

ミルクオリゴ糖を中心とした乳成分の進化

浦 島 匡*

(帯広畜産大学大学院畜産学研究科, 畜産衛生学専攻, 〒080-8555 北海道帯広市稲田町西2線11番地)

Evolution of milk components, with special reference to milk oligosaccharides

Tadasu Urashima

(Graduate School of Animal and Food Hygiene, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine,
Nishi 2sen 11banchi, Inada cho, Obihiro, Hokkaido, 080-8555, Japan)

Summary

It is generally accepted that most milk proteins are derived from ancestral proteins during the evolution of mammals from their ancestor, the mammaliaforms. In this review, a recent hypothesis for the evolution of caseins and β -lactoglobulin as well as for the origin and evolution of the milk fat globule is introduced. In addition, it is well recognized that α -lactalbumin evolved from lysozyme. We have hypothesized that during evolution the expression level of α -lactalbumin had initially been low and that the lactose produced by lactose synthase mainly functioned as the acceptor for the several glycosyltransferases present in the mammary like epithelial cells. It follows that the resulting milk oligosaccharides, all of which contained lactose at their reducing ends, and which were the products of the action of the glycosyltransferases, must have predominated over free lactose in milk, as in the milk of living monotremes. It can be hypothesized that these milk oligosaccharides acted mainly as anti-infection agents in the ancestors of living mammals. It can also be assumed that during the course of evolution the expression level of α -lactalbumin increased and as a result, free lactose became the predominant saccharide in milk, as in the milk of living eutherians. In this scenario the nutritional function of lactose was acquired only after the evolution of small intestinal lactase in eutherians after their divergence from the monotremes. In this review, the heterogeneity as well as homology of milk oligosaccharide structures among mammalian species is discussed. In addition, recent advances in studies on the biological functions of milk oligosaccharides are discussed.

1. はじめに

哺乳類は乳を分泌する脊椎動物と定義され、現存する種は単孔類、有袋類、真獣類（有胎盤類）の3系統に分類される。それらの中で単孔類（現存する

種はカモノハシ、ハリモグラの2種）は産道と肛門が一つにつながり、卵生であって、乳首を持たずに乳は乳嚢と言われる2つの皮膚領域に存在する100あまりの小孔より分泌される。（図1参照）大半の有袋類は胎盤をもたず、200 mg以下の非常に未熟な新生仔を出産し、出生後に乳仔はポーチの中に入って成長する。真獣類は胎盤の中で胎仔を育

* TEL : 0155-49-5566, FAX : 0155-49-5577
E-mail: urashima@obihiro.ac.jp

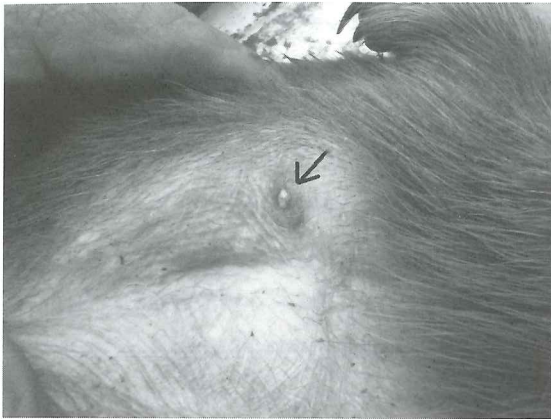


図1 ハリモグラの泌乳。オキシトシン注入後に乳が分泌されている。写真はタスマニア大学 Stewart Nicol 博士より提供された

て、単孔類や有袋類と比べて発達した新生仔を出産する。妊娠期間に対する泌乳期間の割合は、真獣類は有袋類に比べて短い。現存の哺乳類は、共通祖先より2億年以上前の三畳紀にキノドン類から進化したと考えられている。3系統の共通祖先から約1億9000万年前の初期ジュラ紀に単孔類がはじめに分化し、ついで真獣類と有袋類はそれらの共通祖先から約1億6000万年前のジュラ紀に分化したと推定される。初期哺乳類の泌乳方法は、形態学的に共通祖先の原始的特徴を保持している現存の単孔類と同様であったと予想される。

乳腺はアポクリン腺から進化したと考えられている。それは両者において脂質の分泌が共通して分泌細胞の頂上細胞膜を突き破り、細胞膜成分が脂肪球の周囲に付着するような形式で行われるからである。

哺乳類の出現時期については、化石学的には乳歯と永久歯の生え替わりを持つ二歯性の確立を根拠として推定されている。一方で今日のような乳成分がある時期に突然出現したとは考えにくく、カゼイン、 α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン、ラクトースなどの成分は原始的な乳腺様の分泌腺から段階を追って分泌されるようになったと考えられる。今日の乳の機能は母から仔への栄養物質ならびに感染防御物質の付与であるが、まずは仔が母獣の体を舐めることによって感染防御物質をもらうようになり、後になって栄養物質をもらうようになったと予

想される。哺乳類の泌乳期乳腺細胞に特異的に発現する現在の乳タンパク質は、哺乳類以外でも発現される他の分泌タンパク質を先祖タンパク質として遺伝子の変化によって獲得されたと予想される。乳成分の進化に対して体系的に論述した総説は多くは出版されていない。

本論文では、まず乳タンパク質の進化について Olav Oftedal 博士の著書“Origin and evolution of the major constituents of milk” (2013)¹⁾に基づいて紹介し、ついでラクトースとミルクオリゴ糖の進化について筆者独自の視点から考察する。

2. 乳タンパク質の進化

カゼイン

脱脂乳において pH 4.6 で沈殿するリンタンパク質と定義されるカゼインは、牛乳では α_{S0} 、 α_{S1} 、 α_{S2} 、 α_{S3} 、 α_{S4} 、 α_{S6} -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼインより構成されるが、カゼイン成分は合成を通じてリン酸化され、カルシウムリン酸ナノクラスターによってカゼインミセルを形成している。 α_{S0} -カゼインと α_{S1} -カゼイン、また α_{S2} 、 α_{S3} 、 α_{S4} 、 α_{S6} -カゼインどうしの一次構造は等しいが、結合するリン酸基の数が異なっている。ミセルの表面側に局在する κ -カゼインはミセルの安定化に役割を演じている。カゼインは乳仔による骨格発達、組織成長に必要なカルシウムとリンを輸送する役割を担っている。

有袋類の一種オポッサムのゲノムにおいて、一単位の α -カゼイン遺伝子と一単位の β -カゼイン遺伝子が発見されている。単孔類の一種カモノハシのゲノムには、一単位の α_s -カゼイン遺伝子と二単位の β -カゼイン遺伝子が発見されている。マウス、ラット、ウシ、ヒトでは二～三単位の α_s -カゼイン遺伝子と一単位の β -カゼイン遺伝子が存在する^{2~4)}。 α_s および β -カゼインにはカルシウム結合性がある。一方、これまでに研究された哺乳類では、5個のエキソンからなるシンプルな κ -カゼイン遺伝子が発見されている。

カゼインの進化については Ginger と Grigor

(1999)⁵⁾および Rijnkels (2002)²⁾は、 α_s -カゼインと β -カゼインは一つの祖先カゼイン遺伝子から進化した、 κ -カゼインとはオリジンが異なると提案した。 κ -カゼインと血漿中の凝固因子であるフィブリノーゲン γ 鎖は共通遺伝子から誘導されたことが以前提案されたが、Kawasakiら(2011)はカモノハシとオポッサムの κ -カゼインと γ -フィブリノーゲン間のエキソン構造の一次構造に類似性を発見できず、それらは進化的に別物と言及した⁶⁾。

カゼインは未ホールド状態のタンパク質ファミリーであり、組織ミネラル化や組織でのカルシウムの調節に関与する分泌型カルシウム結合性リンタンパク質 SCPP のメンバーである。SCPP タンパク質は分泌型上皮細胞か外胚葉性間葉組織から派生した細胞において分泌されるが、それはエナメル芽細胞、造歯細胞および骨芽細胞により分泌される細胞外マトリックスタンパク質やカルシウムの結合や輸送に係わる唾液タンパク質などを含んでいる。SCPP の遺伝子メンバーには、歯芽、エナメル芽関連タンパク質をコードする ODAM、胞状樹状細胞分泌ペプチドをコードする FDCSP、ならびに分泌型カルシウム結合リンタンパク質-グルタミン-リッチ遺伝子 SCPPPQ1 が含まれるが、Kawasaki (2011) は α_s -および β -カゼイン遺伝子は ODAM か SCPPPQ1 から派生した祖先因子から誘導された一方、 κ -カゼイン遺伝子は FDCSP から誘導されたと提案している⁶⁾。

カゼインの進化について、Kawasakiらは次のような提案をしている⁶⁾。祖先カゼイン遺伝子により発現された原始のカゼインは皮膚分泌において抗微生物的な役割、おそらく微生物から哺乳類祖先の羊皮状の殻をもつ卵(現存のカモノハシ、ハリモグラの卵も羊皮状の殻を有している)への防御的役割を有していた。FDCSPは歯根膜の靱帯のようなやわらかい結合組織に発見され、リン酸カルシウムの連続的沈殿を阻止していると考えられるが、それは乳腺でも発現している。現存の哺乳類と爬虫類・鳥類の分化に先立つ段階で、 κ -カゼイン前駆体と考えられる祖先 SCPP は卵表面へのカルシウム運搬

の調節を行っていた。遺伝子重複とエキソンの変化により、各タイプのカゼインの生産に係わる遺伝子数は増加した。異なるカゼインは会合するようになり、連続したアモルファスリン酸カルシウムとの会合によって複雑なミセルを形成するようになった。祖先 SCPP タンパク質のミセル形成複合体への変換は、卵に対するサプリメントの供与から乳仔に対する栄養源の供与へと役割を進化させた。

β -ラクトグロブリン

牛乳には含まれるが人乳には発見されない β -ラクトグロブリンは、大半の反芻獣の乳においては主要なホエータンパク質である。それは単孔類(カモノハシ)、有袋類(ブラッシュテイルポッサム、ワラビーおよびカンガルー)や少なくとも35種の真獣類の乳に発見されているので、現存の哺乳類の分化以前の共通祖先の乳様分泌物には存在していたであろうと予想される。それはビタミンA、ビタミンD、脂肪酸あるいはいくつかの必須脂溶性化合物を乳仔に運搬する役割をもつことが示唆されている。

β -ラクトグロブリンは四次構造、特異的アミノ酸 sequence モチーフ、ならびにコードする遺伝子のエキソン-イントロン構造の等しいリポカリタンパク質ファミリーのメンバーである⁷⁾。リポカリンファミリーは細菌タンパク質から誘導されたらしく、8個の β -ストランドにより囲まれたバレル型脂溶性ポケットを有し、バレルにおける疎水性化合物の輸送を行う⁸⁾。脊椎動物においてリポカリンは12のクレードに分類されるが、そのすべては哺乳類に発見されている⁸⁻¹⁰⁾。脊椎動物リポカリンの中でレチノール結合タンパク質(RBP)(クレードIII)はバレル位置を有しており、大半の脊椎動物リポカリンがRBP様リポカリンから進化したと推定される¹⁰⁾。

乳における β -ラクトグロブリンの主な役割は、アミノ酸とりわけ制限含硫アミノ酸を乳仔に供与するソースであり、他のホエータンパク質が優先的な種においては、 β -ラクトグロブリンの存在は不必

要になり発現されなくなった。 β -ラクトグロブリンは他のリポカリンであるグリコデリンから誘導されたかもしれない¹¹⁾。グリコデリンはヒトの羊膜、卵胞、子宮、精液などで分泌され、その主要な役割は母体の免疫応答からの繁殖性物質（精子、接合体、胚）の防御である。グリコデリンはリンパ球増殖の抑制、樹状細胞のフェノタイプ変化の誘導、TおよびB細胞の増殖阻害、単球におけるアポトーシス誘導に係わる¹²⁾。ヌクレオチド配列から、グリコデリンは β -ラクトアルブミンと同じリポカリンクレードIVに分類される¹³⁾。一方で、グリコデリンはレチノール、脂肪酸およびその他の疎水性リガンドを結合しないので¹⁴⁾、それを β -ラクトグロブリンの祖先タンパク質とする仮説にも疑問点はある。

3. 乳脂肪球のオリジンと進化

乳脂肪含量は哺乳動物種によって膨大に変化するが、すべての種の乳脂肪は脂肪球としての構造を有している、乳脂肪球は単層のリン脂質、内部コートしたタンパク質、二層のリン脂質膜、グリコシル化された表層膜によって被われている。乳脂肪球膜ではムチン、ビューチロフィリン、CD36などの膜貫通タンパク質と、キサランチンオキシレダクターゼ、脂肪酸結合タンパク質、アジポフィリンなど内部コートタンパク質が相互作用している¹⁵⁾。

乳腺細胞内でトリアシルグリセロールは粗面小胞体において脂質合成酵素によって合成され、細胞質脂質滴が出現する。脂肪滴は構造タンパク質と酵素が会合したリン脂質の単層で被われ、それは細胞の頂上表面へ移動する過程でサイズが増大する。細胞表層にて脂肪滴は頂上膜を通じて膨らみはじけ、脂肪球は細胞の頂上膜から誘導された脂肪球膜(MFGM)に包まれる^{15,16)}。ビューチロフィリンとキサランチンオキシレダクターゼは乳脂肪球膜形成に重要な役割を演じ、そのコード遺伝子をノックアウトしたマウスでは正常な乳を生産することができない。その分泌細胞内のトリアシルグリセロールは細胞質に蓄積され、管胞に漏れる^{17,18)}。このことから

上の2種のタンパク質は乳腺の進化過程で、乳脂肪分泌の進化を理解する鍵である。

乳脂肪球膜に存在するビューチロフィリンはビューチロフィリン1A1と同定され、ビューチロフィリンファミリーをコードする遺伝子BTN1Aの生産物である¹⁹⁾。3種のビューチロフィリンコード遺伝子(BTN1, BTN2およびBTN3)は、ヒトゲノムに存在している¹⁹⁾。ビューチロフィリンは免疫グロブリンスーパーファミリーの一部であり、Tセルリンパ球の刺激に係わる抗原提示細胞上のレセプタータンパク質と構造的に等しい。乳脂肪球膜において、ビューチロフィリン1A1のIgドメインは二層膜から小胞側に面し、膜貫通領域は二層膜に交差し、B30.2ドメインはタンパク質コートに内側に面してそこでキサランチンオキシレダクターゼと高い親和性で会合する^{15,20)}。ビューチロフィリン1A1とキサランチンオキシレダクターゼの相互作用によって脂肪球の表面近くに頂上膜が引き寄せられ、脂肪球が管小胞に移動させられ、そして脂肪球が膜に包まれた状態で膨らみはじけると考えられる^{15,20)}。

キサランチンオキシレダクターゼは、尿酸形成以外にも多様な酵素機能を持ったモリボ-フラボ酵素(MFE)タンパク質ファミリーのメンバーである²¹⁾。それはキサランチンデヒドロゲナーゼとして合成され、マイルドなタンパク質分解とスルホヒドリル基の酸化によってキサランチンオキシレダクターゼに変換する^{22,23)}。キサランチンオキシレダクターゼはフリーラジカルを形成し、窒素と反応する。その発現は炎症によって上昇され、乳において重要な抗微生物活性を有している²⁴⁾。

乳脂肪球膜の内部コートタンパク質の一つであるアジポフィリンは、乳腺細胞や脂肪細胞、肝細胞などで脂肪球の安定化に役割を演ずるタンパク質である。乳腺細胞内でアジポフィリンは粗面小胞体から細胞質への脂肪球の輸送を促進する役割を演じ¹⁶⁾、脂肪球表面ではそれはキサランチンオキシレダクターゼと会合し、ビューチロフィリン/キサランチンオキシレダクターゼ/アジポフィリン複合体の安定化に関与していると考えられる²⁵⁾。

このように脂肪球の形成には、ビューチロフィリン、キサンチンオキシレダクターゼ、アジポフィリンの存在が係わり、乳腺進化の段階でそれらが乳腺細胞で発現されるようになったことでその形成が可能になったと予想される。

4. α -ラクトアルブミンの進化、ラクトースとミルクオリゴ糖の発生

大半の真獣類種の乳において主要糖質であるラクトース (Gal(β 1-4)Glc) は、グルコース (Glc) をアクセプター、UDP-ガラクトース (UDP-Gal) をドナーとして泌乳期乳腺細胞内でラクトースシンターゼの働きによって合成される。この酵素は β 4 ガラクトシルトランスフェラーゼ I とホエータンパク質の一種 α -ラクトアルブミンの会合体である。 β 4 ガラクトシルトランスフェラーゼ I は乳腺だけでなく、他の体組織にも発現し、乳腺以外では糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の末端の N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) に対してガラクトース (Gal) を転移して N-アセチルラクトサミン (Gal(β 1-4)GlcNAc) 単位の生合成を司っている。ガラクトシルトランスフェラーゼ I と会合した際の α -ラクトアルブミンの働きは、そのアクセプターを GlcNAc から Glc に変換する modifier としてのものである。

泌乳期乳腺において特異的に発現する α -ラクトアルブミンは、細菌の細胞壁ペプチドグリカン鎖を加水分解して細菌を死滅させる働きのある酵素リゾチームと一次構造、二次構造、三次構造に相同性のあることが発見されている²⁶⁾。リゾチームは哺乳類以外の脊椎動物や昆虫でも発見されている古いタンパク質であるから、哺乳類固有の新しいタンパク質である α -ラクトアルブミンはリゾチームからの分子進化によって獲得されたことは間違いない。 α -ラクトアルブミンの出現を約 3 億 1000 万年前とする仮説もある²⁷⁾。

リゾチームから α -ラクトアルブミンへの進化について、両タンパク質のカルシウム結合能から考察した独自の仮説も提案されている。 α -ラクトアルブミンはカルシウム結合性を保持しているが、ウマ

乳、イヌ乳およびハト卵白などの一部のリゾチームにも同様の性質があることを発見した北海道大学の 新田と菅井は、カルシウム結合性をもたないリゾチームからカルシウム結合性を保持したリゾチームへ、ついでカルシウム結合性リゾチームから α -ラクトアルブミンへと 2 段階での進化があったという仮説を提案した²⁸⁾。

α -ラクトアルブミンとリゾチームは互いに機能の異なるタンパク質であるが、 α -ラクトアルブミンへの進化過程で一時的に両方の機能を有する bifunctional タンパク質が出現したと推測する考えもある²⁹⁾。1974年に、カンガルー島ハリモグラの乳から単離されたリゾチームは、ウシガラクトシルトランスフェラーゼに対する弱い修飾作用を有し、ラクトースの合成を促進したという報告がなされた³⁰⁾。しかしながら、その後の研究ではその観察は再確認されず³¹⁾、カンガルー島ハリモグラリゾチームは高濃度でさえも、ウシあるいはカモノハシガラクトシルトランスフェラーゼへの修飾作用をもたないことが示された³²⁾。

bifunctional タンパク質が現存する可能性は否定されたが、中間的な生産物の存在を示唆するようなデータもある。Messer らは単孔類カモノハシとハリモグラの乳から、 α -ラクトアルブミンの単離・精製を行い、両種のこのタンパク質のアミノ酸配列と、有袋類および真獣類の α -ラクトアルブミンと数種のリゾチームのアミノ酸配列の比較を行った^{32,33)}。図 2 は、カモノハシおよびハリモグラ α -ラクトアルブミンとウシリゾチームのアミノ酸配列を示している。ここでの残基のナンバーは単孔類での配列に基づいて示した。ここでは以下の点に注目したい。

- 1) 2 種の単孔類 α -ラクトアルブミンは、リゾチームの活性中心に相当する 2 つの残基 (Glu-35 と Asp-53) のうち Glu-35 を保持している。
- 2) カモノハシおよびハリモグラ α -ラクトアルブミンは、リゾチームの不変残基に相当する Asn-44, Ala-109 および Trp-113 を保持している。これは他種の α -ラクトアルブミンには

	10	20	30	40	
Echidna α -lactalbumin	KVFEKCELSQMLKANGLDGFQGITLEEWICIAFHESGFDSRALN				
Platypus α -lactalbumin	RIFQICELSRV LKENGLGGFHGVSL EEWLCVI FHESGYDSQALN				
Bovine lysozyme	KVFERCELART LKKLG LDGKYG VSLAN WLC LTKWESSY NTKATN				
	50	60	70	80	
Echidna α -lactalbumin	YY--NGSSSHGLFQINRQYWCDGQD AKS TEP S VNACQ I SCDKLR				
Platypus α -lactalbumin	YY--NGSSSHGLFQINQPY WCDDX DS ES TEP S VNACQ I PCS KLL				
Bovine lysozyme	YNPSS ESTDYGI FQINSKWWCN - - - DGKTPNA VDGCHVSCS ELM				
	90	100	110	120	130
Echidna α -lactalbumin	DDDIEDD IKCVKKI LKESQ GIT A W EAWQ PFCIAD -LDQWK - -C - -				
Platypus α -lactalbumin	DDDILDD IECAKK IVKEPK GITA WEAWQPF CNSD -LDQWK - -C - -				
Bovine lysozyme	ENDIAKAVACAKHIVS E-QGITA WVAWKS HCRDH DVS S YVEGCTL				

図2 カモノハシおよびハリモグラ α -ラクトアルブミンとウシリゾチームのアミノ酸配列 (文献 [35] Fig. 1 より転用した)

失われている。リゾチームにおけるこれらは、リゾチームとリゾチーム基質の結合に関与する位置である。

加えて、2種の単孔類、3種の有袋類、13種の真獣類 α -ラクトアルブミン、および5種類のリゾチームのアミノ酸配列の比較に基づく系統学的な分析から、2種の単孔類 α -ラクトアルブミンは、有袋類、真獣類の他種 α -ラクトアルブミンよりもリゾチームに有意に近いというコンセンサスがえられた。それでもカモノハシ α -ラクトアルブミンは高濃度でさえリゾチームの活性を有していないが³³⁾、その理由は Glu-35 とともにもう一方のリゾチームの活性中心である Asp-53 が失われているためであろう。この残基は、単孔類 α -ラクトアルブミンでは Ser-53 と置き換わっている。もしそれが position 53 にアスパラギン酸残基を保持していたなら、それはリゾチームの活性を示したに違いない。これらの観察から、リゾチームから α -ラクトアルブミンへの進化において、図3に示したように中間的に bifunctional タンパク質が出現し、単孔類 α -ラクトアルブミンは bifunctional タンパク質から α -ラクトアルブミンへの緩やかな変化しか受けていない状態であると仮定することも可能である³⁴⁾。

多くの真獣類種の乳は主要糖質としてのラクトー

リゾチームから α -ラクトアルブミンへの分子進化

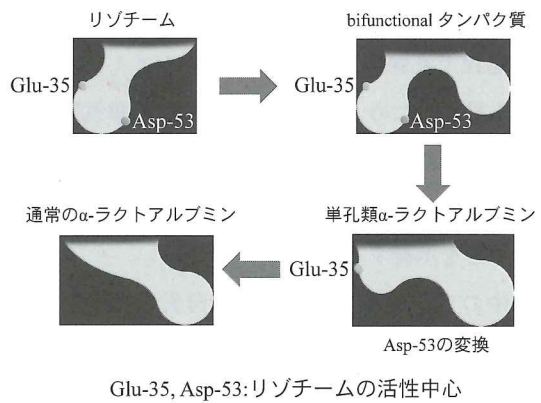


図3 リゾチームから α -ラクトアルブミンへの分子進化のイメージ (文献 [34] Fig. 1 より転用した)

スの他に、多種類のミルクオリゴ糖といわれる複雑なオリゴ糖群を含んでいる。一方、単孔類、有袋類、また真獣類でもクマなどの一部の食肉目種の乳では、ミルクオリゴ糖の方がラクトースよりも量が多い。大半のミルクオリゴ糖は、還元末端側にラクトース単位を含み、それに GlcNAc, Gal, フコース (Fuc), N-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac), N-グリコシルノイラミン酸 (Neu5Gc), N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が付加した構造をしている。このことは、ミルクオリゴ糖は乳腺細胞内で合成されたラクトースをアクセプターとして、各種の糖転移酵素が作用することで生合成されること

を示している。ラクトースの生合成は、上述したように乳腺細胞内で β 4ガラクトシルトランスフェラーゼIと α -ラクトアルブミンの共同作用によって行われるが、それは α -ラクトアルブミンの出現以降にラクトースもミルクオリゴ糖も出現したことを意味している。

