



Chinkichi Toyama Memorial Award
for Food and Environmental Sciences

遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞

授賞式・受賞記念講演会・レセプション
プログラム

令和7年2月12日（水）

於 ホテル メトロポリタンエドモント

一般財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団 ころとからだの元氣プラザ

遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞 授賞式 式次第

令和7年2月12日(水)
ホテルメトロポリタンエドモント



◎ 授賞式 (本館3階 春琴)

午後5時30分

開 式 一般財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団 ころとからだの元氣プラザ 常務理事 戸田 勝也

選考委員紹介

選考委員長講評・ 国立感染症研究所 名誉所員 (元所長)
受賞者紹介 公益財団法人黒住医学研究振興財団 理事長 渡邊 治雄

表 彰

祝 辞 一般財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団 ころとからだの元氣プラザ 理事長 山田 匡通

来賓祝辞 平山 隆志(岡山大学資源植物科学研究所 所長)
松沢 厚(東北大学大学院薬学研究科 教授)

受賞者挨拶 馬 建鋒(岡山大学資源植物科学研究所 教授)

平田 祐介(東北大学大学院薬学研究科 助教)

閉 式

◎ 受賞記念講演会 (本館3階 春琴)

午後6時20分

開 会

講 演 馬 建鋒
平田 祐介

閉 会 (午後7時30分)

◎ 受賞記念レセプション (本館3階 千鳥)

午後7時40分

開 会

挨 拶 一般財団法人東京顕微鏡院 食と環境の科学センター 所長
宮田 昌弘

乾 杯 一般財団法人東京顕微鏡院 理事 安田 和男

(懇 親)

閉 会 (午後8時40分)

ごあいさつ

一般財団法人東京顕微鏡院および、医療法人社団こころとからだの元氣プラザ両法人を代表し、お祝いのご挨拶を申し上げます。

「遠山椿吉賞」は、一般財団法人東京顕微鏡院の創業者で初代院長である医学博士遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念して、その生誕150年、没後80年となる平成20年度に創設いたしました。平成27年度より、40歳以下(応募年の4月1日現在)の遠山椿吉賞応募者に対し、優秀な研究成果を顕彰するとともに、研究の更なる発展を奨励する目的で「山田和江賞」を設け、それぞれ顕彰しております。

令和6(2024)年度の趣旨は、公衆衛生の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげて社会に貢献する研究を行った個人または研究グループを顕彰する賞と位置づけました。また、「食品の安全」「食品衛生」「食品の機能」「食品媒介の感染症・疾患」「生活環境衛生」を重点課題としました。

このたび、馬 建鋒先生が『遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞』を受賞されました。

受賞テーマである「穀物有限元素集積機構の解明と低集積品種の育成」は、カドミウムやヒ素等の有害物質集積に関与する遺伝子を同定し、それらが大幅に低減されたイネやオオムギの作出に成功するなど、食の安全に関する公衆衛生学的な貢献度が高いだけでなく、社会的インパクトが大きいことも高く評価されました。

また、平田 祐介先生が『遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞 山田和江賞』を受賞されました。

受賞テーマである「食品中のトランス脂肪酸の生体作用機構に関する研究」は、トランス脂肪酸の毒性のメカニズムを解析し、その健康リスクを軽減させる可能性を突き止めるなど、食品の健康への安全性に貢献したことが評価され、さらなる研究の発展を期待するものです。

お二人の先生方に、心よりお祝いを申し上げます。

当財団並びに共通のルーツを持つ医療法人は、令和7年4月に創立134周年を迎えます。今後とも公衆衛生の向上を図り、医事衛生の進歩に資するよう取り組んでまいる所存です。このたびの授賞にあたり、益々のご活躍と、わが国の公衆衛生、予防医療分野の発展と、皆様のご健康、お幸せを祈念し、結びの言葉とさせていただきます。

令和7年2月12日

一般財団法人東京顕微鏡院

医療法人社団こころとからだの元氣プラザ

理事長

山田 匡通

遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞



受賞者

馬 建 鋒 (ま けんぼう)

(岡山大学資源植物科学研究所 教授)

テーマ名

「穀物有害元素集積機構の解明と低集積品種の育成」

■ 背 景

工業化や都市化によって世界的に多くの農地がカドミウムやヒ素のような有害元素によって汚染されている。これらの有害元素は作物に吸収され、食物連鎖を介して我々の健康に悪影響を与える。公害病の一つであるイタイイタイ病は高濃度のカドミウムを含むコメを摂取し続けたことが原因である。またヒ素の慢性中毒は世界で4000万人もの被害者がいるとされている。現在は、法律などの整備により、かつてのような高濃度で局所的なカドミウムやヒ素汚染は減少したが、鉱山や工場、家庭などからの排水、煤煙、粉塵、農薬や肥料の投入によって、広域にわたり土壌が低～中程度のカドミウムやヒ素に汚染されている。したがって、我々の主な摂取源である米やオオムギのヒ素やカドミウム濃度を低減させることは健康上きわめて重要かつ緊急の課題である。

■ 調査・研究のねらい

これまでにカドミウムやヒ素汚染土壌の浄化のために、土壌改良(客土など)、植物による浄化、水管理技術等を駆使して、一定の成果をあげている。しかし、これらの方法はコストが高く、時間も長くなってしまう。またカドミウムとヒ素は土壌中での挙動が大きく異なるため、土壌の管理だけでは、カドミウムとヒ素の両方の集積を減らすことは難しい。したがって、一番持続的な方法はカドミウムとヒ素の両方を集積しない品種の作出である。イネは世界人口の半分の主食で、我々の主な有害元素の摂取源となっている。本研究のねらいは主要作物であるイネやオオムギのカドミウムやヒ素集積の分子機構を解明し、育種に使える有用遺伝子を同定して、有害元素を集積しない安全な作物の作出にあった。

■ 調査・研究の成果

世界の代表的なイネ品種145種類とオオムギ品種274種類を用いて、カドミウムやヒ素の集積に大きな品種間差があることを突き止めた。これらの品種間差や突然変異体等を利用して、これまでにイネのカドミウム集積に関与する主要遺伝子三つ、オオムギ

のカドミウム集積に関与する主要遺伝子三つを同定に成功した。またイネとヒ素集積に関与する遺伝子も三つ同定し、これらの遺伝子の役割を様々な手法で解明した。さらにこれらの遺伝子を活用して、遺伝子組み換えや繰り返し交配で低カドミウム集積イネと低カドミウム集積オオムギを育成した。育成されたイネとオオムギ品種は品質や収量に影響がなく、種子中カドミウムの集積が大幅に低下した。これらの成果はNature Foodをはじめ、多くのトップジャーナルに発表し、国際的に高く評価されている。

受賞者略歴

経歴：京都大学大学院農学研究科博士課程修了、農学博士(1991年)
サントリー生物有機科学研究所 博士研究員(1991年)
岡山大学資源生物科学研究所 助手(1995年)
香川大学農学部助教授(1999年)
2005年より現職。

所属学会等：日本土壤肥料学会評議員(植物栄養部門長、関西支部長歴任)、日本植物生理学会評議員、国際植物栄養会議国際委員、低pHにおける植物－土壌相互作用国際シンポジウム運営委員長、国際農業ケイ素学会国際委員

受賞歴等：日本学術振興会賞、日本学士院学術奨励賞('06年)、日本農学賞('19年)、日本植物生理学会賞、紫綬褒章('22年)



遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞 山田和江賞



受賞者

平田 祐介 (ひらた ゆうすけ)

(東北大学大学院薬学研究科 助教)

テーマ名

**「食品中の多様なトランス脂肪酸の
生体作用機構に関する研究」**

■ 背 景

トランス脂肪酸は、炭素-炭素原子間にトランス型2重結合を有する不飽和脂肪酸の一種で、生体内で合成されず、主に食品摂取を通して生体内に取り込まれる。これまでの疫学調査から、トランス脂肪酸は循環器系疾患をはじめとする様々な疾患のリスクファクターとされ、食品中含有量の表示や低減、摂取量の減少など、世界各国でこれまでに様々な対策や規制の取り組みがなされてきたが、その足並みはそろっていない。その大きな理由として、細胞・分子レベルでの解析例が乏しく、トランス脂肪酸の具体的な生体作用及び作用機構(毒性発現機構)が未解明なため、関連疾患の詳細な発症機序が未だ不明で、対策・規制の科学的根拠が乏しいことが挙げられる。また、食品中には、工業的な製油・食品製造過程で(シス型)不飽和脂肪酸が異性化して産生される「人工型：エライジン酸など」や「トランス多価不飽和脂肪酸(PUFA)：トランスEPA・DHAなど」、反芻動物の胃の中の微生物や一部の植物中で産生される「天然型：トランスバクセン酸など」といった、多様なトランス脂肪酸が存在するが、各種トランス脂肪酸の毒性の有無や、生体作用の違いについては不明であった。

■ 調査・研究のねらい

以上のようなトランス脂肪酸の研究背景を踏まえ、本研究では、以下の4点を研究目的とした。

- 1) 毒性作用の分子基盤の解明
- 2) 脂肪酸種ごとの毒性リスクの差異の把握
- 3) 毒性軽減の方法論の開発
- 4) トランスPUFAの産生機構と機能的役割の解明

■ 調査・研究の成果

受賞者らは、トランス脂肪酸が細胞外ATP(自己由来の起炎症因子)やDNA損傷によって引き起こされる細胞死(アポトーシス)、炎症を促進することを発見した。その具

体的な作用機構として、細胞外ATPの場合にはASK1-p38経路の活性化、DNA損傷の場合にはミトコンドリアやNADPHオキシダーゼを介した活性酸素産生を増強することで、細胞死や炎症を促進することを解明した。さらに、これらは人工型トランス脂肪酸にのみ認められる毒性作用であり、PUFAやオレイン酸などのシス型不飽和脂肪酸によって効果的に抑制可能であることを明らかにした。

一方、トランスPUFAには、脂質過酸化に伴って引き起こされるフェロトーシスという細胞死(アポトーシスのような制御性細胞死の1つ)を抑制する役割があることを発見した。トランスPUFAは、脂質過酸化時に生体内で非酵素的に産生され、NADPHオキシダーゼ阻害により活性酸素産生を抑制することで、フェロトーシスを抑制することを見いだした。また、過酸化脂質の新規エフェクター分子として、機械刺激受容体Piezo1/TRPチャネルを同定し、これらのチャネルの活性化が細胞死を促進する仕組みを明らかにした。

