

5

母乳中のシアル酸 その組成と機能

中埜 拓 雪印乳業株式会社栄養科学研究所
なかの たく

菅原牧裕 同健康生活研究所
すがわら まきひろ

川上 浩 同栄養科学研究所
かわかみ ひろし

1 はじめに

母乳は乳児にとって唯一で、かつ最も優れた食品です。そのなかには、乳児の健やかな成長や発達に必要なすべての成分が含まれています。そして、母乳は栄養源としてだけでなく、免疫や精神発達など、さまざまな機能を有しています。また、これらの機能は、母乳中に含まれる蛋白質^{たんぱく}、脂質、糖質などの種々の成分によって発現しています。

われわれは、そのなかから母乳中に含まれるシアル酸に注目して、研究を進めてきました。今回は、母乳中のシアル酸の組成や機能について、ご紹介します。

2 シアル酸とは？

シアル酸は酸性糖質の一種で、植物を除く生物に広く存在します。顎下腺^{がくかせん}から初めて分離されたことから、唾液^{だえき} (saliva) にちなんでシアル酸 (sialic acid) と名づけられました。シアル酸は、これまでに20種類以上発見されていますが、これらシアル酸のうち、哺乳類ではN-アセチルノイラミン酸が最も多く、生体内のあらゆる場所に存在しています。

とくにシアル酸は、細胞膜上の糖脂質や糖蛋白質の構成成分として、細胞間の情報伝達、細菌やウイルスなどの細胞への接着、細胞の増殖・分化およびレセプター機能の調節などの生理機能において重要な役割を果たすといわれています。

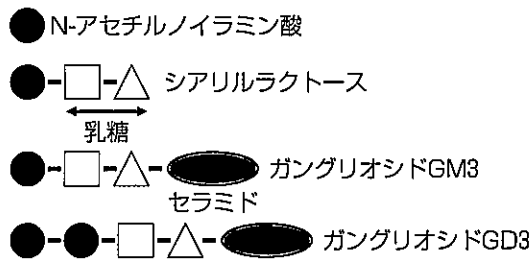


図1 母乳中のシアル酸化合物の構造モデル

3 乳中のシアル酸

乳中のシアル酸は、オリゴ糖、糖脂質および糖蛋白質を構成する糖鎖に含まれ、遊離の形態では存在しません。母乳中には130種類以上のオリゴ糖が確認されていますが、シアル酸を含むオリゴ糖としては、シアリルラクトースやシアリルラクト-N-テトラオースなどがあります。このシアリルラクトースは、乳糖にシアル酸が結合した構造をもちます(図1)。

さらに、シアル酸を含む糖脂質はガングリオシドと呼ばれ、脂肪酸とスフィンゴシンからなるセラミドに、グルコース、ガラクトース、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミンおよびシアル酸が結合した構造をもちます。とくに乳中には、シアル酸が1分子結合したモノシアロガングリオシド(GM1, GM3)、2分子結合したジシアロガングリオシド(GD3)などが存在します。このGM3は、セラミドにシアリルラクトースが結合した構造をもちます(図1)。

また、ラクtofフェリンや^{カッパ}κ-カゼインの糖蛋白質では、それらの糖鎖の末端にシアル酸が結合しています。

4 母乳中のシアル酸

ヒト母乳中には、0.3~1.5mg/mlのシアル酸が含まれます(表1)¹⁾が、この約75%がオリゴ糖に結合した型のシアル酸です。シアル酸を含むオリゴ糖のなかでも、母乳中ではシアリルラクトースが最も多く含まれ、シアル酸とガラクトースの結合部位の違いによって、3'-シアリルラクトースと6'-シアリルラクトースの2種類が存在

表1 母乳中の総シアル酸, シアリルラクトース(SL)およびガングリオシド含有量

分娩後日数 (日)	総シアル酸 (mg/ml)	3'-SL (mg/ml)	6'-SL (mg/ml)	GM3 (μ g/ml)	GD3 (μ g/ml)
3~ 5	1.50	0.16	0.72	2.0	8.1
6~ 10	1.47	0.13	0.77	3.4	6.6
11~ 15	1.30	0.13	0.73	5.0	5.4
16~ 30	0.99	0.15	0.61	5.6	4.7
31~ 60	0.73	0.13	0.46	8.3	4.3
61~120	0.43	0.13	0.25	10.2	3.3
121~240	0.32	0.11	0.20	11.7	2.7
241~482	0.32	0.14	0.11	13.9	2.1

GM3: ガングリオシドGM3

GD3: ガングリオシドGD3

します。3'-シアリルラクトースの濃度は全泌乳期を通して0.1~0.2mg/mlと一定ですが、6'-シアリルラクトースの濃度は初乳で0.8mg/mlと高く、泌乳期を経るにしたがい0.1mg/mlにまで減少します(表1)²⁾。

また、母乳中のガングリオシド濃度についても、特徴的な泌乳期変化が認められています。すなわち、GM3濃度は初乳で2⁷¹⁰⁰⁷⁹⁴ μ g/mlと最も低く、泌乳期が進むにつれ14 μ g/mlにまで増加します。一方、GD3濃度は初乳で8 μ g/mlで最も高く、泌乳期が進むにつれ減少し、末期乳では2 μ g/mlまで減少します(表1)³⁾。

参考として、牛乳中のシアル酸濃度は、母乳よりも低く約0.2mg/ml含まれています。牛乳中にも3'-および6'-シアリルラクトースが含まれますが、3'-シアリルラクトースのほうが多く含まれています。また、牛乳中のガングリオシド濃度は母乳とほぼ同様(10 μ g/ml)含まれていますが、GD3がGM3よりも10倍以上多く含まれています。

5 シアル酸の生理機能

1. シアル酸の体内動態

われわれが、新生児を対象にシアル酸の体内動態を調べた結果では、シアル酸摂取量の多い母乳栄養児の血清シアル酸濃度は、シアル酸摂取量が母乳栄養児よりも約1/3

少ない人工栄養児に比べ、有意に高い値を示しました。さらに、母乳栄養児の便中および尿中のシアル酸濃度についても、人工栄養児に比べ有意に高い値を示しました。この結果から、母乳中のシアル酸が体内へ吸収されるだけでなく、消化管内でも何らかの生理効果を発揮していることが示唆されました⁴⁾。

2. シアル酸と脳機能

哺乳類は、その生体内で自らシアル酸を合成することができますが、新生児期ではその合成過程の酵素活性が弱いことが知られています。シアル酸は、ガングリオシドや糖蛋白質の構成成分として脳や神経系にとくに多く含まれています。したがって、乳児期にはその量が急激に増加するため、このような組織の機能発現や発達に重要な役割を果たすと考えられます。

動物実験では、シアル酸を乳児期ラットに経口投与すると、大脳や小脳のシアル酸が増加することが報告されています⁵⁾。また、乳児期ラットへのシアル酸投与で記憶学習能が向上したことも報告されています⁶⁾。

3. シアル酸と感染防御

ウイルスや細菌などの病原体の感染は、まず粘膜の上皮細胞にあるシアル酸を含む糖鎖に病原体が結合することから始まります。病原性大腸菌やコレラ菌が産生する毒素も、消化管上皮細胞のシアル酸含有糖鎖に結合して炎症や下痢を引き起こします。

このようなことから、母乳中のガングリオシドやシアリルラクトースなどのシアル酸含有成分は、乳児の口腔、咽頭および消化管で病原体が上皮細胞に付着する前に、それら病原体と結合し、その活性を失わせることによって、感染を防ぐことが予想されます(図2)。実際に、これまで乳中にも存在するガングリオシドとさまざまな病原体との結合が報告されており、生体内での乳中シアル酸化合物による感染防御効果が期待されています。そこで、われわれは母乳中に含まれるシアル酸化合物の感染防御効果について検討を加えました。

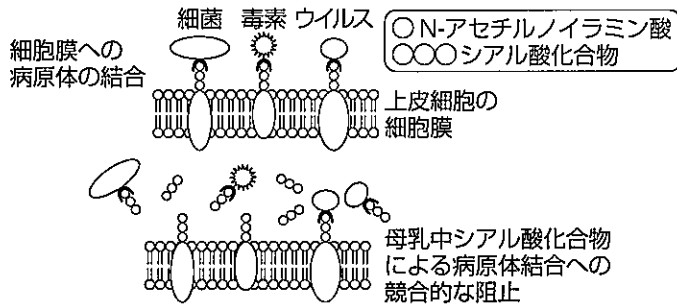
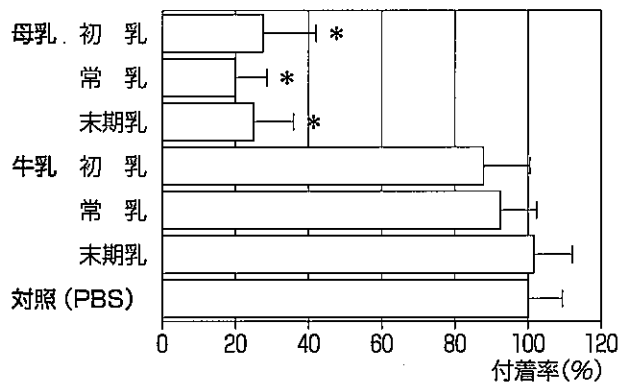


図2 シアル酸化合物による細胞膜への病原体の付着阻止モデル

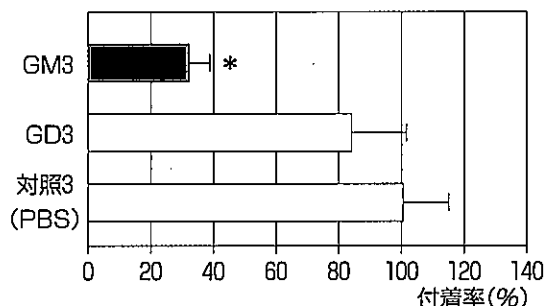


* : 対照と有意差あり (p<0.01)

図3 乳中ガングリオシド濃縮画分による病原性大腸菌のヒト腸管上皮細胞への付着阻止効果

4. 母乳ガングリオシドの感染防御効果

まずはじめに、母乳中のガングリオシドを多く含む画分を調製し、ヒト消化管由来の細胞に対する病原性大腸菌の付着を防ぐ効果について調べました。試料は母乳および牛乳とし、それぞれ異なる3つの泌乳期の乳、すなわち初乳、常乳および末期乳より高ガングリオシド画分を調製しました。そしてヒト消化管細胞に対し、これらの試料と病原性大腸菌を加え培養し、細胞に付着した大腸菌の菌数を測定しました。その結果、母乳から調製した高ガングリオシド画分は、牛乳からの試料に比べ、いずれの泌乳期とも細胞への大腸菌の付着が有意に阻止されました(図3)⁷⁾。



* : 対照と有意差あり (p<0.01)

図4 ガングリオシドGM3およびGD3による病原性大腸菌のヒト腸管上皮細胞への付着阻止効果

乳中のガングリオシドはGM3ならびにGD3が主体を成しています。そこで、次に高ガングリオシド画分中のGM3またはGD3のどちらのガングリオシドに強い付着阻止効果が認められるのかを検討しました。その結果、GM3はGD3に比べ、細胞への大腸菌の付着を有意に阻止し、GM3に強い付着阻止効果が認められました(図4)⁷⁾。

さらに、無菌マウスにあらかじめGM3を経口的に与え、3日後に病原性大腸菌を同様に投与し、6日後に消化管内の大腸菌の付着数について調べました。GM3を投与したマウスは、非投与のマウスに比べて、十二指腸、小腸および大腸のいずれの部位においても、付着菌数が少ないことが認められました(図5)⁸⁾。

このように、細胞実験だけではなく、実際にGM3を経口的に摂取した場合にも、感染を防ぐ効果がみられました。

GD3は母乳の初乳や牛乳に多く、一方、GM3は母乳の常乳や末期乳に多く含まれ

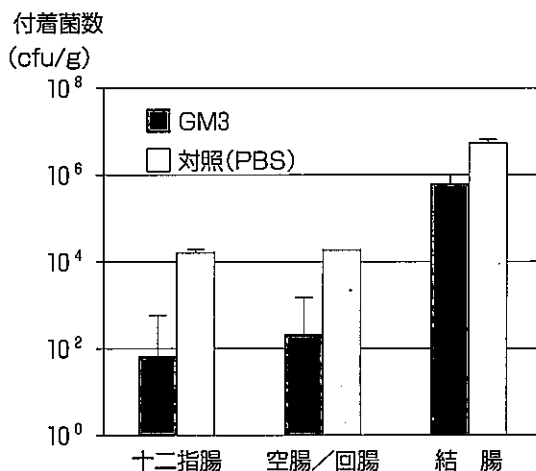


図5 ガングリオシドGM3による病原性大腸菌の無菌マウス消化管への付着阻止効果

るガングリオシドです。したがって、母乳中のGM3は、とくに常乳期以降において、乳児に対する病原体の感染を防ぐことが示唆されました。

5. ガングリオシドGM3の腸管出血性大腸菌O157に対する感染防御効果

前節と同様に無菌マウスを用い、腸管出血性大腸菌O157に対する実験を行いました。その結果、GM3を投与したマウスは、非投与のマウスに比べて、O157感染後の生存率が高く、マウスの死亡が抑制されました。また、GM3投与マウスでは腸管内におけるO157が産生するペロ毒素量が著しく低下しており、細胞膜への付着阻止とは異なる機構での感染防御効果も考えられました⁹⁾。この点は今後さらに検討する必要がありますが、GM3の新たな機能として期待されます。

6. 母乳シアリルラクトースの感染防御効果

シアリルラクトースは、母乳中に最も多く含まれるシアル酸結合型オリゴ糖です。このシアリルラクトースについても、ガングリオシドと同様に病原体が上皮細胞に付着する前に、病原体と結合することでその活性を阻害することが期待されます。

そこで、われわれはシアリルラクトースの、コレラ毒素による下痢を防ぐ効果について調べました。ウサギの結紮^{けっさつ}した腸管内に一定量のコレラ毒素とシアリルラクトースを投与し、腸管内の液体貯留量の変化を観察しました。その結果、シアリルラクトースはコレラ毒素による腸管内の液体貯留量、すなわち下痢を抑制しました(図6)。同様にシアリルラクトース分子の構成成分である乳糖とシアル酸による効果も調べましたが、下痢の抑制効果は認められず、シアリルラクトース分子の糖鎖構造がコレラ毒素結合の阻害に重要な役割を示していると考えられました¹⁰⁾。

7. シアル酸と腸内細菌叢

母乳栄養児の腸管内はビフィズス菌が優勢な菌叢^{きんそう}であり、病原菌の増殖を抑え、健全な乳児の発育に大きく寄与しています。母乳中にはこのビフィズス菌増殖因子として、ガラクトシルラクトースをはじめとするオリゴ糖など多くの成分が含まれています。

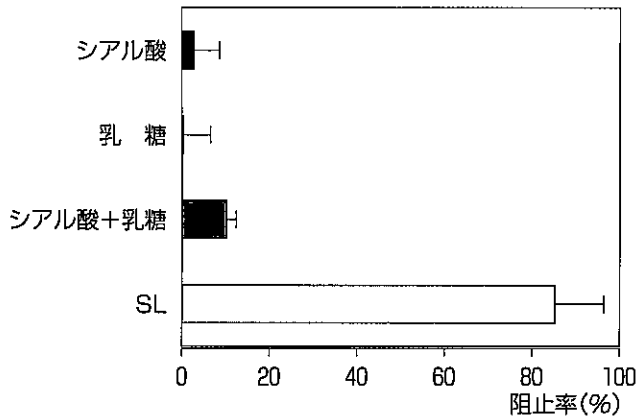


図6 シアリルラクトース(SL)によるコレラ毒素のウサギ消化管への付着阻止効果

われわれは、シアリルラクトースを添加して、ビフィズス菌を培養したところ、シアリルラクトースにもビフィズス菌の増殖を促進する効果があることを確認しました¹¹⁾。

さらに、ガングリオシドを強化した乳児用調製粉乳で低出生体重児を哺育したところ、腸管内の大腸菌が減少し、ビフィズス菌が増加したことも報告されています¹²⁾。

8. そのほかのシアル酸の生理機能

ガングリオシドについては、リンパ球の増殖や免疫グロブリン産生の促進などの免疫賦活^{よかつ}効果、消化管細胞の分化促進などの消化管成熟効果などについても研究が進められています。

また、最近ではシアル酸を介した上皮細胞とインフルエンザウイルスの結合に着目した治療薬も開発され¹³⁾、シアル酸は乳児だけではなく幅広い研究開発・応用が図られています。

6 おわりに

このように、ガングリオシドをはじめとする母乳中に存在するシアル酸化合物には、さまざまな生理効果が認められています。いずれの生理効果とも、乳児の健やかな発育には欠かせないものばかりで、あらためて母乳の偉大さを知ることができます。

一方、牛乳は母乳に比べ、シアル酸含量が低く、牛乳成分を主原料にした乳児用調製粉乳にもシアル酸はあまり含まれていません。そこで、われわれはこのような乳児に対するシアル酸の重要性やその研究成果に基づき、ガングリオシドおよびシアリルラクトースを強化した乳児用調製粉乳（雪印ネオミルクすこやか®）を開発しました。

母乳には、いまだわれわれが知りえない、多くの成分や機能が秘められていると考えられます。今後とも科学技術の進歩に伴い、さらに母乳研究を進めることで、乳児の健やかな発育に寄与できるよう努力したいと考えます。

■参考文献

- 1) 井戸田正, ほか: 栄食誌 47: 357-362, 1994
- 2) 井戸田正, ほか: 栄食誌 47: 363-367, 1994
- 3) 川上 浩, ほか: 日児栄消誌 8: 36-43, 1994
- 4) 井戸田正, ほか: 栄食誌 48: 43-48, 1995
- 5) Morgan BL & Winick M: Br J Nutr 46: 231-238, 1981
- 6) Carlson SE & House SG: J Nutr 116: 881-886, 1986
- 7) Idota T & Kawakami H: Biosci Biotech Biochem 59: 69-72, 1995
- 8) Takeuchi S, et al.: Germfree Life and its Ramifications (Hashimoto K, et al. eds.). 12th ISG Publishing Committee, Shiozawa, Japan, 1996
- 9) Takeuchi S, et al.: Microbiol Ecology 11: 125, 1999
- 10) Idota T, et al.: Biosci Biotech Biochem 59: 417-419, 1995
- 11) Idota T, et al.: Biosci Biotech Biochem 58: 1720-1722, 1994
- 12) Rueda R, et al.: J Pediatr 133: 90-94, 1998
- 13) Laver WG, et al. (根路銘国昭訳): 日経サイエンス 3月号, 21-32, 1999