

機関番号：14501

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790769

研究課題名 (和文) 母親の免疫状態が子供の気管支喘息発症に与える影響

研究課題名 (英文) The effect of maternal immunity on the onset of infant asthma.

研究代表者

小林 和幸 (KOBAYASHI KAZUYUKI)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：50403275

研究成果の概要 (和文)：

妊娠中の喘息マウスの母親から生まれた仔マウスは、血清中の抗原特異的 IgE の発現、喘息の感受性が抑制されていた。母親由来の抗原特異的 IgG が仔マウスのアレルギー感受性に関与していることを想定し、授乳中の母親マウスに抗原特異的 IgG は静脈投与、仔マウスに経口投与したところ、いずれの群でも喘息の感受性は低下していた。同様の実験を FcRn 欠損マウスで行ったところ喘息の抑制反応は認められなかったことから、母親由来の抗原特異的 IgG が FcRn 依存性に新生児期のアレルギー気道炎症の発症を制御していることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：

By sensitizing mother before pregnancy and inducing allergic airway inflammation during pregnancy, serum OVA-specific IgE level and sensitivity for asthma was significantly reduced in wild-type offspring. It was assumed that maternal passive immunity by the transportation of antigen specific IgG may regulate allergic airway inflammation. The administration of antigen specific IgG into mother mice during lactating period reduced airway inflammation of offspring in wild type mice, but not in FcRn deficient mice. It is concluded that the transfer of maternal antigen-specific IgG regulates the development of allergic airway inflammation early in life in the FcRn-dependent manner.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：呼吸器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：母子垂直伝搬、免疫グロブリン、FcRn

## 1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は遺伝的な素因を基礎としているが、その上に後天的な諸因子が加わって発症すると考えられている。とりわけアトピー型喘息は小児期より発症し、遺伝性が強いと考えられている。小児の気管支喘息の発生

率は父親が気管支喘息である小児より、気管支喘息の母親を持つ小児の方が4倍以上の危険率で発症すると報告されており、胎児期・授乳期の母親の免疫状態が、その後の子どもの免疫発達に影響を与えているものと推測される。しかしながら、そのアレルギー免疫

の遺伝性に対する分子生物学的解析は十分に進んでいない。

胎児の遺伝子の半分が父親に由来していることから、ある意味、胎児は母親にとって異物と認識される。このため、胎盤では Th1 型の細胞性免疫を抑えることで胎児を免疫学的障害から防御する機構が存在する。すなわち、その後生まれてきた子どもは、液性免疫型中心の Th2 型優位の状態で誕生し、外来異物や腸内細菌叢などの刺激によって Th1 の免疫機構が発達していくことで、Th1 優位の免疫を獲得すると考えられている。この液性免疫の免疫機構において重要な役割を担う免疫グロブリンについては、アトピー型気管支喘息の患者では IgE の増多が見られ、抗原特異的な IgE と抗原との結合により惹起される I 型アレルギー反応が認められる。しかしながら、IgE は胎盤通過性を持たないため、母親からの直接的な IgE の享受は不可能である。一方、IgG 型の免疫グロブリンは胎児期に胎盤を介して母親から胎児に直接輸送され、新生児期の生体防御に関与していることは周知の事実である。そこで、我々は気管支喘息の遺伝機構として、抗原特異的 IgG の関与を推測した。特に IgG の輸送、生存延長に関与する Fc 受容体である FcRn 受容体に着目して、乳児期の喘息発症について研究を行う。

## 2. 研究の目的

研究目的は、母親からの FcRn による抗原特異的 IgG 輸送が、胎児・乳児期の免疫機能の発達にどのように影響をするかについて、FcRn 欠損マウスを用いて検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 外因性 IgG の動態解析を行うため、IgG を静脈内、気道内に投与し、経時的に血中と肺胞洗浄液(BAL)中の IgG 濃度を測定。

(2) FcRn 欠損マウスと野生型マウスに喘息を誘導した際の表現型 (BALF 好酸球浸潤、病理組織、気道過敏性) の違いを評価

(3) 喘息を誘導した母親マウスから生まれた仔マウスの同種抗原(OVA)に対するアレルギー感受性を評価

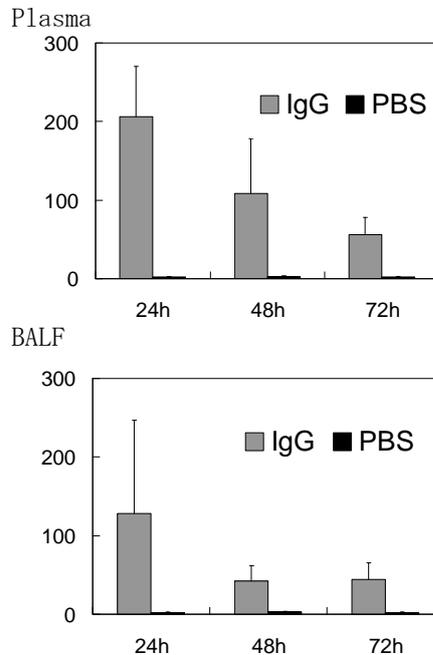
(4) 妊娠期の母親マウスに外因性に抗原特異的 IgG を投与した際の仔マウスのアレルギー感受性を評価

