

平成 29 年 8 月 23 日

各報道機関担当記者 殿

## 母乳育児の良さを分子レベルで説明！ 研究成果に関する記者説明会のお知らせ

このたび、金沢大学子どものこころの発達研究センターの東田 陽博 特任教授，医薬保健研究域医学系血管分子生物学の原島 愛 助教，棟居 聖一 助教，山本 靖彦 教授らの研究グループが，母乳（ミルク）からのオキシトシン（※）の補給が，未熟児の社会性（社会脳）の発達に役立つ可能性があることを見いだしました。この研究成果は，未熟児の発育の社会性低下と自閉スペクトラム症の発症を低減できる可能性を示唆しています。

本研究成果は，総合科学誌「Scientific Reports」に掲載されました（オンライン版公開日：日本時間 平成 29 年 8 月 11 日）。

つきましては，本件について下記のとおり記者説明会を行いますので，ご案内いたします。

### 記

1. 日時 平成 29 年 8 月 25 日（金）10 時 30 分から（30 分程度）
2. 場所 金沢大学宝町キャンパス医学図書館 2 階 十全記念スタジオ  
※別紙地図参照
3. 説明者 子どものこころの発達研究センター 東田 陽博 特任教授  
医薬保健研究域医学系 山本 靖彦 教授
4. 内容 パワーポイントによる研究内容の説明

※ オキシトシン：

脳下垂体後葉ホルモン的一种。母性や人間関係の形成などの社会行動や，不安の解消などに大きく関係しているといわれている。

# News Release

研究内容に関するお問い合わせ先：

金沢大学子どもこころの発達研究センター

特任教授 東田 陽博

電話：076-265-2455 または 2458

E-mail：haruhiro@med.kanazawa-u.ac.jp

※なお、本研究内容に関する説明会前のお問い合わせは受付いたしません。

取材に関するお問い合わせ先：

総務部広報室戦略企画係 舘 正裕樹

電話：076-264-5024

E-mail：koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

医薬保健系事務部総務課医学総務係 上山 聡子

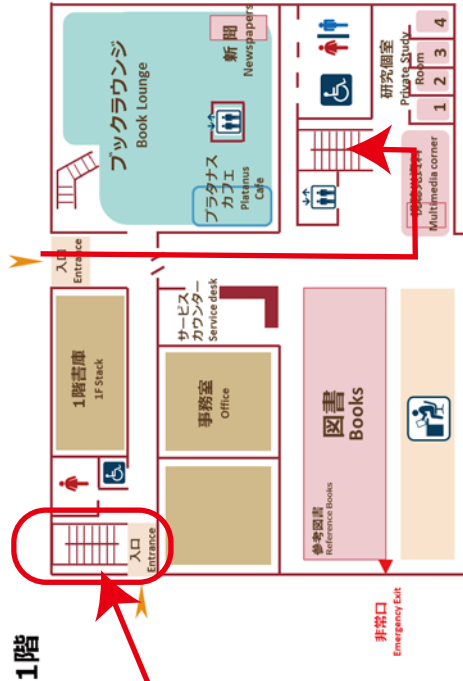
電話：076-265-2109

E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

# 別紙

## 金沢大学 宝町キャンパス 案内図

正面の入口から入り、ゲートを通った階段から2階へあがってください。



この階段からは会場に行けません。

小立野  
大学病院前  
バス停

至鈴見

金沢美術工芸大学

鶴間地区

Tsuruma Area

県道金沢井波線

医学部  
記念館

十全講堂

医学類A棟

医学類B棟

つくしんぼ  
保育園

医学類C棟

医学図書館

医学類D棟

遺伝子  
研究施設

実験動物  
研究施設

医学類E棟

アイソ  
トープ  
総合  
研究施設

医学類G棟

医学類  
教育棟

医学類F棟

立体駐車場

医学類  
福利施設

課外  
活動施設

医学部  
創立150周年  
記念モニュメント

# 母乳保育の良さを 分子のレベルで確認

ミルクに含まれるオキシトシンがRAGE(終末糖化産物受容体)により小腸から吸収されることから、母乳の良さの新しい説明ができることと、飲み物として与えるオキシトシン補給による未熟児の社会性(社会脳)の発達に役立つ可能性を発見

金沢大学子どもまのころの発達研究センター

特任教授 東田 陽博

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 血管分子生物学

教授 山本 靖彦

## 【研究の背景1】

オキシトシンは人が他人のこころを押し量り、交流してゆく時に必要なペプチドと考えられ、それを司る社会脳の発達に欠かせないと思われています。脳内で合成されたオキシトシンは脳内に分泌されたり、血液中へも放出されます。

母乳中には多くの栄養素とともに、血液から濃縮されたオキシトシンが含まれており、母乳中のオキシトシンが乳児に伝わることが知られていました。しかし、腸管では、体にとって良くないものを取り込まない機構(障壁)が生後間もなく形成されます。

そうすると、オキシトシンは腸管から自由には移行しないと考えられていました。一方、母乳を摂取した赤ちゃんでは、血中のオキシトシンが増加することから、オキシトシンが腸管障壁(バリアー)を越えて、移行するのではないか考えられなかったのです。

## 【研究の背景2】

母乳保育は乳児の短期的また長期的な健康のために良いことから、2007年WHOから母乳保育が推奨されているが、12か月間にわたる保育は減少気味です。

一方粉ミルクの生産量は年々増え、今や全世界で7兆円規模の市場になっています。

また、未熟児はアメリカの全出産の13%を占め、全世界で、年間1,500万人の低体重児が生まれていますが、これらの乳児に初乳を与え、母乳で育てる必要性が強調されています。

このように母乳の重要性が強調され、認識されていますが、社会交流に必要な脳の(社会脳)の発達に必須なオキシトシンについては、断片的な情報しかありませんでした。

母親の血液中にあるオキシトシンが母乳に移行し、それを飲む乳児にとって、腸管から吸収されることは推測されていましたが、どのようなメカニズムで移行するか知られていませんでした。

# 生後直後

細菌 毒素

オキシトシン

腸管管腔

自由に透過

腸管上皮細胞

オキシトシン

細菌 毒素

体液  
血液

# 腸管障壁形成後

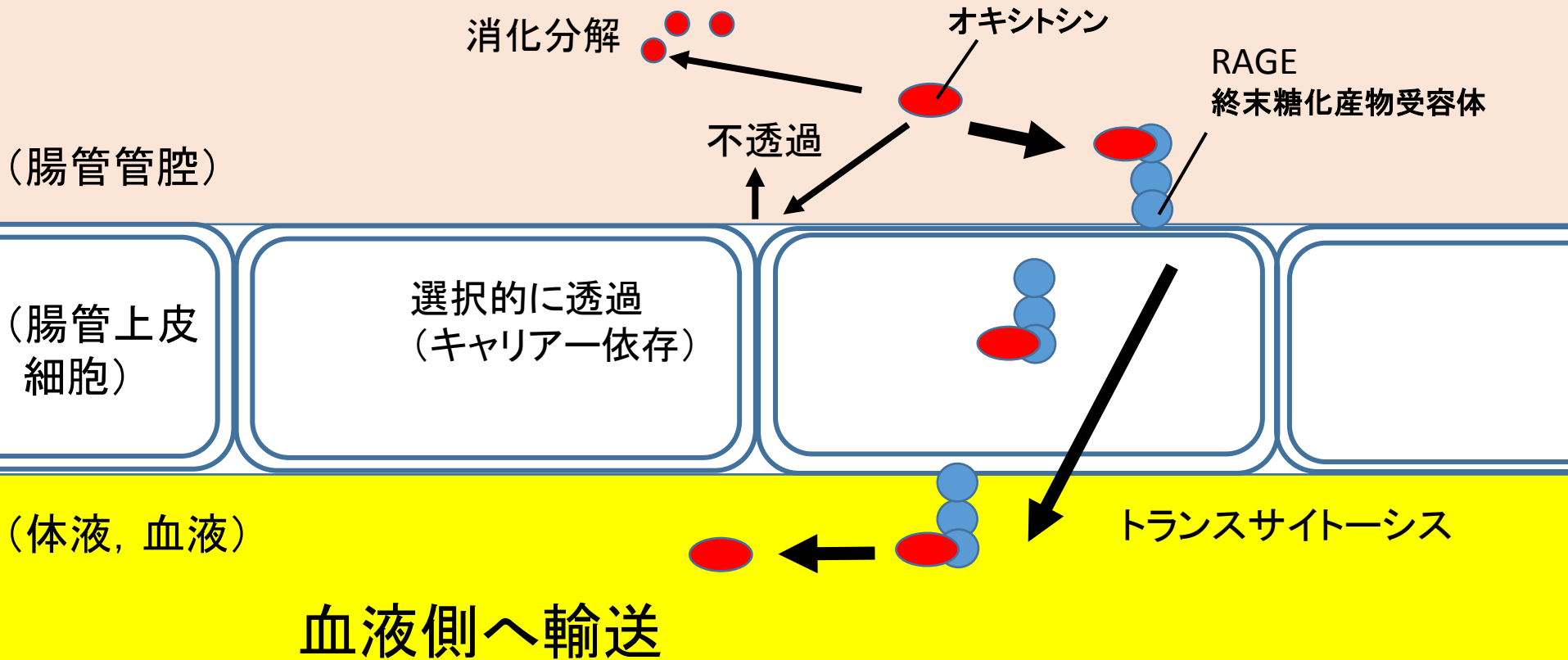
消化分解

不透過

選択的に透過  
(キャリアー依存)

障壁  
インテスチナル バリヤー

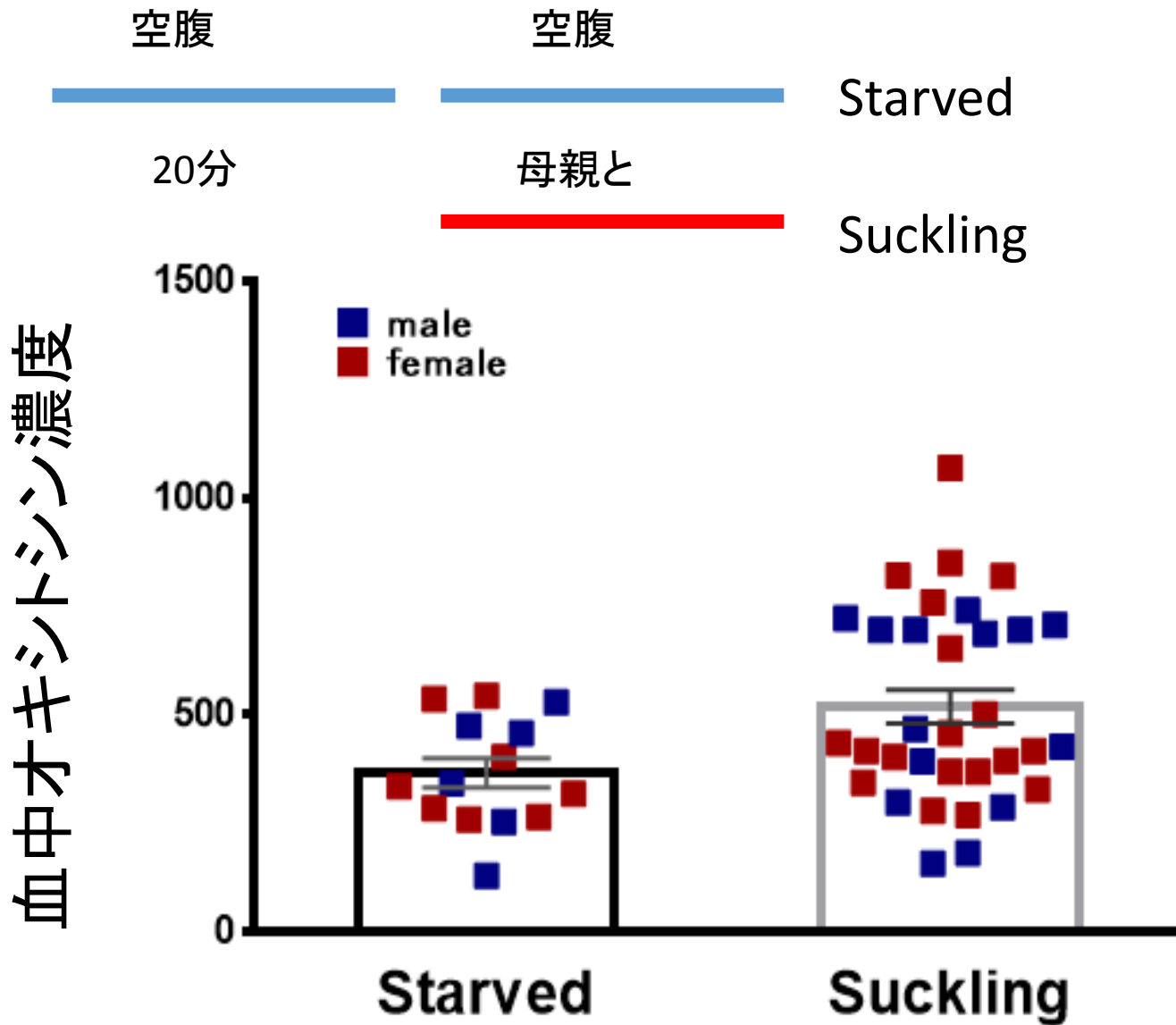
# 腸管障壁形成後





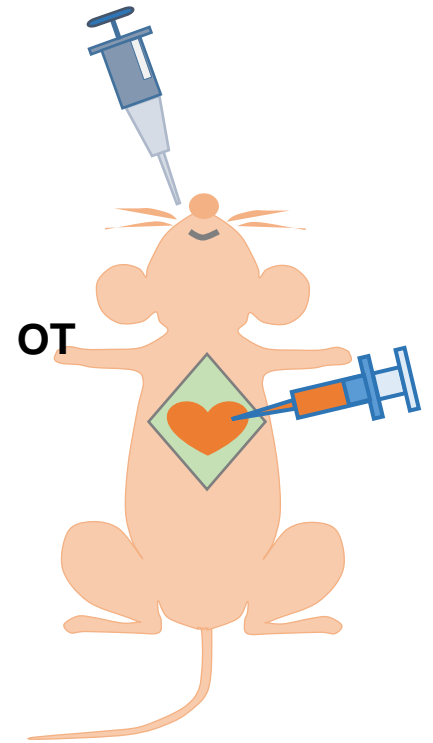
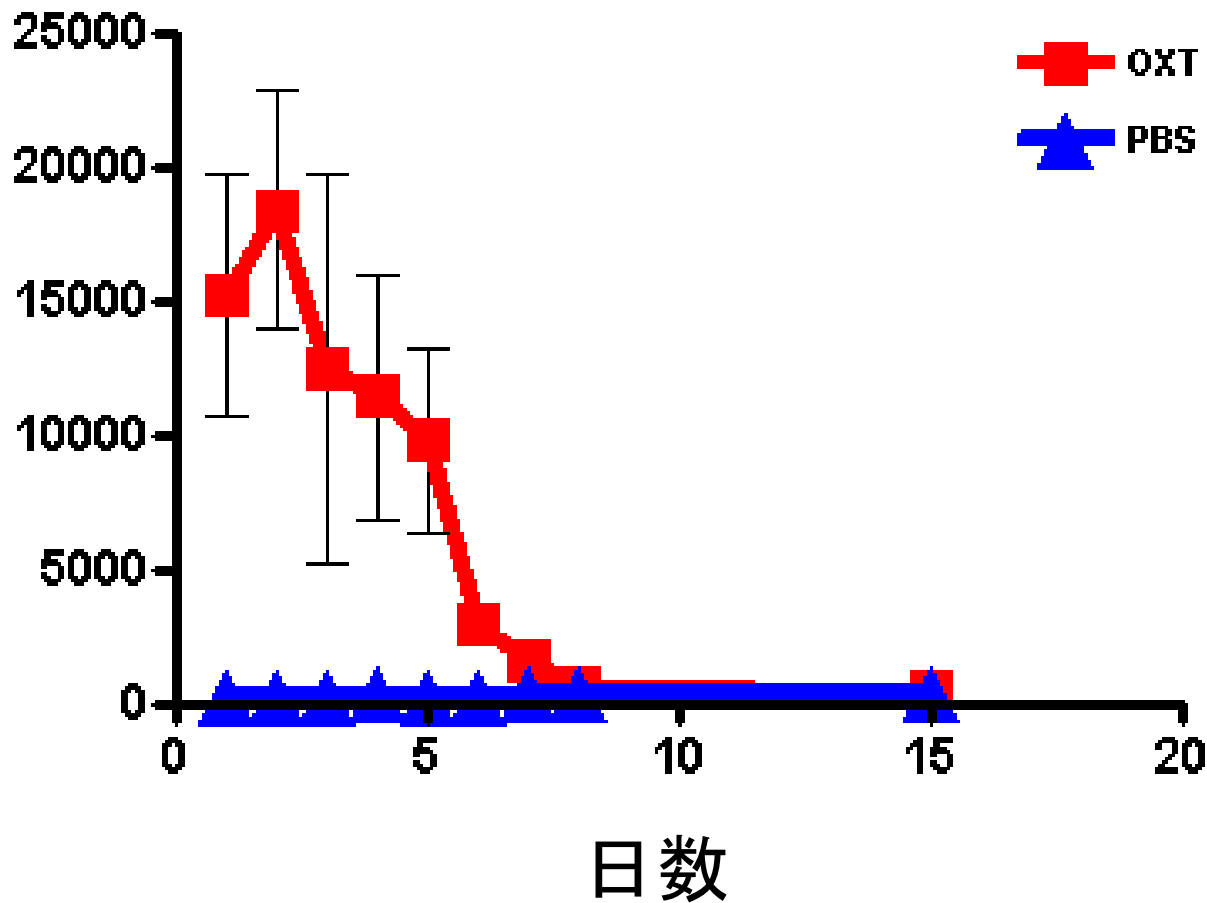
## 【研究成果】

1. 20分間母親と一緒にすごした生後1日目のマウスの新生児の血中オキシトシン濃度は飢えさせた新生児の濃度よりも高かった。
2. オキシトシン液を口から飲ませた生後1日から5日目までのマウスの新生児の血中濃度は上昇し、5日目以降低下した。
3. 腸管に直接オキシトシン溶液を注入したマウスでも、血中濃度は上昇した。体重の増加に伴う血液量の増加を考慮すると、生後5-7日で上昇は低下した。
4. RAGE遺伝子を欠損するマウスにオキシトシン溶液を飲ませると、生後1-3日では、血中濃度は上昇した。しかし4日目には急激に減少した。
5. 野生型とRAGEノックアウトマウスの差は、生後4-6日に見られた。これは、生後1-3日目では、まだ、腸管障壁が完成せず、その時は野生型、KOともにオキシトシンが消化管から血中への自由な移行があったことを示している。そして、障壁が出来上がってくるとRAGEを発現している野生型ではオキシトシンの吸収がみられる。7-8日以降では、オキシトシンの消化分解が進み、オキシトシンとしては吸収できないと解釈された。
6. 大人のマウスでも、RAGE依存的なオキシトシンの吸収があるか否かを、10倍量多いオキシトシンの口腔および腸管投与で調査した。野生型では血中の濃度が優位に増加した(RAGE依存的に)。
7. オキシトシンが、消化分解されずに血中に移行していることを質量分析装置で確認した。
8. 小腸上皮細胞表面にRAGE分子が存在していることを免疫組織化学的に確認した。



