

砂糖，砂糖…肝臓には甘くない

Sugar, Sugar . . . Not So Sweet for the Liver [Gastroenterology 153,642-645,2017.](#)

内臓脂肪ではなく，肝臓の脂肪がインスリン感受性と VLDL トリグリセリドの分泌に関係することが判った。肝臓における脂肪の蓄積する源は新規の脂質合成であり，フルクトースがその主要な材料になる。健康な状態では，新規脂質合成は肝臓における脂質蓄積の主な原因になるとは考えられない。しかし NAFLD では新規脂質合成が異常に亢進し，さらに体重を増加させる。脂肪肝では，脂肪の 26% が新規脂質合成に由来すると推定されている。

フルクトースは，単純な糖類，単糖類であり，食物中に広く含まれ，新規脂質合成を強く刺激する（図 1）。天然の食材では，フルクトースは果物や野菜にしか見られない。しかし，フルクトースは砂糖（グルコースやフルクトースなどの二糖類）や，高フラクトース・コーンシロップや濃縮フルーツジュースなど 57 種類以上の様々な形の糖分として，多くの加工食品や飲料に添加されている。最近の子供の砂糖摂取量の推計によれば，カロリーの 16% が添加された糖分であり，推奨レベルの 5~10% をはるかに上回っている。フルクトースは長い間，NAFLD の促進因子として疑われており，脂肪肝を誘発する動物モデルにおいて一般的に使用される。フルクトースによって脂肪肝が起こる感受性は遺伝的要因が関与する。

