

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：84420

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17996

研究課題名（和文）母乳哺育を中心とした母子栄養環境が乳幼児アレルギー発症に及ぼす影響の解析

研究課題名（英文）Influence of breastfeeding and mother's diet on infants' allergy

研究代表者

松永 安由（Matsunaga, Ayu）

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・特任  
研究員

研究者番号：40802591

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：母親の食生活並びに母乳哺育が乳児のアレルギー発症に及ぼす影響について、ヒトサンプルデータの網羅的統計解析ならびに動物実験による因果関係の検証を行った。ヒトサンプルの解析データから、母乳中核酸成分が乳児のアレルギー発症に影響する可能性が示された。さらに母乳中核酸成分と母親の食事性β-カロテン摂取量に正の相関があることが明らかになった。本結果を受け、母乳中の核酸成分と食事性β-カロテン並びに仔獣のアレルギー発症に着目したマウス実験を行った。その結果、母獣のβ-カロテン摂取が仔獣のアレルギー症状を抑制する可能性を示唆する結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して見出された母乳中核酸成分は、アレルギー児に比べて健常児において多く含まれていたことから、乳幼児のアレルギー発症を抑制する因子である可能性が示唆された。今後、本研究から得られたデータを基盤として、母乳中核酸成分の関与について検体数を増やして解析するとともに、マウス実験を継続していくことで「食事性β-カロテン 母乳中核酸 乳幼児アレルギー発症の予防」へと繋がるカスケード反応のメカニズムを解明出来ると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated that the effects of maternal diet and breastfeeding on the development of allergies in infants by comprehensive analysis of human samples and elucidation of the causal relationship by animal experiments.

We showed that nucleic acid components in breast milk might influence allergic development in infants by statistical analysis of human sample data. Furthermore, we revealed that there was a positive correlation between the nucleic acid components in breast milk and the maternal intake of β-carotene. In mouse experiments, the content of nucleic acid components in breast milk did not affect by β-carotene ingestion in dam. But it was suggested that dam's intake of β-carotene may suppress allergic symptoms in pups.

研究分野：栄養学

キーワード：母子栄養 乳幼児アレルギー 母乳 核酸

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーやアトピー性皮膚炎は、特に乳幼児において患者数が多い。各疾患の症状によるQOLの低下、乳幼児やその家族の栄養状態の悪化や負担の増加等多数の問題が指摘されており、これら疾患の発症機序の解明、根本的な予防法ならびに治療法の確立は急務である。乳児のアレルギーと母乳哺育との関連に注目した疫学研究はこれまで多くの報告があるが、母乳哺育とアレルギー疾患発症の関連について、統一した見解は得られていない。これは、乳児のアレルギーのリスクが、遺伝的要因、生活習慣要因、外部環境要因、抗原やアレルギーの種類、アレルゲンへの暴露経路やタイミング、乳児の粘膜免疫の成熟度など様々な要因の影響を受けることに起因するものと思われる。したがって、多様な生活習慣をもつヒトを対象として、乳幼児期のアレルギー疾患発症に及ぼす母子栄養の影響を網羅的解析により明らかにすることが必要である。そして、ヒトの調査から見出された候補因子について動物モデルで作用メカニズムを解明していくことで、新規アレルギー発症制御因子の発見ならびに、予防および治療法への応用への近道になることが考えられた。

### 2. 研究の目的

生後早期の母乳中には多くの免疫補助因子ならびに抑制因子が含まれ、乳児の感染症予防や腸管免疫系の発達における有用性が知られている。しかし、乳児のアレルギー発症と母乳栄養との関連、さらに母親の食事との関連に関しては、いまだ不明な点が多い。そこで我々のグループでは、“母親の食生活、アレルギー既往歴 母乳中因子 乳児の腸管因子 乳児のアレルギー発症”という観点で、以下3つの解析を進めてきた。

- (1) 授乳婦、乳児のデータ収集（食事調査等）と母乳・糞便中成分の網羅的解析
- (2) ヒトサンプルの網羅的解析によって得たビッグデータのバイオインフォマティクス解析
- (3) 動物モデルを用いたメカニズム解明

本研究では特に、母乳中成分と母親の食生活に着目して(2)と(3)の解析を進め、最終的に、乳幼児アレルギーの予防・改善・治療法や、発症予測診断法、アレルギー予防のための生活ガイドラインの開発につながる新規情報の取得を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 先行研究におけるヒトのデータ収集ならびに母乳サンプルの解析

本研究では、私たちのグループの先行研究において獲得した131組の母子についてのデータを用いて解析を行った。具体的には、0、1、3か月の時点で実施した授乳婦の食事調査(BDHQ)並びに、アレルギーの家族歴などを尋ねたアンケートのデータに加え、乳児のアレルギー発症の有無は医師の診断に準じ、乳児が1歳になるまで追跡したデータを用いた。また母乳サンプルについても、0、1、3か月の時点(0か月時点の母乳は初乳ではない)でサンプリングし-30℃で保管していたものを使用した。ヒト母乳中の核酸成分については、先行研究において、東レ株式会社に委託しマイクロアレイ解析によって測定されたデータを用い、乳児のアレルギー発症の有無で健常群とアレルギー群の2群に分け、Mann-Whitney検定にて比較した。また、母乳中の核酸成分と母親の栄養素摂取量の相関関係を、ピアソンの相関係数を用いて処理した。

#### (2) マウス母乳哺育実験ならびに仔獣接触皮膚炎モデルを用いた検証

8週齢のBalb/c雌マウスに、AIN93Gに重量の0.1%のβ-カロテンを未添加もしくは添加した餌(普通餌もしくはβ-カロテン餌)を4週間摂取させた後、交配した。妊娠期間中も同様の餌で飼育し、分娩後2、9、16日目の母乳を採取した。普通餌もしくはβ-カロテン餌摂取母獣の母乳を2週間摂取した仔獣に、接触皮膚炎モデルを適用し、仔獣のアレルギー反応に対する影響を調べた。具体的には、生後2週間の仔獣の皮膚にDNFBを塗布して感作し(Day0)、感作5日後に耳介にDNFBを塗布して抗原に暴露し(Day5)、暴露2日後に耳介の厚さを測定することでアレルギー症状を評価した(Day7)。

### 4. 研究成果

#### (1) 母乳中核酸成分の解析結果

乳児の月齢で0か月、1か月、3か月時点で採取した母乳中の核酸成分について、1歳の時点までにアレルギーを発症した乳児が飲んでた母乳(アレルギー群;各時点n=9)と、アレルギーを発症しなかった乳児の飲んでた母乳(健常群;各時点n=10)について比較した。その結果、先行研究で測定した2555種の核酸成分のうち9種がアレルギー群に比べて健常群の母乳中に多く含まれることが見出された。いずれも1か月の時点で有意に差が見られた。

次に、母親の栄養素摂取量と母乳中核酸成分について相関解析を行った。健常群の母乳で多く含まれることが分かった9種の核酸成分のうちの4種について、β-カロテンの摂取量との間に正の相関が見られることが判明した。

#### (2) 母親のβ-カロテン摂取と母乳哺育を介した仔獣接触性皮膚炎の抑制

ヒトのデータより、アレルギー群と比較して健常群の母乳中に有意に多く含まれる核酸成分が存在すること、母親のβ-カロテン摂取量と母乳中の当該核酸成分量に正の相関が見られたことから、母親のβ-カロテン摂取量増加 母乳中抗アレルギー核酸成分増加 仔獣のアレルギー症状抑制という仮説を立て、動物実験で検証した。β-カロテン餌を摂取させた母獣の母乳哺育で育った仔獣と普通餌の仔獣に、接触皮膚炎モデルを用いてアレルギー症状である耳介の腫れ

を比較したところ、 $\beta$ -カロテン仔獣において有意に腫れが抑制されていた。

本研究より、母親の食生活改善を介した乳児のアレルギー予防法として応用できる可能性が示唆された。今後は、本研究から得られたデータを基盤として、母乳中核酸成分の関与について検体数を増やして解析するとともに、マウス実験を継続していくことで「食餌性  $\beta$ -カロテン 母乳中核酸 乳幼児アレルギー発症の予防」へと繋がるカスケード反応のメカニズムを解明出来ると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 So-ichiro Hirata, Takahiro Nagatake, Kento Sawane, Koji Hosomi, Tetsuya Honda, Sachiko Ono, Noriko Shibuya, Emiko Saito, Jun Adachi, Yuichi Abe, Junko Isoyama, Hidehiko Suzuki, Ayu Matsunaga, Takeshi Tomonaga, Hiroshi Kiyono, Kenji Kabashima, Makoto Arita, Jun Kunisawa	4. 巻 0
2. 論文標題 Maternal 3 docosapentaenoic acid inhibits infant allergic dermatitis through TRAIL-expressing plasmacytoid dendritic cells in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 松永 安由, 松本 (高木) 来海 (co-first author), 山下 舞亜, 森 (木津) 久美子, 廣瀬 潤子, 冠木 敏秀, 酒井 史彦, 成田 宏史	4. 巻 72(3)
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本栄養・食糧学会誌	6. 最初と最後の頁 105-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.4327/jsnfs.72.105">https://doi.org/10.4327/jsnfs.72.105</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 松永 安由, 國澤 純	4. 巻 15
2. 論文標題 食と腸内細菌叢から考える健康社会の近未来	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 会誌食文化研究	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 松永 安由, 國澤 純	4. 巻 61(4)
2. 論文標題 機能性食品開発に向けた腸内環境システムの理解と応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 食品と科学	6. 最初と最後の頁 14-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永 安由, 國澤 純	4. 巻 53(10)
2. 論文標題 健康長寿の実現を目指した腸内環境の理解と将来展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 食品と開発	6. 最初と最後の頁 8-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永 安由, 國澤 純	4. 巻 25(2)
2. 論文標題 アレルギー疾患における腸内環境の影響と健康科学への展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 職業・環境アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 廣瀬 潤子, 松永 安由, 森(木津)久美子, 成田 宏史	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 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?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 51-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----