

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 19 日現在

機関番号：	34401
研究種目：	基盤研究(C)
研究期間：	2009～2011
課題番号：	21591336
研究課題名（和文）	母乳分泌における脂質濃度調節機構の解析
研究課題名（英文）	Regulation of lipid composition of breast milk during lactation
研究代表者	
	瀧谷 公隆 (Takitani Kimitaka)
	大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：	80319540

## 研究成果の概要（和文）：

母乳栄養は乳児にとって最も適切な方法である。母乳は、分泌型 IgA、リゾチーム、ラクトフェリンなどを含有し、消化管免疫に重要な役割を果たしている。母乳中のミネラル、タンパク質、脂質などの構成成分は時期により変化するが、その機構は不明である。本研究では、核内受容体である LXR (liver X receptor) のリガンドにより母乳中の脂質が変化した。以上から核内受容体などの転写因子が、母乳成分の構成に関与している可能性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

Nutrition of breast-feeding is the most appropriate of all available milks for human infants. Human milk contains secretory IgA antibodies, lysozyme, and lactofarin, which provide gastrointestinal immunity. The composition of breast milk including minerals, prorotein and fats is changed during laction, however, the regulation of them have remained to be elucidated. In the study, the ligand of liver X receptor (LXR), one of nuclear receptor superfamily may affect the lipid contents of breast milk. This result The transcriptional factors including nuclear receptors may involve components of breast milk during lactation.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床学、小児科学

キーワード：母乳、脂質、ビタミン E、核内受容体

## 1. 研究開始当初の背景

母乳は乳児にとって、完璧無比の重要な栄養素の供給源である。乳児は母乳を摂取することで、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。さらに重要な点として、母子の愛着すなわち良好な母子関係の成立に重要な役割を果たす。母乳の分類として、出産後数日以内の母乳は初乳と呼ばれ、10日以降は成熟乳となる。その途中の母乳を移行乳と呼ぶ。

時期により母乳の構成成分が異なる。特に初乳には外観が黄色であり、 $\beta$ -カロテンが多く含まれ、分泌型 IgA およびアルブミンを多く含む。さらには、白血球を多く含有し、ラクtoferrin、リゾチーム、成長因子、ピフィズス因子なども多く含有する。さらに無機成分も多い。また、初乳では脂質成分と乳糖の含有量は成熟乳と比較して少ない。成熟乳に移行するとタンパク質、有機成分、無機成分が徐々に低下する。逆に脂質成分は増加してくる。このように授乳の時期により母乳の構成成分が異なるメカニズムは不明である。乳腺組織において構成成分の調節機構の存在が考えられる。本研究では、母乳中の脂質成分および脂溶性ビタミン群の調節機構に焦点を絞り、検討を行う。

## 2. 研究の目的

最近分子生物学的手法を用いて、授乳期における脂質代謝に関する報告が散見される。例えば、授乳期の経過とともに、乳腺 lipoprotein lipase 活性の上昇 (BBA,1997)、脂肪酸合成酵素の遺伝子発現上昇 (J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2003) などである。ひとつひとつの遺伝子発現に関する報告はあるが、授乳期を通して、乳腺における遺伝子発現を網羅的に解析した報告は皆

無である。また脂質代謝に関係する遺伝子の情報伝達系を解析した報告も数少ない。

脂質代謝に関係する転写因子群 (PPAR  $\alpha \cdot \delta \cdot \gamma$ ; peroxisome proliferator-activated receptor) は乳腺組織に発現しているが (BBRC,1997)、乳腺組織での機能は不明である。本研究では、脂質代謝に関係する核内受容体群が、授乳期の乳腺組織において、どのように機能し、母乳中の脂質濃度調節に関与しているかを検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 母乳中のビタミン E 濃度

Wistar 雌ラット (15 週齢) の出産後、授乳期の 4 日目および 21 日目の母乳中  $\alpha$ -トコフェロール濃度を検討した。雌ラットに 10 匹の仔ラットをつけて飼育し、屠殺前日に仔ラットを離す。オキシトシンの腹腔内投与を行い、母乳を採取し、ビタミン E 濃度を測定した。

