

研究論文

## うっ滞性乳腺炎動物モデルの作成

植川千愛・平田尚子・内田和幸<sup>1)</sup>・松田達朗・窄野昌信<sup>2)</sup>・福田亘博<sup>2)</sup>・河原 聡<sup>2)</sup>・菅沼ひろ子<sup>3)</sup>・篠原久枝<sup>4)</sup>・江藤 望

宮崎大学農学部応用生物科学科生物機能科学講座, <sup>1)</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学講座,

<sup>2)</sup> 宮崎大学農学部応用生物科学科食品機能化学講座, <sup>3)</sup> 宮崎県立看護大学,

<sup>4)</sup> 宮崎大学教育文化学部家政教育講座

(2008年11月28日 受理)

## Development of stagnation mastitis animal model

Chie UEKAWA, Naoko HIRATA, Kazuyuki UCHIDA<sup>1)</sup>, Tatsuro MATSUTA,  
Masanobu SAKONO<sup>2)</sup>, Nobuhiro FUKUDA<sup>2)</sup>, Satoshi KAWAHARA<sup>2)</sup>,  
Hiroko SUGANUMA<sup>3)</sup>, Hisae SHINOHARA<sup>4)</sup>, Nozomu ETO

Division of Biotechnology and Biochemistry, Department of Biochemistry and Applied Biosciences,  
Faculty of Agriculture, University of Miyazaki,

<sup>1)</sup> Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences,  
The University of Tokyo,

<sup>2)</sup> Division of Food Science and Nutrition, Department of Biochemistry and Applied Biosciences,  
Faculty of Agriculture, University of Miyazaki,

<sup>3)</sup> Miyazaki Prefectural Nursing University,

<sup>4)</sup> Household Management Education Specialization, Division of Teacher Training,  
Faculty of Education and Culture, University of Miyazaki

**Summary :** Mastitis is one of the diseases attack mothers during the lactation period. Especially, it is assumed that stagnation mastitis is caused by lacteal discharge disorder, and conceivably, meals are the principal risk factor. Establishment of animal experiment method was tried to inspect efficiently meal components in association with the mastitis onset. At first, the mammary gland tissues were stained with hematoxylin and eosin after the pups were separated from the mother mouse during a lactation period for forced weaning. Inflammation such as epithelial cells shedding, humoral shift to interstitium and invasion of mononuclear cells to interstitium were confirmed after 96 hours from weaning. In addition, measuring the mast cell count in order to evaluate inflammatory degree indicated that the cell count increased significantly in mammary gland tissue of forced weaning mice in comparison with continued nursing mice. The stagnation mastitis induction model made by extremely easy operation of forced weaning will give an experimental tool to elucidate relation between mastitis and diets.

**Key words :** Mast cell, Mastitis risk factor, Meal component, Stagnation mastitis

## 緒言

母乳は、独力で栄養素を獲得できない乳児にとって、唯一の栄養源であると同時に成長に必要な全ての栄養素（糖質、蛋白質、脂質、ミネラルやビタミン類の五大栄養素）を含む食品である。また、母乳は病原菌に対して直接的に抗菌作用を有するラクトフェリンやリゾチームを含むだけでなく、生体防御能が不十分な新生児に免疫グロブリン、特にIgAを供給して児の防御能が発達するまで粘膜表面を守っている（清澤 1998）。さらには腸内細菌叢を正常化するビフィズス因子（Mata & Wyatt 1971）などを含むことも知られている。近年、患者が急激に増加した食物アレルギーに関しても、母乳は人工乳と比較して発症させにくいこと（van Odijk *et al.* 2003）などから、一般的に母乳による乳児哺育は、人工乳に比べてより好ましいものと認知されている。このように母乳哺育は乳児の成長・健康に好ましいものと考えられるが、一方母体側に対しても好ましい影響を与えるようである。すなわち、乳児による吸啜刺激は母親の脳下垂体からのプロラクチンやオキシトシン等のホルモンの分泌を促し、母乳の産生や分泌・排出を調節・制御しているが、特にオキシトシンは妊娠や出産で拡張した子宮の収縮を引き起こし、ひいては母体の速やかな回復を促すことが報告されている（Gimpl & Fahrenholz 2001）。このように母乳による哺育は母子に対して好ましい影響を与えることから、ユニセフ、世界保健機関（WHO）や世界母乳育児行動連盟などの多くの機関で母乳哺育を強く推奨していることは良く知られている。

