東北大学 TOHOKU UNIVERSITY
帝京大学 Teikyo University
静岡県立大学 UNIVERSITY OF SHIZUOKA
岩手医科大学 Iwate Medical University

Press Release

2025 年 8 月 27 日

報道機関　各位

国立大学法人東北大学
学校法人帝京大学
公立大学法人静岡県立大学
学校法人岩手医科大学

トランス脂肪酸が
老化・炎症を促進する分子メカニズムを発見

–生活習慣病の発症予防・治療戦略の開発に期待–

【発表のポイント】

- エライジン酸（代表的なトランス脂肪酸）が、DNA 損傷(注1)の際に起きる細胞老化(注2)および炎症を促進する作用とその分子機構を解明しました。
- エライジン酸を摂取したマウスでは、代謝関連脂肪肝疾患（MASLD）(注3)の発症時に、肝臓の細胞老化および炎症が亢進しました。
- 動脈硬化症や MASLD をはじめとしたトランス脂肪酸関連疾患の、画期的な予防・治療戦略の開発に繋がることが期待されます。

【概要】

一部の加工食品に含まれるエライジン酸などのトランス脂肪酸の摂取は、過去の疫学的知見から、動脈硬化症や生活習慣病（MASLD など）をはじめとした加齢や炎症が関連する疾患のリスク因子とされてきましたが、炎症誘導の詳細な分子機構は不明でした。

東北大学大学院薬学研究科の小島諒太大学院生、平田祐介准教授、松沢厚教授らの研究グループは、同研究科の佐藤恵美子准教授、帝京大学薬学部の濱弘太郎准教授、横山和明教授、静岡県立大学薬学部の滝田良教授、岩手医科大学薬学部の野口拓也教授らとの共同研究により、最も主要なトランス脂肪酸であるエライジン酸が、DNA 損傷の際に起きる細胞老化および炎症を促進することを発見しました。エライジン酸は細胞膜上の脂質ラフト(注4)と呼ばれる膜上の微少領域に取り込まれ、この領域内にサイトカイン IL-1 受容体を集積させることで、受容体下流における炎症誘導シグナルの活性化を増強し、細胞老化や炎症反応を増幅することが明らかになりました。エライジン酸を摂取させたマウスでは、心血管疾患や肝がんの引き金となる MASLD の発症時に、肝臓の細胞老化および炎症が亢進しました。動脈硬化症や MASLD などのトランス脂肪酸関連疾患の、画期的な予防・治療戦略の開発に繋がる重要な研究成果です。

本成果は、8 月 5 日に国際科学誌 iScience にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

トランス脂肪酸は、トランス型の炭素–炭素間二重結合を 1 つ以上含む脂肪酸の総称です。食用油脂の製造・加工過程で副産物として産生され、一部の加工食品に含有されるエライジン酸などの「人工型」トランス脂肪酸は、過去の疫学調査を中心とした知見から、動脈硬化症、神経変性疾患、生活習慣病（糖尿病、MASLD）などの加齢や炎症が関連する諸疾患のリスクファクターとなることが示唆されています。欧米諸国ではこれまでに、食品中含有量の制限等の規制も導入されてきました（Prog Lipid Res, 76:101009, 2019; Neurology, 93 (22) :e2053–e2064, 2019）。一方、主にウシなどの反芻動物の胃の中の微生物によって産生され、乳製品や牛肉などに多く含まれるトランスバクセン酸などの「天然型」トランス脂肪酸については、上記疾患との疫学的関連性は低いものの、実際の毒性の有無については科学的根拠が乏しいのが現状です。その主な要因は、トランス脂肪酸摂取に伴う関連疾患の発症・増悪の詳細な分子機構についての理解が十分に進んでいないことにあります。

研究の概要

小島諒太大学院生、平田祐介准教授、松沢厚教授らの研究グループは、トランス脂肪酸関連疾患全般に細胞老化および炎症が共通して密接に関与することに着目して、U2OS（ヒト骨肉腫）などの細胞株にエライジン酸を前処置して予め細胞内に取り込ませた上で DNA 損傷を与え、細胞老化を誘導しました。その結果、エライジン酸存在下では、細胞老化およびそれに伴う IL-1α、IL-6、IL-8 などの炎症促進因子の産生が亢進しました。本作用は、エライジン酸の幾何異性体にあたるオレイン酸（天然に豊富に存在するシス型二重結合を有する脂肪酸）、あるいは食品中に含まれるエライジン酸以外の主要なトランス脂肪酸 4 種類ではいずれも認められなかったことから、エライジン酸特有の作用であることが判明しました。詳細な解析から、DNA 損傷時に、エライジン酸が炎症関連因子の発現誘導に主要に寄与する転写因子 NF-κB の活性化を促進すること、その上流で働くキナーゼ分子群 TAK1、IKK の活性化が増強することを見いだしました。そこで、TAK1/IKK/NF-κB 経路(注５)の最上流にあたる IL-1 受容体の関与を想定し、その活性化に重要とされる細胞膜上の脂質ラフトと呼ばれる膜上の微少領域に着目しました。エライジン酸存在下では、IL-1α によるリガンド刺激時の IL-6/8 の発現が上昇したこと、メチル-β-シクロデキストリン処置による薬理的な脂質ラフトの除去によって、IKK や NF-κB の活性化が抑制されたことから、IL-1 受容体および脂質ラフトの寄与が確認できました。さらに、脂質ラフト画分を生化学的に分離して脂質解析を行ったところ、細胞に添加したエライジン酸が実際に脂質ラフト画分に効率よく取り込まれることが確認され、エライジン酸存在下では、同画分中における IL-1 受容体の存在量が有

意に増加していました。以上の結果から、エライジン酸は脂質ラフトに取り込まれることで、IL-1 受容体を同領域内に集積させ、IL-1 リガンド刺激に伴う NF-κB の活性化を増強することで IL-1α/6/8 の産生を促進することが明らかとなり、細胞老化および炎症を正のフィードバック機構によって促進する一連の分子機構が解明されました（図１）。さらに、野生型マウス（C57BL/6J）に 12 週間高脂肪食を与えることで MASLD を誘導した際の、餌中のエライジン酸の有無が本病態に与える影響を解析したところ、エライジン酸摂取時には、肝臓における老化細胞数、および IL-1β や col1a1 などの炎症や肝臓線維化に関わる遺伝子群の発現の有意な増加が認められました。したがって、エライジン酸の摂取に伴い、MASLD 発症時に、実際に肝臓における細胞老化および炎症が亢進することが、マウス個体レベルでの実験でも確認できました。

社会的意義と今後の展望

トランス脂肪酸関連疾患には細胞死も深く関与しますが、本グループを中心に、エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸が細胞死を促進することが示され、その分子機構について解明が進んできました（J Biol Chem, 292(20):8174-8185, 2017; Sci Rep, 10(1):2743, 2020 など）。その一方で、トランス脂肪酸摂取と全身性炎症（血中の炎症マーカーCRP の増加）の関連性を示した知見や、トランス脂肪酸が実際に炎症を誘導・促進することを示した細胞・個体レベルでの知見は存在しますが、その背景にある具体的な分子機構については謎に包まれていました。本研究成果は、トランス脂肪酸による炎症誘導・促進メカニズム、および老化や関連疾患の発症・増悪機構の全容解明に繋がる重要な基礎的知見として位置付けられます。また、トランス脂肪酸の中でも、代表的な「人工型」であるエライジン酸のみが炎症促進作用を有していたことから、乳製品や牛肉に含まれる天然型のトランス脂肪酸については過度に注意する必要はない一方で、人工型トランス脂肪酸の食品中含有量や摂取量について引き続き注視していく必要があると考えられます。

なお、本研究成果は、あくまでもがん細胞株を利用した分子メカニズムの解析、マウスを利用した個体レベルでの解析の結果に基づくものです。したがって、実際の生理的な条件、具体的には、正常な細胞やヒトの体内において、本知見によって得られた分子機構や現象が同様に認められるか否かについては、今後の更なる調査や検証が必要であり、今回得られた知見に関しては、そのような観点から、慎重な解釈が必要です。今後、トランス脂肪酸による細胞老化や炎症の誘導・促進作用に関する研究や解明が進むことで、関連疾患の予防・治療戦略の開発や提案に繋がることが期待されます。

【謝辞】
本研究は、武田科学振興財団研究助成事業、三菱財団自然科学研究助成事業、

上原記念生命科学財団研究助成事業、日本応用酵素協会研究助成事業、ロッテ財団研究助成事業、サッポロ生物科学振興財団研究助成事業、長寿科学振興財団研究助成事業、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（ JP18J10828 、JP20K07011 、 JP20KK0361 、 JP21H02620, JP21H00268 、JP23K06111 、 JP24K02173, JP24K22011 ） および厚生労働省研究事業（JPMH23KA3004）の支援を受けて行われました。本論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。

