

## 母乳成分の科学

—糖 質—

中 埜 拓

## 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ある。その中には、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る。そして、母乳は栄養源としてだけではなく、免疫や精神発達などさまざまな機能を有している。また、これらの機能は、母乳中に含まれる蛋白質、脂質および糖質などの種々の成分によって発現している。

これらの成分のうち、母乳中の糖質は約7%を占め、固形分の中で最も多く含まれる栄養成分である。母乳中の糖質は、乳糖とオリゴ糖と大きく2種類に分けることができ、それぞれに生理的な役割を有している。本稿では、母乳中の糖質の種類、含量および生理的な役割について解説する。

## 糖質の種類

「糖質」は、正確には「炭水化物」から「食物繊維」を除いた成分とされているが、本稿では「オリゴ糖」を「糖質」に含めた定義とした。

母乳中には、糖質として二糖の乳糖、三糖以上のオリゴ糖でそのほとんどを占め、わずかながらグルコースなどの単糖類が存在するとされている。

乳糖(ラクトース)は、単糖のガラクトースとグルコースが結合した二糖[Gal( $\beta$ 1-4)Glc]である。

一方、母乳中オリゴ糖は、約130種類が存在するとされ、そのうち93種類のオリゴ糖が構造決

定されている。母乳中オリゴ糖は、乳糖、ラクト-N-テトラオース(LNT)やラクト-N-ヘキサオース(LNH)などの12系列のコア骨格に、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース(Gal)、フコース(Fuc)およびN-アセチルノイラミン酸(NeuNAc、シアル酸)が結合した構造になっている<sup>1)</sup>。また、糖鎖へのシアル酸の結合有無で酸性オリゴ糖および中性オリゴ糖に分類できる。

## 糖質の含量

母乳中の栄養成分組成で、全固形分から蛋白質、脂質および灰分を差し引いた固形分を「糖質」とした場合、糖質は約7g/100mL含まれており、蛋白質や脂質よりも高濃度に含まれる(図1)。母乳中成分は、分娩後日数によって、初乳、移行乳、成乳と変化することが知られているが、我々が日本人の母乳成分を測定した調査結果では、糖質含量は初乳から成乳にかけやや増加する傾向にあった<sup>2)</sup>。

また、母乳中の糖質のうち、乳糖のみで分析測定すると、約6g/100mL含まれる。乳糖含量の泌乳期変化は、初乳では5.2g/100mLで、泌乳期を経るに従って徐々に増加し、末期乳では6.2g/100mLにまで増加した<sup>2)</sup>。

ヒト母乳はほかの哺乳動物の母乳に比べて、乳糖含量が最も高いといわれている。また、母乳中の乳糖濃度は、母親の食事の影響が小さいとされている。

母乳中のオリゴ糖については、「糖質」含量から

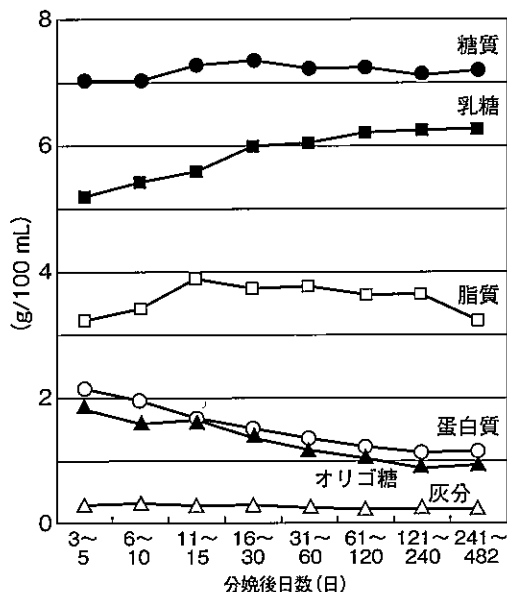


図1 日本人の母乳中成分の泌乳期変化(井戸田ら, 1991)<sup>2)</sup>

「乳糖」含量を差し引いた含量と仮定すると、約1.3 g/100 mLと算出された。また、オリゴ糖の泌乳期変化は、初乳で1.9 g/100 mLであったが、乳糖とは異なり泌乳期を経るに従い0.9 g/100 mLにまで減少した。このように母乳中のオリゴ糖含量は、蛋白質含量とほぼ同様の濃度で推移していた。

乳糖および個々のオリゴ糖含量について測定した報告によると、母乳の糖質中での各糖質類の割合は、乳糖75~80%、フコース結合型オリゴ糖15~20%、骨格オリゴ糖約3%、シアル酸結合型オリゴ糖約2%を占めている<sup>3~8)</sup>。オリゴ糖の種類別では、2'-フコシルラクトースとジフコシルラクト-N-ヘキサオース(DFLNH)が約250 mg/100 mL、ついでラクト-N-フコペンタオースI(LNFP I)が約120 mg/100 mLと多く含まれる。このように、ヒト母乳では中性オリゴ糖のほうが、シアル酸が結合した酸性オリゴ糖より割合が高く、特にフコース結合型オリゴ糖の割合が最も高い。オリゴ糖の糖鎖長別の割合は、糖鎖長3および8がそれぞれ約20%、ついで、糖鎖長5お

よび9がそれぞれ約15%程度と報告されている。

## 糖質の機能

### 1. 乳糖

母乳中乳糖は、乳腺細胞で乳糖合成酵素によって生成するが、この合成酵素は2量体で、サブユニットAはガラクトシルトランスフェラーゼであり、サブユニットBは $\alpha$ -ラクトアルブミンである。なお、 $\alpha$ -ラクトアルブミンは乳糖合成を終えると分離して、乳中へ分泌される。

乳児が母乳から摂取した乳糖は、小腸上皮微絨毛の膜酵素ラクターゼによって、グルコースとガラクトースに分解され、消化管細胞内へ吸収される。小腸で完全に消化吸収されなかった乳糖は、小腸下部から大腸へ達し、ビフィズス菌などの腸内細菌に利用される。

グルコースは体内循環し、エネルギー源として利用される。一方、ガラクトースは肝臓内でグルコースに変換されエネルギー源となるが、一部が糖蛋白質や糖脂質の構成成分や脳神経系の構成成分として重要な役割を果たしている。

乳糖のエネルギー源以外の作用として、カルシウムやマグネシウムなどのミネラル吸収を促進する効果も認められており、特にカルシウムの吸収促進は回腸で著しいと報告されている。

その他、乳糖は消化管内の浸透圧調整にも関与し、未消化物や腸内有害成分の排泄にも影響していると考えられている。

### 2. オリゴ糖

母乳中のオリゴ糖は、乳腺組織において乳糖を基本に合成され、糖蛋白質や糖脂質、ムチンなどの複合糖質の合成に関与する糖転移酵素群が関与している<sup>9)</sup>。

母乳中オリゴ糖は消化酵素によってほとんど分解されず、ごく一部がレセプターを介したエンドサイトーシスで吸収され、尿中に検出される<sup>1)</sup>。小腸で分解されなかったオリゴ糖は、小腸下部か

ら大腸へ移行し、腸内細菌によって分解利用される。また、腸内細菌にも分解利用されず便中に排泄されるオリゴ糖も存在する。

### 1) 腸内細菌への影響

母乳中オリゴ糖は、腸内細菌、特にビフィズス菌の増殖や定着を促し、酢酸やプロピオン酸など短鎖脂肪酸を生成させる。これら短鎖脂肪酸は大腸組織でのエネルギー源になるとともに、消化管内のpHがより低下することで、さらにビフィズス菌優位な腸内環境をつくりだす。ビフィズス菌優位な環境は、腐敗や病原性細菌などの有害菌が増殖しにくい環境であり、病原体からの感染を防ぐ働きも有している。

母乳栄養児は、出産後まもなくビフィズス菌が99.9%優勢な環境になるとされている。最近の腸内細菌の研究において、培養法ではなく細菌のDNA断片を用いた分子生物学的手法による解析によると、母乳栄養児および人工栄養児の便中の腸内細菌構成については、1~2カ月齢では栄養法による差異がほとんど認められなかった。しかし、3~4カ月齢で栄養法による差異が顕著に認められる結果となった<sup>10)</sup>。

さらに、母乳中オリゴ糖種とビフィズス菌株の関連を詳細に調べた結果によると、ラクト-N-ビオース[LNB:Gal( $\beta$ 1-3)GlcNAc]単位を含むオリゴ糖が真のビフィズス因子とする報告がなされている<sup>11)</sup>。ビフィズス菌の菌株による母乳中オリゴ糖の利用性については、*Bifidobacterium infantis* ATCC15697株にフコシダーゼおよびシアリダーゼ活性が認められ、一方*B. longum* DJO10A株および*B. breve* ATCC15700株には活性が認められなかった<sup>12)</sup>。また、母乳中オリゴ糖を唯一の炭素源として培養した場合、*B. infantis*は増殖が促進され、一方*B. bifidum*は増殖が認められたが、遊離したフコースを利用できなかった<sup>13)</sup>。このようにビフィズス菌種や株の種類によって、利用可能なオリゴ糖が限定されることも、徐々に明らかになってきている。

### 2) 便性への影響

腸内細菌にも分解利用されず便中に排泄されるオリゴ糖は、乳児の消化管内で水溶性食物繊維様の働きも示唆されている<sup>14)</sup>。実際に母乳栄養児と人工栄養児の便性は、母乳栄養児のほうが固形分の少ない粘液質な状態が多く、排便回数が多いことから、消化管内での便の滞留時間が短いと推定される。これは、母乳中オリゴ糖の食物繊維様の作用により、消化管内での便滞留による、いわゆる悪玉の腸内腐敗菌の増殖や毒性物質の生成を抑制していることも一因として考えられる。

### 3) 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糖鎖をレセプターとして、病原体が結合することから始まる。そして、病原性大腸菌やコレラ菌が産生する毒素も、消化管上皮細胞の糖鎖に結合したのち炎症や下痢を引き起こすとされている。

母乳中オリゴ糖は、病原体が付着する目標である上皮細胞表面の糖鎖構造に類似しており、可溶性レセプターアナログとしての機能を有すると考えられている。これまでに母乳中オリゴ糖は、大腸菌、ヘリコバクター・ピロリ、肺炎双球菌、カンジダおよび緑膿菌などのさまざまな病原体レセプターとして確認されている<sup>15)</sup>。このように、母乳中オリゴ糖は、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る(図2)。

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、ウサギの結紮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た(図3)<sup>16)</sup>。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

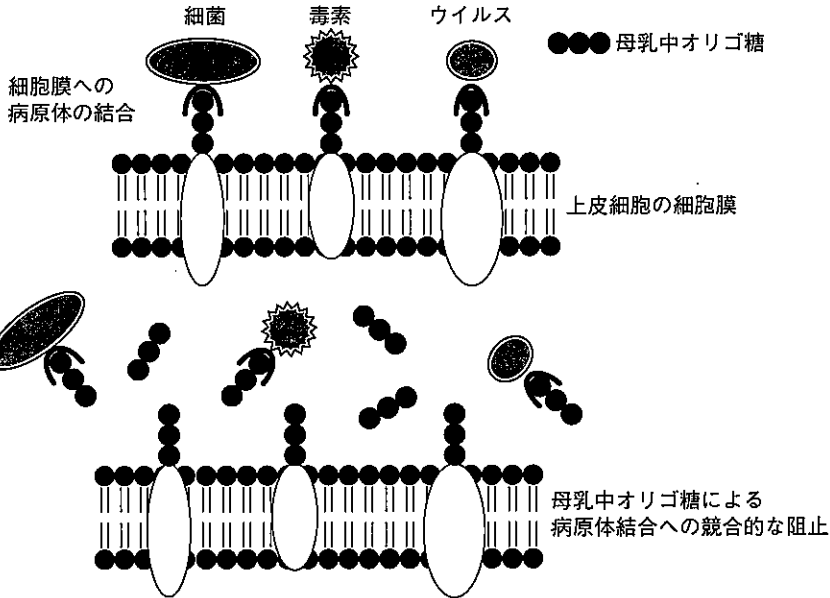


図2 母乳中オリゴ糖による細胞膜への病原体の付着阻止モデル

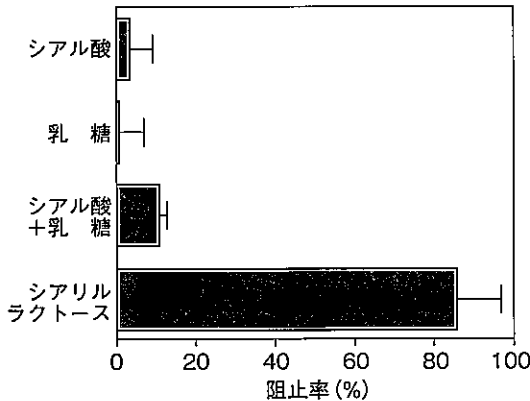


図3 シアリルラクトースによるコレラ毒素のウサギ消化管への付着阻止効果 (Idota ら, 1995)<sup>16)</sup>

役割を示していると考えられた。

#### 4) 脳機能への影響ほか

酸性糖質のシアル酸は、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特に多く含まれており、母乳中オリゴ糖のシアル酸含有糖鎖の一部が吸収され脳で利用されることが考えられている。

実験動物による学習および記憶能力に関する報

告では、シアリルラクトース摂取させたラットについて水迷路試験によって評価したところ、対照群に比べゴール到着までの時間が短縮され、さらに、脳内総シアル酸や総ガングリオシド(シアル酸含有糖脂質)含量が増加する傾向が認められた<sup>17)</sup>。

これら以外にもオリゴ糖の作用として、抗炎症効果やサイトカイン産生など免疫調節作用にも関与すると報告されている。

### おわりに

母乳中の糖質、特にオリゴ糖に関しては最近の研究進展がめざましく、その重要性が次々と明らかにされており、さらなる機能解明が望まれる。一方、人工栄養では母乳成分や機能の近似化を目指し研究開発が進められているが、オリゴ糖に関しては質・量ともに多くの改善すべき余地があり、特にオリゴ糖素材の開発が課題と考える。乳児の健やかな発育に寄与するため、最新の科学技術に基づく母乳研究が進むことを願いたい。

## 文献

- 1) 浦島 匡, 朝隈貞樹, 福田健二: ヒトミルクオリゴ糖の生理作用. *Milk Science* **56**: 155-176, 2008
- 2) 井戸田 正, 桜井稔夫, 石山由美子, 他: 最近の日本人乳組成に関する全国調査(第一報) 一般成分およびミネラル成分について. *日本小児栄養消化器病学会雑誌* **5**: 145-158, 1991
- 3) 井戸田 正, 松岡康浩, 中埜 拓, 他: 人乳中のシアリルラクトース含量の泌乳期変化. *日本栄養・食糧学会誌* **47**: 363-367, 1994
- 4) Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al: Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl* **430**: 89-94, 1999
- 5) Erney RM, Malone WT, Skelding MB, et al: Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **30**: 181-192, 2000
- 6) Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, et al: Determination of each neutral oligosaccharide in the milk of Japanese women during the course of lactation. *Br J Nutr* **89**: 61-69, 2003
- 7) Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, et al: Sialyl oligosaccharides in the milk Japanese women: changes in concentration during the course of lactation. *J Appl Glycosci* **50**: 461-467, 2003
- 8) Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, et al: Galactosyllactoses in the milk Japanese women: changes in concentration during the course of lactation. *J Appl Glycosci* **51**: 341-344, 2004
- 9) Messer M, Urashima T: Evolution of milk oligosaccharides and lactose. *Trend in Glycoscience and Glycotechnology* **14**: 153-176, 2002
- 10) 辨野義己, 坂田慎治, 中埜 拓: 乳児の腸内常在菌はいかに形成されるか. *小児内科* **39**: 1186-1190, 2007
- 11) Kitaoka M, Tian J, Nishimoto M: Novel putative galactose operon involving lacto-N-biose phosphorylase in *Bifidobacterium longum*. *Appl Environ Microbiol* **71**: 3158-3162, 2005
- 12) LoCascio RG, Ninonuevo MR, Freeman SL, et al: Glycoprofiling of bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides demonstrates strain specific, preferential consumption of small chain glycans secreted in early human lactation. *J Agric Food Chem* **55**: 8914-8919, 2007
- 13) Ward RE, Niñonuevo M, Mills DA, et al: *In vitro* fermentability of human milk oligosaccharides by several strains of bifidobacteria. *Mol Nutr Food Res* **51**: 1398-1405, 2007
- 14) Espinosa RM, Taméz M, Prieto P: Efforts to emulate human milk oligosaccharides. *Br J Nutr* **98**(Suppl 1): S74-79, 2007
- 15) Kunz C, Rudloff S, Baier W, et al: Oligosaccharides in human milk: Structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* **20**: 699-722, 2000
- 16) Idota T, Kawakami H, Murakami Y, et al: Inhibition of cholera toxin by human milk fractions and sialyllactose. *Biosci Biotech Biochem* **59**: 417-419, 1995
- 17) Sakai F, Ikeuchi Y, Urashima T, et al: Effect of feeding sialyllactose and galactosylated N-acetylneuraminic acid on swimming learning ability and brain lipid composition in adult rats. *J Appl Glycosci* **53**: 249-254, 2006

\* \* \*