

母乳オリゴ糖「ラクト-N-テトラオース」 の酵素合成法開発

京都大学 大学院生命科学研究科
統合生命科学専攻
教授 片山高嶺

乳児期の腸内細菌叢の重要性

数百人規模のコホート研究

抗生物質投与による肥満リスク

Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life.

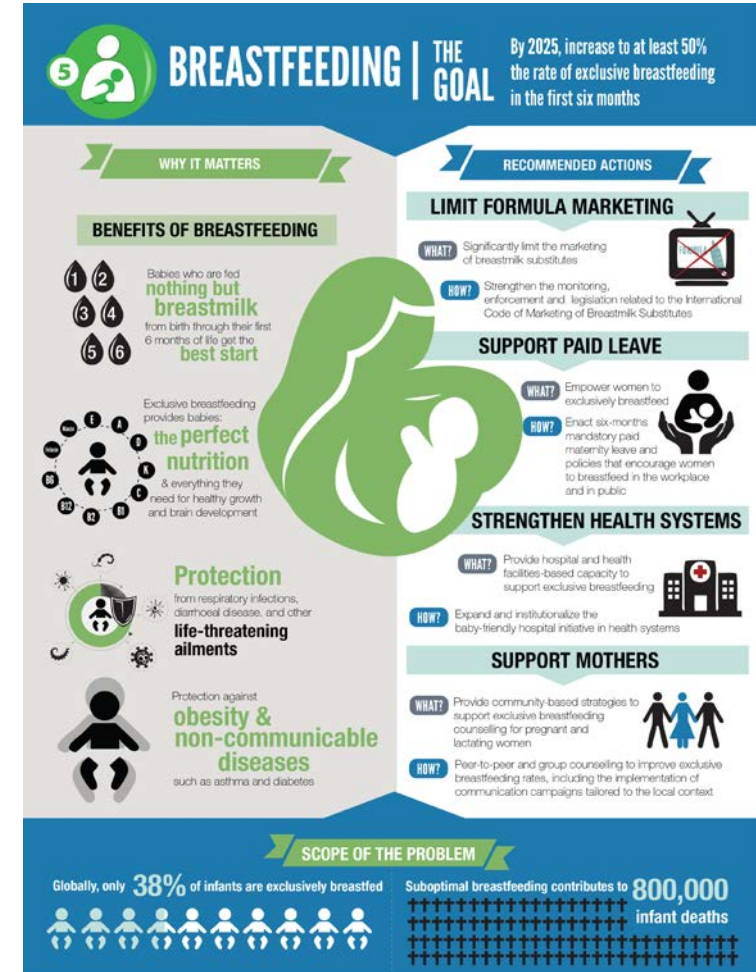
Saari et al. *Pediatrics* 135: 617–626 (2015).

抗生物質投与による喘息・アレルギー疾患リスク

Antibiotic exposure in the first 2 years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 years: a dose-dependent relationship.

Hoskin-Parr et al. *Pediatr Allergy Immunol* 24:762–771 (2013).

母乳哺育の推奨(WHO)



乳児期の腸内細菌叢は成長後の健康に大きな影響を与えるため、WHOは母乳哺育を推奨している。

調製乳の市場

調製乳 市場	2017年		2022年予測	
	トン	円	トン	円
世界	272万	5兆1250億	312万	7兆2240億
日本	2.66万	690億	2.71万	790億

(ユーロモニター調べ)

しかしながら、ライフスタイルの変化に伴い、調製乳哺育が進んでおり、その市場は拡大しつつある。

⇒ 調製乳を、より母乳に近づける試みが必要。

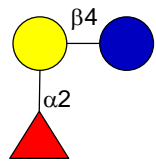
人乳成分としてのオリゴ糖

人乳の3大成分

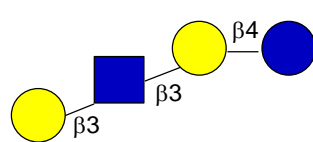
- ・ラクトース (60~70 g/L)
- ・脂質 (~30 g/L)
- ・ヒト母乳オリゴ糖 (10~20 g/L)

ヒト消化酵素に耐性であり、乳児の栄養源にはならない。
 ⇒ 病原微生物の感染阻害効果
 ⇒ ビフィズス菌増殖促進効果

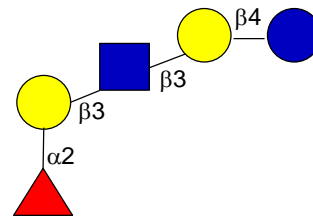
HMOsの主要成分(分泌型・ルイス陽性個体)



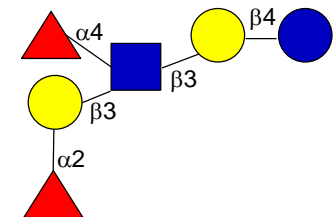
2'-フコシルラクトース



ラクト-N-テトラオース



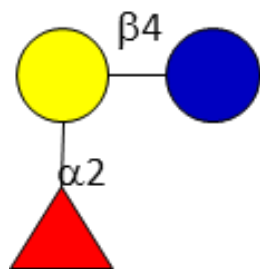
ラクト-N-フコペンタオース I



ラクト-N-ジフコヘキサオース I

母乳オリゴ糖を添加した調整乳

製造・販売



2'-フコシルラクトース
($\text{Fuc}\alpha 1,2\text{Gal}\beta 1,4\text{Glc}$)

Nestle

Abbott

DuPont

BAFS

Jennewein Biotech

Glycom

etc...

市場展開

USA

Spain

Portugal

HK

Mexico

Philippines

Israel

EU

etc...

ヒト母乳オリゴ糖の主成分である2'-フコシルラクトースの調製乳への添加が欧米でスタート(2016年)

ビフィズス菌の母乳オリゴ糖利用能

単離ビフィズス菌の株レベルでのHMO利用能

	2'-FL資化性	LNT資化性
<i>B. longum</i>	1/17株	17/17株
<i>B. infantis</i>	22/22株	22/22株
<i>B. breve</i>	2/23株	23/23株
<i>B. bifidum</i>	13/14株	14/14株

調製乳添加
のターゲット

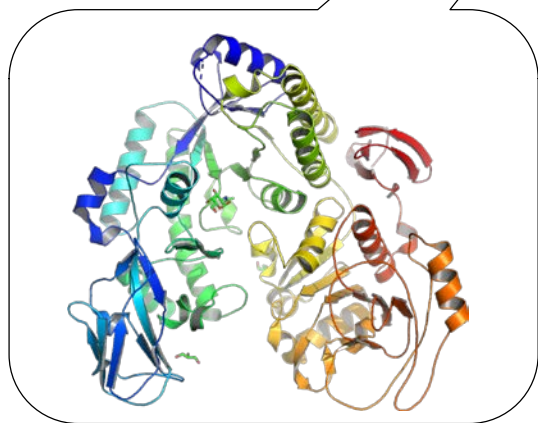
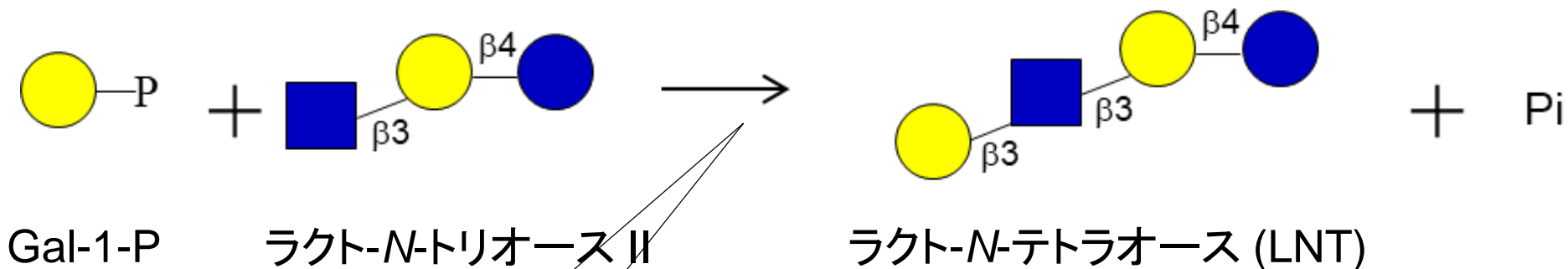
Thomson et al. Food Microbiol 75:37- (2018).

