厚生労働科学研究費補助金

食品の安全確保推進研究事業

トランス脂肪酸の新規毒性分子基盤に基づく食品の毒性リスクの検討

令和５～７年度

総合研究報告書

研究代表者　平田　祐介

令和８年（2026 年）５月

別添 2

目次

I. 総合研究報告 1

トランス脂肪酸の新規毒性分子基盤に基づく食品の毒性リスクの検討　平田 祐介 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 29

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

総合研究報告書

トランス脂肪酸の新規毒性分子基盤に基づく
食品の毒性リスクの検討

研究代表者 平田 祐介　　東北大学大学院薬学研究科・准教授

研究要旨

トランス脂肪酸は、循環器系疾患との疫学的関連が報告されている。食品安全委員会は健康影響を評価しした結果、日本人の平均的な摂取量は総摂取エネルギーの約 0.3%で、WHO の目標値（１%）未満であったことから、日本人の通常の食生活では健康への影響は小さいとしている。一方、脂質に偏った食事をしている人に対しては留意が必要とし、厚生労働省は栄養バランスのよい食事を心がけるようウェブサイト上に注意喚起を行っている。トランス脂肪酸に関して、疫学的知見は多い一方、分子・細胞レベルでの解析例に乏しく、詳細な疾患発症機序については長らく不明であった。最近代表者らは、トランス脂肪酸が、細胞外 ATP（自己由来の起炎性因子）や DNA 損傷で誘導される細胞死・炎症を促進する、強力な”病態増悪因子”として作用することを新たに発見し、その作用機構を分子レベルで解明した。この独自に確立した毒性の作用機構・評価系を基に、ウシなどの反芻動物で産生される「天然型」ではなく工業的な食品製造過程で産生される「人工型」のみが強力な毒性を有することをすでに明らかにしている。また、トランス脂肪酸の有害影響が、一部のシス型脂肪酸（DHA・EPA など）や抗酸化物質（アンチオキシダント）によって著しく軽減される一方、酸化促進物質（プロオキシダント）は毒性を増強するなど、食事中に共存する物質の含有量が毒性に大きく影響することも発見している。そこで本研究では、代表者らの試験系で、実際に疫学で有害影響が観察されている量から日本人が摂取している量の範囲で、各種脂肪酸摂取の影響がどう反映されるかを確認することで、試験系の妥当性や解釈方法を検討することとした。その上で、各種脂肪酸やアンチ/プロオキシダント等の組み合わせの影響を検討することで、日本人の実際の食生活の文脈におけるトランス脂肪酸の影響、リスク評価に関する科学的根拠の提供を目指した。

主要な人工型トランス脂肪酸（TFA）と天然型 TFA は、いずれもマウス大動脈へ同等に高く蓄積する動態を示した。しかしヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた生体膜毒性評価において、天然型が細胞死を誘導しないのに対し、人工型は小胞体ストレスを介した MAP キナーゼ（p38, JNK）の活性化に伴うアポトーシスを特異的に惹起した。また、安定同位体標識体を用いた動態解析から、肝臓において人工型が選択的に高蓄積（シス型の約 2 倍）するという組織特異的な挙動を見出した。

さらに、食品中に自然含有されるモノアミンであるフェネチルアミンとの複合影響を解析した結果、単独では無害な低濃度域の組み合わせにおいて、RIP1 依存的ネクロプトーシスによる相乗的な肝細胞死が誘導されるという、これまでにない新規の相乗的毒性発現現象を発見した。RNA-seq および LC-MS 解析からは、この相乗毒性の背景に、細胞内のコレステロール代謝経路の大幅な変動が深く関与している可能性が示唆された。MASLD/MASH 病態モデルマウスを用いた個体レベルでの検証では、本実験条件下での顕著な肝障害マーカーの変動には至らなかったものの、肝組織への人工型 TFA の有意な選択的蓄積を確認した。

以上の結果から、天然型に比して人工型 TFA が持つ特異的な血管内皮への細胞・組織毒性基盤が明確に実証された。また、単一成分の評価だけでは見落とされてしまう「日常的な他食品成分との組み合わせ」がもたらす潜在的な相乗リスクとその分子機序の一端を提示した。これらの知見は、通常の食生活においては健康影響が小さいとする我が国の現行のリスク管理措置を、組織動態および分子生物学的エビデンスによって強く支持するものである。

別添 3

A. 研究目的

トランス脂肪酸は、循環器系疾患との疫学的関連が報告されている。食品安全委員会は健康影響を評価しした結果、日本人の平均的な摂取量は総摂取エネルギーの約0.3%で、WHOの目標値（１%）未満であったことから、日本人の通常の食生活では健康への影響は小さいとしている。一方、脂質に偏った食事をしている人に対しては留意が必要とし、厚生労働省は栄養バランスのよい食事を心がけるようウェブサイト上に注意喚起を行っている。トランス脂肪酸に関して、疫学的知見は多い一方、分子・細胞レベルでの解析例に乏しく、詳細な疾患発症機序については長らく不明であった。最近代表者らは、トランス脂肪酸が、細胞外 ATP（自己由来の起炎性因子）やDNA損傷で誘導される細胞死・炎症を促進する、強力な”病態増悪因子”として作用することを新たに発見し、その作用機構を分子レベルで解明した。この独自に確立した毒性の作用機構・評価系を基に、ウシなどの反芻動物で産生される「天然型」ではなく工業的な食品製造過程で産生される「人工型」のみが強力な毒性を有することをすでに明らかにしている。また、トランス脂肪酸の有害影響が、一部のシス型脂肪酸（DHA・EPA など）や抗酸化物質（アンチオキシダント）によって著しく軽減される一方、酸化促進物質（プロオキシダント）は毒性を増強するなど、食事中に共存する物質の含有量が毒性に大きく影響することも発見している。

そこで本研究では、代表者らの試験系で、実際に疫学で有害影響が観察されている量から日本人が摂取している量の範囲で、各種脂肪酸摂取の影響がどう反映されるかを確認することで、試験系の妥当性や解釈方法を検討することとした。その上で、各種脂肪酸やアンチ/プロオキシダント等の組み合わせの影響を検討することで、日本人の実際の食生活の文脈におけるトランス脂肪酸の影響、現在のリスク管理措置に関する科学的根拠の提供を目指した。

B. 研究方法

＜令和 5 年度＞

<u>１）トランス脂肪酸の標的部位・臓器における存在量の把握</u>

ヒトでは、トランス脂肪酸の血中濃度の知見はある一方で、臓器中の濃度に関する知見は存在しない。そこで、マウスにヒト血中濃度（10 μM 程度）と同程度になるように代表的な「人工型」であるエライジン酸を一定期間摂取させた上で、標的部位・臓器である血管・脳・肝臓などにおける存在量を GC-MS/MS によって経時的に測定し、以降の細胞レベルの実験で使用する適切な処置時間域を算定した。

具体的には、マウスにヒト血中濃度と同程度の血中濃度になるような低容量のエライジン酸（12.5 mg/kg, 強制経口投与, C57BL/6N♂8 週齢, 各 5 匹/群）を毎日 1 回、10 日間摂取させたのちに、脳、大動脈、肝臓、脂肪などの組織を回収し、脂質解析を行なった。なお、本実験は、国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規定に基づき、動物実験専門委員会による実験計画の承認（2023 薬動-004）を得た上で実施した。

<u>２）広範なトランス脂肪酸種・細胞種を対象とした影響調査</u>

これまで、主要なトランス脂肪酸種、複数の細胞株ですでに評価済みであるが、本解析の対象を、食品中に存在する他の脂肪酸種、および関連疾患に関わりのある他の細胞種に広げることで、脂肪酸種や細胞種ごとの網羅的な有害影響調査を行い、毒性の構造活性相関や細胞種ごとの感受性の違いを調べた。

具体的には、食品中に含まれる代表的な 5 種類のトランス脂肪酸として、人工型 2 種類（エライジン酸、リノエライジン酸）、天然型 3 種類（トランスバクセン酸、ルーメン酸、パルミトエライジン酸）を選定した（Fig. 0）。また、細胞株としては、細胞外 ATP 誘導性細胞死については、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7、およびマウスミクログリア細胞株 BV2、DNA 損傷（ドキソルビシン）誘導性細胞死については、RAW264.7 細胞、ヒト骨肉腫細胞株 U2OS、マウス肝癌細胞株 Hepa1-6 を使用した。

<u>３）毒性発現に影響する脂肪酸、アンチ/プロオキシダントの網羅的探索・同定</u>

１−１）と並行して、食品中に含まれる脂肪酸、アンチ/プロオキシダントのトランス脂肪酸毒性への影響を解析した。具体的には、飽和脂肪酸やシス型脂肪酸（DHA や EPA など）、アンチ/プロオキシダント（各種栄養成分、食品添加物など）を細胞に処置した際の毒性の有無・程度を調べた。

＜令和 6 年度＞

<u>１）トランス脂肪酸分子種間の血管蓄積性の差異およびその要因の調査</u>（平田、佐藤）

初年度の研究成果より、代表的な人工型トランス脂肪酸であるエライジン酸をヒト血中濃度と同程度の血中濃度になるような低容量でマウスに一定期間摂取させた際の、脳、肝臓、血管、脂肪などへの蓄積量を調べたところ、特に血管に蓄積しやすいことを示唆するデータが得られていた。そこで本年度は、その再現性を確認するとともに、他の代表的な人工型トランス脂肪酸であるリノエライジン酸、および代表的な天然型トランス脂肪酸であるトランスバクセン酸やパルミトエライジン酸を同様にマウスに摂取させた際に（125 mg/kg, 強

制経口投与, C57BL/6N♂8 週齢, 各 5 匹/群, 毎日 1 回 10 日間摂取)、どのように各臓器中に分布するかを調べた。なお、本実験は、国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規定に基づき、動物実験専門委員会による実験計画の承認（2023 薬動-004）を得た上で実施した。

また、HUVEC（ヒト臍帯内皮細胞：ヒト血管のモデル細胞）に対し、各トランス脂肪酸を処置した際の毒性の有無や細胞死誘導機構について比較・解析を行った。

2）食品中の脂肪酸組成、アンチ/プロオキシダントの含有量の実態把握に基づく総合的な有害影響調査（平田、伊藤、佐藤）

初年度の研究成果より、エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸では、細胞外 ATP あるいは DNA 損傷によって誘導される細胞死や炎症の促進（毒性）が認められた一方、天然型トランス脂肪酸にはそのような毒性が認められないことが明らかになった。そこで本年度は、エライジン酸の毒性に影響を与える可能性のある食品中成分（特にアンチ/プロオキシダント活性を有する物質）を約 40 種類選定し、エライジン酸による細胞死促進作用への影響の有無を調査した。具体的には、細胞外 ATP 刺激時あるいは DNA 損傷時のエライジン酸による細胞死促進作用に対する食品中成分（特にアンチ/プロオキシダント活性を有するもの）の影響の有無を調べるため、RAW264.7 細胞や Huh-7 細胞に対して約 40 種類の食品中成分をエライジン酸と共処置し、細胞外 ATP 刺激または DNA 損傷を誘導した際の細胞生存率を評価した。

＜令和 7 年度＞

1）トランス脂肪酸の血管での蓄積性および毒性作用に関する調査（平田、佐藤）

前年度までの解析から判明した各種トランス脂肪酸の血管における高蓄積性（約 5000 nmol/g 組織）について、トランス脂肪酸に特有の性質であるか否か検証する上で、シス脂肪酸との蓄積性の比較が重要となる。しかし、シス脂肪酸については、食餌由来のもの（外来性）と生体内で合成されたもの（内在性）の区別できないため、安定同位体ラベルした脂肪酸を投与する必要があった。そこで、帝京大学の濱 弘太郎 准教授、静岡県立大学の滝田 良 教授との共同研究により、エライジン酸およびそのシス異性体にあたるオレイン酸を重水素化した安定同位体を大量に作製・供与いただき、これらをマウスにヒト血中濃度と同程度の血中濃度になるような低容量で一定期間摂取させた際の（1 日 1 回 125 mg/kg 体重の投与量で、10 日間連続経口投与)、脳、肝臓、血管、脂肪などへの蓄積量を調べた。

また、前年度の HUVEC（ヒト臍帯内皮細胞：ヒト血管のモデル細胞）における検討で、400 μM 程度のエライジン酸、リノエライジン酸などの人工型の単独処置時に顕著な細胞死が認められた一方、トランスバクセン酸、パルミトエライジン酸などの天然型の処置時には細胞死が起きなかったことから、人工型トランス脂肪酸のみに HUVEC の細胞死誘導作用が存在することが示唆されている。そこで、人工型トランス脂肪酸に対する細胞死誘導作用について、その作用機序や作用点などの解明を目的として、細胞死関連因子の薬理的な阻害実験や、活性や発現の有無に関する検証を行った。

2）フェネチルアミンによる相乗的な毒性作用機序の調査（平田、伊藤）

フェネチルアミンは、バナナ、ビール、カカオなどの様々な食品中にもともと含まれるモノアミン化合物であり、香料成分として食品添加物としても利用されている。これまでに、フェネチルアミン（500 nM 程度）あるいはエライジン酸（200-500 μM 程度）の単独処置では細胞死が起きない処置濃度条件で、両者を共処置した際に、顕著な細胞死が起きることを見出している。そこで、フェネチルアミンおよびその構造類似体について、エライジン酸との共処置時の毒性（細胞死誘導作用）の有無や強弱について、構造活性相関の解析を行った。脂肪酸種間の作用の違いについても、同様に比較・調査を行った。また、細胞死の様式、誘導機序の解明のため、分子細胞生物学、生化学的な解析を行った。さらに、フェネチルアミン処置時（マウス肝がん細胞 Hepa1-6 に 500 nM で 16 時間処置）の遺伝子発現プロファイルの変化を RNAseq で調べた。RNAseq の結果、遺伝子発現変動が特に顕著に認められたコレステロール代謝系に着目し、コレステロール量の変化の有無について LC-MS にて解析を行った。

3）マウス病態モデルを利用した in vivo での有害影響調査（平田、伊藤、佐藤）

これまでの解析結果や知見を踏まえると、毒性の高い「人工型」トランス脂肪酸であるエライジン酸を含有する食餌と、フェネチルアミンをマウスに一定期間摂取させた際に、特に肝臓で両者が蓄積して相乗的に毒性を発揮することが想定される。そこで、両者の共投与時の肝臓への影響を調べるため、まずは予備検討としてフェネチルアミンの投与条件の検討を行った。この検討結果をもとに、代表的なトランス脂肪酸関連疾患の一つである代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）/代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）との関連性を調査するため、高脂肪食添加時によって引き起こされる MASLD/MASH 病態に対するエライジン酸やフェネチルアミンの単独あるいは共投与の影響を検討した。C57BL/6J マウス（オス, 8 週齢, n=5）に対し、通常の高脂肪食（リサーチダイエット,

Cat#D09100310N）またはエライジン酸添加高脂肪食（リサーチダイエット, Cat#D16010101）を 6 週間摂取させた。その間、フェネチルアミン（東京化成, Cat#P0085）を飲水に溶解し、自由飲水で投与した。6 週間後に採血を行い、血中 AST/ALT 値（肝障害マーカー）を測定した。

なお、マウスを用いた実験は、国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規定に基づき、動物実験専門委員会による実験計画の承認（2020 薬動-004、2023 薬動-004）を得た上で実施した。

C. 研究結果

D. 考察

＜令和 5 年度＞

<u>１）トランス脂肪酸の標的部位・臓器における存在量の把握</u>

脂質解析の結果、摂取開始から 10 日後のエライジン酸の血漿中濃度がちょうど 10 μM 程度（13.9 μM）となるような条件で、脳にはほとんど蓄積が認められず、肝臓では約 200 nmol/g tissue、脂肪組織では約 3.5 μmol/g tissue、大動脈では約 4.7 μmol/g tissue で存在していた。これらの測定結果は、今後の細胞レベルでの実験を行なっていく上で、重要な基礎的データとなった。

<u>２）広範なトランス脂肪酸種・細胞種を対象とした影響調査</u>

食品中に含まれる主要なトランス脂肪酸 5 種類について、細胞外 ATP 誘導性細胞死への影響を調べたところ、人工型 2 種類はエフェクター分子であるストレス応答キナーゼ ASK1 およびその下流の MAP キナーゼ p38 の活性化を亢進し、細胞死を著しく促進した一方で、天然型 3 種類には、そのような作用は全く認められなかった（Fig. 1）。また、DNA 損傷誘導性細胞死についても、U2OS 細胞を使用して同様に調査を行ったところ、人工型 2 種類はエフェクター分子であるストレス応答性 MAP キナーゼ JNK の活性化を亢進し、細胞死を促進した一方で、天然型には同作用は認められなかった。また、RAW264.7 細胞、Hepa1-6 細胞における DNA 損傷誘導性細胞死についても、１）で明らかになった肝臓中のエライジン酸存在濃度（0-200 μM）の濃度域で同様の結果が得られた（Fig. 2）。

これらの発見は、人工型トランス脂肪酸の摂取に伴う循環器系疾患の発症リスク上昇を示唆してきた過去の疫学的知見を支持する科学的根拠として、重要な基礎的知見である。

<u>３）毒性発現に影響する脂肪酸、アンチ/プロオキシダントの網羅的探索・同定</u>

食品中に含まれる様々な脂肪酸について、エライジン酸による細胞外 ATP 誘導性細胞死の促進作用に与える影響を調べたところ、DHA・EPA などの高度不飽和脂肪酸が、低濃度で効果的に毒性を軽減可能であることを見いだした。詳細な解析から、DNA や EPA は、エライジン酸のエフェクター分子である ASK1 の活性化を抑制することで、毒性を軽減することが明らかになった（Fig. 3）。一方、エライジン酸による DNA 損傷誘導性細胞死の促進作用に与える影響を同様に調べたところ、DHA・EPA は毒性を全く抑制できないが、オレイン酸（エライジン酸の幾何異性体にあたるシス脂肪酸）がエフェクター分子 JNK の活性化を抑制することで、毒性を効果的に軽減できることを見いだした。したがって、人工型トランス脂肪酸摂取に伴う毒性は、食べ合わせなどの工夫によってシス型脂肪酸と合わせて摂取することで、効果的に軽減可能であることが示唆された（Fig. 4, 5）。

一方、アンチ/プロオキシダントについては、食品中に含まれる約 30 個の化合物を評価対象として選定し、トランス脂肪酸毒性への影響を調査したが、選定した 30 化合物の中に、毒性に顕著な影響を与える化合物は存在しなかった。次年度は、検討する対象化合物をさらに拡大し、毒性に影響する化合物の同定を目指すこととする。

＜令和 6 年度＞

<u>１）トランス脂肪酸分子種間の血管蓄積性の差異およびその要因の調査</u>

まずは天然型トランス脂肪酸の代表例として、トランスバクセン酸を投与した際の各臓器中の存在量について脂質解析を行った。なおこの時、比較としてエライジン酸も同様の条件で投与を行ったが、初年度の結果の再現性が確認でき、大動脈に濃度換算で 5 μmol/g tissue 程度の高濃度蓄積していた。解析の結果、トランスバクセン酸の場合も、エライジン酸とほぼ同様の臓器分布を取ることが判明した。すなわち、脳にはほとんど蓄積が認められず、肝臓では約 200 nmol/g tissue、脂肪組織では約 2 μmol/g tissue となったが、大動脈には約 5 μmol/g tissue という高濃度で存在していた。さらに、その他のトランス脂肪酸（リノエライジン酸、パルミトエライジン酸）についても同様の解析を行なったところ、大動脈中には 5 μmol/g tissue 程度の蓄積が認められたことから、トランス脂肪酸の血管蓄積性については、エライジン酸のような人工型トランス脂肪酸選択的に蓄積性が高いわけではないものと想定される。

一方、HUVEC に上記 4 種類の主要なトランス脂肪酸を処置したところ、400 μM 程度のエライジン酸、リノエライジン酸などの人工型の単独処置時に顕著な細胞死が認められた一方、トランスバクセン酸、パルミトエライジン酸などの天然型の処置時には細胞死が起きなかったことから、人工型トランス脂肪酸のみに HUVEC の細胞死誘導作用が存在することが示唆された。これまで細胞死の

解析に用いてきたヒト骨肉腫 U2OS、ヒト肝細胞株 Huh-7、マウスマクロファージ様細胞 RAW264.7、マウスグリア細胞株 BV2 などの細胞株では、トランス脂肪酸の単独処置による細胞死は認められなかったことから、HUVEC は何らかの理由で人工型トランス脂肪酸単独処置に対して脆弱な性質を有するものと考えられる。以上の結果から、血管は他の組織と異なり、トランス脂肪酸摂取時に蓄積しやすい可能性があること、また、特に人工型トランス脂肪酸に曝露された際に細胞死が起きやすい性質があるものと考えられ、これがトランス脂肪酸摂取に伴う動脈硬化症などの発症・増悪に繋がるものと想定される。ただし、脂肪酸摂取時の血管蓄積性については、脂肪酸一般的な性質であるのか、トランス脂肪酸に限定的な性質によるものなのか否かについては、今後検証する必要がある。

2）食品中の脂肪酸組成、アンチ/プロオキシダントの含有量の実態把握に基づく総合的な有害影響調査

RAW264.7 細胞や Huh-7 細胞に対して約 40 種類の食品中成分をエライジン酸と共処置し、細胞外 ATP 刺激または DNA 損傷を誘導した際の細胞生存率を評価したが、著明な影響が認められるものは存在しなかった。ただし、フェネチルアミンについては、エライジン酸と共処置するだけで細胞死が誘導されるという予想外の結果が得られた。つまり、フェネチルアミンまたはエライジン酸の単独処置では細胞死が起きない処置濃度条件で共処置した場合に細胞死が惹起されること、また、フェネチルアミンは数 100 nM オーダーの低濃度処置で、細胞死を惹起することなどが判明している。現在、フェネチルアミンとエライジン酸の共処置による細胞死誘導の分子機序の解析、フェネチルアミンの類似化合物や代謝産物で同様の細胞死誘導が起きるか否かの検証（構造活性相関の解析）、他のトランス脂肪酸に関する細胞死誘導作用の有無の調査などを行っている。

フェネチルアミンは、チーズ、魚の加工品、ワイン、キャベツ、ココア、ビールなどの食品中に元々存在する成分で、ゼラチン・プリン類、肉製品、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、清涼飲料水などのさまざまな加工食品において香りの再現、風味の向上などの目的で添加されているが、日本人の香料としての推定摂取量は 0.05 μg/人/日（2009 年 11 月 内閣府食品安全委員会添加物専門調査会 第８０回添加物専門調査会 資料 2-1）とされ、少なくともこの摂取量の範囲においては、人体に特段問題となる毒性はないものと考えられている。ただし、同資料内で、食品中にもともと存在する成分としての摂取量はその約 58000 倍（2.9 mg/人/日）と想定されているが、その点に関する健康への影響は十分に評価・考慮されておらず、例えば醤油、味噌、ワイン中に存在するフェネチルアミンの平均値は各々32 μg/g、22.7 μg/g、2.26 μg/ml であるといった報告（食品中のアミン類について, 114(5), 248-257, 2019 年, 日本醸造協会誌）から、単純な濃度換算で 10-100 μM 含まれている計算になる。したがって、実際のフェネチルアミン（およびその構造類似体）の食品を通した摂取量と、トランス脂肪酸毒性との関連性について、最終年度までに、さらに詳細な調査や解析が必要である。

＜令和 7 年度＞

1）トランス脂肪酸の血管での蓄積性および毒性作用に関する調査（平田、佐藤）

重水素ラベルしたエライジン酸、オレイン酸は血漿中に同程度存在しており、脳、大動脈、脂肪組織においても有意な差は認められなかった。一方で肝臓中にはエライジン酸がオレイン酸の 2 倍程度蓄積しており、エライジン酸が何らかの機序で蓄積しやすいことが示唆された。HUVEC にエライジン酸を単独で処置した際に認められる細胞死は、アポトーシス阻害剤（カスパーゼ阻害剤 Z-VAD）、または小胞体ストレス阻害剤（化学シャペロン : 4-PBA）の共処置で顕著に抑制された一方、他の細胞死の阻害剤では抑制が認められなかった。ウェスタンブロットによるアポトーシス関連因子の解析の結果、エライジン酸の処置時にストレス応答性 MAP キナーゼ p38 および JNK のリン酸化の亢進が認められた。以上の結果から、エライジン酸のような人工型トランス脂肪酸は、他のトランス脂肪酸やオレイン酸と同程度の血管蓄積性を有しているものの、血管蓄積後に単独で小胞体ストレスを介したアポトーシスを惹起して細胞死を誘導することで毒性を発揮することが示唆された。一方、肝臓ではエライジン酸が何らかの要因でオレイン酸よりも蓄積しやすく、この選択的な高蓄積性が MASLD/MASH のようなトランス脂肪酸関連疾患の発症・増悪に寄与していることが想定される。この高蓄積性の要因については、今後リピドーム解析や脂質代謝経路などの解析を行うことで、特定を目指す予定である。

2）フェネチルアミンによる相乗的な毒性作用機序の調査（平田、伊藤）

フェネチルアミンは、バナナ、ビール、カカオなどの様々な食品中にもともと含まれるモノアミン化合物であり、香料成分として食品添加物としても利用されている。これまでに、フェネチルアミン（500 nM 程度）あるいはエライジン酸（200-500 μM 程度）の単独処置では細胞死が起きない処置濃度条件で、両者を共処置した際に、顕著な細胞死が起きることを見出している。そこで、フェネチルアミンおよびその構造類似体について、エライジン酸との共処置時の毒性（細胞死誘導作用）の有無や強

弱について、構造活性相関の解析を行った。脂肪酸種間の作用の違いについても、同様に比較・調査を行った。また、細胞死の様式、誘導機序の解明のため、分子細胞生物学、生化学的な解析を行った。さらに、フェネチルアミン処置時（マウス肝がん細胞 Hepa1-6 に 500 nM で 16 時間処置）の遺伝子発現プロファイルの変化を RNAseq で調べた。RNAseq の結果、遺伝子発現変動が特に顕著に認められたコレステロール代謝系に着目し、コレステロール量の変化の有無について LC-MS にて解析を行った。

フェネチルアミンの構造類似体について、エライジン酸との共処置時の毒性（細胞死誘導作用）の有無や強弱の違いを検討したところ、ドパミンやノルアドレナリンには毒性作用が認められなかった一方、N-メチルフェネチルアミンについては、わずかに作用は弱い傾向はあったものの、同様の毒性作用が認められた。一方、脂肪酸種間の作用の違いについて検討を行った結果、オレイン酸をフェネチルアミンと共処置しても毒性は認められなかった。トランス脂肪酸種間の検討も現在行っており、今年度中に結果が判明する見込みである。また、エライジン酸とフェネチルアミン共処置時に認められる細胞死の様式について、さまざまな細胞死阻害剤を用いた検討を行った結果、RIP1（ネクロプトーシスの関連因子）の選択的阻害剤である necrostatin-1s の共処置時に細胞生存の回復が認められたことから、ネクロプトーシスによって（RIP1 依存的に）細胞死が惹起されることが示唆された。Hepa1-6 細胞にフェネチルアミンを処置した際の遺伝子発現プロファイルの変化を RNAseq で調べたところ、コレステロール代謝関連の遺伝子群の発現上昇が認められた。そこで、コレステロール量の変化の有無について解析を行ったところ、コレステロール量自体に変動は認められなかった。以上の結果から、エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸はフェネチルアミンの存在下でネクロプトーシスを介して細胞死を惹起することが示唆された。この細胞死にコレステロール代謝経路の中間代謝物が関与している可能性が想定されることから、今後は、毒性発現に寄与する中間代謝物の探索・同定を目指す予定である。

<u>3）マウス病態モデルを利用した in vivo での有害影響調査</u>（平田、伊藤、佐藤）

これまでの解析結果や知見を踏まえると、毒性の高い「人工型」トランス脂肪酸であるエライジン酸を含有する食餌と、フェネチルアミンをマウスに一定期間摂取させた際に、特に肝臓で両者が蓄積して相乗的に毒性を発揮することが想定される。そこで、両者の共投与時の肝臓への影響を調べるため、まずは予備検討としてフェネチルアミンの投与条件の検討を行った。この検討結果をもとに、代表的なトランス脂肪酸関連疾患の一つである代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）/代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）との関連性を調査するため、高脂肪食添加時によって引き起こされる MASLD/MASH 病態に対するエライジン酸やフェネチルアミンの単独あるいは共投与の影響を検討した。

予備検討として、フェネチルアミンの自由飲水投与条件で 2 週間経過観察を行ったのちに、血中の肝障害マーカー（ALT）や腎障害マーカー（クレアチニン）の変動を調べたところ、0.8 mg/kg 体重/日の投与条件下でもこれらの値に特に有意な変動は認められず、腎障害や肝障害が起きていないことが確認できた。そこで、0.3 mg/kg 体重/日の投与条件で本実験を行うこととした。なお、エライジン酸の投与にあたっては、本研究で過去に使用した実績があるエライジン酸含有高脂肪食（Hirata et al., ***iScience*** 2025）を使用することとした。代表的なトランス脂肪酸関連疾患の一つである代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）/代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）との関連性を調査するため、高脂肪食添加時によって引き起こされる MASLD/MASH 病態に対するエライジン酸やフェネチルアミン（0.3 mg/kg 体重/日）の単独あるいは共投与の影響について検討を行った。その結果、エライジン酸単独、あるいはエライジン酸とフェネチルアミンの両方を摂取したマウスで、有意な体重の低下や AST/ALT 値の上昇は認められなかった。

E. 結論

主要な人工型および天然型のトランス脂肪酸は、いずれもマウス大動脈へ同等に高く蓄積する動態傾向を示した。しかし、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた生体膜毒性評価では、天然型が細胞死を惹起しないのに対し、人工型は小胞体ストレスを介したMAPキナーゼ（p38, JNK）の活性化を伴うアポトーシスを特異的に誘導した。また、安定同位体標識体を用いた体内動態解析により、肝臓において人工型がシス型の約2倍も優先的に蓄積するという、組織特異的な挙動を突き止めた。

さらに、食品中に含まれるモノアミンの一種であるフェネチルアミンとの複合影響を検証したところ、単独では毒性を示さない低濃度域の組み合わせにおいて、RIP1依存的なネクロプトーシスを介する相乗的な肝細胞死が惹起されるという毒性相乗現象を見出した。RNA-seqおよびLC-MS解析の結果、この相乗毒性の背景には細胞内コレステロール代謝経路の劇的な変動が関与している可能性が示された。MASLD/MASH病態モデルマウスを用いた個体検証においては、今回の実験条件下で顕著な肝障害マーカーの変動こそ認められなかったものの、肝組織への人工型トランス脂肪酸の有意な選択的蓄積が確認された。

総じて本研究は、天然型と比較して人工型TFAが

有する特異的な血管内皮への細胞・組織毒性基盤を明確に実証したものである。同時に、単一成分の評価では看過されがちな「日常的な他食品成分との共存」がもたらす潜在的なリスクとその分子機序の一端を初めて提示した。これらの知見は、通常の食生活における健康影響は限定的とする我が国の現行のリスク管理措置に対し、組織動態および分子生物学的な観点から強固なエビデンスを付与するものである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1）論文発表

A）国内合計　4 件　（発表済み 4 件）

1) 平田 祐介
食品中の多様なトランス脂肪酸の生体作用機構
モダンメディア, 栄研化学, 71(11), 289-294, 2025

2) 平田 祐介, 松沢 厚
共役脂肪酸によるフェロトーシスを介した抗腫瘍作用
オレオサイエンス, 日本油化学会, 25(11), 481-486, 2025

3) 平田 祐介, 松沢 厚
メカノセンシングを介した脂質過酸化に伴う細胞死誘導機構
生物物理, 63(6), 310-312, 2023

4) 平田 祐介, 松沢 厚
DHA・EPA によるトランス脂肪酸毒性の抑制作用機構
食品と開発, 59(2), 4-7, 2024

B）海外合計　22 件　（発表済み 22 件）

5) Shimada T, Noguchi T*, Komatsu R, Otani K, Komatsu T, Suzuki S, Mitsuya M, Okubo T, Ito R, Yamada M, **Hirata Y**, and Matsuzawa A*
Identification of MKRN1 as a key modulator of the p53-MDM2 feedback loop.
Cell Death. Differ., in press (2026)

6) Yang H, Ito J*, Maejima T, Kimura S, Ino H, **Hirata Y**, Matsuzawa A, Kobayashi S, Mishima E*, and Nakagawa K
Tocotrienols exhibit superior ferroptosis inhibition over tocopherols.
Sci. Rep., 16:4497 (2026)

7) Hamano S, Maruyama T, Suzuki M, Mitsuya M, Yokosawa T, **Hirata Y**, Matsuzawa A*, and Noguchi T*
AMPK limits MNNG-induced parthanatos by inhibiting BH3-only protein Bim
Int. J. Mol. Sci., 26(21), 10519 (2025)

8) Kashiwabara N, Nagaoka K, Nakajima K, Tsukamoto H, Tomioka Y, Naguro I, Ichijo H, Noguchi T, **Hirata Y** *, and Matsuzawa A*
FBXO22 suppresses oxidative stress-induced ASK1 activation and cell death via ubiquitination-dependent degradation of TRIM48
Int. J. Mol. Sci., 26(19):9472 (2025)
*co-corresponding authors

9) Kojima R†, **Hirata Y**†*, Ashida R†, Takahashi M, Matsui R, Hama K, Watanabe A, Takita R, Sato E, Abe T, Yokoyama K, Noguchi T, and Matsuzawa A*
Elaidic acid drives cellular senescence and inflammation via lipid raft-mediated IL-1R signaling
iScience, 28(9), 113305 (2025)
† co-first authors
*co-corresponding authors

10) Yamada Y, Ito R, Noguchi T, Hamano S, Otani K, Komatsu T, **Hirata Y**, and Matsuzawa A
The degree of caspase-3 aggregation determines the selectivity of arsenic-induced cell death
J. Toxicol. Sci., 50(7):351-359 (2025)

11) Yamada Y, Tsuchida M, Noguchi T, Yokosawa T, Mitsuya M, Shimada T, Oikawa D, **Hirata Y**, Tokunaga F, Schneider P, and Matsuzawa A
Truncated LKB1 nonenzymatically enhances Fas-induced apoptosis by acting as a surrogate of Smac
Cell Death Discov., 11(1):285 (2025)

12) Otani K, Komatsu R, Noguchi T, Suzuki W, **Hirata Y**, and Matsuzawa A
The Selective 3-MST Inhibitor I3MT-3 Works as a Potent Caspase-1 Inhibitor
Int. J. Mol. Sci., 26(5):2237 (2025)

13) Kagi T, Tan M, Suzuki W, Otani K, Suzuki S, **Hirata Y**, Noguchi T, and Matsuzawa A
Benzalkonium chloride initiates proinflammatory responses via the NLRP3 inflammasome activation
J. Toxicol. Sci., 50(1), 11-21 (2025)

14) Roy B, Kojima R, Shah O, Shieh M, Das E, Ezzatpour S, Sato E, **Hirata Y**, Lindahl S, Matsuzawa A, Aguilar HC, and Xian M
Generation of thiyl radicals in a spatiotemporal controlled manner by light: applied for the *cis* to *trans* isomerization of unsaturated fatty acids/phospholipids
Redox Biol., 79:103475 (2025)

15) **Hirata Y***, Yamada Y, Taguchi S, Kojima R, Masumoto H, Kimura S, Niijima T, Toyama T, Kise R, Sato E, Uchida Y, Ito J, Nakagawa K, Taguchi T, Inoue A, Saito Y, Noguchi T, and Matsuzawa A*
Conjugated fatty acids drive ferroptosis through chaperone-mediated autophagic degradation of GPX4 by targeting mitochondria
Cell Death Dis., 15:884 (2024)

***co-corresponding authors**

16) Ogata H, Imaizumi A, Fujioka Y, Shimizu H, **Hirata Y**, Matsuzawa A, Tsuruta T, Niiro H, Onishi H, Nakamura M, and Tani K
A Novel Oncolytic Viral Therapy Using Coxsackievirus B3 (CVB3) for Human Pancreatic Cancer Including Cancer-associated Fibroblasts.
Anticancer Res., 44(12):5215-5218 (2024)

17) **Hirata Y**, Nakata Y, Komatsu H, Kudo Y, Takahashi M, Taguchi S, Noguchi T, and Matsuzawa A
Roquin-2 promotes oxidative stress-induced cell death by ubiquitination-dependent degradation of TAK1
Free Radic. Biol. Med., 221, 31-39 (2024)

18) Yokosawa T, Miyagawa S, Suzuki W, Nada Y, **Hirata Y**, Noguchi T, and Matsuzawa A
The E3 Ubiquitin Protein Ligase LINCR Amplifies the TLR-Mediated Signals through Direct Degradation of MKP1
Cells, 13(8), 687 (2024)

19) Kagi T, Inoue A, Noguchi T, Suzuki W, Takano S, Otani K, Naganuma R, Sekiguchi Y, **Hirata Y**, Shindo S, Hwang GW, and Matsuzawa A
The NLRP3 inflammasome is a major cause of acute renal failure induced by the 1 polypeptide antibiotics
J. Immunol., 212, 1-12 (2024)

20) Noguchi T, Hamano S, Asai Y, Ito R, Komatsu R, Sato T, Inoue A, Maruyama T, Kudo T, **Hirata Y**, Shindo S, Uchida Y, Hwang GW, and Matsuzawa A
Aggregability of the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures determines the sensitivity to parthanatos
Cell Death Discov., 10(1), 74 (2024)

21) **Hirata Y**, Kashiwabara N, Nada Y, Inoue A, Sato E, Noguchi T, and Matsuzawa A,
A comprehensive toxicological analysis of *trans*-fatty acids (TFAs) reveals a pro-apoptotic action specific to industrial TFAs counteracted by polyunsaturated FAs
Scientific Reports, 13, 5883 (2023)

22) **Hirata Y***, Kojima R, Ashida R, Nada Y, Kimura S, Sato E, Noguchi T, and Matsuzawa A*
Industrially produced *trans*-fatty acids are potent promoters of DNA damage-induced apoptosis
J. Toxicol. Sci., 49(1), 27-36 (2024)
***co-corresponding authors**

23) Noguchi T, Sekiguchi Y, Shimada T, Suzuki W, Yokosawa T, Itoh T, Yamada M, Suzuki M, Kurokawa R, **Hirata Y**, and Matsuzawa A,
LLPS of SQSTM1/p62 and NBR1 as outcomes of lysosomal stress response limits cancer cell metastasis
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 120(43), e2311282120 (2023)

24) **Hirata Y**, Ferreri C, Yamada Y, Inoue A, Sansone A, Vetica F, Suzuki W, Takano S, Noguchi T, Matsuzawa A, and Chatgilialoglu C,
Geometrical isomerization of arachidonic acid during lipid peroxidation interferes with ferroptosis.
Free Radic. Biol. Med., 204, 374-384 (2023)

25) Yamada Y, Noguchi T, Suzuki M, Yamada M, **Hirata Y**, and Matsuzawa A,
Reactive sulfur species disaggregate the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures via the HSP70 induction and prevent parthanatos
J. Biol. Chem., 299(6):104710 (2023)

26) **Hirata Y**, Cai R, Volchuk A, Steinberg BE, Saito Y, Matsuzawa A, Grinstein S, and Freeman SA, Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating and cation permeability to execute ferroptosis.
Current Biology, 33(7), 1-13 (2023)

G-2）学会発表

＜令和 5 年度＞
１） 学会発表 合計 2 件
１．○平田 祐介（招待講演）
DHA・EPA によるトランス脂肪酸毒性の抑制作用機構
第 24 回公開講演会『食品として健康に寄与する DHA・EPA』
2023 年 10 月 26 日 主婦会館プラザエフ

２．○平田 祐介, 柏原 直樹, 野口 拓也, 松沢 厚
トランス脂肪酸の新規毒性分子基盤に基づく脂肪酸種ごとの毒性リスク評価
ポスター発表
日本薬学会第 144 年会
2024 年 3 月 28 日～31 日

＜令和 6 年度＞
１）学会発表 合計 17 件
１．トランス脂肪酸の脂肪酸種多様性とその病態生理学的意義
○平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
日本薬学会第 145 年会
2025 年 3 月 26～29 日 福岡国際会議場/マリンメッセ福岡 B 館 福岡サンパレス

２．トランス脂肪酸による細胞老化を介した炎症促進機構の解明
○小島 諒太, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
日本薬学会第 145 年会
2025 年 3 月 26～29 日 福岡国際会議場/マリンメッセ福岡 B 館 福岡サンパレス

別添 3

３．トランス脂肪酸の新たな毒性分子基盤に基づく包括的な毒性リスク評価
〇柏原 直樹, 平田 祐介, 小島 諒太, 木村 信之介, 野口 拓也, 松沢 厚
第 97 回日本生化学会大会
2024 年 11 月 6 日～8 日 パシフィコ横浜

４．トランス脂肪酸の新規毒性分子基盤に基づく包括的な毒性リスク評価
〇柏原 直樹、平田 祐介、小島 諒太、木村 信之介、野口 拓也、松沢 厚
第 24 回 Pharmaco-Hematology (PH) シンポジウム
2024 年 6 月 30 日 帝京大学板橋キャンパス

５．A comprehensive toxicological analysis of *trans*-fatty acids (TFAs) based on a novel toxicity mechanism
〇Shinnosuke Kimura, Yusuke Hirata, Ryota Kojima, Naoki Kashiwabara, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

６．ASK1 活性化促進因子 TRIM48 のユビキチン化分解を介した発現調節機構とその酸化ストレス応答における役割
〇増本 花佳, 柏原 直樹, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

７．共役脂肪酸による GPX4 分解を介したフェロトーシス誘導機構
〇田口蒼真, 平田 祐介, 小島 諒太, 木村 信之介, 増本 花佳, 新島 拓也,野口 拓也, 松沢 厚
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

８．A sub-lethal dose of methylglyoxal treatment confers cellular resistance to ferroptosis
〇Takuya Niijima, Yusuke Hirata, Takuya Noguchi, Motoharu Hamada, and Atsushi Matsuzawa
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

９．新規毒性分子基盤に基づくトランス脂肪酸の包括的リスク評価
〇柏原 直樹, 平田 祐介, 小島 諒太, 木村 信之介, 野口 拓也, 松沢 厚
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

１０．食品中化合物によるユニークなフェロトーシス抑制作用機構
〇小島 諒太, 平田 祐介, 野口 拓也, 斎藤 芳郎, 黒川 洋一, 松沢 厚
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

１１．生体膜脂肪酸鎖の多様性が司るストレス応答シグナル伝達の制御機構
〇平田 祐介
第 90 回日本生化学会東北支部例会
2024 年 5 月 31 日～6 月 1 日

１２．トランス脂肪酸の関連疾患予防・治療への応用を目指した包括的毒性リスク評価
〇木村 信之介, 平田 祐介, 小島 諒太, 柏原 直樹, 野口 拓也, 松沢 厚
第 51 回日本毒性学会学術年会
2024 年 7 月 3 日～5 日

