

# 乳児用ミルクの研究開発における母乳中成分の評価



企業レポート

佐藤 圭悟\*

Evaluation of Human Milk Components for Infant Formula

Key Words: infant formula, breast milk, human milk oligosaccharides, lactadherin

## はじめに

母乳は乳児にとって最良の栄養である。世界保健機関は、生後6か月までは母乳のみを哺乳する完全母乳栄養とすること、および生後6か月以降は2歳ごろまで補完食とともに母乳の哺乳を継続することを推奨している(1)。一方で、何らかの事情で母乳を哺乳できない場合には、乳児用ミルクを使用することとなる。

当社の乳児用ミルクは母乳の機能を参考として、図1に示す研究開発のサイクルを通じて様々な改良を加えている。乳児用ミルクの改良につながる最初のステップが、母乳中成分の濃度分布や、子の発達・発育における各成分の役割を評価することである。ここでは、近年注目される母乳中有効成分について、その含量や子の発達・発育との関わりを評価した当社の取り組みを紹介する(2, 3)。



図1. 当社の乳児用ミルクにおける研究開発サイクル(当社HPより)

ける役割を参考に栄養を設計している。当社は2020年までに計3回(全国調査2回と東北地方での調査1回)、延べ6000人以上の日本人母乳の評価を行っている。これら調査で収集されたデータは当社の乳児用ミルクの栄養設計の基礎となるほか、厚生労働省策定の「日本人の食事摂取基準」では目安量の策定にも活用されている。従来の評価では、一般組成やビタミン、ミネラルといった五大栄養素を中心とした評価が主であった。今後は母乳に特徴的な成分の評価が、さらなる乳児用ミルクの改良の鍵と考えられる。

## 信頼性の高い測定法確立の重要性

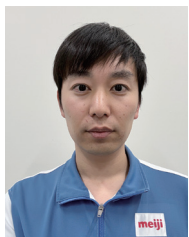
母乳中成分の含量や、各成分の子の発達・発育における役割を適切に評価するためには、測定法の信頼性が重要となる。測定法は主に真度、精度から評価される。真度は確からしいとされる値からの相違を示す。精度は繰り返し測定した際の値の変動を示し、測定日や測定場所ごとに複数の尺度から評価される。好ましいとする真度や精度に明確な基準はないものの、評価の目的に応じて測定法が適切な信頼性を有することを事前に確認することが得られる結果の信頼性につながり、よりよい乳児用ミルクの栄養設計につながる。

## 当社における母乳調査

当社の乳児用ミルクは、これまでに報告された各母乳中成分の含量や、各成分の子の発達・発育にお

## 日本人母乳におけるヒトミルクオリゴ糖の評価

ヒトミルクオリゴ糖(Human milk oligosaccharides, HMOs)は、母乳において乳糖、脂質に次いで三番目に多く含まれるオリゴ糖の総称である。HMOsの生理作用の仮説として、腸内細菌を介する間接的な作用と、腸内細菌を介さない直接的な作用が考えられている(4)。HMOsは難消化性であることから、多くは小腸で吸収されず大腸に到達する。そして、ビフィズス菌を中心とした有用な腸内細菌の増殖を



\* Keigo SATO

1993年8月生まれ  
大阪大学大学院 工学研究科  
生命先端工学専攻博士前期課程(2018年)  
現在、株式会社 明治 研究本部  
TEL : 042-632-5810  
E-mail: keigo.satou@meiji.com

促すことで、多様な健康的な利点を間接的に生み出すと考えられている。直接的な作用としては、ウイルスのデコイとなることで抗ウイルス作用として働くことや、体内に吸収された一部のHMOsが免疫賦活に働くことが挙げられている。ヒト母乳ではオリゴ糖は種類と量ともに多い一方で、ウシ乳には少なく、一般的な乳児用ミルクにはHMOsに相当するオリゴ糖はほとんど含まれていない。近年、海外を中心に微生物醗酵などにより生産されたHMOsを配合した乳児用ミルクの普及が進んでいる。対して日本では、乳児用ミルクへのHMOsの配合が認められておらず、主要なHMOsを配合した乳児用ミルクは市販されていない(2025年時点)。

HMOsを配合した乳児用ミルクを開発するにあたり、重要となる情報のひとつが母乳中含量である。母乳の機能を模倣するため、各成分含量の栄養設計を検討する初期情報として母乳中含量が非常に重要となる。また、過剰摂取のリスクを回避するためにも母乳中濃度の実態を把握する必要がある。しかしながら、近年の日本人母乳中のHMOs濃度に関する情報は少ない。

