

生体・食品における脂質分子のレドックス制御とその意義



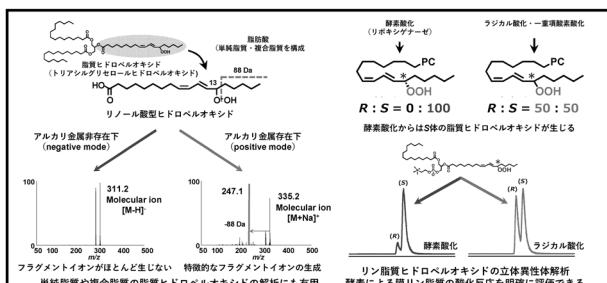
東北大学大学院農学研究科 伊藤 隼哉

はじめに

脂質は生体では生体膜の構成因子やシグナル伝達物質、エネルギーの貯蔵などの生理機能において、食品では食味や香り、物性や栄養素としてそれぞれ重要な役割を担っている。これらの脂質分子は何らかの酸化原因（ラジカル、一重項酸素、酵素など）によって酸化され、酸素が結合することでヒドロペルオキシ基（-OOH基）を有する脂質ヒドロペルオキシドとなる。脂質ヒドロペルオキシドは生体では疾患や老化の発症や進行、食品では食味の低下や栄養素の減衰、不快臭の原因になると考えられており、これらを予防するために脂質ヒドロペルオキシドの生成を制御すること、すなわちレドックス制御は様々な研究領域において極めて重要な課題である。本研究では、主に質量分析を活用した分析技術を基盤に、生体・食品における脂質分子のレドックス制御機構やその意義の解明に取り組んできており、その概要を下記に示す。

1. 脂質の酸化一次生成物である脂質ヒドロペルオキシドの高感度・高選択的な質量分析法の構築

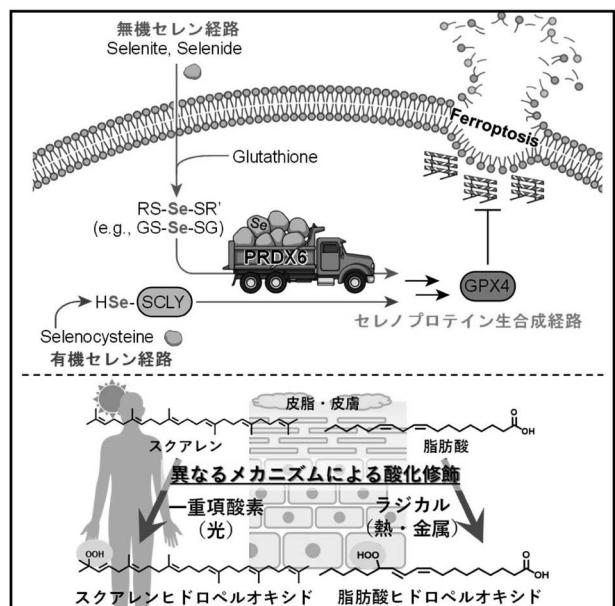
脂質ヒドロペルオキシドは、ヒドロペルオキシ基の結合位置や立体構造が異なる異性体が存在し、重要な点として、それぞれの酸化機構ごとに特徴的な異性体が生じる。したがって、ヒドロペルオキシ基近傍の詳細な構造情報を解析できれば、脂質の酸化原因の特定が可能である。この特定に向け、私達の研究グループでは、リン脂質ヒドロペルオキシドの異性体解析に有用な質量分析法を構築した[1]。筆者は、本法をトリアシルグリセロールなどの単純脂質やリン脂質などの複合脂質の構成因子である脂肪酸に応用し、ラジカル酸化や一重項酸素酸化を見極めるために、脂肪酸ヒドロペルオキシドの幾何・位置異性体を高感度・高選択的に解析可能なアルカリ金属イオンを用いた質量分析法を構築した[2]。さらに、生体や食品における酸化酵素であるリポキシゲナーゼによる膜リン脂質の酸化反応を評価するために、キラルカラムと質量分析を組み合わせて、リン脂質ヒドロペルオキシドの立体異性体（RS異性体）の解析方法を構築し、生体や食品の酵素酸化の評価を可能とした[3]。これらの分析技術を基盤として、生体や食品の酸化原因の解明を通して、レドックス制御機構の解明や効果的な予防法の構築を目指して研究を進めてきた。



2. 生体における脂質分子のレドックス制御機構の評価

生体における脂質酸化が関連する生命現象として、フェロトーシスが近年注目を集めている。フェロトーシスは脂質過酸化により発動する細胞死であり、ヒトの様々な疾患（がん、アルツハイマー病など）に関わり、創薬標的として世界的に注目されており、植物や原始生物を含め、生命体の進化過程で保存されてきた細胞死様式であると考えられている。そのため、生物はそれぞれのレドックス制御機構を構築し、生体内の脂質酸化に対抗しうる手段を備えている。例えば哺乳類では、酸化脂質を還元解毒するグルタチオンペルオキシダーゼ4（GPX4）がフェロトーシスの主要な調節因子を担っている。GPX4は、微量必須金属セレンを反応性の高いセレノシステインの形として活性部位として利用することで、脂質ヒドロペルオキシドの還元解毒作用を発揮する。筆者は、細胞内セレンのキャリアタンパク質であり、GPX4の発見を調節するタンパク質としてPRDX6を同定し[4]、また、GPX4の汎用性の高い評価系を開発した[5]。さらに、GPX4非依存性の制御機構として、緑黄色野菜や特定の細菌により生産され、ヒトにおいてはビタミンとして重要な機能性成分であるビタミンKもまた、フェロトーシスを強力に防ぐ作用を有することを見出した[6]。

さらに、ヒト皮脂を構成する脂質の酸化にも着目して研究を進めてきた。皮脂の主要成分であるスクアレンであり、スクアレンの酸化により生じるスクアレンヒドロペルオキシドは、ニキビやシワといった皮膚の状態、ひいては皮膚疾患につながると考えられている。この制御に向けて、皮脂の酸化メカニズムを評価し、皮脂においては脂質の種類により酸化メカニズムが異なる（スクアレン：一重項酸素酸化、脂肪酸：ラジカル酸化）ことを明らかにした[7]。

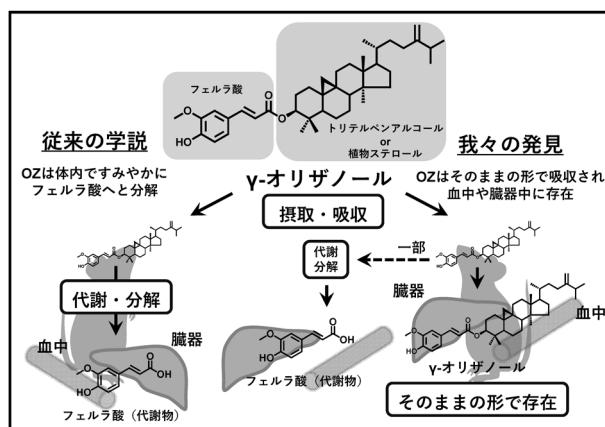


3. 食品の脂質分子の酸化メカニズムの評価と予防法の構築

食品でも同様に、脂質の酸化は食品劣化につながり、故に、食品中の脂質酸化を制御するために酸化のメカニズムを知ることは極めて重要である。筆者は上述の質量分析を用いた脂質ヒドロペルオキシド分析法をさらに高度化し、実際の食品における酸化メカニズムの評価を達成した。例えば店頭に並ぶ食用油は、保管中において光による一重項酸素酸化を受けていることを明らかにした[8]。さらに、脂質含量が少ない飲料（ウイスキー・ブランデー）においても、本法により極微量の脂質ヒドロペルオキシドを検出することに成功し、その酸化メカニズムの評価を達成した[9]。さらに、従来からの重要な課題である牛乳などの乳製品の光劣化の酸化メカニズムを明らかにしつつある。また、本法は食品のみならず化粧品といった化成品にも応用が可能であり、製品中の脂質を正確に捉えることで、酸化メカニズムの評価を可能としている。そして、明らかにした酸化メカニズムをもとに、より効果的な抗酸化成分の選択など、最適な酸化制御法の構築を目指している。

4. 生体・食品における脂質分子のレドックス制御に資する食品機能成分の探索と活用

脂質分子の酸化抑制・制御に資する抗酸化成分、特に食品機能性成分の研究を進める上で、摂取成分の吸収代謝の理解は極めて重要である。そのため、筆者は、質量分析をはじめとした種々の分析技術を基盤に、高感度・高選択性の分析手法を開発し、機能性成分の吸収と代謝機構の評価やその活性本体の解明に取り組んできた。その一例として、米に特徴的に含まれ、抗酸化をはじめとした様々な機能性を有する γ -オリザノールの機能性や吸収代謝機構を検証してきた。 γ -オリザノールの吸収代謝に関しては、摂取後に体内ですみやかにフェルラ酸へと分解されると考えられてきた。この従来の学説に対し、 γ -オリザノールがそのままの形で体内に吸収され、一部はそのままの形で血中や臓器中に存在することを明らかにした。加えて、米に特徴的であると考えられてきた γ -オリザノール分子種が大麦にも存在することを構造解析により証明し、 γ -オリザノールの生合成経路の解明につながる新たな知見を見出した[10]。



おわりに

このように、生体・食品のレドックス制御機構は多岐にわたっており、その制御は極めて緻密かつ厳密であることが明らかとなってきた。このような一見複雑に考えられるレドックス機構を、質量分析を中心とした分析技術を基盤で紐解くこと

で、さらなる理解の深化につながると期待できる。このような研究成果は脂質分子を中心とした様々な成分の解析にも有用であると考えられ、さらなる知見の獲得につながると考えられ、それらの研究成果を以て、今後も我が国および国際的な健康増進に貢献したいと考えている。

(引用文献)

- S. Kato, et al., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of human plasma 1-palmitoyl-2-hydroperoxyoctadecadienoyl-phosphatidylcholine isomers via promotion of sodium adduct formation. *Anal. Biochem.*, 471, 51-60 (2014)
- J. Ito, et al., Tandem mass spectrometry analysis of linoleic and arachidonic acid hydroperoxides via promotion of alkali metal adduct formation. *Anal. Chem.*, 87, 4980-4987 (2015)
- J. Ito, et al., Direct separation of the diastereomers of phosphatidylcholine hydroperoxide bearing 13-hydroperoxy-9Z,11E-octadecadienoic acid using chiral stationary phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1386, 53-61 (2015)
- J. Ito, et al., PRDX6 dictates ferroptosis sensitivity by directing cellular selenium utilization. *Mol. Cell*, 84, 4629-4644 (2024)
- T. Nakamura, and J. Ito, et al., A tangible method to assess native ferroptosis suppressor activity. *Cell Rep. Methods*, 100710 (2024)
- E. Mishima, et al., A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. *Nature*, 608, 778-783 (2022)
- A. Ishikawa et al., Linoleic acid and squalene are oxidized by discrete oxidation mechanisms in human sebum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1500, 112-121 (2021)
- J. Ito, et al., A novel chiral stationary phase LC-MS/MS method to evaluate oxidation mechanisms of edible oils. *Sci. Rep.*, 7, 10026 (2017)
- J. Ito, et al., Evaluation of lipid oxidation mechanisms in beverages and cosmetics via analysis of lipid hydroperoxide isomers. *Sci. Rep.*, 9, 7387 (2019)
- J. Ito, et al., Definitive evidence of the presence of 24-methylenecycloartanyl ferulate and 24-methylenecycloartanyl caffeate in barley. *Sci. Rep.*, 9, 12572 (2019)

謝 辞 本研究成果は、東北大学大学院農学研究科食品機能分析学（旧：機能分子解析学分野）およびドイツ・ヘルムホルツセンターミュンヘンで行われたものです。学生時代に本研究の端緒となる研究課題を与えて下さい、現在に至るまで常に手厚いご指導・激励を賜りました恩師であり、本奨励賞にご推薦くださいました仲川清隆先生（東北大学教授）に心より感謝申し上げます。学生時代より共に過ごし、ご指導・ご助言を賜りました加藤俊治先生（東北大学准教授）、乙木百合香先生（東北大学助教）、清水直紀先生（東北大学助教）に御礼申し上げます。また、様々な場面で多くのご助言やご協力を頂いております小倉由資先生（東京大学准教授）深く感謝申し上げます。留学先において、新しい価値観を経験させていただき、研究の厳しさや面白さをご教示下さいました、ヘルムホルツセンターミュンヘンの Prof. Marcus Conrad と三島英換先生の力強く温かなご指導に心から感謝申し上げます。本研究成果は、東北大学大学院農学研究科食品機能分析学分野の修了生・在学生を中心とした、多くの共同研究者の方々によって積み上げ、築き上げられた掛け替えのないものです。ご協力・ご支援くださいました皆様に心より御礼申し上げます。最後になりますが、日頃から温かいご支援をいただいております日本農芸化学会東北支部の先生方に厚く御礼を申し上げます。