

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 神野 慎治

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

論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	松田 幹
委員	名古屋大学教授	堀尾文彦
委員	名古屋大学教授	北島 健
委員	名古屋大学準教授	灘野大太
委員	名古屋大学助教	大島健司

論文審査の結果の要旨

脊椎動物は進化の過程で棲息域を水中から陸上に移し豊富な植物を食物として繁殖した。この進化の過程で繁殖の様式を卵生から胎生に大きく変えた哺乳類が登場した。哺乳類では受精後の初期胚は胎盤経由で母親から酸素や栄養の供給を受けて胎児として成長し、分娩により独立した一個体として口から食べ物を摂取して栄養を外界から獲得するようになる。分娩後しばらくは母乳のみを摂取し消化器系や免疫系などの成熟の後、母乳から通常食物の摂取に徐々に移行する。胎児は分娩後に外環境に暴露され環境微生物との共生と寄生の相互作用が始まる。動物の体表面には多様な微生物が常在し、とりわけ下部消化管には多種多様の細菌が常在し多くは共生細菌として腸内細菌叢を形成している。胎児の消化管は無菌であるが、分娩時あるいは新生児期に母親の持つ環境微生物叢の影響を受けつつ乳児固有の腸内細菌叢を形成する。病原性微生物に対する生体防御では、胎児期に母親から受け取った免疫グロブリン IgG 抗体が、抗原への暴露経験がなく免疫系も未発達な新生児および乳児期において重要な役割を果たしている。さらに母乳中には体外に分泌される分泌型 IgA (sIgA) 抗体が含まれており、乳児消化管粘膜免疫において主要な役割を果たしている。腸管粘膜の sIgA は、病原微生物の粘膜上皮への感染を防御すると同時に腸内共生細菌の定着にも関与する。このように母乳および乳児用調製乳は母子栄養学、乳児栄養学、さらに生物学的に興味深い研究対象であり、周産期・乳幼児医療など社会的にも重要であるが、研究対象の限定や技術的な課題もあり基礎的な研究は遅れている。このような背景の下、本学位論文研究では、実験動物とヒトを対象にして、母親の食餌成分が母乳 sIgA と乳児の腸内細菌叢に及ぼす影響、および、乳児用調製乳の成分組成の違いが乳児の発育に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、実験研究、介入および調査研究が行われた。研究成果の要点を以下に記す。

本学位論文の前半では、マウスでの実験研究および周産期のヒトを対象にした介入研究が行われ、周産期母親への難消化性オリゴ糖摂取の母親腸内細菌叢への作用を介した乳児の腸内細菌叢形成への影響および母乳中の sIgA 分泌に及ぼす作用についての研究成果がまとめられている。周産期マウスに腸内共生細菌が資化できる難消化性オリゴ糖を摂取させ、乳汁と糞便を採取して乳汁中の sIgA および糞中の腸内細菌叢を解析した。その結果、母親マウスが難消化性オリゴ糖を摂取することにより母乳中の sIgA 含量が増加することが実証され、この作用は難消化性オリゴ糖摂取による腸内細菌叢の変化を介した腸管粘膜免疫の活性化と腸管リンパ組織から乳腺粘膜固有層へのリンパ球の移行を経て生じる可能性が示唆された。この実験研究での研究成果に基づいて、母乳栄養児の腸内細菌層形成に対して母親の腸内細菌が及ぼす影響を明らかにするために周産期母親を対象にした介入研究が行われた。妊娠期から出産後まで母親に腸内共生細菌が資化できる難消化性オリゴ糖を摂取する食事介入を行い、被験者自身とその出生乳児の便の *Bifidobacterium* 属細菌への影響を調べた。その結果、介入後

の母親の便の *Bifidobacterium* 属細菌数は有意に増加した。一方、生後一ヶ月の出生乳児の便では増加傾向は見られたものの統計的有意差は認められなかった。また、母子間での *Bifidobacterium* 属細菌数に相関関係は見られなかったが、乳児の腸内で優勢な菌種である *Bifidobacterium longum* については母子間での有意な正の相関が認められた。腸内細菌叢の母から乳児への伝播の可能性、および周産期母親への食事介入による母親腸内細菌叢および乳児腸内細菌叢を修飾できる可能性が示唆された。

本学位論文第三章および第四章では、乳児用調製乳で哺育され乳児を対象とした調査観察試験が行われ、母乳の代替として必須である乳児用調製乳の主要栄養素組成が乳児発育に及ぼす影響および乳児による母乳の自発的摂取量とそれを決める母乳因子の解明についての研究成果がまとめられている。乳児期の過剰なタンパク質摂取が肥満傾向の成長と関連し、その影響が幼児期以降にも及ぶことが報告されたことから、従前のタンパク質含量よりも低減化して母乳平均値により近い組成に調製した乳児用調製乳を栄養学的に評価した。生後1年間にわたり体重、BMIなど成長指標を調査して母乳栄養児と比較した。その結果、成長指標に加え、便性状および感染症やアレルギーの罹患経験率にも差異は認められず、このタンパク質含量を母乳に近づけた乳児用調製乳は調査した範囲においては母乳と同等に機能することが示された。乳児の栄養摂取量は乳の栄養組成と乳児が飲んだ乳の容積で決まるが、乳の摂取量を推定することは母乳栄養児では困難であった。乳児用調製乳で保育する母子の協力を得て、調製した乳量と哺乳後の飲み残した乳量のデータを収集して乳児が摂取した乳量を推定し、乳児用調製乳の栄養成分組成と摂取乳量との関連を解析した。その結果、1回の授乳では乳児用調製乳のエネルギー量の大小に関わらず一定容量を摂取すると摂取を停止すること、さらにエネルギー量が低い乳では次の授乳までの時間が短くなることが明らかとなった。すなわち、乳児のエネルギー摂取量は、乳児用調製乳のエネルギー量にかかわらず次の授乳までの時間の増減によって調節され一定に保たれていることが示された。

母乳は乳児の健全な生育、発達に極めて重要であるが、母親の生理的あるいは社会的状況において母乳の代替食物が必要あるいは必須となることもある。母乳代替としての乳児用調製乳の役割は極めて大きい。本学位論文研究では、周産期母親への食事介入により腸内細菌叢が変動し、乳児の腸内細菌叢形成に影響すること、また、母乳に近いタンパク質含量の乳児用調製乳により乳児が健全に生育できること、さらに乳児は一定のエネルギー量を得るように摂取頻度を調節していることなど、母子栄養学、母子免疫学における新しい重要な知見がまとめられている。これらの一連の研究には独創性と新規性が認められ、得られた研究成果は農学および関連専門分野における高度な学術的価値を持ち今後の研究に大きく貢献すると評価し、博士（農学）に値すると判定した。