

令和3年5月19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毒性シグナルの新たな制御機構を解明 -動脈硬化症などの関連疾患の発症予防・治療戦略の開発に繋がる発見-

【発表のポイント】

- トランス脂肪酸が、DNA 損傷^(注1)の様式によって異なる毒性シグナルを介して、自発的な細胞死(アポトーシス)^(注2)を促進する新たな仕組みを解明
- トランス脂肪酸は、DNA 鎖間架橋^(注3)形成時に、NADPH オキシダーゼ(Nox)^(注4)を介した活性酸素^(注5)の産生増大により、ストレス応答性 MAP キナーゼ^(注6)経路の活性化を増強することで、細胞死の誘導を促進する
- 本研究成果は、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発症メカニズムの解明や、新規予防・治療戦略の開発に繋がる

【概要】

加工食品などを通して摂取されるトランス脂肪酸は、循環器系疾患、アレルギー性疾患、神経変性疾患(認知症など)をはじめとした諸疾患のリスク因子となるとされています。

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、山田侑杜大学院生、松沢厚教授らの研究グループは、トランス脂肪酸には、DNA 鎖間架橋と呼ばれる様式の DNA 損傷時に自発的な細胞死(アポトーシス)を促進する作用があることを見出し、その仕組みを解明しました。この仕組みは、同グループが以前明らかにしていた、DNA 二本鎖切断^(注7)時の細胞死促進機構と全く異なっており、DNA 損傷の様式によって、トランス脂肪酸がそれぞれ異なるメカニズムで細胞死を促進するという毒性シグナルの新たな仕組みが初めて明らかになりました。DNA 損傷時に引き起こされる細胞死は、動脈硬化症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から、本研究で見出したトランス脂肪酸による毒性シグナル機構は、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(図)。

本研究の成果は、5月14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】

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す。これまでの疫学調査を中心とした知見から、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るトランス脂肪酸が、循環器系疾患、アレルギー性疾患、認知症などの神経変性疾患をはじめとしたなど諸疾患のリスク因子となることが示唆されてきました。実際に、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います。ところが、現在もその摂取に伴う関連疾患の発症機序はほとんど不明で、その背景として、トランス脂肪酸が生体内でどのように振る舞うことで毒性を発揮しているのか、その分子機構の詳細が未解明であるという現状があります。

私たち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、それに伴って DNA の損傷が生じます。DNA 損傷には、二本鎖切断などの切断、鎖間架橋などの修飾といった様々な様式が存在しており、細胞は、損傷様式ごとに異なる認識・応答システムを働かせることで、DNA 修復、細胞周期停止、細胞老化、細胞死といった様々な細胞応答(総じて DNA 損傷応答と呼ばれる)を適切に誘導し、生体の恒常性を維持しています。これまで当研究グループでは、ドキシソルビシンなどの抗がん剤による DNA 二本鎖切断時にトランス脂肪酸が細胞死を促進すること、およびその詳細な分子機構を明らかにしていましたが (*Scientific Reports*, 10:2743, 2020)、その他の DNA 損傷様式の場合でも同様の分子機構で細胞死を促進するかどうかは、依然として不明でした。

平田祐介助教、山田侑杜大学院生、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、DNA 鎖間架橋の代表的な誘導剤である抗がん剤シスプラチンを処置した際の細胞死について、様々な阻害剤^(注 8)や遺伝子欠損^(注 9)細胞を用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 鎖間架橋形成時の NADPH オキシダーゼによる、RIP1^(注10)というキナーゼ分子に依存的な活性酸素産生を増大させることを見出しました。またこの時、活性酸素増大に伴ってストレス応答性 MAP キナーゼ経路である ASK1^(注11)-p38/JNK 経路の活性化が増強することで、細胞死が促進されることも見出しています。DNA 二本鎖切断時には、トランス脂肪酸は ASK1 非依存的な JNK の活性化増強、およびミトコンドリアにおける活性酸素の産生増大によって細胞死を促進することから、DNA 鎖間架橋形成時には、二本鎖切断時とは全く異なるメカニズムで細胞死を促進することが明らかになりました(図)。このような DNA 損傷時のトランス脂肪酸の細胞死促進作用は、その幾何異性体に相当するシス異性体や、飽和脂肪酸ではほとんど認められないことから、脂肪酸の中でも、このトランス脂肪酸に特有な作用が、トランス脂肪酸関連疾患の病態増悪に寄与していると考えられます。

DNA 鎖間架橋は、シスプラチンのような抗がん剤の他にも、アセトアルデヒドのよう

な化学物質によっても起きることが知られています。実際に本研究から、アセトアルデヒドを細胞に処置した際の細胞死もトランス脂肪酸が促進することが分かっており、体内でアセトアルデヒドが産生・蓄積する喫煙や飲酒などの生活習慣が、トランス脂肪酸摂取に伴う疾患をさらに増悪させている可能性も想定されます。本研究により、そのような未知の疾患発症リスクが明らかになることで、疾患予防対策の提言に繋がると共に、動脈硬化症や神経変性疾患などのトランス脂肪酸関連疾患について、病態増悪機構の解明に繋がることが期待されます。

