

平成24年度 内閣府 食品安全委員会
食品健康影響評価技術研究



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

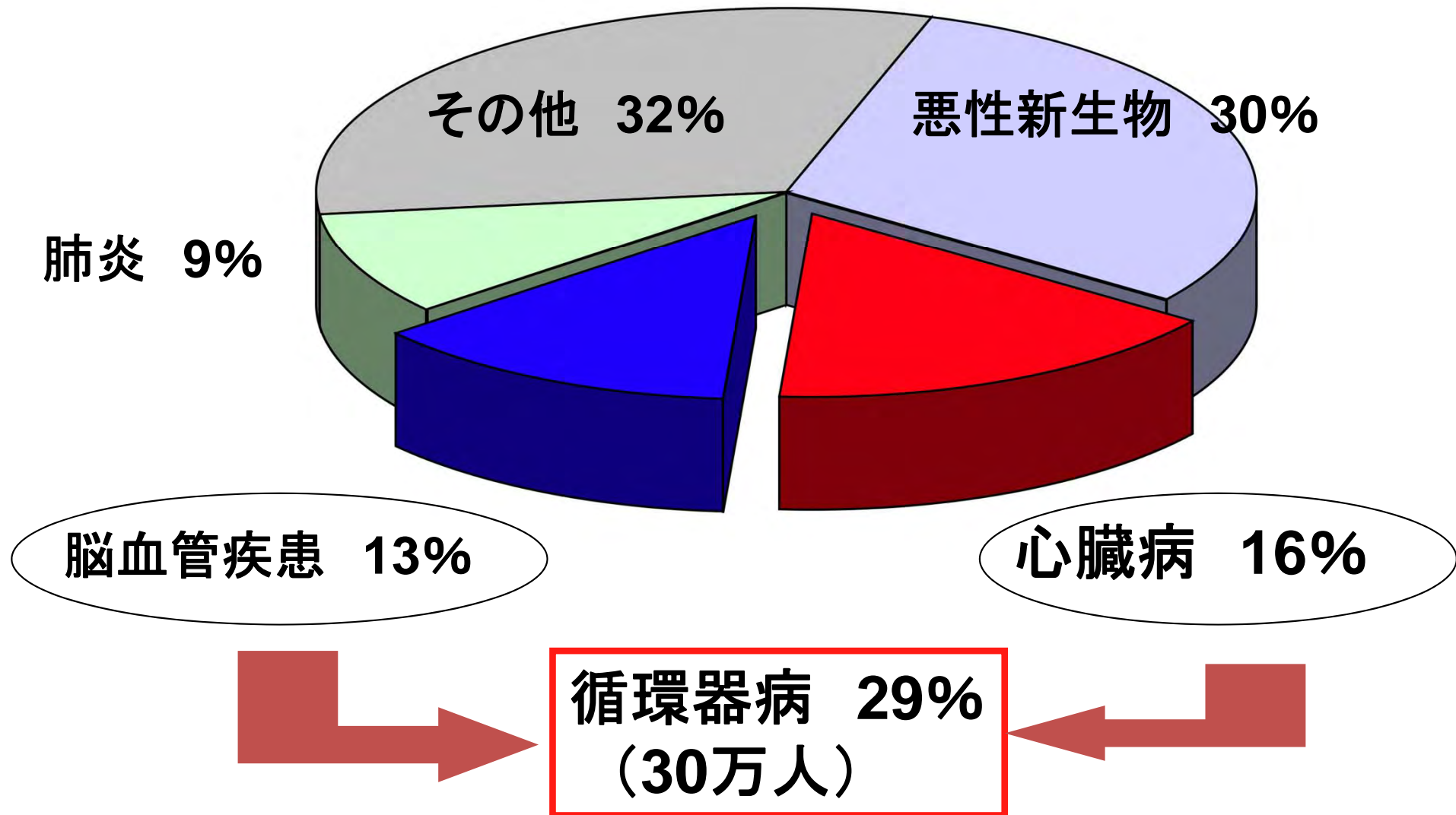


平田 健一

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



日本人の死因とその割合 (年間総死亡数 103万人)



日本人の“1/3”が動脈硬化を基盤とする疾患で死亡

急性冠症候群の病態

血管内皮傷害



動脈硬化進展



粥腫不安定化



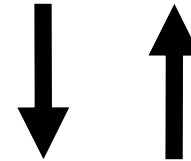
不安定粥腫の破綻



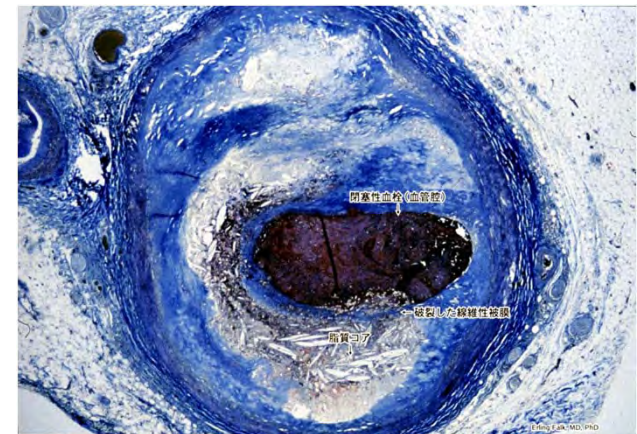
急性冠症候群 (ACS)

