

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07011

研究課題名(和文)トランス脂肪酸の分子病態基盤に基づく毒性リスク評価および画期的予防・治療法の開発

研究課題名(英文) Toxicological assessment of trans fatty acids (TFAs) based on the novel molecular mechanisms of their toxicity for prevention and treatment of TFA-related diseases

研究代表者

平田 祐介 (Hirata, Yusuke)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：10748221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：トランス脂肪酸によるDNA損傷時の細胞老化および炎症(SASP)促進作用は、その膜脂質への導入に伴う細胞膜環境変化により、IL-1受容体の刺激感受性が上昇することで、その下流のIL-1シグナル、転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化が亢進することによるものであることが判明した。また、トランス脂肪酸による細胞外ATP刺激時の細胞死促進作用については、乳製品や牛肉に多く含まれるバクセン酸のような天然型トランス脂肪酸ではなく、工業的な食品製造過程で産生されるエライジン酸などの人工型に特異的な作用であること、その毒性は、EPAやDHAなどの高度不飽和脂肪酸によって軽減できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トランス脂肪酸は、主に疫学研究によって、循環器系疾患をはじめとする諸疾患のリスクファクターとされてきたが、その一方で、毒性発現機構についてはほとんど不明であった。また、特に人工型トランス脂肪酸の疾患発症リスクが示され、欧米諸国で摂取量の規制などが導入されてきたが、その科学的根拠や、天然型の毒性の有無は不明であった。本研究成果により、細胞老化を伴う炎症促進作用とその詳細な作用機構が明らかとなり、新規毒性発現機構の解明に至った。また、これまで確立した毒性分子基盤を基に、実際に人工型のみが毒性を有していることを示すことができ、過去の疫学的知見を支持する重要な基礎的知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We showed that in response to DNA damage, trans-fatty acids (TFAs) promoted senescence and inflammation (senescence-associated secretory phenotype: SASP) by increasing ligand sensitivity of IL-1 receptors through changes in the properties of plasma membrane environment, which in turn enhanced activation of the downstream IL-1 signaling and transcription factor NF- $\kappa$ B. We also showed that pro-apoptotic effect of TFAs upon extracellular ATP stimulation was observed specifically in industrial TFAs (elaidic acid, etc.) produced during food manufacturing process, but not in ruminant TFAs (vaccenic acid, etc.) that are abundant in dairy products and beef. Pro-apoptotic effect of industrial TFAs were counteracted by polyunsaturated FAs (PUFAs), such as EPA and DHA, suggesting that TFA toxicity can be mitigated by consuming PUFAs.

研究分野：生化学、分子細胞生物学、衛生化学

キーワード：トランス脂肪酸 細胞老化 炎症 細胞死 循環器系疾患 毒性

## 1. 研究開始当初の背景

トランス脂肪酸は、トランス型の炭素-炭素間二重結合を有する脂肪酸の総称で、生体内では合成されず、加工食品などの食物の摂取を通して、体内に蓄積する。これまでの疫学調査を中心とした多くの知見から、トランス脂肪酸は動脈硬化等の循環器系疾患、神経変性疾患、肥満・糖尿病等の生活習慣病などの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いる。しかし実際には、その摂取に伴う疾患発症機序はほとんど分かっておらず、各国の規制やガイドラインも足並みが揃っていないのが現状である。その大きな要因が、細胞・分子レベルでの解析例に乏しく、①トランス脂肪酸の具体的な生体作用および作用機構(毒性発現機構)が未解明であり、②毒性本体となるトランス脂肪酸の分子実体が不明なことである。この2点が本研究課題の大きな問いであり、まずは1点目の毒性発現機構を解き明かすべく、研究をスタートした。

申請者らは、上記トランス脂肪酸関連疾患の病態形成において、細胞死・炎症が主要な役割を果たすことに着目し、細胞死・炎症を惹起する多様なストレス刺激を細胞に与えた際のトランス脂肪酸の影響を網羅的に解析した。その結果、エライジン酸をはじめとするトランス脂肪酸が、自己由来の起炎性因子の1つである細胞外 ATP により誘導されるマクロファージの細胞死を、ASK1-p38 MAP キナーゼ経路の活性化増強によって強力に促進することを見出した (Hirata et al., 2017, J. Biol. Chem.)。

さらに申請者らは、トランス脂肪酸が、DNA 損傷時の炎症(細胞老化に起因)および細胞死を促進する作用も新たに見出している。DNA 損傷時の細胞死亢進作用については、トランス脂肪酸が、ストレス応答性 MAP キナーゼ JNK によるミトコンドリア膜局在性の JNK アダプター分子 Sab を介したミトコンドリア活性酸素種(ROS)産生を増強により、アポトーシスを促進することがすでに明らかになっている (Hirata et al., 2020, Sci. Rep.)。一方、細胞死が起きない軽度の DNA 損傷であっても、細胞老化(不可逆的な細胞周期停止)および老化に伴う炎症(細胞老化関連分泌形質:SASP)が誘導されてしまう。これまでの解析から、トランス脂肪酸は、キナーゼ分子 mTOR を介した転写因子 p53 の活性化増強によって、老化・炎症を促進することを新たに見出しているが、その詳細な分子機構は依然として不明である。

本研究ではさらに発展的研究として、上記のようなトランス脂肪酸関連疾患の病態分子基盤の構築によってアプローチが初めて可能となった、2点目の問い「毒性本体となるトランス脂肪酸の分子実体」の解明にも取り組む。トランス脂肪酸の中には、工業的な食品製造過程で副産物として産生され、加工食品に多く含まれるエライジン酸などの「人工型」と、反芻動物の胃の中の微生物によって産生され、肉や乳製品などに多く含まれるバクセン酸などの「天然型」などの様々な分子種が存在する。過去の疫学的知見から、特に人工型のトランス脂肪酸が動脈硬化症などの発症リスクが高いことが示され、これまで欧米諸国を中心に、人工型のみが規制対象とされてきたが、その正確な科学的根拠は乏しい。また、摂取したトランス脂肪酸の体内動態(代謝・変換経路)についての知見はほぼ皆無で、毒性発現に寄与する活性本体の存在様式(リン脂質や中性脂質のエステル型、非エステル型(遊離型)など)も全く不明である。従って、トランス脂肪酸の体内動態や存在様式も考慮した上で、分子種ごとの毒性リスク評価を行い、病態増悪に寄与する分子種を特定する必要がある。これに加えて、関連疾患の予防・治療戦略開発を目指す上で、様々なシス脂肪酸(DHAやEPA等)による顕著なトランス脂肪酸毒性軽減作用(詳細は後述)に着目し、この軽減作用の分子機構を詳細に明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

上記のような研究背景・経緯を踏まえ、本研究課題では、トランス脂肪酸の毒性本体の分子実体とその毒性発現基盤の解明によって、関連疾患発症機序の全容解明、および疾患発症予防・治療戦略の開発に繋げることを目的として、3年間の研究計画で、以下の3点の課題に取り組んだ。

- (1) 細胞老化促進作用の詳細な分子機序の解明
- (2) トランス脂肪酸の分子種ごとの体内動態の把握およびリスク評価
- (3) シス脂肪酸による病態改善作用の分子機構の解析

## 3. 研究の方法

- (1) 細胞老化促進作用の分子機構解析(1年目~2年目)

トランス脂肪酸による細胞老化促進作用は、キナーゼ分子 mTOR、転写因子 p53 が関連することが分かっていることから、U2OS 細胞などの細胞株を利用し、DNA 損傷時の mTOR 分子自体や、mTOR 基質分子(p53、MDM2 etc.)などの関連分子のリン酸化状態の変動を解析した。また、トランス脂肪酸による SASP 促進作用との関連が明らかになった IL-1 シグナルについて、IL-1 受容体およびその下流シグナルの構成因子の活性化レベルやシグナル伝達に対するトランス脂肪酸の影響を詳細に解析した。

