

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

論文題目 母乳および乳児用調製乳に関する
母子栄養・乳児栄養学的研究

氏名 神野 慎治

論文内容の要旨

哺乳動物は母親から、胎児期には血流を介して、乳児期には母乳を介して、さらに腸内共生細菌による修飾を受けつつ、発育・発達に必要な要素を獲得する。胎児は母親から胎盤を経由して栄養や免疫グロブリンを得る。新生児および乳児は、母親との接触など多様な外環境に暴露されることで腸内細菌を獲得し、また、生体防御に必要な分泌型の免疫グロブリン A (IgA) と急速な発育に必要な栄養を主に母乳から得る。これらの要素のうち、母乳からの分泌型 IgA (sIgA) の供給と腸内共生細菌叢の形成における母子間垂直伝播は乳児の腸管環境 (体外環境) 形成を介して、母乳中の栄養成分は消化・吸収と体内での代謝を介して、乳児の発育・発達に影響を及ぼしている。本論文は、母乳中の sIgA および母親腸内細菌の乳児腸管への母子伝播および乳児用調製乳の栄養組成が乳児の適切な発育と発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的として実施した一連の研究により得られた成果を博士学位論文としてまとめたものである。本研究で得られた知見が、母乳栄養、人工栄養の両面から乳児の適切な発育、発達を支えるための科学的根拠の一つとなることを期待する。

1. 周産期マウスの Prebiotics 摂取が腸内細菌叢と母乳 sIgA に及ぼす影響

母乳に含まれる sIgA は、乳児腸管において感染防御や腸内細菌叢の維持や安定化に寄与している。乳腺に存在する IgA 分泌細胞 (形質細胞) の由来は小腸パイエル板であると考えられている。研究項目 1 では「母親の腸管粘膜免疫系を Prebiotics 摂取により腸内細菌叢を介して賦活化することで、母乳中 sIgA 濃度が増加するか」という機構的な問いに対する解を得ることを目的として、マウスモデルを用いた実験研究を実施した。妊娠期の Balb/c マウスを 2 群に分け、試験群では Prebiotics として 5% の 1-ケストース (FOS の 1 種) を含む AIN-93G を、対象群では AIN93G を自由摂取させ、出産後 7 日目 (Day7) と 14 日目 (Day14) に母乳を採取した。出産後 17 日目 (Day17) に排泄された便を回収し、腸管を採取した。IgA 濃度は、血清中 (Day17) では群間の差

異は認められなかったが、消化管組織溶解液中 (Day17) および母乳中 (Day7 と Day14) において試験群が有意に高かった。腸内細菌叢については、糞便中ビフィズス属菌およびバクテロイデス属菌 (Day17) の糞便湿重量あたりの数が試験群で有意に高かった。加えて、母乳中 sIgA 濃度と糞便中バクテロイデス数に正の相関関係が認められた。以上より、周産期の Prebiotics 摂取は母乳中 sIgA 濃度を増やすことが明らかにされ、この作用は腸内細菌叢を介した腸管由来 B 細胞の活性化と遠隔粘膜である乳腺への移行を経て生じている可能性が示された。すなわち、周産期マウスに Prebiotics を投与することで、母子免疫の主体の一つである母乳 sIgA の十分な付与を介して乳児の適切な腸管免疫発達および腸内細菌叢形成を促すことができると考えられた。

2. 周産期の Prebiotics 摂取が母親および出生乳児の腸内細菌叢に及ぼす影響

腸内細菌叢は、一部の栄養成分の供給と体内への吸収、病原菌の増殖抑制、感染防御等に関与し、さらには乳児の免疫系の発達・維持に影響すると考えられている。乳児のビフィズス菌主体の腸内細菌の形成は、胎内で無菌であった腸内に分娩～新生児期に主に母親から菌が伝播することで始まる。研究項目 2 では、母乳栄養児のビフィズス菌主体の腸内細菌層形成に対して母親の腸内細菌層がどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的にヒトを対象にした介入試験を実施した。妊娠期～出産後 1 ヶ月まで母親に陰性対照 (プラセボ) としてのショ糖または Prebiotics としてのフラクトオリゴ糖 (FOS) を 1 日 8 g 摂取してもらい、被験者自身とその出生乳児の便中ビフィズス菌数 (湿重量あたり) を群間で比較した (プラセボ群 29 名、試験群 35 名)。分娩法は本研究における主要な交絡因子の一つであるため、帝王切開分娩の乳児は解析対象者から除外した。介入後の便中ビフィズス菌数は、母親では個体差は小さく (四分位範囲が 1 桁以下)、試験群がプラセボ群より有意に高値であった。一方、出生乳児 (生後 1 ヶ月) では試験群で高い中央値が観察されたものの、個体差が極めて大きく (四分位範囲が 5 桁程度)、群間の有意差は認められなかった。加えて、ビフィズス菌数の母子間の相関も認められなかった。しかしながら、ビフィズス菌ロンガム種 (母乳オリゴ糖を資化するいわゆる乳児型ビフィズス菌) の数に着目すると、試験群での高い中央値と、母子間の有意な正の相関が認められた。以上より、乳児のビフィズス菌主体の腸内細菌叢形成は、母親の腸内ビフィズス菌数を単純に増やすことでは促進されないこと、および母親の腸内乳児型ビフィズス菌数を増やすことで促進される可能性が示された。