１３．メチルグリオキサールによるフェロトーシス抑制作用の分子機構の解析
〇新島 拓也, 平田 祐介, 野口 拓也, 濱田 太立, 松沢 厚
第 51 回日本毒性学会学術年会
2024 年 7 月 3 日～5 日

１４．共役脂肪酸による脂質過酸化依存的な細胞死フェロトーシスの誘導機構
〇平田 祐介、山田 侑杜、田口 蒼真、新島 拓也、野口 拓也、松沢 厚
口頭発表
第 77 回日本酸化ストレス学会学術集会
2024 年 5 月 27 日～28 日

＜招待講演＞
１５．〇平田 祐介
多様なトランス脂肪酸の生体作用機構の包括的

別添 3

理解
フォーラム 2024：衛生薬学・環境トキシコロジー
2024 年 9 月 4 日～5 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

１６．〇平田 祐介
トランス脂肪酸のダイバーシティが 規定する細胞死シグナル伝達機構
第 97 回日本生化学会大会
2024 年 11 月 6 日～8 日 パシフィコ横浜

１７．〇平田 祐介
脂質酸化によるメカノセンシングを介した細胞死誘導機構
第 37 回日本酸化ストレス学会関東支部会
2024 年 11 月 15 日 昭和大学上條記念館

２） 市民向け説明会 合計 1 件
１８．〇平田 祐介
多様なトランス脂肪酸の生体作用機構の解析
第 30 回加工油脂栄養研究会講演会
2024 年 11 月 30 日 東京海洋大学 品川キャンパス 楽水会館大会議室

＜令和 7 年度＞
1）学会発表 合計 27 件
1．日本人特有のフェロトーシス関連疾患リスクの個人差を規定する分子基盤の解明
〇横田 輝樹, 平田 祐介, 幡川 祐資, 李 宣和, 大江 知行, 濱田 太立, 野口 拓也, 松沢 厚
日本薬学会第 146 年会
2026 年 3 月 26～29 日 関西大学千里山キャンパス

2．統合オミクス解析によるトランス脂肪酸に対する生体応答機構の包括的理解
〇木村 信之介, 平田 祐介, 小島 諒太, 永井 和香, 小松 龍斗, 野口 拓也, 丸山 順一, 今井 瑚子, 近藤 健, 滝田 良, 濱 弘太郎, 横山 和明, 松沢 厚
日本薬学会第 146 年会
2026 年 3 月 26～29 日 関西大学千里山キャンパス

3．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの新規病態分子機構
〇柏原 直樹, 平田 祐介, 野口 拓也, 櫻井 英俊, 松沢 厚
日本薬学会第 146 年会
2026 年 3 月 26～29 日 関西大学千里山キャンパス

4．ASK1 活性化促進因子 TRIM48 の新規発現調節機構とその酸化ストレス応答における機能的役割
〇平田 祐介, 柏原 直樹, 野口 拓也, 松沢 厚
日本薬学会第 146 年会
2026 年 3 月 26～29 日 関西大学千里山キャンパス

5．共役脂肪酸によるフェロトーシスを介した抗がん作用機構
〇平田 祐介
医薬品開発研究センターシンポジウム
2025 年 11 月 13 日 東北大学大学院薬学研究科大講義室

6．Lipid metabolism, membrane dynamics, and cation permeability in cell death
〇Yusuke Hirata
HFSP サイエンスサミット
2025 年 10 月 1 日 東北大学青葉山キャンパス青葉山コモンズ

7．共役脂肪酸による GPX4 分解を介したフェロトーシス誘導機構
〇田口 蒼真, 平田 祐介, 小島 諒太, 木村 信之介, 新島 拓也, 野口 拓也, 松沢 厚
第 48 回日本分子生物学会年会
2025 年 12 月 3 日～5 日 パシフィコ横浜

8．共役脂肪酸によるがん細胞を標的としたフェロトーシス誘導機構
〇田口 蒼真, 平田 祐介, 小島 諒太, 木村 信之介, 新島 拓也, 野口 拓也, 松沢 厚
第６４回日本薬学会東北支部大会
2025 年 10 月 18 日 東北大学北青葉山キャンパス薬学研究科

9．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにおける脂質酸化依存的な細胞死の促進機構の解析
〇吉田 琳、平田 祐介、柏原 直樹、野口 拓也、櫻井 英俊、松沢 厚
第６４回日本薬学会東北支部大会
2025 年 10 月 18 日 東北大学北青葉山キャンパス薬学研究科

10．日本人特有のフェロトーシス関連疾患リスクの個体差を規定する分子機構の解析
〇横田 輝樹、平田 祐介、幡川 祐資、李 宣和、大江 知行、野口 拓也、松沢 厚
第６４回日本薬学会東北支部大会

別添 3

2025 年 10 月 18 日 東北大学北青葉山キャンパス薬学研究科

11．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの病態分子機序の解明
◯柏原 直樹、平田 祐介、野口 拓也、櫻井 英俊、松沢 厚
第６４回日本薬学会東北支部大会
2025 年 10 月 18 日 東北大学北青葉山キャンパス薬学研究科

12．トランス脂肪酸毒性の体内動態解析に基づく包括的評価
◯木村 信之介, 平田 祐介, 小島 諒太, 野口 拓也, 松沢 厚
第６４回日本薬学会東北支部大会
2025 年 10 月 18 日 東北大学北青葉山キャンパス薬学研究科

13．トランス脂肪酸による細胞老化を介した炎症促進作用の分子機構の解明
◯小島諒太、平田祐介、野口拓也、松沢厚
第 24 回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフォーラム 2025
2025 年 8 月 29 日～30 日 明治薬科大学

14．メチルグリオキサールによるフェロトーシス耐性獲得機構の解明
◯新島 拓也，平田 祐介，野口 拓也，松沢 厚
フォーラム 2025 衛生薬学・環境トキシコロジー
2025 年 9 月 9 日～10 日 ウインク愛知

15．Comprehensive toxicological evaluation of trans-fatty acids based on in vivo metabolic profiling
◯Shinnosuke Kimura, Yusuke Hirata, Ryota Kojima, Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa
フォーラム 2025 衛生薬学・環境トキシコロジー
2025 年 9 月 9 日～10 日 ウインク愛知

16．トランス脂肪酸の体内動態解析に基づく包括的な毒性評価
◯木村 信之介, 平田 祐介, 小島 諒太, 野口 拓也, 松沢 厚
フォーラム 2025 衛生薬学・環境トキシコロジー
2025 年 9 月 9 日～10 日 ウインク愛知

17．トランス脂肪酸による細胞老化を介した炎症の促進作用機構
◯平田 祐介, 小島 諒太, 野口 拓也, 松沢 厚
フォーラム 2025 衛生薬学・環境トキシコロジー
2025 年 9 月 9 日～10 日 ウインク愛知

18．トランス脂肪酸による細胞老化を介した炎症応答の促進機構
◯小島 諒太, 平田 祐介, 野口 拓也，松沢 厚
第 52 回日本毒性学会学術年会
2025 年 7 月 2～ 4 日 沖縄コンベンションセンター

19．共役脂肪酸によるフェロトーシス誘導機構の解明
◯田口蒼真, 平田 祐介, 小島 諒太, 増本 花佳, 木村 信之介, 新島 拓也, 外山 喬士, 斎藤 芳郎, 伊藤 隼哉，仲川 清隆， 野口 拓也, 松沢 厚
日本ビタミン学会第 77 回大会
2025 年 6 月 28～29 日 北里大学薬学部 白金キャンパス

20．トランス脂肪酸による細胞老化を介した炎症促進作用の分子機構の解明
◯平田 祐介, 小島 諒太, 野口 拓也, 松沢 厚
第 91 回日本生化学会東北支部例会
2025 年 6 月 14 日 東北医科薬科大学 小松島キャンパス

21．メチルグリオキサールによるフェロトーシス抑制機構の解明
◯新島拓也, 平田祐介, 野口拓也, 濱田太立, 松沢厚
第 91 回日本生化学会東北支部例会
2025 年 6 月 14 日 東北医科薬科大学 小松島キャンパス

22．トランス脂肪酸の体内動態の把握に基づく包括的毒性評価
◯木村 信之介, 平田 祐介, 小島 諒太, 野口 拓也, 松沢 厚
第 91 回日本生化学会東北支部例会
2025 年 6 月 14 日 東北医科薬科大学 小松島キャンパス

23．共役脂肪酸による脂質過酸化依存的な細胞死フェロトーシスの誘導機構
◯平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
第 67 回 日本脂質生化学会
2025 年 6 月 9～10 日 タワーホール船堀

24．ユビキチン化酵素 Roquin-2 によるキナーゼ分子 TAK1 発現制御を介した酸化ストレス応答調節機構
◯平田 祐介，野口 拓也，松沢 厚
2025 年 5 月 22～24 日 ミナカ小田原コンベンションホール・ホテル天成園 小田原駅別館

別添 3

＜招待講演＞
25．Orchestrating ferroptosis: the interplay of membrane dynamics, cation homeostasis, and lipid metabolism
◯Yusuke Hirata and Atsushi Matsuzawa
第 98 回日本生化学会大会
2025 年 11 月 3 日～5 日

26．トランス脂肪酸の細胞内代謝動態の把握に基づく細胞死制御機構の理解
◯平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
第 52 回日本毒性学会学術年会
2025 年 7 月 2～ 4 日 沖縄コンベンションセンター

27．Mitochondrial targeting by conjugated fatty acids drives ferroptosis
◯Yusuke Hirata and Atsushi Matsuzawa
Redox Week in Sendai 2025
2025 年 4 月 17～21 日 東北大学医学部星稜キャンパス

２）市民向け説明会　合計 1 件
１．共役脂肪酸による抗腫瘍作用の新たな分子機構
◯平田 祐介, 松沢 厚
第 15 回　機能油脂懇話会
2025 年 11 月 1 日 明治大学駿河台キャンパス グローバルフロント

H. 知的所有権の取得状況
H-1. 特許取得
該当なし

H-2. 実用新案登録
該当なし

H-3. その他
該当なし

尚、下記に本研究の協力研究者を列挙する。
佐藤 恵美子 東北大学大学院薬学研究科
伊藤 隼哉 東北大学大学院農学研究科

別添 3

＜令和 5 年度＞

Fig. 0 本研究で用いた脂肪酸の構造

トランス脂肪酸

人工型トランス脂肪酸



エライジン酸
(EA, C18:1 *t*9)



リノエライジン酸
(LEA, C18:2 *t*9,*t*12)

ruminant TFAs (rTFAs)



トランスバクセン酸
(TVA, C18:1 *t*11)



ルーメン酸
(RA, C18:1 *c*9,*t*11)



パルミトエライジン酸
(PEA, C16:1 *t*9)

シス脂肪酸



オレイン酸
(OA, C18:1 *c*9)



リノール酸
(LA, C18:2 *c*9,*c*12)



アラキドン酸
(AA, C20:4
*c*5,*c*8,*c*11,*c*14)



エイコサペンタエン酸
(EPA, C20:5
*c*5,*c*8,*c*11,*c*14,*c*17)

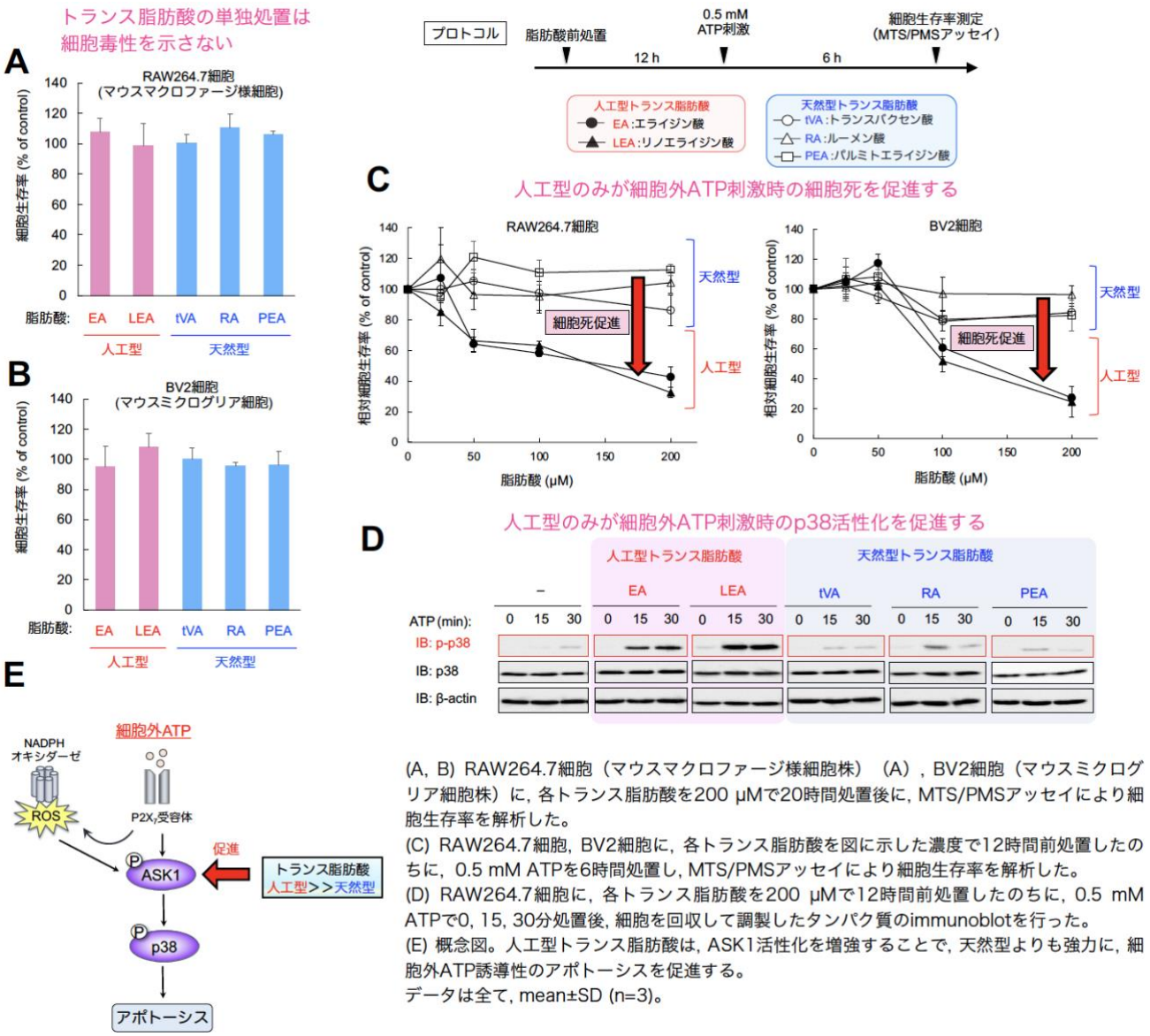


ドコサヘキサエン酸
(DHA, C22:6 *c*4,*c*7,*c*10,*c*13,*c*16)