食事中の糖分を減らすことが NAFLD の患者に重要であるならば，これを達成するために医師，栄養士，学校，親はどうすればよいのか？

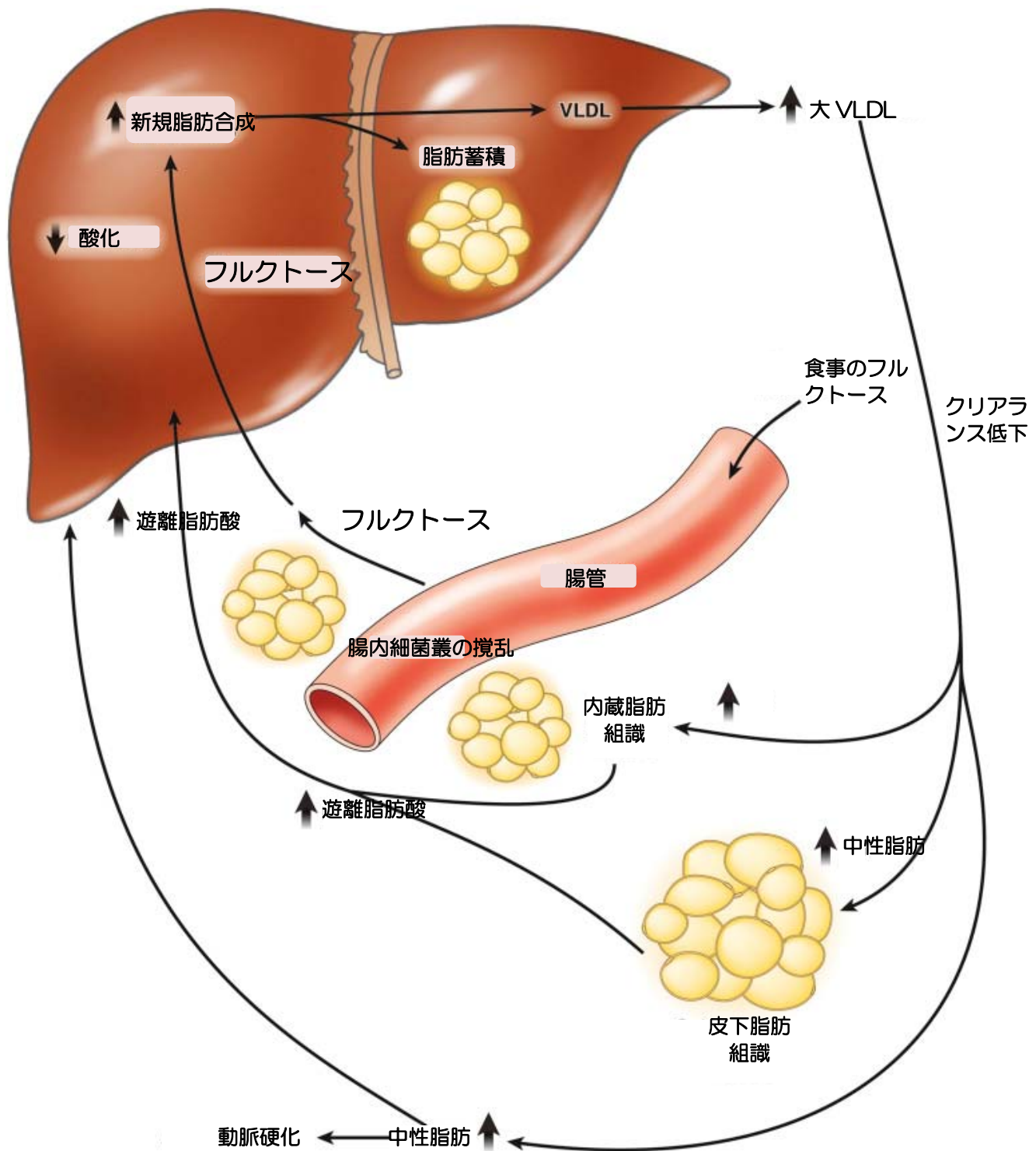


図1 NAFLDにおけるフルクトース代謝

フルクトースは腸から門脈によって肝臓に速やかに運ばれる。一旦肝臓に入ると、門脈血中の濃度が組織より10倍高いため、初回通過で肝細胞に急速に取り込まれる。肝臓における脂肪は、食事や遊離脂肪酸のエステル化による肝臓での新規脂質合成に由来する。NAFLDにおいて既に亢進している新規脂質合成はフルクトースによって更に促進され、 β 酸化を阻害し、肝脂肪の蓄積が増悪する。新規脂質合成によって中性脂肪が増加するとVLDLとして肝臓から分泌され、脂質異常症やLDL増加をもたらす。アテローム性動脈硬化症の発症に関与する。内臓脂肪や皮下脂肪組織に由来する大きなVLDLと遊離脂肪酸のリポタンパク質残留物は、肝臓に戻って脂質の過剰な負荷をもたらすので、機能不全のサイクルが続く。

肥満およびメタボリックシンドロームの小児における等カロリー・フルクトース制限と代謝の改善

Isocaloric Fructose Restriction and Metabolic Improvement in Children with Obesity and Metabolic Syndrome [Obesity 24, 453-460,2017.](#)

【要旨】 食事中の砂糖を 28%から 10%に減らし、デンプンで置換した、等カロリー・フルクトース制限食によって、拡張期血圧、乳酸、中性脂肪、LDL-C が減少した (BP 25mmHg; P=0.002, 乳酸 20.3mmol/L; P<0.001, LDL-C 246%, 20.3mmol/L; P<0.001)。耐糖能や高インスリン血症も改善した (P<0.001)。体重は 0.9 ± 0.2 kg (P<0.001)、無脂肪体重は 0.6kg (P=0.04) 減少した。等カロリー・フルクトース制限食は体重減少なしに、代謝の指標を改善させた。

【食事の組成の影響】

インド、パキスタン、中国など一部の国では、糖尿病の罹患率が肥満の罹患率よりも高く、この現象はカロリーだけでは説明できない。食事の西洋化による食事組成の変化は、インスリン抵抗性を促進し、メタボリックシンドロームと総称される疾患の生化学的変化を惹起する原因となると推測される。

短期間の影響をみた研究において、フルクトースを過度に経口摂取すると、その異性体であるブドウ糖よりも、血清中の中性脂肪と内臓脂肪が増加することが実証されている。

疫学研究では、砂糖や高フルクトース・コーンシロップによるフルクトース消費量と、心血管系疾患、2型糖尿病、NAFLD を含む、メタボリックシンドロームの様々な合併症の増加は関係する。

また、フルクトース摂取を制限すると新規脂質合成と VLDL の生成と肝臓からの放出が減少し、空腹時の血清脂質も改善した。LDL-C も VLDL 減少と一致して減少した。末梢の脂肪組織の分解によって、空腹時の遊離脂肪酸は増加した。

【フルクトースの作用】

フルクトースは、いくつかの独自の代謝特性と神経内分泌学的特性のために、特に関心を集めている。

- 1) ほとんどが肝臓で代謝される。
- 2) 新規脂質合成の基質（材料）になって、肝臓における中性脂肪の合成と蓄積を促進する。
- 3) 非酵素的にフルクトースを付加し、活性酸素種 ROS の生成に関与して、細胞の機能不全を起こす。
- 4) 飢餓ホルモンのグレリンを抑制しないため、過食になる
- 5) 側坐核を刺激して報酬が増加し、摂食を継続してしまう。

フルクトースは、交感神経緊張の亢進、尿中 Na 排泄の減少、消化管からの Na 吸収の亢進、尿酸（内皮性一酸化窒素合成酵素 eNOS の阻害作用を持つ）の増加によって、血圧を上昇させることが示唆されている。

【フルクトースとミトコンドリア】

ミトコンドリアの数や機能が低下した患者、例えば虚血や低酸素血症、癌（ワルブルグ効果）、ミトコンドリア脳心筋症（Kearns-Sayre, MELAS）の患者において、乳酸値は上昇している。フルクトース制限食において、脂肪のマーカーである ALT は有意な低下は示さなかった。しかし、肝臓ミトコンドリアの健全性のマーカーである AST は有意に減少した。AST、乳酸値、および中性脂肪が同時に減少したことから間接的に、食事中の過剰なフルクトースが肝臓のミトコンドリアに過剰な負荷をかけて、メタボリックシンドロームを引き起こし、臓器に特異的なミトコンドリアに対する過剰負荷がメタボリックシンドロームの個々の症状を起こす、という仮説を立てることができる。

砂糖とフルクトース制限食では、炭水化物からのカロリーが 4% 減少し、タンパク質からのカロリーが 2% 増加した。食物繊維の摂取は僅かに増えて、その分微量栄養素の吸収が減ったが、同時にフルクトースの肝臓への流入も減少して満腹感が増した効果もある。