

2023年4月21日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

「人工型」トランス脂肪酸のみが持つ毒性作用と その解毒因子を発見

-動脈硬化症などの関連疾患の発症予防・治療戦略の開発に期待-

【発表のポイント】

- トランス脂肪酸の中でも、工業的な食品製造過程で生じる「人工型」は制御・プログラムされた細胞死（アポトーシス^{注1}）を促進する、乳製品や牛肉などに多く含まれる「天然型」にはそのような作用がないことが明らかになりました。
- 人工型トランス脂肪酸による毒性（アポトーシス促進作用）は、EPA や DHA などの高度不飽和脂肪酸^{注2}によって効果的に軽減可能であることを発見しました。
- 動脈硬化症や神経変性疾患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・治療戦略の開発につながることを期待されます。

【概要】

トランス脂肪酸には、主に工業的な食品製造過程で産生され、特定の加工食品中に多く含まれる「人工型」と、主にウシなどの畜産動物内で産生され、乳製品や牛肉などに多く含まれる「天然型」の2つに分類されます。これまで、「人工型」の摂取に関しては特に、循環器系疾患や神経変性疾患などとの疫学の関連が示唆されてきましたが、その科学的根拠は乏しいのが実情でした。

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、柏原直樹大学院生、佐藤恵美子准教授、松沢厚教授らの研究グループは、これまで同グループが解明してきた毒性発現機構を基に、食品中に含まれる代表的な5種類のトランス脂肪酸の毒性を比較した結果、人工型が制御・プログラムされた細胞死（アポトーシス）を強く促進する一方、天然型にはそのような作用がないことを明らかにしました。さらに、この毒性作用は、EPA や DHA などの高度不飽和脂肪酸によって効果的に軽減・抑制できることも発見しました。これらの研究成果は、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を期待されます。

本研究の成果は、4月11日午前10時（英国標準時間）に英国科学雑誌 Scientific Reports に掲載されました。

【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。そのうち主に油脂加工に伴う食品製造過程で副産物として産生され、マーガリンやショートニングなどの加工食品に多く含まれるエライジン酸などのトランス脂肪酸を人工型トランス脂肪酸と呼びます。

過去の疫学調査を中心とした知見から、人工型トランス脂肪酸が、循環器系疾患、神経変性疾患などの諸疾患のリスクファクターとなることが示唆され、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(参考文献 1)。

一方、ウシなどの反芻動物の胃の中の微生物によって主に産生され、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未解明でした。またトランス脂肪酸の毒性を効果的に軽減・抑制するための薬剤やアプローチについても、全く不明でした。

マクロファージ^{注3)} やミクログリア^{注4)} などの細胞では、組織損傷などの要因で細胞外に漏出した ATP (細胞外 ATP ^{注5)}) に曝されると、ATP が細胞膜上の P2X₇ 受容体^{注6)} にリガンドとして結合し、その下流でストレス応答性 MAP キナーゼ経路^{注7)} である ASK1-p38 経路^{注8)} が活性化され、最終的にアポトーシスが起きることが知られています。これらの細胞のアポトーシスは、動脈硬化症や神経変性疾患の発症・増悪に繋がることが知られています(参考文献 2)。また松沢厚教授の研究グループのこれまでの研究成果より、エライジン酸などのトランス脂肪酸は、細胞外 ATP 刺激による ASK1 活性化を増強し、アポトーシスを強力に促進することが明らかになっています(参考文献 3)。

研究の概要

平田祐介助教、柏原直樹大学院生、佐藤恵美子准教授、松沢厚教授らの研究グループは、同グループがこれまでに明らかにしてきたトランス脂肪酸の毒性発現機構を基に、食品中に含まれる 5 種類の主要なトランス脂肪酸 (人工型：エライジン酸、リノエライジン酸、天然型：トランスバクセン酸、ルーメン酸、パルミトエライジン酸) について、毒性の有無や程度を評価しました。

マウスのマクロファージ様細胞株 RAW264.7 やミクログリア細胞株 BV2 に、各種脂肪酸を前処置して予め細胞内に取り込ませた上で、細胞外 ATP を処置した際の細胞生存率を評価したところ、人工型 2 種類のいずれも、処置時間依存的に細胞生存率が顕著に低下した一方、天然型 3 種類のいずれも、細胞生存率に有意な影響は認められませんでした。このとき、人工型の存在下では、ASK1-p38 経路の活性化が増強していた一方で、天然型では同様の増強は認められませんでした。これらの結果から、トランス脂肪酸の中でも人工型のみが、

