

令和元年6月18日現在

機関番号：31311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07730

研究課題名(和文) 周産期におけるn-3系脂肪酸代謝・輸送に関する研究

研究課題名(英文) Study on n-3 fatty acid metabolism and transport in perinatal period

研究代表者

木村 ふみ子 (KIMURA, Fumiko)

尚絅学院大学・総合人間科学系・准教授

研究者番号：50321980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胎盤のドコサヘキサエン酸(DHA)など長鎖不飽和脂肪酸(LC-PUFA)の代謝・輸送機構の解明を目的とした。胎盤のDHA組成比は採取部位で異なるが、この違いは母体血・臍帯血赤血球脂肪酸組成との相関には大きく影響せず、胎盤を母児DHA値の予測に利用できる可能性が示された。

また、胎児へのLC-PUFA代謝・輸送調節機能解析のため、妊娠ラットを用い母児の脂肪酸組成分析と、肝臓・胎盤でのLC-PUFA代謝・輸送に関する遺伝子発現解析を実施した。その結果、胎児肝臓での妊娠17日目から21日目にかけてのDHA値の増加は、主に母ラットから胎盤を介したDHA供給が寄与することを示す結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液は健康な妊婦から得られるほぼ唯一の試料であるが、単一試料の解析のみで、必須脂肪酸の摂取状況と生体での充足度を推定するのは難しい。周産期のヒトの脂肪酸組成評価にあたり、試料採取時の母体への侵襲性がなく、分娩後に廃棄されるため入手が比較的可能な胎盤に着目した。今回、胎盤DHA値は血液のDHA値をある程度反映したが、正相関を示さない脂肪酸も観察され、組織特有の情報得られると期待される。また、動物試験では、妊娠後期にDHA値の上昇が観察され、関連するLC-PUFA代謝・輸送に関する遺伝子発現解析の情報も集まりつつある。今後、ヒト試験との結果と比較することでさらなる知見が得られると期待される。

研究成果の概要(英文)：The object of this study to elucidate the metabolism and/or transport mechanism of long chain unsaturated fatty acid (LC-PUFA) such as docosahexaenoic acid (DHA) in placenta. Although the DHA composition ratio of placenta differs at the collection site, this difference does not greatly affect the correlation with maternal and umbilical cord red blood cell fatty acid composition, indicating the possibility that the placenta can be used for prediction of maternal and child DHA levels.

In order to elucidate the LC-PUFA metabolism and transport regulatory function to the fetus, pregnant rats were used to study fatty acid composition of mother and infant, following gene expression analysis on LC-PUFA metabolism and transport in liver and placenta. As a result, the increase in DHA levels from day 17 to day 21 of pregnancy in fetal liver were observed. This result suggests the placenta mediated DHA supply from the mother rat was mainly cause of the increment of infant liver DHA.

研究分野：油脂栄養

キーワード：ドコサヘキサエン酸 周産期 胎盤 不飽和脂肪酸合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

ドコサヘキサエン酸(DHA)は生体膜の主要な構成脂肪酸の一つで、欠乏すると視覚障害や歩行困難など神経系に関連した障害を引き起こす。n-3系脂肪酸のDHAやn-6系脂肪酸のアラキドン酸は長鎖多価不飽和脂肪酸(LC-PUFA)と呼ばれ、それぞれ同じ系列の必須脂肪酸の $\alpha$ -リノレン酸(n-3系)やリノール酸(n-6系)から作られる(図1)。短期間に脳神経系の発育する胎児はDHAの要求量が多いが、必須脂肪酸の代謝機構が未熟なため、母親からの供給が胎児の健全な発達には必須であると考えられている。

魚食習慣のある日本人のDHAの平均摂取量は諸外国より高く(Brenna et al. 2007)、植物油も $\alpha$ -リノレン酸含量率の高い大豆油やナタネ油が多用されてきたため、n-3系脂肪酸の不足は日本で注目されていなかった。しかし、昨今の食生活の多様化、環境汚染物質の影響、漁獲資源の減少と外国との競合による魚の高額化により、魚の摂取量は減少している。DHAの前駆物質の $\alpha$ -リノレン酸を多く含む植物油は、酸化劣化に弱いため、調理加工食品では敬遠される傾向にあり、若い女性や幼児はn-3系脂肪酸の不足の恐れがある。そのため、現代日本人の必須脂肪酸の摂取状況を明らかにするため、多検体の妊婦・胎児の組織脂肪酸を分析する必要がある。

申請者は、周産期のヒトの脂肪酸組成を評価するにあたり、試験試料として胎盤に着目した。胎盤は試料採取時の母体への侵襲性がなく、分娩後に廃棄されるため入手が比較的可能な生体試料である。さらに血液以外でヒトから入手出来る貴重な組織であり、血液データとの比較をすることで、より精密な解析が可能になると考えた。一方で先行する疫学研究での胎盤の利用例は少なく、血漿や血球と異なり、不均一な構造を持つ臓器のため、胎盤の試験試料としての妥当性の評価を行った。その結果、胎盤試料の採取部位によりデータのばらつきに偏りがあり、したがって再現性のよいデータを得るには試料採取部位を母体側の中心部に統一することの重要性が示された。この成果はJ. Oleo. Sci. (Ymazaki, Kimura et al, 2015)に掲載された。さらにこの研究を通じ、胎盤では特にDHA組成比が採取部位によって異なる傾向を示したことから、胎盤試料採取部位毎に、母体血・臍帯血赤血球の脂肪酸組成との関連性を確認する必要が示された。

### 2. 研究の目的

本研究では、胎盤の胎児側と母体側について、母体血・臍帯血との関係性を解析することで胎盤の脂肪酸組成を決定する因子を明らかにし、胎盤が臍帯血に変わりうる脂肪酸分析試料になるかの検証を行った。また、胎児の発達に伴い必要とされる脂肪酸種の供給量の調整に胎盤が関与すると考えられているが、その輸送機構に関しては不明な点が多い。そこで、母から児への脂肪酸輸送の調節機能に関する知見を得るため妊娠ラットを用いた動物試験を行った。

### 3. 研究の方法

#### 胎盤採取部位による脂肪酸組成の違いと母胎血・臍帯血脂肪酸組成との相関

出産時の胎盤より、母胎側中心部と胎児側中心部の組織を採取し、脂肪酸組成を測定し、妊娠中期(24-30週)の母体血赤血球あるいは臍帯血赤血球の脂肪酸組成との関係について、単相関での相関係数の解析を行った。

#### 動物試験による妊娠期の脂肪酸輸送機構の解明

妊娠SDラット(9週齢)16匹を購入し、市販固形食で飼育し12時間の絶食後、妊娠15、17、20、21日目に各4匹ずつ解剖した。母体の血漿、肝臓、胎盤および胎児肝臓を採集しGC-FID法で脂肪酸組成の測定を行った。さらにLC-PUFA合成および輸送に関わる肝臓・胎盤での多価不飽和脂肪酸の代謝に関する遺伝子について発現量解析をqRT-PCR法にて実施した。

### 4. 研究成果

#### 胎盤採取部位による脂肪酸組成の違いと母胎血・臍帯血脂肪酸組成との相関

胎盤(n=63)の母体側、胎児側より採取した組織について、詳細な解析を行った。胎盤組織の脂肪酸は採取部位により、オレイン酸、リノール酸が胎児側で高く、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸が母体側で高い値を示すなど、多くの脂肪酸で組成比の違いが見られた。一方、胎児側と母体側のそれぞれの脂肪酸の相関を調べたところ、PUFAでは全ての脂肪酸種に相関係数0.6以上の強い正相関が見られ、飽和脂肪酸および一価不飽和脂肪酸の相関係数は低かった。臍帯血・母体血赤血球との比較でも、胎盤採取部位の違いによる相関への影響は見られなかった。すなわち、胎盤採取部位により脂肪酸組成は異なるものの、血液などの他の組織との関係に大きな違いはみられず、この採取部位による違いは、絨毛や基底膜

