

氏名	長崎 祐樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	栄養学
学位授与番号	博甲第151号
学位授与の日付	令和5年3月24日
学位論文の題目	Unique lipid profile and its association with mastitis in human milk
学位審査委員会	主査 山本 登志子 副査 高橋 吉孝 副査 川上 祐生 副査 岡崎 愉加 副査 高戸 仁郎

## 学位論文内容の要旨

本学位論文は、乳汁中の「脂質の質」に着目して、ヒト母乳中の脂質プロファイルの詳細を分析し、育児用調製粉乳の主原料となるウシ生乳との比較により、その特徴を明らかにしたものである。さらに、正常と乳腺炎の母乳中脂質プロファイル比較により、乳腺炎の新規バイオマーカーとなりうる脂質分子を見出した。

$\omega$ 6系多価不飽和脂肪酸(PUFA)のアラキドン酸(ARA)の代謝産物であるプロスタグランジン類(PGs)、トロンボキサン(TX)<sub>A2</sub>、ロイコトリエン類(LTs)は恒常性維持にも重要な一方で、生体局所での過剰産生により炎症の惹起や増悪に働くことから炎症性脂質メディエーターと分類される。また、AAの他の代謝産物であるリポキシン類(LXs)や $\omega$ 3系PUFAのエICOSAペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)の代謝産物であるレゾルビン類、プロテクチンD1(PD1)、マレシン類は、炎症の惹起に応答して産生が増加し、炎症の収束と正常化を促すことから炎症収束性脂質メディエーターに分類される。水分を除く母乳中の成分のうち、脂質は約30%を占めており、ARAやDHAなどの多価不飽和脂肪酸(PUFA)は、神経発達や網膜の構成に重要であることなどが知られているが、母乳中の脂質の詳細な組成については明らかではなく、その生理的意義についても不明な点が多い。本論文では、これまで主にエネルギー源として考えられてきた母乳中の脂質について、生体構成成分あるいは生理活性物質としての役割も含めた「脂質の質」に着目した。

ヒト母乳の脂質プロファイルをウシ生乳と比較したところ、遊離脂肪酸の割

合は、ヒト母乳の方が遊離脂肪酸の割合が高く、遊離脂肪酸の中でも、不飽和脂肪酸、特に $\omega$ 3系脂肪酸を多く含有していた。PUFA代謝産物の中では、ヒト母乳中には炎症収束性脂質メディエーターの割合が高かった。ヒト母乳中脂質の授乳期の経時的な変化を調べると、飽和脂肪酸と脂質メディエーターに有意な変化はなかったが、不飽和脂肪酸は授乳早期に最も高く、その後、減少することが示された。

次に、ヒト正常と乳腺炎の母乳を比較すると、遊離脂肪酸やほとんどの脂質メディエーターに有意な変化はなかった一方で、ARA由来のTXB<sub>2</sub>やDHA由来のPD1含有量が乳腺炎の乳汁中で有意に増加していた。

以上より、ヒト母乳は、脂質エステル分解の機能が未成熟な乳児において、効率良く不飽和脂肪酸を供給し、生理的役割の大きいPUFAや脂質メディエーターの割合が高いことが明らかとなった。これは、脂質プロファイルが示す母乳育児の意義についての科学的根拠である。さらに、乳腺炎母乳の脂質プロファイル解析より、TXB<sub>2</sub>やPD1の新規乳腺炎バイオマーカーとしての可能性が見出された。

### 主業績

No.1	
論文題目	Lipid profiling reveals the presence of unique lipid mediators in human milk from healthy and mastitic subjects
著者名	Yuki Nagasaki, Erika Kawai, Saya Maruoka, Miho Osumi, Izumi Tsukayama, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi, Yuka Okazaki, Yoshimi Miki, Yoshitaka Taketomi, Kei Yamamoto, Makoto Murakami Toshiko Suzuki-Yamamoto
発表誌名	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> , 630, 84-91, 2022.

### 副業績

No.1	
論文題目	Red-kerneled rice proanthocyanidin inhibits arachidonate 5-lipoxygenase and decreases psoriasis-like skin inflammation
著者名	Keisuke Toda, Izumi Tsukayama, Yuki Nagasaki, Yuka Konoike, Asako Tamenobu, Natsuki Ganeko, Hideyuki Ito, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi, Yoshimi Miki, Kei Yamamoto, Makoto Murakami, Toshiko Suzuki-Yamamoto.
発表誌名	<i>Archives of Biochemistry and Biophysics</i> , 689, 108307, 2020.
No.2	
論文題目	Malabaricone C derived from nutmeg inhibits arachidonate 5-lipoxygenase activity and ameliorates psoriasis-like skin inflammation in mice
著者名	Izumi Tsukayama, Yuki Kawakami, Asako Tamenobu, Keisuke Toda, Saya Maruoka, Yuki Nagasaki, Yoshiko Mori, Risa Sawazumi, Kensuke Okamoto, Keita Kanzaki, Hideyuki Ito, Yoshitaka Takahashi, Yoshimi Miki, Kei Yamamoto, Makoto Murakami, Toshiko Suzuki-Yamamoto
発表誌名	<i>Free Radical Biology and Medicine</i> , 193, 1-8, 2022.
No.3	
論文題目	Segregated functions of two cytosolic phospholipase A <sub>2</sub> isoforms (cPLA <sub>2</sub> α and cPLA <sub>2</sub> ε) in lipid mediator generation
著者名	Makoto Murakami, Rina Takamiya, Yoshimi Miki, Nao Sugimoto, Yuki Nagasaki, Toshiko Suzuki-Yamamoto, Yoshitaka Taketomi

発表誌名	<i>Biochemical Pharmacology</i> , 203, 115176, 2022.
------	--

関連業績

No.1	
論文題目	
著者名	
発表誌名	
No.2	
論文題目	
著者名	
発表誌名	

## 論文審査結果の要旨

本論文は、ウシ生乳と比較した、ヒト母乳中の遊離脂肪酸ならびにその代謝産物である脂質メディエーターのプロファイル解析によって、ヒト母乳の脂質成分構成の特徴を明らかにし、さらには、正常と乳腺炎の母乳中脂質プロファイル比較により、乳腺炎で特異的に上昇する脂質メディエーターを発見して乳腺炎バイオマーカーの可能性を示唆したものである。

水分を除く母乳中成分のうち、脂質は約30%を占め、エネルギーバランスの観点からも、乳児期栄養において、糖質を上回る重要な栄養素である。しかしながら、これまで、生理活性物質としての脂質メディエーターを含めた母乳中の脂質成分構成の詳細は分かっていない。さらに、産後の授乳婦に多く発症する乳腺炎と、乳汁中脂質分子との関連は明らかではない。そこで、本研究では、リピドミクスを中心として、育児用調製粉乳の原料であるウシ生乳との比較により、乳汁中脂質成分の詳細とその特徴を明らかにし、乳腺炎に関連する脂質成分の解明を目的とした。

本研究より、ヒト母乳は、乳児にとって利用効率の良い遊離脂肪酸が高く、遊離脂肪酸の中でも多価不飽和脂肪酸、特に $\omega$ 3系脂肪酸の割合が高かった。加えて、生理活性物質として働く脂質メディエーターの中では炎症収束性分子を多く含有していた。このような脂質成分構成の特徴から、母乳には、児の免疫調節や将来的な疾病リスク軽減への効果が期待される。また、授乳期を通して、飽和脂肪酸や脂質メディエーター含有量は変化しなかった一方で、多価不飽和脂肪酸は減少し、乳児期初期の母乳摂取の重要性が示唆された。

乳腺炎の母乳脂質プロファイル解析により、正常母乳に比べて、乳腺炎母乳では遊離脂肪酸やほとんどの脂質メディエーターに有意な変化はなかったが、TXB<sub>2</sub>やPD1の含有量が有意に上昇しており、ヒト乳腺炎の新規バイオマーカーの可能性が示唆された。

以上より、本論文において、リピドミクスより明らかにした母乳中脂質プロファイルは、母乳育児の意義を高める内容であり、加えて、乳腺炎の新規バイオマーカー発見に繋がる成果が得られた。また、予備審査会において適切なプレゼンテーションと質疑応答がなされ、申請者は当該分野における十分な専門知識と研究能力を有していると判断された。

以上の結果より、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（栄養学）の学位論文として価値あるものと認める。