3. タンパク質含量を低減した乳児用調製乳の乳児発育への影響

乳児期の健全な成長や将来の健康には、乳児期のタンパク質栄養が直接的に影響し得る。乳児は、発育不良や腎臓への過剰負担等を避けるために過不足のない量のタンパク質を摂取する必要がある。乳児期のタンパク質摂取量が過剰になると生後 6 ヶ月で BMI が有意に高くなり、その影響が幼児期以降も維持されることが報告された。このように、乳児期の栄養が離乳後の発育や健康にも影響するという概念 (DOHaD:

Developmental Origins of Health and Disease) が立証されつつある中で、乳児用調製乳のタンパク質含量は国際的に急速に減量されてきている。日本で市販されている乳児用調製乳 A では、タンパク質含量を 2.3 g/100 kcal から 2.2 g/100 kcal に低減し、母乳の平均値 (1.9±0.4 g/100 kcal) により近づけられている。研究項目 3 では、乳児用調製乳 A の哺乳が乳児の発育に及ぼす影響を明らかにするための乳児発育調査研究を実施した。1,053 名の乳児について、出生から 12 ヶ月齢まで追跡した。乳児用調製乳 A 栄養児 (99 名) の体重、BMI、頭囲は、生後 7 ヶ月まで母乳栄養児 (295 名) と同等で差異がなく、栄養の主体が食事に移った生後 12 ヶ月時点でも差は認められなかった。便性状、および感染症やアレルギーの罹患経験率についても差は認められなかった。以上より、乳児用調製乳 A 栄養児の発育が適切であること、および、タンパク質を低減した乳児用調製乳 A の栄養組成は乳児の発育に適していることが確認された。

4. 乳児用調製乳の栄養組成と乳児による摂取量との関連

乳児期の栄養は、乳児期だけでなく離乳後の幼児期およびそれ以降の発達・発育や健康状態にも影響し得る。このため、乳児は過不足のない適正な量の栄養を母乳および乳児用調製乳 (乳と称する) から摂取することが重要である。乳児の栄養摂取量は、乳の栄養組成と、変動要因である乳の摂取量 (乳児が自発的に飲んだ乳の容積: 哺乳量) の積で決まるため、「乳の摂取量がどのようにコントロールされているか」は乳児栄養を理解するための重要な観点である。しかしながら、乳児が摂取する母乳の量を正確に測定することが困難なこともあり、乳の摂取量に関する詳細な解析はほとんど行われていない。一方、乳児が摂取する乳児用調製乳の量は、調製した乳量と哺乳後の飲み残した乳量から比較的正確に推定することが可能である。研究項目 4 では、乳児用調製乳で哺育された乳児における「乳の摂取量」とその調整機構を明らかにするための調査研究を実施した。第 3 項の調査研究で得た乳児用調製乳の摂取量のデータを、異なる組成の乳児用調製乳を用いて過去に実施した 2 回の調査研究データとも比較しつつ、1 回あたりの哺乳量および哺乳間隔と摂取エネルギーとの関係を解析した。単位容量あたりのエネルギー量が異なる乳児用調製乳を授乳しても、1 回の授乳で乳児が摂取する乳の容量 (体重あたり) に差異はなく、一定容量を摂取すると摂取を停止することが明らかとなった。一方、次の授乳までの時間は単位容量あたりのエネルギー量が低い乳では短くなり、1 日のエネルギー摂取量に積算すると、調製乳の単位容量あたりのエネルギー量とは無関係に一定のエネルギー摂取量 (体重あたり) を維持していることが明らかとなった。以上より、乳児のエネルギー摂取量は、乳児用調製乳のエネルギー濃度にかかわらず次の授乳までの時間の増減によって一定に保たれていることが示された。この知見は、乳児の乳摂取量は容量ではなくエネルギーによって決まること、それゆえに乳児用ミルクの各栄養素の含量は容量あたりではなくエネルギーあたりで設計する必要があることを意味している。

以上