

略 歴

1999年 3月	北海道大学農学部畜産科学科 卒業
2005年 3月	北海道大学大学院 農学研究科博士課程 修了
2005年 4月	福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座 博士研究員
2006年 10月	慶應義塾大学医学部 薬理学教室 助教
2010年 10月	北海道大学大学院農学研究院 酪農食品科学研究室 助教
2016年 4月	北海道大学大学院農学研究院 細胞組織生物学研究室 准助教 現在に至る

母乳分泌に影響を及ぼす生理活性物質の 探索と作用メカニズムに関する研究

母乳育児は乳幼児の死亡率を低下させ、糖尿病やアトピー性皮膚炎などの将来的な発症リスクを低下させる。また、母乳育児は母体の骨粗鬆症や乳がん発症率を低下させる効果もある。しかし、母乳育児は母乳分泌不全や乳腺炎などにより行えない場合がある。そのような場合、西洋や中東では母乳分泌の改善効果がある食品“Galactagogue”を摂取する民間療法がある。例えば、母乳分泌不全の際にはレモングラス、母乳分泌過多症の際にはペパーミントを摂取し、母乳分泌をそれぞれ促進・抑制する。その効果は臨床研究でも示されているが、Galactagogueの有効成分とその作用機構は未だ明らかにされていない。

近年、母乳分泌メカニズムが細胞生理学的に明らかになりつつある。母乳とは泌乳期の乳腺上皮細胞が産生する分泌液であり、ホルモンや成長因子などの内因性成分が乳腺上皮細胞の特定のシグナル経路を活性化し、乳産生を調節している。例えば、プロラクチンやEGFが活性化するSTAT5は乳産生を促進的に、TNF- α やLIFが活性化するSTAT3は乳産生を抑制的に調節する。すなわち、STAT5/STAT3の活性化バランスが母乳量とその成分組成を決定しているとも言える。そこで本研究では、食品由来の生理活性物質による母乳分泌改善を目的として、乳腺上皮細胞による乳分泌培養モデルを作製し、乳分泌調節性の転写因子STAT5、STAT3の活性比率を調べることにより、乳分泌調節性の生理活性物質の同定を試みた。

その結果、レモングラスとペパーミントの精油がそれぞれSTAT5/STAT3比を上昇、低下させることがわかった。また、レモングラスとペパーミントの精油は乳タンパク質である β -カゼインの産生も促進、抑制していた。そして同様の効果はレモングラス含有のシトラール、およびペパーミント含有のメントールでも認められ、これらの成分が量精油の有効成分であることがわかった。そこで、シトラールとメントールの作用メカニズムを調べるため、乳タンパク質、乳糖、乳脂質の合成経路に及ぼす影響を

調べたところ、メントールはカゼイン産生と乳脂肪合成を抑制する作用を示した。続いて、メントールの受容体について調べた結果、泌乳期の乳腺上皮細胞には、メントール受容体であり、なおかつ低温域の温度受容体でもある TRPM8 が発現していることがわかった。TRPM8 特異的なアゴニストを用いた実験においても STAT5 活性の低下や β -カゼイン分泌量の減少が認められたことから、ペパーミント精油はメントール/TRPM8 経路を介してカゼインや乳脂肪の産生を抑制すると考えられた。

乳腺炎の原因として、母乳分泌過多症や母乳中の脂肪滴拡大がある。これらのことより、ペパーミント精油には乳腺炎の予防効果があることが示唆される。私たちのこれまでの研究により、イソフラボン類や非糖質系甘味料にも乳分泌調節作用を見出されている。今後、本研究で確立した方法論に基づき、食品機能学と細胞生理学に基づく母乳分泌調節性の生理活性物質の体系的を進めていく。将来的に、母乳分泌の改善によって、母子の生涯にわたる健康を世界的に増進させる。

1. 研究背景と目的

母乳育児には、母子の健康増進に繋がる様々なメリットがある。まず、乳幼児の死亡率を低下させ、糖尿病やアトピー性皮膚炎などの将来的な発症リスクを低下させる^[1]。また、母乳育児には、母体のオキシトシン値を上げることにより、骨粗鬆症や乳がんの発症率を低下させる効果もある。しかし、母乳育児は母乳分泌不全や乳腺炎などにより行えない場合がある。さらに、母乳成分の異常は乳児の下痢や肌荒れを引き起し、アトピー性皮膚炎の発症率を上昇させる問題もある^[2]。

西洋や中東では母乳分泌の改善効果がある食品を“Galactagogue”と総称し、授乳期に母体が摂取する民間療法がある。例えば、母乳分泌不全の際にはレモングラス、母乳分泌過多症の際にはペパーミントを摂取し、母乳分泌をそれぞれ促進・抑制する。その効果は臨床研究でも示されているが、Galactagogue の有効成分とその作用機構は未だ明らかにされていない。

近年の生命科学の発展により、母乳分泌メカニズムが細胞生理学的に明らかになりつつある。母乳とは泌乳期の乳腺上皮細胞が産生する分泌液であり、乳腺上皮細胞が母乳分泌を適切に行うためには、①側底部細胞膜の膜タンパク質を介した栄養素の取り込み、②ゴルジ体や小胞体における乳成分合成、③細胞内輸送経路と頭頂部細胞膜を経ての乳成分の選択的分泌、④細胞間隙のタイトジャンクション (TJ) による血液と乳成分の漏出防止、が必要不可欠である (図1)。これらの

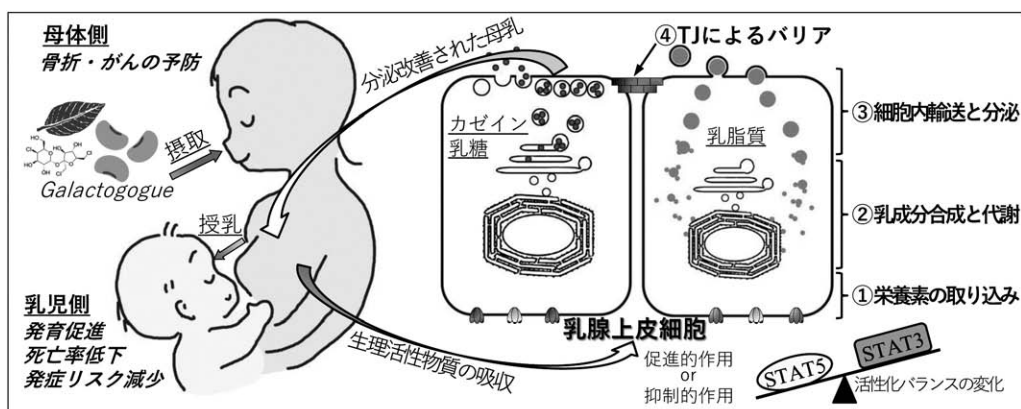


図1 Galactagogue (乳分泌調整性食品) による乳腺上皮細胞の母乳分泌改善とその健康増進効果

生理作用に関わる分子群の発現パターンは、プロラクチンやEGFが活性化するSTAT5により促進的に、TNF- α やLIFが活性化するSTAT3により抑制的に制御されており、STAT5/STAT3の活性化バランスが母乳量とその成分組成を決定している^[3]。

最近の私たちの研究から、マメ科植物に含まれる多種多様なイソフラボン類がそれぞれ異なる作用機構で乳腺上皮細胞のSTAT5/STAT3に作用し、乳成分産生やTJバリアを調節していることが細胞生理学的に証明された^[4,5]。また、炎症性サイトカインや大腸菌由来のリポポリサッカライドが乳腺上皮細胞の乳分泌に対して抑制的に作用することも明らかになった^[6-8]。これらの研究成果から泌乳期の乳腺上皮細胞は多様な生理活性物質に反応し、その乳分泌能力を変化させることがわかった。そのような乳分泌性の生理活性物質は、Galactagogueとして知られる食品、そしてイソフラボン類を含む大豆製品のように私たちの身近な食物中にも含まれることが予想される。そのような成分を体系的に把握し、母乳分泌改善による母子の健康増進を図るため、現代の食生活に対応したGalactagogueに関する研究が求められる。

そこで本研究では、食と母乳の因果関係を明らかにするため、乳分泌を抑制、促進すると伝承されているレモングラスとペパーミントに着目し、母乳分泌に影響する食品含有の生理活性物質の同定とその生理作用を調べる方法論の構築を試みた。

2. 研究方法

2-1. 乳分泌培養モデルの作製

未経産のICRマウスから単離した乳腺上皮細胞を増殖培地（EGF、insulin、FBSを含むRPMI1640培地）で6日間培養し、コンフルエントの細胞層を形成させた。続いて分化培地（prolactin、hydrocortisone、EGF、insulinを含むRPMI1640培地）に培地交換してから2日間37℃で培養した後、さらに39℃で1日間培養した。その後、新しい分化培地にレモングラス精油（インド産、*Cymbogon flexuosus*、株式会社 ease）やペパーミント精油（インド産、*Mentha piperita*、株式会社 ease）、あるいは両精油の含有成分（シトラール、ファルネオール、ゲラニオール、メントール、メンチルアセテート、ユーカリプトール；Sigma-Aldrich）を添加し、24時間培養した後、細胞層と培地をそれぞれ回収し、以下の実験に供試した。

2-2. 乳分泌産生能力の評価

ウエスタンブロットにより培地中と細胞内の β -カゼインを検出し、 β -アクチンを内因性コントロールとしてデンジトメトリー解析を行った。また、乳分泌調節性の転写因子（STAT5/STAT3）の活性化レベルも同方法により測定した。乳タンパク質、乳糖・乳脂質の合成に関与する分子群のmRNA量は、定量PCRにより調べた^[8]。

2-3. 温度受容体TRPM8の検出

乳腺上皮細胞における温度受容体TRPファミリーの発現パターンをRT-PCRで調べた。また、マウス泌乳期乳腺のパラフィン切片と乳分泌培養モデルの免疫染色を行い、TRPM8の局在を調べた。

メントールの効果が TRPM8 を介していることを確認するため、TRPM8 特異的なアゴニストである WS12 とメントールの存在下で乳腺上皮細胞を培養し、ウェスタンブロットにより STAT5 活性と β -カゼイン産生への影響を調べた。

3. 結果

3-1. STAT5 と STAT3 の活性化比率による乳分泌調節性ハーブ精油の同定

乳分泌モデルの培地にレモングラス、ペパーミント、およびラベンダーの各精油を添加し、1日間培養した。その後、細胞層を回収し、リン酸化 STAT5 (pSTAT5) と pSTAT3 のウェスタンブロットを行い、検出されたバンドをデンストメトリー解析し、pSTAT5/pSTAT3 比を算出することにより、乳分泌調節性成分のスクリーニングとした。なお、各ハーブ精油の濃度は細胞毒性を示さない濃度域に設定した (データ示さず)。

乳分泌促進性の Galactagogue として知られるレモングラス精油の存在下において、pSTAT3 値が未処理のコントロール群よりも濃度依存的に低下する傾向を示した (図 2A)。一方、pSTAT5 は 0.3ppm で処理した場合にはコントロールよりも高い値を示したが、1.0、3.0ppm 処理群ではコントロールよりも低い値を示した。いずれの濃度においても STAT3 活性の低下幅が STAT5 値よりも大きく、pSTAT5/pSTAT3 比も各濃度で 1 以上の値を示した。

乳分泌抑制性の Galactagogue として知られるペパーミントの精油存在下において、pSTAT5 値と pSTAT5/pSTAT3 比は濃度依存的に低下していた (図 2B)。pSTAT3 値は、ペパーミント精油 3ppm 存在下では量が増加傾向を示したが、10、30ppm では減少傾向を示した。

Galactagogue としての作用が伝承されていないラベンダー精油が及ぼす影響も調べた。pSTAT3 値、pSTAT5 値、および pSTAT5/pSTAT3 比のいずれもコントロール群と同レベルであり、レモングラスやペパーミントのような濃度依存的な影響は認められなかった (図 2C)

