



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、岐阜県政記者クラブ

2026年6月25日

報道機関 各位

乳児の健康を支える「母乳オリゴ糖」をつくる培養細胞を開発

— 細胞で糖鎖の合成経路を再構築し、多様な母乳オリゴ糖の作り分けに成功 —

【本研究のポイント】

- ・ 通常は母乳オリゴ糖(HMO)をつくらない培養細胞株に、 α -ラクトアルブミン(LALBA)を導入し、HMOの合成経路を再構築しました。
- ・ 早産児や低体重児でみられる壊死性腸炎の予防因子として注目されているジシアリルラクト-N-テトラオース(DSLNT)など、少なくとも8種類のHMOを生産しました。
- ・ HMOの合成に関わる酵素の組み合わせを変えることで、HMOの種類と割合を調節できることを示しました。
- ・ 培養細胞でつくったHMOは、乳児腸内に多く存在するビフィズス菌の増殖を促す活性も確認されました。
- ・ 本成果は、複雑なHMOの生合成機構を解明し、目的に応じたHMOを設計・生産するための新しい研究基盤となります。

【研究概要】

岐阜大学糖鎖生命コア研究所の藤田 盛久 教授、木塚 康彦 教授、中嶋 和紀 准教授らの研究グループは、京都大学大学院生命科学研究所の片山 高嶺 教授、加藤 紀彦 准教授らの研究グループとの共同研究で、一般的な培養細胞の中に母乳オリゴ糖(HMO¹⁾)の合成経路を再構築することに成功しました。

母乳には、乳児の栄養となる脂質やタンパク質だけでなく、HMO と呼ばれる多様な糖鎖が豊富に含まれています。HMO は腸内の有用な細菌を選択的に増やしたり、病原体の感染を防いだりするほか、免疫機能や腸・脳の発達を支える重要な役割を担っています。

研究グループは、哺乳動物由来の培養細胞株において、HMO 合成の出発点となる乳糖²⁾をつくるための因子「 α -ラクトアルブミン(LALBA³⁾)」が欠けていることに着目しました。LALBA 遺伝子を導入すると、細胞内の既存の糖鎖合成装置が働き始め、複数種類の HMO が培養液中に分泌されました。さらに、細胞内で HMO を作る酵素の量を変えることで、合成される HMO の組成を大きく変えることにも成功しました。本研究は、HMO の「作られる仕組み」を解明し、自在に作り分ける新しい技術への道を開くものであり、腸内細菌研究、さらには健康・医療分野への幅広い応用が期待されます。

本研究成果は、日本時間 2026 年 6 月 20 日に *Metabolic Engineering* 誌のオンライン版で発表されました。

Press Release

【研究背景】

HMO は、グルコース、ガラクトース、*N*-アセチルグルコサミン、フコース、シアル酸といった糖が様々な形でつながった糖鎖です。母乳にはおよそ 5~20 g/L 含まれ、乳糖、脂質に次ぐ主要な固形成分の一つです。HMO は、乳児の腸内に生息するビフィズス菌などの有用細菌を増殖させる代表的なプレバイオティクス⁴⁾としても知られています。構造の違いによって働きも異なり、特定の HMO は乳児の腸内細菌叢⁵⁾や免疫系の発達に関与すると考えられています。なかでも、ジシアリルラクト-*N*-テトラオース(DSLNT⁶⁾)などの複雑な HMO は、早産児で問題となる壊死性腸炎⁷⁾との関連が報告されており、機能解明や応用が期待されています。しかし、複数の糖を正しい順序と結合様式でつなぐ必要があるため、化学合成や酵素合成には多くの工程が必要です。

母乳を作る乳腺上皮細胞では、複数の糖転移酵素⁸⁾が協調して HMO を合成します。しかし、乳腺細胞を長期に安定して培養することは難しく、一般的な培養細胞ではほとんど HMO がつくられません。そこで研究グループは、通常の培養細胞に必要な要素を補えば、細胞内に HMO の生産経路を再構築できるのではないかと考えました。

【研究成果】

1. LALBA の導入で HMO 合成を開始

培養細胞株の HEK293 細胞の遺伝子発現を解析した結果、乳糖合成に必要な酵素である B4GALT1 は存在する一方、LALBA が発現していないことが分かりました。乳糖はほぼすべての HMO の土台となるため、LALBA の欠如が HMO 合成のボトルネックであると考えられました。そこで LALBA 遺伝子を導入したところ、LALBA はゴルジ体⁹⁾に局在し、B4GALT1 と複合体を形成しました。その結果、細胞は乳糖をはじめ、様々な HMO を合成し、培養液中へ分泌するようになりました(図)。

