
研究報文

ヒト外分泌液中の食品タンパク質特異的 IgA およびその免疫複合体

木津久美子, 廣瀬潤子*, 山口(村上)友貴絵, 木村彰宏**, 成田宏史

Food protein-specific IgAs and their immune complexes in human exocrine fluids

Kumiko Kizu, Junko Hirose*, Yukie Murakami-Yamaguchi,
Akihiro Kimura**, and Hiroshi Narita

We have revealed the occurrence of food proteins as immune complexes in human breast milk. In this report, we aimed to establish the generality of the fact in human exocrine fluids by analyzing food protein-specific IgAs and their immune complexes in human saliva and tear.

Food protein-specific IgAs and their immune complexes were able to be determined in human saliva and tear. The levels were high in order of nursing mothers, adults, and infants. There was no correlation between total IgA and specific IgAs. On the other hand, negative correlation between serum IgE and salivary IgA specific to egg white proteins was observed in infants with atopic eczema. Then, it was suggested that the degree of maturation of mucosal immunity in individual person could be monitored as the anti-allergic parameter by analyzing food protein-specific IgAs in saliva. Saliva can be easily prepared without pain and prick. Utility of saliva as a biological material for clinical diagnosis and physiological significance of the food protein-IgA immune complexes in exocrine fluids were proposed. (Received September 14, 2010)

I. 緒言

ヒトの生体は簡単に言えば管腔状であり、外側は皮膚、内側は粘膜面を介して外界に接している。その体表総面積の95%以上を粘膜面が占めており、その広さは約400㎡(120坪)にも及ぶとされる。我々は、「食べる」「飲む」「吸う」という生命維持に必要な生理行動に伴い、この広大な粘膜面を介して様々な異物を体内に取り込む。その中でも、腸管粘膜は全粘膜面の約80%を占めており、そこには自然免疫と獲得免疫からなる巧妙な生体防御機構が存在する¹⁾。

腸管の粘膜固有層には全身に存在する形質細胞の

約70~80%を占めるIgA産生細胞が存在しており、ホーミング現象によって遠隔の粘膜固有層や、乳腺、唾液腺、涙腺などの腺組織へも移行してIgAを産生する。IgAは全免疫グロブリン産生量の60%以上を占め、そのうち2/3以上、1日3,000mgにも及ぶ分泌型IgA (secretory IgA : sIgA) が粘膜表層に分泌され、体内に侵入する抗原や異物に対する最前線の感染防御に重要な役割を果たしている。IgAには血清型IgAとsIgAがあり、血清型IgAは単量体で、sIgAは血清型IgA二分子に糖タンパク質のJ鎖とsecretory component (SC) が結合している。循環系の免疫グロブリンの主役はIgGで、IgAは脇役に過ぎないが、粘膜局所においてはその位置関係は逆転し、sIgAが主要な役割を担う²⁾。

これまでsIgAのほとんどが微生物やハウスダストに対するものであると報告され、食物抗原に対するものは注目されていなかったが、我々は、ヒト母

京都女子大学家政学部食物栄養学科食品学第一研究室

*滋賀県立大学人間文化学部生活栄養学科

**いたやどクリニック小児科

乳中に主要食物アレルゲンである卵白オボムコイドが特異的sIgAとの免疫複合体として存在していることを発見した³⁾。Corthésyらが、腸管M細胞に発現されたIgA受容体がIgA免疫複合体を積極的に取り込んで抗原特異的IgA産生を誘導すると報告していることから^{4,5)}、我々は、「母乳中のIgA免疫複合体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機能を提唱し、母乳哺育の重要性に言及してきた^{6,7,8,9)}。

本研究では、唾液および涙中の食物抗原特異的IgAおよびIgA免疫複合体を解析し、母乳のみならず外分泌液におけるこれらの存在の普遍性を確認した。また、唾液は、性、年齢に関係なく、無痛、無侵襲かつ連続的に容易に採取できる生体試料として注目されており、母乳と異なり研究対象を大きく広げることが可能になる。これらの唾液の利点を生かし、唾液中の食物抗原特異的IgAによる食物アレルギー評価系の確立を目指し解析を行った。

II. 試料および方法

1) 唾液および涙の採取および処理

唾液試料への食事残渣の混入を防ぐために、唾液採取は食後を避けて行うこととした。さらに、唾液採取前には研磨剤を付けずに約3分間、舌下も含めて出血しないように歯を磨いた後、水道水で十分うがいをした。うがい後は水道水によって唾液が薄まっているので、すぐに唾液採取を開始せずしばらく待ち、きれいに洗った手で脱脂綿を折りたたんで舌下に入れた。3分後、唾液を吸収した脱脂綿をきれいな手で取り出し、15mL遠心チューブに入れて直ちに凍結し、IgA測定まで-20℃で保存した。測定時に試料を緩慢解凍し15mL遠心チューブの蓋に脱脂綿をかませた状態で、10,000g×10分、4℃で遠心することにより唾液を回収し、沈殿した夾雑物を除いた上清を唾液試料とした。