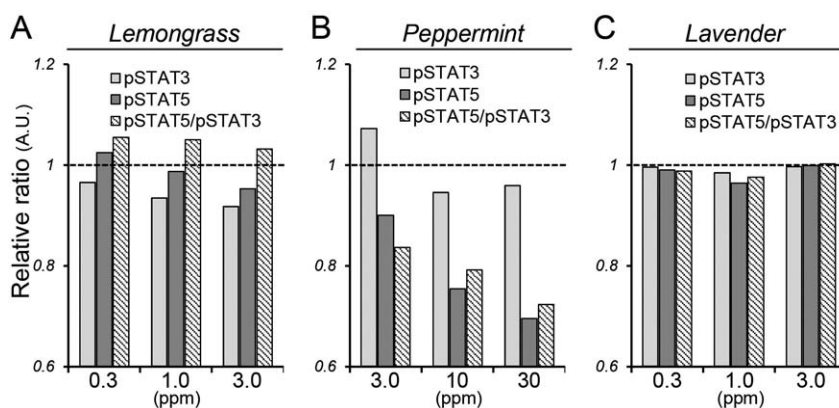


図 2 レモングラスとペパーミント精油が STAT5/STAT3 活性に及ぼす影響

各グラフは、レモングラス (A)、ペパーミント (B) およびラベンダー (C) の各精油存在下で 1 日間培養した乳分泌培養モデルにおける pSTAT3 と pSTAT5 のコントロールに対する相対値、および pSTAT5/pSTAT3 比を示す (n=3)。

3-2. レモングラスとペパーミントの精油がβ-カゼイン産生に及ぼす影響

pSTAT5/pSTAT3 比の結果に基づき、レモングラスとペパーミントの精油には乳分泌調節作用があると判定した。続いて、これらの精油が代表的な乳成分であるβ-カゼインの産生に及ぼす影響を調べた。細胞内β-カゼイン (Intracellular) は、各濃度のレモングラス存在下において有意に減少していたが、培地中に分泌されたβ-カゼイン (Secreted) は有意に増加していた (図3A、C)。

ペパーミント精油存在下において、細胞内β-カゼイン量はコントロールと同レベルであった (図3B、D)。一方、培地中のβ-カゼイン量はいずれの濃度においてもコントロールよりも低い値を示し、10 および30ppm 処理群ではコントロールに対して有意に減少していた。

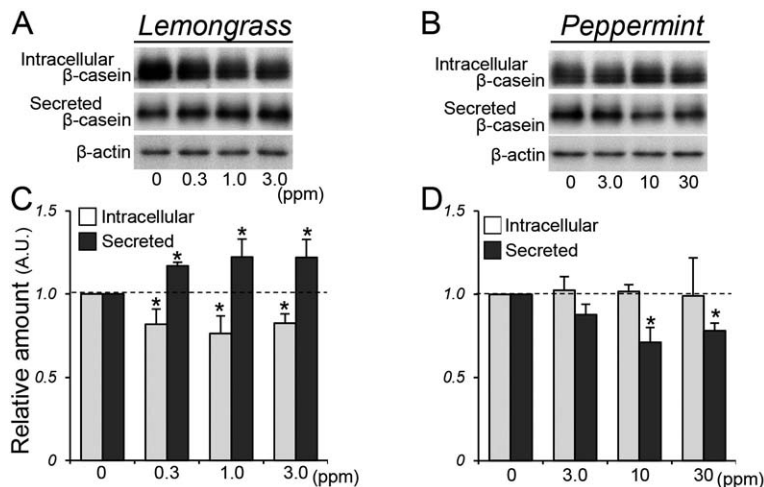


図3 レモングラスとペパーミントの精油が乳腺上皮細胞のβ-カゼイン産生に及ぼす影響

レモングラス精油 (A, C)、ペパーミント精油 (B, D) を含む培地で1日間培養した乳腺上皮細胞における細胞内および培地中β-カゼインのウエスタンブロットング像 (A, B)、およびそのデンストメトリー解析したグラフを示す (C, D)。*: p < 0.05 (S.D. n=4)

3-3. レモングラスとペパーミントの有効成分がβ-カゼイン産生に及ぼす影響

レモングラスの有効成分を同定するため、レモングラスの主要成分であるシトラール、ファルネオールおよびゲラニオールがβ-カゼイン産生に及ぼす影響を調べた。その結果、シトラールが25 μMで細胞内と培地中のβ-カゼイン量を有意に増加させ、100 μMで有意に減少させた (図4A)。一方、β-カゼイン分泌量は30 μMファルネオールおよび100 μMゲラニオールで増加傾向を示した (データ示さず)。

ペパーミントの主要成分であるメントール、メンチルアセテート、ユーカリプトールがβ-カゼイン産生に及ぼす影響を調べた。メントール処理した場合の細胞内β-カゼイン量は1mMで有意に減少し、培地中のβ-カゼイン量は0.3mM以上で有意に減少しており、1mMメントールは培地中のβ-カゼイン量を40%ほど減少させていた (図4B) メンチルアセテートとユーカリプトールにおいても細胞内および培地中β-カゼイン量は0.3mM以上の濃度で減少傾向を示した (データ示さず)。

β-カゼイン産生を促進した25 μMシトラールおよび抑制した1mMメントールにおけるβ-カゼインの局在を免疫染色により調べた。どちらの処理においても乳腺上皮細胞の形態は変化していなかったが、β-カゼインに対する陽性反応はシトラール処理した細胞層で多く観察され、メントール処理した

細胞層で少ない様子であった(図4C)。また、シトラール処理した細胞ではGM130で示されるゴルジに存在する β -カゼインも明瞭であったが、メントール処理した細胞ではゴルジ体における β -カゼインの局在はほとんど観察されなかった。

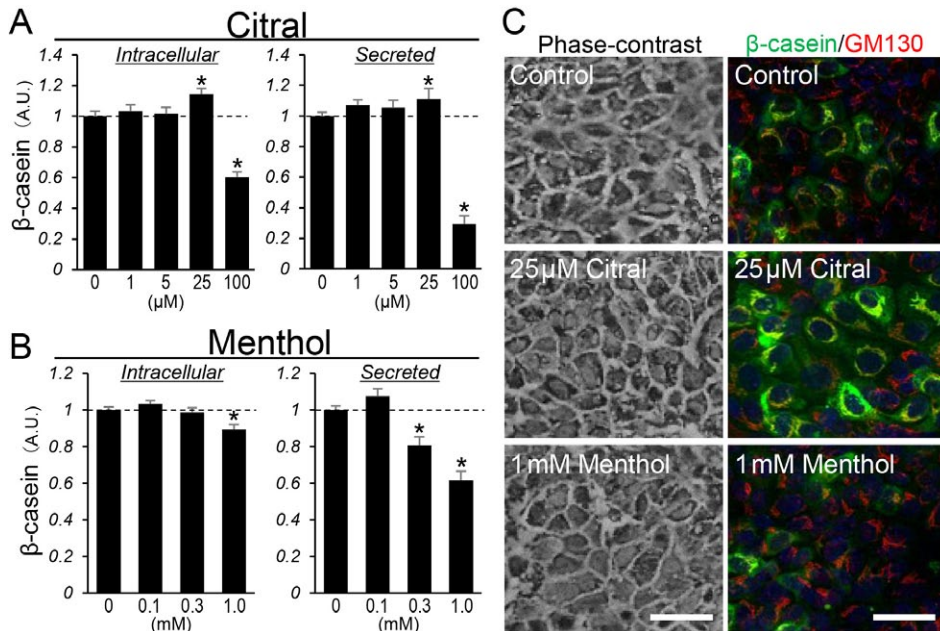


図4 シトラールとメントールが乳腺上皮細胞の β -カゼイン産生に及ぼす影響

シトラール (A)、あるいはメントール (B) を含む培地で1日間培養した乳腺上皮細胞における細胞内および培地中 β -カゼインのウエスタンブロットング像 (A, B)、およびそのデンシトメリー解析したグラフを示す。*: $p < 0.05$ (S.D. $n = 6$) (C) 写真は25 μ Mシトラールあるいは1mMメントール存在下で培養した乳腺上皮細胞の位相差顕微鏡像、および β -カゼイン(緑)とゴルジ体マーカー(GM130; 赤)で2重染色した免疫染色像を示す。Scale Bar = 50 μ m

3-4. シトラールとメントールが各乳成分の産生能に及ぼす影響

乳中には、多様な乳タンパク質とともに乳糖やトリグリセリドも豊富に存在する。そこで25 μ Mシトラールと1mMメントールがこれらの乳成分合成に及ぼす影響を定量PCRによりmRNAレベルで調べた。

乳タンパク質である β -カゼイン (*Csn2*)、ラクトフェリン、およびホエイ酸性タンパク質 (*Wap*) のmRNA発現量はシトラール処理によりほとんど変化していなかった(図5A)。メントール処理の場合、ラクトフェリンと*Wap*は減少傾向、*Csn2*は有意に半減していた。乳糖合成に関わるUGP2、PGM2およびHK1について調べると、*Ugp2*はメントール処理により半減し、*Pgm2*はシトラール処理により有意に増加していたが、他のmRNA量はシトラールとメントールのどちらの処理でもほとんど変化していなかった(図5B)。乳脂質の大部分を占めるトリグリセリドの合成と分泌に関わるFABP3、SREBP1およびアディポフィリン (ADPH) では、メントール処理によりいずれのmRNA量も半分ほどに減少していた。シトラール処理においても*Fabp3*と*Srebp1*は減少傾向を示したが、有意差は認められなかった(図5C)。

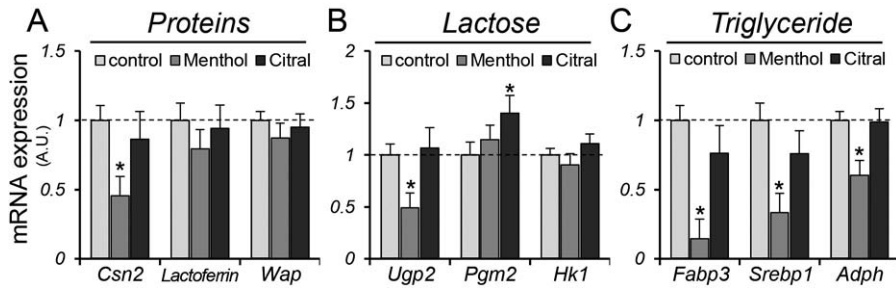


図5 シトラールとメントールが乳腺上皮細胞の乳成分合成能に及ぼす影響

シトラール (A)、あるいはメントール (B) を含む培地で 1 日間培養した乳腺上皮細胞における細胞内および培地中 β -カゼインのウエスタンブロットング像 (A, B)、およびそのデンシトメトリー解析したグラフを示す。*: $p < 0.05$ (S.D. $n = 6$) (C) グラフは、25 μ M シトラールあるいは 1mM メントール存在下で 1 日間培養した乳腺上皮細胞における乳タンパク質 (*Csn2*, *Lactoferrin*, *Wap*)、乳糖合成 (*Ugp2*, *Pgm2*, *Hk1*)、およびトリグリセリド合成 (*Fabp3*, *Srebp1*, *Adph*) に関わる遺伝子の mRNA を定量 PCR により測定した値を示す。*: $p < 0.05$ (S.D. $n = 4$)

3-5. メントールの作用機構に関する検証

メントールは低温度域の温度受容体である TRPM8 に結合するリガンドであることがわかっている^[9]。しかし、乳腺上皮細胞に TRPM8 が発現していることは未だ報告されていない。そこで免疫染色により泌乳期乳腺における TRPM8 の局在を調べた。その結果、乳腺上皮細胞の内腔側細胞膜に TRPM8 の陽性反応が観察された (図 6A)。TRPM8 の陽性反応は、乳分泌培養モデルにおいても一部の乳腺上皮細胞で細胞膜上に観察された (図 6B)。

ペパーミントによる乳分泌抑制が TRPM8 を介したメントールによる作用であるかを検証するため、メントールおよび TRPM8 の特異的アゴニストである WS12 存在下で乳腺上皮細胞を 1 日および 3 日間培養し、pSTAT5 と STAT5 への影響をウエスタンブロットにより調べた。メントールおよび WS12 処理群における pSTAT5 のバンドは、コントロールに対して薄くなっていた (図 6C)。同様の結果は STAT5 においても確認された。WS12 がメントールと同様に β -カゼイン産生を低下させるかを調べた結果、