卵生での繁殖方法や頸部肋骨などの形態において祖先的特徴を残した単孔類の乳では、ラクトースよりもミルクオリゴ糖の方が量は多い。これは単孔類の乳における低濃度の α -ラクトアルブミンが示すように、乳腺細胞内での α -ラクトアルブミンの発現量が低くてラクトースの合成速度が遅いため、 α -ラクトアルブミンと比べて相対的に発現量の多い各種糖転移酵素が作用した結果、そのような状態になったことが予想される。多くの真獣類の乳において、ラクトースが主要糖質であるのは、真獣類の進化過程で乳腺内での α -ラクトアルブミンの発現量が上昇したためと考えられる。現存の単孔類の乳におけるこの状況は、哺乳類の共通祖先においてもミルクオリゴ糖の方がラクトースよりも優先的であったことを示唆する^{34,35}。

乳中のラクトースは、乳仔が母乳を摂取した後に、小腸微絨毛膜に存在するラクターゼの作用でグルコースとガラクトースに加水分解され、吸収されて乳仔への栄養源になる。一方大半のミルクオリゴ糖は小腸では分解されずに大腸に到達し、後述するが有用性腸内細菌の増殖・定着を促進する、レセプターアナログとして病原性微生物が腸管に付着するのを阻止する、などの働きを行うことが示唆されている^{36,37}。ラクトースが栄養源として機能するようになったのは、真獣類種においてラクターゼの獲得があった後のことであると推測される^{34,35}。初期哺乳類において乳の中で優先的な糖質であったと予想されるミルクオリゴ糖は、主に感染防御因子として機能していたことが予想される。つまり、感染防御因子としてのリゾチームから α -ラクトアルブミンへの進化は、感染防御因子としてのミルクオリゴ糖の機能を乳仔にもたらすようになったと予想される^{34,35}。

5. ミルクオリゴ糖の比較生化学

人乳は初乳で22~24 g/L、常乳で12~13 g/Lのミルクオリゴ糖を含んでいる。常乳においては、それはラクトース、脂質に次ぐ3番目の固形成分であり、タンパク質よりも含有量は多い。これまでに表1に示したように100以上のヒトミルクオリゴ糖の化学構造が決定されている。表1のオリゴ糖はコア骨格に基づいて13系列に分類される(表2)。これらのコア骨格に対してFucやNeu5Acが結合して、100以上の構造のバリエーションが形成される^{36,37}。

各ヒトミルクオリゴ糖はすべてのドナーの乳に均一に含まれるわけではなく、ドナーのルイス式血液型によるオリゴ糖の変動が観察されている。体液に血液型物質が分泌される分泌型ドナー(Le a-b+)の乳には、すべてのオリゴ糖が分泌されるが、体液にその分泌されない非分泌型ドナー(Le a+b-)の乳には、分泌型ドナーの乳に最も優先的なFuc(α 1-2)Gal(β 1-4)Glc(2'-フコシルラクトース, 2'-FL)やFuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc(ラクト-N-フコペンタオース I, LNFP-I), Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)[Fuc(α 1-4)]GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc(ラクト-N-ジフコヘキサオース I, LNDFH-I)など非還元末端にFuc(α 1-2)残基を含むオリゴ糖が発見されない。一方、ルイスネガティブ型ドナー(Le a-b-)の乳にはGal(β 1-3)[Fuc(α 1-4)]GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc(ラクト-N-フコペンタオース-II, LNFP-II)やLNDFH-IなどFuc(α 1-4)残基を含むオリゴ糖が欠損している³⁸。欧米系のドナーで分泌型と非分泌型、ルイスネガティブ型ドナーの割合は80%, 15%, 5%と算出されている³⁸。

これまでに単孔類(カモノハシ, ハリモグラ), 有袋類(タマウワラビー, アカカンガルー。コアラ, コモンブラッシュテイルポッサム)および多くの種の真獣類のミルクオリゴ糖の化学構造が決定されている。ミルクオリゴ糖はコア骨格や非還元末端の構造単位, シアル酸の分子種などにおいて大きな

表 1 ヒトミルクオリゴ糖

No.	オリゴ糖	構 造
中性オリゴ糖		
1	2'-FL	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-4)Glc
2	3-FL	Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
3	β 3'-GL	Gal(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc
4	β 4'-GL	Gal(β 1-4)Gal(β 1-4)Glc
5	β 6'-GL	Gal(β 1-6)Gal(β 1-4)Glc
6	LNTri II	GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc
7	DF-L(LDFT)	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
8	LNT	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc
9	LN n T	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc
10	LNFP I	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc
11	LNFP II	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
12	LNFP III	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
13	LNFP V	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
14	LNDFH I	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
15	LNDFH II	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-3)
16	LNDFH III	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3) Fuc(α 1-3)
17	LNH	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) } Gal(β 1-4)Glc Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) }>
18	LN n H	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) } Gal(β 1-4)Glc Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) }>
19	F-LNH I	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) } Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) }>
20	F-LNH II	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) } Gal(β 1-4)Glc Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) }>
21	F-LN n H	Fuc(α 1-3) { Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) } Gal(β 1-4)Glc Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) }>
22	F- <i>para</i> -LNH I	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
23	F- <i>para</i> -LNH II	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
24	DF-LNH II	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) } Gal(β 1-4)Glc Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) }> Fuc(α 1-4)

(continued)

表 1 (続き)

No.	オリゴ糖	構 造
25	DF-LNH I	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-2) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
26	DF-LN n H	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
27	DF- <i>para</i> -LNH	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
28	DF- <i>para</i> -LN n H	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \qquad \qquad \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
29	TF-LNH	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-2) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
30	TF- <i>para</i> -LNH I	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-2) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
31	TF- <i>para</i> -LNH II	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \qquad \qquad \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
32	TF- <i>para</i> -LN n H	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \qquad \qquad \text{Fuc}(\alpha 1-3) \qquad \qquad \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
33	F-LNO	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
34	F-LN n O	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
35	F- <i>iso</i> -LNO	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
36	DF-LNO I	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \qquad \qquad \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
37	DF-LNO II	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
38	DF-LN n O I	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \qquad \qquad \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
39	DF-LN n O II	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$

(continued)

表 1 (続き)

No.	オリゴ糖	構	造	
40	DF- <i>iso</i> -LNO I	Fuc(α 1-4) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
41	DF- <i>iso</i> -LNO II	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
42	TF-LNO	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
43	TF-LN n O	Fuc(α 1-4) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
44	TF- <i>iso</i> -LNO I	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
45	TF- <i>iso</i> -LNO II	Fuc(α 1-4) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
46	Tetra-F- <i>iso</i> -LNO	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
47	Tetra-F- <i>para</i> -LNO	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	
48	Penta-F- <i>iso</i> -LNO	Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-3) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
49	F-LND I	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
50	DF-LND I	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
51	DF-LND II	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-4)	Gal(β 1-4)Glc

(continued)

表 1 (続き)

No.	オリゴ糖	構	造
63		Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3/4)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)Glc
64	TetraF-LND I	Fuc(α 1-4/3) Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)Glc
65	TetraF-LND II	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Fuc(α 1-4)	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)Glc
66	TetraF-LND III	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Fuc(α 1-4)	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)Glc
67		Fuc(α 1-4) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3/4)GlcNAc(β 1-3) Fuc(α 1-4/3)	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)Glc
68	F-LN n D I	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)Glc
69	F-LN n D II	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)Glc
70	DF-LN n D	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) Gal(β 1-4)Glc
酸性オリゴ糖			
71	3'SL	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)Glc	
72	6'SL	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)Glc	
73	F-SL	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)	
74	LST a	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	
75	LST b	Neu5Ac(α 2-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	
76	LST c	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	
77	F-LST a	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)	
78	F-LST b	Neu5Ac(α 2-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	

(continued)

表 1 (続き)

No.	オリゴ糖	構 造
79	F-LST c	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
80	F-LST d	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)
81	S-LNH	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
82	S-LN \neq H I	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
83	S-LN \neq H II	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
84	FS-LNH	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
85	FS-LNH I	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc Neu5Ac(α 2-6)
86	FS-LNH II	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
87	FS-LNH III	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
88	FS-LNH IV	Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
89	FS-LN \neq H I	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
90	FS-LN \neq H II	Fuc(α 1-) [Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc
91	DFS-LNH I	Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
92	DFS-LNH II	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
93	DFS-LNH III	Fuc(α 1-3) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4)
94	DFS-LNH IV	Fuc(α 1-3) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) } Gal(β 1-4)Glc

(continued)

表 1 (続き)

No.	オリゴ糖	構 造
95	DFS-LN _n H	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-2) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
96	FS-LNO	$\begin{array}{c} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
97	FS- <i>iso</i> -LNO	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
98	DFS- <i>iso</i> -LNO I	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
99	DFS- <i>iso</i> -LNO II	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
100	DFS-LNO	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
101	TFS- <i>iso</i> -LNO	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-4) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-3) \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-2) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
102	DS-LNT	$\begin{array}{c} \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \\ \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \end{array}$
103	FDS-LNT I	$\begin{array}{c} \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \\ \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-4) \end{array}$
104	FDS-LNT II	$\begin{array}{c} \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \\ \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc} \\ \\ \text{Fuc}(\alpha 1-3) \end{array}$
105	DS-LNH I	$\begin{array}{c} \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
106	DS-LNH II	$\begin{array}{c} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
107	DS-LN _n H	$\begin{array}{c} \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \\ \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$
108	FDS-LNH I	$\begin{array}{c} \text{Fuc}(\alpha 1-2) \text{Gal}(\beta 1-4) \text{GlcNAc}(\beta 1-6) \\ \quad \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-3) \text{Gal}(\beta 1-3) \text{GlcNAc}(\beta 1-3) \\ \\ \text{Neu5Ac}(\alpha 2-6) \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Gal}(\beta 1-4) \text{Glc}$

(continued)

表 1 (続き)

No.	オリゴ糖	構	造
109	FDS-LNH II	Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
110	FDS-LNH III	Neu5Ac(α 2-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
111	FDS-LN n H	Fuc(α 1-4) Neu5Ac(α 2-3/ α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3/ α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
112	TS-LNH	Fuc(α 1-3) Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
113	—	Neu5Ac(α 2-6) Fuc(α 1-4)	
114	—	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc Fuc(α 1-4)	
115	FS- <i>novo</i> -LNP I	Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal Fuc(α 1-3) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)	Gal(β 1-4)Glc
116	DF- <i>para</i> -LNH sulfate I	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-3)	6S
117	DF- <i>para</i> -LNH sulfate II	Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-3)	6S
118	TF- <i>para</i> -LNH sulfate	Fuc(α 1-2)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc Fuc(α 1-4) Fuc(α 1-3)	6S

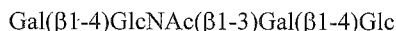
F, fucose; L, lactose; S, sialyl; DF, difucosyl; DS, disialyl; TS, trisialyl; FS, fucosyl sialyl; DFS, difucosyl sialyl; TFS, trifucosyl sialyl; FDS, fucosyl disialyl; DGal, digalactosyl; FL fucosyllactose; GL, galactosyllactose; LDFT, lacto difucotetraose; LNT, lacto-*N*-tetraose; LN n T, lacto-*N*-neotetraose; LNFP, lacto-*N*-fucopentaose; LNP, lacto-*N*-pentaose; LNDFH, lacto-*N*-difucohexaose; LN n H, lacto-*N*-hexaose; LN n H, lacto-*N*-neohexaose; LNO, lacto-*N*-octaose; LN n O, lacto-*N*-neooctaose; LND, lacto-*N*-decaos; LN n D, lacto-*N*-neodecaose

種間差と同時に種間相同性も観察される。オリゴ糖のコア骨格について言えば、単孔類と有袋類、真獣類種間で特徴的な相同性と不均一性が発見された。単孔類の一種カモノハシのミルクオリゴ糖はラクトースをコア骨格とするもの以外では、ラクト-N-ネオテトラオース (LN n T) (図4) やラクト-N-ネオヘキサオース (LN n H) (図4), ラクト-N-テトラオース (Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc, LNT) をコア骨格としている³⁹⁾。これらをコア骨

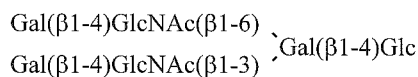
格とするオリゴ糖はヒトミルクオリゴ糖にも存在し、またラクト-N-ネオテトラオースやラクト-N-ネオヘキサオースをコア骨格とするオリゴ糖は霊長目⁴⁰⁻⁴²⁾ や食肉目⁴³⁻⁴⁹⁾, アジアゾウ・アフリカゾウ^{50,51)}, ウシ^{52,53)}, ヒツジ⁵³⁾, ヤギ⁵³⁾, ブタ⁵³⁾, ウマ^{53,54)}, ラクダ^{53,55,56)} など多くの真獣類種のミルクオリゴ糖にも発見されている。一方で、このようなコア骨格を有するミルクオリゴ糖は有袋類種には発見されない⁵⁷⁻⁶³⁾。有袋類種では Gal(β 1-3)Gal(β 1-