以上の成果から、人工型トランス脂肪酸に一定の規制や対策が引き続き必要となる一方、天然型トランス脂肪酸については、過度にリスクを大きく見積もって含有食品の摂取を避けるといった食生活の偏りを防ぐためのリスクコミュニケーションに役立つことが示唆された。また、PUFAやオレイン酸などの特定のシス型不飽和脂肪酸が人工型トランス脂肪酸の毒性を軽減できることや、トランスPUFAがフェロトーシス抑制作用という効能を有することなどから、適切な脂肪酸の摂取が健康増進に寄与する可能性が示された。

今後は、これまでに得られた研究成果をもとに、トランス脂肪酸のより実態に即したリスク管理措置やリスクコミュニケーションの提案、特定のシス型不飽和脂肪酸やトランスPUFAの摂取による関連疾患の予防・改善効果の実証などを進めていきたい。

受賞者略歴

経歴：東京大学薬学部薬学科卒業(2007年)

日本学術振興会特別研究員(DC1)(2009年)

東京大学大学院薬学系研究科修了(薬学博士)(2012年)

大阪大学微生物病研究所・特任研究員(2012年)

2014年10月より現職。その間、カナダ・トロント小児病院・客員研究員(2021-2022年)

所属学会等：日本生化学会(日本生化学会「生化学」誌企画委員)、日本薬学会(日本薬学会 環境・衛生部会 研究戦略委員)、日本毒性学会、日本酸化ストレス学会、日本分子生物学会

受賞歴等：日本生化学会東北支部優秀論文賞、日本薬学会東北支部奨励賞('18)、第18回インテリジェント・コスモス奨励賞、日本薬学会環境衛生部会・金原賞、日本酸化ストレス学会 学術奨励賞('19)、東北大学大学院薬学研究科長賞('19-21,24)、日本薬学会奨励賞('21)、レッドックスR&D戦略委員会 第2 回若手シンポジウム<特別枠の部> 敢闘賞('22)、日本生化学会東北支部奨励賞('24)、牛乳乳製品健康科学2023年度研究 優秀賞('24)

■東京顕微鏡院および、こころとからだの元氣プラザの歴史と公益事業■

三つの世紀にわたる歩み

1891(明治24)年に創立された東京顕微鏡院の歴史は、公衆衛生の向上によって命を救いたいと願う、遠山椿吉の熱い『人間愛』から始まりました。創業以来、東京顕微鏡院は政府などからの助成を一切受けることなく、自主的な経済活動によって公衆衛生の向上や学会誌発行、予防医療・健康診断など先見の事業を展開すると同時に、伝染病予防に対する普及啓発など様々な形で社会に貢献してきました。1927(昭和2)年、財団設立を果たした翌年椿吉は他界しますが、脚気の無料巡回診療、小笠原健康な村づくり事業、先駆的なシンポジウム・セミナーの開催など、時代に則した公益事業活動は続き、その「スピリット」は、東京顕微鏡院の保健医療部門を統合・拡充し2003(平成15)年に設立された医療法人社団こころとからだの元氣プラザにおいても、時代を超えて今に受け継がれています。私たちの百三十三年の歩みは、「すべての人々のいのちと環境のために」取り組んできた歴史であるといえます。

遠山椿吉の功績：遠山椿吉は、ロベルト・コッホ博士がツベルクリンを発表した翌1891(明治24)年、顕微鏡による肺病早期診断の必要性を痛感し、1台の顕微鏡から東京顕微鏡院を立ち上げました。椿吉は臨床検査、飲料水の検査、顕微鏡技術者養成、顕微鏡検定、学会誌発行など事業を展開するとともに、当時最大の脅威であった伝染病予防のため一般大衆への啓発活動に努めたのです。また、1903(明治36)年東京市衛生試験所初代所長を兼任し、細菌学者として行政に深くかわり、東京にいち早く安全な水道水の供給を実現して、日本の公衆衛生の発展に寄与しました。当時、全国レベルの「水道水質試験方法」統一を主唱していた遠山椿吉東京市衛生試験所所長が、翌1904(明治37)年「上水試験方法統一のための協議会」を開催したのが、現在の公益社団法人日本水道協会の始まりです。さらに、欧州先進国の予防医療の概念を紹介して1907(明治40)年には健康診査を提唱、実践し、研究者としては、当時毎年数千名を超える死者もあった脚気病原因の研究と治療薬開発を遂げました。36年間かけて事業基盤を築いた後、東京顕微鏡院を財団法人と成した翌年他界しますが、その創業の精神は今日に受け継がれています。



遠山 椿吉(とおやま ちんきち) 1857.10.1～1928.10.1 医学博士・細菌学者

遠山椿吉は、1857(安政4)年山形県に生まれ、東京大学において別課医学を修め、山形県医学校で教頭を務めた後、再び上京し、東京医科大学撰科で衛生学と細菌学を研究し、帝国医科大学国家医学科を卒業しました。1891(明治24)年東京顕微鏡院を設立し、二千余名に及ぶ医療技術者の養成、医学検査の実践普及、細菌学や脚気の研究、学会誌発行、健康診査、衛生思想普及活動などを推進。そのかわり、東京慈恵医院医学校講師、東京市衛生試験所所長などの職を兼ね、公衆衛生の発展に寄与しました。医事衛生分野における多数の著書がありますが、最晩年には、「さちのために」「人生の意義と道德の淵源」など思想書を著し、華道や朝顔作りなど多彩な趣味を持ち、和歌に数多くの作を遺しています。

◆ 遠山椿吉賞について

本賞は、一般財団法人東京顕微鏡院の創業者で初代院長である医学博士遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念して、その生誕150年、没後80年となる平成20年度に創設されました。日本の公衆衛生と予防医療において、人びとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげて社会に貢献する研究を行った個人または研究グループに対し顕彰し、賞状、記念品及び副賞300万円を贈呈するものです。「遠山椿吉記念 食と環境の科学賞」と、「遠山椿吉記念 健康予防医療賞」の2部門あり、隔年で選考顕彰いたします。

◆ 山田和江賞について

この賞は、平成27年度に創設されました。40歳以下(応募年の4月1日現在)の遠山椿吉賞の応募者の中から、優秀な研究成果をあげており、これからの可能性が期待できる個人または研究グループに対し、研究のさらなる発展を奨励することを目的として、賞状、記念品および副賞として100万円を贈呈するものです。「遠山椿吉記念 食と環境の科学賞」と、「遠山椿吉記念 健康予防医療賞」の2部門あり、隔年で選考顕彰いたします。

◆ 遠山椿吉記念 食と環境の科学賞

次回「遠山椿吉記念 第10回 食と環境の科学賞」の応募期間は、令和8年4月1日より6月30日の予定です。

◆ 遠山椿吉記念 健康予防医療賞

次回「遠山椿吉記念 第9回 健康予防医療賞」の応募期間は、令和7年4月1日より6月30日の予定です。

*遠山椿吉賞に関する詳細は、当法人ホームページをご覧ください。

<https://www.kenko-kenbi.or.jp/koueki/koueki-chinkichi/>

〈問い合わせ先〉

〒104-0055 東京都中央区豊海町4-18 東京水産ビル5階

一般財団法人東京顕微鏡院 公益事業室「遠山椿吉賞運営事務局」宛

Tel.03-5210-6651 Fax.03-5210-6655

穀物における有害元素集積機構の解明と 低集積品種の育成

岡山大学 資源植物科学研究所 教授
馬 建鋒

1. はじめに

人間が生きるためには、タンパク質や炭水化物、脂質、ビタミン、ミネラルなどの栄養素が不可欠です。一方、植物は、動物と異なり無機栄養を営んでおり、生きていくために必要なミネラルは14種類のみです（これら14種類と酸素、水素、炭素を合わせて、必須元素とよびます）。

私は、40年近く植物のさまざまなミネラルに関する研究に取り組んできました。人間の健康に必要なミネラル（たとえばカルシウムや鉄など）は、元をたどれば土壌に由来しています。われわれは、土壌由来のミネラルを植物を介して摂取しているのです。私の研究テーマの一つは、土壌中のミネラルが、植物中でどのように輸送されるのか、その機構を解明することです。輸送には、細胞膜上のタンパク質である輸送体（トランスポーター）が深く関与しています。

ただし、動物が植物を介して摂取するのは、生育に必要な栄養素だけではありません。動物にとって有害なミネラル（たとえば、アルミニウムやヒ素、カドミウムなど）によって、土壌が汚染されている場合もあります。植物が、輸送体によって根から吸い上げた有害ミネラルを、可食部に運ばれ、蓄積すると、人間の健康に深刻な影響を及ぼすリスクが生じます。カドミウムによるイタイイタイ病などは、その典型的な事例です。

したがって植物中におけるミネラルの輸送システムの解明は、作物の生産性の向上だけではなく、食

品の安全性にもかかわる重要な課題です。本日は、私のこれまでの研究成果の中から、穀物におけるカドミウムやヒ素などの有害元素の集積機構の解明の取り組みや、その成果をもとに有害元素の集積が少ない品種の育成に成功した事例などを紹介します。

2. 有害元素のリスクと管理基準

1) カドミウムのリスクと管理基準

カドミウムは、日本で公害病の一つであるイタイイタイ病の原因として、ご存知の方も多いでしょう。イタイイタイ病は、米に含まれるカドミウムを原因として発生した病気です。実は、この原因究明にかかわったうちの一人が、われわれの研究所の先輩に当たる小林純先生でした。小林先生は水質科学が専門で、富山県の神通川のカドミウム濃度が非常に高いことを突き止めました。こうした先輩方の研究成果として、イタイイタイ病は、患者が報告されて約50年を経て、昭和43年（1968年）にようやく政府に公害病として認定されました。

イタイイタイ病が発生した当時は、カドミウムは局部的に汚染が起きている状況でした。現在、カドミウムは、環境に“広く薄く”汚染が広がっている状況といえます。

われわれは、穀物中での有害元素の輸送機構の解明、さらに有害元素を含まない安全な穀物の作出を目指して研究しています。カドミウムに関しておもしろい研究対象としているのは、イネとオオムギです。イネは日本人の主食ですが、一方で日本人のカドミウムの摂取源は、約5割は米からです。そのため、

イネからカドミウムを減らすことは、非常に重要な研究テーマです。

さらに、イネは、ほかの穀物（たとえばコムギやオオムギなど）と比較して、カドミウムを集積しやすいという性質も有しています。コーデックス委員会では精白米のカドミウムの基準値を 0.4 ppm と設定しています。しかしながら、基準値を超える米が生産・流通されることもあります。たとえば、平成 22 年（2010 年）2 月には「精白米中のカドミウム基準（0.4 ppm）を遵守するために、日本で改善が必要な土地は 4 万ヘクタールに及ぶ」といった報道もありました。

2) ヒ素のリスクと管理基準

ヒ素で問題となるのは急性毒性と慢性毒性です。平成 10 年（1998 年）に和歌山県でヒ素が混入したカレーで死亡者が発生した事件がありました。この事件からもわかるように、亜ヒ酸は非常に毒性が強く、少量の摂取でも死に至る場合があります（致死量は 70 ～ 180 mg）。

現在、ヒ素の汚染は世界的な問題となっています。ヒ素中毒の患者数は年間 4,000 万人に及ぶという推測もあります。とくにインドやバングラデシュでは、地下水に高濃度のヒ素が含まれるなど、深刻な状況にあります。

先ほど、イネは（ほかの穀物と比べて）カドミウムを集積しやすい性質があると述べましたが、ヒ素も集積しやすいです（図 1）。そのため、土壌中のヒ素濃度が同じであっても、イネは（コムギやオオムギよりも）ヒ素の集積量が高くなります。その理

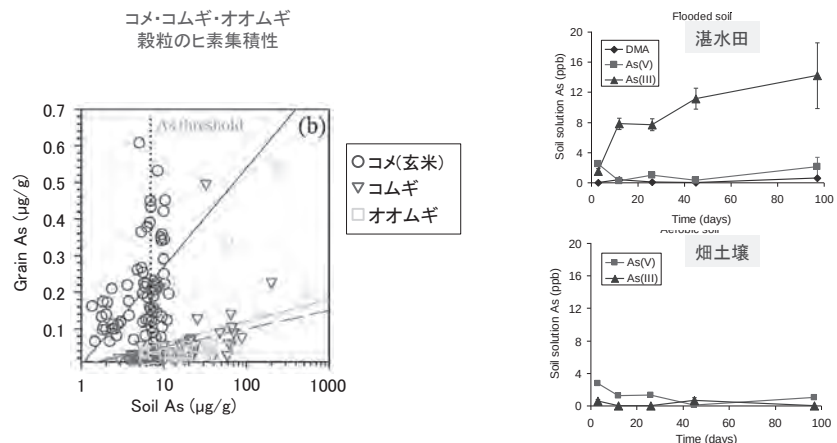


図 1 米は、ほかの穀物の 10 倍以上のヒ素を集積

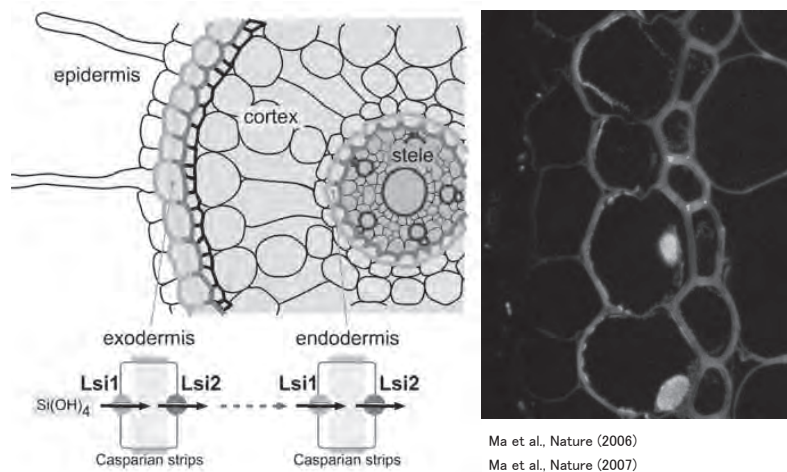


図 2 イネのケイ素輸送体

由については、湛水環境では亜ヒ酸が多く溶出することや、溶出した亜ヒ酸が直ちにイネのケイ酸輸送体によって輸送されることが影響しています。

コメからのヒ素の摂取量は全体の 5 割以上を占め、そのため、コーデックス委員会が 2014 年に設定した精米中の無機態ヒ素の基準値は 0.2 ppm (0.2 mg/kg) です。

3. イネのヒ素・カドミウム輸送機構

1) ヒ素の輸送機構の解明

イネの根には Lsi1 と Lsi2 というケイ素(ケイ酸)

の輸送体が存在します。図2はわれわれが発見したケイ酸輸送体です。Lsi1 と Lsi2 は、内皮と外皮の両方に位置しています。

イネが栽培されている水田土壌では、ケイ素はケイ酸、ヒ素は亜ヒ酸という形で存在し、分子のサイズはほぼ同じで、電荷を持たない形態で存在しています。われわれは、ケイ素とヒ素の化学形質が似ていることに着目し、「亜ヒ酸もケイ酸輸送体によって輸送される」という仮説を立てました。その仮説のもとで、たとえば排出に関与する輸送体 (Lsi2)

の機能を欠損させたところ、米中のヒ素濃度の低下が確認されました。そうした知見をもとに、われわれは世界で初めて「ケイ酸の輸送体 (Lsi1、Lsi2) が亜ヒ酸も輸送する」ということを解明しました。

根から吸収された栄養素は、節の部分で葉または穂に分配されます。図3はイネの節の断面です。非常に複雑な維管束で構成されていることがわかります。根によって吸収されたミネラルは、節を経て、葉または穂(穀粒)に分配されます。われわれは、レーザーマイクロダイセクション法を用い

て、維管束節部の液胞膜に存在する OsABCC1 輸送タンパク質が、節で高発現していることを突き止めました。OsABCC1 質は、イネの細胞の液胞膜上に局在し、維管束節部に隣接する節部伴細胞を中心に発現します。一方で、この輸送体の機能を欠損させると、節のヒ素濃度は低下し、穀粒のヒ素濃度が高まることわかりました。

図4のように、普通のイネと、OsABCC1 機能欠損変異体と比較すると、穀粒中のヒ素濃度には10倍以上の差が生じました。このことは、穀粒へのヒ素の分配に OsABCC1 輸送タンパク質が非常に重要な役割を果たしていることを示唆しています。こうした知見をもとに、われわれは OsABCC1 に特殊なプロモーターに繋いだコンストラクトを導入し、低ヒ素集積のイネ品種の育成に成功しています。

なお、実際の農業現場ではケイ酸肥料を与えることで、穀粒でのヒ素の集積が抑制されることが出来ます。これは、Lsi1 と Lsi2 がケイ酸と亜ヒ酸に共通の輸送体であるため、同じ輸送体に対して2種類の元素が競合した結果(ケイ素を多く与えたことで)、ヒ素の輸送が抑制された、と考えられます。この手法は、

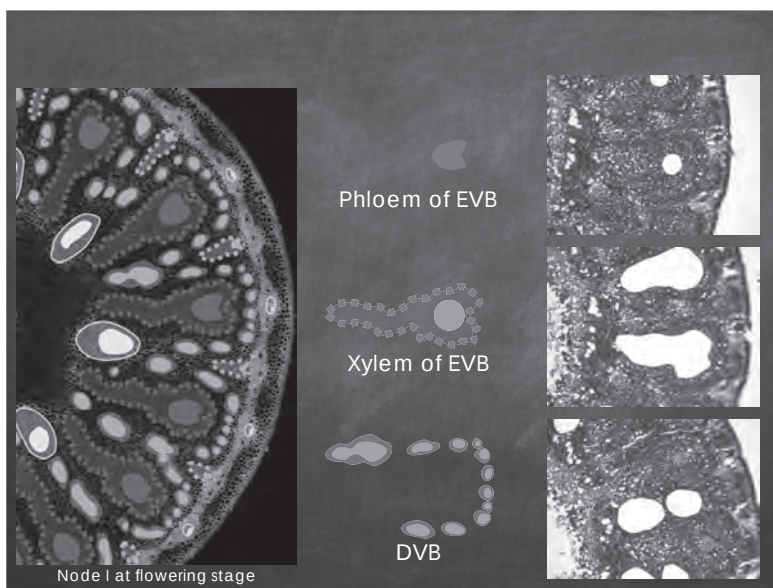
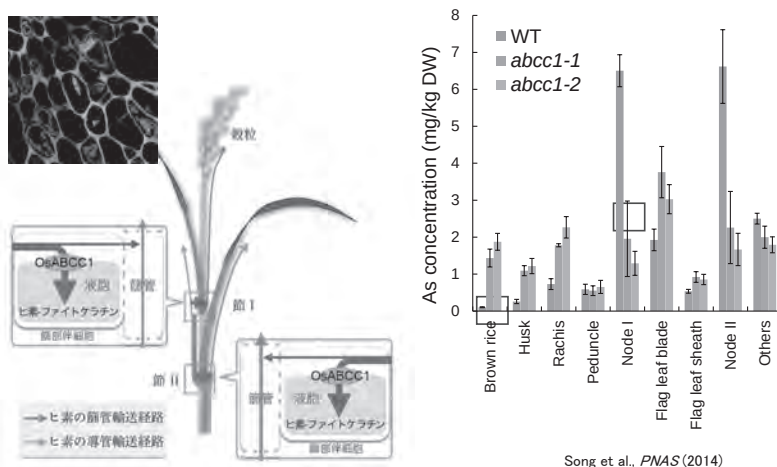


図3 イネの節の断面(レーザーマイクロダイセクション法による分析結果)



Song et al., PNAS (2014)

図4 コメのヒ素蓄積を低減する輸送体 (OsABCC1) の同定

現在、ヒ素の集積を低減させる方法として一般的になっています。

2) カドミウムの輸送機構の解明

(1) 一般的な土壌改良の手法

土壌のカドミウム汚染は、日本だけではなく、世界的な問題になっています。おもな汚染源として、たとえば電池などの家庭からの廃棄物、肥料や農薬の投入（不純物としてカドミウムが含まれている）、工場からの排水や排煙などが挙げられます。

カドミウムに汚染された土壌をきれいにする方法としては、客土（汚染されていない土壌）などによる土壌の修復、植物の力で土壌中のカドミウムなどを除去するファイトレメディエーションなどがあります。客土法は、イタイイタイ病の発生地域でも実際に使われた方法です。カドミウムに汚染された土に小さい石（瓦礫）を積み、その上に汚染されていない新しい土を積みます。すると、根はカドミウムに汚染された土まで到達しないので、収穫された米のカドミウムは非常に少なくなります。ただし、この方法は多大なコストと時間がかかります。イタイイタイ病に関する資料によると、1,600ヘクタールのカドミウムを除去・改善するために、40年、400億円を費やしたそうです。

ファイトレメディエーションは一時期流行した方法ですが、手間がかかる、栽培の方法がわからない場合があるなど、さまざまな課題があり、実施は非常にむずかしいです。

そこで、遺伝的な改良によって、種子にカドミウムが集積しにくい植物の作出に取り組むことにしました。

(2) イネにおけるカドミウムの輸送機構

ここでは、カドミウムが集積しにくいイネの作出に取り組んだ一例を紹介します（詳細は割愛します）。われわれは、イネのカドミウムの輸送に関与するいくつか重要な輸送体遺伝子の同定に成功しました。イネの根におけるカドミウムの輸送機構を図5に示しています。

土壌中のカドミウムを細胞内に運ぶ輸送体

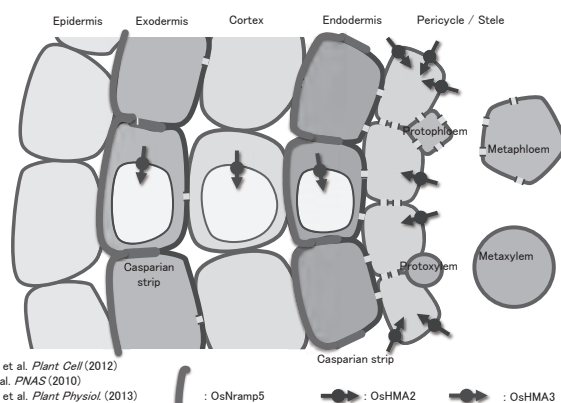


図5 イネの根におけるカドミウムの輸送機構

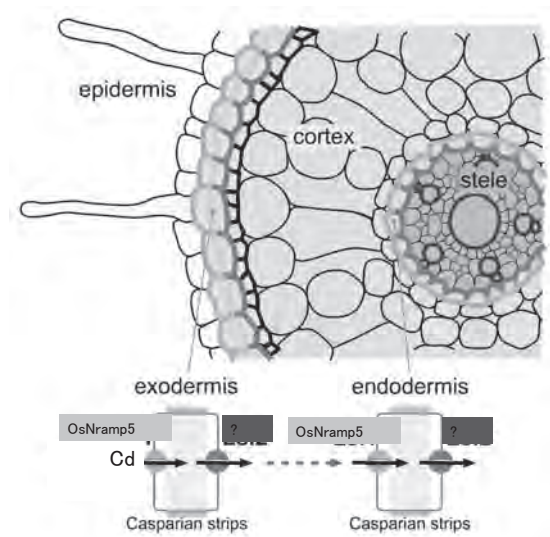
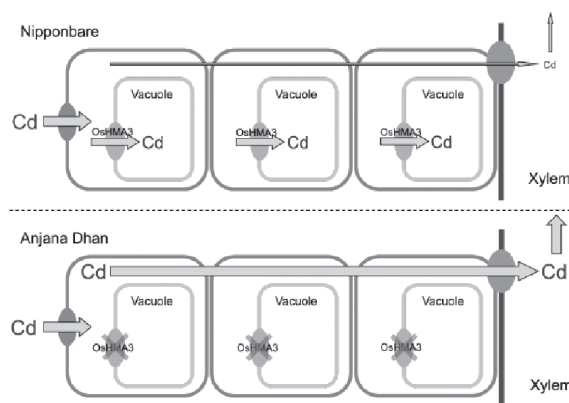


図6 イネの根におけるカドミウムの取り込み



(Ueno et al. *PNAS*, 2010)

図7 OsHMA3の機能が欠損した品種におけるカドミウムの移行

(OsNramp5) は、外皮と内皮に局在しています(図6)。この輸送体をコードする遺伝子の機能を欠損させると、カドミウム濃度は大幅に低下しますが、同時に収量も低下してしまいました。これは、OsNramp5の本来の機能は、植物の光合成に必須の元素であるマンガンの輸送体で、その機能を欠損させると(カドミウムだけでなく)マンガンも運べなくなるからです。

OsNramp5によって根の細胞内に輸送されたカドミウムは、根の液胞膜に局在する OsHMA3 によって隔離されます。OsHMA3が正常に機能する

品種(日本晴など)では、根にカドミウムを蓄え続けますが、OsHMA3の機能が失われた品種(Anjana Dhan など)では、カドミウムは根の液胞内に隔離されず、地上部(茎葉部、われわれが食べられる可食部である種子)への移行が多くなります。Anjana Dhan では、1 アミノ酸の変異で OsHMA3 が機能しなくなり、吸収されたカドミウムの多くが地上部に運ばれます(図7)。

OsHMA2 は、根内鞘細胞の細胞膜に局在する輸送体で、カドミウムを根から地上部へ運ぶことに関与します。OsHMA2 遺伝子の機能を欠損させると、

米中のカドミウム濃度は大幅に低下します。ただし、OsHMA2は植物の必須元素である亜鉛の輸送体でもあるため、OsHMA2が機能なくなると、植物の生育や収量にもマイナスの影響を与えてしまいます(図8)。そのため、この遺伝子の機能欠損は、イネの育種には不向きです。

以上のことから、カドミウムフリーのイネを作出するために、われわれは OsHMA3 に着目しました。人為的に OsHMA3 を過剰発現させ、カドミウムに汚染された土壤に栽培したところ、カドミウムは根の部分にとどまり、可食部での集積は抑えられました。ほかのミネラル(鉄や亜鉛など)の集積には、ほとんど影響はありませんでした。生育や収量への影響も、ほとんど見られませんでした(図9)。

(3)カドミウム集積が低い品種の作出

低カドミウム集積イネを育成するために、カドミウム集積の品種間差を調べることにしました。そこで、世界の約150品種を同じ条件下で栽培して、品種ごとにカドミウムの集積を調査しました。インドで栽培される Pokkali (ポッカリ) という品種は、常にカドミウム濃度が低いという特徴を突きとめました。その原因を調べたところ、

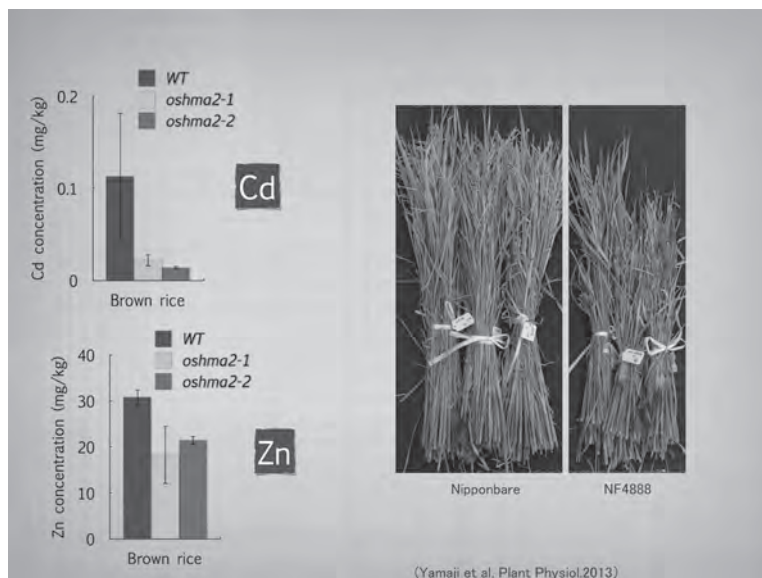


図8 OsHMA2の機能の欠損がカドミウムおよび亜鉛の蓄積に及ぼす影響

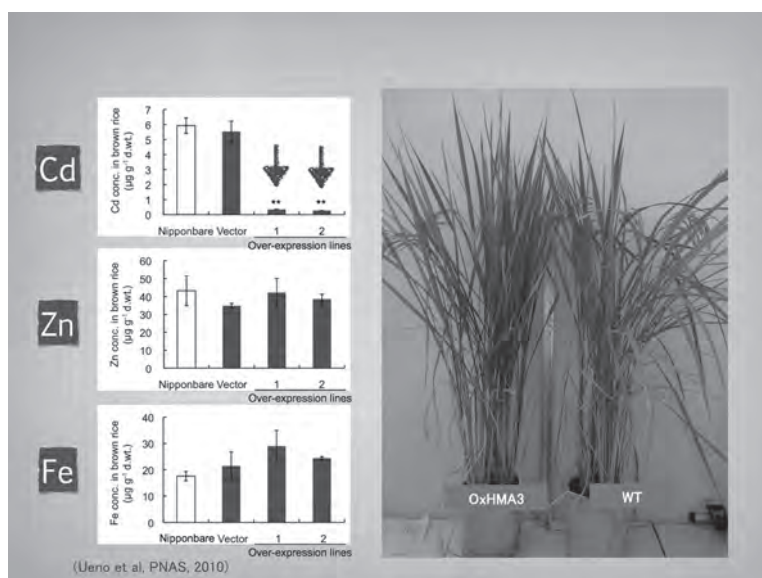


図9 OsHMA3の過剰発現が米のカドミウム濃度や生産に及ぼす影響

ポッカリはカドミウム／マンガンの輸送体をコードする遺伝子 (*OsNramp5*) が重複して存在していることがわかりました (図 10)。約 150 品種の中で、*OsNramp5* の重複が見られたのは Pokkali だけでした。この遺伝子が重複していることで、カドミウムとマンガンの根の細胞内への取り込みが増加します。そして、地上部へのカドミウムの転流をマンガンが競合的に阻害し、地上部へのカドミウムの集積が抑制されている、と考えています (図 11)。