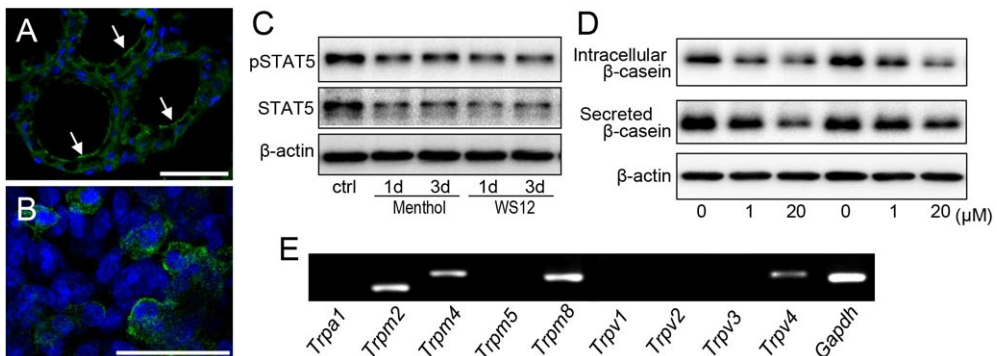


図6 乳腺上皮細胞におけるメントール受容体の発現パターンとそのアゴニストによる影響

(A, B) 写真は、泌乳期乳腺 (A) および乳分泌培養モデル (B) における TRPM8 の免疫染色像を示す。Scale Bar = 100 μ m (C) 1mM メントールあるいは 10 μ M WS12 存在下で 1、3 日間培養した乳腺上皮細胞における pSTAT5、STAT5 および β -アクチンのウエスタンブロットング像を示す。(D) WS12 存在下で 1 日間培養した乳腺上皮細胞における細胞内および培地中 β -カゼインのウエスタンブロットング像を示す。(E) RT-PCR で検出した温度感受性の TRP チャネルの発現パターンを示す。

細胞内 β -カゼインのバンドは1、20 μ M で薄くなっており、培地中の β -カゼインのバンドも20 μ M で薄くなっていた(図6D)。

メントールは TRPA1 のリガンドとしても知られている^[10]。また、温度受容体の TRP ファミリーは他にも TRPM2 や TRPV4 など7種類が報告されている^[11]。そこで乳腺上皮細胞におけるこれらの温度受容体の発現を RT-PCR により調べた。その結果、乳腺上皮細胞には TRPM2、TRPM4、TRPM8、および TRPV4 が発現していることがわかった(図6E)。

4. 考 察

細胞生理学的に捉えると、母乳とは泌乳期乳腺における乳腺上皮細胞が産生する分泌液である。そして、乳腺上皮細胞の乳産生能力は、グルココルチコイドやプロラクチンなどの内分泌ホルモン、TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカイン、EGF や IGF などの成長因子、そして、リポポリサッカライドやイソフラボン類などの外因性の生理活性物質によって変化する^[4, 6, 12, 13]。これらの内因性および外因性の生理活性物質は乳腺上皮細胞に発現する特定の受容体に結合し、その下流のシグナル経路を介して乳産生能力を変化させる。そして、乳産生能力に最も影響を与えるシグナル経路として、乳産生促進性の STAT5 経路と乳産生抑制性の STAT3 経路がある^[3]。本研究ではこの発想に基づき、乳分泌培養モデルにおける STAT5 と STAT3 の活性化レベルを測定することにより、乳分泌調節性のハーブを同定することを試みた。その結果、STAT5/STAT3 比は、レモングラス精油により上昇、ペパーミント精油により低下することがわかった。さらに、 β -カゼイン産生能を調べることにより、レモングラスの有効成分がシトラールであること、ペパーミントの有効成分がメントールであることもわかった。これらの結果より、STAT5/STAT3 比による乳分泌調節性食品のスクリーニングが有効であると考えられる。