括弧内は, 左から順に略称, Cの数, 二重結合の数, 二重結合のシス (*c*)/トランス(*t*) の別, 二重結合の位置を表す

別添 3

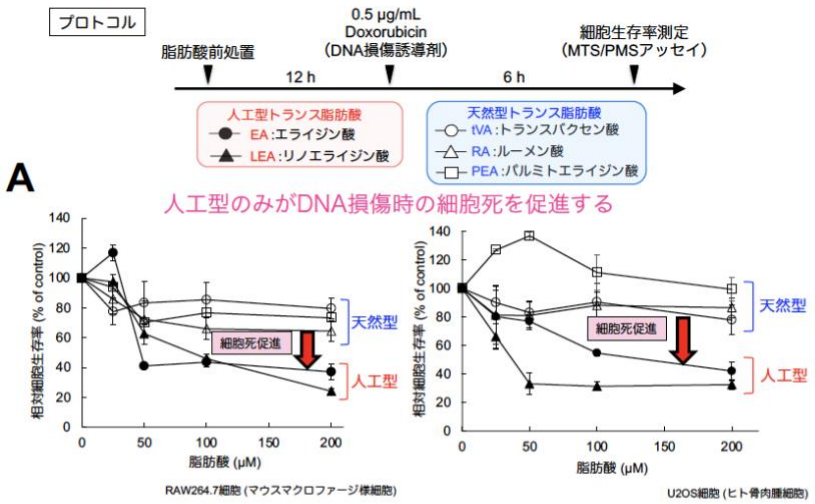
Fig. 1 人工型トランス脂肪酸は細胞外ATP誘導性のアポトーシスを促進する

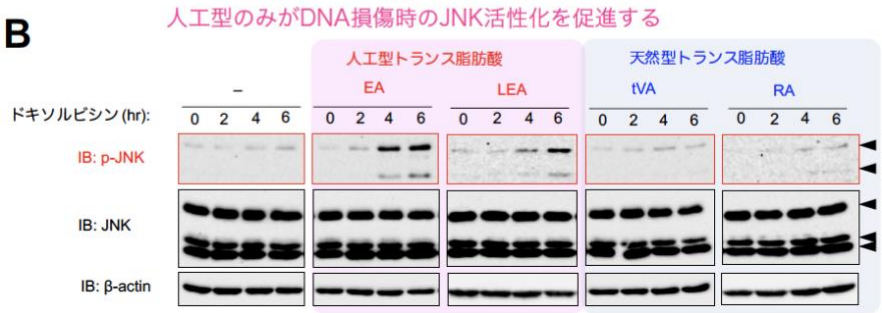


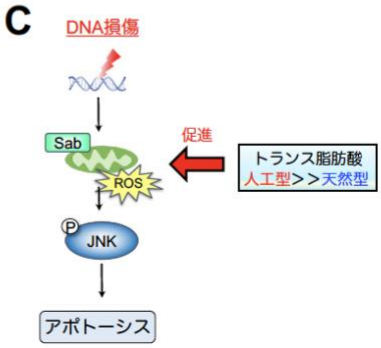
(A, B) RAW264.7細胞（マウスマクロファージ様細胞株）（A），BV2細胞（マウスミクログリア細胞株）に，各トランス脂肪酸を200 μMで20時間処置後に，MTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した。
(C) RAW264.7細胞，BV2細胞に，各トランス脂肪酸を図に示した濃度で12時間前処置したのちに，0.5 mM ATPを6時間処置し，MTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した。
(D) RAW264.7細胞に，各トランス脂肪酸を200 μMで12時間前処置したのちに，0.5 mM ATPで0, 15, 30分処置後，細胞を回収して調製したタンパク質のimmunoblotを行った。
(E) 概念図。人工型トランス脂肪酸は，ASK1活性化を増強することで，天然型よりも強力に，細胞外ATP誘導性のアポトーシスを促進する。
データは全て，mean±SD (n=3)。

別添 3

Fig. 2　人工型トランス脂肪酸はDNA損傷誘導性のアポトーシスを促進する

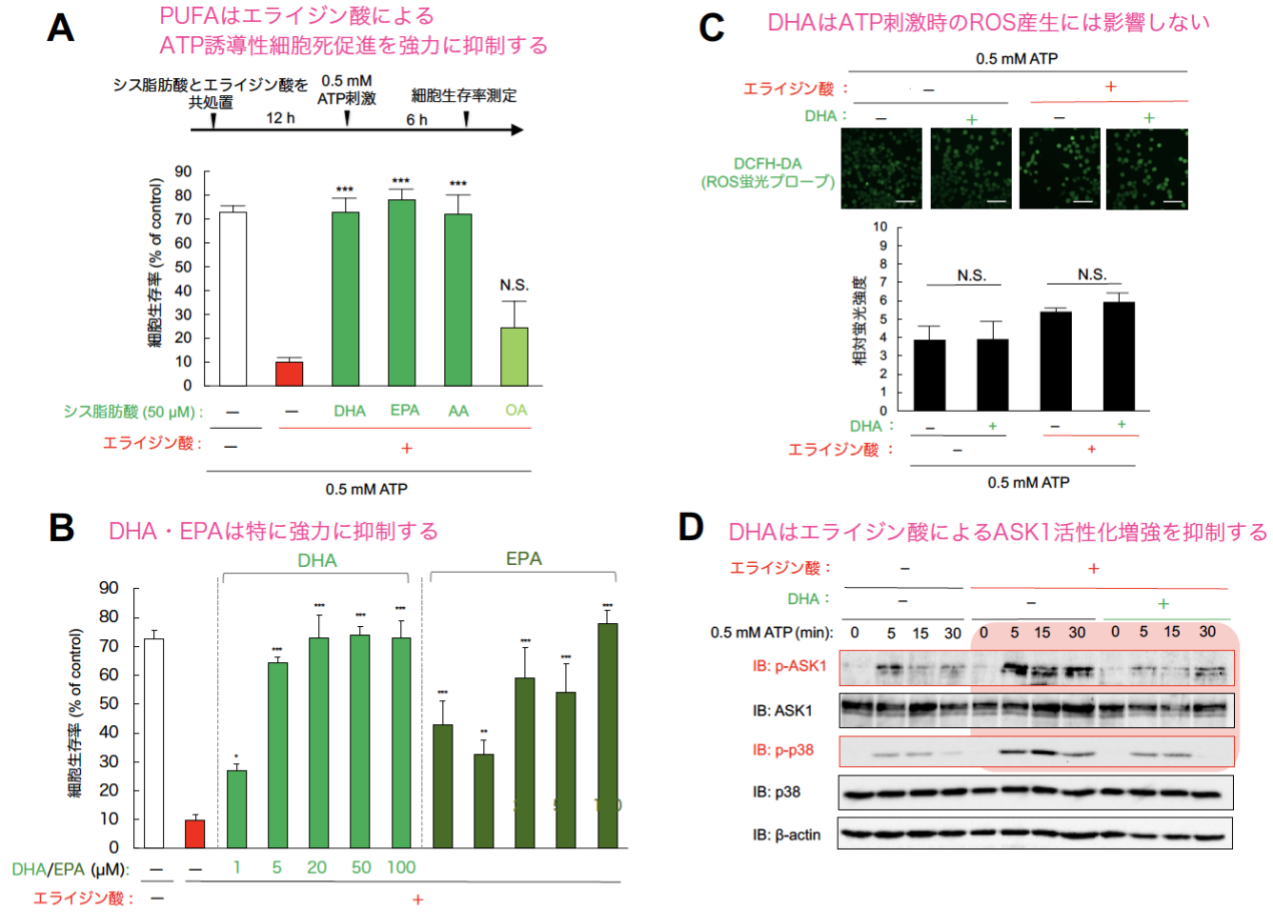






(A) RAW264.7細胞, U2OS細胞（ヒト骨肉腫細胞株）に，各トランス脂肪酸を図に示した濃度で12時間前処置したのちに，0.5 μg/ml ドキソルビシン（DNA２本鎖切断誘導剤）を24時間処置し，MTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した。
(B) RAW264.7細胞に，各トランス脂肪酸を200 μMで12時間前処置したのちに，0.5 μg/ml ドキソルビシンで0, 2, 4, 6時間処置後，細胞を回収して調製したタンパク質のimmunoblotを行った。
(C) 概念図。人工型トランス脂肪酸は，ミトコンドリアROS産生，ストレス応答キナーゼJNKの活性化を増強することで，天然型よりも強力に，DNA損傷誘導性のアポトーシスを促進する。
データは全て，mean±SD (n=3)。

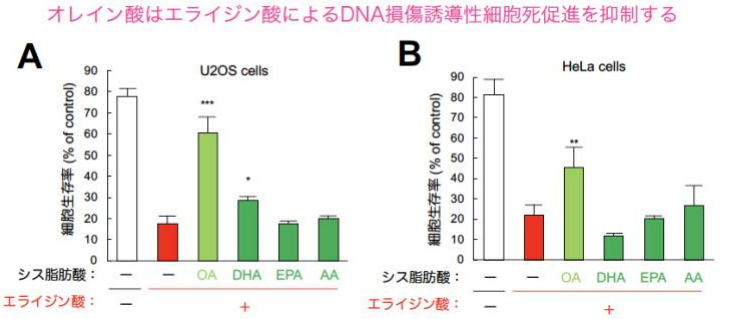
Fig. 3 PUFAはエライジン酸によるATP誘導性細胞死のアポトーシス促進作用を抑制する



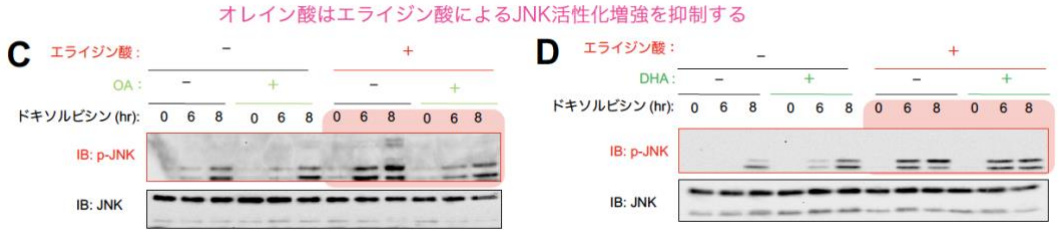
(A, B) RAW264.7細胞, BV2細胞に, 図に示した濃度の各種シス脂肪酸と200 μMエライジン酸を12時間前処置したのちに, 0.5 mM ATPを6時間処置し, MTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した。OA：オレイン酸, AA：アラキドン酸。
(C) RAW264.7細胞に50 μM DHA, 200 M エライジン酸を12時間前処置後, 10 μM DCFH-DAを30分取り込ませたのちに, 0.5 mM ATPで5分刺激した際の緑色蛍光（細胞内ROSレベルを反映）を蛍光顕微鏡で観察し, 定量した。
(D) RAW264.7細胞に, 50 μM DHAと200 μMエライジン酸を12時間前処置したのちに, 0.5 mM ATPを0, 5, 15, 30分処置し, 細胞を回収して調製したタンパク質のimmunoblotを行った。
データは全て, mean±SD (n=3)。

別添 3

Fig. 4 オレイン酸はエライジン酸によるDNA損傷誘導性細胞死のアポトーシス促進作用を抑制する

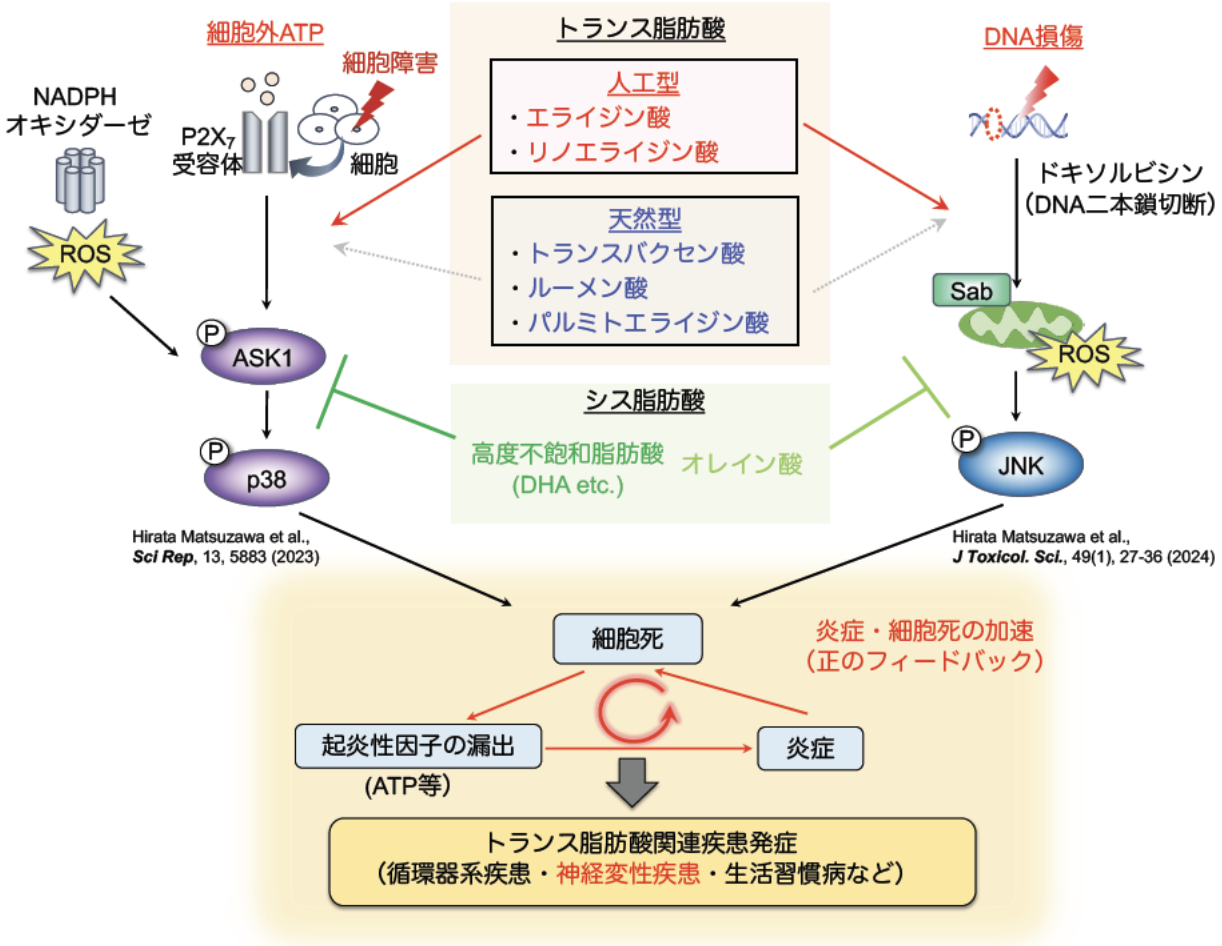


(A, B) U2OS細胞（A），HeLa細胞（B）に，200 μMの各種シス脂肪酸と200 μMエライジン酸を12時間前処置したのちに，0.5 μg/ml ドキソルビシンを24時間処置し，MTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した。
(C, D) U2OS細胞に100 μM オレイン酸（C）またはDHA（D）を12時間前処置したのちに，0.5 μg/ml ドキソルビシンを0, 6, 8時間処置し，細胞を回収して調製したタンパク質のimmunoblotを行った。
データは全て，mean±SD (n=3)。



