

低出生体重児用ミルクの蛋白質栄養の設計

木ノ内 俊
Toshi Kinouchi

Key words : 低出生体重児用ミルク, 蛋白質態, ペプチド

蛋白質は乳児の発育に直接かかわる最も重要な栄養素であり、低出生体重児の場合はその重要性が特に高い。低出生体重児用ミルクにおいては、低出生体重児は消化機能が未熟なことから、いかに蛋白質栄養の質を高めるかということが常に課題とされてきた。そして、数十年にわたる改良の歴史の結果、近年のミルクは蛋白質の質が向上し、良好な乳児の発育が得られるようになってきている。

最近、乳児期の蛋白質栄養に関しては、適正な蛋白質摂取量についての議論が注目されつつある一方で、蛋白質栄養を蛋白質態で摂取することの栄養学的、生理学的意義に関する報告が散見される。ミルクの設計において、易消化吸收性のペプチドを利用することは、消化機能が特に低い極低出生体重児にとって利点があるとも考えられるが、母乳中のアミノ酸のほとんどが蛋白質態として存在していることから、蛋白質態の意義(表)も十分に考慮する必要があると思われる。

ここでは、低出生体重児用ミルクの蛋白質成分の設計における蛋白質の形態の重要性に焦点を当てて最近の知見を紹介する。

窒素等栄養素の利用効率と成長指標

ミルクの原料の一つとして通常使用する牛乳乳清蛋白質は人乳中にはないβ-ラクトグロブリンを含んでいる。β-ラクトグロブリンは乳児にとって利用性が悪い蛋白質であるが、我々が行ったラットによ

表 摂取蛋白質成分の形態が影響を及ぼす可能性がある生理機能等

- ・胃排出速度、消化管内の内容物移動速度
- ・窒素の吸収率、利用率
- ・ミネラル、脂質の利用効率
- ・発育、皮膚厚、血液指標(蛋白質濃度、アミノ酸濃度、尿素濃度等)
- ・肝臓機能
- ・膵消化機能など食物の消化にかかわる生理機能およびその発達
- ・膵内分泌機能およびその発達
- ・小腸上皮の機能およびその発達
- ・味覚や嗜好の形成
- ・ミルクアレルギーの症状(アナフィラキシーショック等)

る栄養試験では、β-ラクトグロブリンを選択的に酵素分解することで乳清蛋白質の正味蛋白質利用率が向上することが示されている(図1)。

しかし、蛋白質成分がすべてペプチドのミルクは、胃腸内の通過速度や消化吸収が母乳や蛋白質を含むミルクより速いため、十分な窒素利用効率を得られない可能性がある¹⁾。実際、蛋白質を含むミルクの多くが窒素の吸収率や蓄積率が良好であるのに対し、ペプチドミルクは、分子量3,500以上の軽度分解ペプチドを10~20%含有していても窒素の吸収率や蓄積率が悪いことが報告されている^{1,2)}。ペプチドミルクで哺育した乳児(早産児、満期産児とも)は、カルシウム、リン、脂肪酸等の利用率も低く、体重や身長が増加が良好でも母乳栄養児や蛋白質を含むミルクで哺育した乳児と比べて皮膚が薄く、血中蛋白質濃度は低く、血中のアミノ酸濃度や尿素濃度は

明治乳業株式会社食機能科学研究所
〒250-0862 小田原市成田 540

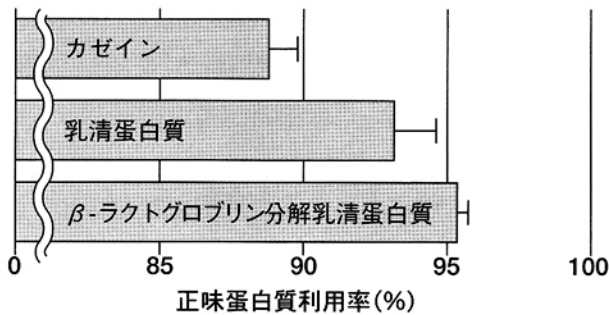


図1 β-ラクトグロブリンを選択的に分解した乳清蛋白質の栄養価

正味蛋白質利用率＝

$$\text{窒素吸収率} \left(\frac{\text{摂取窒素} - (\text{排泄窒素} - \text{内因性窒素})}{\text{摂取窒素}} \right)$$

$$\times \text{生物価} \left(\frac{\text{保留窒素}}{\text{吸収窒素}} \times 100 \right)$$

逆に高かった等の報告もみられる。ヨーロッパ25カ国対象の調製粉乳規格の科学的根拠を検討する Scientific Committee on Food は、良好な発育成績が報告されている市販ペプチドミルクで実際には栄養学的に不適切であることが示されたものが少なくないと指摘している¹⁾。

肝機能への負担

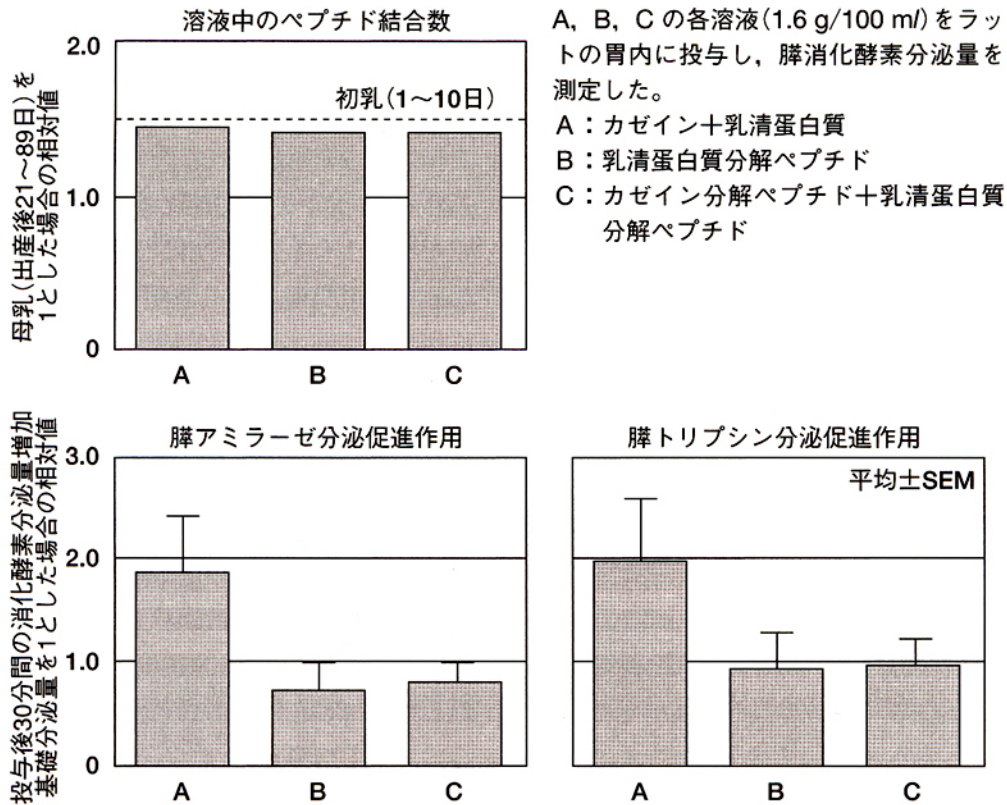
アミノ酸ミルクやペプチドミルク(最大分子量1,000程度のもの、最大分子量3,500程度のもの)の哺乳時に肝機能異常(血清ALT, AST値等の大幅な上昇)が認められることがある。これらの肝機能異常は、通常、母乳や蛋白質を含むミルクに切り替えることで改善する。アミノ酸ミルクやペプチドミルクは、アミノ酸が急速に吸収されるため、乳児の未熟な肝機能にとって負担となり、ときとして、特に早産や栄養不良等で肝機能が低い乳児では肝機能異常の原因ともなると考えられている³⁾。なお、アミノ酸ミルクやペプチドミルクの哺乳時の肝機能異常は、外見上の異常を伴わないことが多く、自然に正常化することもあるため、気づかないまま回復するケースもあると考えられる。これらの肝機能の負担や肝機能異常が、肝機能の発達やその後の肝機能に影響を及ぼす可能性については今のところよくわかっていない。

膵臓機能への影響

消化を要する蛋白質には膵消化酵素の合成や分泌を促進する作用がある。低出生体重児(在胎32~34週)においても蛋白質の摂取が膵トリプシンの分泌量を増加させることが示されている⁴⁾。このことは、低出生体重児用ミルクの蛋白質成分の形態が膵消化機能の発達に影響する可能性があることを示唆していると考えられる。

蛋白質成分が膵消化酵素の合成や分泌を促す作用はその消化性と関係しているため、ペプチド結合の数とは単純な比例関係にないといえる。実際、最大分子量約3,500のペプチドはペプチド結合が相当数残存しているが、膵消化酵素分泌を促す作用が蛋白質態と比べて弱いことを筆者らは確認しており(図2)、すでに報告している⁵⁾。同じペプチドを使用したミルクで哺育したラットでは、離乳後に蛋白質を3週間摂取させても蛋白質を含むミルクで哺育したラットと比べて膵臓重量、膵トリプシン量、膵アミラーゼ量が明らかに少なく、食物摂取時の膵消化酵素分泌量の増加も顕著に小さいことが示されている。この検証で、蛋白質を含むミルクで哺育したラットの膵消化機能の指標はいずれも母獣哺育ラットと同等であった。これらの結果は、摂取蛋白質成分の形態が膵消化機能発達に影響する要因となり得ることを示唆している。なお、非侵襲的に膵消化機能を正當に評価するのは困難なため、これまで乳児の膵消化機能に関する情報はほとんど得られていない。離乳期に1週間アミノ酸食を摂取したラットでは、その後5週間蛋白質を摂取しても食物摂取時の膵消化酵素分泌量増加が全くみられず、キャッチアップが認められなかったという報告⁶⁾があることから、膵消化機能発達における蛋白質摂取の重要性に関する今後のさらなる解明が待たれる。

ペプチドミルク哺育ラットではまた、多様な生理活性を有するインスリンの血中濃度が低く、膵アミラーゼの低値の原因にもなっていることが示唆されている⁵⁾。原田らは同様に、離乳期に蛋白質の代わりにペプチドを摂取したラットではグルコース負荷



A, B, C の各溶液(1.6 g/100 ml)をラットの胃内に投与し、膵消化酵素分泌量を測定した。
 A：カゼイン+乳清蛋白質
 B：乳清蛋白質分解ペプチド
 C：カゼイン分解ペプチド+乳清蛋白質分解ペプチド

図2 蛋白質成分のペプチド結合数と膵消化酵素分泌促進作用

時のインスリン内分泌が著しく弱かったと報告している⁷⁾。

消化管機能への影響

低出生体重児を含む新生児では、栄養物摂取が種々のホルモンの作用を介して消化管機能の成熟を促進するといわれている。消化管は摂取蛋白質が直接接触する部位であり、proteinase-activated receptor 2 のように小腸内のトリプシンとその基質となる蛋白質成分の量比によって生理活性が変化する物質も存在している。したがって、消化管の成熟には摂取蛋白質成分の形態が影響を及ぼす可能性もあると思われる。これまで多くの情報は得られていないが、小腸上皮を成熟させる ornithine decarboxylase の発現が蛋白質の摂取によって促進される⁸⁾ことや、摂取蛋白質の形態が小腸上皮の絨毛の高さや二糖類分解酵素活性を変化させることなどが示唆されている。ペプチドミルク哺育ラットでの小腸上皮の低免疫グロブリン吸収能⁹⁾や、離乳期に蛋白質の代

わりにペプチドを摂取したラットでの小腸上皮の蛋白質透過性増大等も報告されている⁷⁾。

その他

- 1) 満期産児では、ペプチドミルクを継続的に使用した場合、蛋白質を含む通常のミルクに切り替えるとアナフィラキシーショックを起こすことがある¹⁰⁾。低出生体重児が低出生体重児用ミルクの使用終了時までミルクアレルギーを発症するケースはごく稀であるといわれるが、ミルクの蛋白質の形態が乳児のアレルギー発症に影響する可能性については検討の余地があると思われる。なお、前述のように、蛋白質を含むミルクの継続的摂取はミルク中の抗原蛋白質を消化する能力を高め、また、小腸上皮の抗原蛋白質に対するバリアー性を高める可能性がある。
- 2) 蛋白質成分としてペプチドだけを使用したミルクは、概して独特の風味を有する。低出生体重児は味覚が未発達であり、ミルクの風味が味覚発達に

影響するかどうかはわかっていないが、満期産児では独特の風味のミルクでの哺育が、児の味覚や嗜好に少なくとも3~4年後まで影響することが示されている。

- 3) ペプチドやアミノ酸を多量に含むミルクは、加熱殺菌工程で褐変物質を生成しやすい¹¹⁾。今のところ乳児における褐変物質摂取の影響はよくわかっていないが、褐変物質摂取がタウリンの吸収率を低下させる可能性が指摘されている。

結語

以上の観点からは、低出生体重児用ミルクの蛋白質成分を蛋白質態主体とすることには利点があると考えられる。今後、乳児期の栄養がその時期の発育、発達はもちろん、将来の健康にどのように影響し得るのかについてより解明され、ミルクの設計や使用方法に生かされることが期待される。

文献

1. Scientific Committee on Food : Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae.
http://europaeuint/comm/food/fs/sc/scf/out199_enpdf.
2. 田中浩行, 銅山紀江, 水田 俊, 他 : ペプチドミルクの栄養学的効用について. 小児保健研究 55 : 41-47, 1996
3. Garnica AD : The hepatotoxicity of parenteral protein hydrolysate-containing solutions. Ann Clin Lab Sci 6 : 446-454, 1976
4. Zoppi G, Andreotti G, Pajno-Ferrara F, et al : Exocrine pancreas function in premature and full term neonates. Pediatr Res 6 : 880-886, 1972
5. Kinouchi T, Muraji S, Yajima T : Insufficient development of pancreatic digestive function through the suckling-growing period in hydrolysate formula-fed rats. J Pediatr Gastroenterol Nutr 39 : S486-S487, 2004
6. Miura Y, Murayama H, Tsuzuki S, et al : Long-term consumption of an amino acid diet reduces the pancreatic enzyme secretion response to a trypsin inhibitor in rats. J Nutr 127 : 1377-1381, 1997
7. Harada E, Takeuchi T, Ishijima H, et al : Suppressive effect of pancreatic endocrine and exocrine secretion induced by peptides diet in weanling rat. J Pediatr Gastroenterol Nutr 39 : S247-S248, 2004
8. Yang H, Wiren M, Larsson J, et al : Whole-protein-based enteral formula stimulates intestinal ornithine decarboxylase activity more than single amino acids but does not affect mucosal adenosine triphosphate content in early postsurgical refeeding. J Parenter Enteral Nutr 23 : 207-212, 1999
9. Kinouchi T, Koizumi K, Kuwata T, et al : Evaluation of the development of intestinal function in rats reared on hydrolyzed or native protein-based milk formula. J Pediatr Gastroenterol Nutr 29 : 155-162, 1999
10. 牧 一郎, 田邊裕司, 蘆野伸彦, 他 : アレルギー予防ミルク離脱時にアナフィラキシーを起こした一例. 第23回日本小児栄養消化器病学会 : 123, 1996
11. de St Louvent E, Locquet N, Stahl P, et al : Protein hydrolysis of infant formulas strongly activates the maillard reaction : Reports from the 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition : Medimond, Bologna, pp141-145, 2004

* * *