### (2) LXR リガンド投与による母乳中脂質濃度の変化

Wistar 雌ラット (17 週齢、出産後 17 日) に核内受容体 LXR (liver X receptor) リガンドである T0901317 (5 mg/kg) の単回経口投与を行った。24 時間後に検体を採取し、母乳中脂質濃度を測定した。

## 4. 研究成果

脂溶性であるビタミン E の最も重要な機能は、生体における抗酸化作用である。自然には、8 種類のビタミン E を存在し、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -トコフェロールおよびトコトリエノールである。クロマン環に結合するメチル基の数および位置により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -となる。最も強い抗酸化作用を有するビタミ

ン E は $\alpha$ -トコフェロールである。肝臓からの $\alpha$ -トコフェロールの分泌は、 $\alpha$ -トコフェロール輸送タンパク質 ( $\alpha$ -TTP,  $\alpha$ -tocopherol transfer protein)により調節されている。 $\alpha$ -TTP は主に肝臓に発現し、その他には小脳、腎臓、網膜、胎盤などにも発現している。 $\alpha$ -TTP の重要な機能は、血液中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を調節することである。また、 $\alpha$ -TTP は、特に $\alpha$ -トコフェロールとの結合親和性が高い。そのため、血中 $\alpha$ -トコフェロール濃度が高いのは、 $\alpha$ -TTP の選択性による。また、 $\alpha$ -TTP は、家族性ビタミン E 欠乏症 (AVED: ataxia with isolated vitamin E deficiency) の原因遺伝子であることが知られている。以前、我々は、 $\alpha$ -TTP 遺伝子発現は、転写レベルで核内受容体である LXR により調節を受けていることを見いだしている (瀧谷、投稿中)。今回、そのため母乳中の脂質成分も LXR により調節されているか否かを検討した。

本研究において、母乳中ビタミン E 濃度は、授乳初期において、有意に上昇していた。さらには、LXR リガンド投与により、母乳中脂質濃度は減少した。以上より、肝臓および血液のみでなく、母乳中脂質成分は、脂質代謝に関係する核内受容体 LXR により調節されている可能性が考えられた。さらには母体の脂質レベルが、乳腺細胞に存在する核内受容体の遺伝子発現に影響を与える可能性が考えられる。母乳脂質成分調節における核内受容体の役割については、今後の研究が期待される。

#### 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 15 件)

1) Inoue A, Kawakami C, Takitani K, Ikemoto T, Tamai H.

Acute Monoblastic Leukemia That Switched Lineage at Relapse to Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Dec 31.

2) Inoue A, Takitani K, Koh M, Kawakami C, Kuno T, Tamai H. Induction of apoptosis by  $\gamma$ -tocotrienol in human cancer cell lines and leukemic blasts from patients: dependency on Bid, cytochrome c, and caspase pathway. *Nutr Cancer*. 2011;63(5):763-70.

3) Takitani K, Miyazaki H, Fukunishi S, Takaya R, Yoden A, Higuchi K, Tamai H. Altered expression of both  $\beta$ -carotene 15,15' monooxygenase and lecithin:retinol acyltransferase in obese Zucker rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011; 57(1):108-13.

4) Kawakami C, Inoue A, Takitani K, Ikemoto T, Yonetani N, Takubo T, Tamai H. Acute monocytic leukemia blasts with cuplike nuclear morphology: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Mar;28(2):147-9.

5) X-linked agammaglobulinemia complicated with endobronchial tuberculosis. Kawakami C, Inoue A, Takitani K, Kanegane H, Miyawaki T, Tamai H. *Acta Paediatr*. 2011 Mar;100(3):466-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02071.x.

6) Kawakami C, Inoue A, Takitani K, Yuki M, Tamai H. Successful treatment of acute monocytic leukemia with intracranial hemorrhage as the first manifestation. *Pediatr Int*. 2010 Aug;52(4):e218-20.

doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03138.x.

7) Sawabe Y, Shimamoto C, Sakai A, Kuwabara H, Saad AH, Nakano T, Takitani K, Tamai H, Mori H, Marunaka Y, Nakahari T. Peroxisome proliferation activation receptor alpha modulation of Ca<sup>2+</sup>-regulated exocytosis via arachidonic acid in guinea-pig antral mucous cells. *Exp Physiol*. 2010 Aug;95(8):858-68.

8) Fukami M, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010 Jul;100(3):269-73.

9) 瀧谷公隆、玉井浩：ビタミン E とその分画. *日本臨床*. 2010 ; 68 増刊 1 : 184-187

10) 瀧谷公隆、玉井浩：基本的薬剤の選び方・使い方 ビタミン薬. *小児内科*. 2010 ; 42 増刊 : 223-227

11) 瀧谷公隆、井上彰子、河上千尋、井上敬介、宮崎敬士、青松友槻、余田篤、玉井浩：急性前骨髄性白血病を発症したクローン病患者のレチノイン酸薬物動態. *日小臨薬誌*. 2009 ; 22 : 104-107

12) Takitani K, Miyazaki H, Yoden A, Tamai H. Children's toxicology from bench to bed--Liver Injury (2): Mechanism of antioxidant therapy for nonalcoholic fatty liver disease. *J Toxicol Sci*. 2009;34 Suppl 2:SP223-8.

13) Kawakami C, Inoue A, Koh M, Takitani K, Kanegane H, Miyawaki T, Tamai H. Three brothers of X-linked agammaglobulinemia: the relation

between phenotype and neutropenia.

*Int J Hematol*. 2009 Jul;90(1):117-9.

〔学会発表〕 (計 5 件)

1) 瀧谷公隆：母乳分泌におけるビタミン E 濃度調節機構の解析. 第 14 回 Vitamin E Update Forum (2011 年 8 月 30 日、東京)

2) 瀧谷公隆：1 型糖尿病モデルラットにおけるレチノール代謝に関する検討. 第 63 回日本ビタミン学会 (2011 年 6 月 4 日、広島)

3) Takitani K.: Dehydroepiandrosterone alters retinol levels and expression of retinol related proteins. Multidisciplinary approaches to modern therapeutics (2011 年 5 月 25 日、モントリオール、カナダ)

4) 瀧谷公隆：脂肪肝モデルラットにおけるレチノール代謝に関する検討. 第 62 回日本ビタミン学会 (2010 年 6 月 12 日、盛岡)

5) 瀧谷公隆、宮崎敬士、玉井浩：肥満症モデル Zucker ラットにおけるレチノール代謝に関する検討. 第 61 回日本ビタミン学会 (2009 年 5 月 31 日、亀岡)

〔図書〕 (計 4 件)

1) 瀧谷公隆、玉井浩：ビタミン. 児玉浩子、玉井浩、清水俊明 (編)：小児臨床栄養学、診断と治療社、東京、2011 ; pp48-56

2) 瀧谷公隆、玉井浩：ビタミン欠乏症と過剰症. 寺内康夫、鯉淵典之、後藤英司 (編)：Principles and Practice 内分泌・代謝、文光堂、2011 ; pp321-323

3) 瀧谷公隆：除外すべき各種基礎疾患と検査法. 田中英高 (編)：小児科臨床ピクシス 13 起立性調節障害、中山書店、東京、2010 ; pp48-50

4) 瀧谷公隆、玉井浩：ビタミンE 臨床. 中野長久（編）：ビタミン総合事典、朝倉書店、東京、2010；pp102-104

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧谷 公隆 (Takitani Kimitaka)  
大阪医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80319540

(2) 研究分担者

玉井 浩 (Tamai Hiroshi)  
大阪医科大学・医学部・教授  
研究者番号：30179874