メントールの乳産生抑制作用は β -カゼインとトリグリセリド合成経路に対して mRNA レベルで作用していた。メントールの受容体である TRPM8 は乳腺上皮細胞に発現しており、TRPM8 の特異的リガンドである WS12 はメントールと同様に STAT5 活性や β -カゼイン産生を抑制していた。また、メントールのもう一種類の受容体である TRPA1 は乳腺上皮細胞に発現していなかった。これらの結果より、母乳分泌を抑制する Galactagogue として伝承されてきたペパーミントは、メントール/TRPM8 経路を介して STAT5 活性を低下させ、 β -カゼインや乳脂肪の産生能力を低下させると考えられた。母乳分泌過多症や母乳中の脂肪滴拡大は、乳腺炎の原因となる^[14]。また、母乳分泌過多症の対処療法として乳房の冷却が行われている。これらのことより、TRPM8 を介したメントールによる乳産生抑制作用は、過剰な母乳分泌を抑え、乳腺炎の発症リスクを低下させることが示唆される。

本研究により、古来より伝承されてきた乳分泌調節性食品、Galactagogue の作用を細胞生理学的に示すことに成功した。現時点における母乳分泌の改善に向けた研究は、栄養学と内分泌学に基づく内容に限定されており、食品中に含まれる生理活性物質と乳腺上皮細胞の母乳分泌に着目した研究例は少ない。さらに、近年の食品素材の多様化と食品添加物の普及は、新たな生理活性物質を摂取する機会を増加させ、母乳分泌と食品中の生理活性物質の因果関係をより複雑にしている。これまでの研究により、イソフラボン類や非糖質系甘味料も Galactagogue であることも見出されている。今後、本研究で確立した方法論に基づき、食品機能学と細胞生理学に基づく Galactagogue に関する

知見の体系的を今後も進めていく。将来的に、母乳分泌の改善によって、母子の生涯にわたる健康を世界的に増進させる。

5. 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人アサヒグループ学術振興財団より研究助成を賜りましたことを深く感謝申し上げます。

6. 参考文献

1. Franca, G.V., et al., *Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation*. Lancet, 2016. 388(10047): p. 891-7.
2. Xu, L., et al., *Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. 46(9): p. 780-789.
3. Clarkson, R.W., et al., *The genes induced by signal transducer and activators of transcription (STAT)3 and STAT5 in mammary epithelial cells define the roles of these STATs in mammary development*. Mol Endocrinol, 2006. 20(3): p. 675-85.
4. Tsugami, Y., et al., *Isoflavones and their metabolites influence the milk component synthesis ability of mammary epithelial cells through prolactin/STAT5 signaling*. Mol Nutr Food Res, 2017. 61(10).
5. Tsugami, Y., et al., *Phytoestrogens Weaken the Blood-Milk Barrier in Lactating Mammary Epithelial Cells by Affecting Tight Junctions and Cell Viability*. J Agric Food Chem, 2017. 65(50): p. 11118-11124.
6. Matsunaga, K., et al., *IL-1beta directly inhibits milk lipid production in lactating mammary epithelial cells concurrently with enlargement of cytoplasmic lipid droplets*. Exp Cell Res, 2018. 370(2): p. 365-372.
7. Kobayashi, K., et al., *Pro-inflammatory cytokine TNF-alpha is a key inhibitory factor for lactose synthesis pathway in lactating mammary epithelial cells*. Exp Cell Res, 2016. 340(2): p. 295-304.
8. Kobayashi, K., et al., *Underlying mechanisms involved in the decrease of milk secretion during Escherichia coli endotoxin induced mastitis in lactating mice*. Vet Res, 2013. 44: p. 119.
9. Peier, A.M., et al., *A TRP channel that senses cold stimuli and menthol*. Cell, 2002. 108(5): p. 705-15.
10. Bandell, M., et al., *Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin*. Neuron, 2004. 41(6): p. 849-57.
11. Castillo, K., et al., *Thermally activated TRP channels: molecular sensors for temperature detection*. Phys Biol, 2018. 15(2): p. 021001.

12. Neville, M.C., T.B. McFadden, and I. Forsyth, *Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion*. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2002. 7(1): p. 49-66.
13. Goldman, A.S., et al., *Cytokines in human milk: properties and potential effects upon the mammary gland and the neonate*. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 1996. 1(3): p. 251-8.
14. Mizuno, K., et al., *Mastitis is associated with IL-6 levels and milk fat globule size in breast milk*. J Hum Lact, 2012. 28(4): p. 529-34.