

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：11601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19704

研究課題名（和文）ラベル化同位体を用いたトランス脂肪酸の体内動態視覚化技術の開発

研究課題名（英文）The migration of dietary trans fatty acid isomers in the body

研究代表者

吉永 和明 (Yoshinaga, Kazuaki)

福島大学・食農学類・准教授

研究者番号：40724802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、食品中に多く含まれる炭素数18、二重結合数1のトランス脂肪酸異性体の体燃焼性を精査した。合成した13種類のtrans-C18:1異性体（trans-4～trans-16-C18:1）をマウスに経口投与し、経時的に呼気ガスを分析した。その結果、投与初期において、trans-11-C18:1は、他の異性体よりも早く燃焼されることが明らかとなった。また、trans型二重結合の位置により、脂肪酸の総燃焼量が異なる傾向が見られた。以上の結果より、trans型二重結合の位置は、その体燃焼性に影響を及ぼすことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、トランス脂肪酸異性体の体燃焼性を明らかにすることができた。トランス脂肪酸は、ウシなどの反芻動物の肉や乳、または植物油を水素添加して製造した硬化油に含まれる脂肪酸であり、トランス脂肪酸は我々の食生活の身近に存在している。本研究によって、トランス脂肪酸異性体の体内動態を明らかにできれば、ヒトの健康に悪影響を及ぼすトランス脂肪酸を特定する糸口になると考える。

研究成果の概要（英文）：Trans fatty acids (TFA) are considered risk factors for cardiovascular disease. However, the details of metabolism of the individual isomers are not clear. In this study, we investigated the catabolic rate of TFA isomers of octadecenoic acid (C18:1) in mice. We synthesized [1-<sup>13</sup>C]-labeled trans-C18:1 isomers (trans-4 to trans-16-C18:1). After oral administration of individual isomers to mice, we analyzed the ratio of <sup>13</sup>C and <sup>12</sup>C in the expired CO<sub>2</sub> using isotope-ratio mass spectrometry. As a result, the trans-11-C18:1 was catabolized faster than other trans-C18:1 isomers. Furthermore, we found that the catabolism of trans-18:1 isomers varied in these mice. Differential catabolism in mice suggests that individual TFA isomers may play different roles in human health.

研究分野：油化学

キーワード：トランス脂肪酸 安定同位体 体燃焼性 エライジン酸 バクセン酸 オレイン酸

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トランス脂肪酸は、ウシなどの反芻動物の肉や乳、または植物油を水素添加して製造した硬化油に含まれる脂肪酸である。これまでに、硬化油に含まれるトランス脂肪酸の過剰摂取は、心疾患のリスクを高めることが報告されており、諸外国では食品へのトランス脂肪酸の使用規制が増えてきている。日本では、欧米に比べてトランス脂肪酸摂取量が少ないため、喫緊の対応はとられていなかった。しかし、2015年に米国食品医薬品局 (FDA) が「工業的に生産されるトランス脂肪酸を含む油脂は一般に安全と認められない」と決定したことから、日本でのトランス脂肪酸問題が再燃してきている。しかし、トランス脂肪酸と心疾患の関係性の根拠は、「トランス脂肪酸の摂取量の増加が、心疾患の危険因子である血中 LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比を上昇させる (Ascherio, et al., 1999)」という疫学調査に基づいた報告のみであり、トランス脂肪酸と心疾患との直接的な関連性および作用機構は明らかにされていない。また、食事によって摂取されたトランス脂肪酸が、体内の各種臓器・組織へどのように移行し、そして代謝されていくのかというトランス脂肪酸の体内動態に関する基礎的な知見もほとんどない。さらに、食品に含まれるトランス脂肪酸には様々な異性体が存在する。これら異性体のうち、特に食品中に多く含まれるものは、炭素数 18、二重結合数 1 のもの (*trans*-C18:1) であり、食品中のトランス脂肪酸の 90% 以上を占める。この構造体は二重結合位置が異なる 13 種類の異性体 (*trans*-4 ~ *trans*-16-C18:1) で構成されている (図 1)。これまで、これら 13 種類のトランス脂肪酸異性体について、それぞれの体内動態を精査した研究は存在せず、心疾患の原因となるトランス脂肪酸異性体の構造も特定されていない。

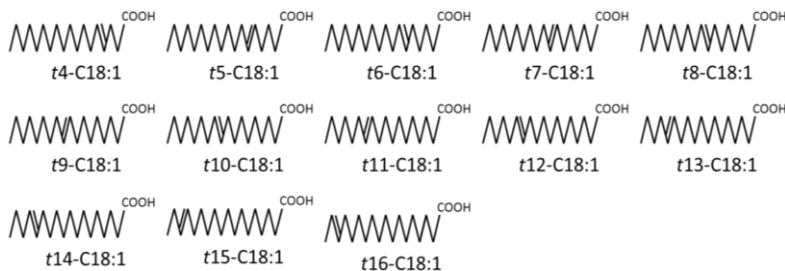


図 1 食品中に多く含まれる 13 種類の *trans*-C18:1 異性体 (*trans*-4 ~ *trans*-16-C18:1)

2. 研究の目的

そこで本研究では、食品に含まれる主要なトランス脂肪酸異性体と心疾患の関係性を明らかにする第一歩として、トランス脂肪酸異性体の体燃焼性を精査することを目的とした。

本研究課題でははじめに、安定同位体 ( $^{13}\text{C}$ ) にてラベル化した 13 種類の *trans*-C18:1 異性体 (*trans*-4 ~ *trans*-16-C18:1) の合成を行った。例えば、図 2 に記したエライジン酸 (トランス脂肪酸の一つ) は、カルボキシル末端に  $^{13}\text{C}$  が結合しているため、これがマウス体内で燃焼されると、呼気ガス中に  $^{13}\text{C}$  でラベル化された二酸化炭素 ( $^{13}\text{CO}_2$ ) が発生する。 $^{13}\text{CO}_2$  の発生量を、安定同位体比質量分析計 (IR-MS) を用いて測定することにより、安定同位体ラベル化トランス脂肪酸異性体の体内燃焼性を精査することができる。この仕組みを利用して、13 種類の安定同位体ラベル化 *trans*-C18:1 異性体 (*trans*-4 ~ *trans*-16-C18:1) の体燃焼性を比較・検討した。

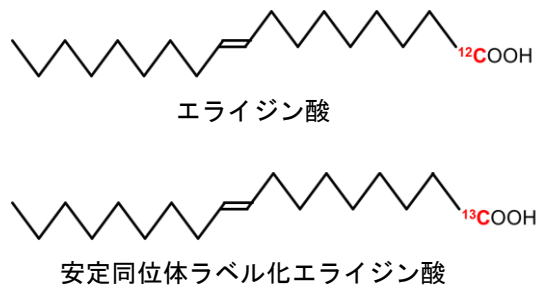


図 2 安定同位体ラベル化脂肪酸の構造

3. 研究の方法

(1) 安定同位体ラベル化トランス脂肪酸異性体の合成

13 種類の安定同位体ラベル化 *trans*-C18:1 異性体は、プロモカルボン酸 ( $\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ) とアルデヒド ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CHO}$ ) のカップリング反応で、二重結合位置を決めた。最終的に、Grignard 反応でカルボキシル基に  $^{13}\text{C}$  を導入する方法で合成した (図 3)。

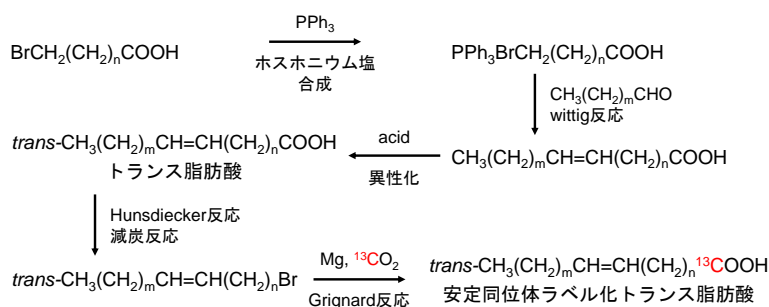


図 3 安定同位体ラベル化脂肪酸の合成経路

## (2) マウス呼気による体燃焼性の分析

13種類の安定同位体ラベル化 *trans*-C18:1 異性体 (*trans*-4~*trans*-16-C18:1)、または、コントロールとして安定同位体ラベル化オレイン酸 (*cis*-9-C18:1) を乳化し、これを8週齢 ICR マウス (♂) へ強制経口投与 (10.0 mL/kg body) した (n=5)。投与後、15、30、45、60、75、90、105、120、240 分に呼気採取用チャンバーの中でマウス呼気を採取し、<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 発生量を IR-MS で測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 安定同位体ラベル化トランス脂肪酸異性体の合成