炎症、酸化ストレスが重要

慢性炎症



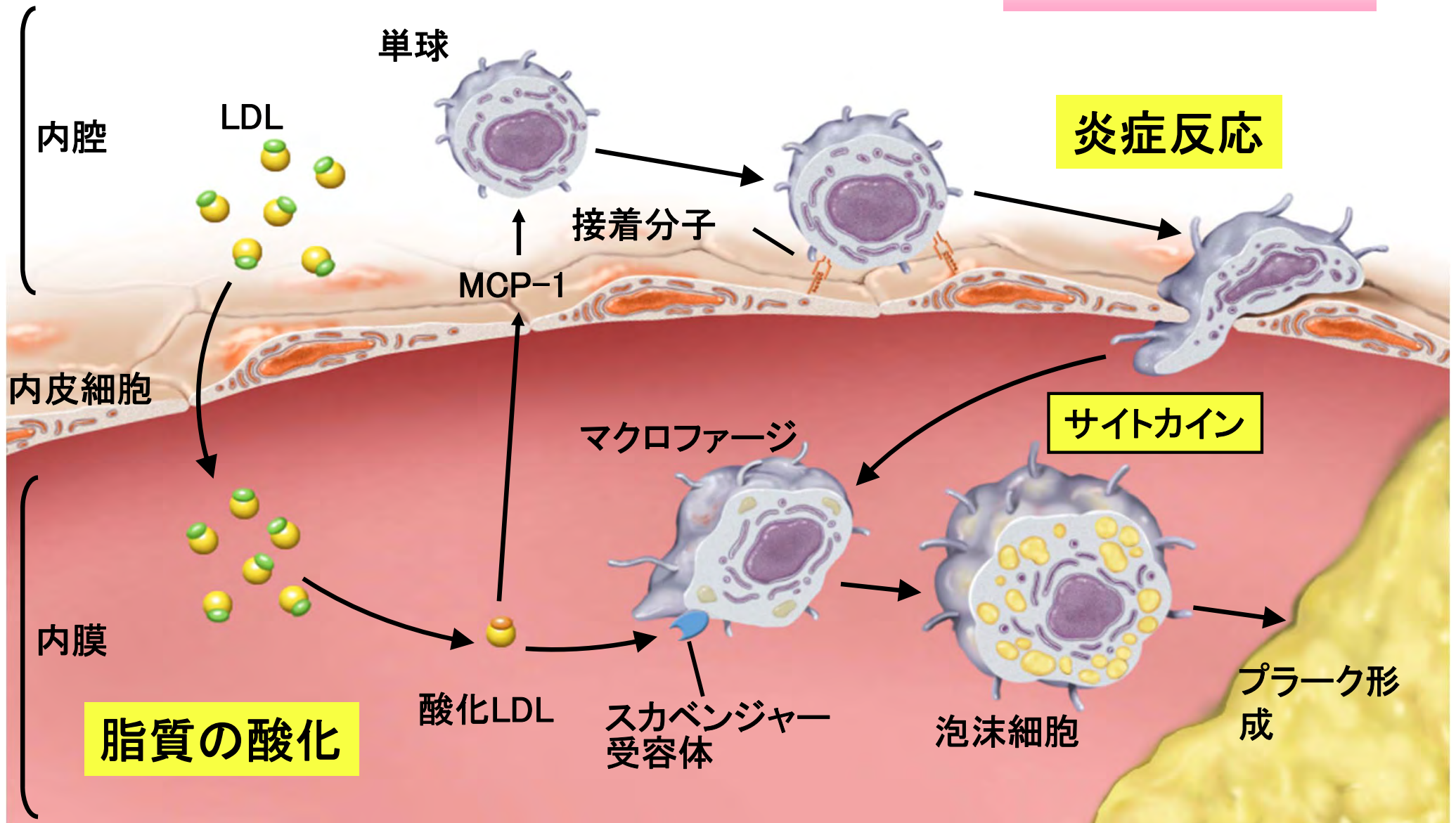
酸化ストレスの増大



動脈硬化形成のメカニズム

脂質代謝異常

血管内皮の障害

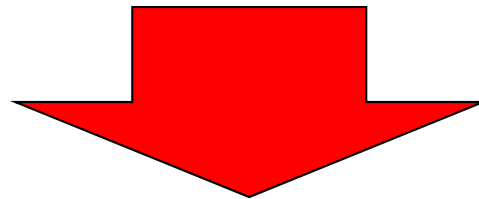


心血管イベントの抑制を目指して

Lower LDL-C is better
(LDL-Cは低い方がよい)

しかし、...

LDL-Cを下げるだけでは不十分



残余リスクの改善

中性脂肪の構造

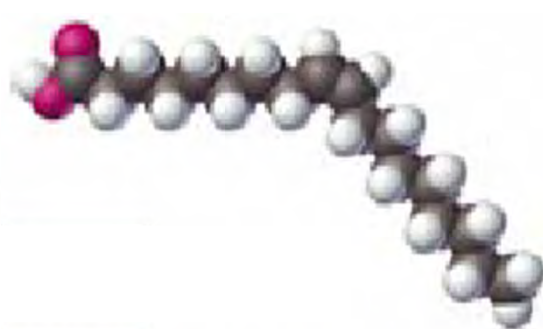
グリセロールに3つの脂肪酸が結合したものの



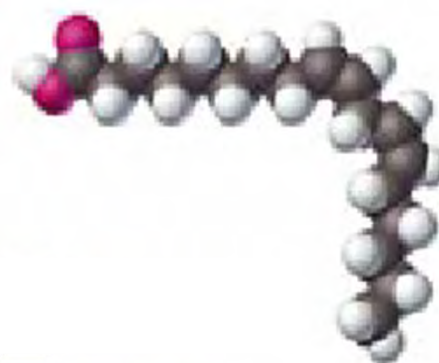
脂肪酸:長さ(炭素数)・二重結合の数と場所(不飽和度、位置異性体)



ステアリン酸
(18:0)



オレイン酸
(18:1)



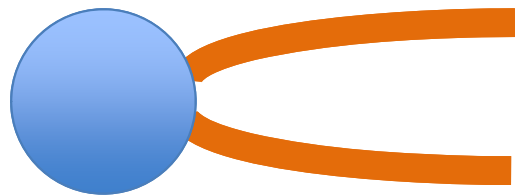
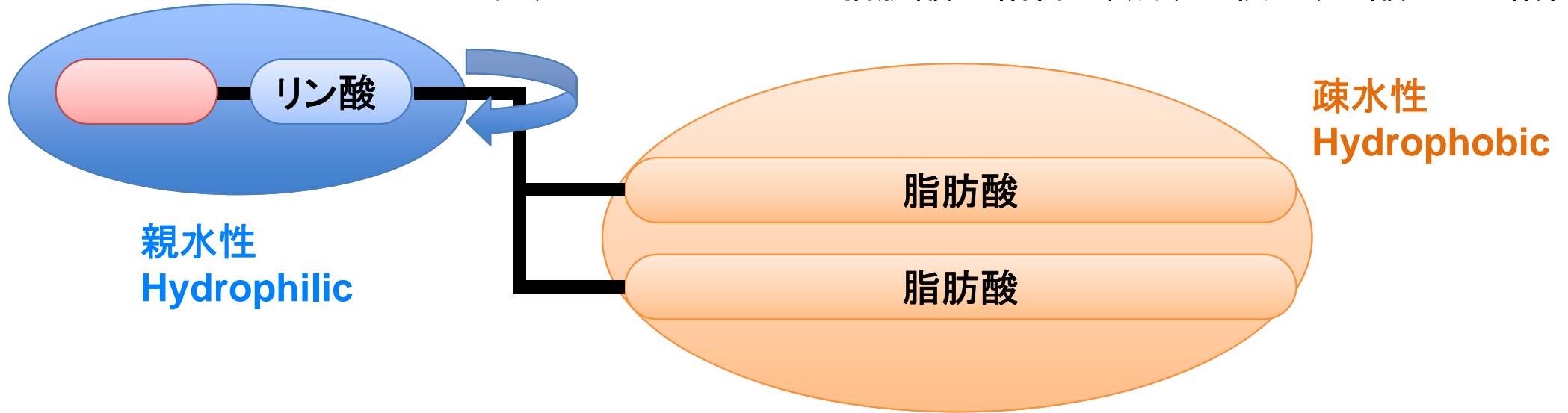
リノール酸
(18:2)



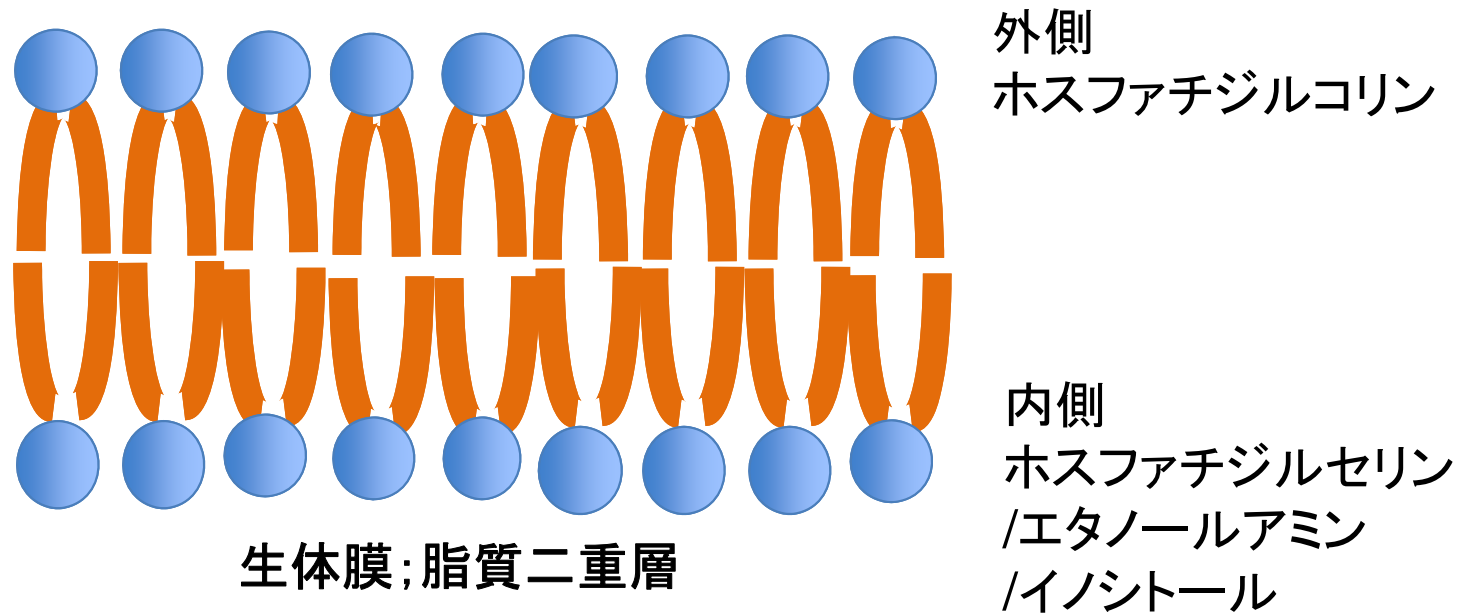
α -リノレン酸
(18:3)

リン脂質の構造

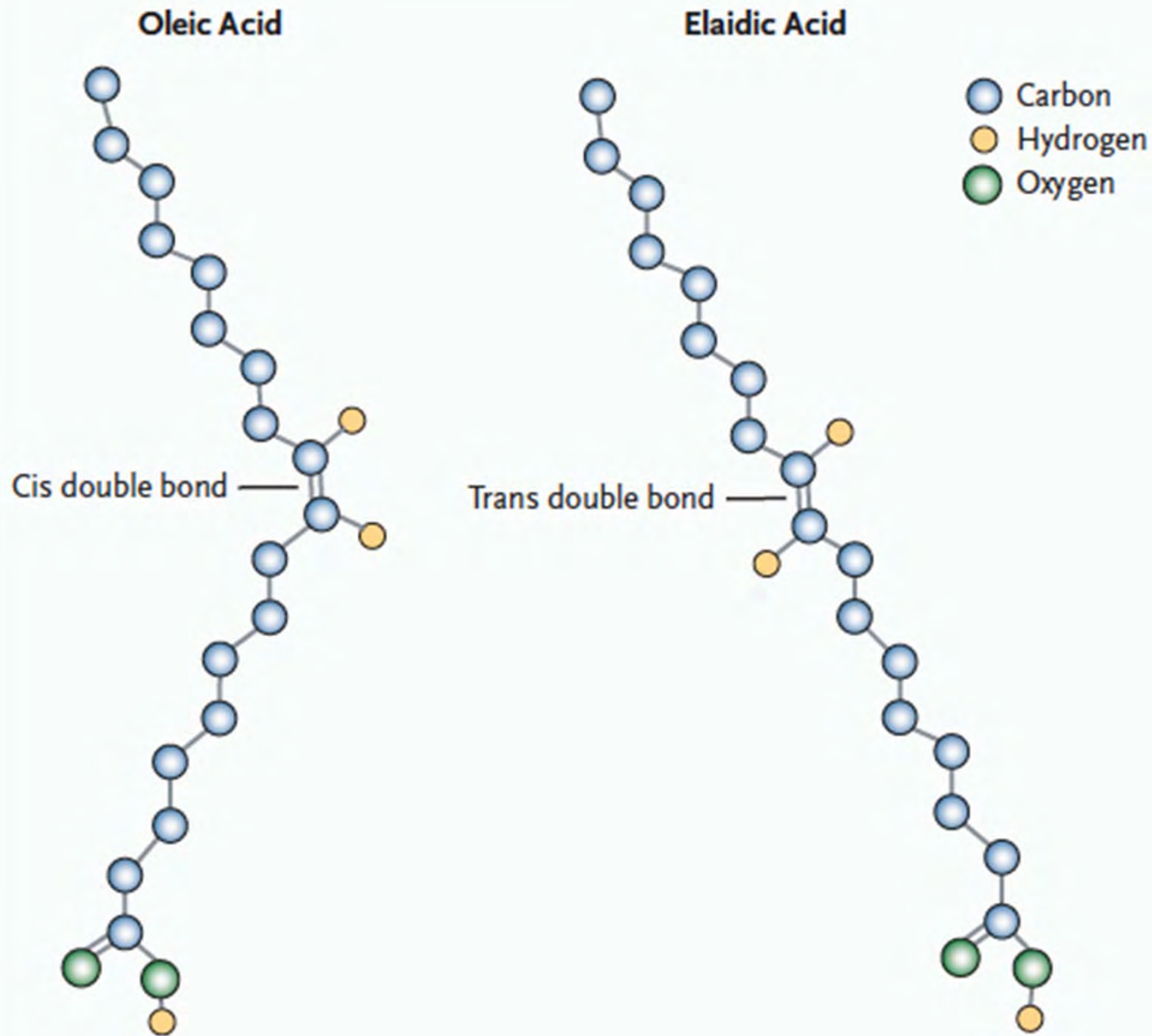
グリセロールに2つの脂肪酸が結合し、残りの枝にリン酸+ α が結合



リン脂質のモデル図



トランス脂肪酸とは？



1.人工的に産生される群
植物油は天然cis体では室温で液体。

↓
水素添加にて二重結合を人工的に切つて飽和脂肪酸の割合を増やし、室温で固体の植物油を得る(マーガリン、ショートニング)

いちど切れた部分が反対向きになってまた二重結合してしまう。

↓
トランス脂肪酸

2.自然界で産生される群
反芻動物の腸内細菌によって産生

欧米ではトランス脂肪酸は規制対象

- ・摂取上限量の設定 (WHO/FDA 勧告)
総エネルギー摂取量の1%未満に (2g未満に)
- ・加工食品への表示 (EU、オーストラリア)
表示義務 (アメリカ、カナダ、韓国)
総脂肪量、飽和脂肪酸量、トランス脂肪酸量
- ・トランス脂肪酸全廃を目指す政策
カリフォルニア州