- (2) ① トランス脂肪酸種ごとの細胞死・老化亢進作用の評価(細胞レベルの解析)(1年目)  
これまでの解析から、代表的な「人工型」トランス脂肪酸のエライジン酸が、代表的な「天然型」のバクセン酸よりも ATP 誘導性、DNA 損傷誘導性細胞死を大幅に促進することを見出しており、このような解析を細胞老化にも適用し、かつ、構造の異なる広範なトランス脂肪酸種に対して行なった(構造活性相関

解析)。

#### ②トランス脂肪酸の体内動態の解析 (1年目~2年目)

培養細胞およびトランス脂肪酸摂取マウスの血清・臓器について、トランス脂肪酸の代謝経路や存在様式(遊離型・リン脂質・トリグリセリド)に関して、LC-MS/MS解析がご専門の可野邦行助教、青木淳賢教授(東京大学薬学系研究科)、およびGC-MS/MS解析がご専門の佐藤恵美子准教授(東北大学薬学研究科)との共同研究により、包括的な脂質解析を行った。

#### ③ エライジン酸による病態増悪作用の評価 (マウスレベルの解析) (2年目~3年目)

マウス個体レベルや疫学レベルで、トランス脂肪酸摂取と疾患発症との関連が示されている、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) のマウスモデルにおいて、トランス脂肪酸の病態悪化作用の検討を行った。2-1) で検証した構造活性相関に基づき、細胞老化亢進作用が強いエライジン酸を摂取した際の影響を評価することとした。コントロール食、通常の高脂肪食、エライジン酸含有高脂肪食の3種類の餌を、マウス(C57BL6, オス, 2ヶ月齢)に摂取させた際の、肝臓の病理学的解析や炎症・細胞死レベルなどを評価し、病態発症・進展への影響を調べた。

#### (3) シス脂肪酸による毒性軽減作用の分子機構解析 (1年目~3年目)

これまでの検討から、エライジン酸による細胞外 ATP 誘導性細胞死の促進作用は、種々の病態改善効果が知られる EPA や DHA の共処置で著しく抑制されることがわかっている。本作用について、広範なシス・トランス脂肪酸種の組み合わせで毒性軽減効果の検討を行った。また、毒性軽減効果の分子機構解明のため、各種脂質代謝酵素のノックダウンや阻害剤の効果を検証しながら、活性本体の代謝物の同定および作用機構の解析を進めた。

## 4. 研究成果

### (1) 細胞老化促進作用の分子機構解析

エライジン酸存在下で DNA 損傷を受けた細胞では、細胞老化および炎症 (SASP) の亢進が認められた。本作用は、mTOR 阻害剤や p53 の欠損によって抑制されたが、mTOR や p53 経路の活性化の亢進は認められなかった。そこで、SASP 因子の発現上昇に主要な寄与を果たす転写因子 NF- $\kappa$ B、およびその上流のシグナル経路である IL-1 シグナルに着目したところ、IL-1 シグナルおよび NF- $\kappa$ B のいずれも、エライジン酸存在下では DNA 損傷時の活性化が亢進していた。詳細な解析から、これらの活性化亢進は、IL-1 シグナル最上流に位置し、IL-1 をリガンドとして活性化する IL-1 受容体自体のリガンド感受性が、エライジン酸存在下で上昇していたことから、IL-1 受容体は、トランス脂肪酸を含有する細胞膜環境上では、何らかの機構で活性化しやすくなっていることが示唆された。

### (2) ①トランス脂肪酸種ごとの細胞死・老化亢進作用の評価 (細胞レベルの解析)

トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用について、食品中に含まれる代表的なトランス脂肪酸種 5 種類について評価を行なったところ、エライジン酸でのみ、強力な促進作用が認められたことから、本作用はエライジン酸に特異的な作用であることが示唆された。一方、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ついては、人工型トランス脂肪酸であるエライジン酸、リノエライジン酸の 2 種類で認められる一方、天然型の 3 種類(バクセン酸、ルーメン酸、パルミトエライジン酸)では認められないことが明らかになった。

### ② トランス脂肪酸の体内動態の解析

マウスマクロファージ様細胞株 RAW 細胞に、様々なトランス脂肪酸を処置した際の取り込み量を評価したところ、エライジン酸のような人工型の方が、バクセン酸のような天然型よりも、総じて多く取り込まれていることが分かった。また、外から細胞に処置したエライジン酸は、少なくともリン脂質については、どのリン脂質種にも効率よく取り込まれていたことから、通常生体内に存在するシス型の不飽和脂肪酸と比較して、細胞内の代謝などの挙動が少なくとも大きくは変わらないことが示唆された。

### ③ エライジン酸による病態増悪作用の評価 (マウスレベルの解析)

高脂肪食を摂取させたマウスでは、コントロール食摂取群と比較して肝臓に脂肪の蓄積が認められ、特に、エライジン酸含有高脂肪食を摂取した群では、通常の高脂肪食摂取群と比較して、細胞老化マーカー p16 や p21 の蓄積、および炎症の亢進が認められた。したがって、エライジン酸の摂取は、高脂肪食摂取 (軽微な DNA 損傷条件) に伴う肝臓の老化および炎症を促進することが示唆された。

### (3) シス脂肪酸による毒性軽減作用の分子機構解析

エライジン酸による細胞外 ATP 誘導性細胞死の促進作用は、EPA や DHA の他に、アラキドン酸 (AA) によっても顕著な抑制が認められた一方、リノール酸やオレイン酸ではそのような抑制作用は認められなかったことから、高度不飽和脂肪酸の中でも、二重結合が 4 つ以上の脂肪酸種に、特に強力な抑制作用があることが示唆された。詳細な解析から、DHA などの高度不飽和脂肪酸は、細胞外 ATP の下流で活性化するストレス応答キナーゼ ASK1 をターゲットとし、そのトランス脂肪酸による活性化増強作用を抑制することで、ASK1 の活性化およびアポトーシスを負に制御することが示唆された。

(2)①の一部、および(3)の研究成果については、英国科学雑誌 *Scientific Reports* (13:5883, 2023) にて、論文として刊行した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Hirata Yusuke, Kashiwabara Naoki, Nada Yuki, Inoue Aya, Sato Emiko, Noguchi Takuya, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 A comprehensive toxicological analysis of trans-fatty acids (TFAs) reveals a pro-apoptotic action specific to industrial TFAs counteracted by polyunsaturated FAs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32083-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hirata Yusuke, Cai Ruiqi, Volchuk Allen, Steinberg Benjamin E., Saito Yoshiro, Matsuzawa Atsushi, Grinstein Sergio, Freeman Spencer A.	4. 巻 33
2. 論文標題 Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1282-1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2023.02.060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sekiguchi Yuto, Takano Saya, Noguchi Takuya, Kagi Tomohiro, Komatsu Ryuto, Tan Maoko, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 210
2. 論文標題 The NLRP3 Inflammasome Works as a Sensor for Detecting Hypoactivity of the Mitochondrial Src Family Kinases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 795-806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimada Tatsuya, Yabuki Yohsuke, Noguchi Takuya, Tsuchida Mei, Komatsu Ryuto, Hamano Shuhei, Yamada Mayuka, Ezaki Yusuke, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 The Distinct Roles of LKB1 and AMPK in p53-Dependent Apoptosis Induced by Cisplatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10064-10064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231710064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kagi Tomohiro, Naganuma Rio, Inoue Aya, Noguchi Takuya, Hamano Shuhei, Sekiguchi Yuto, Hwang Gi-Wook, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 75
2. 論文標題 The polypeptide antibiotic polymyxin B acts as a pro-inflammatory irritant by preferentially targeting macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 29-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00490-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Hirata	4. 巻 44(10)
2. 論文標題 trans-Fatty Acids as an Enhancer of Inflammation and Cell Death: Molecular Basis for Their Pathological Actions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bullet.	6. 最初と最後の頁 1349-1356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Hirata, Miki Takahashi, Yuto Yamada, Ryosuke Matsui, Aya Inoue, Ryo Ashida, Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa	4. 巻 11
2. 論文標題 trans-Fatty acids promote p53-dependent apoptosis triggered by cisplatin-induced DNA interstrand crosslinks via the Nox-RIP1-ASK1-MAPK pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89506-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuya Shimada, Yuki Kudoh, Takuya Noguchi, Tomohiro Kagi, Midori Suzuki, Mei Tsuchida, Hiromu Komatsu, Miki Takahashi, Yusuke Hirata, Atsushi Matsuzawa	4. 巻 22
2. 論文標題 The E3 Ubiquitin-Protein Ligase RNF4 Promotes TNF- $\alpha$ -Induced Cell Death Triggered by RIPK1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 5796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomohiro Kagi, Rio Naganuma, Aya Inoue, Takuya Noguchi, Shuhei Hamano, Yuto Sekiguchi, Gi-Wook Hwang, Yusuke Hirata, Atsushi Matsuzawa	4. 巻 75
2. 論文標題 The polypeptide antibiotic polymyxin B acts as a pro-inflammatory irritant by preferentially targeting macrophages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of antibiotics	6. 最初と最後の頁 29-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00490-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Hirata	4. 巻 44
2. 論文標題 trans-Fatty Acids as an Enhancer of Inflammation and Cell Death: Molecular Basis for Their Pathological Actions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bullet.	6. 最初と最後の頁 1349-1356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yosuke Funato, Atsushi Yoshida, Yusuke Hirata, Osamu Hashizume, Daisuke Yamazaki, Hiroaki Miki	4. 巻 55
2. 論文標題 The Oncogenic PRL Protein Causes Acid Addiction of Cells by Stimulating Lysosomal Exocytosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental cell	6. 最初と最後の頁 387-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2020.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Hirata, Yuki Nada, Yuto Yamada, Takashi Toyama, Kohji Fukunaga, Gi-Wook Hwang, Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa	4. 巻 43
2. 論文標題 Elaidic Acid Potentiates Extracellular ATP-Induced Apoptosis via the P2X7-ROS-ASK1-p38 Axis in Microglial Cell Lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological & Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1562-1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Midori Suzuki, Yukino Asai, Tomohiro Kagi, Takuya Noguchi, Mayuka Yamada, Yusuke Hirata, Atsushi Matsuzawa	4. 巻 21
2. 論文標題 TAK1 Mediates ROS Generation Triggered by the Specific Cephalosporins through Noncanonical Mechanisms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 9497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takuya Noguchi, Yuto Sekiguchi, Yuki Kudoh, Rio Naganuma, Tomohiro Kagi, Akiko Nishidate, Kazuhiro Maeda, Chizuru Ishii, Takashi Toyama, Yusuke Hirata, Gi-Wook Hwang, Atsushi Matsuzawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Gefitinib initiates sterile inflammation by promoting IL-1 and HMGB1 release via two distinct mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death. Dis.	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-03335-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 平田 祐介, 松沢 厚	4. 巻 78