われわれは、Pokkali の遺伝子を繰り返し交配でコシヒカリに導入することで、味や収量に影響を与えることなく、精米のカドミウム集積を約 70% 低下させる品種の作出に成功しました。今後、低カドミウムイネの育種の素材として有用性が期待できます。

4. イネ以外のカドミウムフリー作物の作出

われわれは、イネ以外の植物でも、有害元素の輸送機構の解明、有害元素フリーの作物の作出を進めています。ここでは、オオムギに関する研究の一例を紹介します。

われわれは、イネと同様に、世界各国のオオムギを同一条件で栽培して、オオムギの品種によるカドミウム集積の違いを調べました。その結果、BCS318 (アフガニスタン由来の品種) でカドミウム集積が低いことがわかりました。主に醸造で使われている日本のオオムギ品種「はるな二条」と BCS318 を交配し、原因遺伝子を同定したところ、*HvHMA3* という遺伝子に起因することがわかりました。この輸送体は前述のイネの *OsHMA3* と同様、液胞膜に局在し、カドミウムを輸送します。この遺伝子の発現を比較したところ、BCS318 の方が (はるな二条よりも) 約 2 倍高いことを確認しました。

そこで、BCS318 は、より多くのカドミウムが根の液胞に隔離されていると考え (図 12)、はるな二条に BCS318 との繰り返し交配を行い、*HvHMA3* の遺伝子を導入しました。その結果、カドミウム集積は BCS318 と同レベルの低カドミウム集積の品種を作出することに成功しました。

今後も、さまざまな輸送体の同定や輸送機構の解

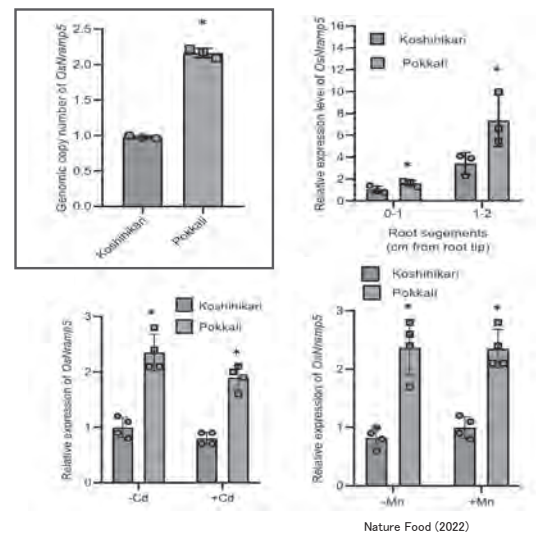


図 10 品種 (コシヒカリ、Pokkali) による *OsNramp5* 遺伝子のコピー数および表現パターンの違い

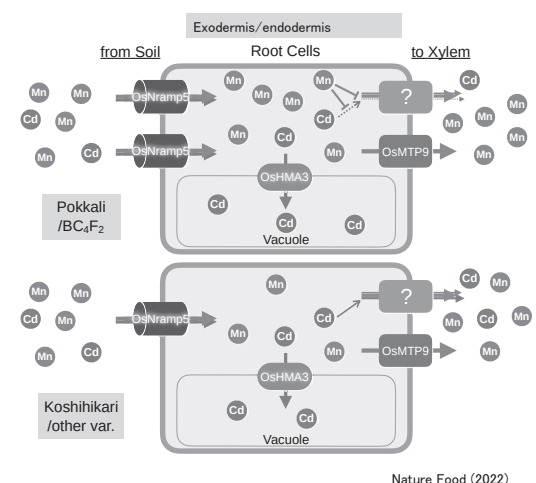


図 11 低カドミウム集積イネの輸送機構

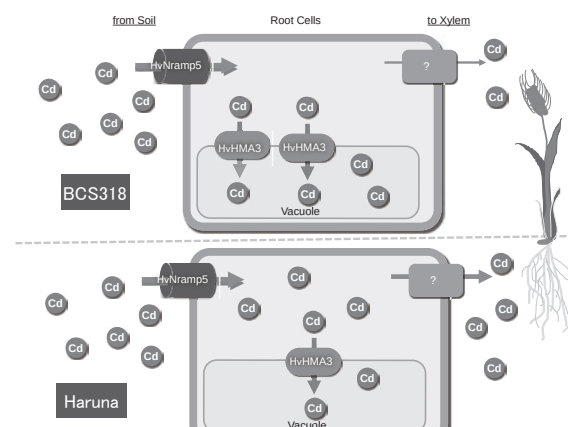


図 12 大麦の品種 (上: BCS318、下: はるな二条) によるカドミウムの輸送機構の違い

明を通じて、有害元素フリーで、安全で栄養価の高い作物の作出に取り組んでいきたいと考えています。

5. おわりに

私が所属する資源植物科学研究所は、大正3年（1914年）に大原美術館の創設者として知られる大原孫三郎氏によって設立された、歴史のある研究所です。私は以前、研究所の史料館の館長を務めたことがあります。平成21年（2009年）に「貴重書で見る江戸・明治の朝顔」という展示を企画したことがあります。今回の受賞に際して、遠山椿吉博士に関する書物を読んでいたところ、遠山博士の趣味の一つが朝顔であったことを知りました。遠山博士の時代から100年以上も離れていますが、朝顔を通じて自分と遠山博士のつながりが近く感じられました。

最後になりますが、私のこれまでの研究は、多くのスタッフや学生、国内外の共同研究者の協力に支えられてきました。この場を借りて、深く感謝申し上げます。

食品中の多様なトランス脂肪酸の 生体作用機構に関する研究

東北大学 大学院薬学研究科 衛生化学分野
助教 平田 祐介

1. はじめに

ストレスとは、生体の恒常性を乱す生体内
外の環境因子のことで、浸透圧や温度の変化
などの「物理化学的ストレス」、細菌やウイル
スの感染などの「生物学的ストレス」などが
あります。私たちの体を構成する細胞は、こ
うしたストレスに常に曝されており、ストレ
スの種類や強度に応じて、細胞死、生存維持、
免疫応答など、適切な細胞応答を誘導します。
私の所属研究室では、細胞がこのような環境
ストレスに曝露された際に、どのようにストレ
スを感知し、適切な応答を誘導すること
で、生体恒常性を維持するのか、とくに
細胞内シグナル伝達（とくにキナーゼ分
子やその制御分子に着目して）、ストレ
ス応答（細胞死・炎症）、衛生化学など
の観点から研究を行っています（図1）。
私は、学生時代は脂質生物学を専攻して
おり、自身の研究テーマを展開する中で、
「トランス脂肪酸」に着目しました。

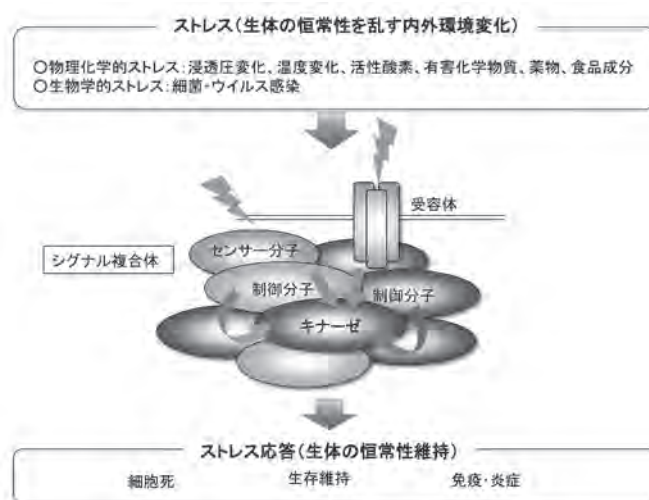


図1 ストレス応答の作用機序

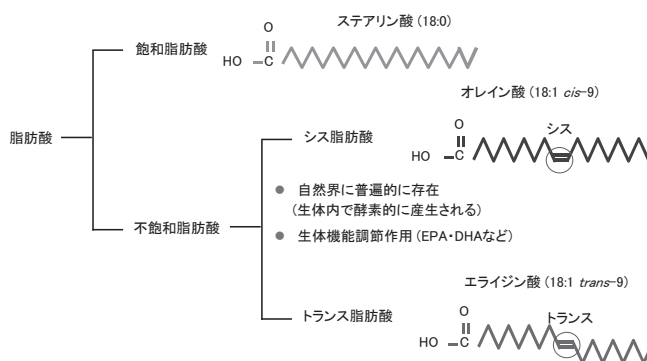


図2 脂肪酸およびトランス脂肪酸の分類

2. トランス脂肪酸とは

細胞は、脂質の膜が外側と内側を隔てる構造を
とっています（これを脂質二重膜構造といいます）。
脂肪酸は脂質の一種ですが、通常、われわれの体内
にはトランス脂肪酸は存在しません。

1) 脂肪酸とトランス脂肪酸

脂肪酸は、炭素—炭素原子間の二重結合の有無に
よって「飽和脂肪酸」と「不飽和脂肪酸」に分類さ
れます。そして、不飽和脂肪酸は、二重結合の立体
配置の違いから「シス脂肪酸」と「トランス脂肪酸」

に分類されます（図2）。

不飽和脂肪酸は、生体機能調節に重要な脂肪酸で、EPAやDHAのように「体に良いとされる脂肪酸」も知られています。自然界に普遍的に存在するのは「シス型」で、われわれの生体内でも、酵素的に産生されるものはシス型です。

一方、「トランス型」は、通常生体内で産生されず、食品を通して人間の体内に取り込まれる脂肪酸です。たとえばエライジン酸は、主に食品の製造過程で人工的に生成される代表的なトランス脂肪酸です。トランス型は、食品を通して人間の体内に取り込まれる物質であり、これまでさまざまな疾患のリスクファクターになり得ることが示唆されてきました。

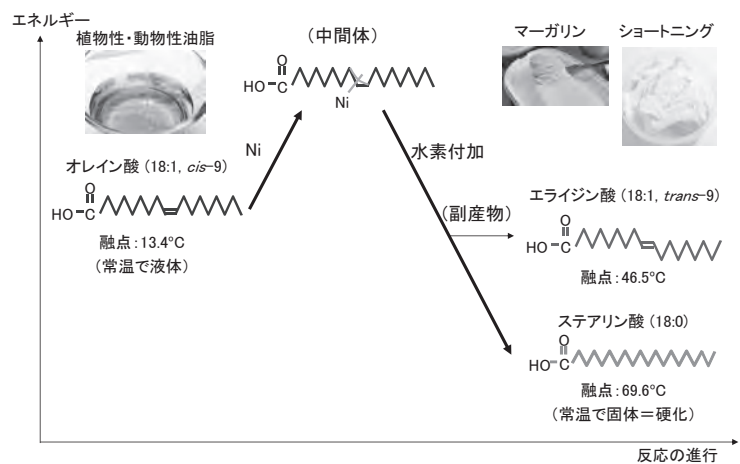


図3 トランス脂肪酸産生の例：硬化油の製造過程

表1 国内に流通している食品のトランス脂肪酸含有量(2006年度調査の結果)
出典：内閣府・食品安全委員会 ファクトシート 2010年改訂版

2) トランス脂肪酸の生成過程

トランス脂肪酸の生産過程で最も問題視されてきたのは、硬化油（マーガリンやショートニングなど）の製造でしょう。油脂成分として含まれるシス脂肪酸（たとえばオレイン酸など）は常温では液体です。そのため、通常、植物性油脂や動物性油脂は、常温では液体です。この液体の油脂成分は、水素添加（触媒を用いて水素付加すること）により、常温で固体の飽和脂肪酸（ステアリン酸）に変換されます。

その変換過程で水素付加されなかった一部は、不飽和脂肪酸に戻りますが、その際、よりエネルギー的に安定なトランス型の二重結合に戻ります。そのときの副産物として、エライジン酸などのトランス脂肪酸が産生されます（図3）。したがって、現在、水素添加油脂の製造は、米国・カナダをはじめ、さまざまな国で禁止・制限されていますが、油脂の加熱や脱臭などの過程でも、水素添加と同様の原理でトランス脂肪酸がわずかに産生されることが知られています。

食品名	試料数	トランス脂肪酸 (g/100g)		
		平均値	最大値	最小値
マーガリン、ファットスプレッド	34	7.00	13.5	0.36
食用調合油等	22	1.40	2.78	— ^{*1}
ラード、牛脂	4	1.37	2.70	0.64
ショートニング	10	13.6	31.2	1.15
ビスケット類 ^{*1}	29	1.80	7.28	0.04
スナック菓子、米菓子	41	0.62	12.7	— ^{*1}
チョコレート	15	0.15	0.71	— ^{*1}
ケーキ・パストリー類 ^{*2}	12	0.71	2.17	0.26
マヨネーズ ^{*3}	9	1.24	1.65	0.49
食パン	5	0.16	0.27	0.05
菓子パン	4	0.20	0.34	0.15
即席中華めん	10	0.13	0.38	0.02
油揚げ、がんもどき	7	0.13	0.22	0.07
牛肉	70	0.52	1.45	0.01
牛肉（内臓） ^{*4}	10	0.44	1.45	0.01
牛乳等 ^{*5}	26	0.09	0.19	0.02
バター	13	1.95	2.21	1.71
プレーンヨーグルト、乳酸菌飲料	8	0.04	0.11	— ^{*1}
チーズ	27	0.83	1.46	0.48
練乳	4	0.15	0.23	— ^{*1}
クリーム類 ^{*6}	10	3.02	12.5	0.01
アイスクリーム類	14	0.24	0.60	0.01
脱脂粉乳	2	0.02	0.03	0.02

*1 ビスケット類には、ビスケット、クッキー、クラッカー、パイ、半生ケーキが含まれる

*2 ケーキ・パストリー類には、シュークリーム、スポンジケーキ、ドーナツが含まれる。

3) 食品におけるトランス脂肪酸の含有量

トランス脂肪酸は、油脂成分を含むさまざまな食品に含まれます（表1）。一部のトランス脂肪酸は、後述のように、牛などの反芻動物の体内で産生されます。そのため、トランス脂肪酸は加工食品に限った問題ではなく、肉や乳製品などにも含まれています。

1990年代から、マーガリンやショートニングが、トランス脂肪酸を多く含む食品として、問題視されるようになりました。当時は食品100g当たり7.0～13.5gという、かなりの量の脂肪酸が含まれていたようです。現在は、2014～15年の農林水産省の調査によると、100g当たりのトランス脂肪酸の食品中の含有量は、マーガリン0.99g、ファーストスプレッド0.69g、ショートニング1.0gなど、かなり低減されています。これは、食品企業の努力によるところが大きいと思います。

4) 主要な食品中トランス脂肪酸の由来と分類

図4では脂肪酸の構造も示しています。「人工型」は、油脂製造の副反応でシス脂肪酸が異性化する際に生じるもので、マーガリンやショートニング、菓子類などに多く含まれます。一方、「天然型」は、牛などの反芻動物の胃の中の微生物が合成するもので、牛肉や乳製品などに多く含まれます。

また、食品中にはトランスPUFA（高度不飽和脂肪酸、polyunsaturated fatty acids）という脂肪種も存在します。PUFAは複数の炭素-炭素間二重結合を有する脂肪酸のことで、その代表例として複数の二重結合を含む構造で、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）などが知られています。これらは青魚に多く含まれ、神経変性疾患や循環器系疾患など、さまざまな疾患に対する病態改善作用も報告されています。

トランスPUFAは、PUFAが油脂製造過程などで一部トランス異性化したもので、エライジン酸などの主要なトランス脂肪酸と比べると、含有量はごく微量ではありますが、一部の食品中に含まれていることが知られています。

5) トランス脂肪酸の研究や対策の歴史

ただし、これまでトランス脂肪酸の健康リスクについて論じる際、「天然型」と「人工型」という構造の違いは、あまり厳密な区別がなされてきませんでした。食品中には構造の異なるトランス脂肪酸が存在するにもかかわらず、それらが画一的に捉えら

	人工型トランス脂肪酸	天然型トランス脂肪酸
由来	油脂製造の副反応でシス脂肪酸が異性化	反芻動物(ウシなど)の胃の中の微生物が合成
含有食品	マーガリン ショートニング 菓子類	牛肉 乳製品
脂肪酸種(代表例)		

図4 トランス脂肪酸を含有する代表的な食品

れてきた、という経緯があるのです。

1957年に米国・イリノイ大学のフレッド・カマロ教授が、人の血中や組織中にトランス脂肪酸というものがあることを、世界で初めて報告しました。90年代に入ると、疫学研究からトランス脂肪酸によって血中の悪玉コレステロール（LDL）が増えて善玉コレステロール（HDL）が減ることや、コホート研究からトランス脂肪酸が冠動脈性の心疾患の重大なリスク因子であることなどがわかってきました。

そうした知見を基に、米国では2006年に食品中の含有量の表示を義務づけたり、ニューヨーク州では飲食店で提供される食品で工業由来トランス脂肪酸の使用することを禁止する条例が公布されました。その後の追跡調査で、心筋梗塞の罹患率が7.8%、循環器系疾患による死亡率が4.5%減少したことが判明しており、こうした施策は関連疾患のリスク低減に効果を上げたと考えられています。

参考までに、WHOはトランス脂肪酸の摂取量に関して「エネルギー比1.0%以内の摂取であれば疫学的に問題ない」と発表しています。実は、日本はトランス脂肪酸が問題になった当初から、この「エネルギー比1%」という基準を常に下回っていました。そのため、日本では食品中含有量の表示義務や、摂取量の制限など、法的な規制は行われは一貫してとられてきませんでした。

6) トランス脂肪酸の減少に向けた世界の取り組み

世界53ヶ国（約40億人）に対して、WHOが推奨するトランス脂肪酸の規制や対策がとられています。FDA（米国食品医薬品局）は2018年、部分

水素添加油脂（天然由来のものは除く）をGRAS（一般に安全とみなされる食品添加物）から除外しました。カナダも、保健省が部分水素添加油脂の食品中の使用を禁止しました。一方、世界には規制や措置がとられていない国も多いのが実情で、2024年時点で、人工型トランス脂肪酸の摂取による死亡者数は、世界で年間約30万人と推測されています。このような国々で行政が適切な施策を講じることによって、トランス脂肪酸摂取による致死的な冠動脈性心疾患リスクは大きく低減できるといわれています。



図5 トランス脂肪酸はさまざまな疾患の重大なリスクファクターとなり得る

7) トランス脂肪酸は動脈硬化症の重大なリスクファクター

トランス脂肪酸は（飽和脂肪酸と同様に）抹消組織へコレステロールを運ぶLDLの血中濃度を上昇させることや、抹消からコレステロールを回収する善玉コレステロールHDLの濃度低下を引き起こすことがわかっており、これらが動脈硬化症のリスク上昇に寄与していると考えられています。

トランス脂肪酸が「健康に悪いもの」として槍玉にあげられている理由の一つとして、本来生体内に存在しない生体にとって「不必要な」脂肪酸であるにもかかわらず、その摂取によりLDLが増え、HDLが減るため、飽和脂肪酸以上に動脈硬化症の重大なリスクファクターとなり得ることが挙げられます。加えて、トランス脂肪酸は、生活習慣病やアレルギー疾患、神経変性疾患など、さまざまな疾患のリスクファクターともいわれています（図5）。

しかしながら、血中コレステロール濃度への影響だけでは、関連する疾患のすべての病態は説明できないのも事実です。それにもかかわらず、トランス脂肪酸に関する研究では、細胞・分子レベルでの解析例は少なく、具体的な生体作用機構がほとんど解明されていません。人工型と天然型のリスクの違いなどのエビデンスも乏しいのが現状です。

そこで、われわれの研究室では、具体的な生体作用機構を解明し、その知見を予防対策の構築に生かしたいと考えました。

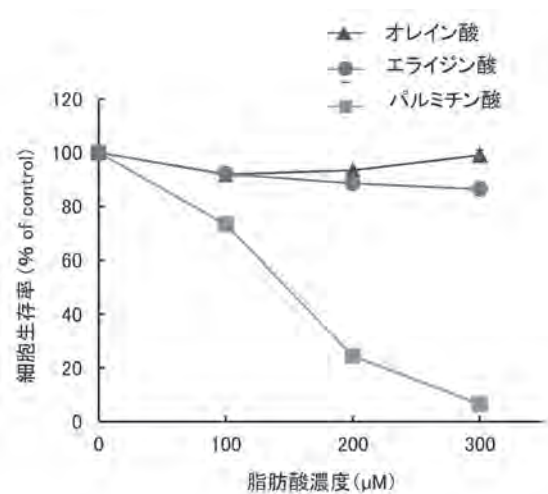


図6 トランス脂肪酸の単独処置では細胞死は起きない

3. トランス脂肪酸の毒性作用の分子基盤の解明

1) エライジン酸は「細胞外ATP」と「DNA損傷」による細胞死を促進する

トランス脂肪酸は、さまざまな疾患に関連すると考えられています。こういった関連疾患に共通して関与する機構として、われわれは「トランス脂肪酸が細胞死や炎症を促進させる」と仮説を立てました。

そこで、まずは脂肪酸を単独で培養細胞（ここではマウスマクロファージ様細胞 RAW264.7）に処置した場合の細胞死について評価を行いました。その結果、飽和脂肪酸（パルミチン酸）では濃度依存的に細胞死が起きましたが、エライジン酸（代表的なトランス脂肪酸）では濃度を上げてても細胞死は認められませんでした（図6）。

そこで、アプローチを変え、ストレス応答に対するトランス脂肪酸特異的な作用の同定を試みました。われわれのアプローチは、培養細胞にエライジン酸やオレイン酸（エライジン酸のシス体）を前処置して細胞内に取り込ませた後、さまざまなストレス刺激を細胞に与えるというものです（図7）。そのときの細胞死・炎症を評価した結果、エライジン酸が促進的に働く細胞死の誘導刺激として「細胞外ATP」と「DNA損傷」の2つを同定しました。

2) 細胞外ATPを介した細胞死の誘導促進のメカニズム

細胞が傷害を受けると、細胞からATPが漏出します。このATPが細胞膜上の受容体（P2X₇受容体）に結合すると、細胞内のシグナル伝達経路が活性化して、ストレス応答性のMAPキナーゼ経路が活性化し、アポトーシス（細胞死）が起きます（図8）。

そこでエライジン酸とオレイン酸を前処置後にATP処置を施したところ、エライジン酸前処置時にはCaspase-3の活性化（アポトーシスの指標）の亢進、細胞生存率の大幅な低下が確認されました。つまり、エライジン酸がATP誘導性細胞死を劇的に亢進することを見いだしました（図9）。

詳細な作用機序の解析から、エライジン酸などのトランス脂肪酸は、「細胞外ATPの受容体の下流でMAPキナーゼ経路の活性化を増強することで、アポトーシスを亢進する」という作用機序を明らかにしました。

動脈硬化症では、アポトーシスを起こしたマクロファージが動脈硬化巣に蓄積することで細胞死・炎症が起り、その炎症反応の亢進が動脈硬化症の進行につながることが知られており、本機構が動脈硬化症の増悪につながることが想定されます。また、他の関連疾患である神経変性疾患（図5）についても、ミクログリア（脳内で働く免疫担当細胞）で本機構を介して細胞死・炎症が促進することで、病態増悪につながることが示唆されます（図10）。

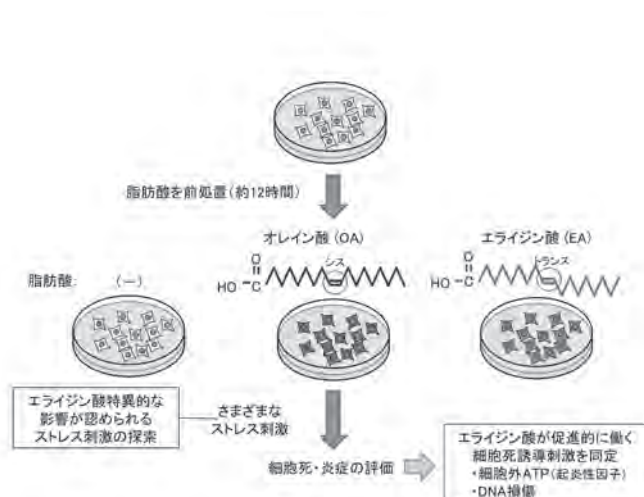


図7 ストレス応答に対するトランス脂肪酸特異的な作用同定のためのアプローチ

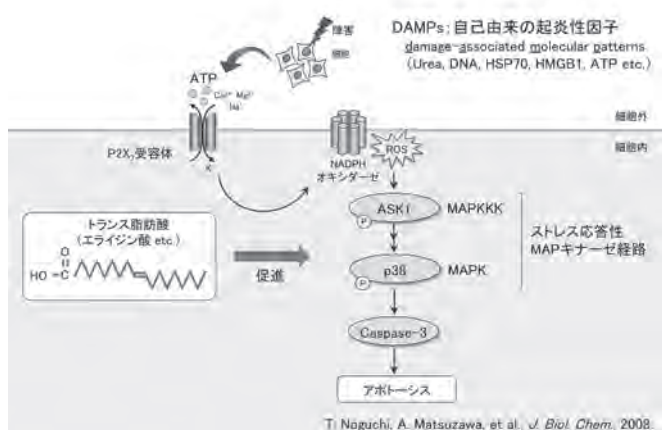


図8 細胞外ATPを介したアポトーシスの誘導機構

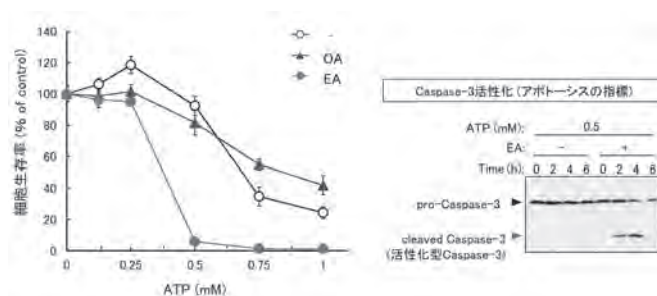


図9 エライジン酸は細胞外ATP依存的な細胞死を亢進

また、脳内の免疫担当細胞ミクログリアにおいても、同機構によってトランス脂肪酸がアポトーシスを促進することを見いだしており、神経変性疾患（図5）においても、本機構が病態増悪に寄与していると考えられます（図10）。

3) DNA 損傷を介した細胞死の誘導促進のメカニズム

トランス脂肪酸が細胞死促進を引き起こすきっかけとして、われわれが見いだしたもう一つのストレス刺激が「DNA 損傷」です。

日常生活でも、紫外線などの影響でDNA が傷つくと、細胞死が誘導されることが知られています。われわれは、エライジン酸存在下ではDNA 損傷時に JNK というMAP キナーゼ分子の活性化が増強され、活性酸素の産生が亢進することで、細胞死が促進することも明らかにしました（詳細は割愛します）。

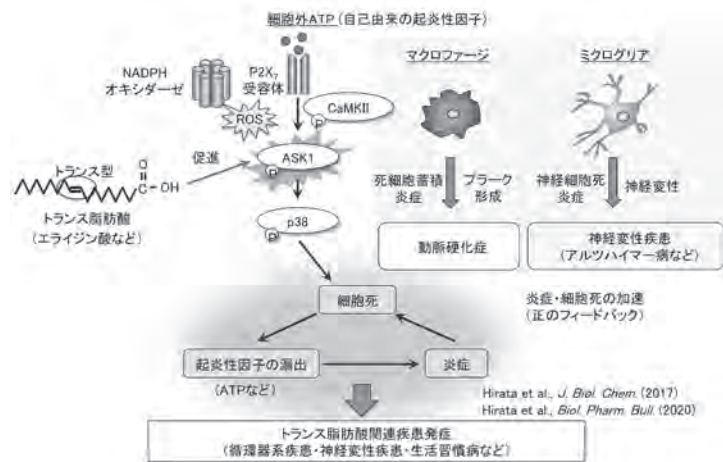


図10 トランス脂肪酸による細胞外ATP誘導性細胞死の促進作用機構

4. 脂肪酸種ごとの毒性リスクの違い

次に、上記のように確立した毒性分子基盤をもとに、「人工型」と「天然型」の毒性リスクの違いを評価しました。具体的には、細胞外ATPやDNA 損傷などのストレスを与えたときのシグナル伝達経路（エフェクター分子）の活性化の違いや、細胞死の促進度合いについて調べました。

トランス脂肪酸を単独処置しただけで細胞毒性を示さないことを確認した上で、脂肪酸を前処置してストレス刺激を与えました。各種トランス脂肪酸を処置してから12時間後に、細胞外ATPを処置し、細胞生存率を測定したところ、天然型では細胞生存率に有意な差はありませんでしたが、人工型では濃度依存的に細胞生存率の顕著な低下（細胞死の促進

作用）が認められました（図11）。細胞内シグナル伝達についても、人工型で前処置した場合のみ、顕著な促進が認められました。

なお、DNA 損傷の場合にも、同様の知見が得られたことから、人工型は、ATP刺激やDNA 損傷などのストレス負荷時に、細胞死を特異的かつ強力に促進する（天然型にはそういった能力がない）ことを明らかにしました。

5. トランス脂肪酸の毒性軽減法の開発

シス脂肪酸の病態改善作用に着目し、PUFA（高度不飽和脂肪酸、DHAやEPAなど）を含むさまざまなシス脂肪酸が、トランス脂肪酸による毒性を軽減するか検討しました。