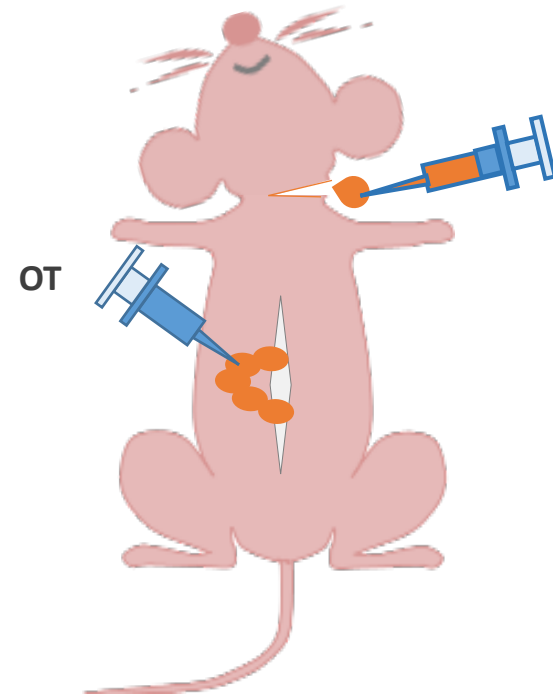
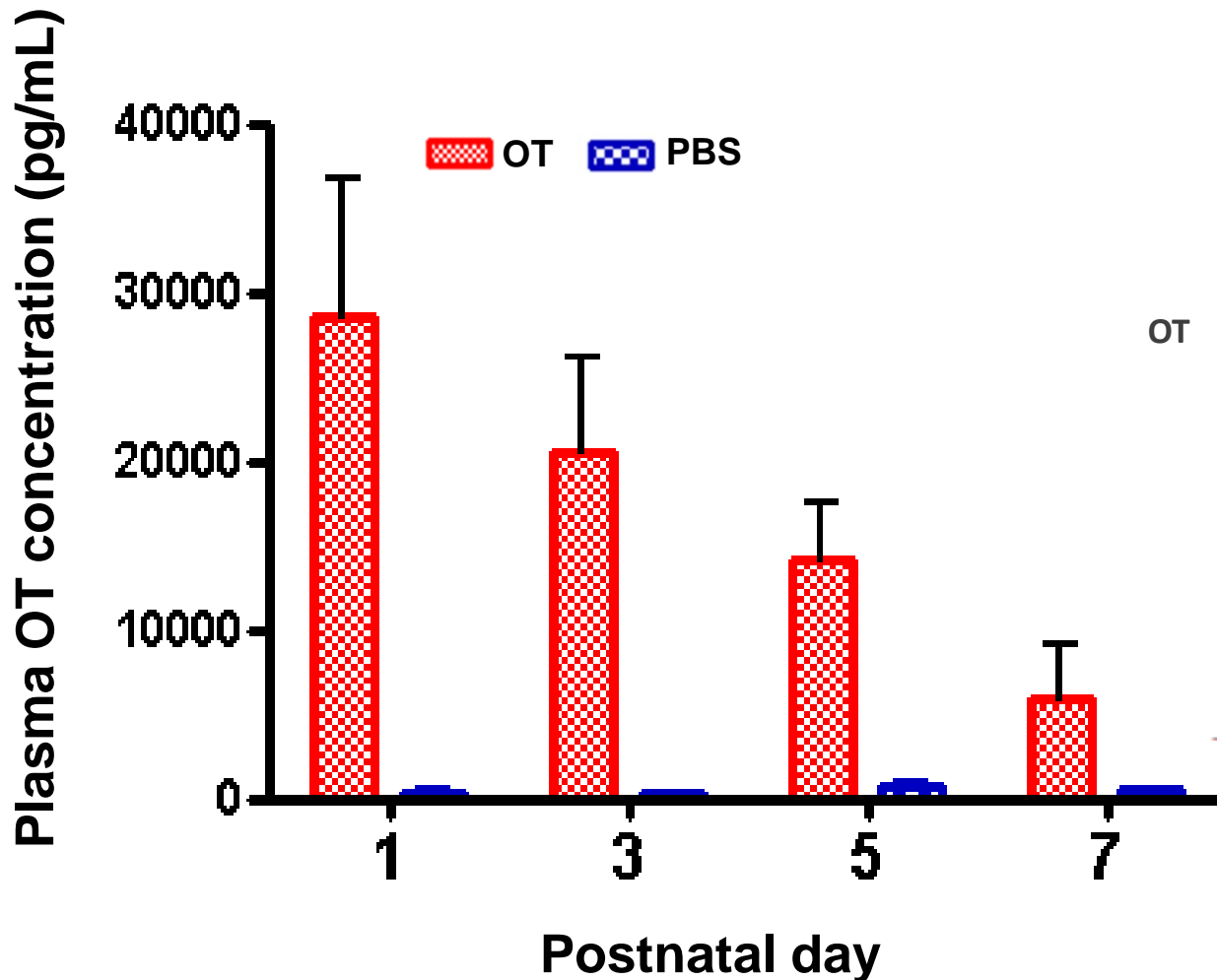
母親と20分間一緒に過ごした生後1日目のマウスの新生仔では、血中のオキシトシン濃度が高い個体が多いことを示します。母親のお乳のオキシトシンが仔の血中へ移行したことを示唆しています。

血中オキシトシン濃度



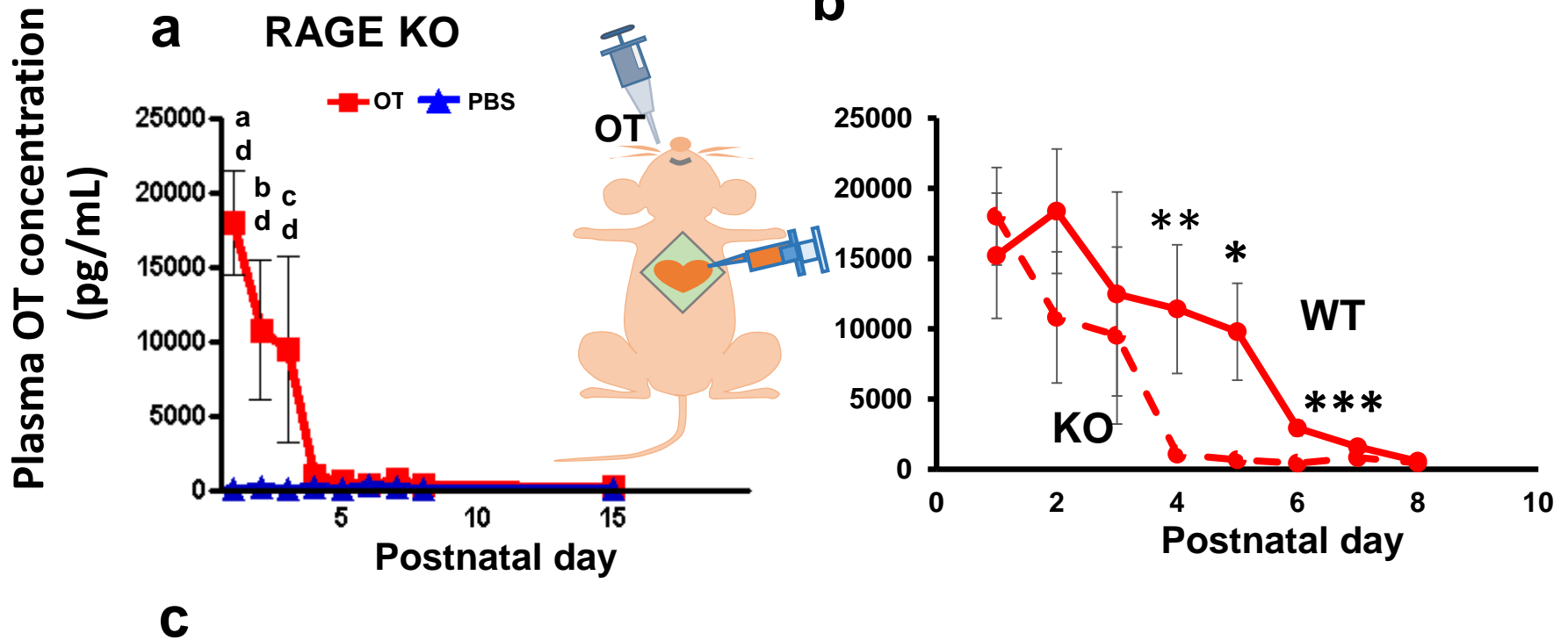
母乳を飲んだ後オキシトシンの移行が消化管からあることの確認実験 1

母乳の代わりにオキシトシン溶液を口から与えた後の血中のオキシトシン濃度を生後日数ごとに調査しています。最初の2-3日は多いが徐々に減ってゆきます。



## 母乳を飲んだ後オキシトシンの移行が消化管からあることの確認実験 2

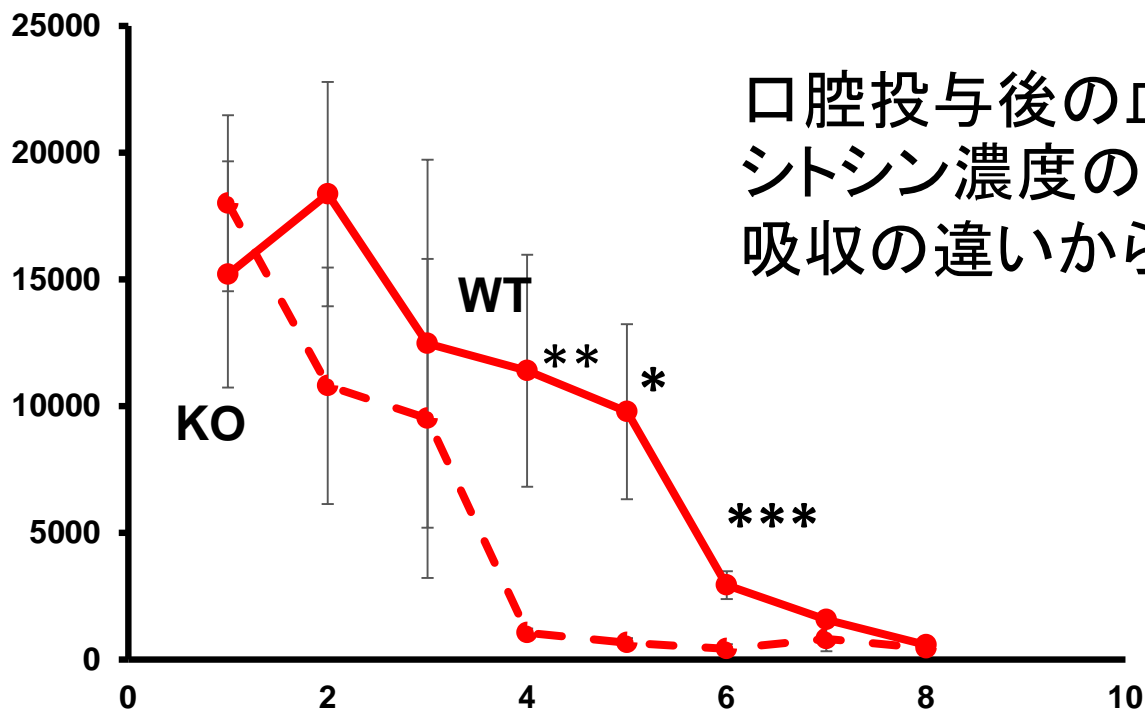
オキシトシン溶液を直接小腸に与えた後の血中のオキシトシン濃度を生後日数ごとに調査しています。徐々に減ってゆきます。体重の増加(血液量)の増加を勘案しても、7日目には減っていました。



母乳を飲んだ後オキシトシンの移行が消化管からあることの確認実験 3

母乳の代わりにオキシトシン溶液を口から与えた後の血中のオキシトシン濃度を生後日数ごとに RAGEノックアウトマウスで調査しています。最初の2-3日は多いが4日で急激に減ります。

