

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：87401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659340

研究課題名(和文)疾患由来の代謝異常がメチル水銀の毒性発現に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effect of metabolic changes related to disease on methylmercury toxicity

研究代表者

山元 恵 (YAMAMOTO, Megumi)

国立水俣病総合研究センター・基礎研究部・室長

研究者番号：70344421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 0円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病に伴う代謝変化が、メチル水銀の毒性発現に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、正常マウス(BL/6)と2型糖尿病マウス(KK-Ay)に、体重当たり等容量のメチル水銀を曝露し、影響を比較した。その結果、KK-Ayマウスにおいて、歩行障害などの神経症状や脳病変が早期に出現することが判明した。その原因として、KK-Ayマウスの高い体脂肪率、メチル水銀の脂肪への低蓄積性により生じた相対的な血中の水銀濃度の上昇、および各組織への水銀移行の亢進が一因であることを明らかにした。体重当たりの曝露量で評価されているメチル水銀のリスク管理において、体脂肪率などの体組成を考慮する必要性を示した。

研究成果の概要(英文)：We compared the toxic effects of methylmercury (MeHg) between normal mice (BL/6) and type 2 diabetic mice (KK-Ay) to clarify how metabolic changes associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) affect MeHg toxicity. In MeHg-treated KK-Ay mice, neurological symptoms and brain lesion were observed in this experimental condition. On the other hand, body weight (BW) loss and significant pathological changes were not observed in other groups of mice. Total mercury concentration in epididymal fat pad was much lower than those of other tissues such as brain, kidney, liver, spleen and pancreas.

These results indicate that body fat gain in T2DM and low mercury accumulation in adipose tissue increased MeHg concentrations in organs and enhanced toxicity in diabetic mice at the same dose of MeHg per BW. Tolerable intake of MeHg is currently evaluated based on MeHg per BW per week. It may be necessary to consider obesity with T2DM for appropriate risk management.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：メチル水銀 糖尿病 肥満 神経毒性

## 1. 研究開始当初の背景

WHO report (Guidance for identifying population at risk from mercury exposure, 2008)において、何らかの基礎疾患を有する人々が、水銀曝露に対する高リスクグループとして挙げられている。疾患等のリスク要因をもつ個体のメチル水銀毒性発現は、健常者の場合と異なることが想定されるが、各々の疾患関連因子とメチル水銀毒性発現との関連を立証する報告はこれまでほとんどない。疾患等のリスク要因を持つ人々においては、疾患による代謝異常がメチル水銀の毒性発現に関する相乗的な増悪因子として働く可能性が考えられる。一方で、対象疾患によっては、水銀の生体影響評価において考慮に入れる必要性が低い疾患もあり得る。メチル水銀の生体影響を評価する上で、疾患による代謝異常がメチル水銀の毒性発現に及ぼす影響を明らかにすることは、慢性疾患患者の増加が社会的問題となっている現状において解明すべき重要な研究課題であると考えられる。

例えば、現在、世界の成人人口の約5~6%が糖尿病を抱えており、その数は増加の一途を辿っていることが報告されている (WHO website)。

## 2. 研究の目的

2型糖尿病に伴う代謝異常が、メチル水銀の生体内動態や毒性発現に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

正常マウス (BL/6) と2型糖尿病マウス (KK-Ay) に、体重当たり等容量 (5 mg Hg/kg/day) のメチル水銀を約6週間経口投与し、影響を比較した。すなわち、体重変化、摂餌量、神経症状の評価、各組織 (脳、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓、脂肪組織) における総水銀の蓄積濃度の測定、および病理学的解析 (GFAP, Iba1, CD204) を行った。

## 4. 研究成果

① 実験開始時におけるBL/6マウスとKK-Ayマウスのコントロール群の平均体重は、ほぼ同様であり (BL/6:  $16.3 \pm 0.8$  g, KK-Ay:  $16.4 \pm 0.5$  g)、実験終了時のKK-Ayマウスの平均体重 ( $42.3 \pm 1.3$  g) は、BL/6の1.7倍 ( $24.8 \pm 0.3$  g) であった。メチル水銀投与群のKK-Ayマウスは、投与開始後、約5週目より体重減少が観察され、実験終了時の平均体重は、 $28.7 \pm 2.4$  gであった (Fig.1)。

② メチル水銀投与群のKK-Ayマウスは、実験終了時に、7匹中6匹が後肢交叉等の神経症状を示した。

③ メチル水銀投与開始後、KK-Ayマウスの血中総水銀の平均値は  $9.8 \pm 0.9$   $\mu\text{g/ml}$  に達したが、BL/6マウスの血中総水銀の平均値は、投与開始後、10日目以降  $2.8 \pm 0.16$   $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig.2)。