平成18年 内閣府食品安全委員会

国内に流通している食品のトランス脂肪酸含有量
日本人1日あたりの平均的なトランス脂肪酸摂取量が
推計評価

日本人1日あたりの平均トランス脂肪酸摂取量 = **0.7g**
(摂取エネルギー換算で **0.3%**)

対比参考

アメリカ 5.8g(2.6%)

EU 1.2g(ギリシア) - 6.7g(アイスランド)

欧米や他の地域ではトランス脂肪酸は規制対象



Saturated Fat 1g	5%
<u>Trans Fat 0g</u>	
Polyunsaturated Fat 1.5g	
Monounsaturated Fat 2g	
Cholesterol 0mg	0%
Sodium 140mg	6%
Total Carbohydrate 9g	3%
Dietary Fiber less than 1g	1%
Sugars 1g	
Protein 1g	
Vitamin A 0% • Vitamin C 0%	
Calcium 0%	Iron 0%

欧米では2000年台前半の臨床研究・疫学研究の結果、**動脈硬化性疾患に対するリスク**と評価された。

- ・冠動脈疾患を増加させる
- ・LDLコレステロールを増加させる
- ・LDL粒子径が小さくなる(より悪玉となる)
- ・LDLが体内で代謝分解されにくくなる
- ・HDLコレステロールを減少させる
- ・HDLが体内で早く代謝分解される
- ・中性脂肪を増加させる
- ・全身の慢性炎症変化を亢進させる
- ・血管内皮機能が悪くなる
- ・インシュリン抵抗性

では、日本では?

研究の目的

- ・ 日本人のトランス脂肪酸摂取量と血中濃度を定量的に評価し、冠動脈疾患との関連性に関して検討する。
- ・ トランス脂肪酸が動脈硬化性疾患を増悪させる機序を明らかにする。

研究の概要

1. **トランス脂肪酸の動脈硬化性疾患（冠動脈疾患）へ与えるリスク評価（臨床研究）**
2. **トランス脂肪酸負荷の動脈硬化病変に与える影響の検討（疾患モデル動物を用いた研究）**

研究の概要

1. **トランス脂肪酸の動脈硬化性疾患（冠動脈疾患）へ与えるリスク評価（臨床研究）**
2. トランス脂肪酸負荷の動脈硬化病変に与える影響の検討（疾患モデル動物を用いた研究）

血清トランス脂肪酸濃度の分析



- ・ガスクロマトグラフ質量分析計を使用
- ・水素添加にて人工的に産生される主要なトランス脂肪酸

エライジン酸C18:1(9-*trans*)、リノエライジン酸C18:2(9,12-*trans*)を分析

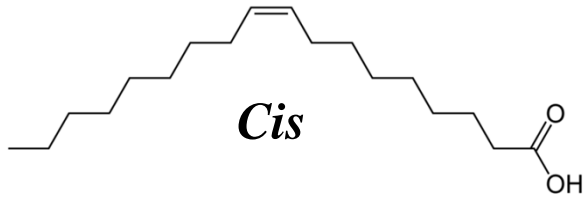
- ・質量分析総合センターにて

島津製作所

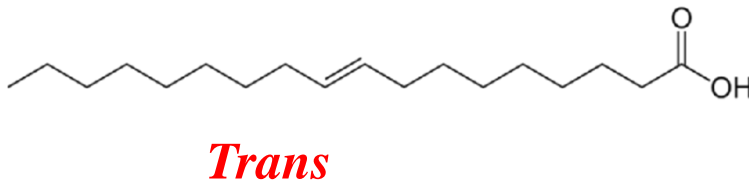
ガスクロマトグラフ質量分析計

C18H34O2

Oleic acid
(オレイン酸)

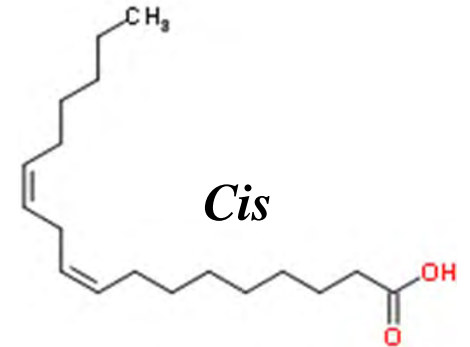


Elaidic acid
(エライジン酸)



C18H32O2

Linoleic acid
(リノール酸)