本研究に必要な13種類の *trans*-C18:1 異性体 (*trans*-4~*trans*-16-C18:1) および *cis*-9-C18:1 の安定同位体ラベル化物を100 mg 以上確保することができた。

### (2) マウス呼気による体燃焼性の分析

13種類の安定同位体ラベル化 *trans*-C18:1 異性体 (*trans*-4~*trans*-16-C18:1)、または、コントロールとして安定同位体ラベル化 *cis*-9-C18:1 をマウスに強制経口投与し、呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 発生量を測定した。図4に *trans*-C18:1 異性体および *cis*-9-C18:1 投与群の呼気ガス中の $\Delta^{13}\text{C}$  量 (%) の経時変化を示した。各 *trans*-C18:1 異性体投与群において、投与後60~90分で $\Delta^{13}\text{C}$  (%) のピークが見られた。これは、*cis*-C18:1 と同様の傾向を示した。

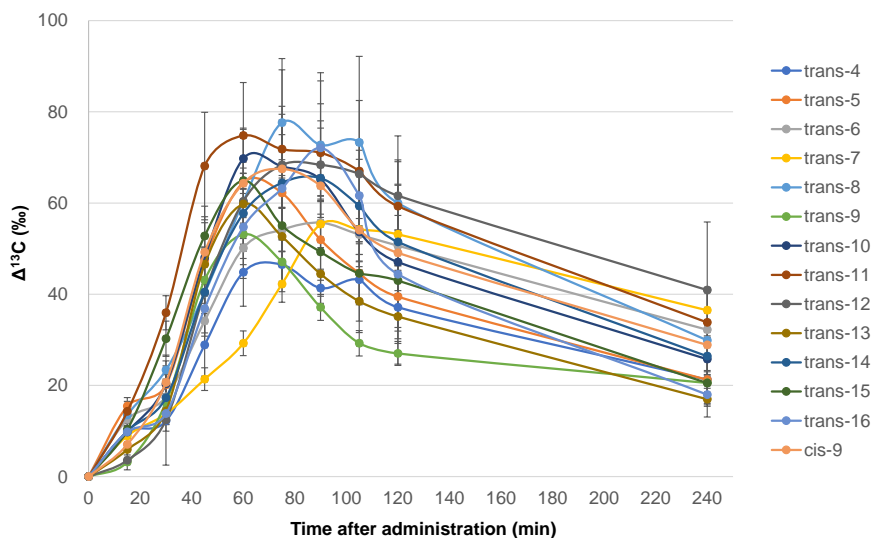


図4 安定同位体ラベル化脂肪酸の $\Delta^{13}\text{C}$ の経時変化

各脂肪酸間で、多重比較検定を行ったところ、投与後30分において、*trans*-11は、*trans*-4、*trans*-7、*trans*-12、*trans*-13、*trans*-16との間に有意差が見られた(図5)。さらに、投与後45分においても同様の有意差を確認した。これより、*trans*-11-C18:1は、他の*trans*-C18:1異性体よりも早く燃焼することが判明された。これらの結果より、*trans*-C18:1異性体の体燃焼性は、*trans*型二重結合の位置に影響を受けることが示唆された。