表 2 13系列のヒトミルクオリゴ糖コア構造

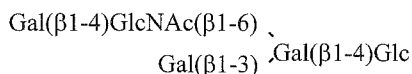
構 造	名 称
Gal(β 1-4)Glc	Lactose
Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-tetraose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-neotetraose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-hexaose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-neohexaose
Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	<i>para</i> -Lacto-N-hexaose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	<i>para</i> -Lacto-N-neohexaose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-octaose
Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-neooctaose
Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	<i>iso</i> -Lacto-N-octaose
Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc	<i>para</i> -Lacto-N-octaose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-decaose
Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)GlcNAc(β 1-6) Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3) > Gal(β 1-4)Glc	Lacto-N-neodecaose



ラクト-N-ネオテトラオース



ラクト-N-ネオヘキサオース



ラクト-N-ノボペンタオース I

図 4 ラクト-N-ネオテトラオース, ラクト-N-ネオヘキサオース, ラクト-N-ノボペンタオース I

3) Gal(β 1-3)Gal(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc, Gal(β 1-3)Gal(β 1-3)Gal(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc のように Gal(β 1-3)残基が直鎖で伸長したタイプのオリゴ糖が特徴的に存在しているが, このようなオリゴ糖は単孔類のミルクオリゴ糖には発見されず^{39,64~67}, 真獣類種のミルクオリゴ糖でも Gal(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc 以外は発見されていない。この観察から, ミルクオリゴ糖のコア骨格に関して言えば, 単孔類と真

獣類が近く, 有袋類が離れているということが出来る。種の系統進化に関して言えば, 共通祖先からまず単孔類が分化し, ついで有袋類と真獣類が分化したわけであるから, 系統学的には有袋類と真獣類が単孔類よりも近いはずである。上の観察結果は興味深い。

一方, 有袋類にはラクト-N-ノボペンタオース I (図 4) やそれをコア骨格とする酸性オリゴ糖が含まれるが^{60~63}, そのタイプのオリゴ糖はウン^{52,53}, ヤギ⁵³, ヒツジ⁵³, ウマ^{53,68}, ブタ⁵³, ラクダ^{53,55,56}, フサオマキザル^{41,69}などの真獣類種にも共通して発見される。(図 4 にラクト-N-ネオテトラオース, ラクト-N-ネオヘキサオース, ラクト-N-ノボペンタオース I の構造を示した。) このようなオリゴ糖は単孔類のミルクオリゴ糖には発見されない^{39,64~67}。ラクト-N-ネオテトラオース, ラクト-N-ネオヘキサオース, ならびにラクト-N-ノボペンタオース I の生合成系を図 5 に示したが, 単孔類, 有袋類, 真獣類におけるミルクオリゴ糖のこれらのコア骨格に違いは, 泌乳期乳腺細胞に発現する N-アセチルグルコサミン転移酵素の違い

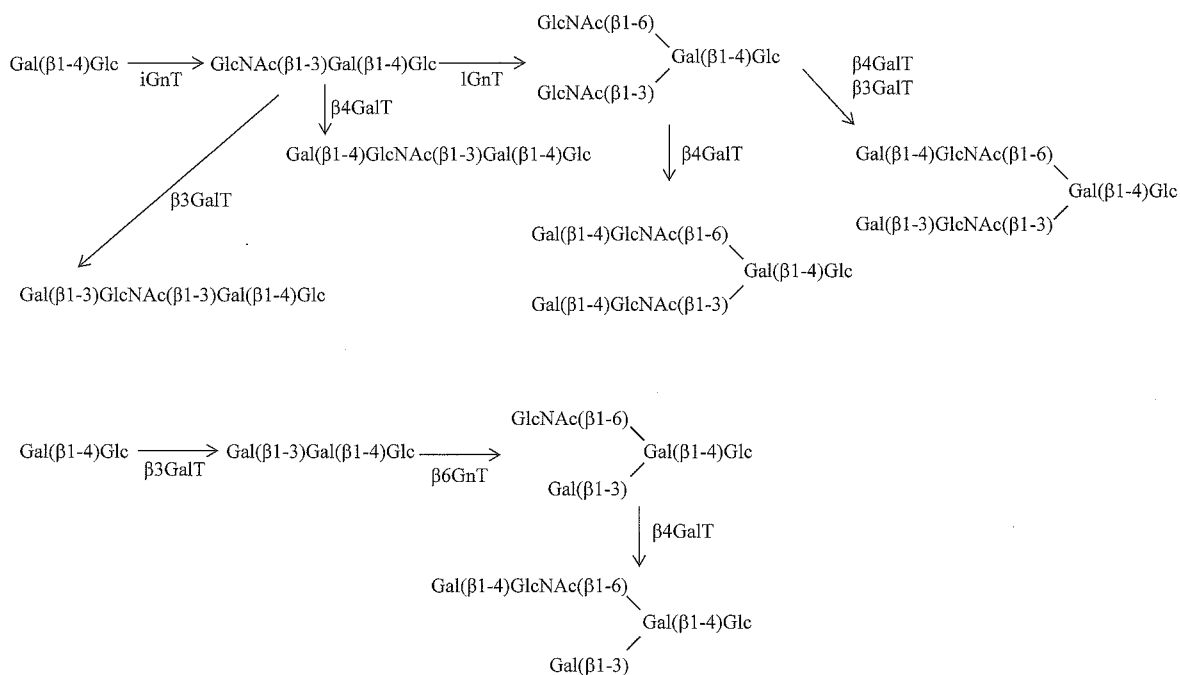


図5 ラクト-N-ネオテトラオース，ラクト-N-ネオヘキサオース，ラクト-N-ノペンタオース I の生合成

によってもたらされると考えられる。有袋類に特有の4糖以上のGal(β1-3)残基が直鎖でつながったタイプのオリゴ糖の存在は、ラクトースなどのガラクトース残基にガラクトースを転移するβ3ガラクトシルトランスフェラーゼの発現量が、有袋類においてとくに高いことが原因であると予想される。

オリゴ糖の非還元末端の構造単位における種間差も興味深い。例えばクマ種において、ホッキョクグマのミルクオリゴ糖にはA抗原(GalNAc(α1-3)[Fuc(α1-2)]Gal)やB抗原(Gal(α1-3)[Fuc(α1-2)]Gal)を含むミルクオリゴ糖が⁴⁵⁾、ツキノワグマの乳にはB抗原を含むミルクオリゴ糖が^{44,46)}、エゾヒグマの乳にはH抗原(Fuc(α1-2)Gal)を含むオリゴ糖が発見され⁴³⁾、しかもそれらの存在にはクマ種間での不均一性が観察される。ヒトではA抗原を含むオリゴ糖はA型ドナーの乳に報告されているものの、主要な存在ではない。A抗原やB抗原を含む糖鎖は、ABO式血液型物質のようにヒトでは赤血球膜の糖タンパク質、糖脂質の糖鎖の非還元末端に発見されているが、クマなどの動物種ではミルクオリゴ糖の非還元末端単位として乳に豊富に含まれるという事実に興味もたれる。Aテトラサッカライド(GalNAc(α1-3)[Fuc(α1-2)]

Gal(β1-4)Glc)を含めたA抗原を含むミルクオリゴ糖は、ポノボ⁴⁰⁾、ウシ^{52,53)}、ミンククジラ⁷⁰⁾、スカンク⁴⁹⁾、イヌ⁷¹⁾、ライオン⁷²⁾、ウンビョウ⁷²⁾などの乳に、Bテトラサッカライド(Gal(α1-3)[Fuc(α1-2)]Gal(β1-4)Glc)を含めたB抗原を含むミルクオリゴ糖は、ゴリラ⁴⁰⁾、ハイエナ⁷³⁾、タスマニアハリモグラ⁶⁷⁾などの乳にも発見されている。一方2'-FLを含めたH抗原を含むミルクオリゴ糖は、ヒト、チンパンジー⁴⁰⁾、ポノボ⁴⁰⁾、ゴリラ⁴⁰⁾、アイアイ⁴²⁾、ハナグマ⁷⁴⁾、ミンク⁴⁸⁾、ズキンアザラン⁴⁷⁾、アゴヒゲアザラン⁷⁵⁾、ゼニガタアザラン⁷⁶⁾、ハリモグラ⁶⁴⁻⁶⁶⁾、カモノハシ^{39,64,65)}などの乳に含まれる他、ミルクオリゴ糖にA抗原やB抗原を含む種の乳にも少量検出される。また、Gal(α1-3)Gal(β1-4)Glc(イソグロボトリオース)を含めたα-Galエピトープ(Gal(α1-3)Gal(β1-4)Glc(NAc))を含むミルクオリゴ糖も、人乳には発見されないが、シファカ⁴²⁾、メガネキツネザル⁴²⁾、3種のクマ⁴³⁻⁴⁶⁾、スカンク⁴⁹⁾、ハナグマ⁷⁴⁾、ミンク⁴⁸⁾、ウンビョウ⁷²⁾、ハイエナ⁷³⁾、コウモリ⁷⁷⁾、オオアクリクイ⁷⁸⁾、アジアゾウ・アフリカゾウ^{50,51)}、ウシ^{52,53,79)}、ブタ⁵³⁾、ヤギ^{53,80)}、ヒツジ^{53,81)}などの乳に発見されている。

Gal(β 1-4)[Fuc(α 1-3)]Glc (3-フコシルラクトース, 3-FL) を含めたルイス x(Gal(β 1-4)[Fuc(α 1-3)]GlcNAc) を含むミルクオリゴ糖は、ヒト、チンパンジー⁴⁰⁾、ボノボ⁴⁰⁾、オランウータン⁴⁰⁾、アイアイ⁴²⁾、メガネキツネザル⁴²⁾、3種のクマ^{43~46)}、アジアゾウ・アフリカゾウ^{50,51)}、ラクダ^{53~55)}、コアラ⁶²⁾、ハリモグラ^{64~67)}、カモノハシ^{39,64,65)}などの乳に発見されている。これまでに解析された食肉目種の中でクマ種のみならず、また有袋類種の中でコアラのみにこのようなタイプのミルクオリゴ糖が発見される事実は興味深い。また、これまでに解析された有袋類種において、コアラのみにフコースを含むミルクオリゴ糖が発見された⁶²⁾。

酸性ミルクオリゴ糖の非還元末端に結合するシアル酸の分子種にも、種間での違いが発見されている。酸性のヒトミルクオリゴ糖はもっぱら Neu5Ac を含み、Neu5Gc は含まれない。これは、CMP-Neu5Ac を CMP-Neu5Gc に変換する酵素がヒトではロックアウトされているためである⁸²⁾。霊長目種のシアリルミルクオリゴ糖では、チンパンジー⁴⁰⁾、ボノボ⁴⁰⁾、ゴリラ⁴⁰⁾、オランウータン⁴⁰⁾、ガラゴ⁴²⁾の乳に Neu5Ac を含むオリゴ糖とともに Neu5Gc を含むものが発見されているが、テナガザル⁴⁰⁾や旧世界ザル⁴¹⁾、新世界ザル種⁴¹⁾のミルクオリゴ糖には Neu5Ac を含むものしか発見されなかった。食肉目種では、イヌ⁷¹⁾、ミンク⁴⁸⁾、スカンク⁴⁹⁾、ツキノワグマ⁴⁶⁾、アゴヒゲアザラン⁷⁵⁾、ゼニガタアザラン⁷⁶⁾、ハイエナ⁷³⁾の乳に Neu5Ac を含むオリゴ糖しか発見されなかったが、ライオンやウンピョウでは Neu5Gc (α 2-3)Gal(β 1-4)Glc のみが発見された⁷²⁾。コウモリでも同様に Neu5Gc(α 2-3)Gal(β 1-4)Glc のみが発見された⁷⁷⁾。偶蹄目ではウシ^{52,53)}、ヤギ⁵³⁾、ヒツジ⁵³⁾の乳には両者のタイプのシアリルミルクオリゴ糖が発見されているが、ウシでは Neu5Ac を含むミルクオリゴ糖が⁵³⁾、ヒツジでは Neu5Gc を含むオリゴ糖の方が優先的である⁵³⁾。シアル酸含有オリゴ糖における Neu5Ac/Neu5Gc 割合を、ウシ97/3、ヤギ36/64、ヒツジ6/94と算出した研究報告もある⁵³⁾。有袋類種（アカ

カンガルー、コアラ、ブラッシュテイルポッサム)のシアリルミルクオリゴ糖には Neu5Ac しか発見されなかった^{61~63)}。これまでに解析されている多くの種のシアリルミルクオリゴ糖は Neu5Ac が優先的か Neu5Ac しか発見されなかったが、上のように例外的に Neu5Gc を優先的とする種もある。一方、単孔類ハリモグラの Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)Glc の Neu5Ac の 4 位は O-アセチル化されており注目される^{64,66,67)}。

一部の哺乳動物種には、酸性ミルクオリゴ糖に硫酸基やリン酸基を含むものが発見されている。イヌ⁸³⁾、ヒヒ⁴¹⁾、シファカ⁴²⁾の乳では Gal(β 1-4)Glc-3'-O-硫酸が、ラットでは Gal(β 1-4)Glc-6'-O-硫酸および Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)Glc-6'-O-硫酸が発見されている⁸⁴⁾。有袋類のアカカンガルーおよびブラッシュテイルポッサムの酸性オリゴ糖には、非還元末端の Gal 残基の 3 位に硫酸基の付加したものが発見されている^{61,63)}。またアゴヒゲアザランの酸性オリゴ糖にも硫酸基を含むものが存在する⁷⁵⁾。ウマの酸性ミルクオリゴ糖には Gal(β 1-4)GlcNAc- α 1-O-リン酸⁸⁵⁾、ウシでは Gal(β 1-4)Glc-3'-O-リン酸⁸⁶⁾、Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc-1-O-リン酸⁸⁷⁾および Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)GlcNAc-6-O-リン酸⁸⁷⁾が報告されている。また、ヤギ、ヒツジ、ラクダの酸性オリゴ糖にもリン酸基を含むものが報告されている⁵³⁾。硫酸基やリン酸基を含むミルクオリゴ糖の存在は、一部の動物種に限られており、その生理的な理由が注目される。

ラクトースをコア骨格とするミルクオリゴ糖以外では、構造に Gal(β 1-3)GlcNAc を含むタイプ I 型オリゴ糖と Gal(β 1-4)GlcNAc を含むタイプ II 型オリゴ糖が存在する。例えば人乳に含まれるラクト-N-テトラオース (LNT)、LNFP-I、LNFP-II、LNDFH-I などはタイプ I 型、ラクト-N-ネオテトラオース (LNnT) やラクト-N-フコペンタオース-III (Gal(β 1-4)[Fuc(α 1-3)]GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc、LNFP-III) などはタイプ II 型である。人乳では LNT と LNnT の濃度、LNFP-I と LNFP-III

の濃度には3~4倍の差があり、タイプI型の方が優先的である⁸⁸⁾。一方、多くの哺乳動物種の乳/初乳においてタイプII型のオリゴ糖しか発見されていない。これはオリゴ糖の構造解析に使用した方法の分析感度の限界によってタイプI型オリゴ糖が発見できなかったことも原因の一つと考えられるが、最近の研究においてウシ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ラクダのミルクオリゴ糖の構造解析に使用された方法は、エキソグリコシダーゼと親水性相互作用高速液体クロマトグラフィーならびにエレクトロスプレー質量分析方法に基づく高感度・微量分析方法である^{52,53)}。そのような解析方法によってもタイプI型オリゴ糖が発見されなかったことは、これらの種のミルクオリゴ糖にはタイプI型が含まれない可能性も考えられる。霊長類においては、チンパンジー、ボノボ、オランウータン、アイアイにおいてタイプI型オリゴ糖がタイプII型オリゴ糖とともに発見されたが、存在割合はタイプII型の方が優先的であった^{40,42)}。これらの観察から、ミルクオリゴ糖においてタイプI型がタイプII型よりも優先的なのはヒト固有の特徴であると考えられる。その生理的な意味として、筆者はヒト乳児腸管に定着するビフィズス菌との共生関係への係わりを想定しているが、その理由は後述する。

このように、ミルクオリゴ糖には動物種による特徴的な違いが発見され、生息環境への適応において種の繁殖・泌乳戦略とミルクオリゴ糖の進化が係わっていることが予想される。

6. ミルクオリゴ糖の生物機能

このようにミルクオリゴ糖は多くの動物種の乳・初乳に存在しているが、真獣類種ではその大半は小腸で吸収されずに大腸に到達する。一方で、ヒトミルクオリゴ糖は母乳を摂取した乳児の尿に検出されることから、一部は吸収されて体内循環することが示唆されている。ミルクオリゴ糖の普遍的な存在は、それが栄養機能以外での重要な機能を有していることを示唆する。ミルクオリゴ糖の機能研究は、大半がヒトミルクオリゴ糖(HMO)を材料として

行われている。これまでに報告されているミルクオリゴ糖の機能研究のデータを紹介する。

従来からHMOには、乳児の腸管内でビフィズス菌の増殖・定着を促進するプレバイオティクスとしての働きのあることが明らかにされてきた。一方、近年HMOを唯一炭素源とした*in vitro*でのビフィズス菌株の培養実験によって実際にビフィズス菌がHMOを増殖に利用していることが明らかになった。Asakumaら(2011)は、人乳から分画したHMO画分を唯一炭素源として1%含む化学合成培地に*Bifidobacterium bifidum* JCM1254, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* JCM1222, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* JCM1217また*Bifidobacterium breve* JCM1192を接種し、培養実験を行ったところ、図6に示すように*B. bifidum*ならびに*B. longum* subsp. *infantis*では有意な増殖が観察された⁸⁹⁾。一方、*B. longum* subsp. *longum*ならびに*B. breve*の増殖速度は低かった。また、培養時間ごとに培養上清に含まれる各HMOの定量実験を行ったところ、各オリゴ糖濃度の変化のパターンに*B. bifidum*と*B. longum* subsp. *infantis*で特徴的な違いが観察された。*B. bifidum*菌株の培養物では、培養上清に含まれる2'-FL, 3-FL, DFL(Fuc(α 1-2)Gal(β 1-4)[Fuc(α 1-3)]Glc), LNT, LNnT, LNFP-I LNFP-II, LNDFH-Iなどの培養時間による濃度低下速度は各HMOごとに異なっており、また中間生成物としてラクトースとGal(β 1-3)GlcNAc(ラクト-N-ビオースI, LNB)の出現が

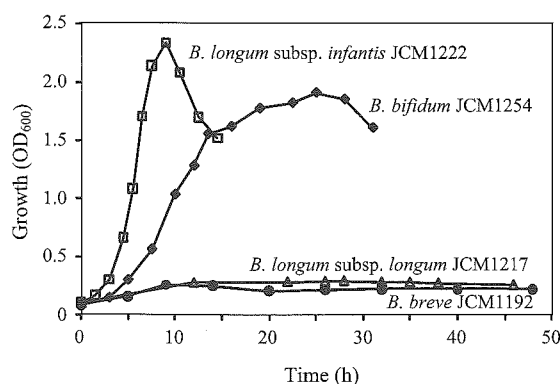


図6 HMOを唯一炭素源とした*Bifidobacterium* 4菌種の増殖(文献[89] Fig. 2より転用した)

観察された。培養終了後、単糖 Fuc と Gal は培地中に残存していた。一方、*B. longum* subsp. *infantis* の培養物では、培養上清中の各 HMO は一定の培養時間までは濃度低下が観察されず、ある培養時間にそれらの濃度は急速にゼロまで低下することが示された。あらゆる培養時間において、ラクトースと LNB の出現は観察されず、培養終了後に単糖は残存してはいなかった。一方、*B. longum* subsp. *longum* と *B. breve* の培養物においては、LNT のみが消費されていることが観察された。

このような *B. bifidum* と *B. longum* subsp. *infantis* の培養物における HMO の消費パターンの違いは、HMO に対するそれらの代謝経路の違いを反映している。*B. bifidum* は LNFP-I や LST a (Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc) などのタイプ I 型オリゴ糖に結合したフコースやシアル酸をフコシダーゼやシアリダーゼの働きで菌体外で遊離し、ついでラクト-N-ビオンダーゼによって LNB とラクトースに加水分解する。LNB は ABC タイプトランスポーターの作用によって菌体内に取り込まれ、ついでラクト-N-ビオースホスホリラーゼによってガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P) と N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) に過リン酸分解される。一方、LNnT や LNFP-III などのタイプ II 型オリゴ糖に対しては菌体外で単糖にまで加水分解する⁹⁰⁾。このように *B. bifidum* はタイプ I 型 HMO に対して特異的な代謝経路を保有しているので、人乳におけるタイプ I 型オリゴ糖の優先性が乳児のビフィズスフローラ形成に有利に働いた可能性もある。それに対して *B. longum* subsp. *infantis* は、ゲノムの中に 43 kbp の HMO クラスターを保持しており、クラスターの中のトランスポーターの働きで HMO が取り込まれ、ついでシアリダーゼやフコシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、 β N-アセチルヘキソサミニダーゼの働きで菌体内にて順次単糖にまで加水分解される⁹¹⁾。また HMO クラスターの外側に、タイプ I 型オリゴ糖からガラクトース (Gal) を遊離する β -ガラクトシダーゼも発見されている⁹²⁾。

HMO に対する資化性の低かった *B. longum* subsp. *longum* においても Sakuraba ら (2013) によって、ラクト-N-ビオンダーゼの存在が発見された⁹³⁾。*B. longum* subsp. *longum* の同酵素は *B. bifidum* の酵素とは基質特異性が異なり、タイプ I 鎖に Fuc(α 1-2) 残基や Neu5Ac(α 2-3) 残基が結合している糖鎖も基質とすることができる。また、それは発現にチャペロンタンパク質の同時発現を必要とすることも特徴的である。

B. breve についてはタイプストレインを使用した培養では、HMO を唯一炭素源とした増殖速度は低かったが、最近母乳栄養児の糞便から分離した株を使用した実験において、HMO を炭素源とした有意な増殖と HMO の利用が観察された⁹⁴⁾。

このような結果は、HMO によるビフィズス菌のプレバイオティクス効果を証明している。

またケーススタディとして、De Leoz らは完全母乳栄養を行った乳児 1 名 (乳児 A) と、6 日目まで人工栄養をそれ以降は母乳栄養を行った乳児 1 名 (乳児 B) の、便に含まれる HMO のグリコプロファイリングと便の中の細菌叢の変化を調査した⁹⁵⁾。乳児 A の便 HMO は出生後 0 週から 1 週までは増加し、2 週目では 0 週と同レベルまで、13 週では著しく低下していた。便の細菌叢は 0 週では *Streptococcus* が 2 週では *Bacteroides* が優性であったが、13 週では *Bifidobacterium* が著しく優先的であった。便 HMO 濃度と *Bifidobacterium* の細菌数とは負の相関が観察された。便 HMO は、*Bifidobacterium* 菌数の増加によって濃度低下の観察された構造と濃度低下の観察されなかった構造とがあった。乳児 B の便細菌叢は 0 週では *Enterobacteriaceae* と *Bacteroides* が優先的であり、14 週では *Bacteroides* が 60% を占めるようになった。便 HMO 濃度は、HMO 消化性を有する *Bacteroides* の優先性発達とともに減少した。この研究において、乳児 A の腸管 *Bifidobacterium* のコロニー化とともに、便において濃度低下の観察された HMO 構造と観察されなかった HMO 構造の違いは、*B. bifidum* や *B. longum* subsp. *infantis* において解明された

