

**【目的】** 必須不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) の摂取は、子供の正常な脳発達に必要であることが明らかとなっているが、これらの作用機序は十分には明らかとなっていない。我々はこれまで、成獣を用いた検討から、DHA の摂取効果について、その生体内代謝物である DHDP が重要であることを明らかにしている。従って、子の脳発達においてもこれら DHA 代謝物の作用が関わっているのではと考えた。母親が摂取した DHA は胎盤や母乳を介して子へ移行し、脳内に蓄積する。しかし、母親の DHA 代謝物が子へ移行するのか、また子の脳内で DHA 代謝物が産生されるかは不明であり、DHA 代謝物の脳発達への影響も明らかにされていない。DHA は主に青魚に含まれているが、魚介類にはメチル水銀等の脳発達に悪影響を与える毒性物質も含まれていることから、妊婦が魚介類を多量摂取することは注意が必要であると厚生労働省により示されている。一方で、セーシェル諸島における疫学研究では DHA を含む  $\omega$ -3 脂肪酸レベルが低い母親に限り、母親のメチル水銀濃度が高いほど子の精神発達遅延が観察されており、青魚を摂食することによる DHA 摂取は、メチル水銀毒性をある程度マスクしていると予想される。そこで本研究では、母体の DHA 摂取が、胎児脳のメチル水銀毒性を軽減できるか、またその効果に DHA 代謝物が関与しているかどうかを明らかにすることを目的とする。

**【方法】** 妊娠マウス (C57BL/6J) に妊娠時から仔が離乳する生後 3 週間までメチル水銀および DHA を摂取させ、仔マウス (オス) の生後 5 週間目に握力測定、及びロータロッド試験、Y 字迷路試験により仔マウスの運動機能や短期記憶を評価した。また仔の胎生期および乳児期における仔の脳内 DHA およびその代謝物を LC-MS を用いて調べた。また、マウス胎児および乳児の脳、肝臓に含まれる DHA 代謝酵素 (チトクローム P450 や sEH) の mRNA 量やタンパク質発現量を解析した。またマウス胎児大脳皮質から初代神経細胞を単離し、DHDP の生理活性を解析した。

**【結果】** 母体へのメチル水銀投与により、仔の成長後において運動機能及び短期記憶の低下が観察された。一方で、メチル水銀と共に DHA を母体に摂取させると、メチル水銀によるこれらの仔マウスへの影響が抑制され、DHA 摂取が仔のメチル水銀毒性に対して保護作用を示すことが示された。そこで、胎生 16 日、生後 0 日及び 14 日における仔マウスの脳内 DHA 代謝物を解析したところ、母体の DHA 摂取により胎児および乳児の DHA 代謝物である DHA エポキシ体 (19,20-EDP) 及び DHA ジオール体 (19,20-DHDP) が顕著に増加していることが示された。EDP は DHA がチトクローム P450 によりエポキシ化した代謝物であり、これがさらに可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) により代謝されることでそのジオール体である DHDP となる。これらの酵素は、成獣では肝臓および脳に発現しているが、胎児では肝臓や脳ともに発現が低く、出生後、徐々に発現量が増加することが示された。そこで、胎児や乳児の脳に蓄積している DHA 代謝物は、仔の体内で生成したものではなく、母体から移行している可能性が示された。そこで、母乳中の DHA 代謝物を調べたところ、母乳に DHA 代謝物が検出され、DHA を摂取することで母乳中の 19,20-EDP 及び 19,20-DHDP が顕著に増加することが明らかとなった。これらの結果は、DHA 代謝物が母体から仔へ積極的に移行していることを示している。また 19,20-DHDP は、神経細胞において、抗酸化酵素の発現を誘導することで、メチル水銀による神経細胞死を軽減することが示された。従って、DHA を多く含む魚介類の摂取や、サプリメント等による DHA やその代謝物の摂取は仔のメチル水銀毒性軽減や脳発達促進に有効であると考えられる。

母体による DHA 摂取による仔のメチル水銀毒性の軽減