一方、授乳婦のなかには38.5℃以上の発熱、悪寒、インフルエンザ様の身体の痛みに加え、乳房上に発赤や熱感、くさび状の腫脹などの病変を生じることがある（井村 2007）。これらは典型的な乳腺炎の症状であり、授乳婦の9.5%が産後3ヶ月まで（Foxman *et al.* 2002）、23.7%が12ヶ月まで（Vogel *et al.* 1999）に発症することが報告されている。処置に遅延があると膿瘍へと進展するため母乳哺育が不可能となる場合があり、最悪の場合は外科的な処置が必要となる。乳腺炎の原因の一つと考えられている乳のうっ滞には、排乳不足による乳汁の貯留（橋本 2003；Fetherston 1998）が主要な原因と考えられているが、摂取す

る食餌成分との関連性が次のように示唆されている。わが国では古くより授乳時の食品として柿、梨、カボチャ、甘いもの、脂っこいものなどを摂取することは禁忌とされてきた（荒井他 1974）。また、動物性脂肪の摂取量が多い授乳婦に乳汁が固形化して出来る乳栓が多発し、脂肪分の多い食餌を摂取した後に乳腺炎を起こす事例（松原、山西 2003）が報告されている。これらの観察は、特定の食餌成分と乳腺炎発症との間には強い相関があることを示唆している。一方、WHOも脂肪分や塩分含量の高い食餌が乳腺炎のリスクファクターとなっている可能性を報告している（Inch & von Xylander 2000）。しかしながら、食餌成分と乳腺炎との関連性は、報告された文献等を精査する限り実験科学的に実証されたものではない。

我々は乳腺炎発症に及ぼす食餌成分を明らかにすることを目的として系統的な一連の研究を行っており、乳腺炎患者が摂取した食事のアンケート調査や（北村他 2007）、乳腺炎に罹患した母親の乳汁成分分析などを行ってきた（篠原他 2007）。しかし、ヒトを対象とする研究は実質的な介入試験が困難であり、また多くの様々な因子が作用することから単純な実験系が求められていた。そこで本研究ではまず、介入試験の容易な実験動物に再現良くうっ滞性乳腺炎を発症させ得るマウスモデルの作成を試みた。

## 材料および方法

### 動物の飼育及び離乳

うっ滞性乳腺炎モデルは、Kud : ddy雌マウスを用いて次のようにして作成した。すなわち、哺乳開始後7日目の雌マウス及び1腹につき10匹の仔マウスを九動(株)（熊本）から購入し、哺乳10日目に親から仔マウスを引き離すことで強制離乳させてうっ滞性乳腺炎モデルを作成した。なお、離乳後2日目或いは4日目に屠殺して乳腺組織標本を作製した。一方、対照区は離乳させずに12日目或いは14日目まで哺乳させた。各群は3腹で構成され、飼料はCLEA rodent diet CE-2（日本クレア株式会社製）を用い自由摂食させた。

本動物実験は宮崎大学長から承認された計画（申請番号2006-050, 2006-050-2, 2008-004）に基づき、宮崎大学動物実験規則を遵守して実施した。

### 組織の固定・包埋・染色

エーテルガス吸入法によりマウスを屠殺し、乳腺組織を摘出して次のようにパラフィン包埋を行った。すなわち、乳頭を中心とする1 cm<sup>3</sup>の組織片を10% (v/v) ホルマリンに2日浸漬して組織固定を行った後、70%、80%、90%、99%から100%へ段階的に濃度を高めたアルコールに半日ずつ浸漬して脱水した。次いでキシレンに浸漬して半日後と1日後に溶媒を交換しアルコールを除去した。固定組織片を67°Cに保温したティシュー・テックパラフィンワックスII 60 (サクラファインテックジャパン(株), 東京) に浸漬し、室温で固めて包埋を行った。固化したパラフィンを整形してパラフィンブロックを作成し、ミクロトームで4 μmに薄切して標本作製した。

薄切標本をキシレンに20分間浸漬し、次いで新鮮なキシレンで2回洗浄して脱パラフィン処理を行った後、染色に供した。ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE染色) では、まず脱パラフィン処理済みの薄切標本を無水エタノール、95%、80%、70%エタノールの順で洗浄し、キシレンを除去した。水洗してからヘマトキシリン溶液 (サクラファインテックジャパン(株), 東京) に10分間浸漬して染色した後、20分間水洗して色出しを行った。次いで、エオジン溶液 (サクラファインテックジャパン(株), 東京) に3分間浸漬してからエオジン除去と脱水及び透徹のために、70%、80%、90%、99%エタノール、無水エタノール、キシレンに順に浸漬し、カバーガラスを標本封入剤 (松浪硝子工業(株), 大阪) でマウントして封入した。