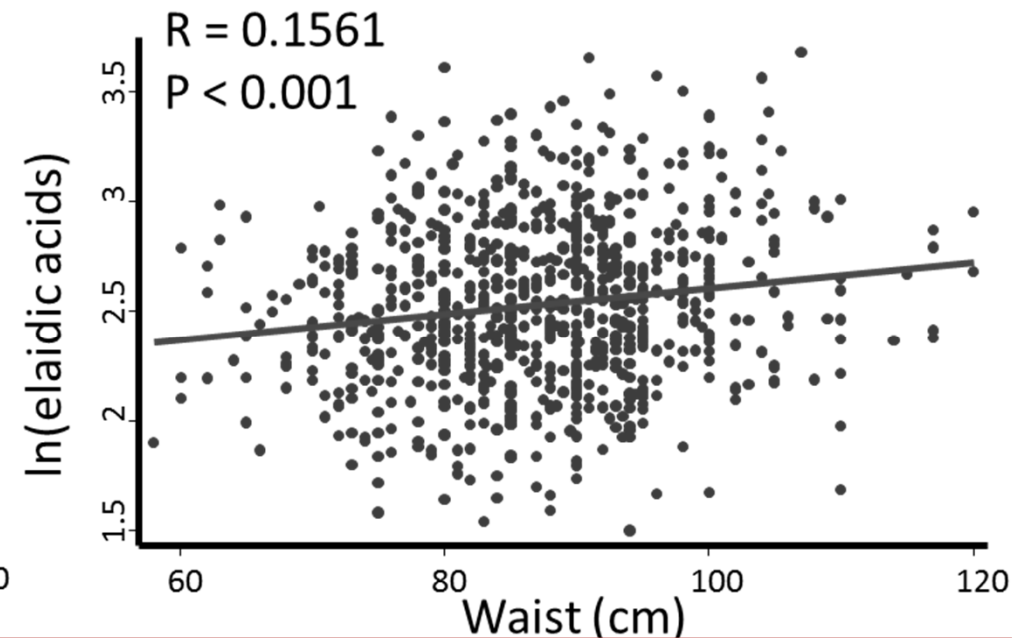
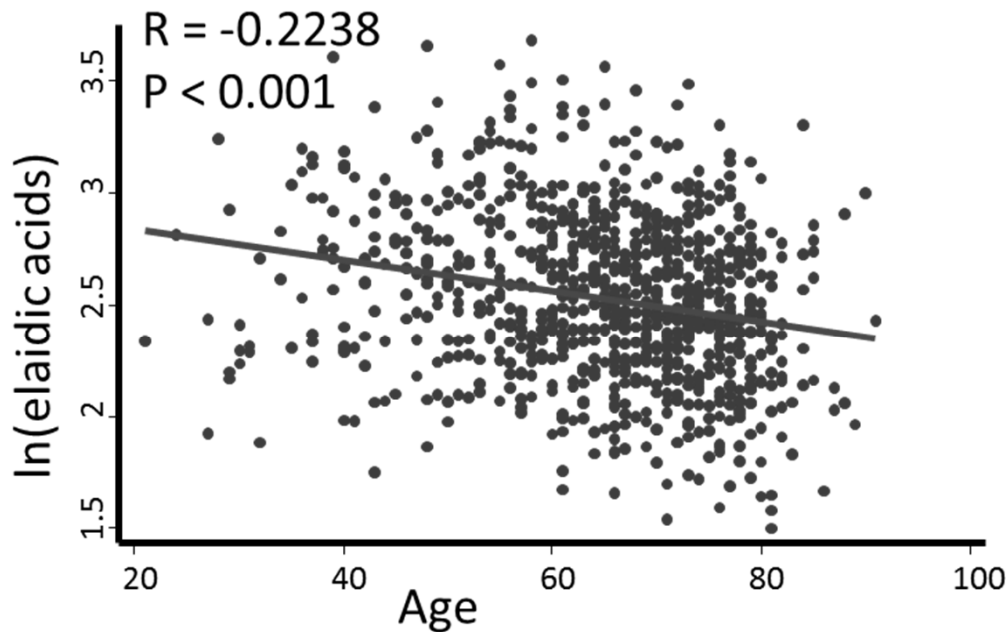
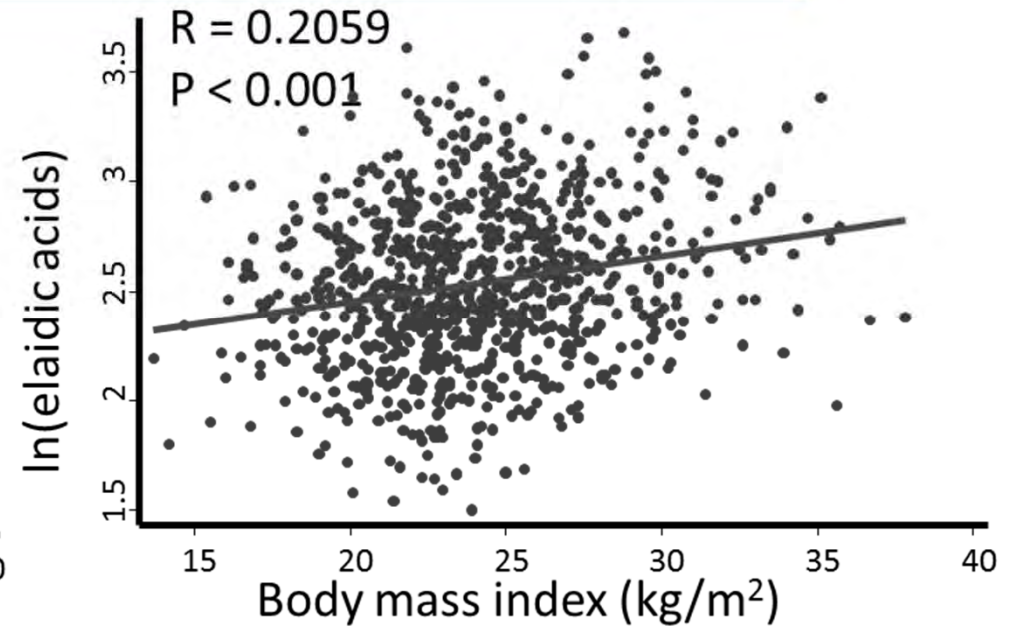
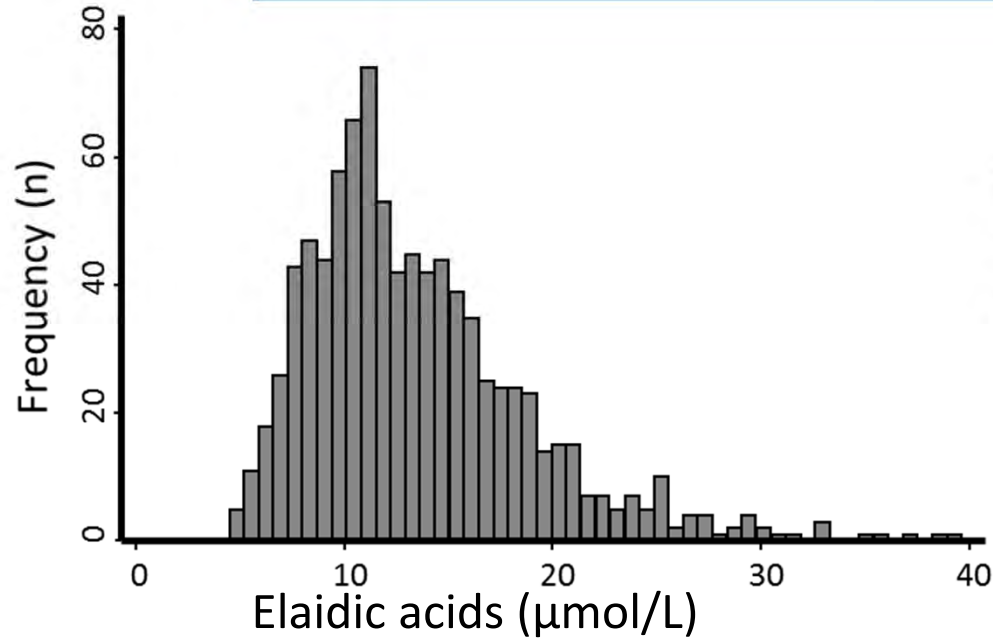
Linolelaidic acid
(リノエライジン酸)



患者サンプルを用いた臨床研究 (冠動脈疾患群でトランス脂肪酸血中濃度は上昇?)

