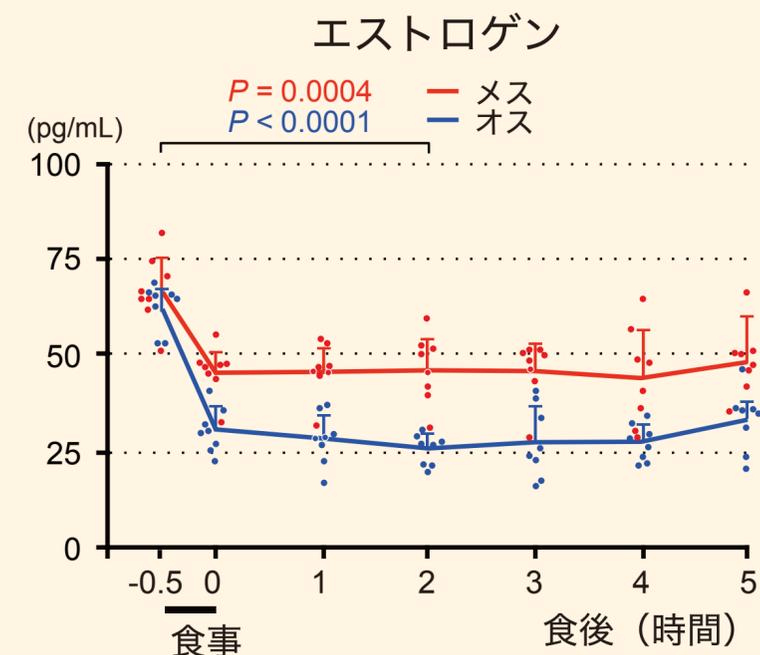
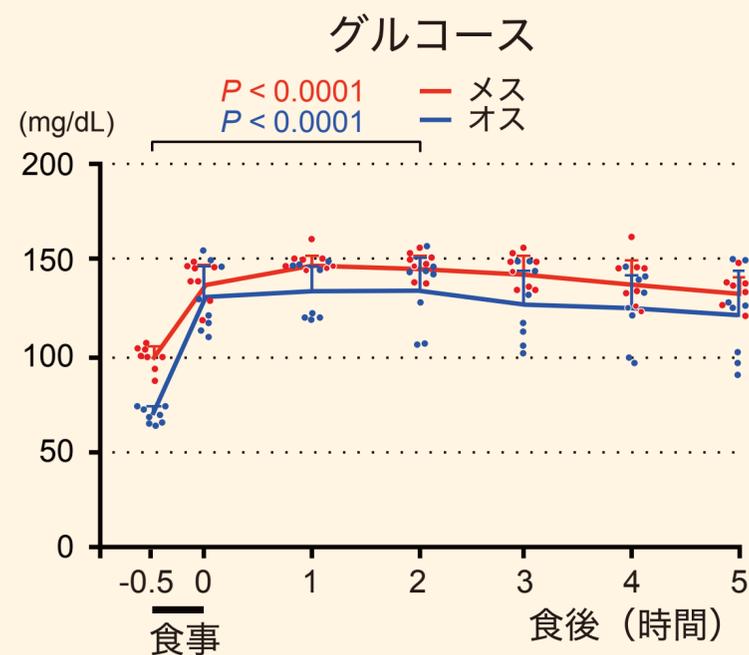
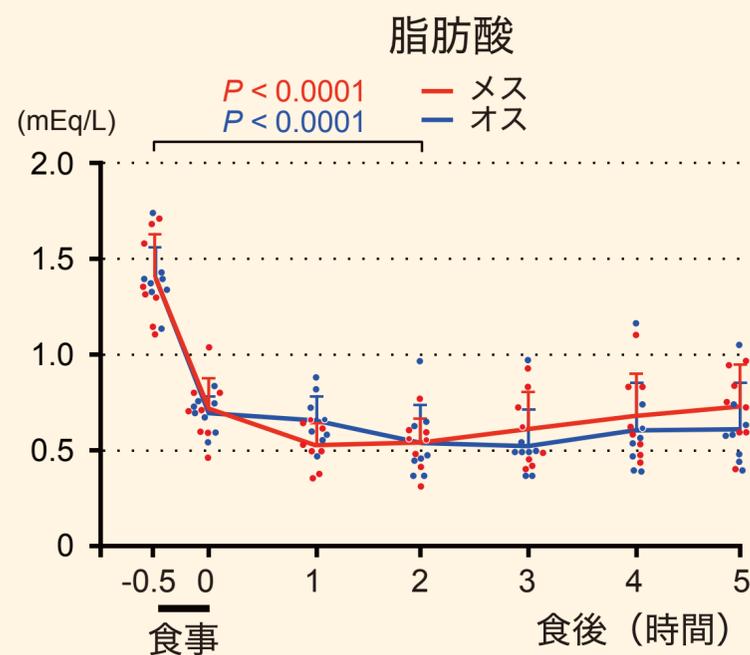
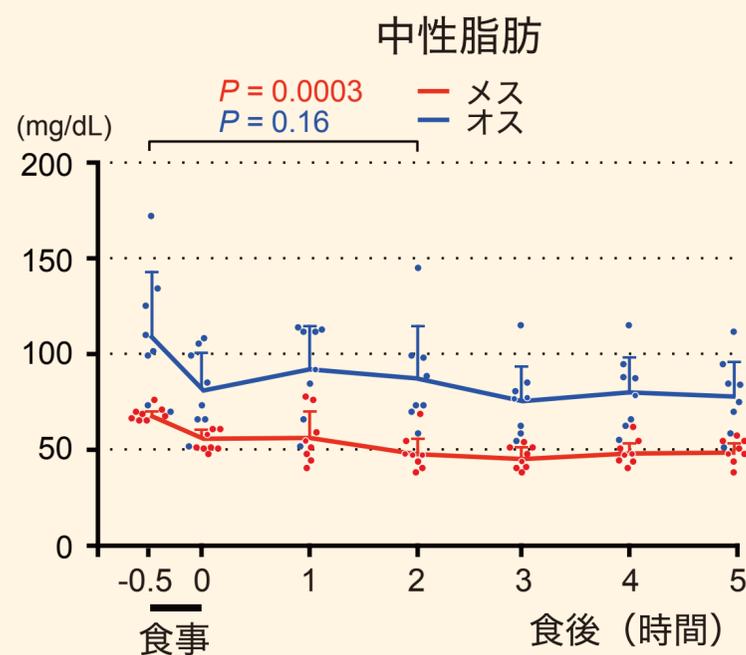


