

妊娠・授乳期における母親の摂取食物が子供の 食物アレルギー発症に与える影響

Transfer of food antigens via breast milk of allergic
mother prevents offspring from developing allergic
symptoms in mouse food allergy model.

* 山本武・門脇真

妊娠・出産・育児時期の食生活は、母体のみならず胎児・乳児に多大な影響を与える。食物アレルギー性疾患に対しても、経胎盤や経母乳による初期抗原暴露の影響が報告されているが、その影響に一定の見解が得られていない。そこで本研究では、食物アレルギー性下痢症状を発症する病態モデルマウスを用い、母マウスのアレルギー性因子と授乳期の原因食物抗原（鶏卵アルブミン：OVA）の摂取が仔マウスの食物アレルギー発症に与える影響について検討を行った。

授乳期の母マウスの OVA 摂取は、仔マウスの食物アレルギー発症率を有意に抑制した。また、母マウスに対し OVA 全身感作を行うことにより、仔マウスの食物アレルギー発症率はさらに抑制された。

授乳期における母親の食物抗原摂取が乳児の食物アレルギー発症に抑制的な影響を与えたことから、母乳栄養により経口免疫寛容が誘導可能であり食物アレルギー予防の可能性が示唆された。

The relationship between breastfeeding and food allergy is not clear. In addition, it is still controversial whether the offspring from allergic mothers also develop allergic disease. Therefore, We examined whether the maternal exposure to food antigens during lactation and the maternal allergic status would affect the development of food allergy in offspring. OVA-sensitized (allergic) BALB/c female mice were exposed to OVA during lactation. After weaning, OVA-induced allergic diarrhea was developed in their offspring using the food allergy model. Almost all control offspring developed allergic diarrhea. Meanwhile, approximately half of offspring breastfed by OVA-exposed non-allergic mothers during lactation exhibited allergic symptoms. Furthermore, the incidence of allergic diarrhea markedly was reduced in offspring breastfed by OVA-exposed allergic mothers during lactation. Meager amount of OVA was detected in breast milk from OVA-exposed mothers during lactation. In addition, breast milk from allergic mothers contained some amounts of OVA-specific IgG1. Our results suggest that oral tolerance induced by breast milk-mediated transfer of food antigens with their specific immunoglobulin to offspring leads to antigen-specific protection from food allergy.

Key words: Breast milk, Food allergy, Oral tolerance

*Takeshi Yamamoto, Makoto Kadowaki

富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野

Division of Gastrointestinal Pathophysiology, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

1. 背景

アレルギー疾患の発症の原因には遺伝的要因と環境要因が存在し、これらが複雑に組み合わさり発症するが、近年、先進国を中心にアレルギー疾患が増加した原因として遺伝的要因の変化は考えにくく、むしろ後天的な環境要因による影響が指摘されている。環境要因の一つとして食事が挙げられる。母乳は乳児にとって優れた栄養源である。母乳は、多量のIgA やオリゴ糖や糖蛋白質、糖脂質などの糖類など多種多様なものを含み、また人工乳と比較し蛋白質含量が少ない等の影響により、乳児にとって栄養学的、精神医学的、免疫学的、代謝・内分泌学的に多くのメリットがあると考えられている。

以前より、アレルギー疾患と母乳栄養についての疫学調査が行われている。しかし、母乳栄養による子供のアレルギーの発症については、相対する報告があり未だ一定の結論は出ていない。また、母乳中には非常にバランスよく必要な栄養素が含

まれているが、その他にも母親が摂取した食物由来のタンパク質も微量ながら存在していることが報告されている。この母乳中に分泌される食物抗原は子供に食物アレルギーを発症させるのに十分な濃度であるため、母乳栄養を行っている親の食事制限の有効性についても議論が行われている。

従って、現時点では母乳栄養は非常に多くの利点があるため推奨されているが、子供の食物アレルギー発症に対する母乳栄養の予防効果、授乳期の母親の食事制限の有効性については、科学的根拠が十分ではない。

そこで本研究では、母親の摂取食物が子供の食物アレルギー発症に与える影響、特に、経母乳による影響を検討することを目的とし、ヒトに類似し実際に症状を発症する食物アレルギー病態モデルマウス [1, 2] を用い、母マウスによる授乳期での原因食物抗原(鶏卵:OVA) の摂取が仔マウスの鶏卵アレルギーの発症に与える影響について検討を行った。

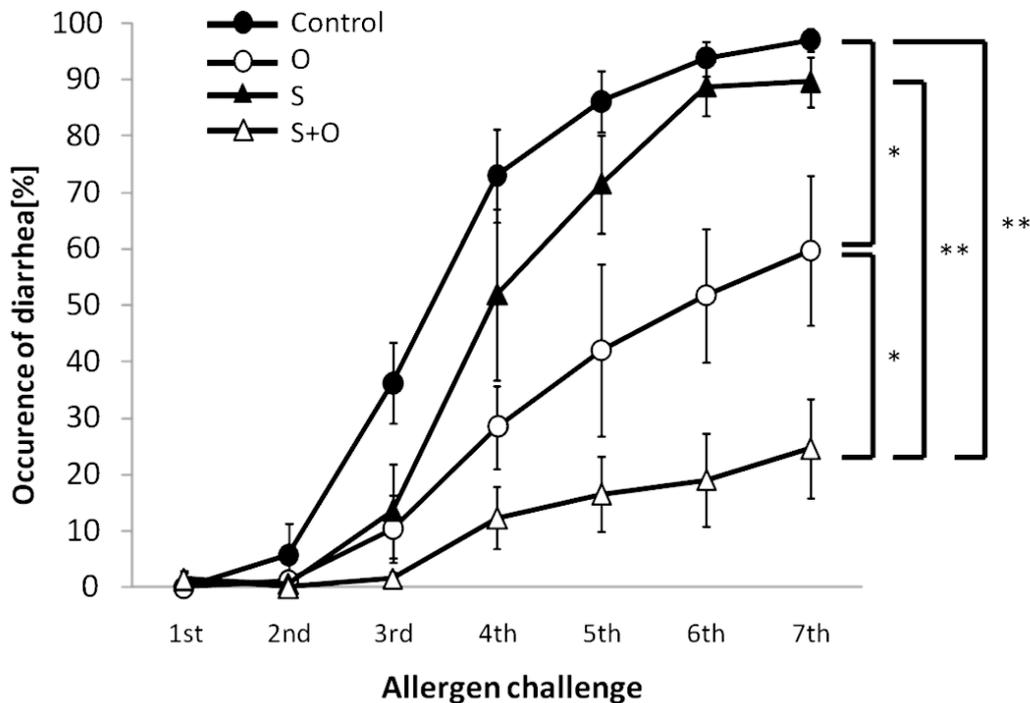


図 1. アレルギー性下痢症状抑制効果

各群のアレルギー性下痢症状を評価した。OVA 経口投与 7 回目における Control 群 (●) の下痢発症率 (97 ± 1.9%) と比較して、O 群 (○) の下痢発症率は有意に抑制された (60 ± 13%)。S 群 (▲) に抑制効果はみられなかったが (90 ± 4.4%)、S+O 群 (△) のアレルギー性下痢症状は強く抑制された (25 ± 8.8%)。*p<0.05, ** p<0.01, (total n = 62-181)