2. 少なくとも 8 種類の HMO を培養細胞で生産

LALBA を発現させた培養細胞の培養液からは、2'-フコシルラクトース(2'-FL)、3'-シアリルラクトース(3'-SL)、ラクト-*N*-テトラオース(LNT)、ラクト-*N*-ネオテトラオース(LNnT)、シアリルラクト-*N*-テトラオース a(LSTa)、LSTc、LSTd、ジシアリルラクト-*N*-テトラオース(DSLNT)の少なくとも 8 種類の HMO を確認しました。

3. 酵素の組み合わせで「つくり分け」が可能に

HMO は、糖転移酵素が糖を一つずつ付加することで組み立てられます。研究グループは、B3GNT2 が乳糖に *N*-アセチルグルコサミンを付加してラクト-*N*-トリオース II(LNTri-II)をつくる酵素であり、B3GALT5 がさらにガラクトースを付加して LNT をつくる主要酵素であることを実験的に示しました。

LALBA に加えて B3GNT2 と B3GALT5 を発現させると、LNT や LSTa などの HMO が増え、特に DSLNT は LALBA のみを発現する細胞と比べて約 8 倍に増加しました。これは、細胞に導入する酵素の組み合わせによって、目的の HMO へ合成経路を誘導できることを意味します(図)。

4. 細胞がつくった HMO はビフィズス菌を育てる

細胞で合成した HMO が腸内細菌に利用されるかを確認するため、LALBA を発現する HEK293 細胞の培養液を、腸内細菌であるビフィズス菌の培養液に加えました。その結果、特に乳児の腸内に多く存在する有用細菌の *Bifidobacterium infantis* で増殖促進が認められました。さらに、培養液中の 3'-SL が細菌培養後に減少したことから、細胞が合成した HMO が実際に利用されたことが示されました。

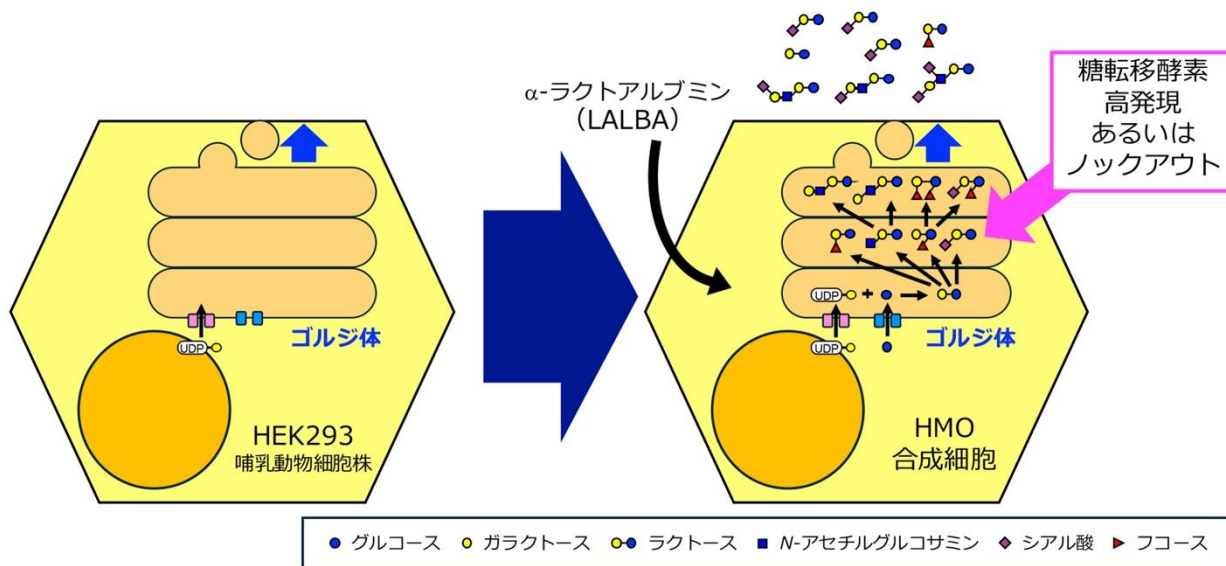


図:培養細胞株の中で HMO の合成を再構築

【今後の展開】

本研究は、母乳をつくらない一般的な培養細胞の中に、HMO の合成経路を再構築できることを示しました。このシステムは、単に HMO を生産するだけでなく、「どの酵素が、どの順序で働くと、どの HMO ができるのか」を細胞内で検証できる点に大きな特徴があります。

現在の生産量は、工業的に最適化された微生物発酵に比べると低く、直ちに大量生産へ置き換えられる段階ではありません。一方、哺乳動物由来の細胞株は糖鎖合成機構を持つため、より複雑な HMO や修飾 HMO の生合成研究、機能評価、研究用標準品の作製に適しています。

今後、高密度での培養が可能な浮遊培養や、不要成分の少ない無血清培養への適応、HMO の原料となる糖ヌクレオチドの供給の強化、不要な合成経路の抑制、高生産の細胞クローンの選抜などを進めることで、生産量の向上が期待されます。また、さらに多くの糖転移酵素を組み合わせることで、天然の母乳に含まれる多様な HMO を目的に応じて作り分ける技術へ発展する可能性があります。

【謝辞】

本研究の一部は、科学研究費助成事業 学術変革領域研究(B)「腸内糖鎖ダイアログ」および文部科学省の大規模学術フロンティア促進事業「ヒューマングライコムプロジェクト」による支援を受けて実施されました。

【研究者コメント】

HMO は 180 種類以上存在すると考えられていますが、それぞれがどのように作られ、どのような働きを持つのかは十分に解明されていません。本研究では、培養細胞の中で HMO の合成経路を再構築し、糖転移酵素の組み合わせを変えることで、目的とする HMO の組成を制御できることを示しました。この成果は、HMO を生産する技術というだけでなく、『細胞の中で糖鎖を設計する』ための新しい研究基盤になります。今後は複雑な HMO の生合成機構の解明や機能解析を進め、乳児栄養や腸内細菌、健康・医療分野への応用につなげていきたいと考えています。

【用語解説】

- 1) **HMO**: 母乳オリゴ糖(ヒトミルクオリゴ糖)。母乳に豊富に含まれる遊離の糖鎖の総称。乳糖を土台に、フコースやシアル酸などが付加された多様な構造を持ちます。乳児の腸内細菌叢や感染防御に関与します。
- 2) **乳糖**: グルコース(ブドウ糖)とガラクトースが結合した二糖類で、母乳や牛乳に最も多く含まれる糖です。乳児の主要なエネルギー源であるとともに、HMO が合成される際の出発材料(骨格)となります。
- 3) **LALBA**: α -ラクトアルブミン。乳糖合成酵素複合体の調節サブユニット。B4GALT1 と組み合わせることで、グルコースにガラクトースを付加して乳糖を合成します。
- 4) **プレバイオティクス**: 腸内細菌に選択的に利用され、宿主の健康に有益な作用をもたらす成分。HMO は乳児腸内のビフィズス菌を育てる代表的なプレバイオティクスです。
- 5) **腸内細菌叢**: 腸内に生息する数千種類、数百兆個ともいわれる細菌の集まり。多様な細菌が互いにバランスを保ちながら存在し、消化・栄養吸収、免疫機能や健康維持に重要な役割を担っています。
- 6) **DSLNT**: ジシアルルラクト-N-テトラオース。2 個のシアル酸を持つ複雑な HMO で、早産児や低体重児でみられる壊死性腸炎の予防因子として注目されています。
- 7) **壊死性腸炎**: 主に早産児や低出生体重児に発症する重篤な腸の病気。腸の組織が炎症を起こして壊死し、重症化すると命に関わる場合があります。母乳栄養や特定の HMO が発症リスクを低下させる可能性が報告されています。
- 8) **糖転移酵素**: 糖を別の分子へ付加する酵素。どの糖を、どの位置に、どの向きでつなぐかを定めるため、糖鎖の構造を決定する重要な役割を持ちます。B4GALT1、B3GNT2、B3GALT5 は糖転移酵素の一つです。
- 9) **ゴルジ体**: 細胞内でタンパク質や脂質、糖鎖の加工・仕分けを行う小器官。HMO を含めた糖鎖の合成に関わる酵素もゴルジ体に局在します。

【論文情報】

雑誌名: *Metabolic Engineering*

論文タイトル: Reconstitution of Human Milk Oligosaccharide Biosynthesis in Cultured Mammalian Cells

著者: Fuki Noda, Aika Ohno, Aruto Nakajima, Hiroko Ichihashi, Kazuki Nakajima, Yasuhiko Kizuka, Takane Katayama, Toshihiko Katoh, and Morihisa Fujita

DOI: 10.1016/j.ymben.2026.102494

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 教授 藤田 盛久

電話: 058-293-3741

E-mail: contact_igcore@t.gifu-u.ac.jp

<報道に関すること>

岐阜大学 総務部広報課広報グループ

電話: 058-293-3377

E-mail: kohositu@t.gifu-u.ac.jp

岐阜大学糖鎖生命コア研究所は、名古屋大学糖鎖生命コア研究所と連携し、東海国立大学機構が実施する連携拠点支援事業(糖鎖生命コア研究拠点)としての支援を得ながら、世界と伍する研究拠点を目指しています。



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。



東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>