HMOsが子にもたらす利点のひとつが、脳発達の促進である。代表的なHMOsの構造である2'-フコシルラクトース(2'-fucosyllactose, 2'-FL)や3'-シアリルラクトース(3'-sialyllactose, 3'-SL)、6'-シアリルラクトース(6'-sialyllactose, 6'-SL)では、経口投与によって実験動物の脳機能が向上することが示されている(5-7)。さらに複数のコホート研究においてこれらHMOsの母乳中含量と子の脳発達スコアが正の相関を示すことが報告されている(8-10)。一方で、母乳中HMOs含量と子の脳発達スコアとの関連が見られなかったとする報告も散見される。また、HMOsが子の脳発達を促進するという明確な因果関係は現在までに報告されていない。したがって、HMOsと子の脳発達の関係は今後もエビデンスを積み上げていく必要がある。

そこで我々は、日本人母乳中のHMOs含量、およびその含量と子の脳発達スコアの関係性を評価する研究を実施した(2)。研究には、東北メディカル・メガバンク(ToMMo)(11)にて収集済みの母乳試料・情報を用いた。評価を実施するにあたり、母乳中HMOsの測定法をLC-MS/MSのMultiple reaction monitoring(MRM)法により確立した。対象とする

HMOsは、脳発達との関連が想定される構造を中心に8種(2'-FL、3-fucosyllactose [3-FL]、3'-SL、6'-SL、Lactosyltetrasaccharide a [LST a]、Lactosyltetrasaccharide b [LST b]、Lactosyltetrasaccharide c [LST c]、Disialyllacto-N-tetrasaccharide [DSLNT])を選定した。母乳中HMOs濃度の評価、および子の脳発達との関連性を評価するにあたって、測定法の真度(添加回収試験の回収率)や精度(日内または日間の測定値の変動係数)を事前に評価して、十分に臨床検体の評価に使用できることを確認している。ToMMoのバイオバンクから抽出した150検体の母乳を評価した結果を図2に示す。結果は、代表的なHMOs分泌に関わる遺伝子型である分泌型/非分泌型(フコース転移酵素2型に起因、2'-FL濃度より表現型で判定)で層別に集計したものを示す。これら母乳中含量の情報は今後の日本における乳児用ミルクの栄養設計に重要な情報となることが期待される。

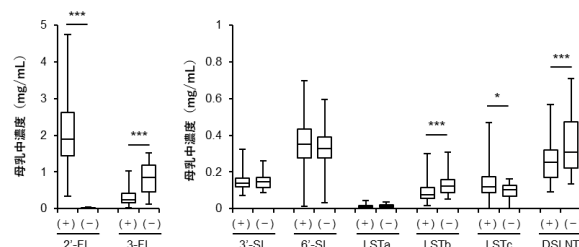


図2. 日本人母乳における母乳中HMOs濃度。Sato et al. (2024) *J. Food. Sci.* より作図。(+)、分泌型、(-)、非分泌型、\*  $p < 0.050$ , \*\*\*  $p < 0.001$ を示す

さらに各母乳中HMOs濃度と子の脳発達指標との関連性を多変量解析によって評価した結果、2'-FLは頭囲の成長と脳発達スコアとの間に正の相関が示唆された。また、分泌型の層別解析では、3'-SLとDSLNTが脳発達スコアとの間に正の相関が示唆された。探索的な評価であるものの、今回の評価によって日本人においても母乳中HMOsは子の脳発達に関わることが初めて示唆された。これは、日本人の子においてもHMOsは有用に働く可能性を示す初めての結果である。

## 日本人母乳におけるラクトアドヘリンの評価

乳脂肪球被膜(Milk fat globule membrane, MFGM)は乳脂肪を取り囲むリン脂質三重膜であり、有用な成分が多く存在する。ラクトアドヘリンはMFGMの代表的なたんぱく質であり、その抗ウイルス活性

から母乳の抗ウイルス能を特徴づける成分のひとつである。当社の乳児用ミルクはラクトアドヘリン含量を表示する数少ない商品である。たんぱく質はヒト由来とウシ由来で性質が異なる場合があるものの、母乳のたんぱく質構成は乳児用ミルクの開発に重要な情報のひとつである。母乳中ラクトアドヘリン含量の情報は少ないことから、信頼性の高い母乳中含量の評価を検討した。