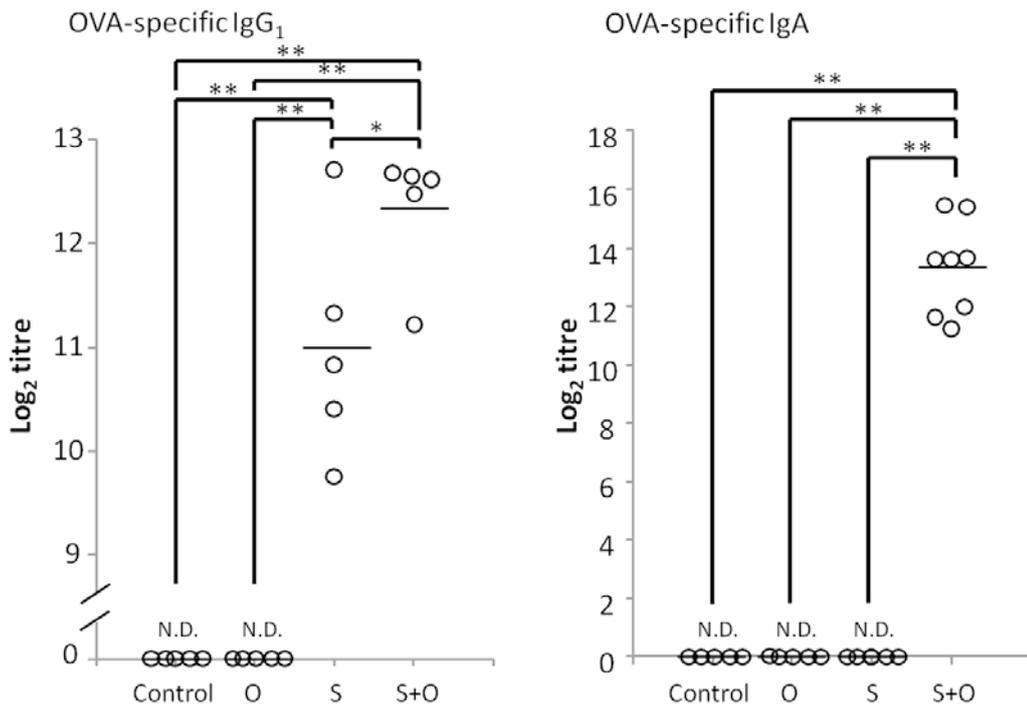


図2. 母乳中における OVA 特異的免疫グロブリン抗体価

母乳中 OVA 特異的 IgA および IgG1 抗体価の定量をサンドイッチ ELISA 法により行った。S 群の母乳中からは OVA 特異的 IgG1 のみが検出された。また、S+O 群の母乳中からは OVA 特異的 IgG1 および IgA が検出された。C 群および O 群では、ともに検出限界以下であった。N.D.= Not detectable, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ($n = 5-9$)

2. 材料と方法

母マウスに対する OVA の全身感作および授乳期の OVA 自由飲水の有無により 4 群を作製した。全身感作は交配前後 7 日に OVA 50 μ g とアジュバントである水酸化アルミニウムゲル (Alum) 1.3mg の混合物の腹腔内投与により行った。授乳期の OVA 摂取は出産直後から 2 週間行い、1%OVA 水を給水瓶より自由飲水させた。離乳後、仔マウスに対し、食物アレルギーの誘導を行った。OVA 50 μ g と Alum 1.3mg の混合物で 2 週間おきに 2 回全身感作を行い、さらにその 2 週間後より OVA 50mg の経口投与を 1 日おきに 7 回行った。各経口投与の 1 時間後に消化器症状の発症の有無を評価した。

3. 結果と考察

母マウスからの母乳成分が仔マウスの食物アレルギーの発症に与える影響を検討するために、母

マウスに OVA の全身感作および授乳期の OVA 自由飲水を行い、その仔マウスに食物アレルギーを誘導した (図 1)。また、母マウスのアレルギー素因の影響を検討するために OVA 感作を行った。

母マウスに OVA の全身感作をせず、授乳期の OVA 摂取も行わなかった群の仔マウスは、OVA の経口投与により食物アレルギー性消化器症状を発症し、7 回目にはほぼすべての仔マウスが発症した (Control 群: $97 \pm 1.9\%$)。これに対し、母マウスが授乳期に OVA を摂取した群の仔マウス (O 群) のアレルギー性下痢症状の発症率は $60 \pm 13\%$ であり、Control 群と比較して有意に抑制された ($p < 0.05$)。また、母マウスが授乳期に OVA を摂取することによる仔マウスのアレルギー性下痢症状の発症率は、母マウスに OVA の全身感作を行うことによりさらに減少した ((S+O 群: $25 \pm 8.8\%$, $p < 0.05$)。一方、母マウスに OVA の全身感作だけを行った群の仔マウス (S 群) ではア

アレルギー性下痢症状に対する抑制効果はみられなかった (90 ± 4.4%)。

授乳期に母マウスに OVA を摂取させることにより、仔マウスにおける食物アレルギー発症が抑制されたことから、母親による食物抗原が子供の食物アレルギー予防に役立つことが示唆された。また、授乳期の母マウスに OVA を摂取させることにより、母乳中に OVA が分泌されることも明らかにしており (data not shown)、母乳中の食物抗原により食物アレルギーが抑制可能であることが示唆された。また、母親に OVA の全身感作を行うことにより、食物アレルギー発症率がさらに抑制されたことから、何らかのアレルギー性因子も抑制性の影響を示すことが示唆された。

食物アレルギー発症率を抑制した因子の検討として、母乳中 OVA 特異的 IgA および IgG1 抗体価に与える影響を検討した (図 2)。Control 群および O 群からは OVA 特異的 IgG1 は検出されなかったが、母マウスに OVA の全身感作を行った S 群および S+O 群の母乳中には C 群と比較して OVA 特異的 IgG1 が検出され ($p < 0.01$)、S+O 群の母乳中 OVA 特異的 IgG1 抗体価 S 群と比較し有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、OVA 特異的 IgA は、OVA の全身感作に加え、授乳期に OVA を摂取した S+O 群の母乳中だけで検出され ($p < 0.01$)、Control 群、O 群および S 群の母乳中の OVA 特異的 IgA 抗体価は検出限界以下であった。

抗原-IgA 免疫複合体は、腸管 M 細胞上の IgA 受容体を介してトランスサイトーシスにより効率的に免疫複合体として体内に取り込まれることが報告されている [3]。また、腸管に発現する IgG の受容体である Neonatal Fc receptor for IgG (FcRn) により、母乳中の IgG や抗原-IgG 免疫複合体の吸収が効率的に行われることが報告されている [4]。我々は、仔マウスの血漿中に OVA 特異的 IgG1 が移行することを明らかにしており、母乳中の OVA 特異的 IgG1 との免疫複合体形成により FcRn を介し、OVA が仔マウスに効率よく吸収されたことが示唆された。

以上から、母乳中の食物抗原は子供の食物アレ

ルギーの発症を抑制し、この効果はイムノグロブリンとの免疫複合体形成により吸収効率が上昇することにより増強されることが示唆された。従って、母乳中成分は、経口免疫寛容の誘導に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

本試験の詳細は、Clinical and Developmental Immunology 誌の特別号 Tolerance and Inflammation at the Gut Mucosa にて掲載された。

[文献]

1. Yamamoto T, Fujiwara K, Yoshida M, et al.: Therapeutic Effect of Kakkonto in a Mouse Model of Food Allergy with Gastrointestinal Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008 ;148 :175-185.
2. Kweon MN, Yamamoto M, Kajiki M, Takahashi I, Kiyono H.: Systemically derived large intestinal CD4⁺ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J Clin Invest.* 2000 ; 106 : 199-206.
3. Mantis NJ, Cheung MC, Chintalacharuvu KR, Rey J, Corthésy B, Neutra MR.: Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor. *J Immunol.* 2002 ; 169 : 1844-1851.
4. Yoshida M, Claypool SM, Wagner JS, et al.: Human neonatal Fc receptor mediates transport of IgG into luminal secretions for delivery of antigens to mucosal dendritic cells. *Immunity.* 2004 ; 20 : 769-783.