マスト細胞計測のためのトルイジンブルー染色では、まず脱パラフィン処理済みの薄切標本を95%、95%、95%、90%、85%エタノールの順で洗浄してキシレンを除去した後、水洗した。酸性ムコ物質染色用0.05%トルイジンブルー液 (pH 7.0) (武藤化学(株), 東京) に1分間浸漬して染色し、脱イオン水で3回、100%エタノールで2回洗浄及び脱水処理した。最後にキシレンで透徹しHE染色と同様に封入した。

マスト細胞数は、マウス1匹当たり28視野の腺胞組織を無作為に選択して倍率10×20にて一視野中の細胞数をそれぞれ計測し、各群3匹分の細胞数をまとめてD'Agostino-Pearson検定、F検定及びMann-WhitneyのU検定による統計処理を

GraphPad Prism version 5.01 (Graph Pad Software, USA) を用いて行った。

### 結果

#### 強制離乳による炎症誘導

乳汁が貯留することでうっ滞性乳腺炎が起これやすくなると考えられているため、哺乳中の親マウスから仔マウスを強制離乳させることでうっ滞性乳腺炎の誘導を試みた。乳房の外見を観察すると、いずれのマウスにも赤みや腫れなどの炎症は認められなかった。しかし、乳房の大きさには差異があり、授乳を継続したマウスでは乳房のふくらみが確認できたが (Fig. 1 A, C), 離乳したマウスでは乳房が極めて小さかった (Fig. 1 B, D)。また離乳したマウスでは、解剖を行った際に貯留した乳汁の流出が確認された。乳腺の退縮は、乳汁の貯留が引き金となり起こることが報告されている (Nakatani *et al.* 2006; 太田 1968)。離乳後48或いは96時間経過したマウスのいずれも乳房が小さくなっており、離乳後48時間以内に乳腺の退縮が起きていると考えられる。

次に、乳腺組織の位置を確認するために、HE染色図をFig. 2に示した。乳房は、乳頭や乳管洞、腺胞、乳管等から構成される複雑な器官である。乳頭から乳管洞が伸びており、その先に腺胞が分布している。腺胞は小さな胞状構造をしており、この腺胞内に乳汁を産生する乳腺上皮細胞が存在する。腺胞周辺には毛細血管が分布しており、この毛細血管からの血液をもとに、乳腺上皮細胞で乳が作られる。本研究では、乳汁産生が行われる腺胞部分に着目して観察を行った。

授乳を継続したマウスの腺胞では乳汁の貯留はなく、乳腺上皮細胞が円柱状になっており、後に乳脂肪球となるアポクリン突起も確認された (Fig. 3 A, C)。これに対して離乳後48時間を経過したマウスでは、その腺胞内で著しい乳汁の貯留を起こしており、乳腺上皮細胞の形状も扁平状に変化し、アポクリン突起は確認されなかった (Fig. 3 B)。腺胞内でピンク色に染まっているものは乳蛋白質、白く抜けている部分は乳脂肪球である。また、離乳後96時間を経過したマウスでは、乳汁を過大に貯留しているだけでなく、乳腺上皮細胞の脱落や間質への体液の移行、及び間質への単核細胞の浸潤等の明らかな炎症反応が確認された (Fig. 3D)。

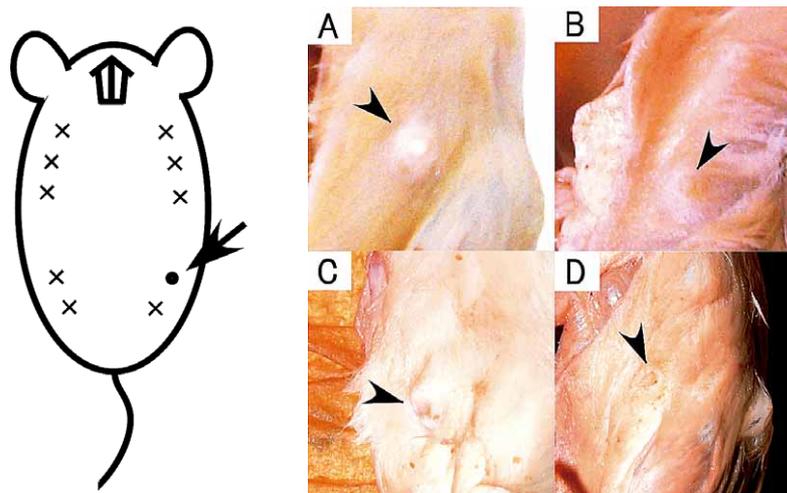


Fig. 1. A change in murine thoracic appearance by forced weaning.

Each panel shows murine thoracic appearance at 48 hours (B) or 96 hours (D) later from forced weaning. A and C show, respectively, the control of B and D with the murine thoracic appearance which continued nursing. The murine breast which continued nursing are swollen (A, C). Mammary swelling of mice after forced weaning are not observed but flat (B, D). An arrow shows observed mammary position. Arrowheads show nipples.

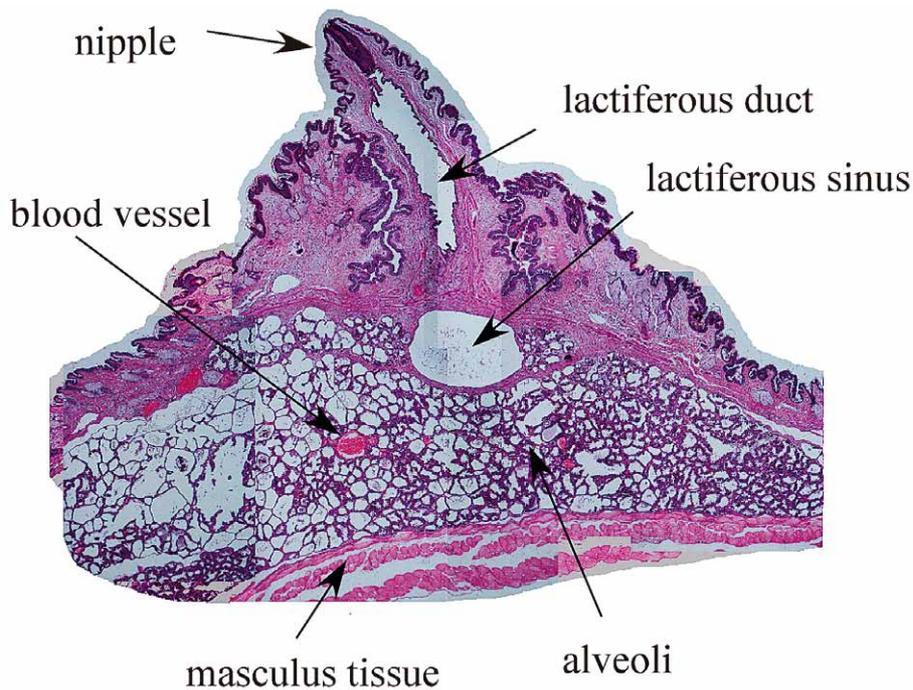


Fig. 2. Morphology of the murine mammary gland.

Mammary gland of mice in the lactation period stained with hematoxylin and eosin. The basic components of the mammary gland are the alveoli (hollow cavities) lined with milk-secreting mammary gland epithelial cells and surrounded by myoepithelial cells that cannot see by an optical microscope. These alveoli join up to form groups known as lobules, and each lobule has a lactiferous duct that drains into openings in the nipple. The myoepithelial cells can contract and thereby push the milk from the alveoli through the lactiferous ducts toward the nipple, where it collects in lactiferous sinus of the ducts. Blood from capillary vessels that are distributed around alveoli is converted into milk in mammary epithelial cells. Original magnification was  $\times 40$ .

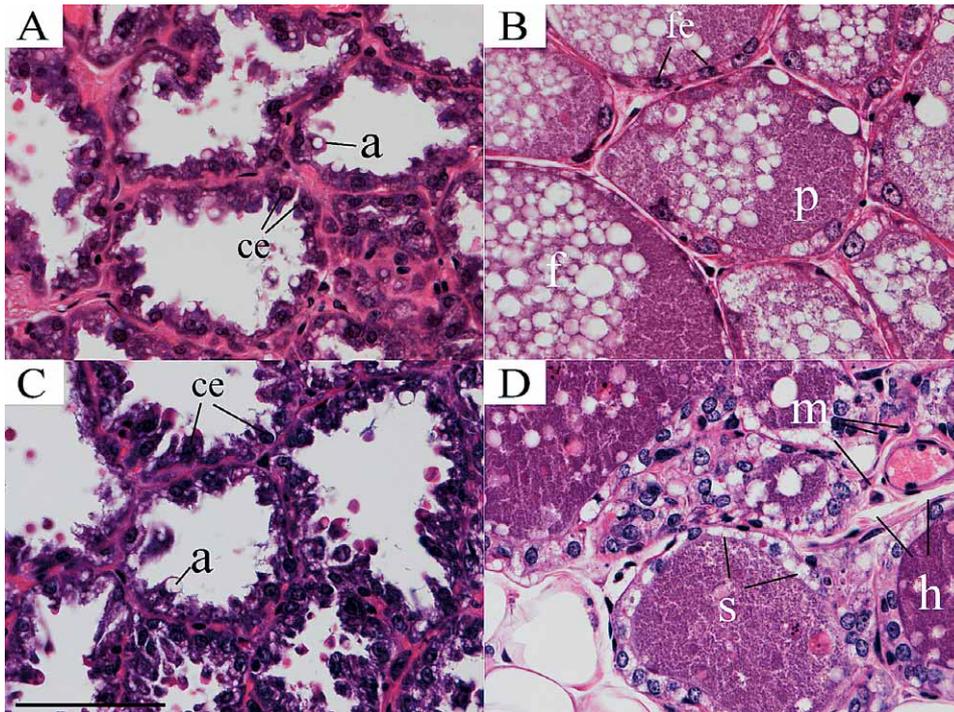


Fig. 3. Initiation of inflammation in mammary gland tissue by forced weaning.

Mammary gland tissue sample were obtained at 48 hours (B) or 96 hours (D) later from forced weaning. A and C show, respectively, the control of B and D with the mice which continued nursing. A, C: Apocrine processes (a) and cuboidal epithelial cells (ce) are observed in the alveoli of continued nursing mice. B: Epithelial cells changed to flat type (fe) morphologically. Milk protein (p) and fat (f) are observed by stagnation of milk to alveoli. D: Inflammation such as epithelial cells shedding (s), humoral shift (h) to interstitium and invasion of mononuclear cells (m) to interstitium are confirmed. Scale bar: 50  $\mu$ m.

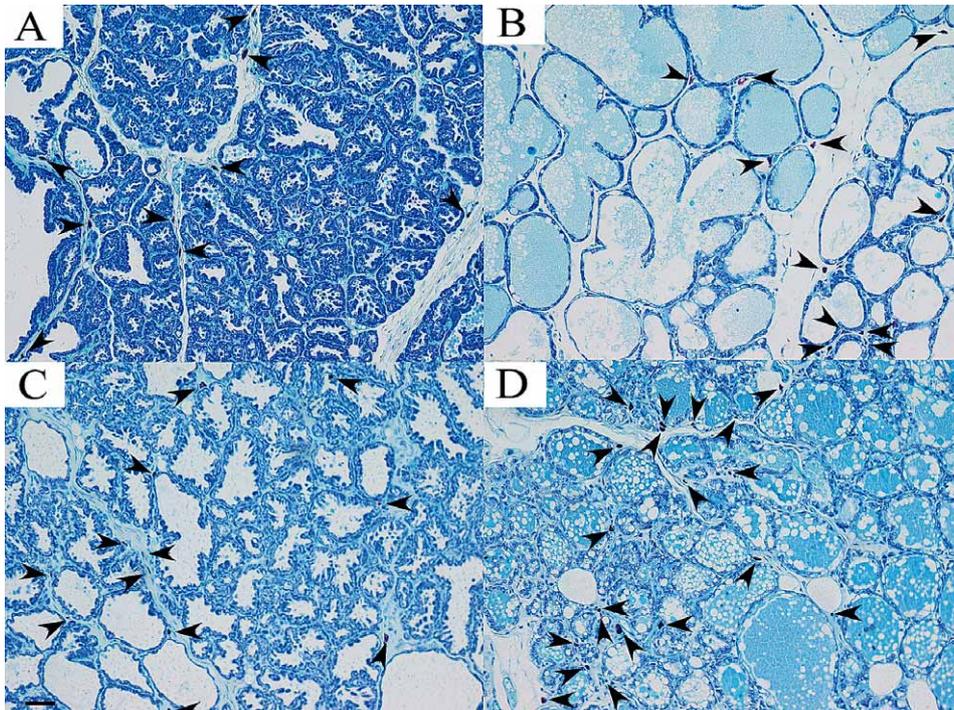


Fig. 4. Populating of mast cells to mammary gland tissue by forced weaning.

A-D are toluidine blue stained specimen from mice in the condition same as A-D in Fig. 3 respectively. Arrowheads show mast cells. Scale bar: 50  $\mu$ m.