ビフィズス菌の2'-FL利用能は種や株レベルで異なり、決して高くない。最も利用能が高い母乳オリゴ糖はラクト-N-テトラオース(LNT)である。

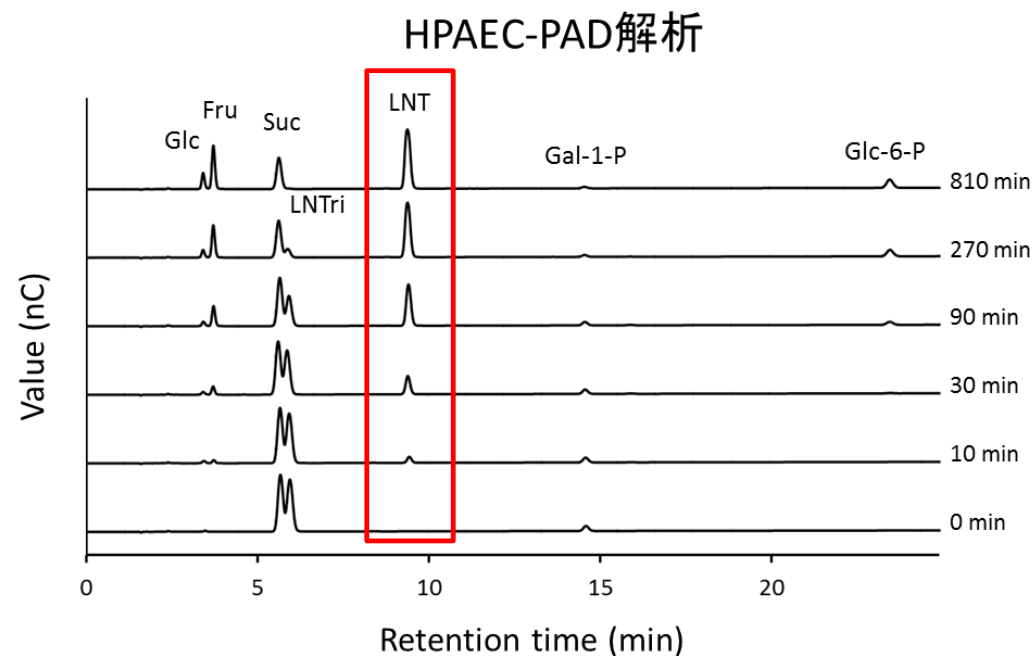
新技術の特徴・従来技術との比較

- 現在、組換え大腸菌を用いたLNT発酵製造法の開発が欧米で進んでいる。
- しかしながら、製造中間体であるラクトースやラクト-*N*-トリオースIIなどの不純物との混合物しか得られておらず、最終産物の純度は80%程度である。
↓
- 今回、酵素法により、ガラクトース-1-リン酸とラクト-*N*-トリオースIIからLNTを合成する技術を開発した。

新技術 (LNTの酵素合成)



改変ホスホリラーゼ



反応を組み合わせることで、ラクト-*N*-トリオースIIを95%以上の効率でLNTに変換可能。

想定される用途

- 調製乳への添加
- 機能性食品としての素材

実用化に向けた課題

- Gal-1-P大量合成法と組み合わせる必要

特開 2017-163881 (平成28年3月15日出願)

名称: オリゴ糖の製造方法

出願人: 西本完、北岡本光 (農研機構)

第6678483号 (登録日2020/03/19)

- ラクト-N-トリオースII製造は発酵法に依存
(現時点で)

- LNT精製法は未確立

LNT以外の産物は簡単に除去可能と考えられる

企業への期待

- 調製乳や機能性食品の開発に携わる企業を希望
- 糖質関連製品の開発経験のある企業を希望

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称： 改変ホスホリラーゼを利用したラクト-*N*-ビオース I またはガラクト-*N*-ビオースのβ-グリコシドの酵素合成法
- 出願番号： 特願2018-157840
PCT/JP2019/032866
- 出願人： 国立大学法人 京都大学
国立研究開発法人 農研機構
- 発明者： 片山高嶺、加藤紀彦、北岡本光

お問い合わせ先(必須)

国立大学法人京都大学内

株式会社TLO京都 京大事業部門

TEL 075-753-9150

FAX 075-753-9169

e-mail event@tlo-kyoto.co.jp