【論文情報】

掲載誌： iScience

タイトル： Elaidic acid drives cellular senescence and inflammation via lipid raft-mediated IL-1R signaling

著者： Ryota Kojima†, Yusuke Hirata†*, Ryo Ashida†, Miki Takahashi†, Ryosuke Matsui, Kotaro Hama, Ayako Watanabe, Ryo Takita, Emiko Sato, Taiki Abe, Kazuaki Yokoyama, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa*

†筆頭著者：東北大学大学院薬学研究科 大学院生 小島諒太
東北大学大学院薬学研究科 学部生（研究当時）蘆田諒
東北大学大学院薬学研究科 大学院生（研究当時）高橋未来

†筆頭著者 *責任著者：東北大学大学院薬学研究科 准教授 平田祐介

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 松沢厚

DOI：10.1016/j.isci.2025.113305

URL：https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(25)01566-4

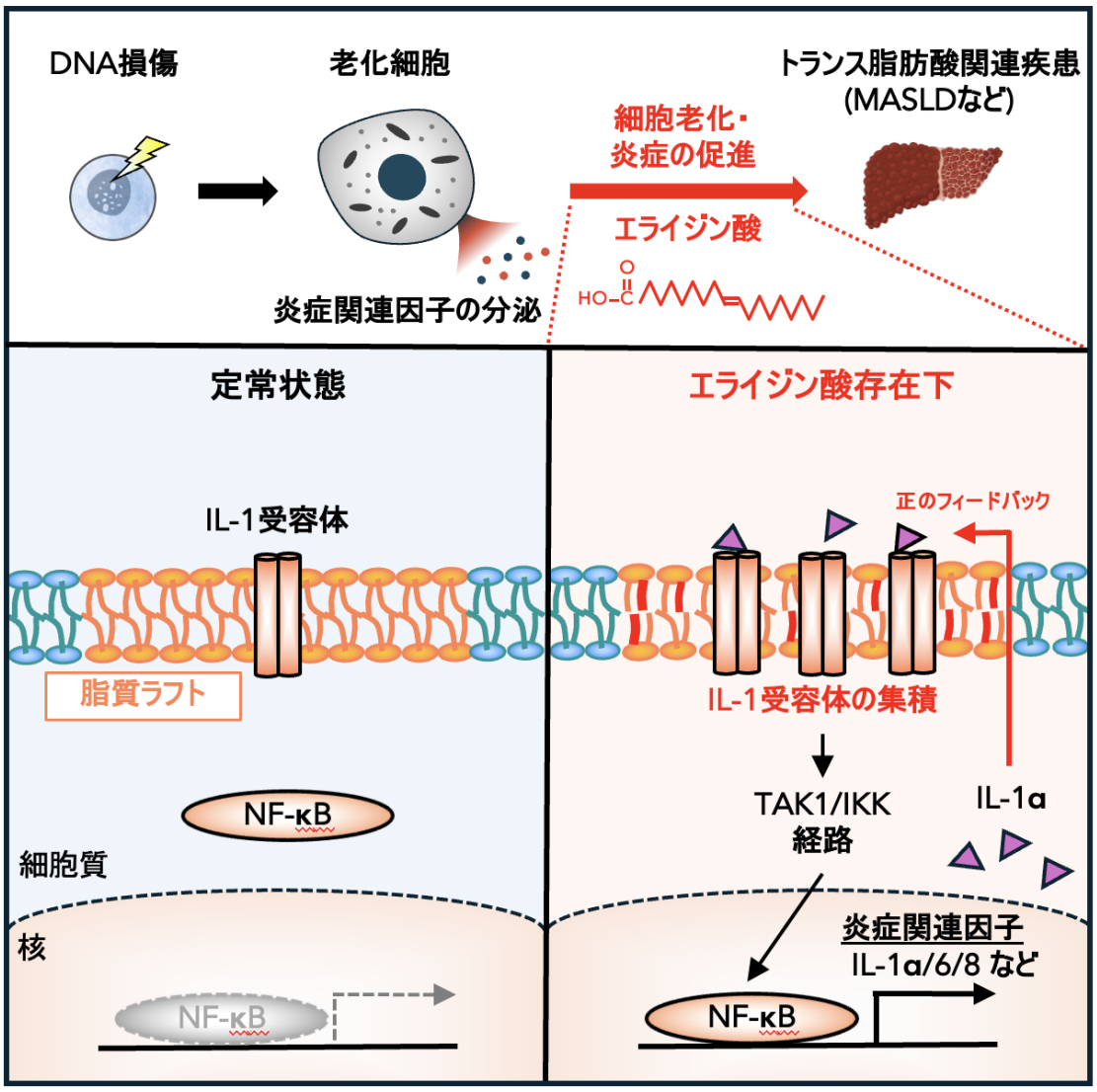

図 1. エライジン酸による細胞老化および炎症の促進機構
エライジン酸はリン脂質成分として脂質ラフトと呼ばれる細胞膜上の微少領域に取り込まれ、本領域への IL-1 受容体の集積を促進する。DNA 損傷時に細胞老化が起きると、IL-1α/6/8 などの炎症関連因子が発現誘導されるが、エライジン酸存在下では、IL-1α の産生・分泌に伴う IL-1 受容体の活性化が増幅され、TAK1/IKK 経路を介した転写因子 NF-κB の活性化が亢進することで、更なる細胞老化・炎症が引き起こされる（正のフィードバック機構）。本機構による炎症反応の促進作用は、代謝関連脂肪肝疾患（MAFLD）などのトランス脂肪酸関連疾患の発症や進展に寄与すると考えられる。

【用語説明】

注1.　DNA 損傷：

紫外線や活性酸素などの細胞内外からのストレスによって、DNA が修飾や切断を受けて障害され、正常な状態を維持できなくなること。損傷の程度が重度な場合は、アポトーシスなどの自発的な細胞死を起こして、損傷が蓄積した細胞を排除することで細胞のがん化を防ぐ。一方、損傷が中程度の場合は、後述の細胞老化を誘導する。

注2.　細胞老化：

DNA 損傷やストレスに応答して細胞が増殖を停止する現象で、体内の組織の恒常性維持やがん抑制に関与する。老化細胞は、サイトカイン（IL-1α, IL-6）やケモカイン（IL-8）などの炎症誘導因子を産生・分泌する老化関連分泌表現型（SASP：Senescence-Associated Secretory Phenotype）という形質を獲得し、炎症や組織リモデリングなどによって、さまざまな生理応答や病態に関与することが知られる。

注3.　代謝関連脂肪肝疾患（MASLD：Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease）：

代謝異常に関連して肝臓に脂肪が蓄積する疾患群で、世界的に患者数が増加しているにも関わらず、根本的な治療法が確立されていない。生活習慣病と密接に関係しており、心血管疾患や肝疾患のリスクを高めることが知られている。進行すると肝炎（MASH：Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis）が発症し、さらに肝硬変、肝がんの原因となることがある。従来は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD：Non-Alcoholic Fatty Liver Disease）と呼ばれていたが、2023 年に国際的な定義変更が行われ、MASLD という呼称が用いられるようになった。

注4.　脂質ラフト：

細胞膜の中に存在する脂質とタンパク質が集まった微少領域。スフィンゴ脂質やコレステロールを特に豊富に含むため疎水性が高く、秩序だった構造を取っており、膜全体に均一に存在するわけではなく、「いかだ（raft）」のように点在する。本領域には受容体やシグナル分子が集まりやすく、さまざまなシグナル伝達のプラットフォームとして、細胞内情報伝達を効率よく行うために重要な役割を担う。

注5.　TAK1/IKK/NF-κB 経路：

細胞が外部からの刺激やストレスに応答して炎症や免疫反応を活性化するための重要なシグナル伝達経路。IL-1 受容体などの受容体の活性化に伴い、その下

流でキナーゼ分子 TAK1（transforming growth factor β-activated kinase 1）が活性化され、その下流で IKK（IκB kinase）をリン酸化して活性化し、最終的に炎症関連因子のマスター転写因子 NF-κB（nuclear factor-κB）が核内に移動し、様々な炎症関連因子の転写を誘導する。本経路は感染防御に不可欠である一方、過剰に働くと炎症性疾患やがんの原因にもなる。

【問い合わせ先】
（研究に関すること）
東北大学大学院薬学研究科
教授　松沢厚
TEL: 022-795-6827
Email: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）
東北大学大学院薬学研究科・薬学部総務係
TEL: 022-795-6801
Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp

帝京大学本部広報課
TEL: 03-3964-4162
Email: kouhou@teikyo-u.ac.jp

静岡県立大学教育研究推進部広報・企画室
TEL: 054-264-5130
Email: koho@u-shizuoka-ken.ac.jp

岩手医科大学総務部総務課
TEL: 019-651-5111
Email: kouhou@j.iwate-med.ac.jp