

令和元年6月18日現在

機関番号：34305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07748

研究課題名(和文)食品蛋白質・IgA免疫複合体の基盤解析とアレルギー対策への応用

研究課題名(英文)Basic analysis of food protein-IgA immune complex and its application to allergy measures

研究代表者

成田 宏史(Narita, Hiroshi)

京都女子大学・家政学部・非常勤講師

研究者番号：30155999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト母乳・唾液中に存在する食品タンパク質・IgA免疫複合体により、それを摂取したマウスにおいて経口免疫寛容が誘導され、食物アレルギーが抑制されることを明らかにした。また、乳酸菌の同時摂取によりこの効果が補強された。

この研究の過程で、唾液中の総IgAレベルが著しく低い20歳女性を発見した。その父・父方祖母も同様であり、遺伝子疾患の可能性が示唆されたため、現在遺伝子解析を遂行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母乳に食物アレルギーの抑制機能があるという科学的根拠はまだ確立されておらず、本研究はその端緒を開くものである。これにより一般的な母乳哺育の推進に寄与できることはもちろん、授乳婦の食生活の管理・適切な授乳法と言った、良質な哺乳を介した健康的かつ経済的な食物アレルギーの軽減・予防に資するところ大である。また、母乳や唾液のような外分泌液解析の有用性についても明らかにすることが出来た。

研究成果の概要(英文)：We revealed that oral immune tolerance was induced and food allergy was suppressed in mice that ingested food protein-IgA immune complexes present in human milk and saliva. Moreover, this effect was reinforced by the simultaneous intake of lactobacilli.

In the course of this research, we found a 20-year-old woman with significantly lower level of total IgA in saliva. Her father and paternal grandmother were the same as her. As the possibility of genetic diseases has been suggested, gene analysis is currently being carried out.

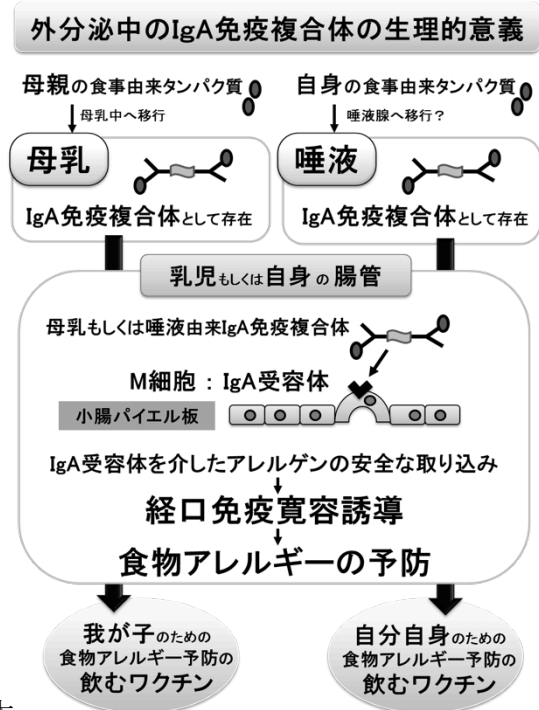
研究分野：食品免疫学

キーワード：食物アレルギー IgA 免疫複合体 経口免疫寛容 母乳哺育 唾液

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは「ヒト母乳中に主要食物アレルゲンである卵白オボムコイドが特異的分泌型 IgA との免疫複合体として存在している」ことを発見し、ヒト母乳中にはオボムコイドだけでなく母親の食べた食物蛋白質が分泌型 IgA との免疫複合体 IC として普遍的に存在していること、まれに遊離の食物アレルゲンを含んでいる母乳が存在すること、食物摂取により特異的 IgA が誘導されることなどを明らかにしてきた。これらの結果から申請者は、「母乳にはアレルゲンを免疫複合体として積極的に取り込ませることにより、乳児に経口免疫寛容を誘導し、授乳中に離乳を始める機能がある」換言すれば、「母乳は食物アレルギー予防の天然の飲むワクチンである」という独創的仮説の提唱に至った。申請者は既にラット・マウス母乳中にも食物抗原が分泌型 IgA との免疫複合体として存在していること、蛋白質として卵白だけを食べている母親の母乳を飲んだ仔では、卵白蛋白質に対する IgG・E 産生が抑制され、これに伴ってアレルギー性下痢も抑えられることを明らかにし、この仮説の正当性を裏付けつつある。更に申請者は、ヒト唾液中にも食品タンパク質が IgA 免疫複合体として存在していることを発見し、「母乳は我が子のための、唾液は自分自身のための食物アレルギー予防の天然の飲むワクチンである」と仮説を拡大しつつある（右図）。



### 2. 研究の目的

本研究では上記仮説を更に深め、発展させるために、マウスへの免疫複合体の投与実験・イムノクロマト法による唾液の簡易解析法の開発・ヒト唾液中の複合体解析などを通じて、食物アレルギーに対する新たなドラッグデリバリーシステムの構築、食物アレルギーの予防・診断・治療法の開発への免疫複合体の応用を目指す事を目的として行う。さらに本研究を通じて、母乳哺育の重要性を、哺乳類としてのヒトあるいは食物と健康に関連させた科学的エビデンスとして提示できれば、医学・生活科学等における学術的・実学的意義にとどまらず、広く一般社会に対しても貢献できるのではないかと考えている。

### 3. 研究の方法

[研究1] 43検体のヒト母乳を解析し、OVA・IgA-ICの含有量が特徴的に高かった5検体を抽出・混合して投与用サンプルとした。離乳直後のマウスに、試験群にはこの母乳を50 $\mu$ Lもしくは100 $\mu$ L、対照群には市販人工乳100 $\mu$ Lを6日間1日2回経口投与した。次にOVAと免疫助剤で2回免疫を行った後、OVAを経口投与してアレルギー性の下痢発症、OVA特異的IgG産生を評価した。

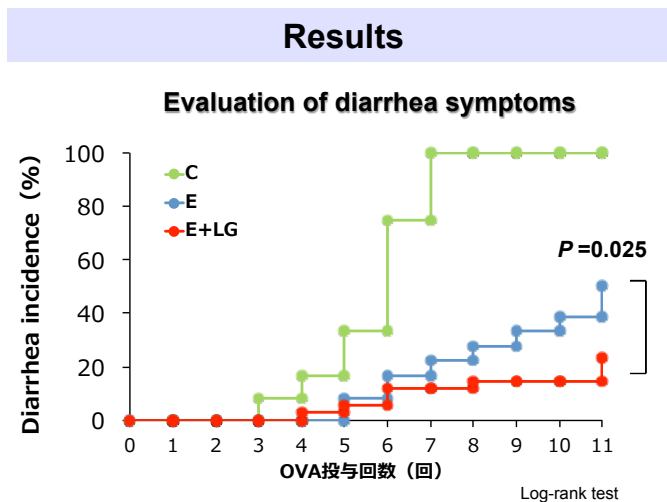
[研究2] 雌BALB/cマウスを交配し、試験群には1%乳酸菌添加卵白餌を、対照群には卵白餌を出産前後計8週間摂取させた後搾乳し、母乳中OVA及びOM・IgA-ICを定量した。また、乳酸菌を摂取した母親の母乳で育った乳児におけるアレルギー抑制効果を調べた。

[研究3] ヒト唾液中の食品蛋白質・IgA免疫複合体の解析を行った。

### 4. 研究成果

[研究1] ヒト母乳の投与によりマウスのアレルギー性下痢症状の抑制がみられた。さらに血中OVA特異的IgG1産生の抑制がみられた。これにより、母乳哺育による経口免疫寛容の誘導（食物アレルギーの予防）を直接証明できた。また、本結果は良質な母乳の有効利用（もらい乳）にも繋がるものである。

〔研究2〕乳酸菌投与によりICが高くなる傾向が見られた。また、乳酸菌を摂取した母親の母乳で育った乳児におけるアレルギー性下痢抑制効果を確認することができた(右図)。これにより、母乳による経口免疫寛容の誘導をより簡便・効果的に活用できることが示された。



〔研究3〕他と比べて唾液中の総IgAレベルが著しく低い20歳女性(No.12)を発見した。No.12は特別な既往症もなく現在健康である。血液検査の結果、IgAのみが低く他のIgレベルは正常であったが、クームス試験に陽性であり、何らかの自己免疫疾患素因があるものと見られた。両親・祖父母の協力を得て解析した結果、父および父方祖母も同様であり、遺伝子疾患の可能性が示唆されたため、現在遺伝子解析を遂行中である(右表)。また、簡便な唾液中のIgA検査法としてイムノクロマトグラフィ法の開発に成功した。

### 血清抗体検査

健常人の95%が該当する値

IgA欠損症診断基準：10mg/dL

検査項目	基準値	No.12	父	母	祖父	祖母
IgA (mg/dL)	110-410	81	80	193	198	96
IgG (mg/dL)	870-1700	843	805	1112	888	1065
IgM (mg/dL)	F46-260 M33-190	159	85	61	29	43
間接クームス	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)

※間接クームス試験：血清中に赤血球に対する抗体が存在するか否かを調べる試験。陽性は、自己抗体もしくは不規則抗体が存在していることを示す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

- ① 松永安由, 成田宏史ら, マウスにおけるLactobacillus gasseri SBT2055による母乳を介した経口免疫寛容の増強作用, 日本栄養・食糧学会誌, 査読あり, 印刷中
- ② Yuji Mori, Hiroshi Narita, et al, Evaluation of serum IgE in peach-allergic patients with systemic reaction by using recombinant Pru p 7(gibberellin-regulated protein), Allergologia et Immunopathologia, 査読あり, 2018, 46(5), 482-490, doi:10.1016/j.aller.2018.02.007

〔学会発表〕(計9件)

- ① 成田宏史, 食品学から攻める食物アレルギー, 兵庫食物アレルギー研究会, 2018
- ② 高木来海, 成田宏史ら, Lactobacillus gasseri SBT2055による母乳を介した経口免疫寛容増強作用, 日本栄養食糧学会, 2017

〔図書〕(計4件)

- ① 廣瀬潤子, 成田宏史ら, 母乳中に存在する食品タンパク質は食物アレルギーの原因となるか?, アレルギーの臨床, 2018, 51-55
- ② 成田宏史, 廣瀬潤子, 乳房の科学 第14章 母子栄養学から見た母乳哺育, 朝倉書店, 2017, 131-143
- ③ 森(木津)久美子, 成田宏史ら, 栄養:乳幼児期における食物アレルギー対策, ジェフコーポレーション, 2017, 245-251

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等:無し

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者：無し

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：神戸いたやどクリニック院長 木村彰宏

ローマ字氏名：Akihiro Kimura

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。