LPZ



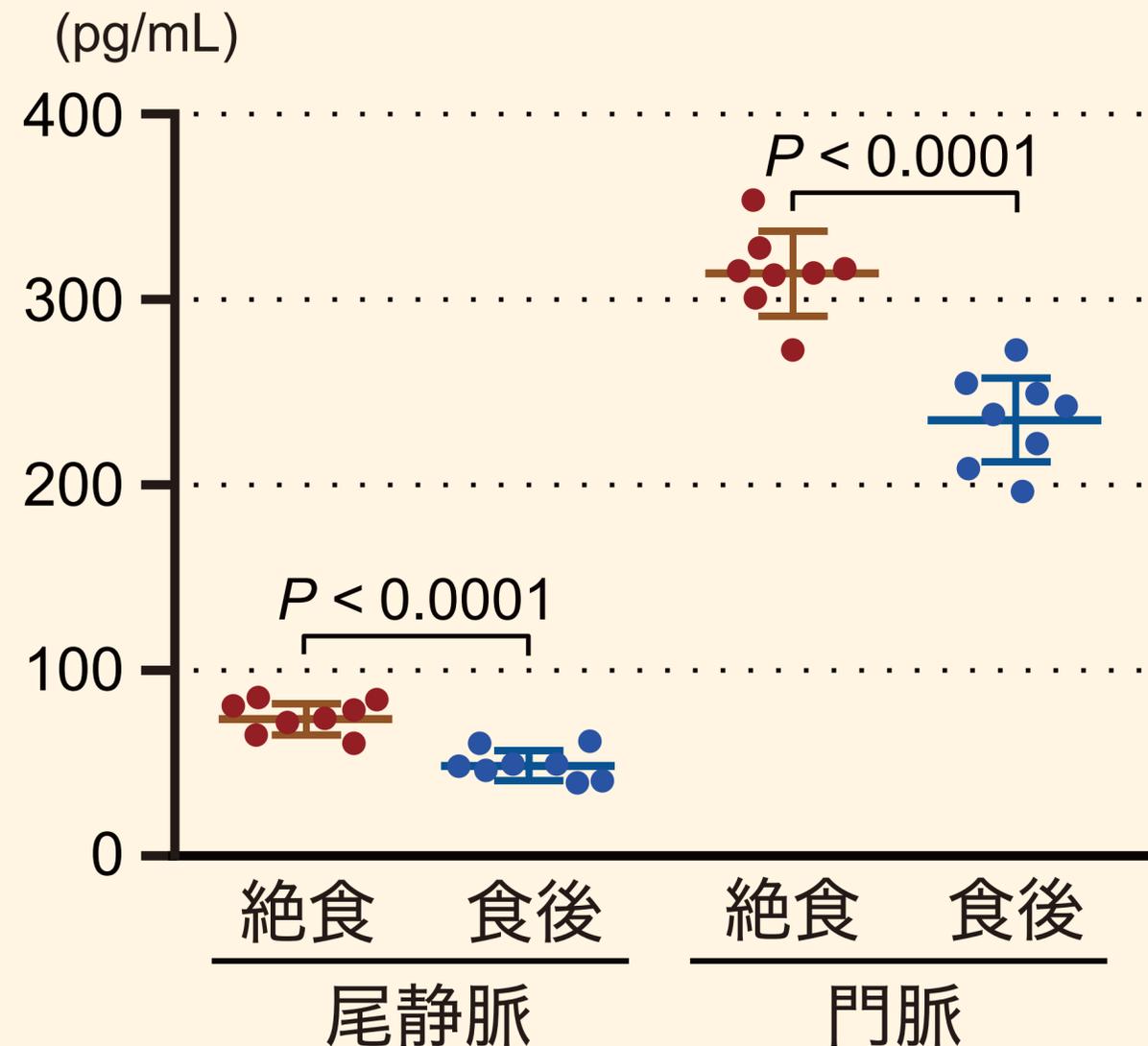
(3) 胃エストロゲン調節における オスとメスの違い

メスも食後、血中脂肪酸とエストロゲンが低下するが、
メスはオスと比べて
血中エストロゲンは高く、血中中性脂肪は低い

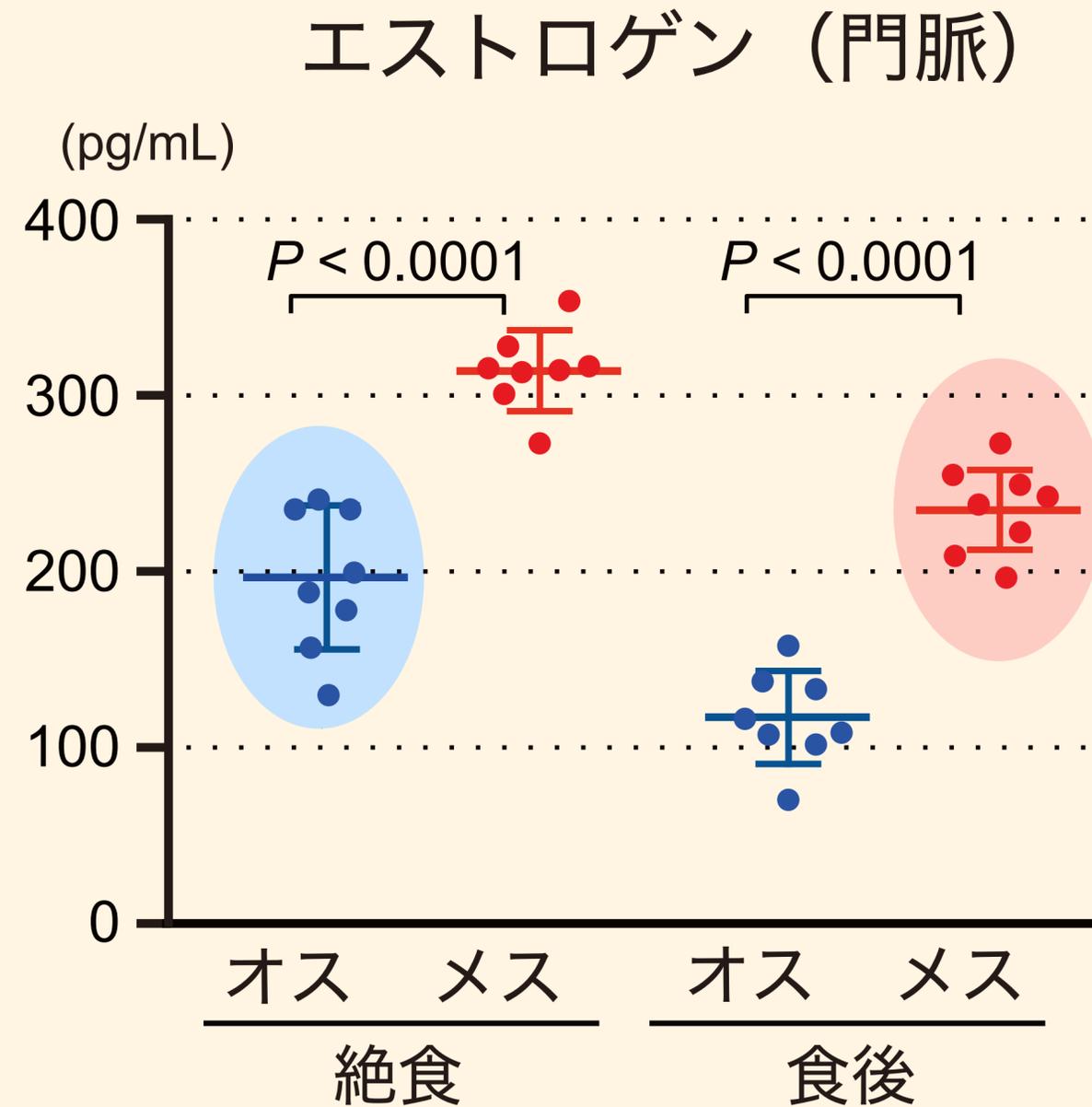


メスの門脈のエストロゲンも
全身血のエストロゲンの4倍ほど多く
食事で共に60%ほどに低下する

エストロゲン



メスの肝臓に注ぐ門脈のエストロゲン濃度は食後でもオスの絶食時より高い



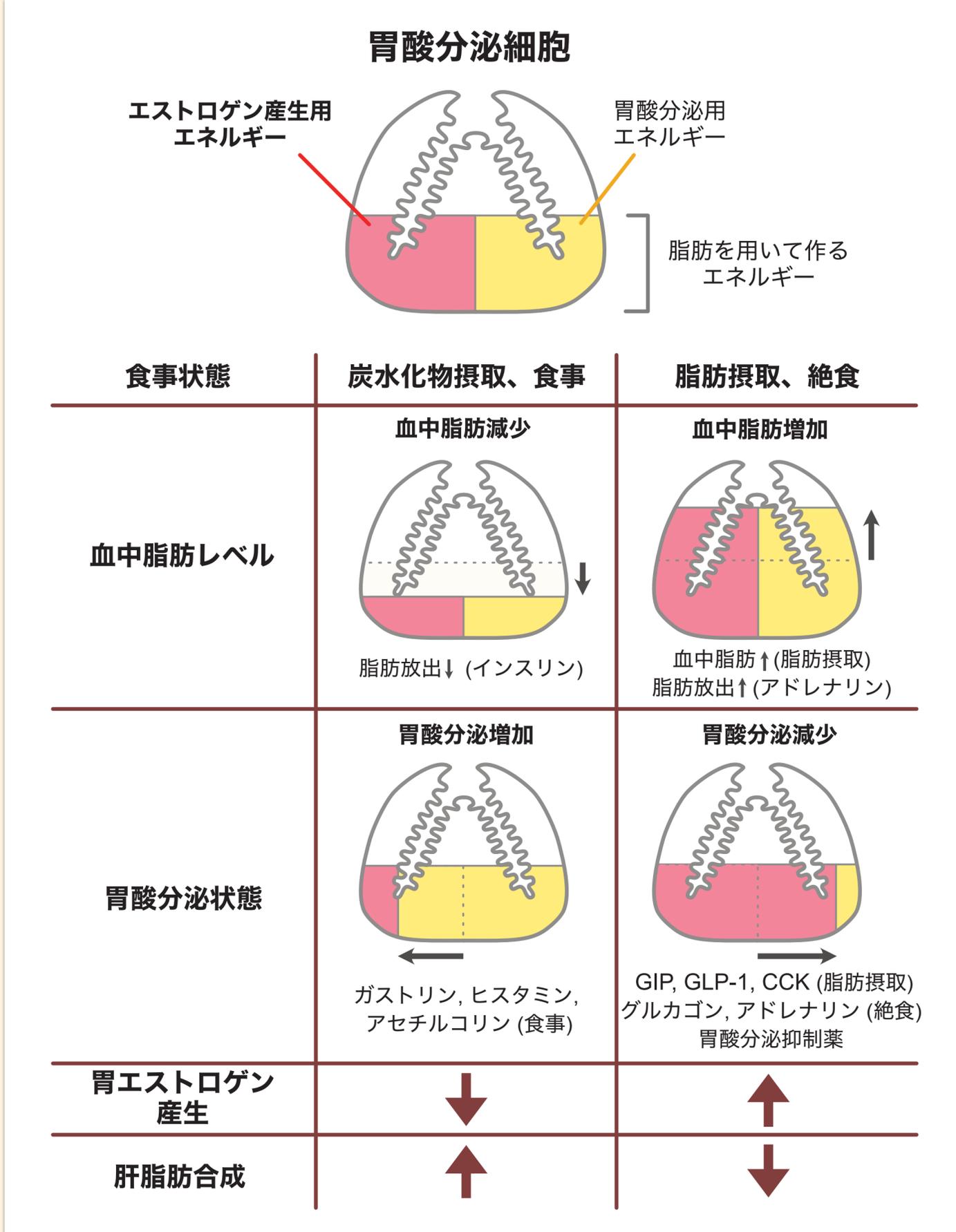
私たちが提唱する 食事による胃エストロゲン分泌調節

胃エストロゲン分泌減少 (肝脂肪合成増加)

- 炭水化物の摂取による血中脂肪酸の低下
- 食事による胃酸分泌増加

胃エストロゲン分泌増加 (肝脂肪合成減少)

- 脂肪の摂取による血中脂肪の増加
- 脂肪の摂取による胃もたれ (GLP-1などによる胃酸分泌抑制)
- 絶食、運動による血中脂肪酸増加、胃酸分泌低下

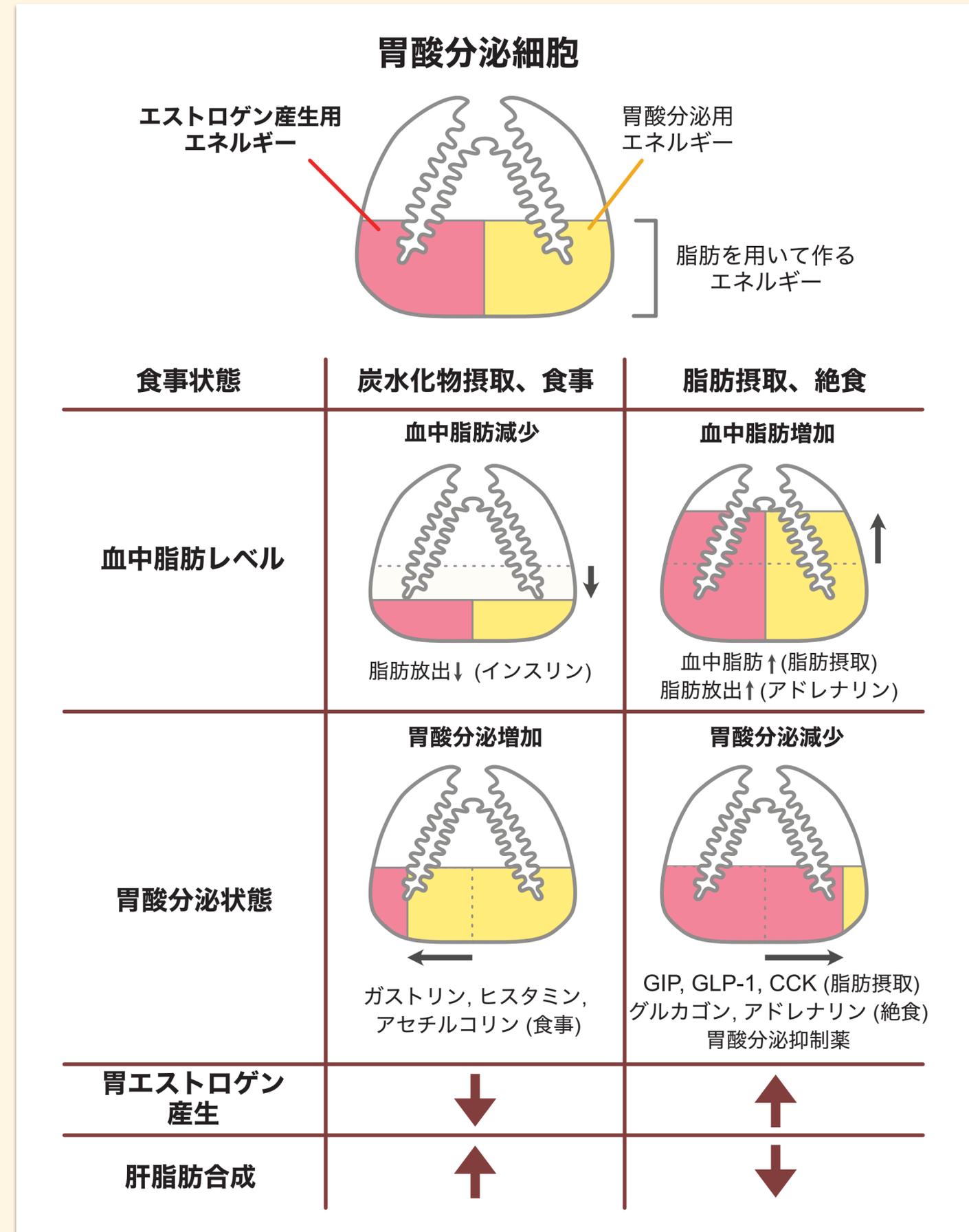


私たちが提唱する 胃エストロゲンの 肝脂肪合成における役割

- 炭水化物摂取で胃エストロゲン分泌低下
(肝脂肪合成増加)
- 脂肪摂取で胃エストロゲン分泌増加
(肝脂肪合成減少)

つまり、

- 胃エストロゲンには炭水化物や脂肪の割合が異なる食事を摂取しても、それらを糖と脂肪として貯蔵するとき、その割合を一定に保とうとする働きがある
- 胃エストロゲン分泌の障害は脂肪肝の原因となる



考察

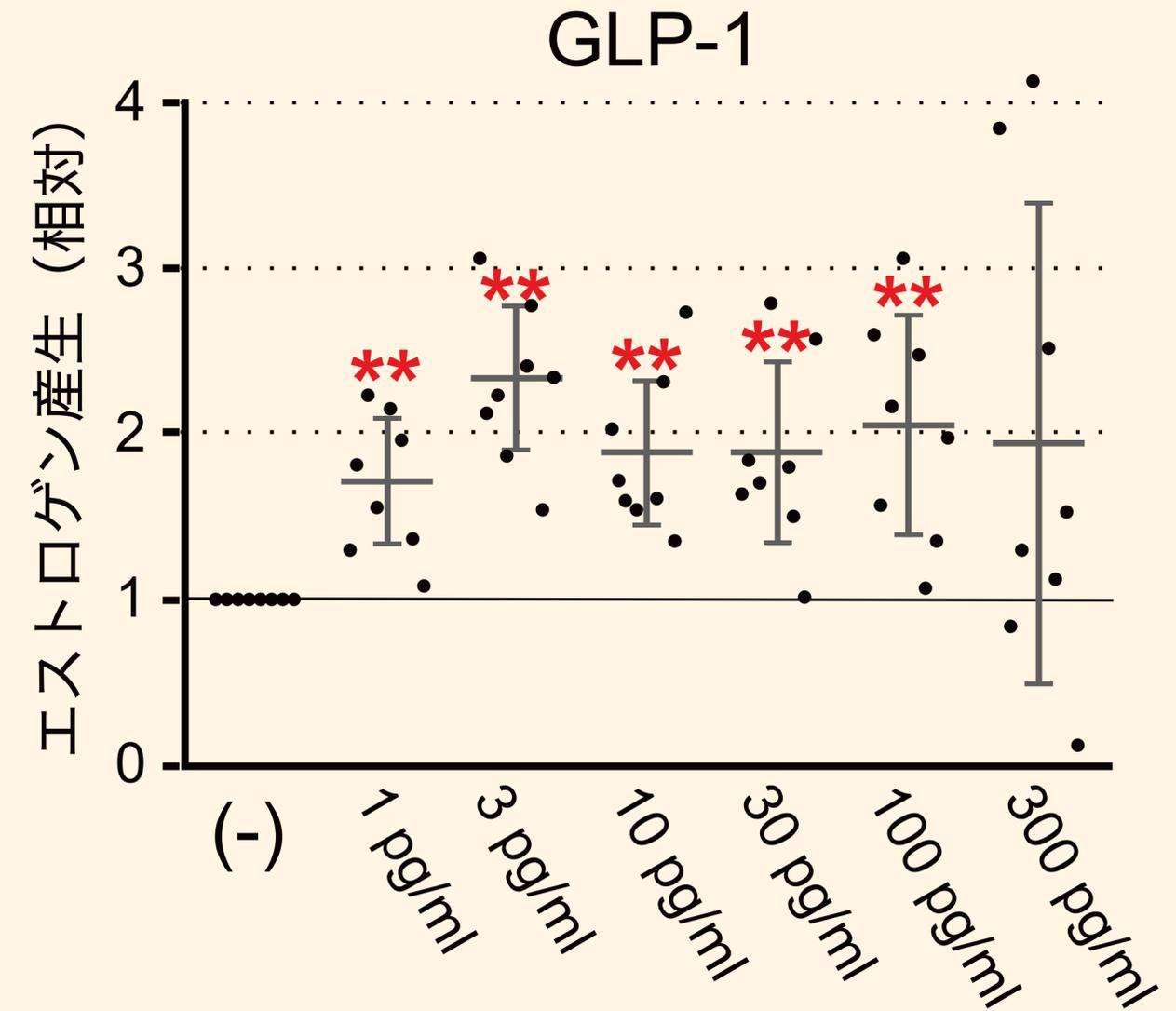
今回の胃エストロゲンのモデルで 日常生活で感じる「なぜ？」が説明できる

- ① なぜ、脂っこいものを食べると胃もたれするの？
- ② なぜ、若い頃は脂っこい食べ物が好きだったのに、
歳を取るとあっさりした食事を好むようになるの？
- ③ なぜ、男性は中年以降に脂肪肝が増えるの？
- ④ なぜ、女性は閉経前は脂肪肝が少ないのに、閉経す
ると脂肪肝が増えるの？
- ⑤ なぜ、おばあちゃんは「若い頃は甘いものをいっば
い食べても太らなかつた」のに、私は「甘いものを
いっばい食べると太る」の？

① なぜ、脂っこいものを食べると胃もたれするの？

脂っこいものを食べると、肝臓での脂肪合成を減らして貯蔵する糖と脂の割合を補正する必要がある。

脂肪を摂取すると小腸がGLP-1などのホルモンを分泌して胃酸分泌を減少（胃もたれ）させ、胃エストロゲン分泌を増やして肝脂肪合成を減らすから。



- ② なぜ、若い頃は脂っこい食べ物が好きだったのに、歳を取るとあっさりした食事を好むようになるの？
- ③ なぜ、男性は中年以降に脂肪肝が増えるの？

歳を取ると（１）胃エストロゲンを分泌する胃酸分泌細胞が減少する、（２）エストロゲンの原料であるテストステロン（男性ホルモン）が減少する。

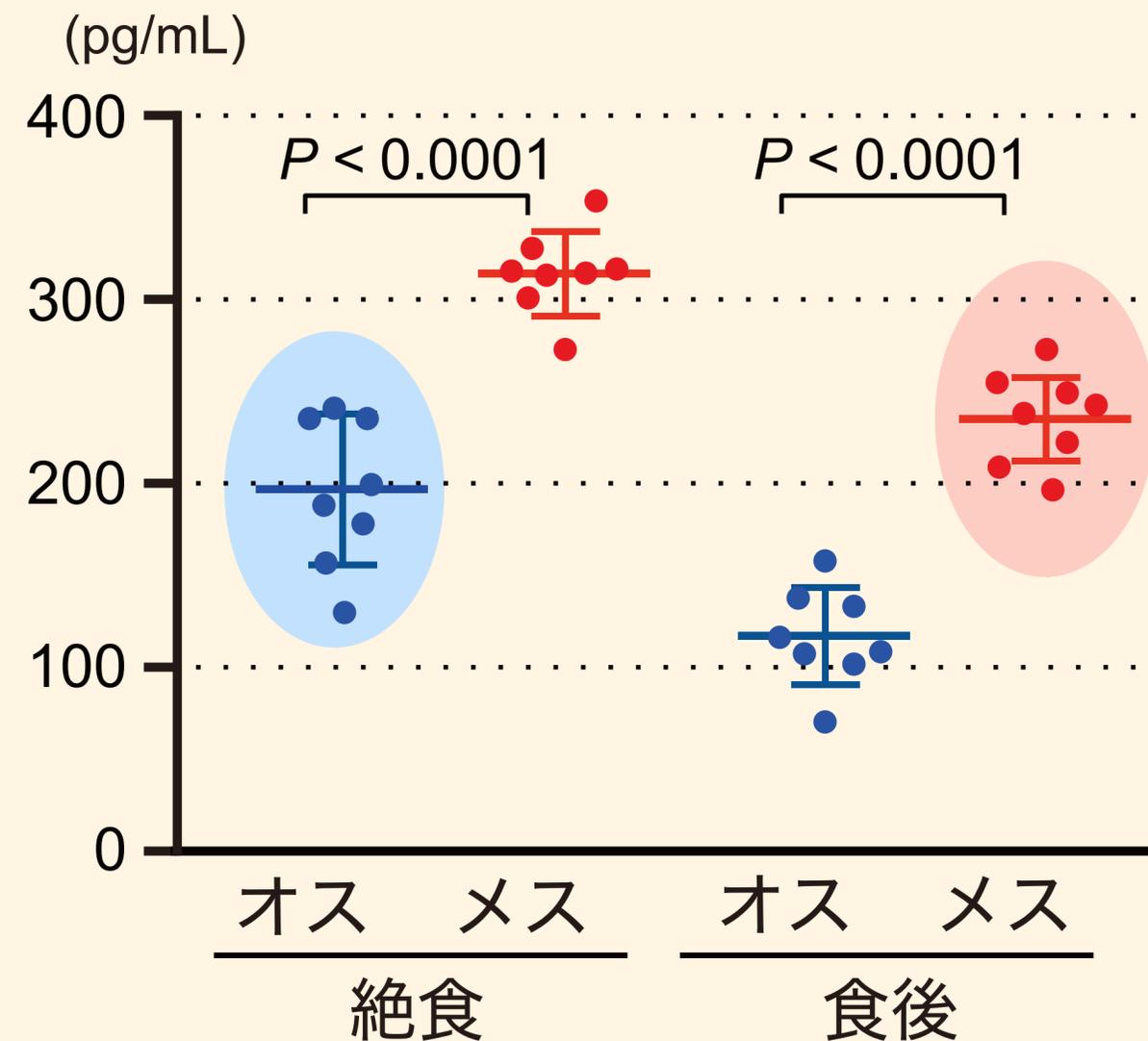
そのため、胃エストロゲン分泌が減少し、肝臓での脂肪合成を十分に減らすことができなくなるから。

④ なぜ、女性は閉経前は脂肪肝が少ないのに、閉経すると脂肪肝が増えるの？

肝臓に入る門脈血中のエストロゲンは食後でも男性の絶食時以上あるため脂肪肝になりにくいから。

閉経すると女性のエストロゲンは低下するため脂肪肝になりやすくなるから。

エストロゲン（門脈）



⑤ なぜ、おばあちゃんは「若い頃は甘いものをいっぱい食べても太らなかつた」のに、私は「甘いものをいっぱい食べると太る」の？

おばあちゃんが若い頃の甘いものは「おはぎ」や「おまんじゅう」で炭水化物。若い女性ならば炭水化物を摂取しても肝臓での糖を用いた脂肪合成は抑えられる。食事も魚主体のあっさりしたもの。だから太らなかつた。

今の甘いものは「ケーキ」や「クレープ」で脂肪が多い（バターやクリーム）。食事も肉が増え、脂肪の摂取も多い。だから摂取した脂肪がお腹にたまって太る。

**胃エストロゲンから見た
「脂肪肝治療法」の
効果の考察**

「脂肪肝治療法」

- (1) 運動、絶食療法
- (2) GLP-1 受容体作動薬
- (3) 低炭水化物食（ロカボ）
- (4) 納豆（イソフラボン）
- (5) DHEA（男性ホルモンの一種）
- (6) 間食を控える

(1) 運動、絶食療法

【従来の考え】

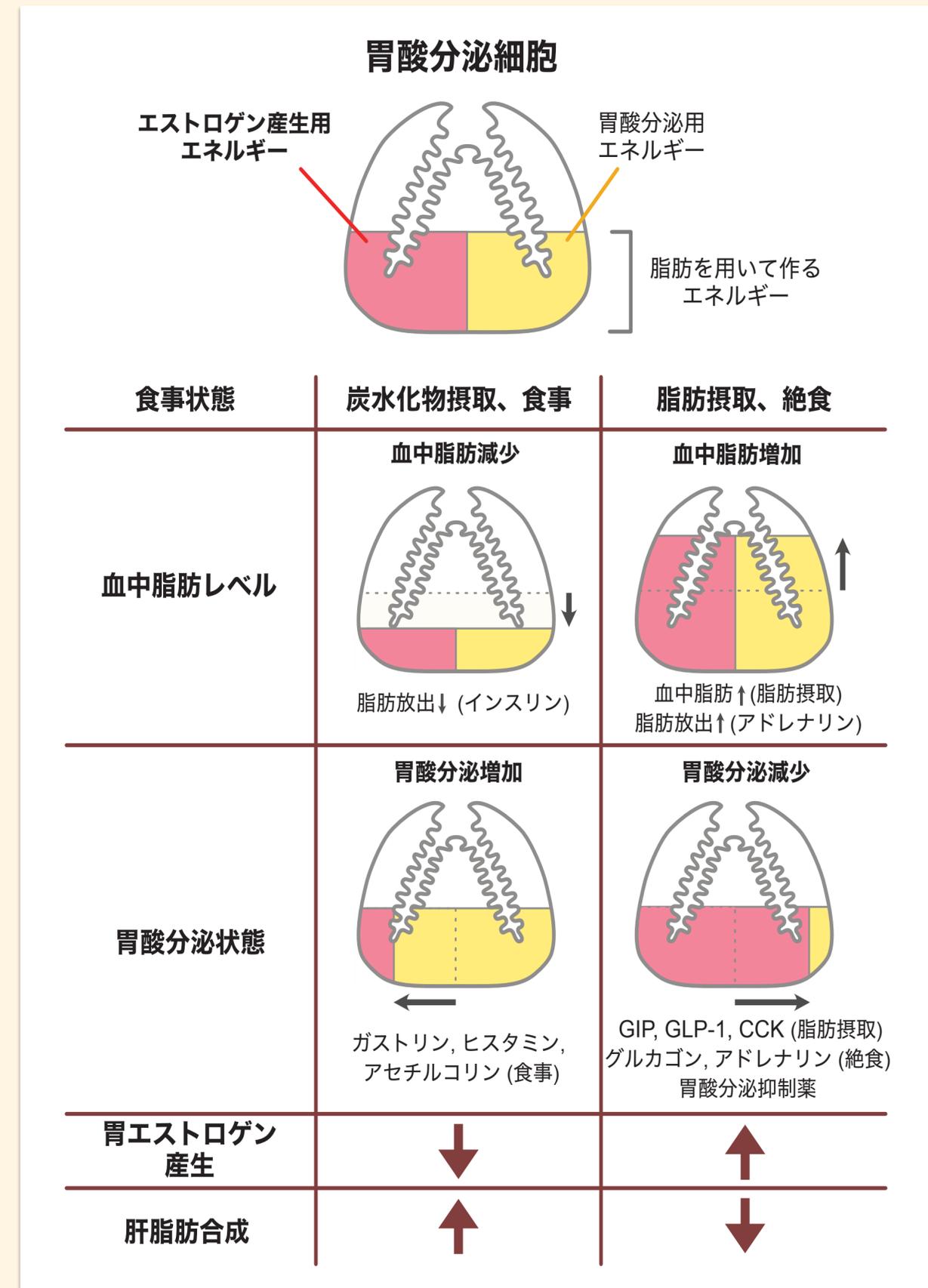
エネルギーの消費（運動）を増やしたり、摂取を制限（絶食）することで体内の蓄積エネルギーを減少させ、肝臓にたまった脂肪を消費する。

【胃エストロゲンから見た考え】

胃酸分泌を抑制するグルカゴン（絶食で分泌）や、血中脂肪酸を増やし、胃酸分泌を抑制するアドレナリン（絶食や運動で分泌）による胃エストロゲン分泌増加効果も加わる。

【高齢者（胃エストロゲン分泌低下）の場合】

胃エストロゲンによる肝脂肪合成の抑制が低下するため、**健常人と比べて脂肪肝への効果は弱くなる**と考えられる（効果がないわけではない）。



(2) GLP-1受容体作動薬

【従来の考え】

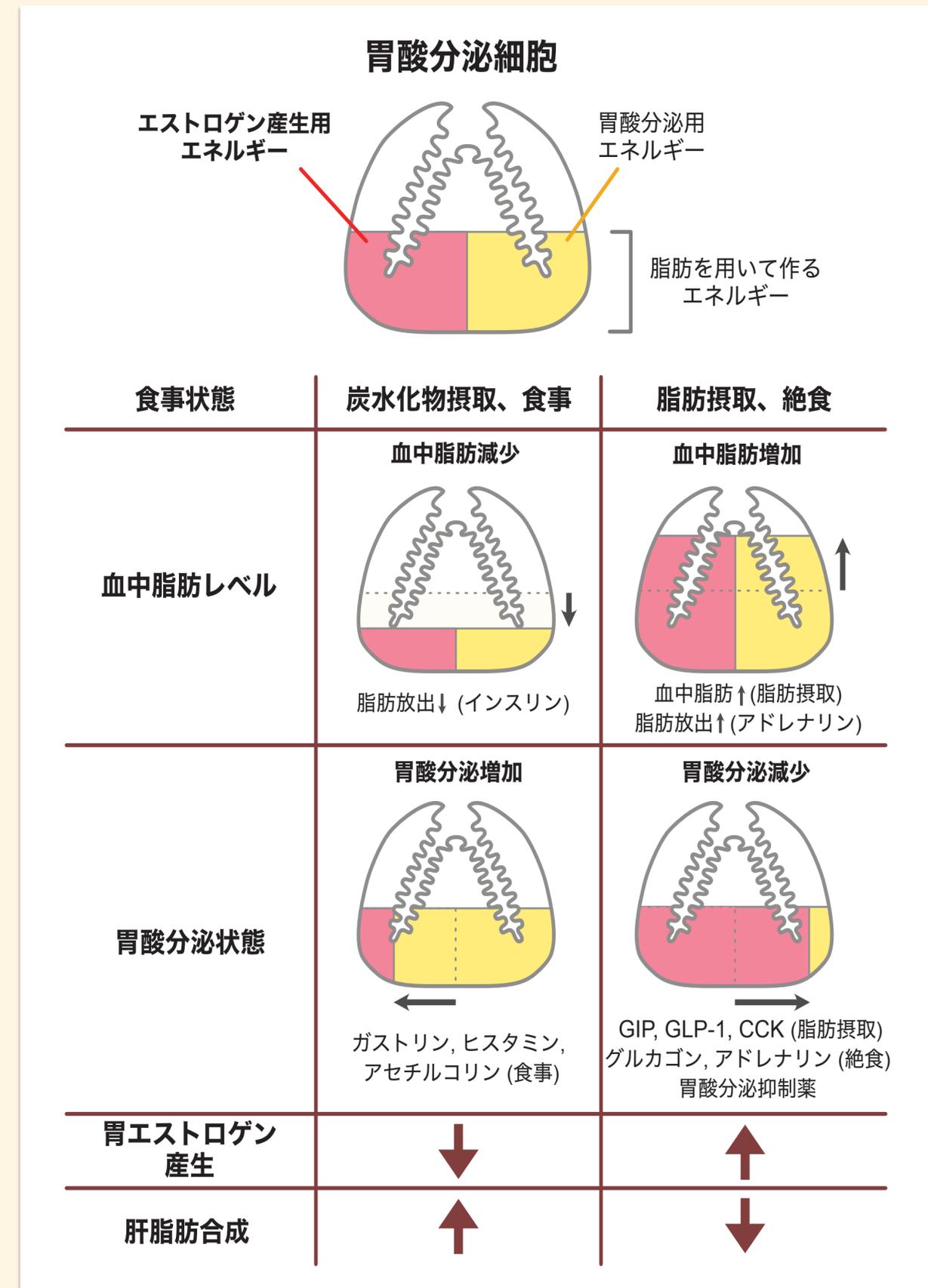
糖の代謝改善、食欲を抑えることで減量できる。肝臓の脂肪合成には直接には作用しないと考えられている。

【胃エストロゲンから見た考え】

GLP-1が胃酸分泌を抑制することで、胃エストロゲン分泌増加効果も加わる。エストロゲンにも食欲を抑える効果がある。

【高齢者（胃エストロゲン分泌低下）の場合】

胃エストロゲンによる肝脂肪合成の抑制が低下するため、**健常人と比べて脂肪肝への効果は弱くなる**と考えられる（効果が無いわけではない）。



(3) 低炭水化物食 (ロカボ)

【従来の考え】

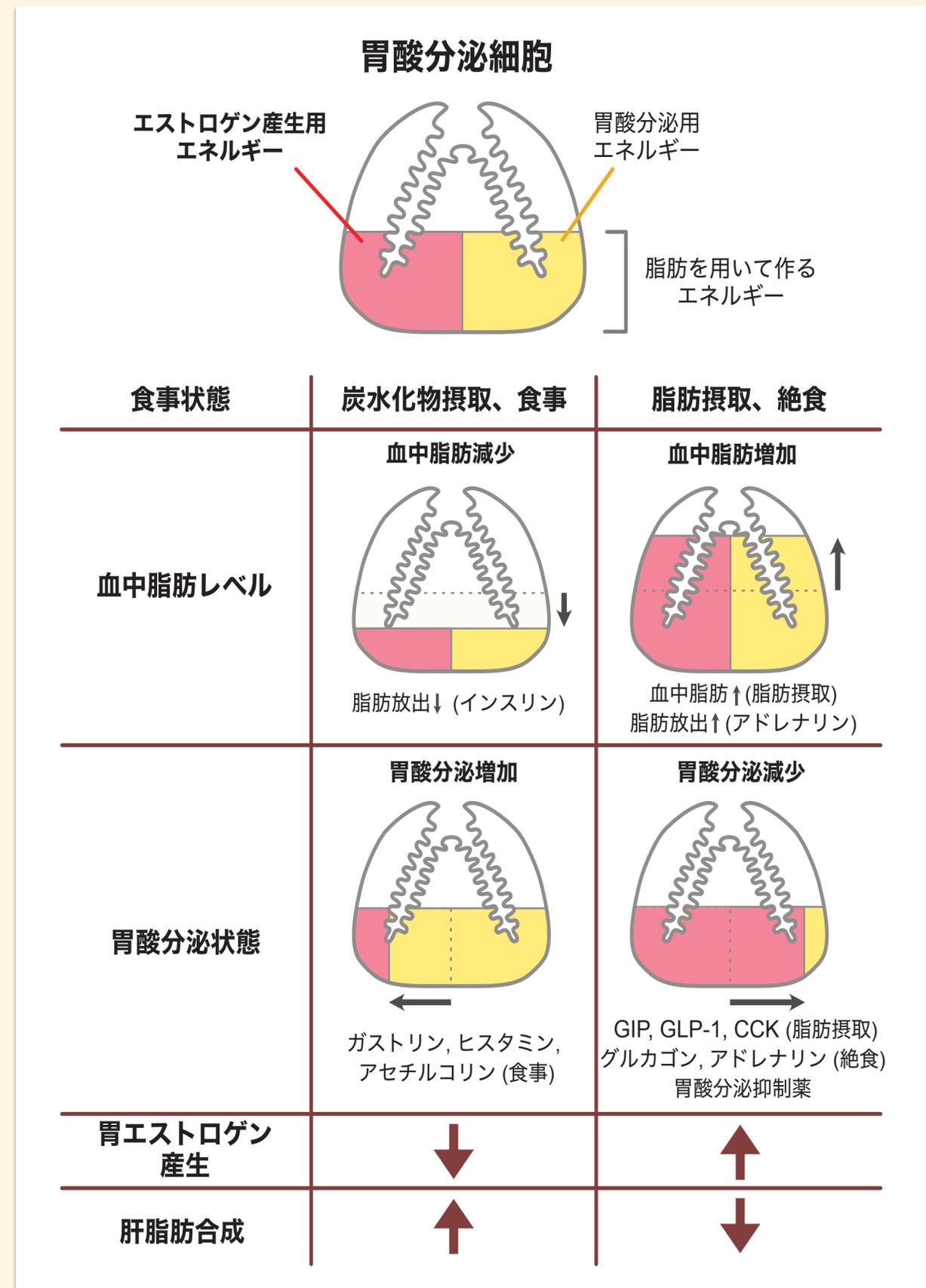
タンパク質主体の食事では脂肪と糖の摂取を制限することで肝臓での糖を使った脂肪合成を抑制する。

【胃エストロゲンから見た考え】

タンパク質中心の食事であり、胃エストロゲン分泌の低下は起こらない。

【高齢者 (胃エストロゲン分泌低下) の場合】

肝臓の脂肪合成を促進するインスリンや原料の糖が制限されるため肝臓での脂肪合成は低下しており、**胃エストロゲン分泌能が低くても効果は期待できる**と考えられる。



(4) 納豆 (イソフラボン)

【従来の考え】

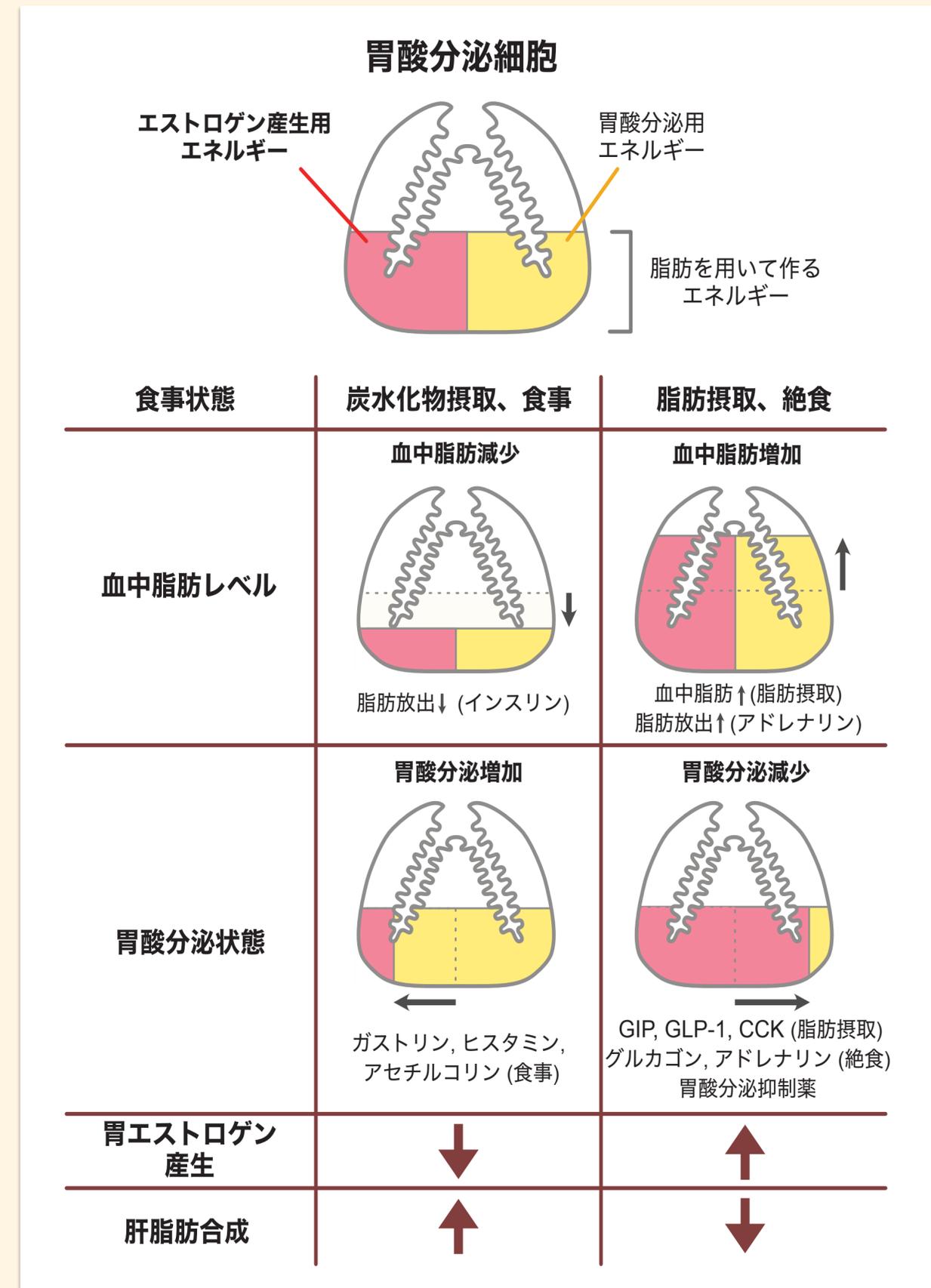
イソフラボンのエストロゲン様作用が肝臓での脂肪合成を抑制する。実際、疫学調査で納豆を食べる習慣のある人はない人と比べて血中中性脂肪値が低いという報告がある。

【胃エストロゲンから見た考え】

胃エストロゲンとは直接関係ない。

【高齢者（胃エストロゲン分泌低下）の場合】

摂取されたイソフラボンが肝臓に運ばれて脂肪合成を抑えるため、**胃エストロゲン分泌が低下していても効果が期待できる**と考えられる。



(5) DHEA (男性ホルモンの一種)

【従来の考え】

DHEAは副腎から分泌される「効果の弱い男性ホルモン」の1種で若返りホルモンとして知られ、男女の更年期障害、ダイエット効果、食欲抑制効果がある。理由はエストロゲンの原料（日本では医薬品扱い）とされる。

