

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591530

研究課題名(和文) 母乳脂質濃度調節における核内受容体群クロストーク機構の解明

研究課題名(英文) Cross talk of nuclear receptors regulating 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・講師

研究者番号：80319540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000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。母乳は、リゾチーム、ラクトフェリン、分泌型IgA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、脂質代謝に関連する核内受容体群が母乳中の脂質を調節するか否かを検討した。その結果、転写因子である核内受容体が、母乳中脂質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 lysozyme, and lactoferrin, secretory IgA antibodies, which provide gastrointestinal immunity. The composition of breast milk including minerals, protein and fats is changed during lactation, however, the regulation of them is not clear. In the study, we investigated whether lipid metabolism related - nuclear receptor superfamily may affect the lipid contents of breast milk. The present study demonstrated that transcriptional nuclear receptors have critical role for regulating the lipid levels of breast milk during lactation.

研究分野：小児科

キーワード：母乳 脂質 核内受容体

1. 研究開始当初の背景

完璧無比の重要な栄養素の供給源である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。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。また、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。

授乳期の経過とともに、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。このような変化に対する明確な理由は、未だ見いだされていない。ビタミン群も授乳を通じて、乳児に供給される。授乳の経過とともに、母乳中の脂溶性ビタミン E 濃度は、低下する。また、母乳中の脂質濃度は、最初の 30 日間において、増加するが、これらの脂質濃度調節機構は不明である。

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。個々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、また乳腺における脂質代謝に関する遺伝子群が、母乳構成成分に与える影響を検討した報告も数少ない。脂質代謝に関する転写因子群 (PPAR α , β , γ ; peroxisome proliferator - activated receptor) は乳腺組織に発現しているが (BBRC, 1997)、母乳成分の調節に対する機能は不明である。各核内受容体の主な作用は以下の通りである。

PPAR α : 脂肪酸の酸化、脂肪酸生合成、脂質の細胞内取り込み

PPAR β : 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 γ : 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 α : コレステロール代謝、中性脂肪合成

本研究では、脂質代謝に係る核内受容体 (PPAR α , β , γ あるいは LXR) 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

核内受容体の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、5 匹/各グループあるいはコントロール) に核内受容体リガンドをそれぞれ単回経口投与した (コントロールは propylene glycol/Tween-80 溶解液)。24 時間後に検体を採取し、母乳中脂質濃度を測定した。

PPAR α : Wy14643 (5mg/kg)

PPAR β : GW0742 (5mg/kg)

PPAR γ : Pioglitazone (5mg/kg)

LXR α : T0901317 (5 mg/kg)

4. 研究成果

母乳中脂質濃度の結果は、下記のとおりである。

リガンド	母乳中 コレステロール	母乳中 中性脂肪
PPAR α		
PPAR β		
PPAR γ		
LXR α		

表に示すように、PPAR リガンド投与において、母乳中脂質濃度に大きな変化を認めなかった。しかし LXR リガンド投与において、母乳中脂質濃度は減少する傾向を認めた。これにより、母乳中脂質濃度は、LXR により調節される可能性が示唆された。さらに、乳腺組織における脂質代謝関連遺伝子発現が変化していることが考えられる。母乳分泌における脂質濃度調節において、核内受容体の関与が示唆された。これらの解明には、今後のさらなる検討が必要と思われる。

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 20件)

- 1) Minami Y, Takaya R, Takitani K, Ishiro M, Okasora K, Niegawa T, Tamai H. Association of thyroid hormones with obesity and metabolic syndrome in Japanese children. J Clin Biochem Nutr. 2015 印刷中、査読有
- 2) Takitani K, Inoue K, Koh M, Miyazaki H, Inoue A, Kishi K, Tamai H. Altered retinol status and expression of retinol-related proteins in streptozotocin-induced type 1 diabetic model rats. 査読有 J Clin Biochem Nutr. 2015;56(3):195-200. doi: 10.3164/jcfn.14-113.
- 3) Miyazaki H, Takitani K, Koh M, Inoue A, Kishi K, Tamai H. Retinol status and expression of retinol-related proteins in methionine-choline deficient rats. 査読有 J Nutr Sci Vitaminol. 2014;60(2):78-85. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/60/2/60_78/_article
- 4) Miyazaki H, Takitani K, Koh M, Yoden A, Tamai H. The α -tocopherol status and expression of α -tocopherol-related proteins in

methionine-choline deficient rats treated with vitamin E. 査読有

J Clin Biochem Nutr. 2014;54(3):190-7.

doi: 10.3164/jcfn.13-74.

5) Inoue A, Kawakami C, Takitani K, Tamai H. Azacitidine in the treatment of pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 査読有

J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(5):e322-4.

doi: 10.1097/MPH.0000000000000042.

6) Takitani K, Inoue K, Koh M, Miyazaki H, Kishi K, Inoue A, Tamai H.

α -Tocopherol status and altered expression of α -tocopherol-related proteins in streptozotocin-induced type 1 diabetes in rat models. 査読有

J Nutr Sci Vitaminol. 2014;60(6):380-6.

doi: 10.3177/jnsv.60.380.