4-6日の間で、野生型(正常)とRAGE(終末糖化産物受容体)ノックアウトに差が出ます。



口腔投与後の血中オキ  
シトシン濃度の違いを  
吸収の違いから解釈する

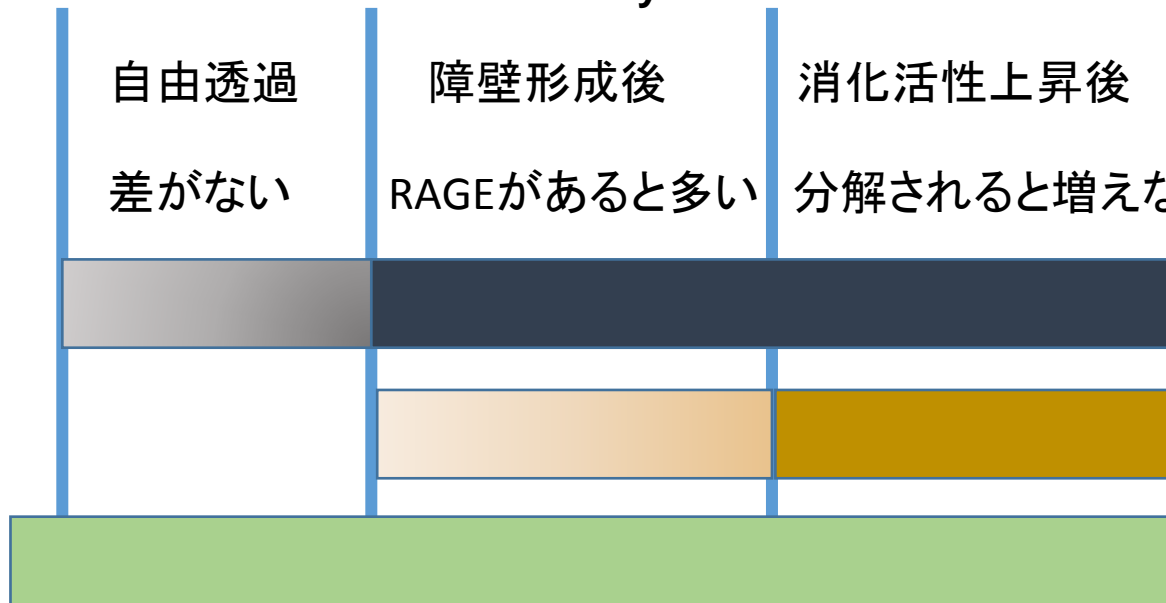
自由透過  
差がない

Postnatal day

障壁形成後  
RAGEがあると多い

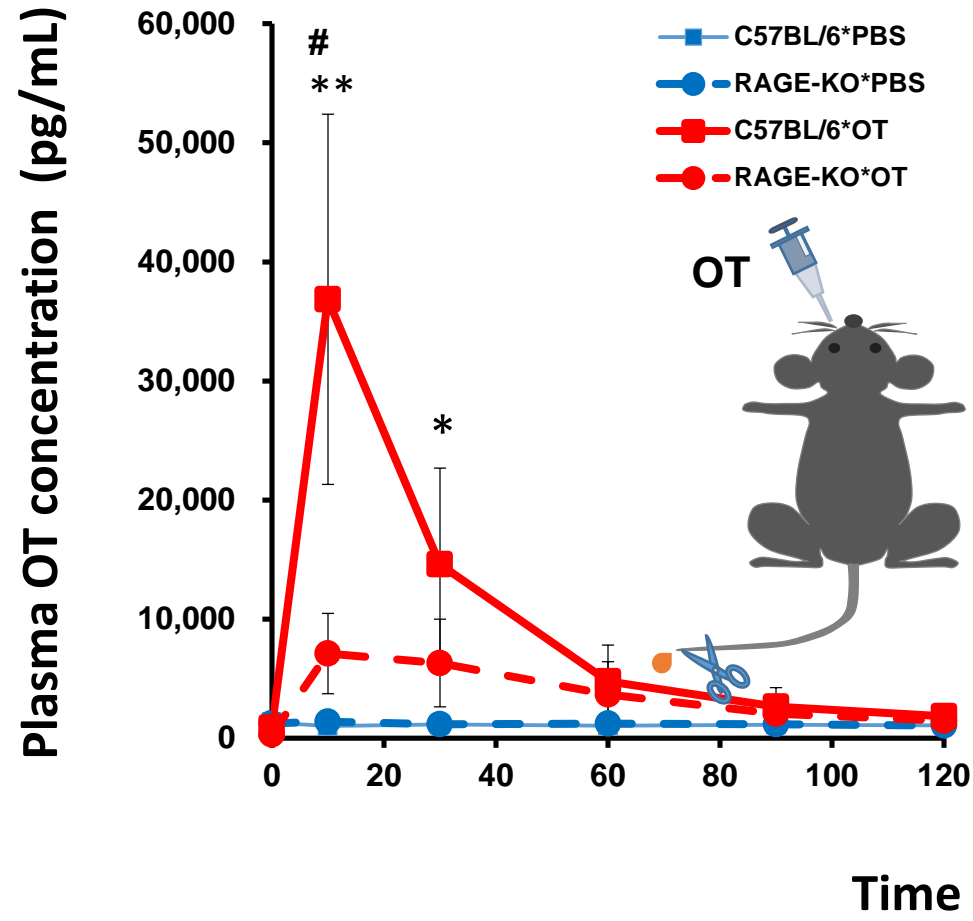
消化活性上昇後  
分解されると増えない

障壁  
消化  
RAGE

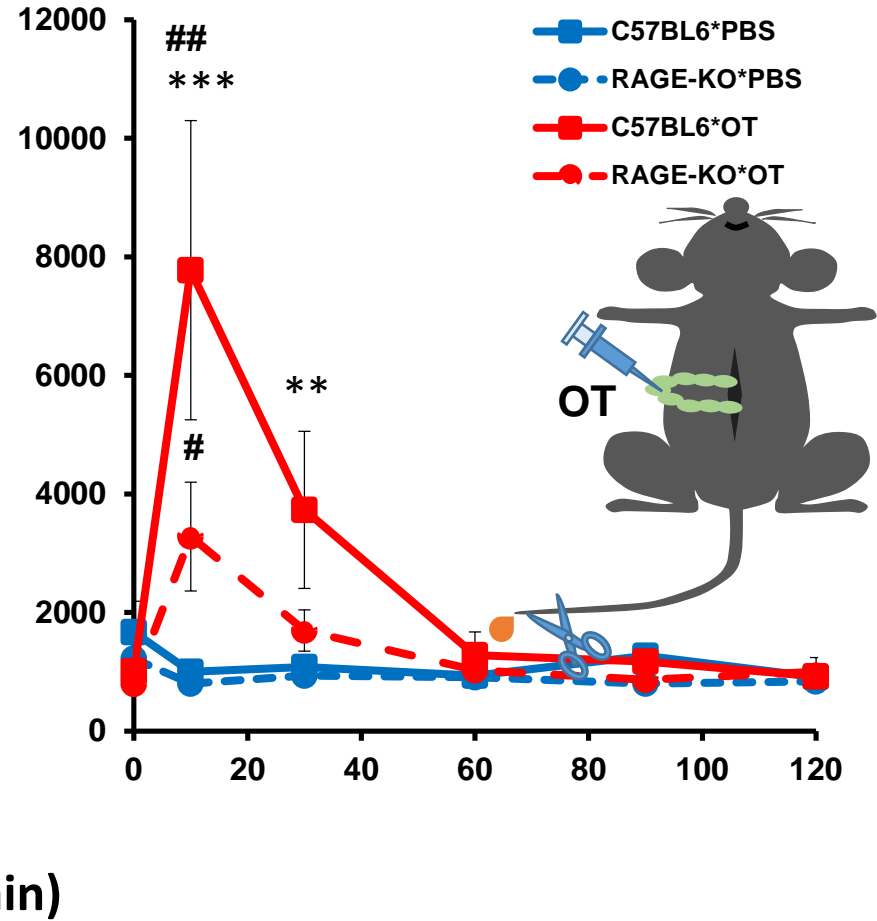




## a Oral delivery



## b Intestinal delivery



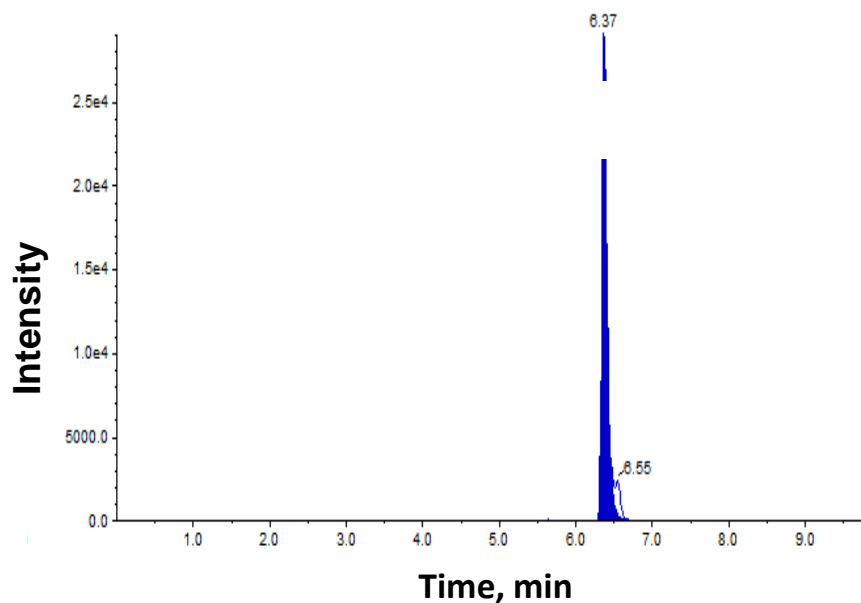
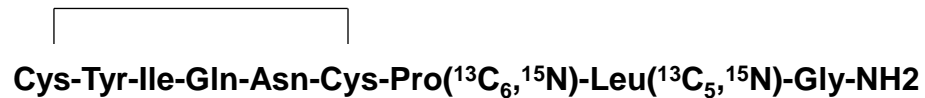
障壁形成消化機能増加後の大人のマウスにも、小腸(消化管)からのオキトシン吸収があるか否かを10倍量のオキトシンを投与して調べました。吸収があることがわかりました。



**a****Oxytocin(Ile[<sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N]OT)**

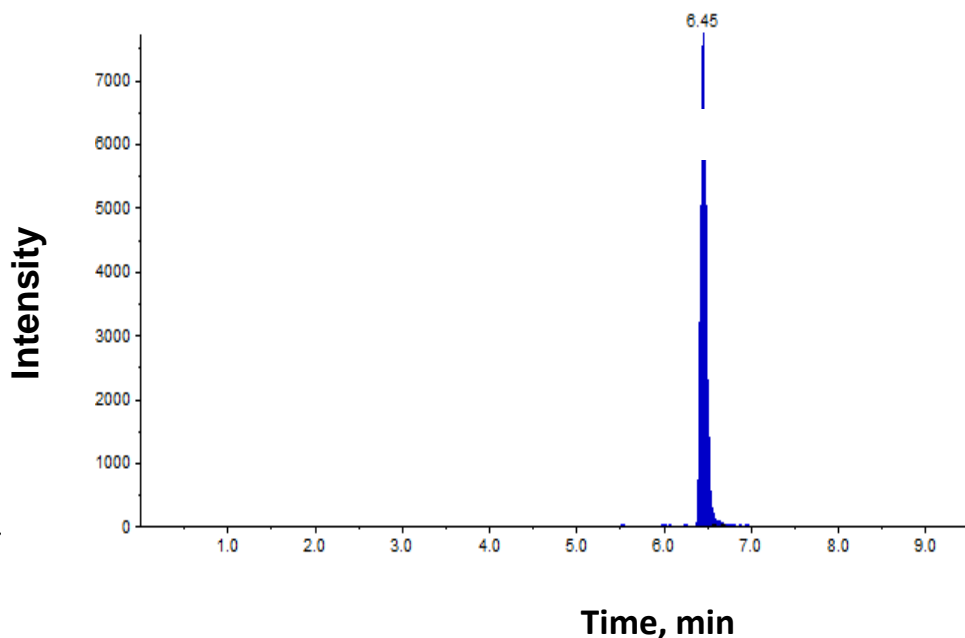
$$b_6 \leftarrow \text{---}$$

MRM( *m/z*): 1014.6(M+H<sup>+</sup>) → 730.6(b<sub>6</sub>)

**b****Oxytocin(Pro&Leu[<sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N]OT)**

$$b_6 \leftarrow \text{---}$$

MRM( *m/z*): 1021.2(M+H<sup>+</sup>) → 723.2(b<sub>6</sub>)

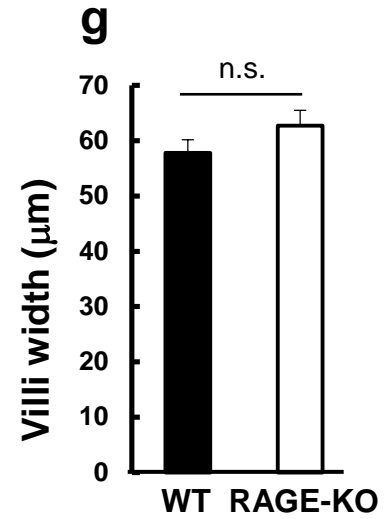
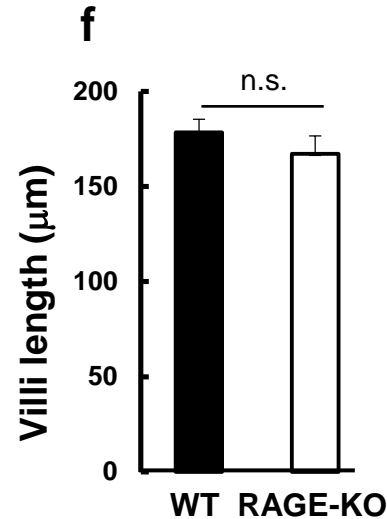
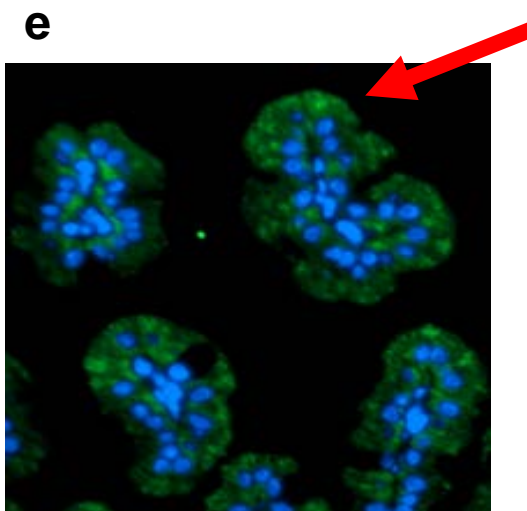
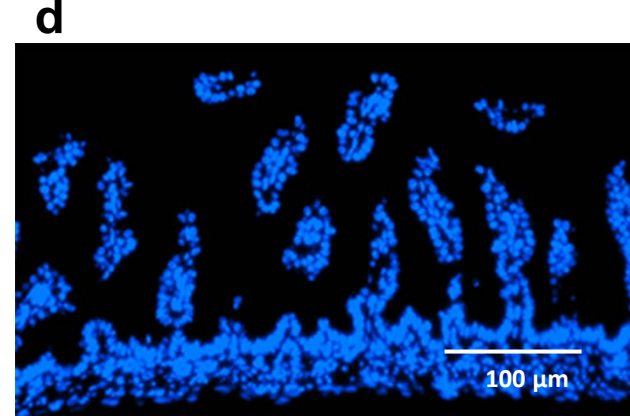
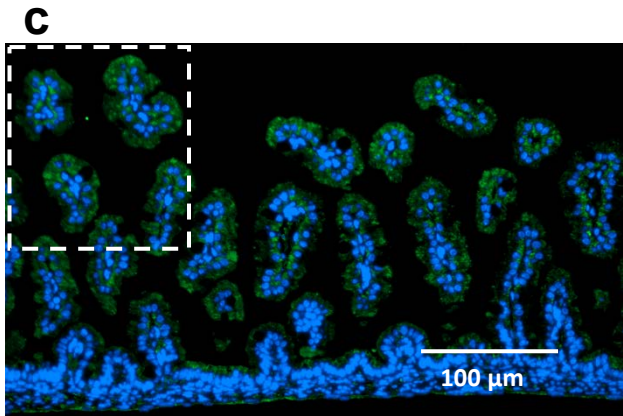
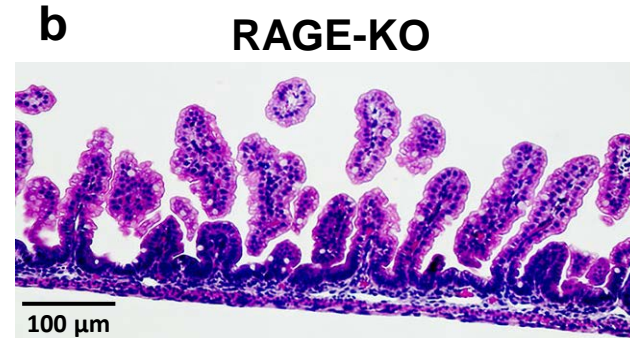
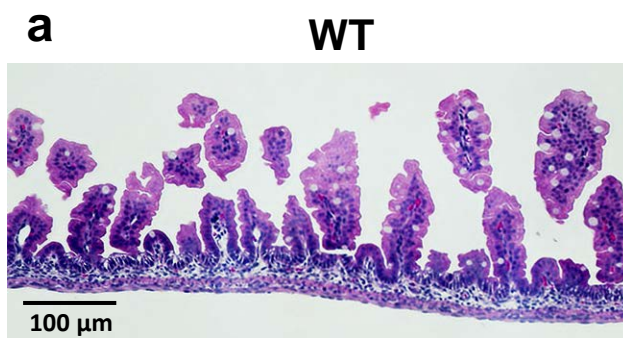


生後3日目のマウスに同位体オキシトシンを飲ませて、血中に全長のオキシトシンが存在することを質量分析法で確認しました。小腸で消化されずに体内に吸収されていることを証明しています。

生後3日目

小腸絨毛  
の上皮細胞の周りに  
びっしりと  
RAGE(緑に  
光っている)  
があります。

RAGEノック  
アウトマウ  
スの絨毛  
の形が正  
常マウスと  
大きさや太  
さが変わら  
ないことを  
示します。



## 結論

腸管障壁(バリアー)の存在下で、どのように腸管から体液(血)に取り込まれるかは今まで全く知られていませんでした。今回、我々は**Receptor for Advanced Glycation Products (RAGE、終末糖化産物受容体)**という分子が小腸の絨毛上皮細胞にあり、それが**オキシトシン**を腸管側から体内側へ輸送し、**オキシトシンの吸収**を行うことを見出しました。

今回の結果は、**オキシトシン**が受容体による取り込み機構により輸送されること、そして**オキシトシン**を**薬や栄養物**として**口腔投与**(**飲み薬:ミルクに添加、肥満や糖尿病**)できることを示しています。

本研究成果はSpringer-Nature出版社の英国の総合科学誌「Scientific Reports」に掲載されました。掲載日時：英国時間2017年8月11日

## 【発表論文】

雑誌名 : Scientific Reports 7, 7883 (doi:10.1038/s41598-017-07949-4)

URL: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-07949-4>

**論文名 : Intestinal transepithelial permeability of oxytocin into the blood is dependent on the receptor for advanced glycation end products in mice (マウスで小腸上皮経由の血中へのオキシトシン輸送は終末糖化産物受容体に依存している)**

著者名 : Haruhiro Higashida, Kazumi Furuhashi, Agnes-Mikiko Yamauchi, Kisaburo Deguchi, Ai Harashima, Seiichi Munesue, Olga Lopatina, Maria Gerasimenko, Alla B. Salmina, Jia-Sheng Zhang, Hikari Kodama, Hironori Kuroda, Chiharu Tsuji, Satoshi Shuto, Hiroshi Yamamoto, and Yasuhiko Yamamoto

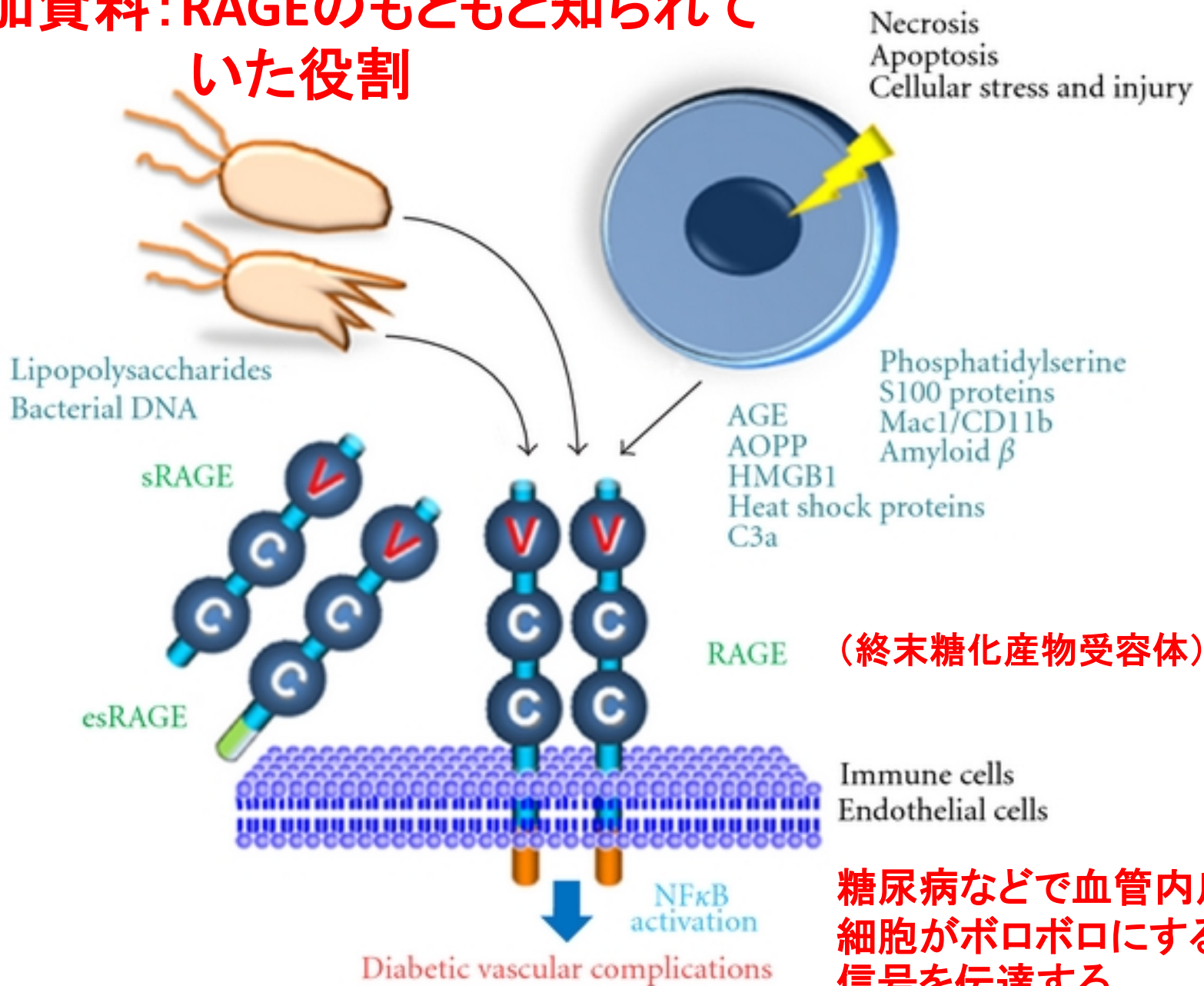
金沢大学子どもまころの発達研究センター; 東田陽博、古原和美、山内美紀子、出口喜三郎、児玉ひかり、Maria Gerasimenko、辻 知陽  
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血管分子生物学; 山本靖彦、原島愛、棟居聖一、黒田紘典、山本博  
(ロシア) Krasnoyarsk State Medical University; Alla Salmina, Olga Lopatina  
(アメリカ) University of California, San Francisco; 張 家生  
北海道大学薬学院; 周東 智

## 【用語解説】

**AGE**: AGEとは終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products)、すなわち「**タンパク質と糖が加熱されてできた物質**」のこと。強い毒性を持ち、老化を進める原因物質とされています。血中のブドウ糖が過剰になってあふれ出すと、人間の体の細胞や組織を作っている**タンパク質に糖が結びつき、体温で熱せられ「糖化」**が起きます。こうして「タンパク質と糖が加熱されてできた物質 = AGE

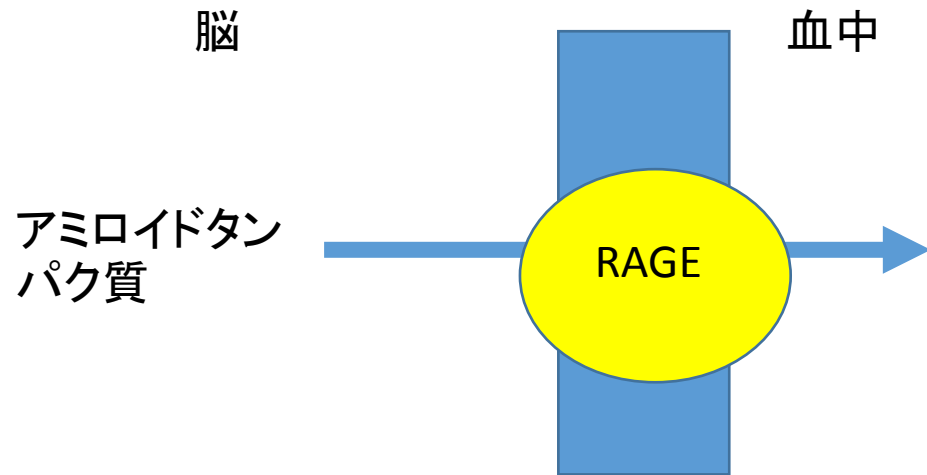
**RAGE**: 終末糖化産物受容体 (RAGE)、タンパク質が非酵素的に糖化・修飾されることによって生じる分子の**免疫グロブリンスーパーファミリーに属する受容体**で、55 kDの**1回膜貫通型タンパク質**である。糖化された分子が結合すると、酸化ストレスや炎症反応を惹起させて組織傷害を起こす。

# 追加資料: RAGEのともとも知られて いた役割



# 追加資料

RAGE がオキシトシンを輸送することを気づいたのは、



脳のアルツハイマー病の原因物質であるアミロイドを脳から排出するという報告 (Mackic J. Clin. Invest., 1998, Deane, Nat. Med., 2003; Sugihara et al., J. Alzheimers Dis. 2012)

# 追加資料

特許申請： 2017年 3月14日

出願番号： JP2017/049151

発明等名称： 乳児の社会脳発達促進用栄養組成物

出願人： 金沢大学

発明者： 東田陽博、山本靖彦、原島愛、出口喜三郎