2. 論文標題 トランス脂肪酸による毒性発現機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 B&I バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 404-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 平田 祐介, 松沢 厚	4. 巻 14
2. 論文標題 トランス脂肪酸と動脈硬化症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 食と医療	6. 最初と最後の頁 81-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 柏原 直樹, 平田 祐介, 蘆田 諒, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸の新規毒性分子基盤に基づく包括的リスク評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平田 祐介, 山田 侑杜, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 共役トランス脂肪酸によるフェロトーシス誘導機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田 侑杜, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 共役脂肪酸による新規プログラム細胞死フェロトーシス誘導機構の解析
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田 祐介, 松沢 厚
2. 発表標題 フェロトーシス実行における機械刺激受容体Piezo1/TRPチャネルの機能的役割の解析
3. 学会等名 レドックス R&D 戦略委員会 第2回若手シンポジウム
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Yusuke Hirata
2. 発表標題 Increased ion permeability of the plasma membrane through lipid peroxidation is essential for triggering of ferroptosis
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022, STINT-JSPS Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Hirata, Atsushi Matsuzawa, Spencer A. Freeman, Sergio Grinstein
2. 発表標題 Peroxidation accompanied by increased cation permeability of the plasma membrane via Piezo1 engenders ferroptosis
3. 学会等名 Iron, Reactive Oxygen Species & Ferroptosis in Life, Death & Disease (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田 祐介, 蘆田 諒, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸の新規毒性メカニズムに基づく包括的リスク評価
3. 学会等名 フォーラム2022 環境薬学・衛生トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 侑杜, 井上 綾, 蘆田 諒, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 DNA損傷様式によって異なるトランス脂肪酸の細胞死シグナル促進機構
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田 祐介, 山田 侑杜, 井上 綾, 蘆田 諒, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるDNA損傷時の細胞死シグナル増強機構
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Hirata, Spencer A. Freeman, Sergio Grinstein
2. 発表標題 Characterization of Lipid ROS-Mediated Biological Events Coupled with NADPH Oxidases during Ferroptosis in Macrophages
3. 学会等名 Gordon Research Seminar (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Hirata, Spencer A. Freeman, Sergio Grinstein
2. 発表標題 Characterization of Lipid ROS-Mediated Biological Events Coupled with NADPH Oxidases during Ferroptosis in Macrophages
3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松 寛武, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRoquin-2によるTAK1活性調節を介した酸化ストレス応答制御機構
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田 侑杜, 井上 綾, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸のDNA損傷様式によって異なる細胞死促進作用の分子機構
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田祐介
2. 発表標題 トランス脂肪酸関連疾患の分子病態基盤の解明
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田 祐介, 井上 綾, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるミトコンドリアROS産生を介したDNA損傷誘導性細胞死の促進機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 侑杜, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるシスプラチン誘導性細胞死の促進作用機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 綾, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるDNA損傷時の細胞死促進機構の解明
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田 祐介, 蘆田 諒, 井上 綾, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸の細胞老化促進作用による関連疾患発症機序の解明
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 侑杜, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるDNA損傷時の新規細胞死促進機構
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 綾, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるDNA損傷時の細胞死促進作用とその分子機構の解明
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松 寛武, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRoquin-2を介したTAK1分解による酸化ストレス応答制御機構
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新たな生体作用機序に基づくトランス脂肪酸の毒性リスク評価
2. 発表標題 蘆田 諒, 瀧 雄貴, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 侑杜, 井上 綾, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸のDNA損傷様式によって異なる細胞死促進機構
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蘆田 諒, 瀧 雄貴, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸の新たな生体作用機序に基づく毒性リスク評価
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田 祐介, 井上 綾, 蘆田 諒, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸による細胞老化促進作用を介した関連疾患発症機構の解析
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田 祐介
2. 発表標題 酸化ストレス応答の制御機構とその破綻に伴う疾患発症の分子基盤の解明
3. 学会等名 第2回医薬品開発研究センターシンポジウム 酸化ストレスと創薬 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田 祐介, 井上 綾, 蘆田 諒, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構および関連疾患発症機序の解明
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 綾, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるDNA損傷誘導性細胞死の促進作用機構の解明
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 綾, 平田 祐介, 野口 拓也, 松沢 厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸によるDNA損傷誘導性細胞死の促進作用とその分子機構の解明
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第86回例会・シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田祐介, 蘆田諒, 井上綾, 野口拓也, 松沢厚
2. 発表標題 トランス脂肪酸による細胞老化促進作用とその分子機構の解明
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第86回例会・シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------