【論文題目】

Title: ***trans*-Fatty acids promote p53-dependent apoptosis triggered by cisplatin-induced DNA interstrand crosslinks via the Nox-RIP1-ASK1-MAPK pathway**

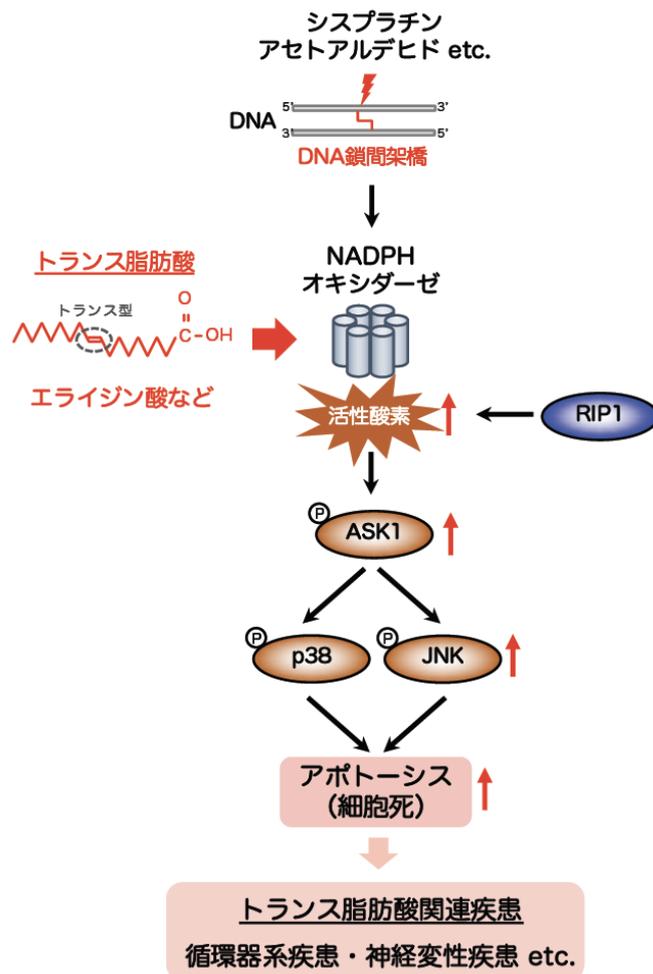
Authors: Hirata Y, Takahashi M, Yamada Y, Matsui R, Inoue A, Ashida R, Noguchi T, and Matsuzawa A

DOI: 10.1038/s41598-021-89506-8

URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-89506-8>

本研究成果は、英国の科学雑誌「Scientific Reports」に2021年5月14日(英国標準時間)付で掲載されました。

本研究は、小野医学研究財団研究助成事業、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、ロッテ財団研究助成事業、住友財団基礎科学研究助成事業、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。



図：トランス脂肪酸による DNA 損傷時(鎖間架橋形成時)の細胞死促進作用機構
 シスプラチンなどによる DNA 鎖間架橋形成時に、トランス脂肪酸存在下では、NADPH オキシダーゼによる RIP1 依存的な活性酸素産生が増大する。それに伴い、ストレス応答性 MAP キナーゼ経路である ASK1-p38/JNK 経路の活性化が増強することで、アポトーシス(細胞死)の誘導が促進する。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、循環器系疾患や神経変性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) DNA 鎖間架橋

DNA の塩基間に共有結合を形成する修飾。同一 DNA の鎖上で、あるいは向かい合う 2 本の DNA 鎖間の塩基間で形成される 2 種類のタイプが存在する。DNA の複製や転写といった、細胞の増殖に必須となるプロセスを阻害する。

注 4) NADPH オキシダーゼ (Nox)

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場となる酵素。 $\text{NADPH} + 2\text{O}_2 + 2\text{e}^- \rightarrow \text{NADP}^+ + 2\text{O}_2^- + \text{H}^+$ 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 (O_2^- : 活性酸素の1つ) を産生する。

注 5) 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 6) 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。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 7) DNA 二本鎖切断

DNA を構成する 2 本の鎖の両方が、同時に同じ箇所切断される現象のこと。ゲノムの不安定化、細胞のがん化、細胞死などの様々なイベントを引き起こす、重篤な DNA 損傷の 1 つである。

注 8) 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 9) 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 10) RIP1 (Receptor-interacting protein 1)

もともと、Fas や TNFR1 などの細胞死受容体(デスレセプター)と相互作用する分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼ分子。リン酸化酵素(キナーゼ分子)としてだけでなく、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アダプター分子としての機能も兼ね備えている。

注 11) ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1)

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、炎症や細胞死を誘導することが知られる。

問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科

担当: 教授 松沢厚

電話: 022-795-6827

E-mail: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp