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）

総括研究報告書

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。

ヒトでは、トランス脂肪酸の臓器中の存在量や蓄積特性に関する知見が不足していることから、本年度は、人工型トランス脂肪酸であるエライジン酸と、そのシス異性体であるオレイン酸について、重水素標識した安定同位体を用いた比較解析を行った。その結果、両脂肪酸は血漿中や脳、大動脈、脂肪組織では同程度存在していた一方、肝臓ではエライジン酸がオレイン酸よりも高蓄積することが明らかとなり、人工型トランス脂肪酸に特有の蓄積特性が存在する可能性が示唆された。

また、HUVEC（ヒト臍帯内皮細胞）を用いた解析では、エライジン酸単独処置によって誘導される細胞死が、カスパーゼ阻害剤や小胞体ストレス阻害剤によって顕著に抑制されたことから、人工型トランス脂肪酸が小胞体ストレスを介したアポトーシスを誘導することが示唆された。さらに、ストレス応答性 MAP キナーゼである p38 および JNK の活性化も認められた。

一方、食品中に含まれるモノアミン化合物であるフェネチルアミンについて、エライジン酸との相互作用を検討したところ、単独では細胞死を誘導しない濃度条件においても、両者を共処置することで顕著な細胞死が誘導された。また、この細胞死はネクロプトーシス阻害剤 necrostatin-1s により抑制されたことから、ネクロプトーシス経路の関与が示唆された。RNAseq 解析では、フェネチルアミン処置によりコレステロール代謝関連遺伝子群の発現変動も認められた。

さらに、MASLD/MASH 病態モデルマウスを用いた *in vivo* 解析では、エライジン酸およびフェネチルアミンの単独あるいは共投与による影響を検討した。その結果、今回設定した条件下では、明確な肝障害増悪作用は認められなかったものの、人工型トランス脂肪酸の高蓄積性や細胞死誘導作用との関連から、摂取条件や代謝状態によっては病態形成に寄与する可能性が考えられた。

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

<u>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</u>（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。

<u>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</u>（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。

<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。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

<u>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</u>（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。

<u>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</u>（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。

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。

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

本研究により、人工型トランス脂肪酸は天然型やシス型脂肪酸とは異なる毒性特性を有し、特に血管や肝臓への蓄積性や細胞死誘導作用を介して病態形成に寄与する可能性が示された。また、食品中に含まれるフェネチルアミンのような成分との相互作用によって毒性が修飾・増強されうることが示唆され、トランス脂肪酸の有害影響は単独ではなく、食事中に共存する成分との組み合わせによって規定される可能性が考えられた。一方で、個体レベルでは明確な毒性増強作用が認められなかったことから、生体内代謝や曝露条件が毒性発現に大きく影響することも示唆された。

以上より、本研究は、人工型トランス脂肪酸の分子レベルでの毒性基盤と食品成分間相互作用の重要性を明らかにし、日本人の実際の食生活に即したリスク評価に資する重要な知見を提供するものである。

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　2 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

B）海外合計　8 件

3) 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)

4) 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)

5) 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)

6) 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

7) 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

8) 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)

9) 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)

10) 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)

G-2）学会発表

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
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

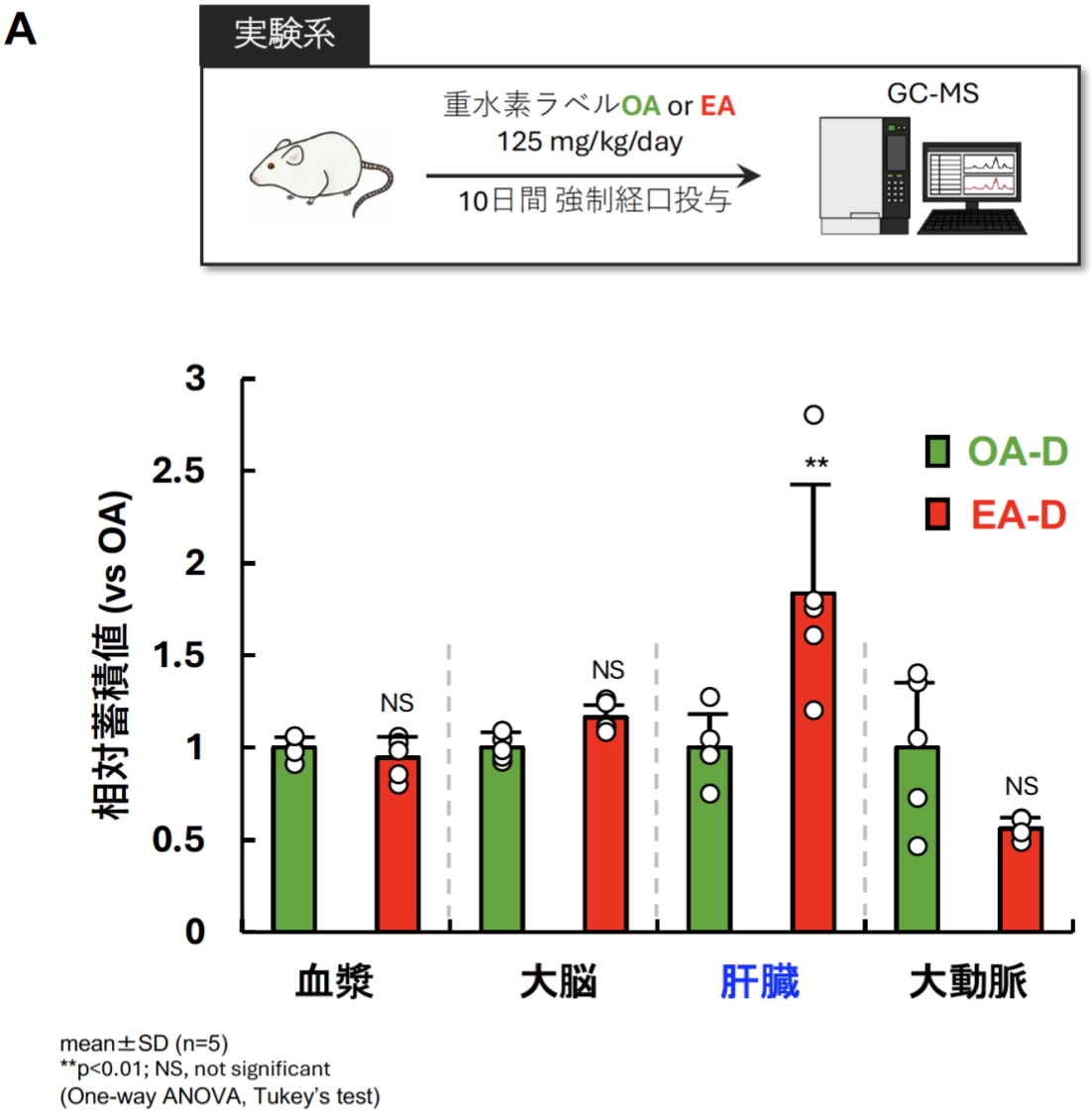
H-1. 特許取得
該当なし

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

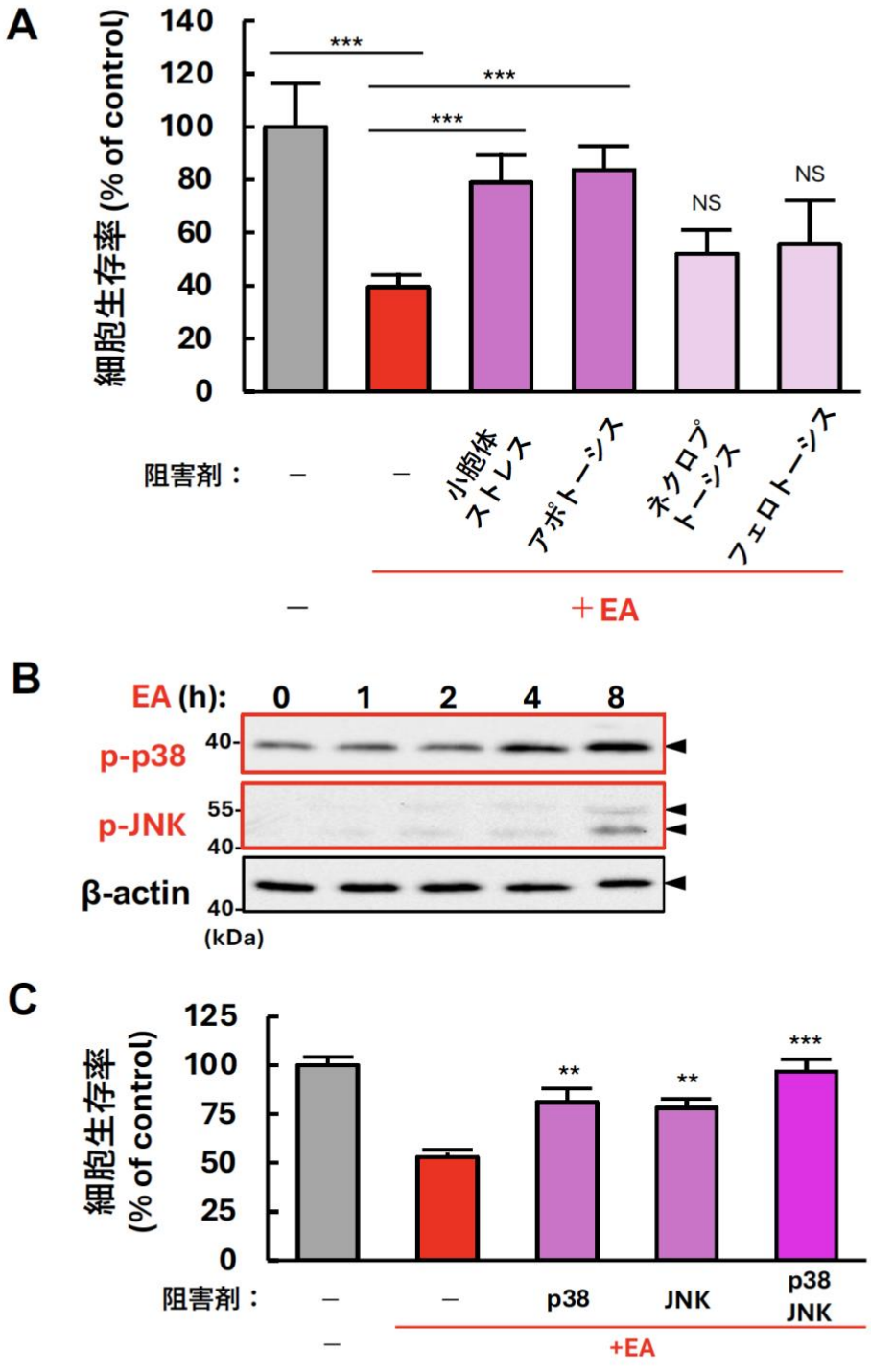
Fig. 1 エライジン酸は肝臓に取り込まれやすい



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

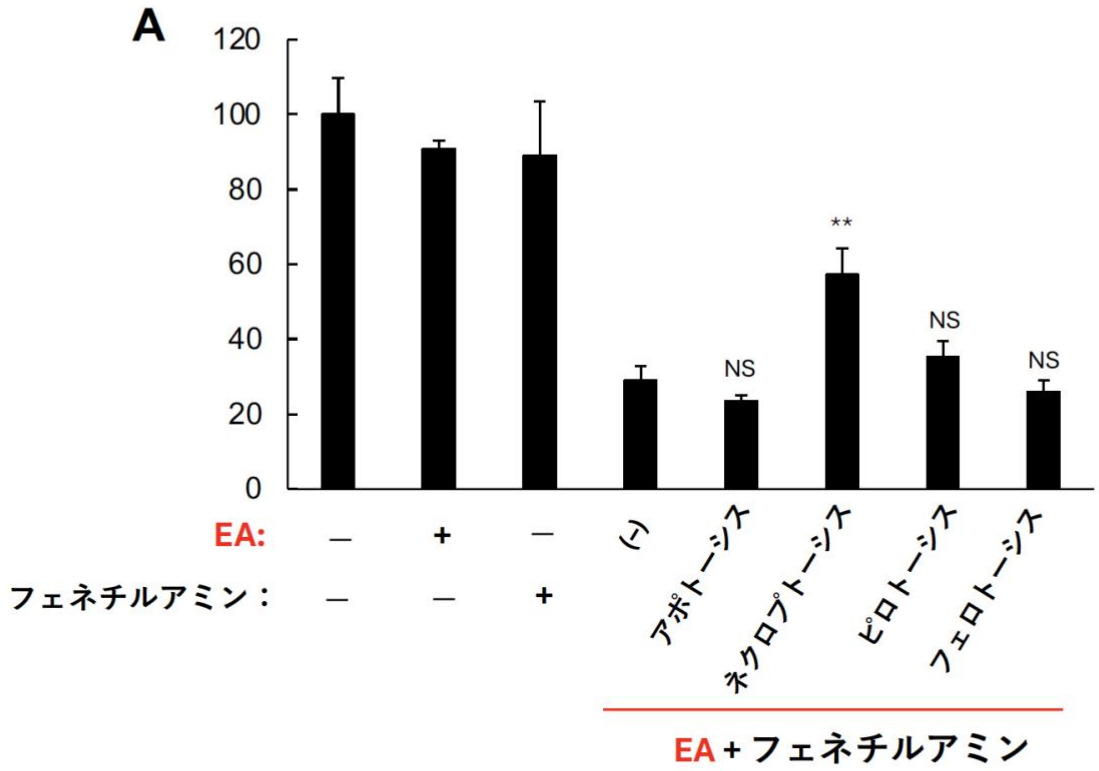
(A) マウスに10日間強制経口投与で重水素ラベルしたOAまたはEAを125 mg/kg/dayで投与した後，各種臓器を回収し，脂質抽出後，GC-MS（ガスクロマトグラフィ-質量分析）にて各種臓器中の脂肪酸量を計測し，相対値でグラフとして表した．
データはすべてmean ± SD (n=5).