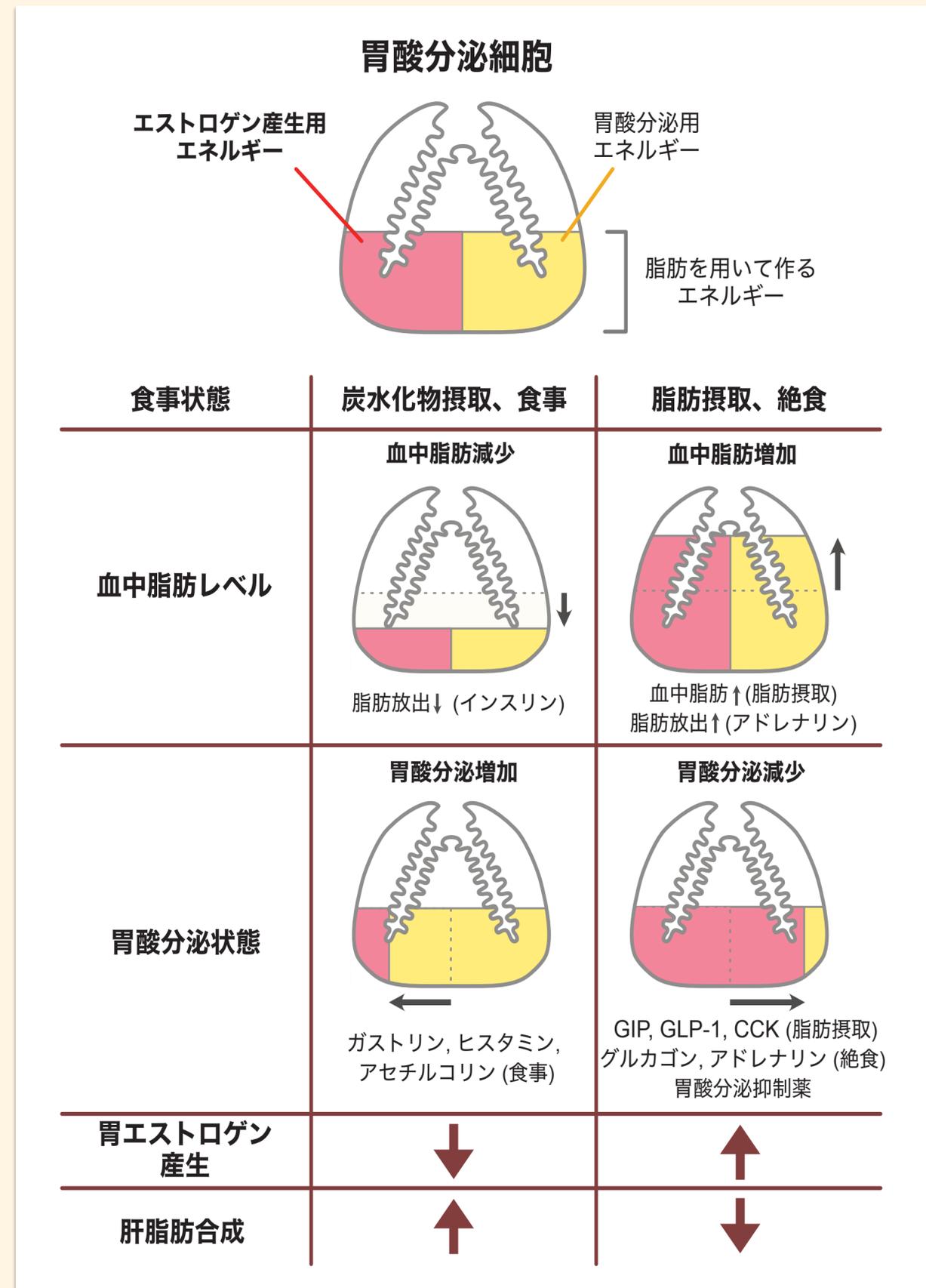
【胃エストロゲンから見た考え】

胃エストロゲンの原料のテストステロンの代わりになる。

【高齢者（胃エストロゲン分泌低下）の場合】

胃エストロゲン分泌低下の原因が「**血中テストステロンの低下**」の場合は胃エストロゲン分泌の増加が期待できると考えられる。

胃エストロゲン分泌低下の原因が「**胃酸分泌細胞の減少**」の場合は胃エストロゲン分泌の増加効果は弱くなると考えられる。



(6) 間食を控える

【従来の考え】

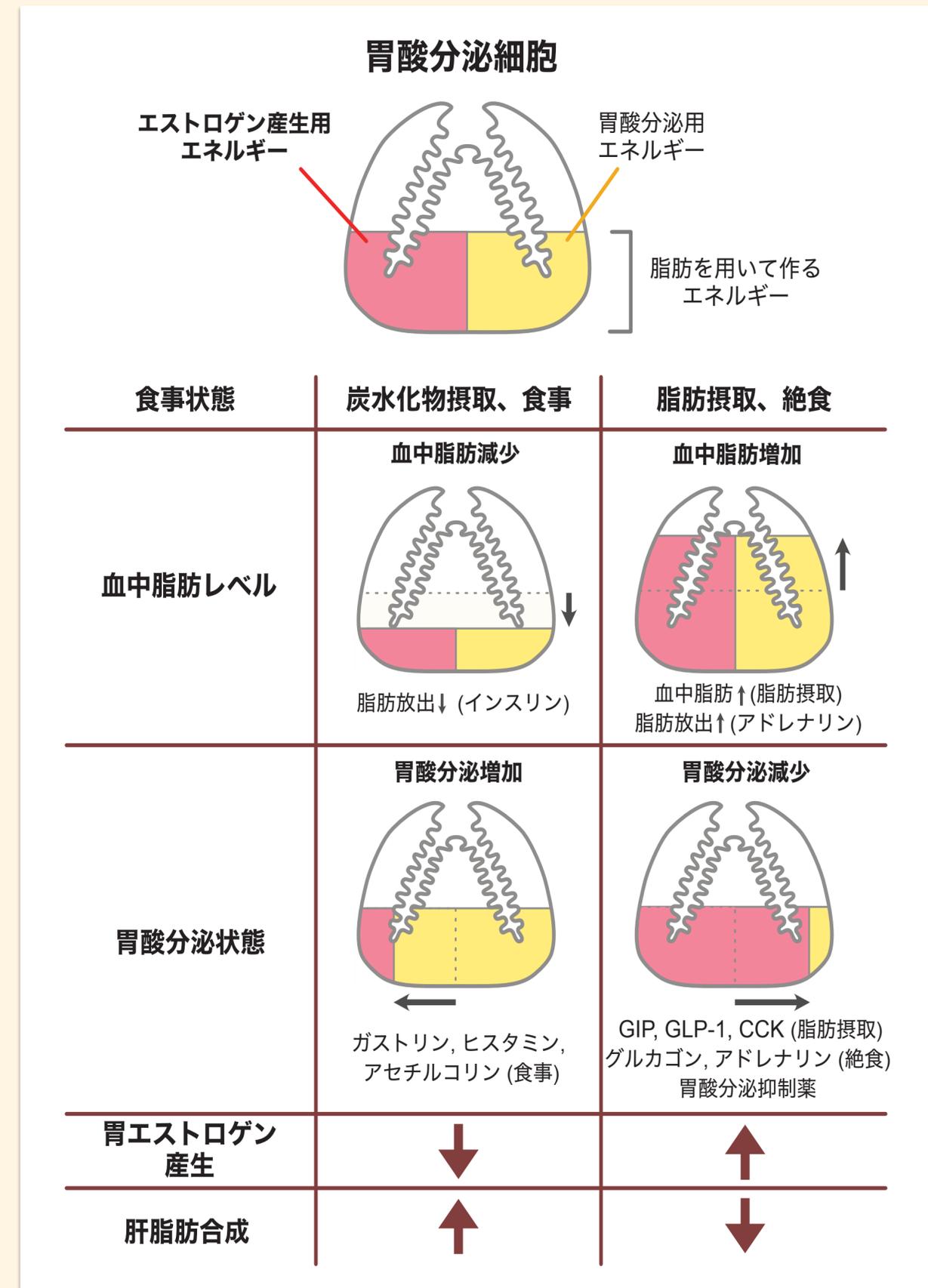
間食により持続的な炭水化物の摂取とインスリン分泌により「肝脂肪合成が持続的に増加」するため肝臓に脂肪が溜まる。

【胃エストロゲンから見た考え】

間食は上記に加え、持続的な血中の脂肪酸の低下と胃酸分泌の増加により「胃エストロゲン分泌の持続的な低下」を引き起こすため、肝脂肪合成が増え、脂肪肝の原因となる。

【高齢者（胃エストロゲン分泌低下）の場合】

間食をしてもこれ以上の胃エストロゲン分泌低下が起こらないが、**持続的な炭水化物の摂取とインスリン分泌により「肝脂肪合成が持続的に増加」するため、脂肪肝が増悪する。**



波及効果

- 「胃エストロゲン」に基づく、脂肪代謝、特に脂肪肝や高脂血症の病態の理解が深まる
- 脂肪肝や高脂血症に「胃エストロゲン分泌障害性」という新たな分類が加わる
- 原因に則した脂肪肝の予防や治療の開発が期待される

謝辞

和歌山県立医科大学

解剖学第 1 講座

山本 悠太

山岸 直子

池本 恵子

内科学第 4 講座

田中 篤