### 強制離乳による炎症の数値化

乳腺組織のHE染色の結果、少なくとも離乳後96時間以内に炎症反応が起きていることが確認された。炎症部位ではマスト細胞が多く観察される (Majeed 1994; Funaba *et al.* 2003) ので、炎症の度合いを半定量的に計測するためにトルイジンブルー染色を行い、総倍率×200にてマスト細胞数の計測を行った。なお、マスト細胞数はリウマチでは炎症反応の指標になると考えられている (Malone *et al.* 1987)。

マスト細胞は、授乳を継続したマウスよりも強制離乳して乳汁の貯留を惹起させたマウス、特に離乳後96時間を経過したマウスの乳腺組織で多く観察された (Fig. 4D)。また、マスト細胞の分布が観察部位によって異なっていたので、一視野当りのマスト細胞数の分布をF検定で比較した。離乳後48時間を経過したマウスとその対照区との間に有意な差 ( $p = 0.3301$ ) は確認されず、すなわち等分散であったが (Fig. 5A)、一方、離乳後96時間を経過したマウスとその対照区との間には有意な差 ( $p < 0.0001$ ) が認められ (Fig. 5B)、マスト細胞数の分布に違いのあることが分かった。特に、離乳した方でマスト細胞数の分布が広がっていた。このことは、炎症に伴うマスト細胞の遊走部位に差のあることを示すものである。

また、一視野当りのマスト細胞数を比較する為、先ずFig. 5の各群の正規性をD'Agostino-Pearson検定で検討したところ、Fig. 5Aの右に示す離乳後48時間を経過した乳腺組織中のマスト細胞数は分布に正規性が認められなかったが ( $p < 0.0001$ )、その対照区 ( $p = 0.2039$ )、及び離乳後96時間を経過した群 ( $p = 0.6023$ ) とその対照区 ( $p = 0.2794$ ) はいずれも正規性が認められた。そこで、Fig. 5AについてMann-WhitneyのU検定により一視野当りのマスト細胞数を比較したところ、離乳後48時間を経過したマウスのマスト細胞数の中央値は10.0個/視野で対照区の11.5個/視野との間に有意な差 ( $p = 0.1135$ ) は確認されなかった。一方、Fig. 5Bについては正規性が認められるものの、Fig. 5Aに合わせて同様の解析を行ったところ、離乳後96時間を経過したマウスでは26.0細胞個/視野であり、対照区の12.0細胞個/視野に対して有意 ( $p < 0.0001$ ) に増加した。

以上のことは、HE染色の観察結果を支持する

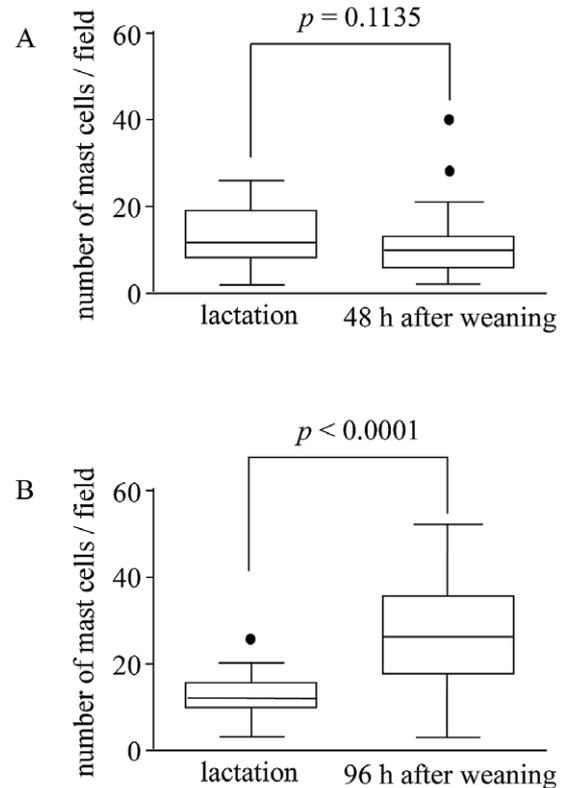


Fig. 5. Increase in mast cell count in mammary gland tissue by forced weaning.

Mast cells of the murine mammary gland tissue which continued nursing and the tissue which passed after forced weaning for 48 hours (A) or 96 hours (B) were counted. Mann-Whitney U test was used in the data analysis to determine statistical significance. Data are represented in box-plot graphs. Each box contains the inter-quartile range, the central line indicating the median value and whiskers extending to the upper and lower adjacent values excluding out-liers. Outliers are expressed by dots.

ものであり、親マウスから仔マウスを引き離すという極めて簡単な操作によってうつ滞性乳腺炎を誘導出来、且つ数値化できることが分かった。

### 考 察

宮崎県内の母親に対する母乳育児の実態調査によると、母乳育児を阻害する要因として、乳腺炎や乳頭亀裂、水疱、血疱などの発生が明らかとなっている (北村他 2007)。乳腺炎は授乳期の母親の疾病の一つで、なかでもうつ滞性乳腺炎は、乳汁の排出障害が原因とされており、その発症に関する危険因子として食餌が疑われている (Inch & von Xylander 2000)。しかし、食餌と乳腺炎発症との関連についての科学的な検証は十分には行われていない。そこで、効率よく食餌成分と乳腺炎発症との関連を検討することを視野に入れ、動