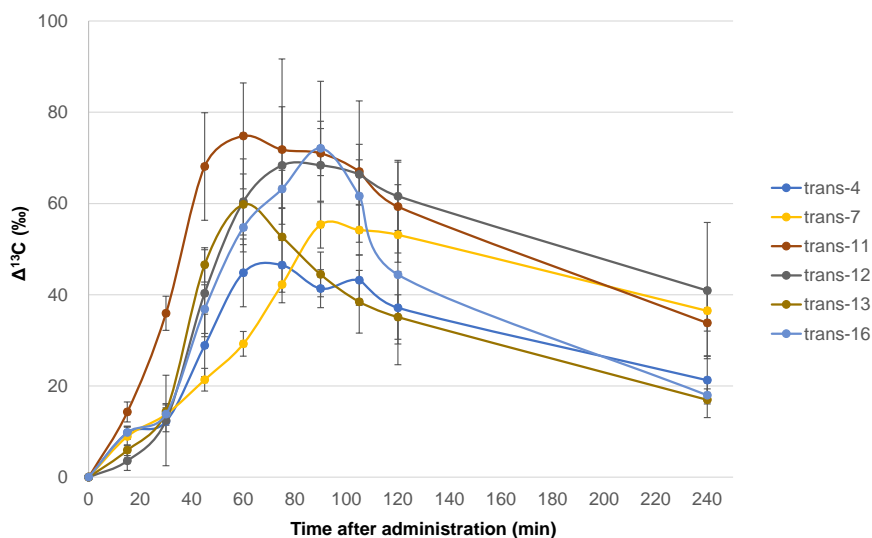


図5 有意差が見られた安定同位体ラベル化脂肪酸の $\Delta^{13}\text{C}$ 値

さらに、図4の各脂肪酸の $\Delta^{13}\text{C}$ の曲線下面積を図6に示した。各脂肪酸間で多重比較検定を行ったところ、有意差は認められなかった。しかしながら、*trans*-9-C18:1 および *trans*-13-C18:1 は、他の *trans*-C18:1 異性体と比べ燃焼量が低い傾向が見られた。肝臓中のミトコンドリアにおける脂肪酸燃焼性を精査した過去の研究 (Lawson, et al., 1981) では、二重結合が奇数位にある脂肪酸は、偶数位にあるものよりも燃焼が遅いと報告している。以上の結果より、奇数位に *trans* 型二重結合がある *trans*-C18:1 は、偶数位にあるものよりも燃焼量が低い可能性が示唆された。また、すべての *trans*-C18:1 異性体は、*cis*-C18:1 と比較して、燃焼速度や総燃焼量に有意差が認められなかったことから、トランス脂肪酸はオレイン酸と同様の体燃焼性を持つことが判明した。

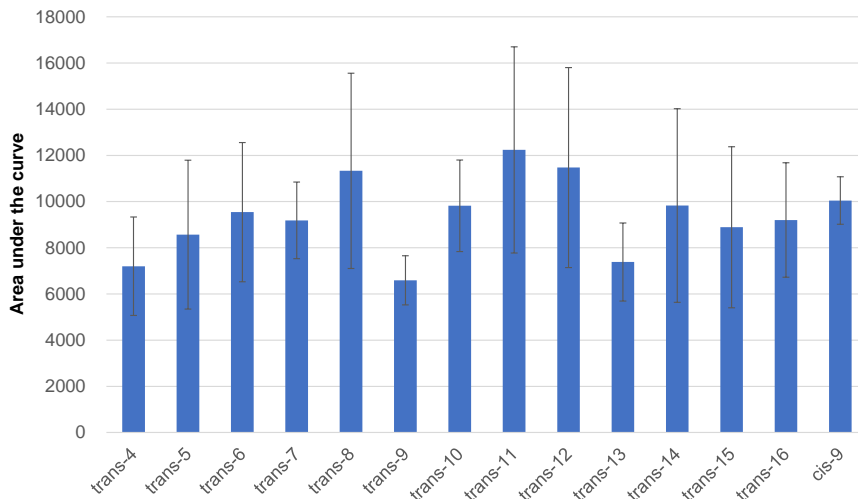


図6 安定同位体ラベル化脂肪酸の総燃焼量

本研究結果により、トランス脂肪酸異性体の体燃焼性を明らかにすることができた。今後は、トランス脂肪酸異性体の体内動態をイメージング質量分析計にて精査する予定である。

本研究によって、トランス脂肪酸異性体の体内動態を明らかにできれば、ヒトの健康に悪影響を及ぼすトランス脂肪酸を特定する糸口になると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|