

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：87401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10434

研究課題名(和文) 糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の母仔移行に関する研究

研究課題名(英文) Maternal and fetal transfer of methylmercury under abnormal glucose metabolism

研究代表者

山元 恵 (Yamamoto, Megumi)

国立水俣病総合研究センター・その他部局等・部長

研究者番号：70344421

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)：肥満に伴う糖代謝異常の病態下の母仔におけるメチル水銀の組織移行の解明を目的として、高脂肪食の給餌による雌の糖代謝異常モデルマウス(HFD)を作製し、メチル水銀の各組織中への移行についてKp値により普通食給餌群(Ctrl)と比較した。その結果、母親のKp値は、脳：Ctrl HFD、腎臓：Ctrl HFD、肝臓：Ctrl>HFD、血球：Ctrl HFD、胎仔のKp値は、脳：Ctrl HFD、腎臓：Ctrl>HFD、肝臓：Ctrl>HFD、胎盤：Ctrl HFDであった。これらの知見は、肥満に伴う軽度の糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の標的器官への分布や感受性の理解に役立つと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メチル水銀の胎児期曝露におけるリスク評価・管理は、メチル水銀の健康影響に関する最も重要な課題の一つである。本研究は、メチル水銀の母仔における組織移行へ及ぼす肥満や糖代謝異常の影響の解明を目的として、高脂肪食を給餌した雌の糖代謝異常モデルマウスにおけるメチル水銀の組織移行について、普通食給餌群との比較・解析を行った。その結果、高脂肪食の給餌群におけるメチル水銀の脳(特に重要な標的器官)への移行は、普通食の給餌群と比べて、母仔ともに同程度～やや低めの傾向を示した。これらの知見は、肥満に伴う軽度の糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀曝露に対する感受性の理解に役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, to elucidate the tissue translocation of methylmercury in mothers and pups with obesity-associated glucose metabolism disorders, we generated female mice models of glucose metabolism disorders (HFD) fed a high-fat diet and compared the tissue translocation of methylmercury into each tissue using tissue/blood partition coefficient (Kp value) as an indicator to those fed a normal diet (Ctrl). The Kp values of the mothers were as follows: brain: Ctrl group HFD, kidney: Ctrl group HFD, liver: Ctrl group>HFD, blood cells: Ctrl group HFD. The Kp values of the fetuses were as follows: brain: Ctrl group HFD, kidney: Ctrl group>HFD, liver: Ctrl group>HFD, and placenta: Ctrl group HFD group. These findings may be useful in understanding the distribution of methylmercury to target organs and sensitivity to methylmercury exposure in the pathogenesis of obesity-associated mild glucose metabolism abnormalities.

研究分野：環境衛生学

キーワード：メチル水銀 母仔 体内動態 糖代謝異常 神経毒性

1. 研究開始当初の背景:

メチル水銀の胎児期曝露におけるリスク評価・管理は、メチル水銀の健康影響に関する最も重要な課題の一つである。また、メチル水銀の感受性要因の一つとして疾患に伴う代謝異常が指摘されているが(1)、世界的な公衆衛生的問題の一つである肥満や糖代謝異常の病態下の妊婦や胎児におけるメチル水銀の代謝・動態については明らかになっておらず、リスク評価・管理も行われていない。

これまで糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の動態や毒性発現の解明を目的として、2 型糖尿病マウス (KK-Ay) と正常マウス (BL/6) (雄の成獣) へのメチル水銀の連続投与による比較実験を行い、2 型糖尿病に特徴的な体組成(体脂肪率の上昇)に伴うメチル水銀の組織への蓄積の促進や組織の脆弱性により、KK-Ay マウスは早期に毒性発現することを報告した (2, 3)。一方、メチル水銀を単回投与した KK-Ay マウスと BL/6 マウスの血液及び標的器官における体内動態について比較した結果、KK-Ay マウスの各組織においてメチル水銀は迅速に取り込まれるが、排出速度も速いため、高濃度の蓄積には至らない傾向を見出している (4)。これらの結果は、病態の素因(糖代謝異常)が同じでもメチル水銀の曝露濃度や曝露様式によりリスクが変化する可能性を示している。

2. 研究の目的:

肥満に伴う糖代謝異常の病態下の母仔におけるメチル水銀の組織移行の解明を目的とする。

3. 研究の方法:

C57BL/6J マウスに高脂肪食 (HFD) を 12 週間給餌し、雌の糖代謝異常 (Diet-Induced Obesity: DIO) モデルマウスの確立を行った。糖代謝異常は、経口糖負荷試験:OGTT、インスリン抵抗性試験:ITT、HbA1c により評価した。

本 DIO モデルマウスを用いて、交配、メチル水銀の投与、母体及び胎仔組織の採取、検体中の総水銀分析を行い、普通食の給餌群 (Ctrl) との比較・解析を行った。メチル水銀の各組織への移行は、組織/血液分配係数:Kp 値(母体又は胎仔の各組織中の総水銀量/母体の血漿中の総水銀量)を用いて評価した。

