

令和元年6月28日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09976

研究課題名(和文) 母乳脂質濃度調節における核内受容体およびドコサヘキサエン酸の相互作用の解明

研究課題名(英文) Interaction between nuclear receptors and docosahexaenoic acid concerning the regulation of lipid levels of breast milk

研究代表者

瀧谷 公隆 (TAKITANI, Kimitaka)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：80319540

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)：母乳は子供の急速な成長と発達にとって重要であり、十分なエネルギーと必須栄養素を供給する。n-3系長鎖多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸は、中枢神経組織の細胞膜脂質の主要脂肪酸であり、胎児および乳児の神経発達に重要である。本研究では、授乳期のドコサヘキサエン酸と脂質代謝に関する核内受容体群の関連を検討した。その結果、乳腺組織において、ドコサヘキサエン酸が核内受容体の標的遺伝子である脂質代謝関連遺伝子群の発現に影響を与えていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドコサヘキサエン酸は胎児から乳児期における神経発達に重要な役割を果たす。また、母乳中脂質は乳児のエネルギーの維持に非常に重要である。我々は、ドコサヘキサエン酸が授乳期の母乳中脂質濃度調節に関する否かを検討することで、乳腺組織におけるドコサヘキサエン酸の新たな作用を見いだすかもしれない。また、乳児の母乳栄養に有用な情報を提供することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Nutrition of breast-feeding is the most appropriate of all available milks for human infants. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid, docosahexaenoic acid is main fatty acid contained in cell membranes of central nerve tissues, and has important role for neurological development during fetus and infant. In the study, we investigated the relationship between docosahexaenoic acid and nuclear receptors signaling during lactation. The present study demonstrated that docosahexaenoic acid may affect the expression of lipid metabolism related genes regulated by transcriptional nuclear receptors in mammary glands during lactation.

研究分野：小児科学

キーワード：母乳 核内受容体 ドコサヘキサエン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

母乳は子供の成長と発達に大変重要であり、十分なエネルギーと必須栄養素を供給し、感染予防物質・細胞・ホルモン・酵素・成長因子・結合タンパク質など多くの物質を含んでいる。母乳は、母子の愛着すなわち良好な母子関係の成立に重要であり、さらには、母乳を摂取した乳児の免疫力が増強され、消化管腸内細菌叢の形成が促進される。初乳は出産後数日以内の母乳であり、移行乳、さらに 10 日以降は成熟乳となる。授乳期の成分構成は経過とともに、変化する。すなわち、母乳中のタンパク質、ミネラル成分は顕著に減少し、逆に乳糖および脂肪成分は上昇する。しかし、成分構成の変化に関するメカニズムは未だ解明されていない。

n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸である DHA (ドコサヘキサエン酸) は、中枢神経組織や網膜の細胞膜脂質の主要脂肪酸であり、神経細胞が発達する胎児期後期から乳児期にかけて必要量が高い。DHA 量が十分でない乳児では神経発達に影響が及ぶとされ、DHA の体内貯蔵に制限のある早産児では n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸の栄養管理が重要となる。また、胎児および乳児における体内 DHA 濃度は母親の DHA 摂取量 (供給源は魚類) に大きく影響を受ける。そのため、母乳中の DHA 濃度は、乳児の神経発達にも重要な要素である。

## 2. 研究の目的

近年、授乳期での乳腺組織における脂質代謝の調節機構が明らかにされてきた。例えば、授乳期において、lipoprotein lipase あるいは脂肪酸合成酵素の遺伝子発現の上昇が報告されている。我々も脂質代謝に関連する遺伝子群が変化することを見いだしてきた (科研基盤 C, 代表 瀧谷公隆、平成 24-26 年度: 母乳脂質濃度調節における核内受容体クロストーク機構の解明)。特に脂質代謝に関連する核内受容体が乳腺組織での作用を検討してきた。各核内受容体の主な作用は以下の通りである。

PPAR $\alpha$  : 脂肪酸の酸化、脂肪酸生合成、脂質の細胞内取り込み

PPAR $\gamma$  : 脂肪細胞分化、インスリン感受性亢進、コレステロール排泄

PPAR $\delta$  : 脂肪酸酸化、コレステロール排泄、インスリン感受性亢進

LXR $\alpha/\beta$  : コレステロール代謝、中性脂肪合成

一方、DHA は脂質代謝に関与する LXR および PPAR の活性に影響する。すなわち、DHA はリガンドとして PPAR 活性の増強を促し、LXR 活性を抑制する。DHA は脂質代謝に影響することが考えられる。以上から乳児の神経発達に必須である DHA が、いかに授乳期の乳腺組織における脂質代謝に関与し、母乳中脂質濃度調節に影響するかを検討する。

## 3. 研究の方法

DHA (ドコサヘキサエン酸) 投与による乳腺組織における遺伝子発現の変化

Wistar 雌ラット (17 週齢、出産直後、5 匹/各グループあるいはコントロール) に DHA (ドコサヘキサエン酸) を連日投与して、乳腺組織中の遺伝子発現 (核内受容体の標的遺伝子群) および乳汁脂質濃度を測定した。

## 4. 研究成果

DHA (ドコサヘキサエン酸) 投与による乳腺組織における遺伝子発現の変化および脂質濃度の結果は、下記のとおりである。表に示すように、母乳中脂質濃度に大きな変化を認めなかった。