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



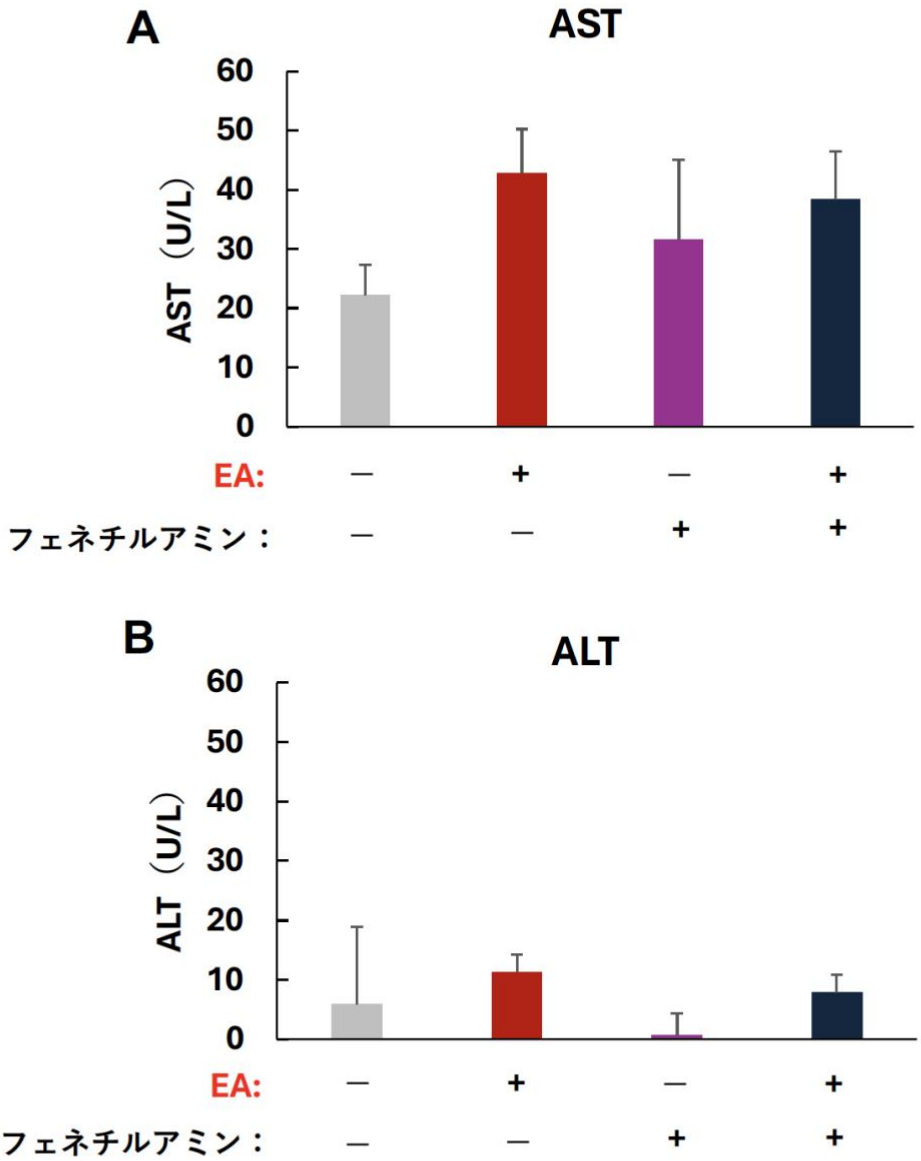
(A) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)に対して, 400 μM エライジン酸を各種阻害剤と32時間処置後にMTS/PMSアッセイにより細胞生存率を解析した. 小胞体ストレス阻害剤:4-PBA(3 mM), アポトーシス阻害剤:Z-VAD(20 μM), ネクロプトーシス阻害剤:necrostatin-1s(5 μM), フェロトーシス阻害剤:ferrostatin-1(5 μM). mean ± SD (n = 3).
(B) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)に対して, 400 μM エライジン酸を図で示した時間処置し, lysateを調製後, 図で示した抗体を用いたウェスタンブロットを行った.
(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