(5) 授乳期の仔マウスに経口で抗原特異的 IgG を投与した際のアレルギー感受性の評価

## 4. 研究成果

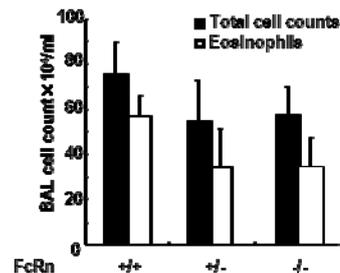
(1) 外因性 IgG の薬物動態

野生型マウスと FcRn 欠損マウスに IgG を 1000mg 静脈投与した際の血清と BALF 中の IgG 濃度はグラフの如く、72 時間目まで観察できたが、同様の実験を FcRn 欠損マウスに行ったところ、24 時間後の BALF で ELISA の感度以下まで低下を認めた。このことから気道においても FcRn が IgG 輸送や生存延長に関与することが示された。



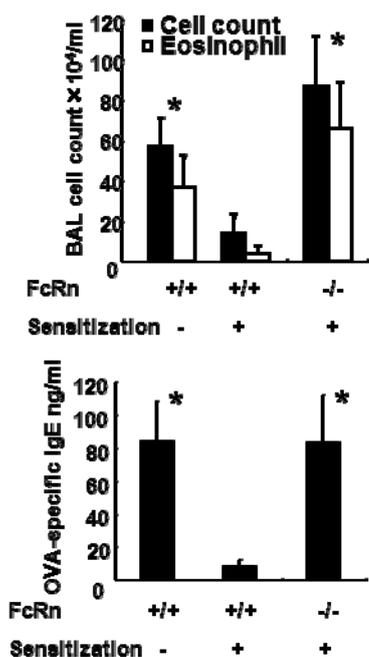
(2) 野生型と FcRn 欠損マウスの喘息表現型と同モデルもウスへの IgG 投与効果

野生型と FcRn 欠損マウスに喘息誘導を行ったが、表現型に差はなかった。



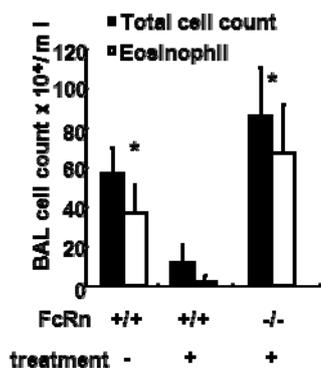
(3) 喘息の母親マウスから生まれた仔マウスの同種抗原に対するアレルギー感受性

喘息モデルマウスから生まれた仔マウスは同種抗原に対するアレルギー感受性が低下していた。しかし、FcRn 欠損マウスから生まれた仔マウスの感受性は野生型と差を認めなかった。



(4)(5) 妊娠期の母親マウス、授乳期の仔マウスに外因性に抗原特異的 IgG を投与した際の仔マウスのアレルギー感受性。

いずれの実験系においても、抗原特異的 IgG 投与群では、仔マウスのアレルギー感受性低下が確認された。同様の実験を FcRn 欠損マウスで行ったが、仔マウスの喘息抑制効果は認められなかった。



以上の結果より、母親由来の抗原特異的 IgG が胎盤、仔マウスの消化管を介して垂直伝播し、仔マウスのアレルギー発症を抑制していると考えられた。

## 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 3 件)

①

The inhibitory effects of intravenous administration of rabbit immunoglobulin G on airway inflammation are dependent upon Fcγ receptor IIb on CD11c(+) dendritic cells in a murine model.

Yamamoto M, Kobayashi K, Ishikawa Y, Nakata K, Funada Y, Kotani Y, Masuda A, Takai T, Azuma T, Yoshida M, Nishimura Y.

Clin Exp Immunol. 2010 Nov;162(2):315-24 査読あり。

②

The transfer of maternal antigen-specific IgG regulates the development of allergic airway inflammation early in life in an FcRn-dependent manner.

Nakata K, Kobayashi K, Ishikawa Y, Yamamoto M, Funada Y, Kotani Y, Blumberg RS, Karasuyama H, Yoshida M, Nishimura Y.

Biochem Biophys Res Commun. 2010 Apr 30;395(2):238-43.

査読あり

③

アレルギー性気道炎症における IgG と Fc 受容体を介したはたらき

山本正嗣, 小林和幸, 西村善博

臨床免疫・アレルギー科 54 巻 5 号 2010 年 Page583-587

査読なし。

[学会発表] (計 2 件)

①中田恭介, 小林和幸, 石川結美子, 他  
アレルギー性気道炎症における FcRn の役割  
第 50 回日本呼吸器学会学術講演会  
2010 年 4 月 24 日  
京都国際会議場

②K.Nakata, K.Kobayashi, et. al.

The role of FcRn in the allergic airway inflammation

ERS2009

2009 年 9 月 12~16 日

ウィーン

[図書] (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 和幸 (KOBAYASHI KAZUYUKI)  
神戸大学・医学研究科・助教  
研究者番号：50403275

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし