



平成 29 年 4 月 17 日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

トランス脂肪酸による疾患発症機序の一端を解明 -動脈硬化症発症のメカニズム解明に繋がる発見-

【発表のポイント】

- 食品中に含まれるトランス脂肪酸が細胞の自殺(細胞死)を促す仕組みを発見。
- 過剰な細胞死は、動脈硬化症の発症・進展につながる。
- 動脈硬化症等の、疾患メカニズム解明につながることで期待される。

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、野口拓也准教授、松沢厚教授、青木淳賢教授、福永浩司教授らの研究グループは、動脈硬化症や生活習慣病などの様々な疾患のリスクファクターとされているトランス脂肪酸が、自己由来の起炎性因子^(注1)の1つである細胞外 ATP により誘導される細胞死を促進することを明らかにしました。細胞外 ATP をはじめとした自己由来の起炎性因子は、障害を受けた組織から漏出し、マクロファージなどの免疫担当細胞に作用することで、炎症や細胞死を惹起します。動脈硬化症の発症・進展には、病巣における自己由来起炎性因子の漏出や、マクロファージによる炎症や細胞死が主要な寄与を果たすことから、本研究で明らかになったトランス脂肪酸による細胞死亢進作用^(注2)は、その摂取に伴う動脈硬化症発症・進展に寄与していることが想定され、これまで未解明だった疾患発症機序の一端の解明に繋がる発見となりました。

本研究の成果は、3月29日(日本時間30日)に *Journal of Biological Chemistry* 誌(電子版)に掲載されました。本研究は、長井記念薬学研究奨励支援事業、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

トランス脂肪酸は、トランス型の炭素-炭素間二重結合を含む脂肪酸の総称で、主に食品製造過程において人工的に産生されます。これまでの疫学的な調査から、トランス脂肪酸は動脈硬化症等の循環器系疾患や肥満・糖尿病等の生活習慣病のリスクファクターとされていますが、分子・細胞レベルでの知見に乏しく、その疾患発症機序はほとんど解明されていません。そこで本研究では、トランス脂肪酸摂取による疾患発症リスクが特に高いとされている動脈硬化症において、病巣における自己由来の起炎性因子 (damage-associated molecular patterns: DAMPs) の漏出やマクロファージの細胞死が病態発症に関連することに着目し、DAMPs の一つである細胞外 ATP によって誘導されるマクロファージの細胞死に対するトランス脂肪酸の影響を調べました。

その結果、食品中含有量の最も高いエライジン酸をはじめとしたトランス脂肪酸が、細胞外 ATP 誘導性細胞死を著しく促進することを見いだしました。細胞外 ATP は、細胞膜上のプリン受容体 P2X7 のリガンドとして作用し、その下流でストレス応答性キナーゼ ASK1 を介した p38 MAP キナーゼ経路活性化によって細胞死を引き起こすことが知られています。詳細な解析から、トランス脂肪酸は、細胞外 ATP によって誘導される ASK1-p38 経路の活性化を亢進することで、細胞死を促進することが明らかになりました。

本研究成果は、トランス脂肪酸摂取に伴う疾患発症機序の一端を分子レベルで明らかにした重要な基礎的知見として位置付けられ、今後の疾患発症機序の全容解明に向けて、より一層の研究の進展が期待されます。

【論文題目】

Trans-fatty acids promote proinflammatory signaling and cell death by stimulating the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-p38 pathway

Authors: Yusuke Hirata, Miki Takahashi, Yuki Kudoh, Kuniyuki Kano, Hiroki Kawana, Kumiko Makide, Yasuharu Shinoda, Yasushi Yabuki, Kohji Fukunaga, Junken Aoki, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa

本研究成果は、米国の科学雑誌「Journal of Biological Chemistry」に 3 月 29 日 (日本時間 30 日) 付で掲載されました。

<http://www.jbc.org/content/early/2017/03/29/jbc.M116.771519.short>

【用語説明】

注 1) 自己由来の起炎性因子

生体に有害な刺激を起こす物質(起炎性物質)には、病原体や紫外線、化学物質などが知られるが、その多くは外部環境に存在する。一方で、生体内で産生された物質が炎症を起こすことも知られており、このような物質を自己由来の起炎性物質と呼ぶ。

注 2) 細胞死亢進作用

細胞には自殺(細胞死)をするための仕組みが備えられているが、この仕組みを必要以上に活性化する作用を細胞死亢進作用という。

問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科

担当 野口拓也, 松沢厚

電話 022-795-6827, 022-795-6830

E-mail noguchi@m.tohoku.ac.jp (野口)

matsushi@m.tohoku.ac.jp (松沢)