HMO代謝経路によっては十分に説明付けされなかった。このアプローチは興味深いのが、もっとサンプル数を増やして解析することが必要である。

*in vitro*の実験系においてHMOやウン初乳から分離したオリゴ糖(BMO)が、以下のように病原性細菌やウィルスへの付着を阻止することを示した研究報告もある。Jantcher-Krennら(2012)は、HMOが濃度依存的にHT-29細胞へ付着した原虫*Entamoeba histolytica*を剥離させることを報告している⁹⁶⁾。Laneら(2012)は、BMOやBMOの主成分であるNeu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-4)Glc(3'-SL)がHT-29細胞への*Campylobacter jejuni*の侵入を阻止することを報告した⁹⁷⁾。またLaneら(2012)は、BMOがHT-29細胞への*Escherichia coli* P1422株の付着を阻害することを報告した⁹⁸⁾。Hesterら(2012)は、HMOが尿細管上皮セルラインMA-104細胞へのロタウィルスの感染を阻害することを報告した⁹⁹⁾。Shangら(2013)は、表面プラズモン共鳴イメージセンサー金チップに固定化したHMOとウンまたヒトの血清アルブミンを縮合させたネオ糖タンパク質やHMOとグリシンの縮合物と、2株のノロウィルス株(VA387およびNorwalk株)のカプシドタンパク質との相互作用を調査し、VA387カプシドはLNFP-IIIや2'-FLを縮合したネオ糖タンパク質と、NorwalkカプシドはLNFP-IやLNDFH-Iを縮合したネオ糖タンパク質とともに、2'-FLやLDFT(Fuc(α 1-2)Gal(β 1-4)[Fuc(α 1-3)]Glc)とグリシンの複合体と相互作用することを報告した¹⁰⁰⁾。Weichertら(2013)は、HMOの一種である2'-FLと3-FLによるCaco-2細胞への*Salmonella enterica* serovar *fyris*, 腸管病原性大腸菌EPEC0119株, *Campylobacter jejuni* 81-176株, ならびに*Pseudomonas aeruginosa* DSM1707株の付着阻害と、呼吸器セルラインA549細胞に対する*P. aeruginosa*株の付着阻害を報告した¹⁰¹⁾。Mantheyら(2014)は、HMOによる腸管上皮HeLa細胞, HEp-2細胞またT84細胞への腸管病原性大腸菌(EPEC)株の付着阻害を報告した¹⁰²⁾。Linら(2014)は、HMOによる膀胱上

皮HTB-9細胞への尿管病原性大腸菌(UPEC)CFT073株の侵入阻害を報告した¹⁰³⁾。

ミルクオリゴ糖が炎症を改善することを示した実験結果もある。Jantscher-Krennら(2012)は、壊死性結腸炎を誘導したラットを使用した*in vivo*での実験系でHMOの一種ジシアリルラクト-N-テトラオース(Neu5Ac(α 2-3)Gal(β 1-3)[Neu5Ac(α 2-6)]GlcNAc(β 1-3)Gal(β 1-4)Glc, DSLNT)が結腸炎への改善効果をもたらすことを報告した¹⁰⁴⁾。ミルクオリゴ糖が免疫を調整することを示す報告もある。VelupilaiとHarn(1994)は、HMOの一種LNFP-IIIとLNnTはB細胞の増殖を刺激し、サブタイプ1のヘルパーT細胞の増殖を低下調節するインターロイキン-10の生産を誘導することを報告した¹⁰⁵⁾。Eiweggerら(2004)は、酸性HMOによる*in vitro*刺激での臍帯血細胞に対する免疫調整効果を研究し、それがアレルギー特異的T細胞のサイトカイン発現プロファイルに影響して、臍帯血細胞でよいバランスのサブタイプ1ヘルパーT細胞/サブタイプ2ヘルパーT細胞割合をもたらすことを報告した¹⁰⁶⁾。Laneら(2013)はHMOやBMOをHT-29細胞に曝露した後、免疫関係グリコジーン発現プロファイリングの変化を観察した¹⁰⁷⁾。Comstockら(2014)は、仔ブタから単離された末梢血単核細胞の増殖やサイトカイン生産に対するHMOの効果を研究した¹⁰⁸⁾。Heら(2014)は、ヒト胎児から採集された未成熟腸組織に対し、ヒト初乳から分画されたオリゴ糖による免疫シグナリング調整効果を研究した¹⁰⁹⁾。

*in vitro*の実験において、HMOが腸管上皮細胞の増殖と分化を調整し、乳児の腸管の成熟への係わりを示唆した報告もある。Holscherら(2014)は、陰窩一絨毛軸の腸管上皮モデルとしてHT-29細胞, Caco-2細胞を使用し、2'-FL, LNnT また Neu5Ac(α 2-6)Gal(β 1-4)Glc(6'-SL)による上皮分化誘導効果を調査した。これらのHMOを曝露した細胞において、分化に対する発現標準マーカーとしてアルカリホスファターゼ活性やスクラーゼ, ラクターゼ活性, またアポトーシスのマーカーとしてカス

パーゼ3活性の測定を行った¹¹⁰⁾。

このようにミルクオリゴ糖には、プレバイオティクス、感染防御、免疫調整、腸管成熟に対する生理的役割が示唆され、ミルクオリゴ糖の種特異的な進化が、乳仔を感染から守り、成長や健康維持に対して重要な役割をもつようになったことが想像される。

6. おわりに

乳成分は哺乳類の共通祖先より段階的に獲得され、そして種の生息環境への適応としての繁殖戦略や泌乳戦略によって多様な成分組成を形成するようになったと考えられる。例えば、海洋環境に適合したアザラシの場合、仔の体温保持のため急速に皮下脂肪を蓄積する必要や、母体にとっても体水分を維持する必要から、乳成分は脂質含量が高く水分含量の低い組成になっている。

乳仔は母乳の中の脂質あるいはラクトースを栄養源としているが、主に脂質を栄養源とするかラクトースを栄養源とするか、生存戦略とも密接に関係している。例えば多くのクマの場合は、冬ごもりの最中に絶食状態において未熟な新生仔を出産する。そのような状態であっても、母体にとっては一定の血糖値を維持することが脳機能の維持などのためには必要である。血糖を維持するためには仔に栄養源としてラクトースを付与するよりも、冬ごもり前に皮下に蓄積した脂肪を乳脂肪に変えてそれを栄養源として与えた方が好都合であろう。乳腺における α -ラクトアルブミンの発現量の低下によってラクトースの合成速度が低下し、一方で糖転移酵素の活性は維持されていることによって、乳の中でラクトースよりもミルクオリゴ糖の方が優先的になった。乳仔が栄養源として主に脂質を利用するアザラシにおいても、乳のミルクオリゴ糖とラクトースの割合は同様の状況にある。

二足歩行をし、脳の発達した新生児を出産するヒトの場合、母体の胎盤が小さくなるとともに未熟な新生児を出産するようになった。未熟な新生児の健康を維持するためには、母乳の中に豊富な感染防御物質を必要とする。人乳においてラクトフェリンの

含有量が高いのもそのような生理的要求に適応しているが、一方人乳において種類も量も豊富なミルクオリゴ糖はプレバイオティクスならびにレセプターアナログとしての感染防御機能に貢献している。ヒトの生存戦略において有用性腸内細菌、とくにビフィズス菌との共生も重要なかぎを握っていると考えられる。

乳成分の進化と多様性の発達は、このように地球上の多様な哺乳類の繁栄にもつながっている。一方で産業革命以来進行している地球環境汚染は、気温や気候の急激な変化を引き起こすようになった。哺乳類を含む生物の適応戦略は地球環境の変化の速度に追いつかず、乳成分組成もまた現在の種の生存環境に適さなくなっている可能性もある。哺乳動物を含めた生物多様性の維持は、我々に科せられた義務であり、地球環境の保全のための対策をしっかりとっていくことが求められている。

引用文献

- 1) Oftedal, O. T.: Origin and evolution of the major constituents of milk. in *Advanced Dairy Chemistry-1A. Proteins: Basic Aspects*. 4th edition. P. L. H. McSweeney and P. F. Fox eds. Springer Science+Business Media, New York, pp. 1-42 (2013)
- 2) Rijnkels, M.: Multispecies comparison of the casein gene loci and evolution of casein gene family. *J. Mamm. Gland Biol.*, 7, 327-345 (2002)
- 3) Lefevre, C. M., Sharp, J. A., and Nicholas, K. R.: Characterisation of monotreme caseins reveals lineage-specific expansion of an ancestral casein locus in mammals. *Reprod. Fert. Develop.*, 21, 1015-1027 (2009)
- 4) Lefevre, C. M., Sharp, J. A., and Nicholas, K. R.: Evolution of lactation: ancient origin and extreme adaptations of the lactation system. *Annu. Rev. Genom. Hum. G.*, 11, 219-238 (2010)

- 5) Ginger, M. R., and Grigor, M. R.: Comparative aspects of milk caseins. *Comp. Biochem. Physiol. B*, 124, 133–145 (1999)
- 6) Kawasaki, K., Lafont, A., and Sire, L.: The evolution of milk casein genes from tooth genes before the origin of mammals. *Mol. Biol. Evol.*, 28, 2053–2061 (2011)
- 7) Flower, D. R.: The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J.*, 318 (Pt 1), 1–14 (1996)
- 8) Ganfornina, M. D., Sanchez, D., Greene, L. H. and Flower, D. R.: The Lipocalin family: Protein sequence, structure and relationship to the calycin superfamily. in *Lipocalins*. B. Akerstrom, N. Borregaard, D. R. Flower and J.-P. Salier eds., Landes Bioscience, Georgetown, TX. pp. 17–27 (2006)
- 9) Sanchez, D., Ganfornina, M. D., Gutierrez, G. and Marin, A.: Exon-intron structure evolution of the Lipocalin gene family. *Mol. Biol. Evol.*, 20, 775–783 (2003)
- 10) Sanchez, D., Ganfornina, M. D., Gutierrez, G. Gauthier-Jauneau, A.-C., Risler, J.-L. and Salier, J.-P.: Lipocalin genes and their evolutionary history. in *Lipocalins*. B. Akerstrom, N. Borregaard, D. R. Flower and J.-P. Salier eds., Landes Bioscience, Georgetown, TX. pp. 5–16 (2006)
- 11) Kontopidis, G., Holt, C., and Sawyer, L.: Invited review: β -lactoglobulin: binding properties, structure, and function. *J. Dairy Sci.*, 87, 785–796 (2004)
- 12) Seppala, M., Koistinen, H., Koistinen, R., Hautala, L., Chiu, P. C. and Yeung, W. S.: Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 160, 121–133 (2009)
- 13) Ganfornina, M. D., Gutierrez, G., Banstiani, M., and Sanchez, D.: A phylogenetic analysis of the lipocalin protein family. *Mol. Biol. Evol.* 17, 114–126 (2000)
- 14) Seppala, M., Koistinen, H., Koistinen, R., Chiu, P. C. and Yeung, W. S. B.: Glycodelin: A lipocalin with diverse glycoform-dependent actions. in *Lipocalins*. B. Akerstrom, N. Borregaard, D. R. Flower and J.-P. Salier eds., Landes Bioscience, Georgetown, TX. pp. 121–130 (2006)
- 15) Mather, I. H.: Milk fat globule membrane. In *Encyclopedia of Dairy Science*. J. Fuquay, P. F. Fox, and P. L. H. McSweeney eds. Vol. 3, Academic Press, San Diego, pp. 373–380 (2011)
- 16) McManaman, J. L.: Formation of milk lipids: a molecular perspective. *Clin. Lipidol.* 4, 391–401 (2009)
- 17) Vorbach, C., Seriven, A., and Capeechi, M. R.: The housekeeping gene xanthine oxidoreductase is necessary for milk fat droplet enveloping and secretion: gene sharing in the lactating mammary gland. *Gene Dev.* 16, 3223–3235 (2002)
- 18) Ogg, S. L., Weldon, A. K., Dobbie, L., Smith, A. J. H., and Mather, L. H.: Expression of butyrophilin (Btn 1 a1) in lactating mammary gland is essential for the regulated secretion of milk-lipid droplets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 10084–10089 (2004)
- 19) Rhodes, D. A., Stammers, M., Malcherek, G., Beck, S., and Trowsdale, J.: The cluster of BTN genes in the extended major histocompatibility complex. *Genomics* 71, 351–362 (2001)
- 20) Jeong, J., Rao, A. U., Xu, J., Ogg, S. L., Hathout, Y., Fenselau, C., and Mather, I. H.: The PRY/SPRY/B30. 2 domain of butyrophilin IA1 (BTN IA1) binds to xanthine oxidoreductase. *J. Biol. Chem.* 284,