7) Koh M, Takitani K, Miyazaki H, Yamaoka S, Tamai H.

Liver X receptor up-regulates α -tocopherol transfer protein expression and α -tocopherol status.

J Nutr Biochem. 2013;24(12):2158-67. 査読有

doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.008.

8) Koh M, Shinohara J, Hongo Y, Okazaki T, Takitani K, Tamai H.

Case treated with triple therapy of lamivudine, interferon- β and prednisolone for acute exacerbation of chronic hepatitis B during pregnancy. 査読有

Hepatol Res. 2013;43(4):425-9.

doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01077.x.

9) Miyazaki H, Takitani K, Koh M, Takaya R, Yoden A, Tamai H.

α -Tocopherol status and expression of α -tocopherol transfer protein in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. 査読有

J Nutr Sci Vitaminol. 2013;59(1):64-8.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/59/1/59_64/_article

10) Ishiro M, Takaya R, Mori Y, Takitani K, Kono Y, Okasora K, Kasahara T, Tamai H.

Association of uric acid with obesity and endothelial dysfunction in children and early adolescents. 査読有

Ann Nutr Metab. 2013;62(2):169-76.

doi: 10.1159/000346227.

11) Kawakami C, Kono Y, Inoue A, Takitani K, Ikemoto T, Tamai H.

Severe bone marrow failure associated with human parvovirus B19 infection in a case with no underlying disorder. 査読有

Int J Hematol. 2012;96(6):820-1.

doi: 10.1007/s12185-012-1214-7.

12) Nakao R, Tanaka H, Takitani K, Kajiura M, Okamoto N, Kanbara Y, Tamai H.

GNB3 C825T polymorphism is associated with postural tachycardia syndrome in children. 査読有

Pediatr Int. 2012;54(6):829-37.

doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03707.x.

13) Kawakami C, Inoue A, Takitani K, Tsuji M, Wakai K, Tamai H.

Imatinib mesylate treatment for platelet-derived growth factor receptor alfa-positive choroid plexus carcinoma. 査読有

Clin Pract. 2012;2(2):e49.

doi: 10.4081/cp.2012.e49.

14) Fujita K, Iwasaki M, Ochi H, Fukuda T, Ma C, Miyamoto T, Takitani K, Negishi-Koga T, Sunamura S, Kodama T, Takayanagi H, Tamai H, Kato S, Arai H, Shinomiya K, Itoh H, Okawa A, Takeda S.

Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. 査読有

Nat Med. 2012;18(4):589-94.

doi: 10.1038/nm.2659.

15) Inoue A, Kawakami C, Takitani K, Tamai H.

Sustained molecular remission after arsenic trioxide and gemtuzumab ozogamicin in a pediatric patient with relapsed acute promyelocytic leukemia. 査読有

Pediatr Hematol Oncol. 2012;29(2):170-2.

doi: 10.3109/08880018.2011.622834.

16) 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. 査読有

J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(6):e258-60.

doi: 10.1097/MPH.0b013e318233219d.

〔学会発表〕(計 6 件)

1) 瀧谷 公隆: 母乳におけるビタミン E 濃度調節因子の検討

第 26 回ビタミン E 研究会、2015 年 1 月 10 日、北里大学薬学部コンベンションホール (東京都港区)

2) 瀧谷 公隆: 脂溶性ビタミンと遺伝子多型: 代謝および疾患との関連

日本ビタミン学会第 66 回大会、2014 年 6 月 14 日、姫路商工会議所 (兵庫県姫路市)

3) 瀧谷 公隆: 疾患におけるビタミン E 濃度調節機構

日本ビタミン学会第 65 回大会、2013 年 5 月 17 日、一橋大学講堂 (東京都千代田区)

4) 瀧谷 公隆: 尿細管障害モデルラットにおけるレチノール代謝に関する検討

日本ビタミン学会第 64 回大会、2012 年 6 月 22 日、長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市)

5) Kimitaka Takitani:

Dehydroepiandrosterone alters tocopherol levels and expression of tocopherol transfer protein.

Modern Therapeutics 2012 Meeting of Canadian Society for Pharmacology & Therapeutics,

2012 年 6 月 13 日、トロント (カナダ)

6) 瀧谷 公隆: 腎疾患モデルラットにおけ

るレチノール代謝に関する検討

第 23 回日本レチノイド研究会、2012 年 10 月
19 日、米子コンベンションセンター（鳥取県
米子市）

〔図書〕（計 5 件）

- 1) 瀧谷 公隆、医学書院、今日の診断指針
第 7 版、2015、pp1940-1941
- 2) 瀧谷 公隆、診断と治療社、小児栄養消
化器肝臓病学、2014、pp113-115
- 3) 瀧谷 公隆、南江堂、疾患・症状別今日
の治療と看護改訂第 3 版、2013、pp546-550
- 4) 瀧谷 公隆、講談社、ビタミンの新栄養
学、2012、pp69-72
- 5) 瀧谷 公隆、医学書院、日の小児治療指
針第 15 版、2012、pp259-261

〔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：特になし

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・講師
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