細胞外 ATP 刺激による ASK1-p38 経路の活性化を増強し、アポトーシスを促進することが分かりました。

さらに、同研究グループは、EPA や DHA などの高度不飽和脂肪酸の存在下では、エライジン酸によるアポトーシス促進作用が大きく抑制されることを発見しました。詳細な解析から、これらの高度不飽和脂肪酸は、ASK1 をターゲットとしており、エライジン酸による ASK1 活性化の増強を強力に抑制することを明らかにしました。数 μM 程度の低濃度の DHA でも、強力な毒性軽減作用が認められたことから、これらの高度不飽和脂肪酸の摂取によって、エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸による毒性を軽減できることが示唆されました。(図)。

社会的意義と今後の展望

トランス脂肪酸は、日本人の摂取量が欧米諸国と比較して少ないことや、循環器系疾患を除いた他の疾患とは明確な因果関係が不明であることから、我が国では、食品中含有量や摂取量の規制は行われてきませんでした。そのため、人工型と天然型のトランス脂肪酸の食品中含有量を区別せず、一纏めにして測定・把握してきた実情があります。本研究結果より、人工型のみが毒性を有し、天然型が毒性を持たないことが示唆されたことから、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一方、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ものと考えられます。今後は、各種脂肪酸の実際の摂取量や体内の存在量に基づく有害影響の有無、各種脂肪酸の実際の関連病態への影響、上記の主要な 5 種類以外のトランス脂肪酸種の毒性の有無などについて、調査を継続する必要があります。

また EPA や DHA などの高度不飽和脂肪酸が、トランス脂肪酸の毒性を強力に軽減できたことから、普段からこれらの高度不飽和脂肪酸を摂取することで、トランス脂肪酸摂取に伴う関連疾患の発症リスクを軽減できることが想定されます。同研究グループでは、細胞外 ATP 以外のストレス条件下でも、人工型トランス脂肪酸がアポトーシスを促進するという毒性作用を見出しており、今後の研究により、これらの他の毒性作用についても、高度不飽和脂肪酸が軽減可能か否か明らかになることで、トランス脂肪酸摂取に伴う疾患リスクの予防・軽減策の提案に繋がることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、三菱財団自然科学研究助成事業、島原科学振興会研究助成事業、日本応用酵素協会研究助成事業、ライフサイエンス振興財団研究助成事業、公益信託医用薬物研究奨励富岳基金事業、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、長寿科学振興財団長寿科学研究者支援事業、武

田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（JP20K07011、JP20KK0361、JP21H02620、JP21H00268）の支援を受けて行われました。

【論文情報】

タイトル： A comprehensive toxicological analysis of *trans*-fatty acids (TFAs) reveals a pro-apoptotic action specific to industrial TFAs counteracted by polyunsaturated FAs

著者： Yusuke Hirata[†], Naoki Kashiwabara[†], Yuki Nada[†], Aya Inoue, Emiko Sato, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa*