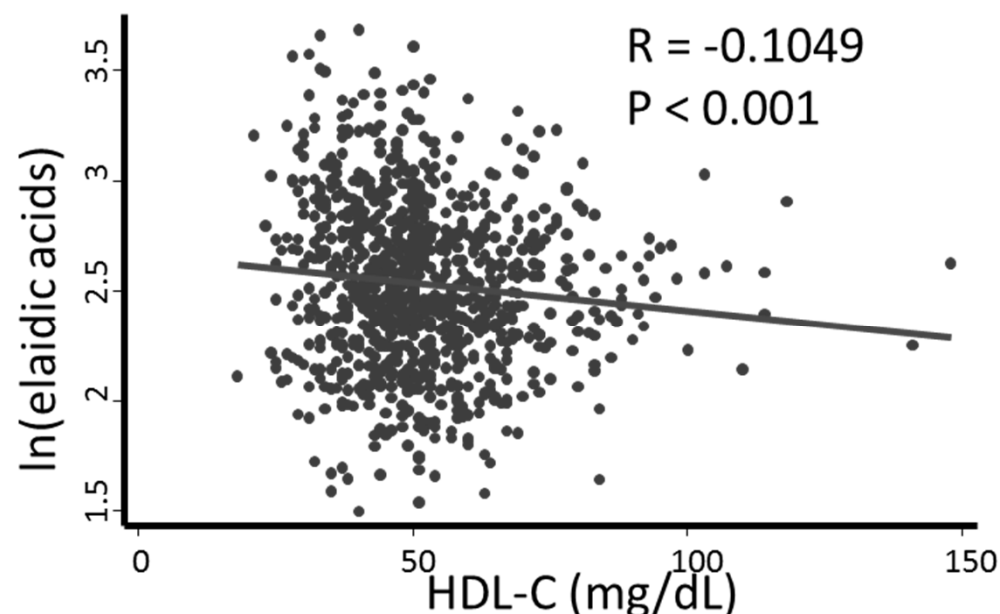
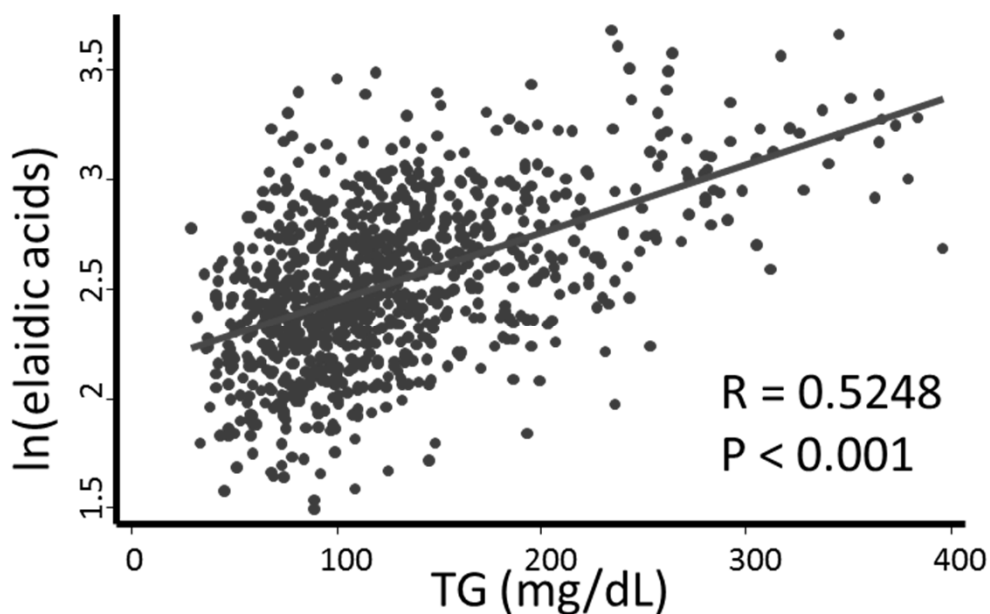
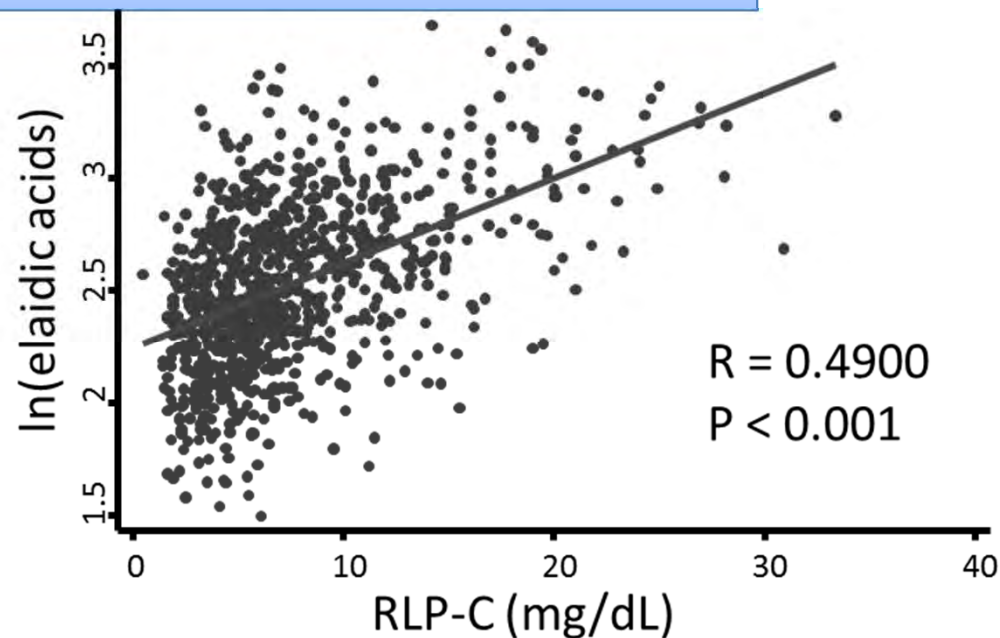
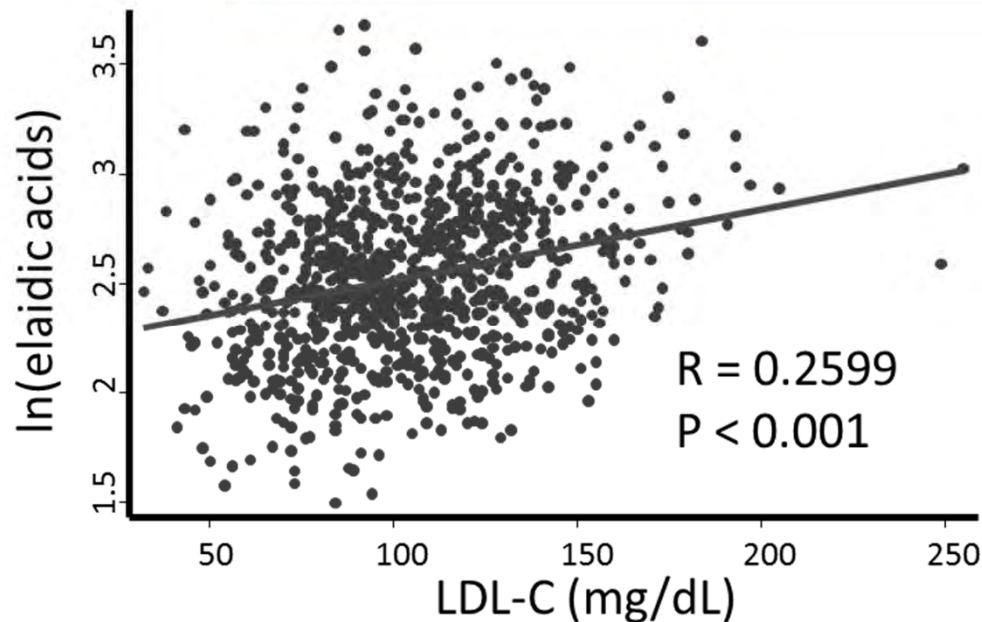
- 2008年7月から、2012年3月まで。
- 神戸大学附属病院 循環器内科
入院症例 合計:902人
- 男性:624人、女性:278人