PPAR $\alpha$  標的遺伝子群の発現については増加あるいは変化なし、PPAR $\gamma$  標的遺伝子群の発現については変化なし、PPAR $\delta$  の標的遺伝子群の発現については増加あるいは変化なし、LXR $\alpha/\beta$  の標的遺伝子群の発現については、減少あるいは変化なしであった。これにより、DHA は脂質代謝に関連する核内受容体群を介して、脂質代謝関連遺伝子群の発現に影響を与えている可能性が示

唆された。すなわち、乳腺組織において、DHA 群と脂質代謝関連遺伝子群が相互作用していることが考えられる。また、これら核内受容体群は脂質代謝以外の遺伝子群の発現にも関与していると考えられる。今後はこの点についても研究をすすめて、さらなる検討を行う予定である。

検 討 項 目	増 減
各核内受容体の標的遺伝子群の発現	PPAR :
	PPAR :
	PPAR :
	LXR :

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

- 1) Takitani K, Kishi K, Miyazaki H, Koh M, Tamaki H, Inoue A, Tamai H.  
Altered Expression of Retinol Metabolism-Related Genes in an ANIT-Induced Cholestasis Rat Model. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11). pii: E3337. doi: 10.3390/ijms19113337. 査読有
- 2) Okumura A, Ida S, Ito S, Inokuchi M, Ohura T, Okumura A, Suzuki M, Takitani K, (以下20人略、7番目). Attitudes of pediatricians toward Children's consumption of ionic beverages. *BMC Pediatr*. 2018;18:176. doi: 10.1186/s12887-018-1154-3. 査読有
- 3) Odanaka Y, Takitani K, Katayama H, Fujiwara H, Kishi K, Ozaki N, Ashida A, Takaya R, Tamai H. Microvascular endothelial function in Japanese early adolescents. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;61:228-232. doi: 10.3164/jcbn.17-58. 査読有
- 4) Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, Minami Y, Matsuda T, Tamai H. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;61:146-152. doi: 10.3164/jcbn.17-55. 査読有
- 5) Miyazaki H, Takitani K, Koh M, Inoue A, Tamai H. Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;58:223-31. doi: 10.3164/jcbn.15-133. 査読有
- 6) Takitani K, Miyazaki H, Koh M, Kishi K, Inoue A, Tamai H. Dehydroepiandrosterone Alters Retinol Status and Expression of the  $\beta$ -Carotene 15,15'-Monooxygenase and Lecithin:Retinol Acyltransferase Genes. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2016;62:12-8. doi: 10.3177/jnsv.62.12. 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

- 1) Takitani K. Perspectives for nutrition (vitamins and elements) among children in Japan. 2018 Autumn Meeting of Taiwan Society of Parenteral Enteral Nutrition (October, 2018, Taipei, Taiwan)
- 2) Takitani K, Inoue A, Tamai H: Comparing pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid between adults and children with acute promyelocytic leukemia. 2018 Annual Meeting of the Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics. (May, 2018, Toronto, Canada)
- 3) 瀧谷公隆、宮崎敬士、玉井 浩：ビタミン E 欠乏ラットにおけるデヒドロエピアンドロステロンの効果．第 29 回ビタミン E 研究会．(2018 年 1 月、京都府京都市)
- 4) Takitani K, Tamai H: Dehydroepiandrosterone prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats.

The 8th Joint Meeting of Society for Free Radical Research Australasia and Japan with International Symposium on Coenzyme Q10. (December, 2017, Hachioji)

5) 瀧谷公隆：種々の病態におけるレチノール動態およびレチノール代謝関連遺伝子の変動．第 356 回 脂溶性ビタミン総合研究委員会．(2017 年 9 月、東京都)

6) Takitani K, Tamai H: Expression of beta-carotene 15, 15' monooxygenase and alteration of retinol status by dehydroepiandrosterone. The International 18th Symposium on Carotenoids. (July, 2017, Lucerne, Switzerland)

7) Takitani K, Hiroshi Tamai H: Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats. XVIth Fat Soluble Vitamins Congress. (March, 2017, Paris, France)

8) 瀧谷公隆、宮崎敬士、玉井 浩：DHEA 投与におけるビタミン E 濃度調節．第 27 回日本レチノイド研究会学術集会．(2016 年 10 月、町田市)

9) Takitani K, Tamai H: Altered expression of retinol-related proteins and retinol status in streptozotocin-induced type 1 diabetic model rats. The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016. (September, 2016, Unazuki)

10) 瀧谷公隆：ビタミン D 新時代～多彩な作用と欠乏症 ビタミン D と免疫・アレルギー．第 119 回日本小児科学会学術集会．(2016 年 5 月、札幌市)

〔図書〕(計 4 件)

1) 瀧谷公隆．ビタミン、Column 災害時における小児栄養．

日本小児栄養消化器肝臓学会(編)：小児臨床栄養学 改訂第 2 版．

診断と治療社、東京、2018；pp48-54、93

2) 瀧谷公隆．6 章 小児栄養 小児に必要なエネルギー・栄養素．遠藤文夫(編)：

小児科診断・治療指針(改訂)、中山書店、東京、2017；pp120-129

3) 瀧谷公隆．くる病．福井次矢・高木誠・小室一成(編)：今日の治療指針 2017、

医学書院、東京、2017；pp1400-1401

4) 瀧谷公隆．アミノ酸分画．水口雅・岡 明・尾内一信(編)：小児臨床検査ガイド(

第 2 版)、文光堂、東京、2017；pp211-218

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

大阪医科大学小児科

<http://www.osaka-med.ac.jp/deps/ped/index.html>

## 6．研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：玉井 浩

ローマ字氏名：(TAMAI, hiroshi)

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 30179874

(2)研究協力者

該当なし

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。