

シンポジウム 3

食品タンパク質の吸収と母乳への移行

成田宏史

京都女子大学家政学部食物栄養学科

TEL/FAX: 075-531-7154

Mail: narita@kyoto-wu.ac.jp

母乳は哺乳類にとって唯一の本来的な食物であり、母乳哺育は栄養学的、免疫学的、さらには精神的にも優れた方法と考えられる。一方、不幸にも母乳を介したアレルギー感作を示す報告もあり、母乳哺育の大きな問題となっている。例えば、まだ離乳食を食べていない母乳栄養児にアレルギー症状が現れ、母親が卵摂取をやめるとその症状が消え、摂取の再開によって再び症状が観察されるようになる事がある。このため母乳中の食物アレルギーの定量がなされてきた。しかし、これまでに母乳中のアレルギーの正確な濃度、実体、移行のメカニズム、アレルギーの濃度と乳児のアレルギーとの関連などに関して明確な結論は得られていない。最近我々は、食物アレルギーの原因物質として最も頻度が高いと言われている鶏卵卵白オボムコイド(OM)が、母乳中では特異的 IgA との免疫複合体として存在している事を明らかにした¹⁾。

母乳中の食物アレルギー

乳児が食物アレルギーと診断された37名の健康な母親の母乳中の OM を、ウサギポリクローナル抗体、OM の高次構造を認識するモノクローナル抗体あるいは糖鎖を認識するモノクローナル抗体を用いた3種類のサンドイッチ酵素抗体法(ELISA)によって定量した。定量値にばらつきはあったものの、37検体中12検体に OM が検出された。この結果は、OM がかなり高次構造を保ったまま、糖鎖も付いた状態で母乳中に存在していることを示している。

もっとも高い値を示した母乳をゲル濾過し、タンパク質溶出画分に対して OM の定量を行ったところ、母乳中の OM は遊離 OM の分子量(28kDa)の溶出位置には検出されず、それよりずっと前の画分にのみ溶出され、高分子化している事が明らかとなった。高分子化した OM の推定分子量は約 450kDa であり、分泌型 IgA(約 390kDa)に2分子の OM が結合した分子量にほぼ一致した。そこで、固相に抗 OM 抗体、二次抗体に抗ヒト IgA あるいは分泌成分抗体を用いた免疫複合体に対するサンドイッチ ELISA で

解析を行ったところ、予想通り、免疫複合体は遊離 OM を定量した時と同様の溶出パターンを示した。一方、生卵摂取後オボアルブミンが血流中には一部免疫複合体として確認されたが、母乳中では単体であったという報告もある²⁾。我々は現在さらに母乳検体数を増やして解析を行い、アレルゲンやその由来する食物の種類・乳児のアレルギーの有無・授乳時期に関係なく、母乳中に食物アレルゲンが存在する場合は免疫複合体として存在していることを明らかにしてきている。

一般に IgA は腸管において大量に分泌され、微生物や食品抗原の進入を止める機能を担っている。消化・吸収機構が未熟でまだ自己の免疫機能が不完全な乳児においては、母乳に含まれる IgA がこの機能を果たしている。しかし、本研究で明らかとなったように、母乳中の食物抗原特異的 IgA はすでに抗原と複合体を形成している。従って、免疫複合体であること自体に特殊な意味があるとは考えられないだろうか。この現象のメカニズム、生理的意味の解明には、腸管におけるタンパク質の吸収機構について知ることが重要であろう。

腸管におけるタンパク質の吸収

経口摂取されたタンパク質のほとんどは、ペプチドやアミノ酸まで分解された後体内に吸収される。未消化の一部(0.1~2%、あるいは10万分の1とも言われている)はそのまま吸収されるが、栄養素の摂取という意味では重要ではなく、1980年代に至るまであまり注目されていなかった³⁾。しかしながら、免疫学の急速な進展に伴い、腸管が最大の免疫組織であり、腸管におけるタンパク質の吸収が「腸管免疫の初発段階である抗原の取り込み」という観点から捉えられることにより、一躍脚光を浴びるようになってきた^{4,5)}。

腸管免疫において中心的役割を演じているのは小腸絨毛の間にドーム状の構造体として観察されるパイエル板である。パイエル板の表面には密な微絨毛に覆われた吸収上皮細胞と、疎で不規則な細胞突起を有するM細胞(microfold cell)が存在している。M細胞は腸管腔側から活発に高分子(タンパク質、菌体)を取り込み、自らが抱き込むように接しているマクロファージやリンパ球に伝達する機能を担っている。伝達された高分子は、その後抗原として腸管特有の免疫システムを経て、特有の応答である分泌型 IgA 産生あるいは経口免疫寛容に至る。裏を返せば、抗原がM細胞を通過しなければ効果的かつ正常な腸管免疫反応が進行しないと考えられる。さらに現在では、IgA がM細胞に積極的に結合し取り込まれることにより、未熟な腸管免疫系の発達を促したり⁶⁾、効果的な抗原のプロセッシングが達成されることが明らかにされ⁷⁾、IgA で

覆ったリポソームを使って経直腸ワクチン効果を高めることも可能になっている⁸⁾。抗原の体内侵入を防ぐために分泌されるIgAが、抗原の体内への取り込みを促進すると言ふこのパラドクスは、まさに母乳における食物アレルギーのIgA複合体としての存在意義を暗示していないだろうか。

母親は自らがよく口にするタンパク質を、授乳を通じて低アレルギー化しつつ高抗原化し、乳児の腸管免疫系の発達やIgAへのクラススイッチあるいは経口免疫寛容の誘導へと導いているのかもしれない。今後、乳児の食物アレルギーとの関連に興味を持たれる。

参考文献

- 1) Hirose J, Ito S, Hirata N, Kido S, Kitabatake N, Narita H (2001) Occurrence of the major food allergen, ovomucoid, in human breast milk as an immune complex. *Biosci Biotechnol Biochem.* **65**, 1438~40
- 2) Kilshaw PJ, Cant AJ (1984) The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Archs Allergy appl Immun* **75**, 8-15
- 3) 村地 孝(1981)タンパク質分子の体内取り込みとその意義, 化学と生物, **19**, 37-43
- 4) Ogura PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR Eds. (1999) *Mucosal Immunology*, Academic Press
- 5) 清野 宏, 石川博通, 名倉 宏編 (2001) 腸膜免疫, 中山書店
- 6) Roy MJ, Varvayanis M (1987) Development of dome epithelium in gut-associated lymphoid tissues: Association of IgA with M cells. *Cell Tissue Res*, **248**, 645-651
- 7) Weltzin R, Michetti L-JP, Fields BN, Kraehenbuhl JP, Neutra MR (1989) Binding and transepithelial transport of immunoglobulins by intestinal M cells. *J Cell Biol*, **108**, 1673-1685
- 8) Zhou F, Kraehenbuhl JP, Neutra MR (1995) Mucosal IgA response to rectally administered antigen formulated in IgA-coated liposomes. *Vaccine* **13**, 637-44