

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5月25日現在

機関番号：17601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659520

研究課題名（和文） 乳腺炎の発症に係わる食事因子のモデル動物による解明

研究課題名（英文） Investigation of food factors concerning the onset of mastitis using the animal model.

研究代表者

江藤 望 (ETO NOZOMU)

宮崎大学・農学部・准教授

研究者番号：90232959

研究成果の概要（和文）：

有用な母乳哺育を阻害する要因の一つとして乳腺炎が挙げられる。このうち、乳のうっ滞に起因する乳腺炎は、スクロースを摂食することで炎症が重篤化する事を見いだした。これは、我々の知りうる限り食品成分が乳腺炎発症あるいは重篤化と関連ある事を実験的に確認した最初の例である。

研究成果の概要（英文）：

Mastitis is one of the inhibitory factors in breast feeding. Dietary sucrose increased the severity of mastitis caused by milk stasis. As far as we know, this is the first examination that confirmed experimentally the dietary constituent causes the mastitis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	0	1,400,000
2010年度	1,100,000	0	1,100,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	180,000	3,280,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・生涯発達看護学

キーワード：母性・女性看護学、乳腺炎

1. 研究開始当初の背景

母乳育児は児にとっても母体にとっても有用であることから、WHO やユニセフは「母乳育児のための10ヶ条」を定め、「赤ちゃんにやさしい病院」の認定審査を通して母乳育児を積極的に推奨している。一方で、連携研究者の篠原らが宮崎県内の母親に対して母乳育児の実態調査を実施したところ、母乳育児を阻害する要因として、乳腺炎等の母乳ト

ラブルの発症が明らかとなった（宮崎看護学術振興財団平成16年度事業実績報告書）。乳腺炎は授乳期の母親の疾病の一つで、産後1年までの授乳婦の約30%が発症し、発熱や痛みを伴うため有用な母乳育児が困難となる。なかでもうっ滞性乳腺炎は、乳汁の排出障害が原因とされており、その発症危険因子として食事が経験則的に昔から指摘されている。しかしながら、科学的根拠に基づいた系統的

な研究事例はなく、医療者側にも統一した見解がないことから、母親たちの間に戸惑いが認められていた。

こうした背景を踏まえ、代表研究者らは、先ず乳腺炎乳を定義するために、乳腺炎乳と正常乳との成分比較（一般分析）を行った。その結果、乳腺炎乳では乳糖含量が有意に低くなることを見いだした。これは、炎症が起きることで、合成された乳糖が血管に漏出することに原因があると考察した（農芸化学会 2005 年大会，2005 年 3 月、18th International Congress of Nutrition, 2005 年 9 月）。また、味覚センサーを用いた分析により乳腺炎乳の味は「渋味」と「苦味」等の乳児にとって不快な味覚が増加していることを客観的に明らかにした（第 48 回日本母性衛生学会，2007 年 10 月）。以上より、乳腺炎乳の特徴の一部はつかめてきた。しかし、母親の食事調査との相関を見いだすのは困難であり、介入試験や乳腺組織そのものの分析が望まれていた。

2. 研究の目的

乳腺炎の発症は、母乳育児を困難にする。発症危険因子として経験的に食事が挙げられているが、科学的根拠は全く解明されていない。そこで、乳腺炎発症と食事成分との関係を世界で初めて実験的に確認することを最終的な目的とし、以下 3 点を目標とした。

- (1) マウスにうっ滞性乳腺炎を安定的に引き起こし、炎症の度合いを確認する方法を確立すること。
- (2) 乳腺炎リスクファクターとしての食餌成分（特に糖質）を評価すること。
- (3) マウス乳腺組織における乳腺炎炎症関連マーカーを探索すること。

3. 研究の方法

(1) 摂食試験と乳腺組織の炎症観察

仔マウス 10 匹を哺乳する 13 週齢の ddY マウスを AIN-76 組成に準じた各食餌群に分け自由摂食させた。途中、仔マウスを強制離乳

させ、親マウスにうっ滞性乳腺炎を誘導した。飼育終了後、血中 CRP 濃度を測定すると共に、乳腺組織の好中球数を計測し炎症の有無を評価した。また、仔マウスを離乳させず、乳のうっ滞を誘導しなかった親マウスについても、同様の測定を行った。

(2) 乳腺組織の遺伝子発現解析

仔マウス 10 匹を哺乳する ddY マウスを AIN-76 組成に準じた各食餌摂食群に分け自由摂食させた。更に、仔マウスを強制離乳させた群と哺乳を継続させた群とに分けた。乳腺組織由来の RNA を DNA マイクロアレイと Gene Spring によってトランスクリプトーム解析を行った。一部の遺伝子については、リアルタイム PCR にて追試した。

4. 研究成果

(1) うっ滞性乳腺炎動物モデル

効率よく食餌成分と乳腺炎発症との関連を検証するために動物実験系の構築を試みた。先ず、授乳期の親マウスから仔マウスを強制離乳させ乳腺組織を観察した結果、離乳 96 時間後に上皮細胞の脱落や間質への体液の移行、間質への単核細胞の浸潤などの炎症が確認された。また、炎症の度合いを数値化するために好中球及びマスト細胞数を計測した結果、離乳マウスの乳腺組織では有意に細胞数が増加していた。極めて容易な強制離乳により作成できたうっ滞性乳腺炎誘導モデルは、食餌成分と乳腺炎との関連解明について実験的な研究手法を与えるものである。