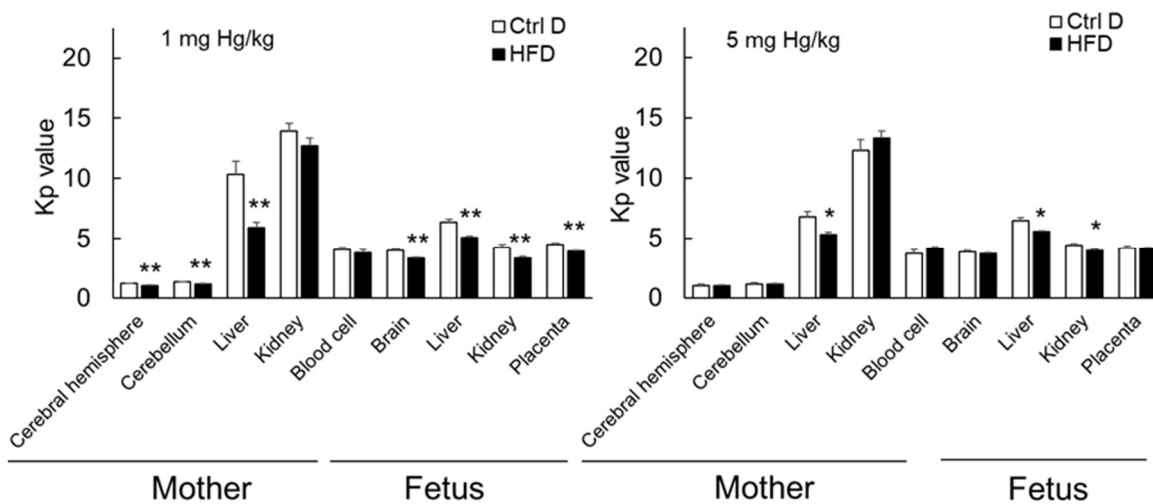
4. 研究成果:

本実験条件下において、DIO マウスは OGTT による評価により糖代謝異常を示した。母親の Kp 値は、脳において Ctrl 群 \geq HFD 群、腎臓において Ctrl 群 \approx HFD 群、肝臓において Ctrl 群 $>$ HFD 群、血球において Ctrl 群 \approx HFD 群であった。胎仔の Kp 値(暫定値)は、脳において Ctrl 群 \geq HFD 群、腎臓において Ctrl 群 $>$ HFD 群、肝臓において Ctrl 群 $>$ HFD 群、胎盤において Ctrl 群 \geq HFD 群であることが明らかになった。

本研究において得られた知見は、肥満に伴う軽度の糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の標的器官への選択的分布や、メチル水銀曝露に対する感受性の理解に役立つものと考えられる。

5. 参考文献:

1. World Health Organization (2008). Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
2. Yamamoto, M., Yanagisawa, R., Motomura, E., Nakamura, M., Sakamoto, M., Takeya, M., & Eto, K. (2014). Increased methylmercury toxicity related to obesity in diabetic KK-Ay mice. *Journal of Applied Toxicology*, 34(8), 914-923.
3. Yamamoto, M., Motomura, E., Yanagisawa, R., Hoang, V. A. T., Mogi, M., Mori, T., Nakamura M, Takeya M, & Eto, K. (2019). Evaluation of neurobehavioral impairment in methylmercury-treated KK-Ay mice by dynamic weight-bearing test. *Journal of Applied Toxicology*, 39(2), 221-223.
4. Yamamoto M, Yanagisawa R, Sakai A, Mogi M, Shuto S, Shudo M, Kashiwagi H, Kudo M, Nakamura M, & Sakamoto M. (2021) Toxicokinetics of methylmercury in diabetic KK-Ay mice and C57BL/6 mice. *Journal of Applied Toxicology*, 41(6), 928-940.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Megumi Yamamoto, Chisato Kataoka, Rie Yanagisawa, Mayumi Tsuji, Eiji Shibata, Tomoharu Yokooji, Nobuhiro Mori, Masahisa Horiuchi, Satoshi Shuto, Masaaki Nakamura, Mineshi Sakamoto
2. 発表標題 Maternal transfer of methylmercury in high-fat diet-induced obese mice with glucose metabolism disorder
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山元 恵
2. 発表標題 メチル水銀の胎児期曝露に関する実験研究および曝露評価
3. 学会等名 第94回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 政明 (Nakamura Masaaki) (50399672)	国立水俣病総合研究センター・その他部局等・部長 (87401)	
研究分担者	柴田 英治 (Shibata Eiji) (90419838)	獨協医科大学・医学部・教授 (32203)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	柳澤 利枝 (Yanagisawa Rie)		
研究協力者	辻 真弓 (Tsuji Mayumi)		

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