



令和2年2月27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新たな毒性メカニズムの解明 -動脈硬化症などのトランス脂肪酸関連疾患の発症機序解明に繋がる発見-

【発表のポイント】

- トランス脂肪酸が、紫外線や薬剤(抗がん剤など)によって引き起こされるDNA損傷^(注1)時に、自発的な細胞死(アポトーシス)^(注2)を促進する作用と仕組みを同定
- トランス脂肪酸は、DNA損傷時のストレス応答性MAPキナーゼ^(注3)であるJNKの活性化およびミトコンドリアにおける活性酸素^(注4)産生を協調的に増強することで、細胞死の誘導を促進する
- 本研究成果は、DNA損傷が病態に密接に関与する、動脈硬化症をはじめとしたトランス脂肪酸関連疾患の発症機序の解明や新規予防・治療戦略の開発に繋がる

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、松沢厚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、紫外線や薬剤(抗がん剤など)によって引き起こされるDNA損傷時に、自発的な細胞死(アポトーシス)を促進する作用を有することを見出し、その仕組みを解明しました。

詳細な解析から、トランス脂肪酸は、DNA損傷時のストレス応答性MAPキナーゼであるJNKの活性化およびミトコンドリアにおける活性酸素産生を協調的に増強することで、細胞死の誘導を促進することが明らかになりました。

DNA損傷に伴って誘導される細胞死は、動脈硬化症をはじめとした様々な疾患の病態悪化に寄与していることから、本研究で明らかにしたトランス脂肪酸による細胞死促進作用とその分子機構は、関連疾患の発症機序の解明や、新規予防・治療戦略の開発に繋がる基礎的知見として、重要な位置付けとなる研究成果です。

本研究の成果は、2月17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。

問い合わせ先
東北大学大学院薬学研究科 担当 松沢厚
電話 022-795-6827
E-mail: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

【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ける油脂加工により副産物として人工的に産生され、食品を通して摂取されます。疫学調査を中心とした知見から、トランス脂肪酸は循環器系疾患、生活習慣病、アレルギー性疾患、認知症を含む神経変性疾患など様々な疾患のリスクファクターであることが示唆されており、欧米諸国では食品中含量の制限等の規制が導入されています。ところが実際には、摂取に伴う疾患発症機序はほとんど分かっておらず、その大きな要因として、トランス脂肪酸の分子レベルでの生体作用機構がほとんど分かっていないという背景があります。

我々の体を構成する細胞は、紫外線や活性酸素などの様々なストレスに常に曝されており、それらのストレスによってDNAが修飾や切断を受けることで、「DNA損傷状態」となります。DNA損傷が軽度の場合には、損傷の修復によって細胞の増殖や生存を維持しますが、重度のDNA損傷が蓄積した場合には、細胞は増殖を停止して自ら死を選択し、ダメージを受けた細胞そのものが排除されることで、生体の恒常性が維持されています。DNA損傷は、動脈硬化症をはじめとする多くの疾患で、炎症や組織障害に伴って蓄積し、細胞死を誘導することで疾患の増悪に寄与することが知られていますが、これまで、トランス脂肪酸とDNA損傷に伴う細胞死との関連性については全く分かっていませんでした。

平田祐介助教、松沢厚教授らの研究グループは、上記のような背景を踏まえ、両者の関連性について詳しく調べたところ、エライジン酸などの加工食品中に多く含まれるトランス脂肪酸が、DNA損傷に伴って誘導される自発的な細胞死(アポトーシス)を促進する作用を見出しました。この細胞死促進作用の分子機構を明らかにするため、様々な阻害剤^(注5)や遺伝子欠損^(注6)細胞を用いて解析を行なった結果、トランス脂肪酸は、DNA損傷時のストレス応答性MAPキナーゼであるJNKの活性化およびミトコンドリア由来の活性酸素産生を協調的に増強することで、細胞死を促進することが明らかになり、この協調的な増強作用が、ミトコンドリアの外膜上に局在する、活性化型JNKのアダプター分子^(注7)Sabを介したものであることを見出しました。さらに詳細な解析から、トランス脂肪酸は、DNA損傷時に活性化したJNKがSabにリクルートされた後に、ミトコンドリアで起きる活性酸素産生を増強することで、更なるJNK/p38 MAPキナーゼ活性化を引き起こし、細胞死を促進していることが明らかになりました。以上のようなトランス脂肪酸の細胞死促進作用は、複数のヒト・マウス由来のがん細胞株に加え、ヒト臍帯静脈内皮細胞HUVECや線虫*Caenorhabditis elegans*^(注8)においても認められたことから、幅広い細胞種、生物種間で共通して認められる現象であることも分かりました(図)。