涙採取は、目頭に0.5mLサンプリングチューブをあて、流れ出た涙を採取した。得られた涙は、10,000g×10分、4℃で遠心し、上清を涙試料とした。この際、ほとんど残渣は見られなかった。

以上の試料採取は、京都女子大学・京都女子大学短期大学部臨床研究倫理審査委員会の許可を得た上、協力者に研究の趣旨を説明し、十分な研究の理解と研究協力の同意を得て行った。

2) 試料中のIgAの測定(酵素免疫吸着測定法:

Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

唾液および涙試料中の総IgA、および食品タンパ

ク質・IgA免疫複合体をサンドイッチELISA、食品タンパク質特異的IgAを固相ELISAにより測定した。

2-1) 総IgAの測定

抗ヒトIgA(α)(Zymed Laboratories社製)をPBS(10mM NaPi, 0.15M NaCl, 0.02% NaN₃, pH 7.4)で5 μ g/mlに希釈し、その50 μ Lを37℃、1時間で96穴プレートに固相化後、これをPBSで3回洗浄し、1%BSA/PBSによりブロッキングした(37℃1時間、もしくは4℃一晚)。PBSで3回洗浄後、一次反応として唾液もしくは涙試料を37℃で1時間反応させ、続いて、トリス緩衝食塩溶液(Tris Buffer Saline:TBS, 10mM Tris-HCl Buffer, 0.15M NaCl, pH7.4)で1回、0.05%Tween20入りTBS(T-TBS)溶液で5回、TBSで1回洗浄後、0.1%BSA/T-TBS溶液で0.1 μ g/mlに希釈したアルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgA(α)(American Qualex Antibodies社製)50 μ L/wellを37℃で1時間反応させた。TBSで1回、T-TBS溶液で5回、TBSで1回洗浄した後、*p*-ニトロフェニルリン酸二ナトリウムを基質として反応させ、405nmにおける吸光度をマイクロプレートリーダー(Model 3550, Bio-Rad社製)を用いて測定した。この時、標準品にはヒトsIgA(Cappel, MP Biomedicals社製)を用い、一次反応時に0~200ng/mLの濃度で反応させ、得られた検量線を用いて試料中の濃度を求めた。

2-2) 食品タンパク質・IgA免疫複合体の測定

卵白タンパク質であるオボアルブミン(OVA)、オボムコイド(OM)、および牛乳タンパク質であるカゼインについてのIgA免疫複合体を測定した。すなわち、抗OVAポリクローナル抗体、もしくは抗OMポリクローナル抗体、もしくは抗カゼインポリクローナル抗体が固相化、ブロッキングされているELISAプレート(森永生科学研究所より供与)に試料を50 μ L供し、37℃で1時間反応させた。その後は、総IgAの測定と同様に行った。また、各IgA免疫複合体の標準品は市販品として存在しないため、検量線も総IgAと同じ条件で作製した。よって、本研究で示すIgA免疫複合体量はsIgA当量で示している。

2-3) 食品タンパク質特異的IgAの測定

OVA(京都大学 北畠研究室)、OM(第一化成)、もしくは α -カゼイン(SIGMA)をそれぞれ5 μ g/ml、50 μ L/wellで固相化し、1%BSA/PBSによりブロッキングした。その後は、IgA免疫複合体の測定と同様に行った。よって、本研究では特異的IgAもsIgA当量として示している。

3) 統計処理

統計学的な有意差を検定する際、母集団のデータが正規分布でない場合はマン・ホイットニ検定(両側検定)によって確認し、 $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。母集団のデータが正規分布に従っており、2群の分散が等しいと仮定できる場合はスチューデントの t 検定を、2群の分散が等しいと仮定できない場合はウェルチの t 検定を行った。ソフトは、4 Steps エクセル統計第 2 版(オーエムエス出版)付属エクセルアドインソフト Statcel2 を用いた。