*責任著者：東北大学薬学研究科 教授 松沢厚

[†]共同筆頭著者

掲載誌： Scientific Reports

DOI： <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32083-9>

URL： <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32083-9>

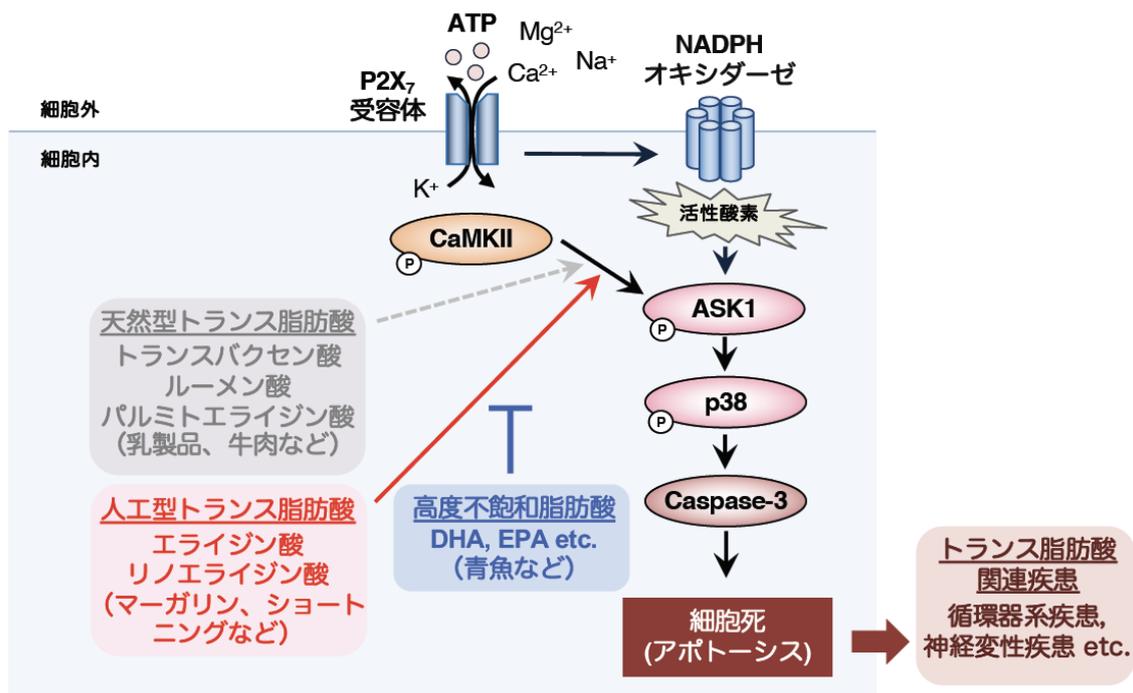


図 1. 人工型トランス脂肪酸による毒性作用と高度不飽和脂肪酸による毒性軽減作用

組織損傷などによって細胞外に漏出した ATP は、リガンドとして P2X₇ 受容体に作用し、カルシウムイオンの流入などを引き起こす。その下流で、NADPH オキシダーゼ^{注9)} による活性酸素^{注10)} の産生、キナーゼ分子 CaMKII^注

¹⁾の活性化が起きると、ASK1-p38 MAP キナーゼ経路の活性化を経て、アポトーシス実行因子 Caspase-3 が活性化し、細胞死（アポトーシス）が誘導される。

エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸は、この時の ASK1 の活性化を増強することでアポトーシスを促進する一方、トランスバクセン酸などの天然型トランス脂肪酸は、アポトーシスを促進しない。また、EPA や DHA などの高度不飽和脂肪酸の存在下は、エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸による ASK1 活性化増強が強力に抑制されることで、毒性が軽減される。人工型トランス脂肪酸によるアポトーシス促進作用は、循環器系疾患や神経変性疾患などの関連疾患の発症・増悪に繋がる一方で、高度不飽和脂肪酸による毒性軽減作用は、その予防・改善に寄与すると考えられる。色分けして図に表示された各脂肪酸グループの括弧内は、各脂肪酸が多く含まれる代表的な食品を示す。

【参考文献】

1. Prog Lipid Res, 76:101009, 2019; Neurology, 93 (22), e2053-e2064, 2019
2. Nat Rev Immunol, 10(1):33-46, 2010; Prog Neurobiol, 112:24-49, 2014
3. J Biol Chem, 292(20):8174-8185; Biol Pharm Bull, 43(1):1562-1569, 2020

【用語説明】

注 1. アポトーシス

細胞は、細胞内外の様々なストレスを受けることで、能動的あるいは受動的に死に至る。アポトーシスはその中でも、制御・プログラムされた分子機構によって自発的に細胞死を誘導する現象であり、個体発生期の余計な細胞の除去や、細胞がん化の抑制など、様々な重要な役割を担っている。しかし、過剰にアポトーシスが起きると、循環器系疾患や神経変性疾患をはじめとした、様々な疾患の増悪に繋がることが知られている。

注 2. 高度不飽和脂肪酸

二つ以上の炭素-炭素間二重結合を有する脂肪酸の総称。中でも有名なものが、EPA（エイコサペンタエン酸: 炭素数 20、二重結合数 5）、DHA（ドコサヘキサエン酸: 炭素数 22、二重結合数 6）で、循環器系疾患などの様々な疾患の病態改善作用や、認知機能の低下の抑制、記憶力の改善作用などが知られている。

注 3. マクロファージ

直径 15~20 μ m 程度の比較的大きな細胞で、全身組織に広く分布し、自然免疫（生まれつき持っている病原体などへの生体防御機構）において重要な役割を担う。体内に侵入した細菌などの異物を貪食・消化・殺菌することで、細菌感染を防いだり、サイトカインを分泌したりすることで、炎症を促進する働きを

持つ。

注 4. ミクログリア

中枢神経系グリア細胞の一種で、中枢神経系における免疫担当細胞として知られ、中枢神経系の常在性マクロファージとも呼ばれる。アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞とは異なり、胎生期卵黄嚢で発生する前駆細胞を起源とする。

注 5. 細胞外 ATP

ATP (Adenosine 5'-triphosphate) はエネルギーの通貨として有名であるが、組織の傷害や損傷に伴って細胞外に放出されると、自己由来の起炎症因子 (DAMPs: Damage-associated molecular patterns) として機能する。

注 6. P2X₇ 受容体

P2X 受容体は、細胞外 ATP を内因性のリガンドとする細胞表面の受容体で、P2X₇ 受容体は、その受容体ファミリーのサブタイプの 1 つである。細胞膜を 2 回貫通するサブユニット (7 種類: P2X₁~P2X₇) の 3 分子が、ホモあるいはヘテロ三量体を形成することで、一つのチャネルとなる。Na⁺、Ca²⁺および K⁺いずれも非選択的に通す陽イオンチャネルであり、P2X₇ 以外の P2X 受容体は、1~10 μM 程度の低濃度の細胞外 ATP により活性化されるが、P2X₇ 受容体だけは、その活性化に非常に高濃度の ATP (0.1~1 mM) が必要であることが知られる。組織損傷などに伴って漏出した ATP が本受容体を活性化すると、最終的に、炎症や細胞死が惹起される。

注 7. ストレス応答性 MAP キナーゼ経路

MAP キナーゼ (Mitogen-activated protein kinase) は「細胞分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ」の略で、細胞分裂促進因子で処理した細胞が増殖する際に活性化するキナーゼとして ERK (Extracellular signal-regulated kinase) が同定された経緯から、このような名前が付けられた。基質にアデノシン三リン酸 (ATP) の末端リン酸基を導入する反応 (リン酸化) を触媒する酵素で、細胞内の情報 (シグナル) を伝達する重要な働きを持つ。狭義には ERK1/2 のみを指すが、広義には、様々なストレスに応答して活性化する JNK (c-Jun N-terminal kinase) や p38 も含まれ、これらはストレス応答性 MAP キナーゼと呼ばれる。細胞内情報 (シグナル) 伝達において中心的役割を果たし、シグナル伝達を実行するキナーゼである。

注 8. ASK1-p38 経路

ストレス応答性 MAP キナーゼ経路の 1 つ。ASK1 (Apoptosis signal-regulating

kinase 1) は、ストレス応答性 MAP キナーゼ p38/JNK の上流で働く、MAP3 キナーゼ (MAP kinase kinase kinase) ファミリー分子の 1 つ。細胞内で様々なストレス時に産生される活性酸素を直接的に感知して活性化し、その下流で p38/JNK の活性化を引き起こすことで、炎症や細胞死 (アポトーシス) を誘導することが知られる。

注 9. NADPH オキシダーゼ

細胞内において、ミトコンドリアと並んで活性酸素の主要な産生の場となる酵素。NADPH + 2O₂ + 2e⁻ → NADP⁺ + 2O₂⁻ + H⁺ の反応を触媒することで、NADPH を利用してスーパーオキシド (O₂⁻: 活性酸素の 1 つ) を産生する。

注 10. 活性酸素

ミトコンドリア呼吸の副産物として、あるいは NADPH オキシダーゼなどの酵素的な働きによって、細胞内に生じる反応性の高い酸素分子種の総称。細胞内外からの様々なストレスに曝されることで、さらに産生が亢進することが知られている。DNA やタンパク質などを酸化し、機能障害を引き起こすことで、様々な疾患や老化の原因となる。

注 11. CaMKII (Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II)

神経細胞に豊富に存在し、神経伝達物質の合成酵素やシナプス小胞結合タンパク質、イオンチャネル、神経伝達物質受容体などの様々な基質をリン酸化することによって、それらの機能を調節し、シナプス伝達の可塑性、学習・記憶をはじめとする高次脳機能に重要な役割を果たすキナーゼ分子。神経細胞以外にも、様々な細胞で、Ca²⁺の細胞内流入 (細胞質における濃度上昇) を感知して活性化し、重要な生理的役割を担っていることが知られている。

【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

E-mail: 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

E-mail: ph-som@grp.tohoku.ac.jp