本研究により、これまで分子レベルでの疾患発症機序がほとんど未解明である、動脈硬化症やそれに伴う心疾患、脳血管疾患などのトランス脂肪酸関連疾患について、その病態の理解に繋がる毒性発現機構が明らかになりました。本研究成果は、上記のような病態分子基盤の確立に加え、科学的根拠に基づくトランス脂肪酸のリスク評価

や、適切な規制の導入を目指す上で、重要な基礎的知見となることが期待されます。

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、武田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、サッポロ生物科学振興財団研究助成事業、ロッテ財団研究助成事業、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の支援を受けて行われました。

【論文題目】

Title: *trans*-Fatty acids facilitate DNA damage-induced apoptosis through the mitochondrial JNK-Sab-ROS positive feedback loop

Authors: Hirata Y, Inoue A, Suzuki S, Takahashi M, Matsui R, Kono N, Noguchi T, and Matsuzawa A

Journal: Scientific Reports

DOI: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59636-6>

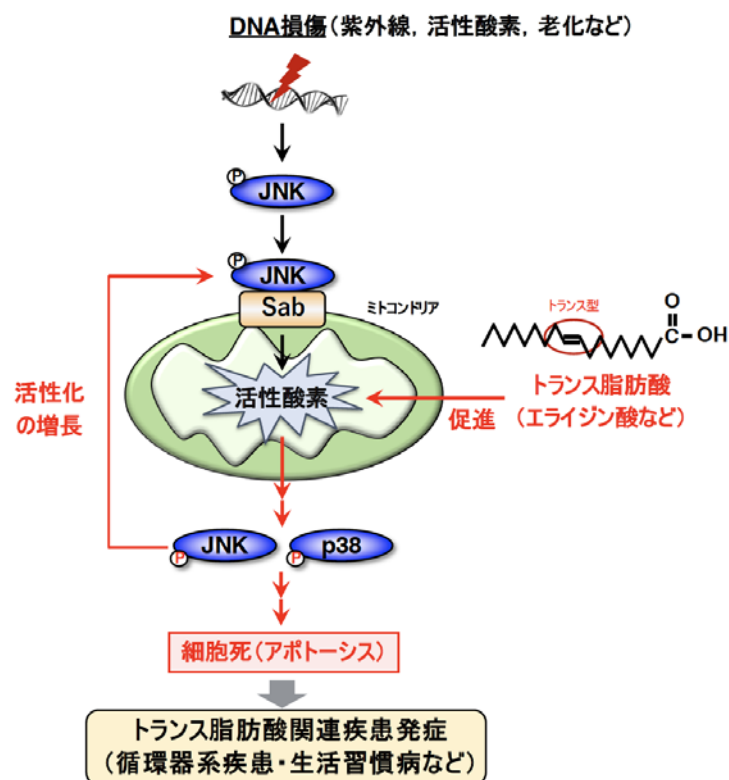


図: トランス脂肪酸による DNA 損傷時の細胞死促進作用の分子機構

DNA 損傷に伴って活性化した JNK は、ミトコンドリア外膜上の JNK アダプター分子 Sab にリクルートされると、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性低下を引き起こし、活性酸素を発生させる。エイジン酸などのトランス脂肪酸は、この時の活性酸素産生を促進することで、その下流で JNK/p38 活性化を増強し、細胞死を促進する。このようなトランス脂肪酸による DNA 損傷時の細胞死促進作用が、循環器系疾患などの関連疾患発症に寄与していると考えられる。

【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。

注 2) アポトーシス

細胞は、ストレスなどの様々な要因によって、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、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ことが知られている。

注 3) MAP キナーゼ (Mitogen-activated protein kinase)

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。英語名称 **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。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 4) 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 5) 阻害剤

酵素と結合して、その活性を阻害する薬剤のこと。

注 6) 遺伝子欠損

ある遺伝子をコードする領域の DNA に変異または欠損が入ることで、正常な遺伝子産物 (タンパク質) ができなくなり、遺伝子産物の機能が失われること。

注 7) アダプター分子

酵素活性を有さないが、他のタンパク質との結合によって、細胞内シグナル伝達の制

御などに寄与する分子。

注 8) 線虫 *Caenorhabditis elegans*

線形動物門双腺綱桿線虫亜綱カンセンチュウ目カンセンチュウ科に属する線虫の一種。野生型の線虫は土壤に生息しているが、その実験材料としての優れた性質から、モデル生物の1つとして汎用されている。