- 22444–22456 (2009)
- 21) Garattini, E., Mendel, R., Romao, M. J., Wright, R, and Terao, M.: Mammalian molybdo-flavoenzymes, an expanding family of proteins: structure, genetics, regulation, function and pathophysiology. *Biochim. J.* 372, 15–32 (2003)
 - 22) Enroth, C., Eger, B. T., Okamoto, K., Nishino, T., and Pai, E. F.: Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 10723–10728 (2000)
 - 23) Nishino, T., Okamoto, K., Eger, B. T., Pai, E. F., and Nishino, T.: Mammalian xanthine oxidoreductase—mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *The FEBS Journal* 275, 3278–3289 (2008)
 - 24) Martin, H. M., Hancock, J. T., Salisbury, V., and Harrison, R.: Role of xanthine oxidoreductase as an antimicrobial agent. *Infect. Immun.* 72, 4933–4939 (2004)
 - 25) Mather, L. H.: Secretion of milk constituents. in *Encyclopedia of Dairy Science*. J. Fuquay, P. F. Fox, and P. L. H. McSweeney eds. Vol. 3, Academic Press, San Diego, pp. 373–380 (2011)
 - 26) Mckenzie, A. H., and White, F. H.: Lysozyme and α -lactalbumin: structure, function, and interrelationships. *Adv. Prot. Chem.* 41, 173–315 (1991)
 - 27) Prager, E. M., and Wilson, A. C.: Ancient origin of lactalbumin from lysozyme: analysis of DNA and amino acid sequences. *J. Mol. Evol.* 27, 326–335 (1988)
 - 28) Nitta, K., and Sugai, S.: The evolution of lysozyme and α -lactalbumin. *Eur. J. Biochem.* 182, 351–361 (1989)
 - 29) Hayssen, V., and Blackburn, D. G.: α -lactalbumin and the origins of lactation. *Evolution* 39, 1147–1149 (1985)
 - 30) Hopper, K. E., and McKenzie, H. A.: Comparative studies of α -lactalbumin and lysozyme: Echidna lysozyme. *Mol. Cell Biochem.* 3, 93–108 (1974)
 - 31) Teahan, C. G., McKenzie, H. A., Shaw, D. C., and Griffiths, M.: The isolation and amino acid sequences of echidna (*Tachyglossus aculeatus*) milk lysozyme I and II. *Biochem. Int.* 24, 85–95 (1991)
 - 32) Messer, M., Griffiths, M., Rismiller, P. D., and Shaw, B. C.: Lactose synthesis in a monotreme, the echidna (*Tachyglossus aculeatus*): isolation and amino acid sequence of echidna α -lactalbumin. *Comp. Biochem. Physiol.* B118, 403–410 (1997)
 - 33) Shaw, D. C., Messer, M., Scrivener, A. M., Nicholas, K. R., and Griffiths, M.: Isolation, partial characterization, and amino acid sequence of α -lactalbumin from platypus (*Ornithorhynchus anatinus*) milk. *Biochim. Biophys. Acta* 1161, 177–186 (1993)
 - 34) Urashima, T., Fukuda, K., and Messer, M.: Evolution of milk oligosaccharides and lactose: a hypothesis. *Animal* 6, 369–374 (2012)
 - 35) Messer, M., and Urashima, T.: Evolution of milk oligosaccharides and lactose. *Trends Glycsci. Glycotech.* 14, 153–176 (2002)
 - 36) Urashima, T., Kitaoka, M., Terabayashi, T., Fukuda, K., Ohnishi, M., and Kobata, A.: Milk oligosaccharides. in *Oligosaccharides sources, properties and applications*. N. S. Gordon ed. Nova Science, New York, pp. 1–58 (2011)
 - 37) Urashima, T., Asakuma, S., Kitaoka, M., and Messer, M.: Indigenous oligosaccharides in milk. in *Encyclopedia of Dairy Science*. J.

- W. Fuquay, P. F. Fox, and P. L. H. McSweeney eds. 2nd Ed., vol. 3, Academic Press, San Diego, pp. 241–273 (2011)
- 38) Kobata, A.: Structures and application of oligosaccharides in human milk. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 86, 1–17 (2010)
- 39) Amano, J., Messer, M., and Kobata, A.: Structures of the oligosaccharides isolated from milk of the platypus. *Glycoconj. J.* 2, 121–135 (1985)
- 40) Urashima, T., Odaka, G., Asakuma, S., Uemura, Y., Goto, K., Senda, A., Saito, T., Fukuda, K., Messer, M., and Oftedal, O. T.: Chemical characterization of oligosaccharides in chimpanzee, bonobo, gorilla, orangutan and siamang milk or colostrum, *Glycobiology*, 19, 499–508 (2009)
- 41) Goto, K., Fukuda, K., Senda, A., Saito, T., Kimura, K., Galnder, K. E., Hinde, K., Dittus, W., Milligan, L. A., Power, M. L., Oftedal, O. T., and Urashima, T.: Chemical characterization of oligosaccharides in the milk of six species of New and Old world monkeys. *Glycoconj. J.* 27, 703–715 (2010)
- 42) Taufik, E., Fukuda, K., Senda, A., Saito, T., Williams, C., Tilden, C., Eisert, R., Oftedal, O. T., and Urashima, T.: Structural characterization of neutral and acidic oligosaccharides in the milks of strepsirrhine primates: greater galago, aye-aye, Coruerel's sifaka and mongoose lemur., *Glycoconj. J.* 29, 119–13 (2012)
- 43) Urashima, T., Kusaka, Y., Nakamura, T., Saito, T., Maeda, N., and Messer, M.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of the brown bear, *Ursus arctos yezoensis*. *Biochim. Biophys. Acta* 1334, 247–255 (1997)
- 44) Urashima, T., Sumiyoshi, W., Nakamura, T., Arai, I., Saito, T., Komatsu, T., and Tsubota, T.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of the Japanese black bear, *Ursus thibetanus japonicus*. *Biochim. Biophys. Acta* 1472, 290–306 (1999)
- 45) Urashima, T., Yamashita, T., Nakamura, T., Arai, I., Saito, T., Derocher, A. E., and Wiig, O.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of the polar bear, *Ursus maritimus*. *Biochim. Biophys. Acta* 1475, 395–408 (2000)
- 46) Urashima, T., Nakamura, T., Teramoto, K., Arai, I., Saito, T., Komatsu, T., and Tsubota, T.: Chemical characterization of sialyl oligosaccharides in milk of the Japanese black bear, *Ursus thibetanus japonicus*. *Comp. Biochem. Physiol.* 139B, 587–595 (2004)
- 47) Urashima, T., Arita, M., Yoshida, M., Nakamura, T., Arai, I., Saito, T., Arnould, J. P. Y., Kovacs, K. M., and Lydersen, C.: Chemical characterization of the oligosaccharides in hooded seal. (*Cystophora cristata*) and Australian fur seal (*Arctocephalus pusillus doriferus*) milk. *Comp. Biochem. Physiol.* 128B, 307–323 (2001)
- 48) Urashima, T., Nakamura, T., Ikeda, A., Asakuma, S., Arai, I., Saito, T., and Oftedal, O. T.: Characterization of oligosaccharides in milk of a mink, *Mustela vison*. *Comp. Biochem. Physiol.* 142A, 461–471 (2005)
- 49) Taufik, E., Sekii, N., Senda, A., Fukuda, K., Saito, T., Eisert, R., Oftedal, O. T., and Urashima, T.: Neutral and acidic milk oligosaccharides of the striped skunk (Mephitidae: *Mephitis mephitis*). *Anim. Sci. J.* 84, 569–578 (2013)
- 50) Uemura, Y., Asakuma, S., Yon, L., Saito, T., Fukuda, K., Arai, I., and Urashima, T.: Structural determination of the oligosaccha-

- rides in the milk of an Asian elephant (*Elephas maximus*). *Comp. Biochem. Physiol.* 145A, 468–478 (2006)
- 51) Osthoff, G., Dickens, L., Urashima, T., Bonnet, S. L., Uemura, Y., and van der Westhuizen, J. H.: Structural characterization of oligosaccharides in the milk of an African elephant (*Loxodonta africana africana*). *Comp. Biochem. Physiol.* 150B, 74–84 (2008)
- 52) Marino, K., Lane, J. A., Abrahams, J. L., Struwe, W. B., Harvey, D. J., Marotta, M., Hickey, R. M., and Rudd, P. M.: Method for milk oligosaccharide profiling by 2-aminobenzamide labeling and hydrophilic interaction chromatography. *Glycobiology* 21, 1317–1330 (2011)
- 53) Albrecht, S., Lane, J. A., Maroni, K., Al Busadah, K. A., Carrington, S. D., Hickey, R. M., and Rudd, P. M.: A comparative study of free oligosaccharides in the milk of domestic animals. *Br. J. Nutr.* 111, 1313–1328 (2014)
- 54) Urashima, T., Saito, T., and Kimura, T.: Chemical structures of three neutral oligosaccharides obtained from (Thoroughbred) colostrum. *Comp. Biochem. Physiol.*, 100B, 177–183 (1991)
- 55) Fukuda, K., Yamamoto, Y., Ganrorig, K., Khuukhenbaatar, J., Senda, A., Saito, T., and Urashima, T.: Chemical characterization of the oligosaccharides in Bactrian camel (*Camelus bactrianus*) milk and colostrum. *J. Dairy Sci.* 93, 5572–5587 (2010)
- 56) Alhaj, O. A., Taufik, E., Handa, Y., Fukuda, K., Saito, T., and Urashima, T.: Chemical characterization of oligosaccharides in commercially pasteurized dromedary camel (*Camelus dromedaries*) milk. *Int. Dairy J.* 28, 70–75 (2013)
- 57) Messer, M., Trifonoff, E., Stern, W., Collins, J. G., and Brudbury, J. H.: Structure of a marsupial milk trisaccharide. *Carbohydr. Res.* 83, 327–334 (1980)
- 58) Collins, J. G., Bradbury, J. H., Trifonoff, E., and Messer, M.: Structures of four new oligosaccharides from marsupial milk, determined mainly by ¹³C-NMR spectroscopy. *Carbohydr. Res.* 92, 136–140 (1981)
- 59) Messer, M., Trifonoff, E., Collins, J. G., and Brudbury, J. H.: Structure of a branched tetrasaccharide from marsupial milk. *Carbohydr. Res.* 102, 316–320 (1982)
- 60) Brudbury, J. H., Collins, J. G., Jenkins, G. A., Trifonoff, E., and Messer, M.: ¹³C-NMR study of the structures of two branched oligosaccharides from marsupial milk. *Carbohydr. Res.* 122, 327–331 (1983)
- 61) Anraku, T., Fukuda, K., Saito, T., Messer, M., and Urashima, T.: Chemical characterization of acidic oligosaccharides in milk of the Red Kangaroo (*Macropus rufus*). *Glycoconj. J.* 29, 147–156 (2012)
- 62) Urashima, T., Taufik, E., Fukuda, R., Nakamura, T., Fukuda, K., Saito, T., and Messer, M.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of the koala (*Phascolarctos cinereus*). *Glycoconj. J.* 30, 801–811 (2013)
- 63) Urashima, T., Fujita, S., Fukuda, K., Nakamura, T., Saito, T., Cowan, P., and Messer, M.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of the common brushtail possum (*Trichosurus vulpecula*). *Glycoconj. J.* 31, 387–399 (2014)
- 64) Messer, M., and Kerry, K.: Milk carbohydrates of the echidna and the platypus *Science* 180, 201–203 (1973)
- 65) Jenkins, G. A., Bradbury, J. H., Messer, M., and Trifonoff, E.: Determination of the struc-