患者サンプルを用いた臨床研究結果



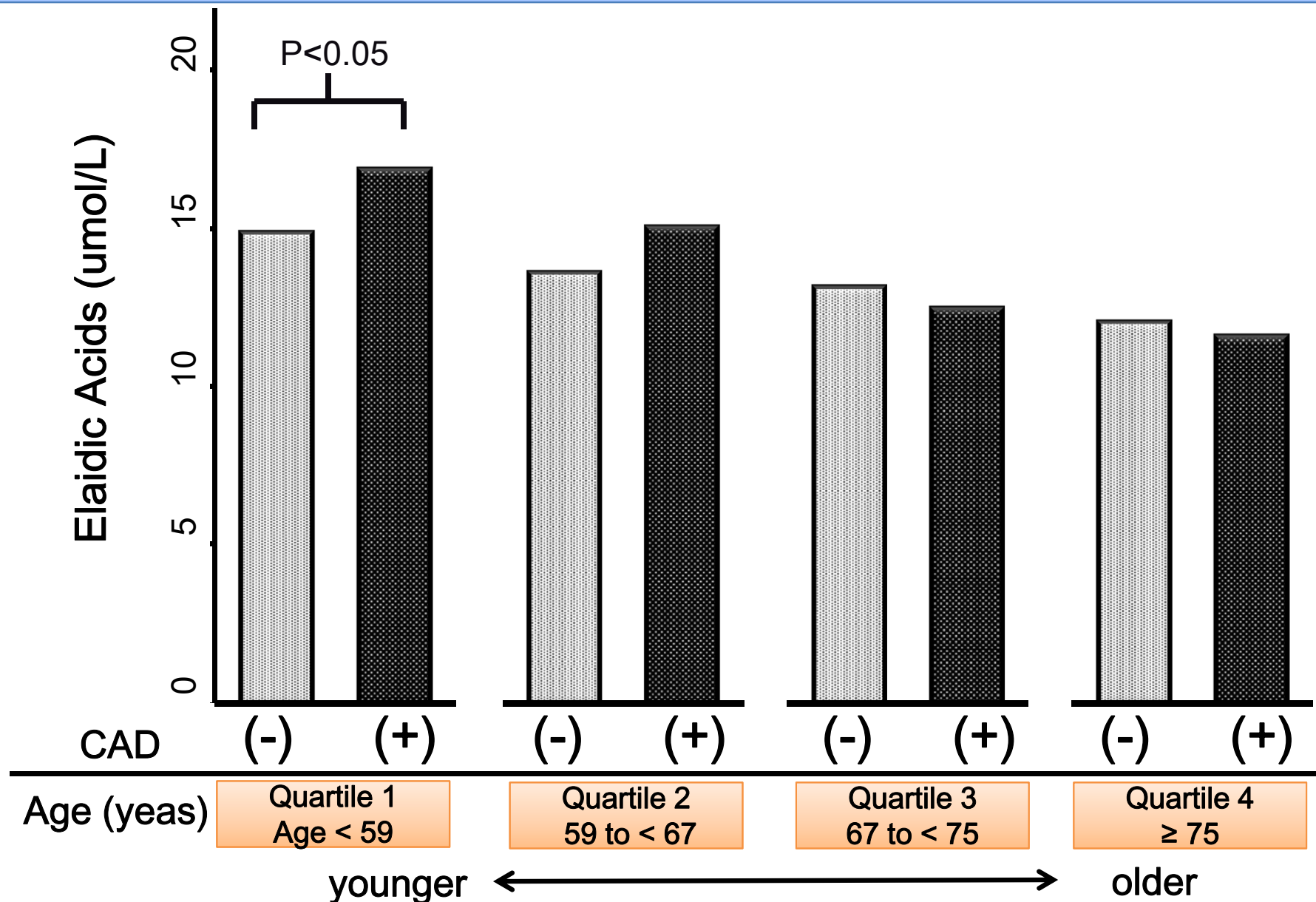
エライジン酸濃度は、年齢と逆相関し、BMI、腹囲と正相関を認めた。

患者サンプルを用いた臨床研究結果



エライジン酸濃度は、動脈硬化惹起性リポ蛋白濃度と正相関を示した。

トランス脂肪酸濃度が年齢と逆相関を認めたため、低年齢層での解析を進めた。年齢にて4群に分割し、解析を行った。



年齢が低い群において、エライジン酸濃度は、有意に冠動脈疾患群にて高値であった。

食事アンケート まとめ

- トランス脂肪酸摂取と食事内容に関して解析を行ったが、当初予想された「外食や洋菓子摂取をよくする症例はTFAが高値」などの結果は見られなかった。
- 野菜をあまり摂取しない症例はTFAが高値である。
- TFA摂取スコアを作成。
- 欧米食傾向をTFAリスクHigh、日本食傾向をTFAリスクLowとしてTFAスコアを作成。
- TFA摂取量は、TFAスコアと正相関。
- 肉類、パン、油、洋菓子、外食はTFAリスク高く、魚、卵、野菜はTFAリスクが低い。

臨床研究のまとめ

トランス脂肪酸摂取量が多い → トランス脂肪酸濃度が高い



若年層でトランス脂肪酸濃度が高い
= 若年層でトランス脂肪酸摂取量が多い

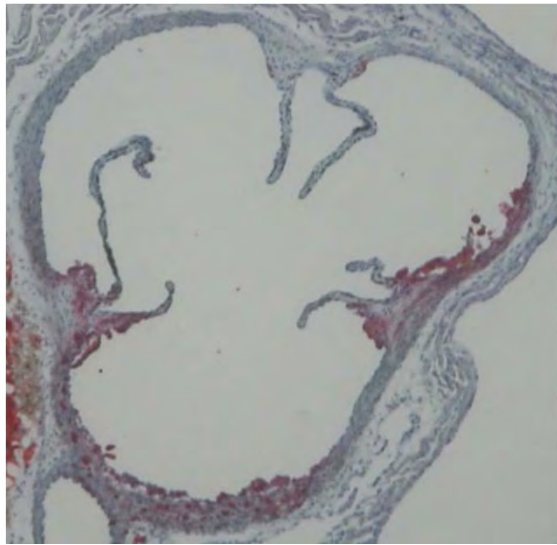


若年層で冠動脈疾患群でトランス脂肪酸濃度が高い
= 若年層で冠動脈疾患発症原因として
トランス脂肪酸摂取量が多いことが一因と考えられる。

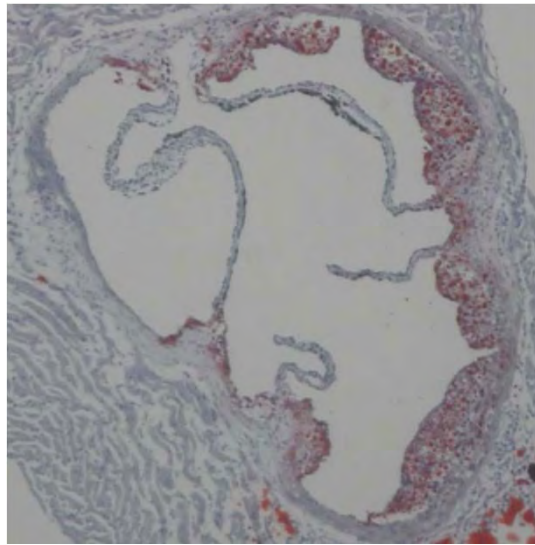
研究の概要

1. **トランス脂肪酸の動脈硬化性疾患（冠動脈疾患）へ与えるリスク評価（臨床研究）**
2. **トランス脂肪酸負荷の動脈硬化病変に与える影響の検討（疾患モデル動物を用いた研究）**

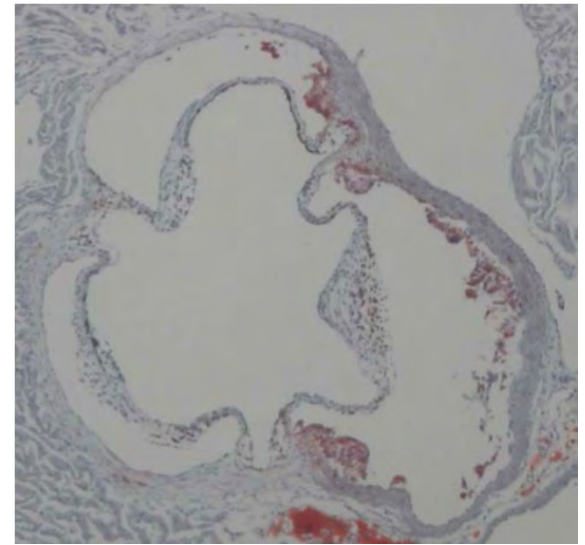
エライジン酸負荷により動脈硬化が悪化する。



コントロール群

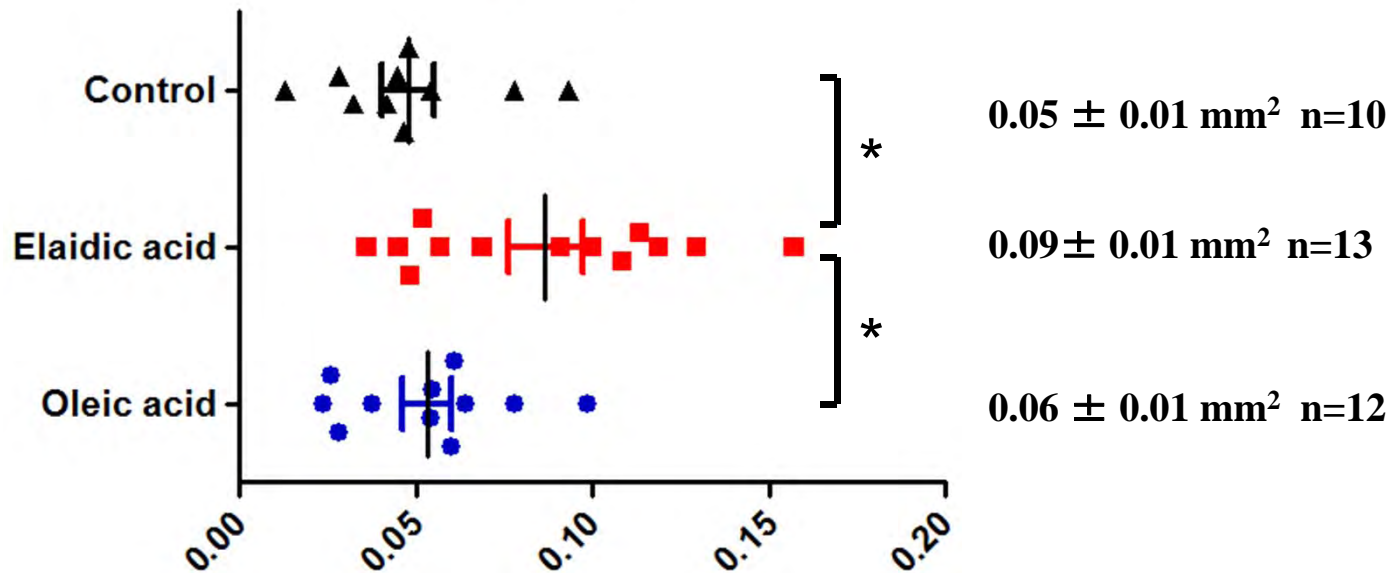


エライジン酸負荷群



オレイン酸負荷群

Plaque area



* p < 0.05

モデル動物を用いた研究のまとめ

1. トランス脂肪酸摂取により動脈硬化モデルマウスの動脈硬化は進展する。
2. トランス脂肪酸は臓器に蓄積し、炎症を惹起する。
3. トランス脂肪酸は血管内皮を障害、活性化し、血栓傾向を引き起こす。
4. トランス脂肪酸は、マウスにおいて慢性炎症、酸化ストレスを惹起し、動脈硬化を促進する。

消費者庁

平成23年8月23日栄養成分表示検討会報告 「脂質総量」のみが表示すべき栄養成分

「食品に含まれるトランス脂肪酸」評価書の概要

日本人のトランス脂肪酸の摂取実態と健康影響

平成24年 食品安全委員会

- 日本人の大多数はWHOの目標を下回っている。
通常食生活では、健康への影響は小さい。
- ただし、脂質に偏った食事をしている人は、留意する必要あり。
- 脂質は重要な栄養素。
バランスの良い食事を心がけることが必要。



栄養成分表示に関する声明

循環器疾患、動脈硬化性疾患の撲滅において、生活習慣の改善、なかでも食事栄養の改善は重要である。現在、食品の栄養表示は栄養表示基準(平成15年厚生労働省告示第176条)で義務付けられている。その一つに「3.脂質」があるが、脂肪には多くの種類があり、それらをひとまとめにして総体としての「脂肪」摂取を低減することを目的として「脂質」と表示することには問題があると考えられる。

今までの臨床研究結果から、全ての脂肪が健康障害に繋がるわけではなく、現時点で過剰摂取が動脈硬化性疾患を増加させる脂質としては、コレステロール、飽和脂肪酸、**トランス型不飽和脂肪酸(トランス脂肪酸)**が挙げられる。

コーデックス規格では、飽和脂肪酸の摂取量を低減させるよう求めており、北・南米諸国、オーストラリア、韓国、台湾、香港、マレーシアでは既に飽和脂肪酸の表示を義務付けている。また、**米国、カナダ、韓国、ウルグアイ、アルゼンチン、パラグアイ、ブラジル、香港、台湾などに食品を輸出している日本の食品企業は会社の規模を問わず、すでに「脂質」の表示に加え、少なくとも「飽和脂肪酸」、「トランス脂肪酸」の表示を実行しており、日本国内の消費者向けに販売される食品に関しても、表示を義務化することを切に要望するものである。**

これらのことから、「脂質」の表示に加え、動脈硬化性疾患発症のリスクとなる「コレステロール」、「飽和脂肪酸」、「**トランス脂肪酸**」の栄養表示をただちに行う必要性があることを表明する。