標的たんぱく質の定量としてはELISAがよく使用される。ELISAはその簡便さから非常に有用な定量法であるものの、母乳中MFGMたんぱく質の定量には真度低下が懸念される。母乳は脂肪球の他、膜小胞や細胞などが存在しており、夾雑物の多い検体である。そのため、乳検体をELISAで分析する場合には遠心分離により除脂肪、除細胞を行うことが一般的である。一方で、脂肪とともにMFGMに存在するたんぱく質も一部が除去されてしまう。したがって、ラクトアドヘリンなどMFGMたんぱく質を正確に定量するためには、除脂肪をせず夾雑物が多い状態でも測定可能な手法を確立する必要がある。

そこで、MFGMたんぱく質においても高い真度で測定可能な測定法の確立を定量プロテオミクスにより試みた(3)。定量プロテオミクスは抗体を用いないため汎用性が高いことやLC-MS/MSによる高い選択性により複数たんぱく質を同時に測定できるなどの利点から、食品中標的たんぱく質の測定例が増えている。今回は高い真度を達成するため、全長の安定同位体標識たんぱく質を内部標準とする Full-length expression stable-isotope labelled protein for quantification (FLEXIQuant) 法をもとに確立を試みた。さらに、夾雑物や分解された標的たんぱく質を除去することを目的として、In-gel digestion法(SDS-PAGEにて標的たんぱく質を分離してゲル内にてトリプシン消化を行う前処理)を組み合わせた。確立した母乳中ラクトアドヘリン測定法の真度とELISA法の真度を比較した結果、ELISA法では真度が低い一方で、確立した測定法では良好な真度が示されている。

確立した測定法を用いて母乳中ラクトアドヘリン含量を評価し、濃度情報(産後1か月時: 7.2 [2.2-25.7] mg/100 mL、産後6か月時: 3.8 [1.2-22.8] mg/100 mL)が得られている(3)。得られた定量値はこれまでの母乳中ラクトアドヘリン含量の報告値よりも信頼性

が高く、乳児用ミルクのたんぱく質構成に関する重要な参考値となる。

## おわりに

母乳中成分の評価は、乳児用ミルクの改良において重要なプロセスである。また評価の際には信頼性の高い測定法を用いることが重要である。紹介した取り組みを通して得られた母乳中成分の含量や子の発達・発育との関連性の情報は、今後の乳児用ミルクの開発に重要な知見となる。当社は現在、全国規模としては3回目となる母乳調査を進めており、今後も母乳中成分の情報を基盤として、乳児用ミルクの開発に取り組んでいく。

## 参考文献

1. World Health Organization. Breastfeeding. Access: 2025/12/16.
2. Sato K, Nakamura Y, Fujiyama K, Ohneda K, Nobukuni T, Ogishima S, *et al.* Absolute quantification of eight human milk oligosaccharides in breast milk to evaluate their concentration profiles and associations with infants' neurodevelopmental outcomes. *J Food Sci.* 2024;89(12):10152-70.
3. Sato K, Jinno S, Shoji H, Ito A, Arai H, Takahashi N, *et al.* Proteomic approach-based absolute quantification of lactadherin in breast milk using full-length expressed stableisotope-labelled protein internal standard within-geldigestion. *Int J Food Sci Technol.* 2025; 60(2): vvaf202.
4. Cheng YJ, Yeung CY. Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(4):347-53.
5. Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, Barranco A, Gruart A, Delgado-Garcia JM, *et al.* Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem.* 2016;31:20-7.
6. Oliveros E, Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, Gruart A, Delgado-García JM, *et al.* Sialic acid and sialylated oligosaccharide supplementation during lactation improves learning and memory

- in rats. *Nutrients*. 2018;10(10).
7. Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, Gruart A, Delgado-Garcia JM, Jimenez ML, *et al*. Dietary 2'-fucosyllactose enhances operant conditioning and long-term potentiation via gut-brain communication through the vagus nerve in rodents. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166070.
  8. Berger PK, Plows JF, Jones RB, Alderete TL, Yonemitsu C, Poulsen M, *et al*. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228323.
  9. Cho S, Zhu Z, Li T, Baluyot K, Howell BR, Hazlett HC, *et al*. Human milk 3'-sialyllactose is positively associated with language development during infancy. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(2):588-97.
  10. Oliveros E, Martín MJ, Torres-Espínola FJ. Human milk levels of 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose are positively associated with infant neurodevelopment and are not impacted by maternal BMI or diabetic status. *J Nutr Food Sci*. 2020;4:024.
  11. Kuriyama S, Metoki H, Kikuya M, Obara T, Ishikuro M, Yamanaka C, *et al*. Cohort profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):18-9m.