物実験系の構築を目指して本研究を実施した。

まず、授乳期の親マウスから仔マウスを強制離乳させて乳汁の貯留を惹起させ、うっ滞性乳腺炎発症モデルの作成を試みた。その結果、離乳96時間後の乳腺組織では上皮細胞の脱落などの典型的な炎症が確認された。離乳マウスの乳腺上皮細胞は授乳マウスに比べ扁平状であったことから、過大な乳汁の貯留により腺胞の内側から乳腺上皮細胞が圧迫を受けたものと思われる。腺胞が膨張すると腺胞周辺の毛細血管が圧迫され(太田 1968)、炎症反応が誘導されると推察される。

マスト細胞は、マクロファージと共に乳腺組織によく見られ、在駐する細胞として知られている。妊娠期では乳腺間質の再構築を行うためにマスト細胞が増殖し、授乳期では減少することが観察されている(Szewczyk *et al.* 2000) ことから、離乳直後は数が少ないことが予測される。本研究結果では、離乳経過時間が長いほどマスト細胞が乳腺組織に集合し、また数の分布も広がった。これは、マスト細胞を遊走させる何らかの因子が炎症部位に存在するためと思われる。マクロファージはアポトーシスを起こした乳腺上皮細胞と乳汁を貪食するために乳腺組織で活性化されており(Schwertfeger *et al.* 2006)、活性化マクロファージはアクチビンA等のマスト細胞遊走因子を産生していることが知られている(Funaba *et al.* 2003)。従って、離乳後数時間を経過した後に、乳腺組織の間質にマスト細胞が集合することは十分に予測できることであるが、実際に観察できたのは本研究が初めてである。マスト細胞数は炎症の進行に伴って増減することが推測されるため、必ずしもHE染色標本で観察される炎症の程度とは相関しない場合もあるだろう。炎症が極めて重篤な場合は、かえってマスト細胞数が減る恐れがある。従って、炎症の程度を数値化する場合、マスト細胞数の計測のみならずHE染色による組織の観察を併せて実施することが肝要であろう。

本研究では乳汁の貯留によって炎症が誘導されることが示され、強制離乳という簡便な方法でうっ滞性乳腺炎モデルの作成が可能であることが分かった。今後、本モデルはうっ滞性乳腺炎の研究に重要なものとなるであろう。これまでも述べた通り、乳腺炎の発症と食餌との因果関係には不明な点が多い。すなわち、食餌が乳汁のうっ滞を引き

起こし炎症に至るのか、或は別の要因でうっ滞が引き起こされた際に食餌成分によって炎症が重篤化するのかは分かっていない。しかし、後者の場合は食餌成分の作用を本モデルによって検証可能と思われる。我々は既に本モデルを摂食実験に供し、食餌成分の差異が炎症の度合いに影響を及ぼす結果を再現よく得ている(データ未発表)。この事は、乳腺炎と食餌成分との関連を研究する上で、本乳腺炎発症モデルが有用であることを示すものであるが、本件の詳細については別途報告する。

以上、本研究で提案するうっ滞性乳腺炎誘導モデルは、従来言い伝えでしかなかった食餌成分と乳腺炎との関連解明について実験的な研究手法を与えるものである。一般的に炎症モデルは、アレルギー性或いは非アレルギー性に係わらず、実験動物にさまざまな起炎物質を投与することによって作成される。例えば、カラゲニン、カオリン、クロトン油、マスタード、ホルボールエステル、リポ多糖などが起炎物質として利用されている。セロトニンやヒスタミンなどの内因性物質を用いる場合もある。これに対して本研究では、全く起炎物質を使用せず強制離乳という極めて容易な方法により、乳腺組織に炎症を惹起させた。本モデルは食餌成分と乳腺炎との関係を検討するためだけでなく、乳腺の退縮に係わるマスト細胞の役割などを検討する際にも有用であろう。

## 要約

乳腺炎は授乳期の母親の疾病の一つで、なかでもうっ滞性乳腺炎は乳汁の排出障害が原因とされており、その発症危険因子として食餌が疑われている。効率よく食餌成分と乳腺炎発症との関連を検証するために動物実験系の構築を試みた。まず、授乳期の親マウスから仔マウスを強制離乳させ乳腺組織を観察した結果、離乳96時間後に上皮細胞の脱落や間質への体液の移行、間質への単核細胞の浸潤などの炎症が確認された。また、炎症の度合いを数値化するためにマスト細胞数を計測した結果、離乳マウスの乳腺組織では有意に細胞数が増加していた。極めて容易な強制離乳により作成できたうっ滞性乳腺炎誘導モデルは、食餌成分と乳腺炎との関連解明について実験的な研究手法を与えるものである。

キーワード：マスト細胞，乳腺炎危険因子，食餌成分，うっ滞性乳腺炎

## 謝 辞

マウスの解剖並びに薄切組織標本の作製については宮崎大学農学部の村上隆之教授にご指導を賜った。深く感謝申し上げます。

## 引用文献

荒井 基・鈴木ひろ子・真田成子 (1974) 妊婦・授乳婦に関する食習慣調査(第2報)食品の禁忌理由及び推奨されている食品. 栄養学雑誌 **32**, 96-102.