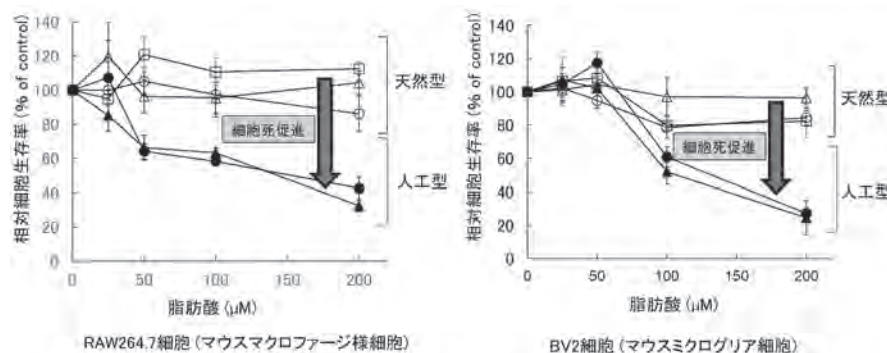


図11 人工型トランス脂肪酸だけが、ATP誘導性の細胞死を強く促進する

シス脂肪酸とエライジン酸を前処置した上で、ATP処置を行った場合の細胞生存率を評価したところ、エライジン酸によって起きる細胞死促進作用について、PUFA（DHA、EPAおよびアラキドン酸（ARA））の共処置により、顕著な抑制が確認できまし

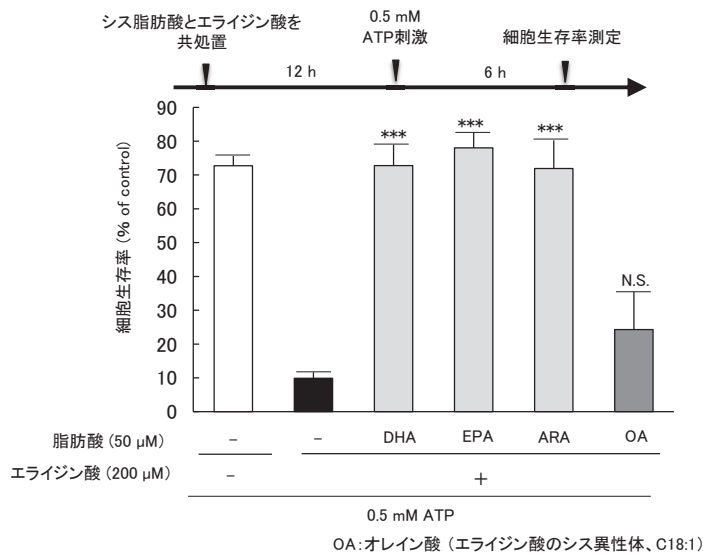


図 12 PUFA はエイコサペンタエン酸による ATP 誘導性細胞死の促進を抑制する

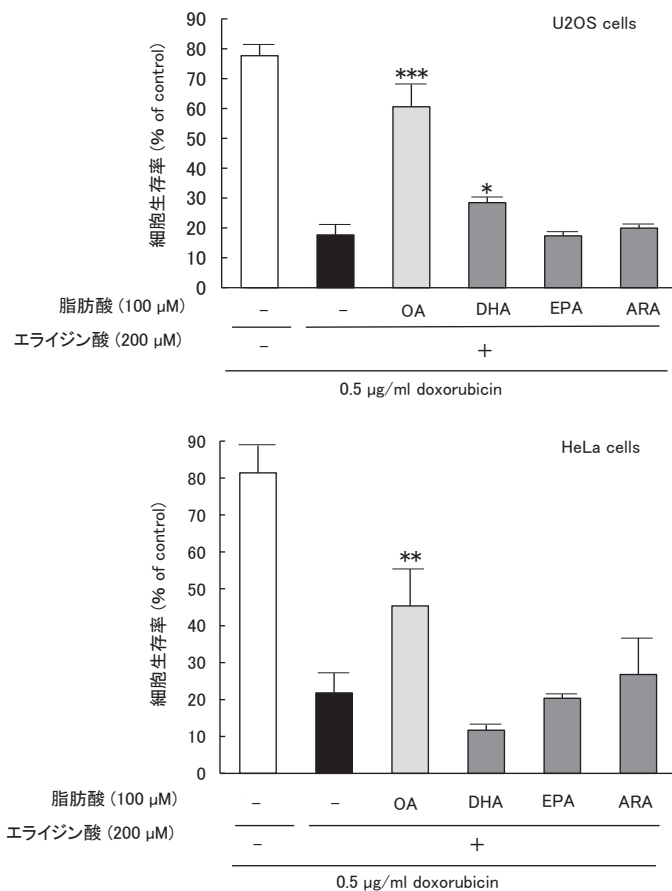


図 13 オレイン酸はエイコサペンタエン酸による DNA 損傷誘導性細胞死の促進を抑制する

た (図 12)。

一方、DNA 損傷の場合、エイコサペンタエン酸による細胞死の促進は、PUFA を処置してもまったく抑制されませんでした。オレイン酸 (エイコサペンタエン酸のシス体) では細胞生存率の回復作用が認められました (図 13)。

6. トランス PUFA の産生機構と機能的役割の解明

最後にフェロトーシスについてお話しします。フェロトーシスは 2012 年に定義された制御性細胞死の形式の一つで、カスパーゼ非依存的なネクローシス (細胞が破裂して死ぬ形態) です。鉄依存的な脂質過酸化反応で引き起こされる細胞死で、グルタチオンペルオキシダーゼ 4 (GPX4) という酵素が、有毒な過酸化脂質をアルコールに還元することで、細胞の生存を維持しています。しかし、GPX4 が加齢や疾患に伴って活性が低下したり、細胞内の鉄や活性酸素が増加すると、Lipid ROS とよばれる過酸化脂質が蓄積し、フェロトーシスが誘導され、神経変性疾患、虚血性心疾患、肝・腎障害などのさまざまな疾患の発症・増悪につながることが知られています。その際、細胞膜を構成するリン脂質の過酸化は、フェロトーシスの直接的なトリガーとなります。膜リン脂質中の PUFA は二重結合が複数存在するため酸化を受けやすく、過酸化脂質の主要な産生源となります。

私は、脂質過酸化反応に伴って産生される活性硫黄 (反応性の高いラジカル分子) が、PUFA 中のシス型二重結合のトランス異性化反応を引き起こすことで、トランス PUFA が産生されることを見いだしました。また、トランス PUFA は通常の PUFA のようなフェロトーシ

ス誘導能がないことも明らかにしました。以上の結果から、トランスPUFAは、脂質過酸化反応に伴って産生され、フェロトーシス抑制的に働くことで、さまざまな病態の改善に寄与していることが示唆されました（図14）。

トランスPUFAは、PUFAを利用した油脂製造過程（加熱などの過程）でも微量ながら産生されることが知られていますが、これまでその健康への影響や生体作用についてはほとんど着目されてきませんでした。今回の知見から、トランスPUFAは、エライジン酸などの人工型トランス脂肪酸のように、必ずしも健康に悪影響があるわけではないと考えられます。

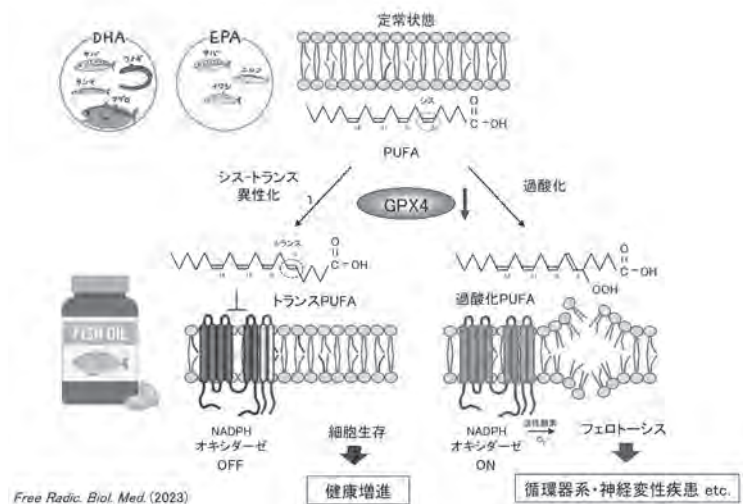


図14 トランスPUFAによるフェロトーシスのネガティブフィードバック機構

7. おわりに

トランス脂肪酸は、画一的に「体に悪い物」として捉えられてきました。しかし、トランス脂肪酸の中にも体に良い作用をする種類があることもわかってきました。人工型トランス脂肪酸のように、細胞死から炎症を引き起こすトランス脂肪酸があれば、トランスPUFAがフェロトーシス抑制に関与するなど、体に良い作用を示すトランス脂肪酸もあります。最近の研究では、牛乳や乳製品、ゴーヤー、桐油などに含まれる共役脂肪酸（天然型トランス脂肪酸）に、抗がん作用（がん細胞を特異的に殺傷するフェロトーシス誘導作用）があることなどもわかってきています。今後も、脂肪酸種ごとに異なる生体作用とそのメカニズムの解明を通して、さまざまな疾患の改善や予防対策に貢献するとともに、食品安全の向上、国民の健康増進につながる研究ができれば、と考えているところです（図15）。

最後になりますが、本研究では東北大学 大学院薬学研究科の松沢厚教授をはじめ、共同研究の先生

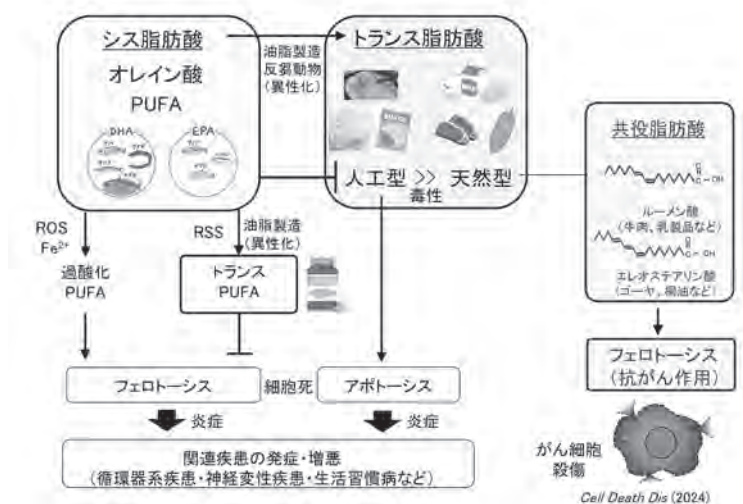


図15 脂肪酸の種類によって生体への影響や作用機構は多様である

方、学生の皆様、家族など、多くの方々に支えていただきました。この場を借りて深く感謝申し上げます。