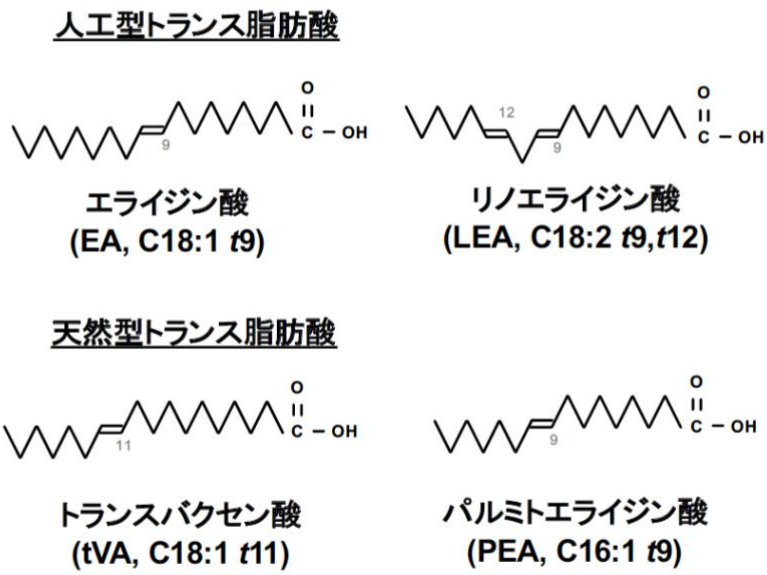
別添 3

Fig. 5　まとめの図



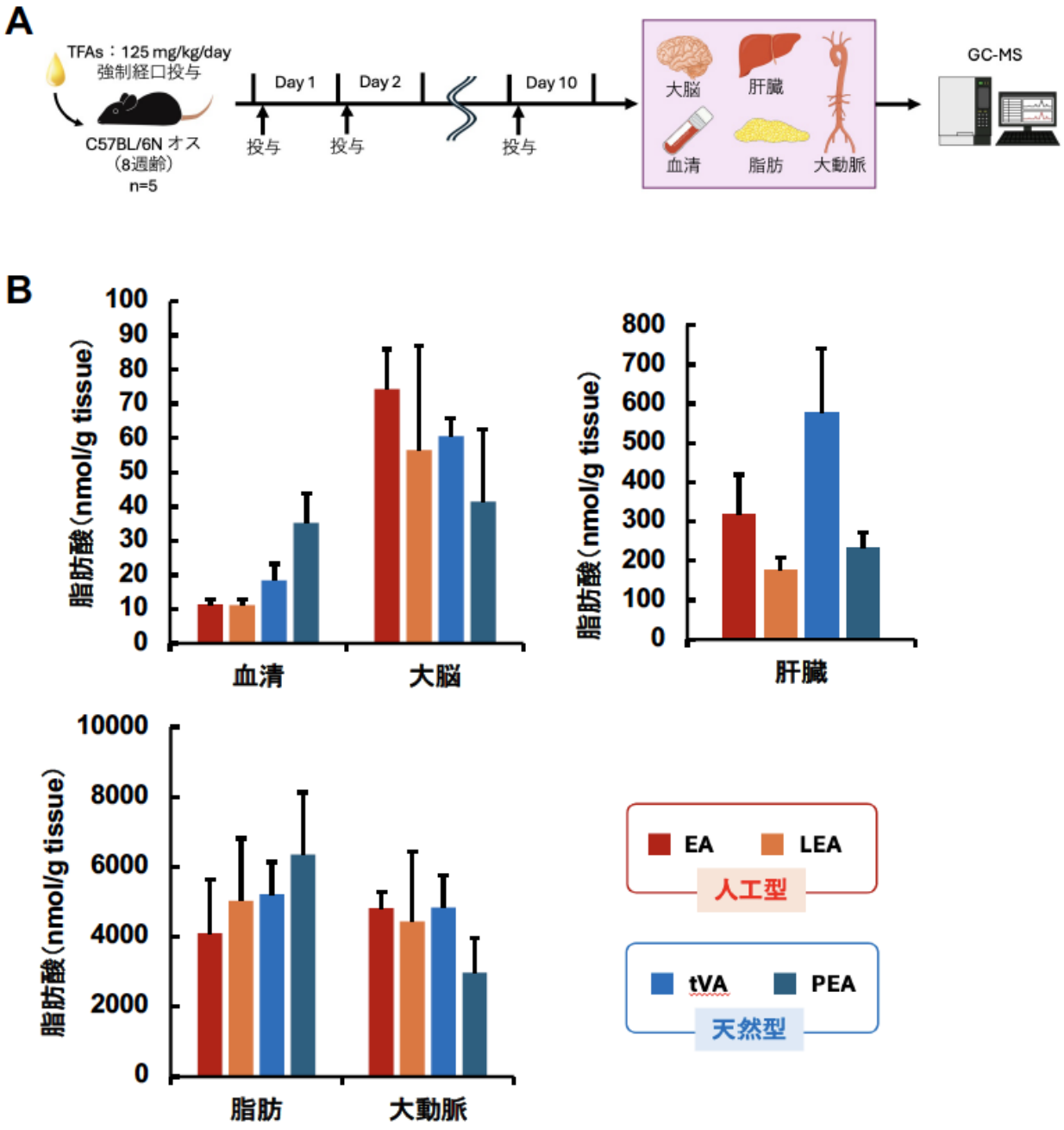
別添 3
＜令和 6 年度＞

Fig. 0 本研究で用いた脂肪酸



括弧内は, 左から順に略称, Cの数, 二重結合の数, 二重結合のシス (*c*)/トランス(*t*) の別, 二重結合の位置を表す

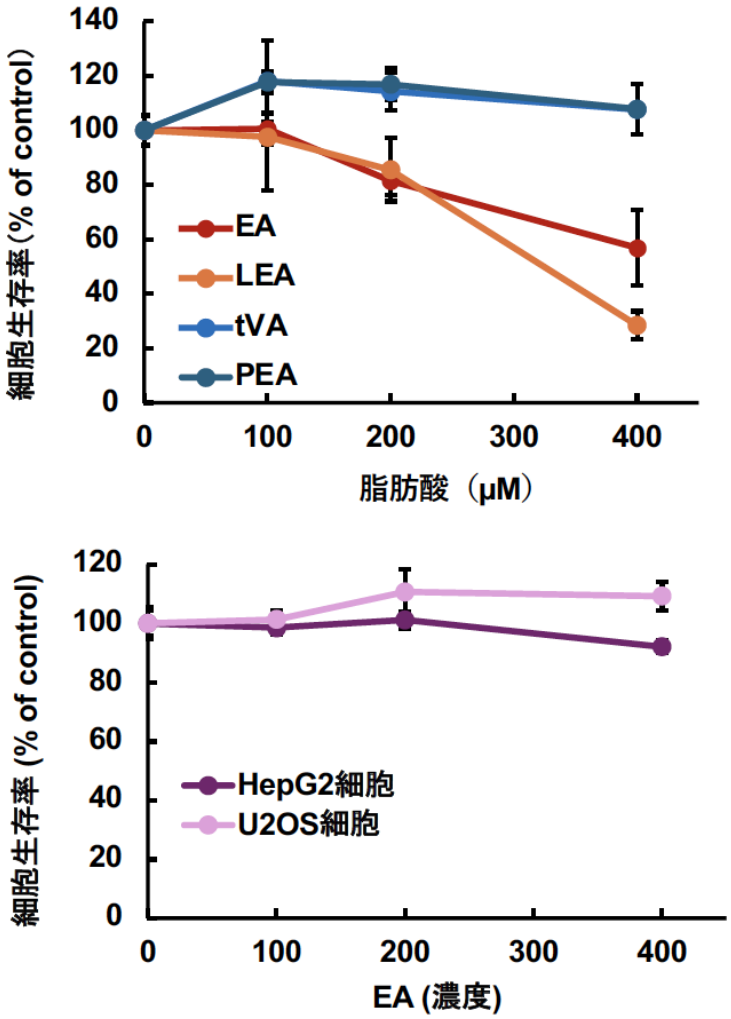
Fig. 1 トランス脂肪酸は大動脈に蓄積しやすい



(A) マウスに表記のプロトコールに従って，各種トランス脂肪酸を投与した．

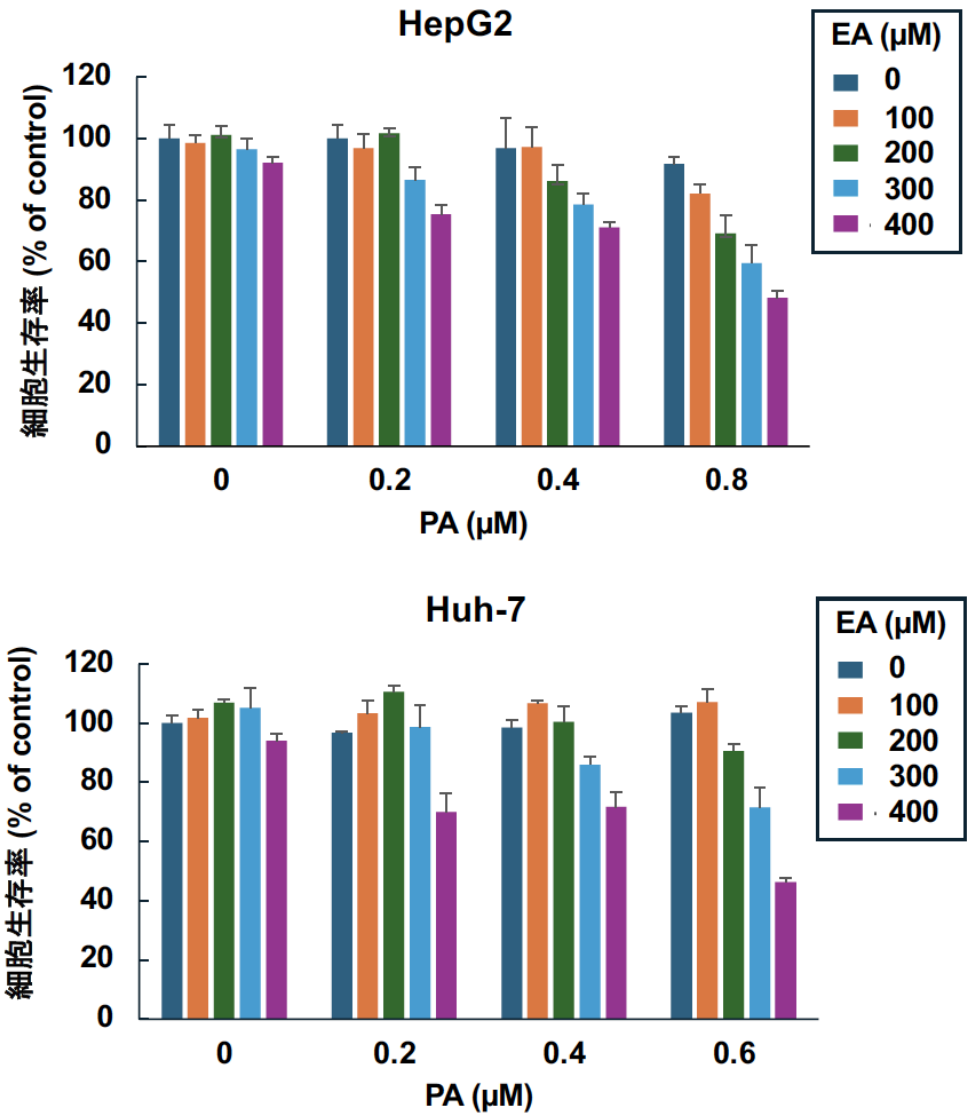
(B) マウスに10日間強制経口投与で各種トランス脂肪酸（EA, LEA, tVA, PEA）を125 mg/kg/dayで投与した後，各種臓器を回収し，脂質抽出後，GC-MS（ガスクロマトグラフィ-質量分析）にて各種臓器中のトランス脂肪酸濃度を計測した．データはすべてmean ± SD (n=5).