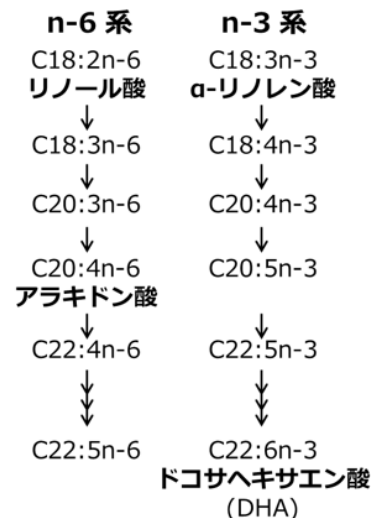


図1. 必須脂肪酸の代謝

の比率など構造の違いによると考えられた。これらの結果について2017年9月に行われた日本脂質栄養学会にて発表を行った。なお、胎盤提供者を構成する日本人妊婦は、母体血赤血球DHA値は魚摂取の他、年齢とも正相関し、その児の臍帯血赤血球DHA値は母体血赤血球DHA値、母の体重増、在胎日数と正相関する他、性別も影響することが認められたが、魚摂取は有意ではなかった (Saito et al, 2017)。さらに、母体血赤血球DHA値がある程度多いと臍帯血赤血球DHA値は母体血赤血球DHA値を下回ることが示され (Yamada et al, 2019)、胎児のDHA値は母児間での脂質代謝または胎盤における栄養輸送で何らかの調製が行われていることを示唆する結果が得られた。

#### 動物試験による妊娠期の脂肪酸輸送機構の解明

ヒトを対象にした観察研究で因果関係を検証することは困難であり、妊娠ラットを用い、胎盤を通じた母から子への必須脂肪酸の移行機構の解析を行った。妊娠ラットより採取した母体肝臓、母体血漿、胎盤について脂肪酸組成解析を行ったところ、母胎肝臓ではDHA値は、妊娠17日目から20日目に増加し、20日目から21日目にかけては増加が見られなかった。一方、胎児肝臓では17日目から21日目にかけてDHA値が増加し、特に20日目から21日目にかけて大幅な増加が見られた。また、胎児肝臓における $\Delta 6$  desaturase index (C22:6 n-3/C22:5 n-3)を算出すると、15日目から21日目にかけて値が4倍に上昇し、特に20日目から21日目にかけて顕著な増加が見られた。一方、ラット胎盤では妊娠17日目から20日目にDHA値の増加が観察されたものの、 $\Delta 6$  desaturase indexの顕著な上昇は見られなかった。

次に、脂肪酸代謝および輸送に関わる肝臓・胎盤でのLC-PUFAの代謝に関する遺伝子について発現量解析を実施したところ、ラット胎児肝臓ではLC-PUFA合成に関連する $\Delta 6$ 、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素および鎖長延長酵素の発現が認められたものの、20日目から21日目にかけてのDHA値の顕著な増加を説明できるものではなかった。胎盤ではLC-PUFA合成関連酵素のmRNAよりも、脂肪酸輸送関連タンパク mRNA 発現が強いことから、現時点で得られた知見では、胎児肝臓での妊娠17日目から21日目にかけてのDHA値が増加は、主に母ラットからのDHAの供給に寄与が大きいものと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

1. Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Nakai K, Yaegashi N, Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan environment & Children's study, *Environ Health Prev Med.*, 2017, 22 10.1186/s12199-017-0636-5.

2. K. Yamada, T. Kawabata, Y. Kagawa, F. Kimura, T. Miyazawa, N. Tatsuta, S. Saito, T. Arima, N. Yaegashi, K. Nakai, Relationships between docosahexaenoic acid compositions of maternal and umbilical cord erythrocytes in pregnant Japanese women, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.04.004>

〔学会発表〕(計 1件)

木村ふみ子、山崎潔大、仲川清隆、仲井邦彦、川端輝江、有馬隆博、八重樫伸生、宮澤陽夫、胎盤採取部位による脂肪酸組成の違い-エコチル調査の追加調査より、日本脂質栄養学会第26回大会、2017年

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

○取得状況 (計 0件)

名称:

発明者:

権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：宮澤 陽夫

ローマ字氏名：Miyazawa Teruo

所属研究機関名：東北大学

部局名：農学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：20157639

研究分担者氏名：仲川 清隆

ローマ字氏名：Nakagawa Kiyotaka

所属研究機関名：東北大学

部局名：農学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：80361145

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※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、研究者個人に帰属されます。