(2) 食餌成分による乳腺炎の重篤化

授乳群 (w) と離乳群 (c) を比較すると、マルトース食摂食群 (M) でもスクロース食摂食群 (S) でも、離乳群の方で CRP 濃度が高まっており、体内に炎症が惹起されている事が示唆された。また、食事の違いを比較すると、離乳群において有意差が認められ、マルトースよりもスクロースを摂食させることで、より炎症が重篤化することが示唆された (図 3)。

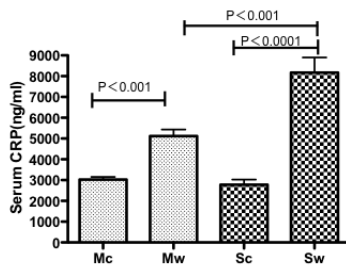


図3 スクロース食摂食と乳のうっ滞による血中CRPの上昇

次いで、乳腺組織の炎症を観察すると、離乳によって乳汁のうっ滞を引き起こさせたマウスでは、マルトース食摂食群と比較してスクロース食摂食群で乳腺組織に好中球が

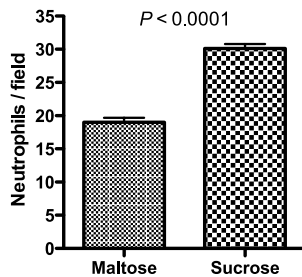


図1 強制離乳による乳腺炎の発症と食餌組成による炎症の重篤化

有意に増加していた（図1）。このことは、代表研究者の知りうる限り、乳腺炎発症と食餌成分との関係を実験的に初めて確認したものと思われる。また、スクロースは従来からの言い伝えによる禁忌食品に含まれるものであることから、言い伝えと実験結果とは一致する部分があるように思われた。

また、乳汁をうっ滞させずに食事組成の違いのみで乳腺に炎症が生じるのか確認したところ、スクロース食摂食群はマルトース食摂食群と比較して、乳腺組織に好中球が有意に存在することを明らかにした。しかし、その程度は非常に低く、重篤な炎症ではなかった（図2）。このことは、乳腺炎の原因を食事組成のみには求められないことを示唆している。母乳育児を支持する医療機関の指導にも拘わらず、児の飲み残しを搾乳していない授乳婦は多い。こうした授乳婦が、特定の食事成分を多量に摂ることで、乳腺炎を誘発しているという仮説が導かれた。

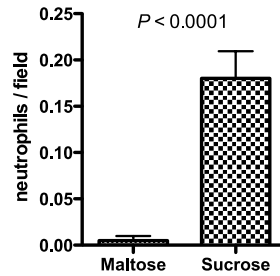


図2 食餌組成の違いのみによる乳腺炎の発症

(3) 遺伝子発現

次に、乳腺炎に関連する乳腺組織中のマーカー遺伝子の探索を行った。仔マウスを強制離乳した場合と、授乳を継続した場合で、親マウスの乳腺組織の遺伝子発現を比較したところ、前者でMAPキナーゼ経路に関連したものが多く高発現していた。次いで、食事成分の違いを検討したところ、マルトース摂食群よりもスクロース食摂食群で、MAPキナーゼ経路および炎症反応に関わる遺伝子の高発現が認められた。一部の炎症関連遺伝子発現量の検出により乳腺炎の程度を評価可能であることが示唆された。

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2件）

- ① 篠原久枝、江藤望、菅沼ひろ子、松原まなみ、宮崎県における授乳婦の授乳トラブル発症状況と食事摂取意識に関する調査、日本母乳哺育学会雑誌、査読有、5巻、2011、68-78
- ② 植川千愛、平田尚子、内田和幸、松田達朗、窄野昌信、福田亘博、河原聡、菅沼ひろ子、篠原久枝、江藤望、うっ滞性乳腺炎動物モデルの作成、宮崎大学農学部研究報告、査読有、55巻、2009、75-82

〔学会発表〕（計3件）

- ① 江藤望、篠原久枝、菅沼ひろ子、うっ滞性乳腺炎の発症あるいは重篤化に係わる食事成分、第26回日本母乳哺育学会・学

術集会、平成 23 年 10 月 8 日、東京

- ② 江藤望、出口まい、植川千愛、松田達朗、金丸愛、篠原久枝、片岡寛章、菅沼ひろ子、窄野昌信、福田亘博、母乳育児の障害となる乳腺炎の発症危険因子としての食事成分、日本農芸化学会 2011 年度大会、平成 23 年 3 月 27 日（東日本大震災の影響で中止、学会は要旨集の発行をもって成立）、京都
- ③ 出口まい、植川千愛、松田達朗、金丸愛、篠原久枝、片岡寛章、菅沼ひろ子、窄野昌信、福田亘博、江藤望、乳腺炎の発症危険因子となる食事成分、平成 22 年度日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会、平成 22 年 9 月 25 日、宮崎

〔図書〕（計 0 件）

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江藤 望 (ETO NOZOMU)

宮崎大学・農学部・准教授

研究者番号：90232959

(2) 研究分担者

該当無し

(3) 連携研究者

篠原 久枝 (SHINOHARA HISAE)

宮崎大学・教育文化学部・准教授

研究者番号：40178885

河原 聡 (KAWAHARA SATOSHI)

宮崎大学・農学部・准教授

研究者番号：30284821

菅沼 ひろ子 (SUGANUMA HIROKO)

宮崎県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：40405585