

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 6 月 6 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
研究期間： 2007 年～2008 年
課題番号： 19580153
研究課題名 (和文)
 母乳哺育による経口免疫寛容の誘導
研究課題名 (英文)
 Induction of Oral Tolerance by Breastfeeding
研究代表者
成田 宏史
京都女子大学・家政学部・教授
30155999

研究成果の概要：

動物実験により、母親が食べたタンパク質に対する経口免疫寛容が、その母乳を飲んでいる乳児に誘導されたことから、母乳哺育により経口免疫寛容が導入されることを証明した。従って、母乳が食物アレルギーに対する飲むワクチンとしての生理機能を持っていることが明らかとなった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
平成 20 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野： 農学

科研費の分科・細目： 農芸化学・食品科学

キーワード： 食物アレルギー、母乳哺育、分泌型 IgA、免疫複合体

1. 研究開始当初の背景

現在では三人に一人、すなわち一家に一人は何らかのアレルギー疾患を持つと言われており。なかでも幼児食物アレルギーは、生命の維持・成長に不可欠な食品を原因とするこ

と、一旦感作が成立するとアレルギーマーチと言われるように他のアレルゲンや気管支喘息などへの移行が起こることも併せて、一層深刻な問題となっている。更に、離乳食を始めていない幼児にすでに卵白たんぱく質に対

する IgE が高く、アトピー性皮膚炎を発症する可能性があることから、経母乳感作の可能性も示唆されている。従って、妊娠中も含めて乳幼児期の特定期間、母子ともが上手に食することが、多くのアレルギーを軽減あるいは予防する為の重要課題と考えられる。

これに対して申請者はまず、「ヒト母乳中で主要食物アレルギー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、「授乳を介した離乳あるいは経口免疫寛容」なる母乳の新たな生理的機能の可能性を提唱した。さらに母乳中にはオボムコイドだけでなく母親の食べた食物たんぱく質が分泌型 IgA との免疫複合体として存在している事、まれに遊離の食物アレルギーを含んでいる母乳が存在する事食物摂取により特異的 IgA が誘導される事などを明らかにしてきた。一方、Harvard 大学の Mantis らは、腸管 M 細胞は IgA 受容体を発現しており、IgA 免疫複合体を積極的に取り込んで経口免疫寛容を成立させる機構があると報告している。これらの結果から申請者は、「母乳にはアレルギー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飲むワクチンである」という独創的な仮説の提唱に至った。

2. 研究の目的

本研究はかかる情勢・成果に立脚して、動物実験により「母乳は食物アレルギー予防の飲むワクチンである」という仮説を立証し、日入野新たな生理機能を明らかにすることを目的として計画した。

3. 研究の方法

(1) ラット母乳中における食物たんぱく質 (アレルギー) ・分泌型 IgA 免疫複合体の存在：食餌中のたんぱく質が卵白由来のみの E 群、牛乳由来のみの M 群に分けて SD ラットを飼育し、これらを妊娠・出産させ、各々の母乳中の食餌たんぱく質 (オボアルブミン、オボムコイド、カゼイン、 β -ラクトグロブリン)、それらに特異的な sIgA およびそれらの免疫複合体を定量する。免疫複合体の存在は HPLC による解析によっても確認する。ラットを使うのは、予備実験においてマウスでは安定して十分量の母乳採取ができなかったためである。

(2) 母乳哺育による経口免疫寛容の誘導

(ラット)：方法 1 と同様にして生まれた仔ラットを、3 週間母親と同居させて母乳哺育した後に、フロイント完全アジュバンドを用いて卵白あるいは牛乳たんぱく質で免疫する以降は離乳させて大豆たんぱく質食で 2 週間飼育し、血液中の食餌たんぱく特異的 IgG を測定する。母親の餌に含まれているたんぱく質に対する特異的 IgG 産生に抑制がかかっていたら、母乳哺育により経口免疫寛容が成立したことが証明できる。

(3) 母乳哺育による経口免疫寛容の誘導

(マウス)：方法 2 と同様の実験を Balb/c マウスで行う。さらに、アジュバンドを Alum に変え、IgE を定量することによって母乳哺育による経口免疫寛容の成立を確認する。

4. 研究成果

(1) E 群、M 群の母乳中に各々の食餌タンパク質と IgA との免疫複合体が検出された。

(2) M 群の母乳のみで育った 3 週齢のラットに卵白タンパク質を免疫した場合には、オ

ボムコイドに対する IgG が産生されるのに対し、牛乳タンパク質を免疫した場合には、カゼインに対する IgG 産生の抑制が見られた。一方、E 群の母乳のみで育った 3 週齢のラットに卵白及び牛乳タンパク質を同時に免疫したところ、カゼインに対する IgG は産生されたが、オボムコイドに対する IgG 産生には抑制が見られた。さらに、この E 群母乳でみられた経口免疫寛容は、離乳後卵白餌を与えなければ解除される可逆的なものであった。

(3) 同様の結果はマウス IgE でも見られた。

(4) 母乳は食物アレルゲンに対する経口免疫寛容成立のワクチンとして機能しており、母乳哺育がすでに離乳食の開始である可能性が示唆された。母乳哺育の利点に関してはこれまでも免疫学的のみならず栄養学的、精神的に数多くの報告があるが、食物アレルギーの予防に積極的に関与していることを示した意義は大きいと考える。さらに、本結果は母乳哺育の推進に役立つことはもちろん、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・予防にも寄与すると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 廣瀬潤子、成田宏史ら「母親の食生活と母乳のにおい」日本母乳哺育学会雑誌、2、84 - 92 (2008) 査読有
- ② 「日本人母乳栄養児 (0 - 5 カ月) の哺乳量」廣瀬潤子、成田宏史ら、「日本人母乳栄養児 (0 - 5 カ月) の哺乳量」日本母乳哺育学会雑誌、2、23 - 28 (2008) 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- ① Hiroshi Narita et al “*Lactobacillus gasseri* GCL1355 Elevates Antigen-specific IgA and Antigen-IgA Immune Complex in Breast Milk of Mice” The Fifth Asian Conference of Lactic Acid Bacteria: Microbes in Disease Prevention & Treatment, 2009. 7. 1-3, Singapore
- ② Hiroshi Narita et al “Induction of oral tolerance by breastfeeding” World Allergy Congress, 2007. 12. 5, Bangkok, Thailand
- ③ Hiroshi Narita et al “Food allergens exist as immune complexes with specific sIgAs in breast milk and saliva” International Congress of Mucosal Immunology, 2007, 7. 11, Tokyo, Japan

[図書] (計 2 件)

- ① 成田宏史「食物アレルギーの治療と管理」第 III 章 7. 母乳哺育と食物アレルギー、診断と治療社、218 - 224 (2008)
- ② 廣瀬潤子、木津久美子、成田宏史「経口摂取したタンパク質の腸管吸収の機構と生物学的合目的性」化学と生物、45、230-232 (2007)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 「小動物用採血管及びそれを用いてなる小動物用採血装置」
発明者: 成田宏史ら
権利者: 森永製菓

種類：特許権

番号：特開 2007-209478

国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田 宏史 (NARITA HIROSHI)

京都女子大学・家政学部・教授

3 0 1 5 5 9 9 9

(2) 研究分担者： なし

(3) 連携研究者： なし