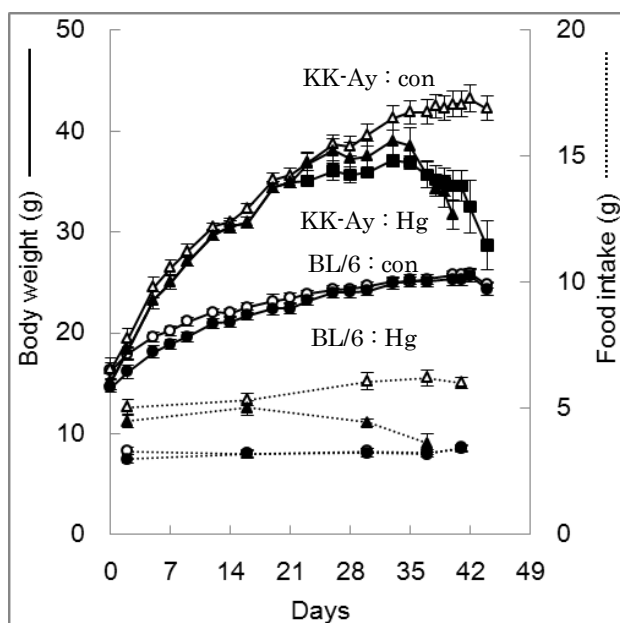
④ KK-Ayマウスの大脳と精巣上体脂肪組織における総水銀平均値は、各々  $27 \pm 3.3$   $\mu\text{g/g}$ 、 $1.6 \pm 0.3$   $\mu\text{g/g}$  であり、BL/6マウスにおける値は、各々  $7.4 \pm 1.0$   $\mu\text{g/g}$ 、 $0.6 \pm 0.1$   $\mu\text{g/g}$  であった (Table1)。

以上の結果は、体重あたり等容量のメチル水銀に曝露すると、2型糖尿病における脂肪量の増加、および脂肪組織における水銀の低蓄積性に伴って、各組織におけるメチル水銀濃度が高くなり、結果として毒性発現が増強されると考えられた (Fig.3)。

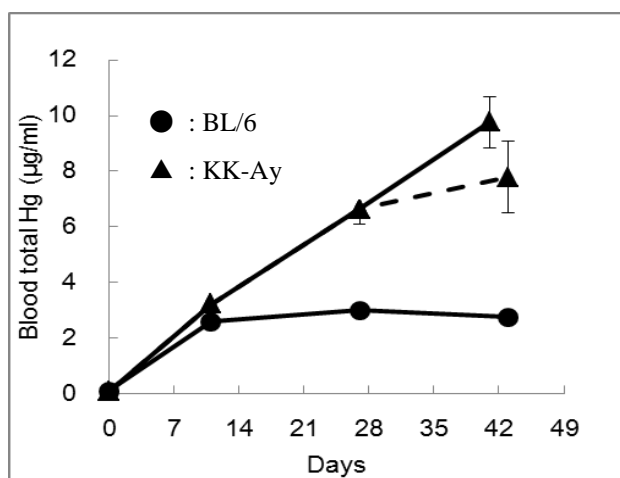
また、脳、腎臓、膵臓、脾臓について免疫組織化学的検討を行った結果、神経症状が顕著な個体の脳、腎臓、脾臓において、CD204 (M2マクロファージマーカー) 発現の増強が見られ、CD204が、メチ

ル水銀による組織傷害のマーカーになり  
うるとともに、これらの組織におけるメ  
チル水銀の毒性発現にM2マクロファージ  
が寄与することが示唆された。一方、  
膵臓においてはCD204発現の増強は見ら  
れなかった。

以上の結果は、従来、体重当たりの曝露量  
で評価されているメチル水銀のリスク管理に  
ついて、体脂肪率などの体組成をも考慮する  
必要があることを示唆する知見であると考え  
られる。



(Fig.1)



(Fig.2)

	BL/6	KK-Ay
	Hg (µg/g)	Hg (µg/g)
Brain	7.4 ± 1.0	27.0 ± 3.3
Epididymal fat pad	0.6 ± 0.1	1.6 ± 0.3

(Table 1)

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に  
は下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Yamamoto M., Yanagisawa R, Motomura E,  
Nakamura M, Sakamoto M., Takeya M, Eto K.  
Increased Methylmercury Toxicity Related to  
Obesity in Diabetic KK-Ay Mice. *J. Appl. Toxicol.*  
2013 *in press*  
doi: 10.1002/jat.2954. [Epub ahead of print]

[学会発表] (計 2 件)

1. Yamamoto, M., Yanagisawa, R., Motomura,  
E., Nakamura, M., Sakamoto, M., Takeya, M.,  
Eto, K. Increased methylmercury toxicity  
related to obesity in diabetic KK-Ay mice,  
ICMGP2013, July 2013 (Edinburgh,  
Scotland).
2. Yamamoto, M., Yanagisawa, R., Motomura,  
E., Nakamura, M., Sakamoto, M., Takeya, M.,  
Eto, K. Methylmercury toxicity in KK-Ay  
obese type 2 diabetic mice. 52nd Annual  
Meeting of Society of Toxicology, March  
2013 (San Antonio, USA).

[その他]

<http://www.nimd.go.jp/kenkyu/docs/yamamoto20140100.pdf>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山元 恵 (YAMAMOTO, Megumi)

国立水俣病総合研究センター

基礎研究部室長

研究者番号：70344421

### (2) 連携研究者

坂本峰至 (SAKAMOTO, Mineshi)

国立水俣病総合研究センター

疫学研究部部長

研究者番号：60344420

### (3) 連携研究者

宮本 篤 (MIYAMOTO, Atsushi)

鹿児島大学共同獣医学部教授

研究者番号：70219806

### (4) 連携研究者

矢吹 映 (YABUKI, Akira)

鹿児島大学共同獣医学部准教授

研究者番号：10315400