

# 「研究内容」

研究課題名	トランス脂肪酸による動脈硬化性疾患の発生機序の解明と健康影響評価手法の確立
主任研究者	平田 健一 (神戸大学大学院医学研究科)
研究成果概要	人工的脂肪酸であるトランス脂肪酸は、心血管イベントを高めるとして、欧米では食品に表示義務があり、摂取が厳しく制限されている。しかし、本邦においては、含有量表示が義務化されていない。今研究において、冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患患者の血清中トランス脂肪酸濃度を測定し、59歳以下の比較的若年の冠動脈疾患患者は血清中トランス脂肪酸濃度が高いことを確認した。日本人でもトランス脂肪酸摂取過多は、冠動脈疾患リスクとなることを初めて報告し、食品へのトランス脂肪酸量表示義務の必要性を、我々のデータは支持する。また、動物モデルにおいて、トランス脂肪酸が、冠動脈疾患を発症させる機序も解明した。
研究課題名	食品中ナノ材料の腸管吸収及び体内動態の特性を利用したリスク評価手法の開発
主任研究者	堤 康央 (大阪大学大学院薬学研究科)
研究成果概要	近年、1次粒子径が100 nm以下のナノ材料 (NM) や、10 nm以下のサブナノ材料 (sNM) の開発が進み、既に機能性食品等に利用されているものの、リスク評価に必須である暴露実態情報は国内外を問わず皆無である。そこで本研究では、種々NM・sNMを用い、経口投与後の動態 (暴露実態) を定性的・定量的に解析できる手法を確立したうえで、経口投与後の動態情報を収集した。その結果、NMは、100nm以上のサブミクロン素材 (従来素材) とは異なり、腸管吸収性を示すこと、一方でその吸収量は、経口暴露実態を考慮すると、急性毒性が懸念されるほどには多くないことを見出した。一方でsNMは、NMあるいは分子状の同一素材に比べ、腸管吸収性や血中・組織移行性が高く、今後、リスク解析の必要性の是非を追求することが、食品健康影響評価における最重要課題と考えられた。以上、本研究は、食品中NM・sNMのリスク評価の必要性に関する科学的根拠を提供することで、科学的根拠に基づいた食の安全性確保に資するものである。

研究課題名	フタル酸エステル(DEHP)の生殖・次世代影響の健康リスク評価に関する研究
主任研究者	那須 民江 (中部大学生命健康科学部)
研究成果概要	<p>フタル酸ジ2-エチルヘキシル(DEHP)のマウス胎生期・授乳期曝露の次世代影響を検討した。</p> <p>妊娠したSv/129野生型、ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体(PPAR) <math>\alpha</math>-欠損およびヒトPPAR <math>\alpha</math> (hPPAR <math>\alpha</math>) マウスに 0, 0.01, 0.05 または 0.1% DEHPを胎仔期・授乳期曝露した。離乳後マウスを2群に分け、市販の固形飼料と高脂肪食を8週間与え、11週齢目に解剖した。</p> <p>胎生期・新生仔期の影響については、DEHPは野生型とhPPAR <math>\alpha</math> マウスの胎仔とPND2仔の生存仔数を減少させ、胚吸収数を増加させた。</p> <p>離乳後の影響については、0.05% DEHP曝露は離乳後の野生型とhPPAR <math>\alpha</math> マウスの摂餌量を増加させた。高脂肪食群では観察されなかった。DEHPはPPAR <math>\alpha</math> 依存的にPND2とPND21の仔血漿のレプチン濃度を減少させた。この減少が、離乳後の摂餌量増加に関連したのであろう。離乳期マウスの精巣にはPPAR <math>\alpha</math> 遺伝子に関わらず、DEHP曝露によるアポトーシスの増加等の精巣毒性が観察された。</p> <p>成熟期の影響については、0.05% DEHPは、野生型11週齢マウスの血漿テストステロンを減少させた。一方、精巣セルトリ細胞の空胞変性数を高脂肪食を摂取させた場合に増加させた。0.05% DEHP曝露はPPAR <math>\alpha</math> 欠損マウスの肝臓TG濃度を上昇させた。</p> <p>親マウスへの影響については、野生型妊娠マウスのDEHP曝露は血漿TGのみならず4種の脂肪酸濃度を減少させたが、胎仔やPND2仔の肝臓の脂肪酸には影響を与えなかった。DEHPは親マウスの精巣や卵巣には影響を与えなかった。</p> <p>DEHP代謝の種差・個体差については、リパーゼの活性はヒトの方がマウスより低かった。ヒトのUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性値と、アルデヒド脱水素酵素活性値(2-エチルヘキサノールを基質)はマウスのそれぞれ1/6と1/2であった。一方、ヒトのアルコール脱水素酵素活性値(2-エチルヘキサノールを基質)はマウスの2倍であった。ヒトとマウスの間にDEHP代謝経路の違いが観察された。ヒトの4種のDEHP代謝酵素活性の個体差は10から26倍あった。総合すると、ヒトとマウスの間のDEHP代謝の種差は活性の大きさのみならず代謝経路も違うので、マウスの実験結果をヒトに外挿する場合の不確実係数は10を使用した方が無難であろう。個体差は種差より大きい可能性がある。</p>

研究課題名	胎児移行性における種差を反映したヒト胎児毒性リスク評価手法の開発
主任研究者	登美 齊俊 (慶應義塾大学薬学部)
研究成果概要	<p>化学物質暴露による胎児毒性の評価にはラットが汎用されている。しかし、ラット・ヒト間の胎盤関門透過性には種差が存在するため、ラットデータを用いたヒト胎児毒性予測の精度は低い。本研究では、胎盤透過性における種差を明らかにすることでヒト胎盤透過性予測手法を構築することを目的とした。まず、動脈内単回投与および血管灌流を用いた胎盤透過性評価手法を構築し、化学物質の胎盤透過性を評価した。その結果、化学物質の胎盤透過性は脂溶性の増加に伴って上昇する傾向が示された。ただし、いくつかの水溶性化学物質の胎盤透過性はトランスporter介在性の胎盤透過機構の存在により非常に高く、一方、MDR1やBCRPなどABC排出トランスporterの基質となる脂溶性化学物質の胎児移行性は非常に低かった。ABC排出トランスporterがビスフェノールAなど基質の胎盤透過性に及ぼす影響は、ヒトと比較してラットにおいて大きい傾向が示され、これは胎児毒性の種差に影響する可能性がある。メチル水銀システイン抱合体とロイシンは共に胎盤関門刷子縁膜に発現するLATトランスporterの基質であるにもかかわらず、メチル水銀システイン抱合体の胎盤透過性はロイシンと比較して非常に低いことが示された。これは胎盤関門基底膜における透過機構の違いを反映している可能性がある。ベタインの胎児から母体方向の胎盤透過性は母体から胎児方向の透過性と比較して大きく、これは胎盤関門基底膜に発現するSNAT2を介した胎児からの取り込み機構によって説明できる。さらに、胎盤刷子縁膜(母体側細胞膜)および基底膜(胎児側細胞膜)ベシクルを胎盤絨毛組織から精製し、各細胞膜におけるトランスporterの発現量を定量した。ヒト胎盤関門にはGLUT1, ENT1, MCT1, ASCT2, TauT, OATP2B1, OAT4, MDR1, MRP1, およびMRP4といったトランスporterが発現し、その中でもASCT2, OATP2B1, OAT4, およびMRP1は主に基底膜に発現し、MDR1およびBCRPは主に刷子縁膜に発現していることが示された。以上の研究から、機能および分子レベルにおける胎盤透過性の評価技術手法を構築することができた。これら評価技術は化学物質の胎盤透過性における種差を理解する上で重要な役割を果たすことができる。</p>

# ～発表者の紹介～



平田 健一（ひらた けんいち）

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野 教授

1984年 3月 神戸大学医学部卒業。

1992年 3月 神戸大学大学院医学研究科修了。

1996年 9月～1999年6月 米国Vanderbilt大学、Stanford大学研究員。講師、准教授を経て 2007年 7月 神戸大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授（現職）。日本循環器学会（理事）、日本動脈硬化学会（理事）



堤 康央（つつみ やすお）

大阪大学大学院薬学研究科 教授/薬学研究科長・薬学部長

1994年大阪大学薬学研究科応用薬学専攻博士課程 中退（1997年薬学博士）、1994年大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野 助手、

2004年国立医薬品食品衛生研究所大阪支所医薬基盤研究施設基盤研究第二プロジェクトチーム 副プロジェクト長、

2005年独立行政法人医薬基盤研究所創薬プロテオミクスプロジェクト プロジェクトリーダー、

2008年大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 教授（現職）、

2012年大阪大学薬学研究科 研究科長・大阪大学薬学部 薬学部長（現職）



那須 民江（なす たみえ）

中部大学生命健康科学部 客員教授

1971年信州大学理学部卒業、1971年4月信州大学医学部衛生学講座助手、1982年10月医学博士（信州大学）、1982年12月信州大学医学部衛生学講座講師、1983年9月より6ヶ月大阪大学蛋白研究所内地留学、1988年9月より4ヶ月文部科学省在外研究員として、1989年7月より3ヶ月FIOH研究所奨学金で、1992年5月より5ヶ月日本学術振興会海外派遣事業で、Finnish Institute of Occupational Healthに留学、2001年6月信州大学医学部衛生学講座助教授、2002年1月名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学教授、2006年4月より3年間日本学術振興会学術システム研究センター研究員兼務、2011年10月より日本学術会議会員、2012年4月名古屋大学名誉教授、中部大学客員教授



登美 斉俊（とみ まさとし）

慶應義塾大学薬学部薬剤学講座 准教授

東北大学大学院薬学研究科博士後期課程中退。

2001年富山医科薬科大学（現 富山大学）薬学部助手。

2004年東北大学にて博士（薬学）。

2006年カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 医学部博士研究員。

2009年に慶應義塾大学薬学部にて専任講師として赴任し、2011年から現職。

研究領域は薬物動態学、特に胎盤関門を介した物質透過制御機構に関する研究。日本薬剤学会評議員、日本薬物動態学会評議員。