Fig. 2　人工型トランス脂肪酸は血管内皮細胞において高毒性を示す



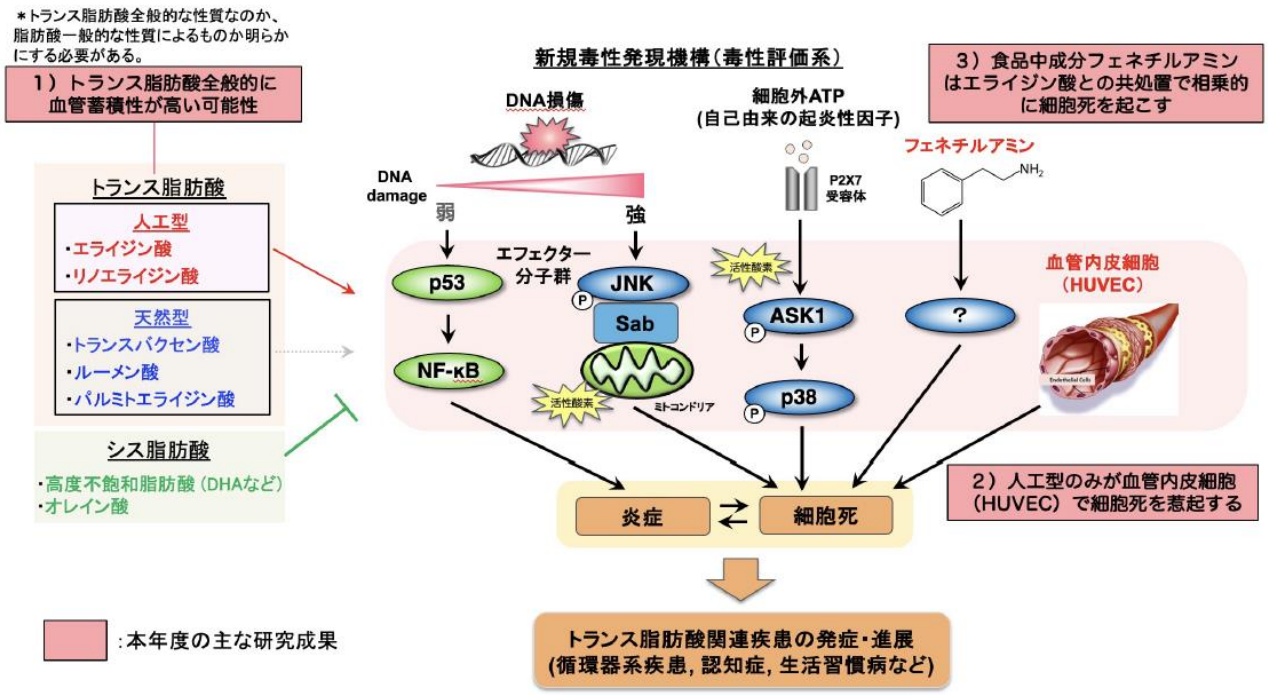
(A) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)に対して, 各種トランス脂肪酸を図に示した濃度で処置し, 36時間後にMTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した. mean ± SD (n = 3).
(B) HepG2細胞 (ヒト肝癌由来細胞株) , 及びU2OS細胞 (ヒト骨肉腫細胞株) に対して, エライジン酸を図で示した濃度で処置し, 36時間後にMTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した. mean ± SD (n = 3).

Fig. 3 エライジン酸はフェネチルアミン存在下で相乗的に毒性を示す



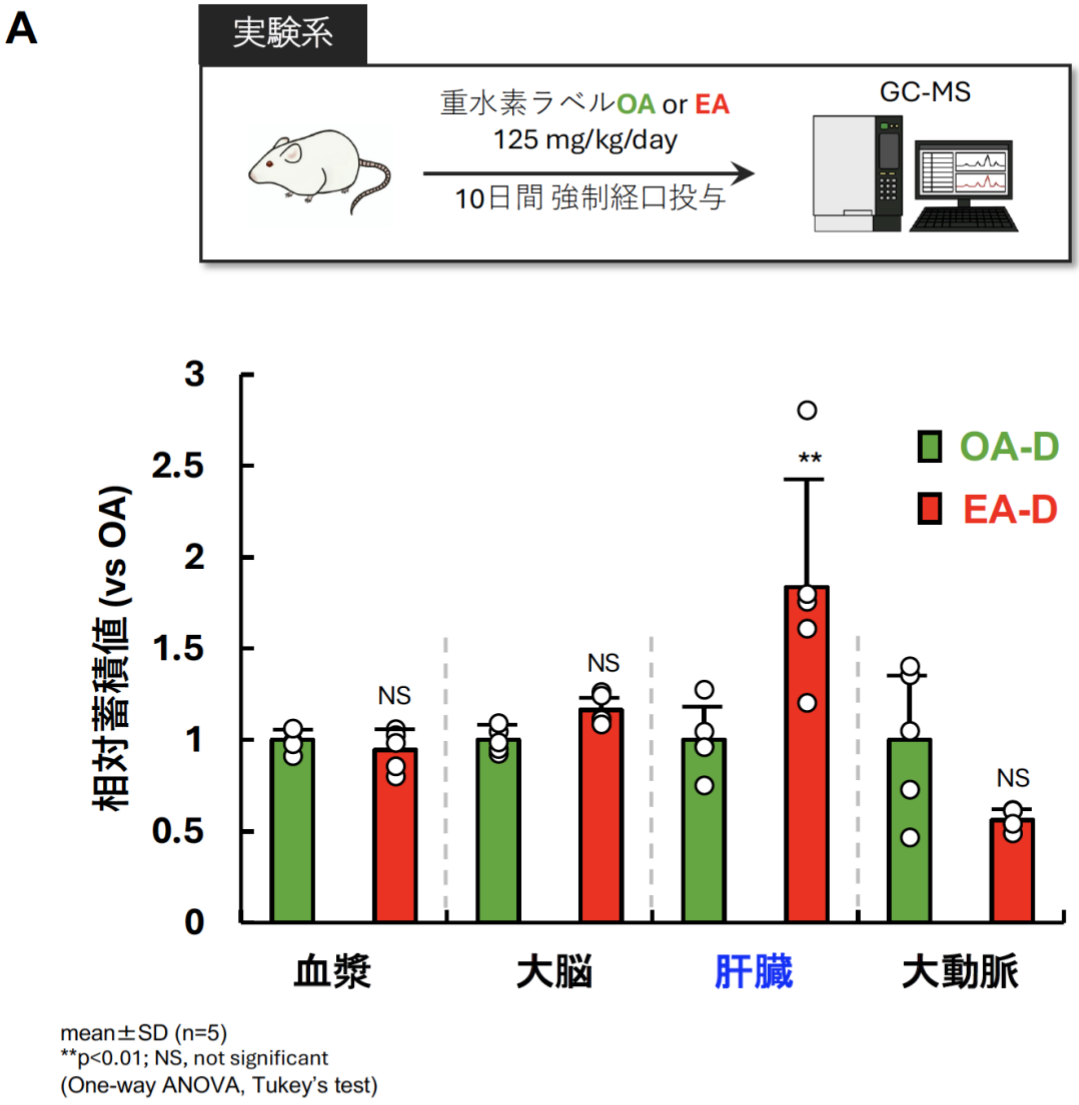
HepG2, Huh-7 (ヒト肝がん細胞株)に対してエライジン酸(EA)とフェネチルアミン(PA)を図に示した濃度で24時間処置した際の細胞生存率をMTS/PMSアッセイにより解析した. mean ± SD (n = 3).

Fig. 4　本研究のまとめ



別添 3
＜令和7年度＞

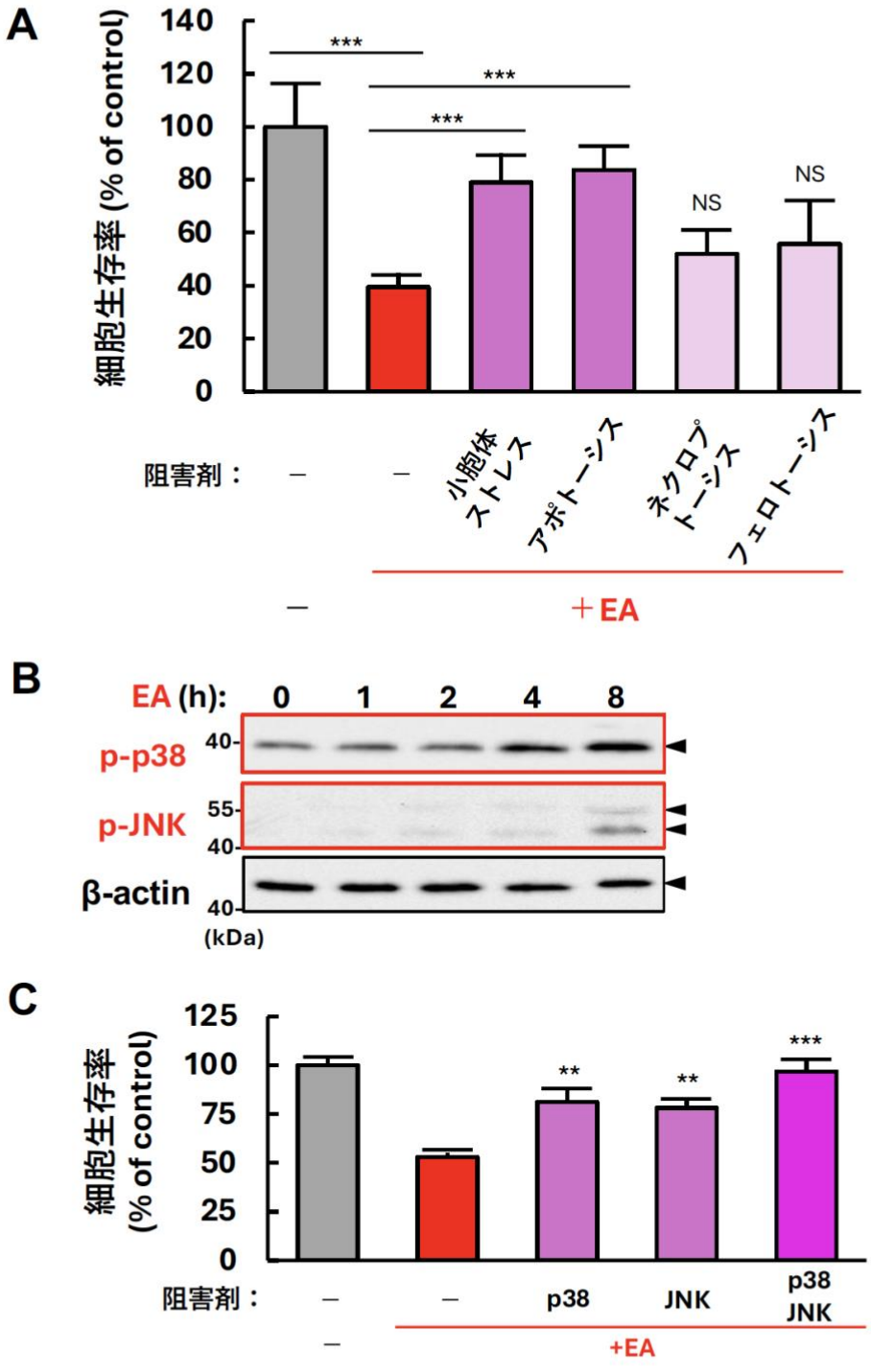
Fig. 1 エライジン酸は肝臓に取り込まれやすい



mean±SD (n=5)
**p<0.01; NS, not significant
(One-way ANOVA, Tukey's test)

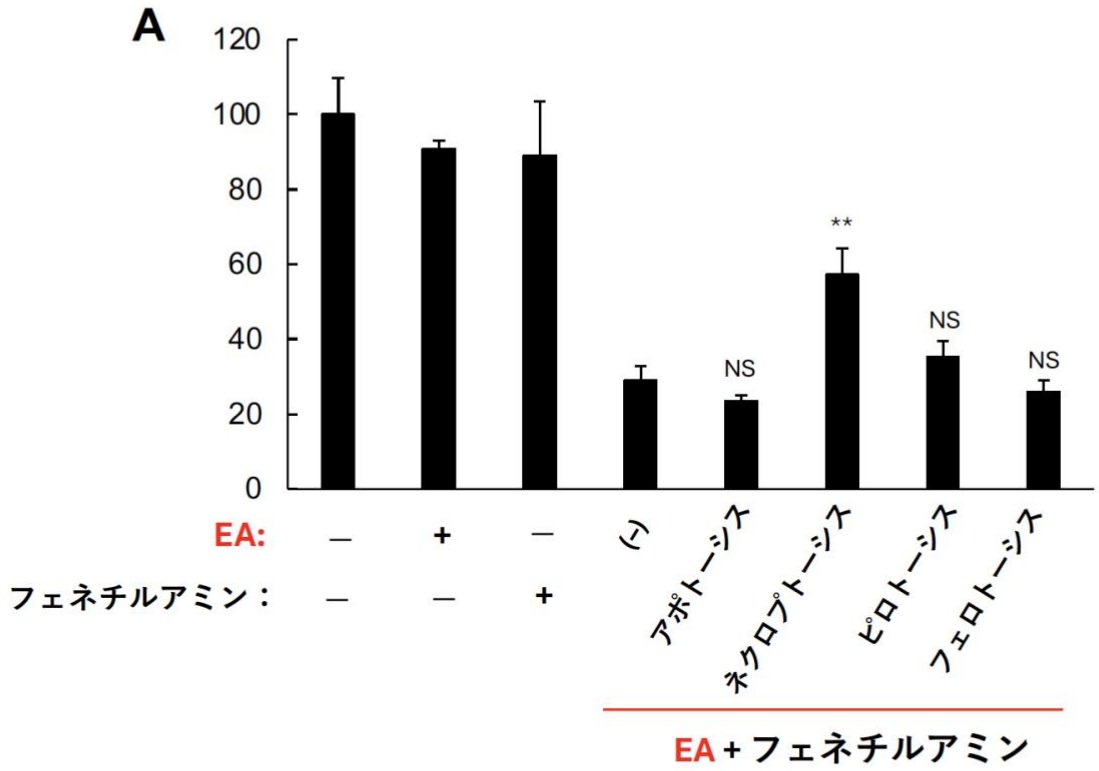
(A) マウスに10日間強制経口投与で重水素ラベルしたOAまたはEAを125 mg/kg/dayで投与した後，各種臓器を回収し，脂質抽出後，GC-MS（ガスクロマトグラフィ-質量分析）にて各種臓器中の脂肪酸量を計測し，相対値でグラフとして表した．
データはすべてmean ± SD (n=5).

Fig. 2 エライジン酸は血管内皮細胞において小胞体ストレスを介して
アポトーシスを起こす



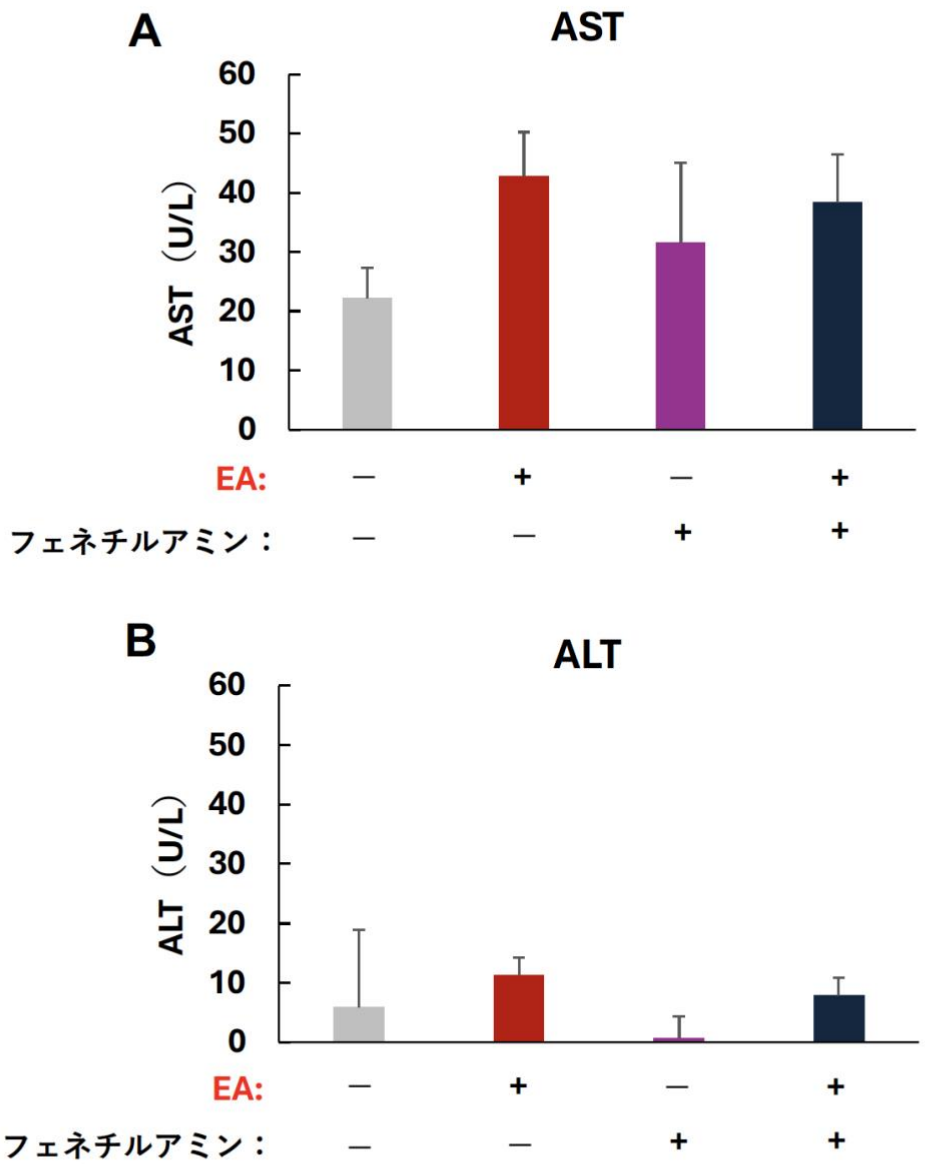
(A) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)に対して, 400 μM エライジン酸を各種阻害剤と32時間処置後にMTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した. 小胞体ストレス阻害剤:4-PBA(3 mM), アポトーシス阻害剤:Z-VAD(20 μM), ネクロプトーシス阻害剤:necrostatin-1s(5 μM), フェロトーシス阻害剤:ferrostatin-1(5 μM). mean ± SD (n = 3).
(B) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)に対して, 400 μM エライジン酸を図で示した時間処置し, lysateを調製後, 図で示した抗体を用いたウェスタンブロットを行った.
(C) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)に対して, 400 μM エライジン酸を各種阻害剤と32時間処置後にMTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した. p38阻害剤:SB203580 (μM), JNK阻害剤:JNK-IN-8 (μM). mean ± SD (n = 3).
**p<0.01; ***p<0.001; NS, not significant (One-way ANOVA, Tukey's test)

Fig. 3 エライジン酸はRIP1依存的にフェネチルアミン存在下で相乗的に毒性を示す



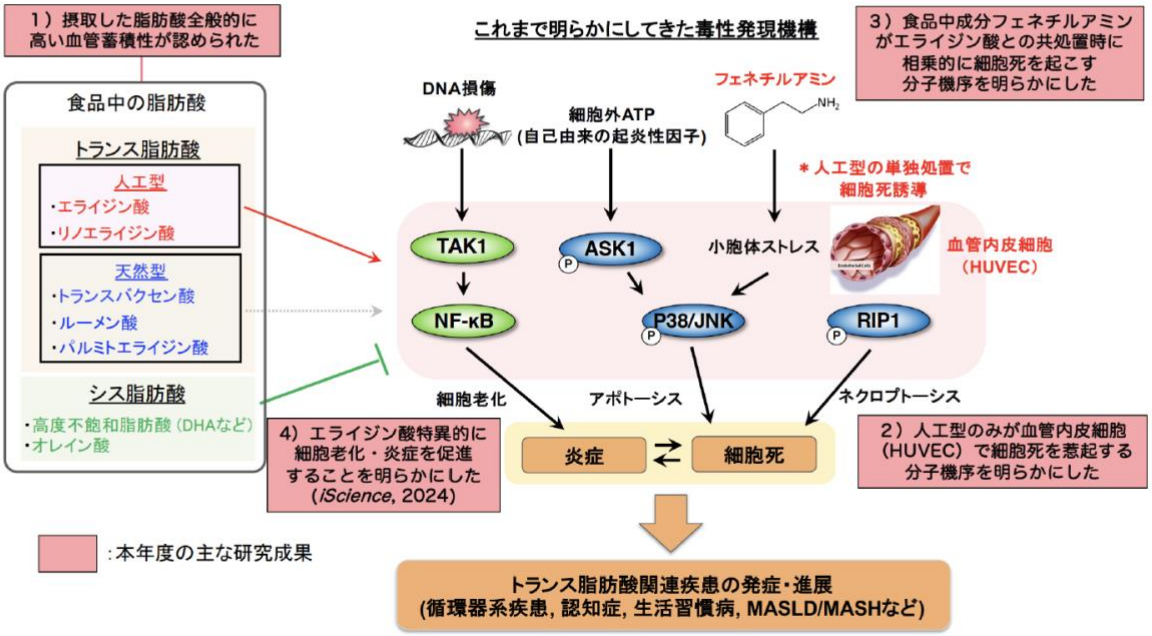
(A) Hepa1-6 (マウス肝がん由来細胞)に対して，400 μM エライジン酸と0.6 μMフェネチルアミンを24時間処置後にMTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した．アポトーシス阻害剤：Z-VAD（20 μM），ネクロプトーシス阻害剤：necrostatin-1s（5 μM），ピロトーシス阻害剤：MCC950 (5 μM)，フェロトーシス阻害剤：ferrostatin-1（5 μM）．mean ± SD (n = 3).
**p<0.01; NS, not significant (One-way ANOVA, Tukey's test)

Fig. 4 マウス個体においてフェネチルアミンはエライジン酸との共投与下で肝障害を引き起こさない



(A, B) C57BL/6Jマウス（オス，8週齢，n=5）に対し、通常の高脂肪食またはエライジン酸添加高脂肪食を6週間摂取させた。その間、フェネチルアミンを飲水に溶解し、自由飲水で投与した。6週間後に採血を行い、血中AST/ALT値（肝障害マーカー）を測定した。

Fig. 5 本研究のまとめ



別添４

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平田 祐介	食品中の多様なトランス脂肪酸の生体作用機構	モダンメディア	71(11)	289-294	2025
平田 祐介, 松沢 厚	共役脂肪酸によるフェロトーシスを介した抗腫瘍作用	オレオサイエンス	25(11)	481-486	2025
Shimada T, Noguchi T, Komatsu R, Otani K, Komatsu T, Suzuki S, Mitsuya M, Okubo T, Ito R, Yamada M, **Hirata Y**, and Matsuzawa A	Identification of MKRN1 as a key modulator of the p53-MDM2 feedback loop	*Cell Death Differ.*	in press	–	2026
Yang H, Ito J, Maejima T, Kimura S, Ino H, **Hirata Y**, Matsuzawa A, Kobayashi S, Mishima E, and Nakagawa K	Tocotrienols exhibit superior ferroptosis inhibition over tocopherols	*Sci. Rep.*	16	4497	2026
Hamano S, Maruyama T, Suzuki M, Mitsuya M, Yokosawa T, **Hirata Y**, Matsuzawa A, and Noguchi T	AMPK limits MNNG-induced parthanatos by inhibiting BH3-only protein Bim	*Int. J. Mol. Sci.*	26(21)	10519	2025

Kashiwabara N, Nagaoka K, Nakajima K, Tsukamoto H, Tomioka Y, Naguro I, Ichijo H, Noguchi T, **Hirata Y** *, and Matsuzawa A* *co-corresponding authors	FBXO22 suppresses oxidative stress-induced ASK1 activation and cell death via ubiquitination-dependent degradation of TRIM48	*Int. J. Mol. Sci.*	26(19)	9472	2025
Kojima R†, **Hirata Y**†*, Ashida R†, Takahashi M, Matsui R, Hama K, Watanabe A, Takita R, Sato E, Abe T, Yokoyama K, Noguchi T, and Matsuzawa A*	Elaidic acid drives cellular senescence and inflammation via lipid raft-mediated IL-1R signaling	*iScience*	28(9)	113305	2025
Yamada Y, Ito R, Noguchi T, Hamano S, Otani K, Komatsu T, **Hirata Y**, and Matsuzawa A	The degree of caspase-3 aggregation determines the selectivity of arsenic-induced cell death	*J. Toxicol. Sci*	50(7)	351-359	2025
Yamada Y, Tsuchida M, Noguchi T, Yokosawa T, Mitsuya M, Shimada T, Oikawa D, **Hirata Y**, Tokunaga F, Schneider P, and Matsuzawa A	Truncated LKB1 nonenzymatically enhances Fas-induced apoptosis by acting as a surrogate of Smac	*Cell Death Discov.*	11(1)	285	2025
Otani K, Komatsu R, Noguchi T, Suzuki W, **Hirata Y**, and Matsuzawa A	Aggregability of the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures determines the sensitivity to parthanatos	*Int. J. Mol. Sci.*	26(5)	223z	2025
Kagi T, Tan M, Suzuki W, Otani K, Suzuki S, **Hirata Y**, Noguchi T, and Matsuzawa A	Benzalkonium chloride initiates proinflammatory responses via the NLRP3 inflammasome activation	*J. Toxicol. Sci*	50(1)	11-21	2025
Roy B, Kojima R, Shah O, Shieh M, Das E, Ezzatpour S, Sato E, **Hirata Y**, Lindahl S, Matsuzawa A, Aguilar HC, and Xian M	Generation of thiyl radicals in a spatiotemporal controlled manner by light: applied for the *cis* to *trans* isomerization of unsaturated fatty acids/phospholipids	*Redox Biol.*	79	103475	2025

Hirata Y*, Yamada Y, Taguchi S, Kojima R, Masumoto H, Kimura S, Niijima T, Toyama T, Kise R, Sato E, Uchida Y, Ito J, Nakagawa K, Taguchi T, Inoue A, Saito Y, Noguchi T, a	Conjugated fatty acids drive ferroptosis through chaperone-mediated autophagic degradation of GPX4 by targeting mitochondria	*Cell Death Dis.*	15	884	2024
Ogata H, Imaizumi A, Fujioka Y, Shimizu H, **Hirata Y**, Matsuzawa A, Tsuruta T, Niiro H, Onishi H, Nakamura M, and Tani K	A Novel Oncolytic Viral Therapy Using Coxsackievirus B3 (CVB3) for Human Pancreatic Cancer Including Cancer-associated Fibroblasts.	*Anticancer Res.*	44(12)	5215-5218	2024
Hirata Y, Nakata Y, Komatsu H, Kudo Y, Takahashi M, Taguchi S, Noguchi T, and Matsuzawa A	Roquin-2 promotes oxidative stress-induced cell death by ubiquitination-dependent degradation of TAK1	*Free Radic. Biol. Med.*	221	31-39	2024
Yokosawa T, Miyagawa S, Suzuki W, Nada Y, **Hirata Y**, Noguchi T, and Matsuzawa A	The E3 Ubiquitin Protein Ligase LINCR Amplifies the TLR-Mediated Signals through Direct Degradation of MKP1	*Cells.*	13(8)	687	2024
Kagi T, Inoue A, Noguchi T, Suzuki W, Takano S, Otani K, Naganuma R, Sekiguchi Y, **Hirata Y**, Shindo S, Hwang GW, and Matsuzawa A	The NLRP3 inflammasome is a major cause of acute renal failure induced by the 1 polypeptide antibiotics	*J. Immunol.*	212	1-12	2024
Noguchi T, Hamano S, Asai Y, Ito R, Komatsu R, Sato T, Inoue A, Maruyama T, Kudo T, **Hirata Y**, Shindo S, Uchida Y, Hwang GW, and Matsuzawa A	Aggregability of the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures determines the sensitivity to parthanatos	*Cell Death Discov.*	10(1)	74	2024

平田 祐介, 松沢 厚	メカノセンシングを介した脂質過酸化に伴う細胞死誘導機構	生物物理	63(6)	310-312	2023
平田 祐介, 松沢 厚	DHA・EPA によるトランス脂肪酸毒性の抑制作用機構	食品と開発	59(2)	4-7	2024
Hirata Y, Kashiwabara N, Nada Y, Inoue A, Sato E, Noguchi T, and Matsuzawa A	A comprehensive toxicological analysis of *trans*-fatty acids (TFAs) reveals a pro-apoptotic action specific to industrial TFAs counteracted by polyunsaturated FAs	*Scientific Reports*	13	5883	2023
Hirata Y*, Kojima R, Ashida R, Nada Y, Kimura S, Sato E, Noguchi T, and Matsuzawa A* ***co-corresponding authors**	Industrially produced *trans*-fatty acids are potent promoters of DNA damage-induced apoptosis	*J. Toxicol. Sci.*	49(1)	27-36	2024
Noguchi T, Sekiguchi Y, Shimada T, Suzuki W, Yokosawa T, Itoh T, Yamada M, Suzuki M, Kurokawa R, **Hirata Y**, and Matsuzawa A	LLPS of SQSTM1/p62 and NBR1 as outcomes of lysosomal stress response limits cancer cell metastasis	*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*	120(43)	e2311282120	2023
Hirata Y, Ferreri C, Yamada Y, Inoue A, Sansone A, Vetica F, Suzuki W, Takano S, Noguchi T, Matsuzawa A, and Chatgilialoglu C	Geometrical isomerization of arachidonic acid during lipid peroxidation interferes with ferroptosis.	*Free Radic. Biol. Med.*	204	374-384	2023

Yamada Y, Noguchi T, Suzuki M, Yamada M, **Hirata Y**, and Matsuzawa A	Reactive sulfur species disaggregate the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures via the HSP70 induction and prevent parthanatos	*J. Biol. Chem.*	299(6)	104710	2023
Hirata Y, Cai R, Volchuk A, Steinberg BE, Saito Y, Matsuzawa A, Grinstein S, and Freeman SA	Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating and cation permeability to execute ferroptosis.	*Current Biology*	33(7)	1-13	2023