

---

# マメ科植物に含有する多様な植物エストロゲンが 乳腺発達と乳産生に及ぼす影響

北海道大学大学院農学研究院・准教授 小林 謙

---

## ■ 目的

植物エストロゲンとは植物中に含まれる生理活性物質であり、多種多様な種類が存在する。近年、植物エストロゲンの生理作用とその作用機構は種類特異的であり、生体内の細胞と異なるシグナル経路で反応することがわかりつつある。そこで本研究では各種類の植物エストロゲンが妊娠期における乳腺発達と泌乳期における乳産生に及ぼす直接的な影響について調べた。

## ■ 方法

未経産のICRマウスから乳腺上皮細胞を単離し、その細胞を用いて乳管伸長と乳腺胞形成を *in vitro* で再現するマトリゲル内の三次元培養モデルを作製した。また、培養プレートに播種した乳腺上皮細胞をプロラクチンやデキサメタゾン存在下で培養することにより乳産生能を誘導し、乳産生培養モデルを作製した。これらの培養モデルの培地に植物エストロゲン6種類(ビオカニンA、ゲニステイン、パラエチルフェノール、ホルモノネチン、ダイズイン、エクオール)を添加し、4-7日間培養した後にウエスタンブロットティング、免疫染色および定量PCRに供試した。

## ■ 結果および考察

ゲニステイン、ダイズインおよびクメストロールが妊娠期における乳管伸長と乳腺胞形成に及ぼす影響について三次元培養モデルを用いて調べた。ダイズインとゲニステインはどちらも大豆食品に多く含まれる植物エストロゲンであるが、ゲニステインのみが乳管伸長を抑制していた。また、クメストロールでは乳管伸長も乳腺胞形成も著しく抑制されており、Ki67陽性の増殖細胞もほとんど存在していなかった。多くの植物エストロゲンにはエストロゲン活性があるが、本研究における各植物エストロゲンの作用はエストロゲン活性だけでは説明が難しい多様性を示した。ゲニステインはエストロゲン活性に加えて、チロシンキナーゼ阻害作用がある。また、クメストロールにはアポトーシス誘導作用がある。植物エストロゲンは妊娠期における乳腺発達に対して種類特異的な作用経路を介して影響を及ぼしていると考えられる。

植物エストロゲン6種類が乳産生へ及ぼす影響について乳分泌培養モデルを用いて検証した結果、植物エストロゲンの乳産生への影響は抑制的なグループと中立的なグループに大別されることがわかった。ビオカニンA、ホルモノネチン、ゲニステインはカゼイン産生を抑制し、ビオカニンAとゲニステインは $\alpha$ -ラクトアルブミンの発現量も減少させていた。一方、パラエチルフェノール、ダイズイン、エクオールには抑制的な作用はほとんどなかった。また、腹腔内投与したゲニステインとダイズインは乳産生に対して異なる作用を示した。乳産生に対する抑制作用はゲニステインで強く、*in vitro*の実験結果と類似していた。経口摂取されたビオカニンAはゲニステインを経てパラエチルフェノールに代謝変換され、ホルモノネチンはダイズインを経てエクオールを代謝変換される。この代謝変換の過程は、植物エストロゲンの乳産生に対する抑制的な作用の軽減と一致していた。したがって、腸内細菌による植物エストロゲンの代謝変換は、生体内における抑制的な植物エストロゲンの作用を低下させることに貢献していると考えられる。

## ■ 結語

植物エストロゲンは乳腺上皮細胞に対して直接的に作用し、妊娠期の乳腺構造発達や泌乳期の乳産生に種類特異的な影響を及ぼすことがわかった。今後、植物エストロゲンの種類、濃度、および腸内細菌による代謝能力などに着目し、体系的に調べることによって、乳腺発達や乳分泌の改善に繋がる学術的知見が得られることが期待される。