- tures of fucosyl-lactose and difucosyl-lactose from the milk of monotremes, using ^{13}C -n. m. r. spectroscopy. *Carbohydr. Res.*, 126, 157–161 (1984)
- 66) Kamerling, J. P., Dorland, L., van Halbeek, H., Vliegthart, J. F. G., Messer, M., and Schauer, R.: Structural studies of 4-O-acetyl- α -N-acetylneuraminy-(2, 3)-lactose, the main oligosaccharide in echidna milk. *Carbohydr. Res.* 100, 331–340 (1982)
- 67) Oftedal, O. T., Nicol, S. C., Davies, N. W., Sekii, N., Taufik, E, Fukuda, K., Saito, T., and Urashima, T.: Can an ancestral condition for milk oligosaccharides be determined? Evidence from the Tasmanian echidna (*Tachyglossus aculeatus setosus*). *Glycobiology*, 24, 826–839 (2014)
- 68) Urashima, T., Sakamoto, T., Ariga, H., and Saito, T.: Structure determination of three neutral oligosaccharides obtained from horse colostrum. *Carbohydr. Res.*, 194, 280–287 (1989)
- 69) Urashima, T., Kawai, Y., Nakamura, T., Arai, I., Saito, T., Namiki, M., Yamaoka, K., Kawahara, K., and Messer, M.: Chemical characterisation of six oligosaccharides in a sample of colostrum of the brown capuchin, *Cebus apella* (Cebidae: Primate). *Comp. Biochem. Physiol.* 124C, 295–300 (1999)
- 70) Urashima, T., Sato, H., Munakata, J., Nakamura, T., Arai, I., Saito, T., Tetsuka, M., Fukui, Y., Ishikawa, H., Lydersen, C., and Kovacs, K. M.: Chemical characterization of oligosaccharides in beluga (*Delphinapterus leucas*) and Minke whale (*Balaenoptera acutorostrata*) milk. *Comp. Biochem. Physiol.*, 132B, 611–624 (2002)
- 71) Rostami, S. M., Benet, T., Spears, J., Reynolds, A., Satyaraj, E., Sprenger, N., and Austin, S.: Milk oligosaccharides over time of lactation from different dog breeds. *PLOS one*, 9, e99824 (2014)
- 72) Senda, A., Hatakeyama, E., Kobayashi, R., Fukuda, K., Uemura, Y., Saito, T., Packer, C., Oftedal, O. T. and Urashima, T.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of an African lion (*Panthera leo*) and a clouded leopard (*Neofelis nebulosa*). *Anim. Sci. J.* 81, 687–693 (2010)
- 73) Uemura, Y., Takahashi, S., Senda, A., Fukuda, K., Saito, T., Oftedal, O. T., and Urashima, T.: Chemical characterization of milk oligosaccharides of a spotted hyena (*crocuta crocuta*). *Comp. Biochem. Physiol.* 152A, 158–161 (2009)
- 74) Urashima, T., Yamamoto, M., Nakamura, T., Arai, I., Saito, T., Namiki, M., Yamaoka, K., and Kawahara, K.: Chemical characterisation of the oligosaccharides in a sample of milk of a white-nosed coati, *Nasua narica* (Procyonidae: Carnivora). *Comp. Biochem Physiol.* 123A, 187–193 (1999)
- 75) Urashima, T., Nakamura, T., Nakagawa, D., Noda, M., Arai, I., Saito, T., Lydersen, C., and Kovacs, K. M.: Characterization of oligosaccharides in a milk of bearded seal (*Erignathus barbatus*). *Comp. Biochem. Physiol.* 138B, 1–18 (2004)
- 76) Urashima, T., Nakamura, T., Yamaguchi, K., Munakata, J., Arai, I., Saito, T., Lydersen, C., and Kovacs, K. M.: Chemical characterization of the oligosaccharides in milk of high Arctic harbour seal (*Phoca vitulina vitulina*). *Comp. Biochem. Physiol.* 135A, 549–563 (2003)
- 77) Senda, A., Kobayashi, R., Fukuda, K., Saito, T., Hood, W. R., Kunz, T. H., Oftedal, O. T., and Urashima, T.: Chemical characterization

- of milk oligosaccharides of the island flying fox (*Pteropus hypomelanus*) (Chiroptera: Pteropodidae). *Anim. Sci. J.* 82, 782-786 (2011)
- 78) Urashima, T., Komoda, M., Asakuma, S., Uemura, Y., Fukuda, K., Saito, T., and Oftedal, O. T.: Structural determination of the oligosaccharides in the milk of a giant anteater (*Myrmecophaga tridactyla*). *Anim. Sci. J.* 79, 699-709 (2008)
- 79) Urashima, T., Saito, T., Ohmisya, K., and Shimazaki, K.: Structural determination of three neutral oligosaccharides in bovine (Holstein-Friesian) colostrum, including the novel trisaccharide; GalNAc α 1-3Gal β 1-4Glc. *Biochim. Biophys. Acta*, 1073, 225-229 (1991)
- 80) Urashima, T., Bubb, W. A., Messer, M., Tsuji, Y., and Taneda, Y.: Studies of the neutral trisaccharides of goat (*Capra hircus*) colostrum and of the one- and two-dimensional ^1H and ^{13}C NMR spectra of 6'-N-acetylglucosaminylactose. *Carbohydr Res.* 262, 173-184 (1994)
- 81) Urashima, T., Saito, T., Nishimura, J., and Ariga, H.: New galactosyllactose containing α -glycosidic linkage isolated from ovine (*Booroola dorset*) colostrum. *Biochim. Biophys. Acta*, 992, 375-378 (1989)
- 82) Brinkman-Van den Linden, E. C. M., Sjoberg, E. R., Raj Juneja, L., Crocker, P. R., Varli, N., and Varki, A.: Loss of N-glycolylneuraminic acid in human evolution. Implication for sialic acid recognition by siglecs. *J. Biol. Chem.* 275, 8633-8640 (2000)
- 83) Bubb, W. A., Urashima, T., Kohso, K., Nakamura, T., Arai, I., and Saito, T.: Occurrence of an unusual lactose sulfate in dog milk. *Carbohydr. Res.* 318, 123-128 (1999)
- 84) Choi, H. U., and Cabubelli, R.: Neuramin-lactose, neuramin-lactose sulfate, and lactose sulfate from rat mammary glands. Isolation, purification, and permethylation studies. *Biochemistry* 7, 4423-4430 (1968)
- 85) Nakamura, T., Amikawa, S., Harada, T., Saito, T., Arai, I., and Urashima, T.: Occurrence of an unusual phosphorylated N-acetyl-lactosamine in horse colostrum. *Biochim. Biophys. Acta* 1525, 13-18 (2001)
- 86) Cumar, F. A., Ferchmin, P. A., and Capputo, R.: Isolation and identification of a lactose phosphate ester from cow colostrum. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 20, 60-62 (1965)
- 87) Parkkinen, J., and Finne, J.: Isolation of sialyl oligosaccharides and sialyl oligosaccharide phosphates from bovine colostrum and human urine. *Methods Enzymol.* 138, 289-300 (1987)
- 88) Urashima, T., Asakuma, S., Leo, F., Fukuda, K., Messer, M., and Oftedal, O. T.: The predominance of type I oligosaccharides is a feature specific to human breast milk. *Adv. Nutr.* 3, 473S-482S (2012)
- 89) Asakuma, S., Hatakeyama, E., Urashima, T., Yoshida, E., Katayama, T., Yamamoto, K., Kumagai, H., Ashida, H., Hirose, J., and Kitaoka, M.: Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated Bifidobacteria. *J. Biol. Chem.* 286, 34583-34592 (2011)
- 90) Kitaoka, M.: Bifidobacterial enzymes involved in the metabolism of human milk oligosaccharides. *Adv. Nutr.* 3, 422S-429S (2012)
- 91) Garrido, D., Barille, D., and Mills, D. A.: A molecular basis for bifidobacterial enrich-

- ment in the infant gastrointestinal tract. *Adv. Nutr.* 3, 415S–421S (2012)
- 92) Yoshida, E., Sakurama, H., Kiyohara, M., Nakajima, M., Kitaoka, M., Ashida, H., Hirose, J., Katayama, T., Yamamoto, K., and Kumagai, H.: *Bifidobacterium longum subsp. infantis* uses two different β -galactosidases for selectively degrading type-1 and type-2 human milk oligosaccharides. *Glycobiology* 22, 361–368 (2012)
- 93) Sakurama, H., Kiyohara, M., Wada, J., Honda, J., Yamaguchi, M., Fukiya, S., Yokota, A., Ashida, H., Kumagai, H., Kitaoka, M., Yamamoto, K., and Katayama, T.: Lacto-N-biosidase encoded by a novel gene of *Bifidobacterium longum subsp. longum* shows unique substrate specificity and requires a designated chaperon for its active expression. *J. Biol. Chem.*, 288, 25194–25206 (2013)
- 94) Ruiz-Moyano, S., Totten, S. M., Garrido, D., Smilowitz, J. T., German, J. B., Lebrilla, C. B., and Mills, D. A.: Variation in consumption of human milk oligosaccharides by infant-gut associated strains of *Bifidobacterium breve*. *Appl. Environ. Microbiol.* 79, 6040–6049 (2013)
- 95) De Leoz, M. L. A., Kalanetra, K. M., Bokulich, N. A., Strum, J. S., Underwood, M. A., German, J. B., Mills, D. A., and Lebrilla, C. B.: Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces shows correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: A proof-of-concept study. *J. Proteome Res.* In press.
- 96) Jantscher-Krenn, E., Lauwaet, T., Bliss, L. A., Reed, S. L., Gillin, F. D., and Bode, L.: Human milk oligosaccharides reduce *Entamoeba histolytica* attachment and cytotoxicity *in vitro*. *Br. J. Nutr.* 108, 1839–1846 (2012)
- 97) Lane, J. A., Marono, K., Naughton, J., Kavanaugh, D., Clyne, M., Carrington, S. D., and Hickey, R. M.: Anti-infective bovine colostrum oligosaccharides: *Campylobacter jejuni* as a case study. *Int. J. Food Microbiol.* 157, 182–188 (2012)
- 98) Lane, J. A., Marino, K., Rudd, Carrington, S. D., Slattery, H., and Hickey, R. M.: Methodologies for screening of bacteria-carbohydrate interactions: anti-adhesive milk oligosaccharides as a case study. *J. Microbiol. Methods*, 90, 53–59 (2012)
- 99) Hester, S. N., Chen, X., Li, M., Monaco, M. H., Comstock, S. S., Kuhlenschmidt, T. B., Kuhlenschmidt, M. S., and Donovan, S. M.: Human milk oligosaccharides inhibits rotavirus infectivity *in vitro* and in acutely infected piglets. *Br. J. Nutr.* 110, 1233–1242 (2013)
- 100) Shang, J., Piskarev, V. E., Xia, M., Huang, P., Jiang, X., Likhoshesterov, L. M., Novikova, O. S., Newburg, D. S., and Ratner, D. M.: Identifying human milk glycans that inhibit norovirus binding using surface plasmon resonance. *Glycobiology* 23, 1491–1498 (2013)
- 101) Weichert, S., Jennewein, S., Hufner, E., Weiss, C., Borkowski, J., Putze, J., and Schrotten, H.: Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nut. Res.* 33, 831–838 (2013)
- 102) Manthey, C. F., Autran, C. A., Eckmann, L., and Bode, L.: Human milk oligosaccharides protect against enteropathogenic *E. coli* (EPEC) attachment *in vitro* and EPEC colonization in suckling mice. *J. Pediatr. Gas-*

- troenterol. Nutr.* 58, 167–170 (2014)
- 103) Lin, A. E., Autran, C. A., Espanola, S. D., Bode, L., and Nizet, V.: Human milk oligosaccharides protect bladder epithelial cells against uropathogenic *Escherichia coli* invasion and cytotoxicity. *J. Infect. Dis.* 209, 389–398 (2014)
- 104) Jantsher-Krenn, E., Zhrebtsov, M., Nissan, C., Goth, K., Guner, Y. S., Naidu, N., Cloudhury, B., Grichin, A. V., Fird, H. R., and Bode, L.: The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *Gut* 61 1417–1425 (2012)
- 105) Velpillai, P., and Harn, D. A.: Oligosaccharide-specific introduction of interleukin 10 production by B220+ cells from schistosome-infected mice: a mechanism for regulation of CD4+ T-cell subsets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 18–22 (1994)
- 106) Eiwegger, T., Stahl, B., Schmitte, J., Boehm, G., Gerstmayr, M., Pichler, J., Dehink, E., Loibichler, C., Urbanek, R., and Szepfalnsi, I.: Human milk-derived oligosaccharides and platelet-derived oligosaccharides stimulates cytokine production of cord blood T-cells *in vitro*. *Pediatr. Res.* 56, 536–540 (2004)
- 107) Lane, J. A., O’Callaghan, J., Carrington, S. T., and Hickey, R. M.: Transcriptional response of HT-29 intestinal epithelial cells to human and bovine milk oligosaccharides. *Br. J. Nutr.* 110, 2127–2138 (2013)
- 108) Comstock, S. S., Wang, M., Hester, S. N., Li, M., and Donova, S. M.: Select human milk oligosaccharides directly modulate peripheral blood mononuclear cells isolated from 10-d-old pigs. *Br. J. Nutr.* 115, 819–828 (2014)
- 109) He, Y., Liu, S., Leone, S., and Newburg, D. S.: Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunology* (2014): Doi:10.1038/mi.2014.20
- 110) Holscher, H. D., Davis, S. R., and Tappenden, K. A.: Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Caco-2Bbe and HT-29 cell lines. *J. Nutr.* 144, 586–591 (2014)

PROFILE

浦島 匡

帯広畜産大学大学院畜産学研究科畜産衛生学専攻

1980年 東京農工大学 農学部 農芸化学科 卒業, 1982年 東北大学 大学院 農学研究科 農芸化学専攻 博士前期課程修了, 1986年 東北大学 大学院 農学研究科 農芸化学専攻 博士後期課程修了, 1986年帯広畜産大学 畜産学部 助手, 1984年帯広畜産大学 畜産学部 助教授, 2003年帯広畜産大学 大学院畜産学研究科 教授 <趣味> 食べ歩き, 週末読書