Fetherston, C. (1998) Risk factors for lactation mastitis. *J. Hum. Lact.* **14**, 101-109.

Funaba, M., Ikeda, T., Ogawa, K., Murakami, M., Abe, M. (2003) Role of activin A in murine mast cells: modulation of cell growth, differentiation, and migration. *J. Leukoc. Biol.* **73**, 793-801.

Foxman, B., D'Arcy, H., Gillespie, B., Bobo, J. K., Schwartz, K. (2002) Lactation mastitis: Occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am. J. Epidemiol.* **155**, 103-114.

Gimpl, G. & Fahrenholz, F. (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* **81**, 629-683.

橋本武夫 (2003) UNICEF/WHO 母乳育児支援ガイド. 医学書院. 東京. pp. 83.

井村真澄 (2007) 乳腺炎の予防と治療. 母乳育児支援スタンダード (NPO法人日本ラクテーション・コンサルタント協会編). 医学書院. 東京. pp. 309-321.

Inch, S. & von Xylander, S. (2000) Mastitis, Causes and management. World Health Organization, Geneva, pp.12.

北村 愛・菅沼ひろ子・篠原久枝 (2007) 授乳婦の授乳トラブル (乳房トラブル・児の哺乳行動の変化) 発症と食事摂取状況に関する調査. 母乳育児をしている母と子の栄養および母乳の質に関する研究報告書(菅沼ひろ子編). pp. 27-61.

清澤 功 (1998) 母乳の栄養学. 金原出版. 東京. pp. 163-199.

Majeed, S.K. (1994) Mast cell distribution in mice. *Arzneimittelforschung*, **44**, 1170-1173.

Malone, D.G., Wilder, R.L., Saavedra-Delgado, A.M., Metcalfe, D.D. (1987) Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues. Correlations with quantitative measures of lymphocytic infiltration and modulation by antiinflammatory therapy. *Arthritis Rheum.* **30**, 130-137.

Mata, L.J. & Wyatt, R.G. (1971) Host resistance to infection. *Am. J. Clin. Nutr.* **24**, 976-986.

松原まなみ・山西みな子 (2003) 母乳育児の看護学-考え方とケアの実際. メディカ出版. 吹田. pp. 182.

Nakatani, H., Aoki, N., Nakagawa, Y., Jin-No, S., Aoyama, K., Oshima, K., Ohira, S., Sato, C., Nadano, D., Matsuda, T. (2006) Weaning-induced expression of a milk-fat globule protein, MFG-E8, in mouse mammary glands, as demonstrated by the analyses of its mRNA, protein and phosphatidylserine-binding activity. *Biochem. J.* **395**, 21-30.

van Odijk, J., Kull, I., Borres, M.P., Brandtzaeg, P., Edberg, U., Hanson, L.Å., Høst, A., Kuitunen, M., Olsen, S.F., Skerfving, S., Sundell, J., Wille, S. (2003) Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* **58**, 833-843.

太田克明 (1968) 乳腺の退行と泌乳停止. 泌乳 (星冬四郎・内藤元男編). 東京大学出版会. 東京. pp. 191-216.

Schwertfeger, K.L., Rosen, J.M., Cohen, D.A. (2006) Mammary gland macrophages: pleiotropic functions in mammary development. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* **11**, 229-238.

篠原久枝・河原 聡・平田尚子・江藤 望 (2007) 母乳成分分析に関する研究～乳腺炎乳と健常乳を比較して～. 母乳育児をしている母と子の栄養および母乳の質に関する研究報告書(菅沼ひろ子編). pp. 63-84.

Szewczyk, G., Szukiewicz, D., Zaczek, R., Maślińska, D. (2000) Mast cells in the mouse mammary gland-correlation with the development of lactiferous structures. *Folia Biol. (Krakow).* **48**, 13-17.

Vogel, A., Hutchison, B.L., Mitchell, E.A. (1999) Mastitis in the first year postpartum. *Birth.* **26**, 218-225.