III. 結果および考察

1. 外分泌液中における食品タンパク質・IgA 免疫複合体の存在

1) 唾液中の食品タンパク質・IgA 免疫複合体

平均年齢 22.6 ± 0.5 歳成人男女 12 名から、3 分おきに 5 回唾液採取を行い、OVA と IgA との免疫複合体 (OVA・IgA 免疫複合体) および OVA 特異的 IgA を測定し、両者の経時的濃度変化を見た。すると、OVA・IgA 免疫複合体と特異的 IgA の両者が測定でき、唾液中にも母乳同様に食品タンパク質特異的な IgA および IgA 免疫複合体が存在することが確認できた(図 1)。ここで測定された IgA 免疫複合体が口腔内に残った食事残渣の OVA と唾液中に分泌された OVA 特異的 IgA との免疫複合体の可能性も考えられるが、この場合、唾液の分泌と特異的 IgA による中和により OVA・IgA 免疫複合体は経時的に減少することが予想される。しかしながら、OVA・IgA 免疫複合体と OVA 特異的 IgA の比率はほぼ一定であったことから、OVA・IgA 免疫複合体は免疫複合体として唾液中に分泌されていると考えられた。唾

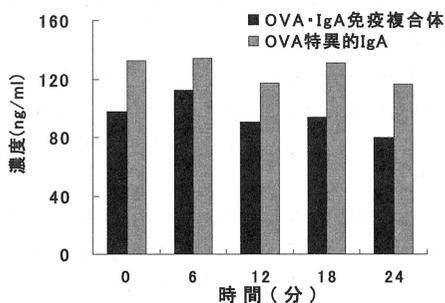


図 1 唾液中の IgA 免疫複合体および食品タンパク質特異的 IgA

成人男女 12 名から 3 分おきに 3 分ずつ唾液を採取し、唾液中の OVA・IgA 免疫複合体および OVA 特異的 IgA を測定した。グラフには代表的な 1 名の結果を示している。

液採取毎に歯磨き、およびうがいを行った場合でも同様の結果が得られたことから、免疫複合体がそのまま唾液中に分泌されているものと考えられる。また、以下に述べるように、OM や牛乳カゼインの免疫複合体も唾液中に確認された。

2) 涙中の食品タンパク質・IgA 免疫複合体

次に、平均年齢 22.6 ± 0.5 歳成人女性 14 名 (A~L) に協力を頂き、食後を避けた自由な時間に涙と唾液の同時採取を 1 週間に 3 回行った。個人の中でも、3 回の採取試料における検出レベルにばらつきの大きいものが多かったが、両外分泌液中にカゼイン・IgA 免疫複合体が同レベル(唾液 45.6 ± 37.3 ng/ml, 涙液 47.3 ± 43.5 ng/ml) で検出できた(図 2-1)。また、両外分泌液中の IgA 免疫複合体量は、総 IgA 量の約 1 万分の 1 であった(図 2-1, 2)。他の食品タンパク質・IgA 免疫複合体および特異的 IgA についても、同様の結果が得られた。以前、同時採取した唾液と母乳中の IgA 免疫複合体および特異的 IgA を解析したところ、唾液の方が母乳の約 10 倍高値を示し、母乳と唾液では両者の IgA 濃度に相関が見られた。しかし、唾液と涙液における食品タンパク質特異的 IgA 濃度には相関関係は見られなかった。

以上の結果より、食品タンパク質が涙中に存在し、これが IgA 免疫複合体を形成していることから、外分泌液中に IgA 免疫複合体が分泌されることは、個体、食品タンパク質、外分泌液の違いに依存しない普遍的事実であることが明らかとなった。食事後血中に食品タンパク質が検出されること¹⁰⁾や、外分泌液中に IgA が多く存在することは今までに報告されてきたが、母乳同様食品タンパク質が IgA との免疫複合体として唾液や涙中存在することは、世界初の発見である。また、両外分泌液の成人 1 日における分泌量が唾液約 1.5~2L、涙約 2~3mL であることを考えると、涙中に分泌される絶対量としての IgA 免疫複合体の分泌量は微々たるものだが、涙中の食品タンパク質・IgA 免疫複合体の存在は、食品タンパク質特異的 IgA 産生前駆細胞のホーミングに組織選択性が無いことを示唆している。

2. ライフステージによる唾液中の IgA および IgA 免疫複合体の濃度変化

次に、0~12 カ月(平均 5.4 ± 3.8 カ月齢)の健康な乳児 13 名、成人男女 12 名(平均 22.6 ± 0.5 歳)、授乳婦 16 名(平均 31.8 ± 3.8 歳)から唾液を採取し、OVA 特異的 IgA が及び OVA・IgA 免疫複合体を測定したところ、両者共に乳児より成人(特異的 IgA : p

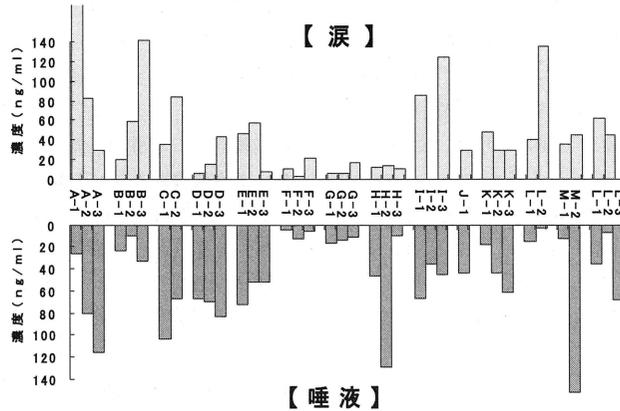


図 2-1

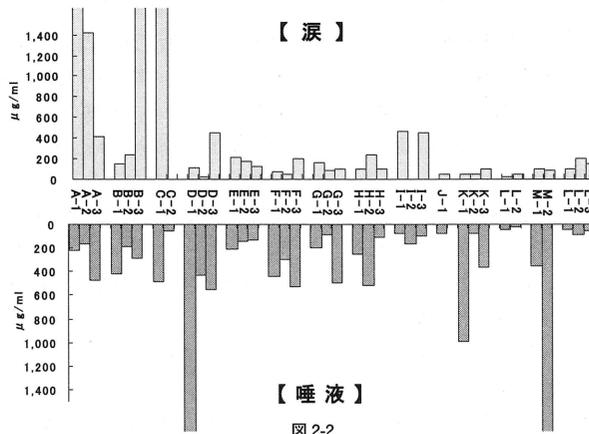


図 2-2

図 2 涙および唾液中の IgA 免疫複合体と総 IgA

成人女性 14 名から涙と唾液の同時採取をランダムに 1 週間に 3 回行い、両外分泌液中のカゼイン・IgA 免疫複合体 (図 2-1) および総 IgA を測定した (図 2-2)。

<0.01, 免疫複合体: $p < 0.01$), 成人より授乳婦 (特異的 IgA: $p < 0.05$, 免疫複合体: $p < 0.01$) で高値を示した (図 3)。乳児の唾液でも, IgA 免疫複合体と特異的 IgA の両者の存在が確認できたが, 検出レベルは約 50ng/ml 程度と成人に比べ低かったことから, 乳児期は成人のように安定した IgA 産生へ至るまでの過渡期的状態であることを示している。IgA 系の発達は, IgG, IgM 系に比べて遅いと言われ, 一般的に血清型 IgA 値が成人値に達するのは 15 歳以後であるとされる。血清型 IgA と sIgA の出現には解離が見られ, sIgA の成熟は血清型 IgA より早く, 生後約半年から 1 年後には成人レベルに達すると言われている²⁾。唾液中の OVA 特異的 IgA が 1 歳近い乳児においても成人レベルに至っているものがないのは, 特異的 IgA 産生が単なる腸管免疫系の成熟だけでなく, 母乳哺育時および離乳期からの各々

の抗原刺激により個々の特異的 IgA 産生が獲得されていくためだと考えられる。その上, 小児では IgA 系の発達の個人差が著しいと言われているため, この時期の唾液中の IgA をモニタリングすることにより, 粘膜免疫系の成熟の程度, 裏を返せば食物アレルギーになりやすいか否かの判定にも利用できるかもしれない。

一方, 唾液中の総 IgA は成人レベルに達するとその後は大きく変化しないが¹¹⁾, 妊娠後期や授乳中には有意に上昇することが報告されている¹²⁾。我々の結果においても, 図 3 に示すように成人男女より授乳婦において OVA 特異的 IgA およびその免疫複合体が高値を示した。したがって, 授乳婦では IgA 免疫複合体も分泌されやすい環境が整えられているように思われる。これは, 母親が自ら分泌する唾液中の IgA 免疫複合体によって, IgA 産生を亢進させる

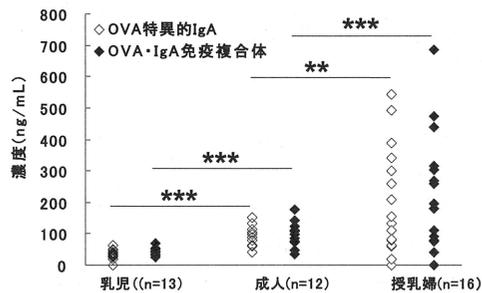


図 3 ライフステージによる IgA 濃度の変化

0 から 12 ヶ月齢の健康な乳児 (n=13)、平均年齢 23 歳成人男女 (n=12)、平均年齢 32 歳授乳婦 (n=16) の唾液中の OVA・IgA 免疫複合体と OVA 特異的 IgA を測定した。(** $p < 0.01$, *** $p < 0.05$)

ことにより、母乳中の IgA 免疫複合体の分泌量を増加させ、我が子の食物アレルギー予防を促進しているのかもしれない。しかしながら、妊娠期や授乳期における唾液中の IgA 濃度上昇のメカニズムはまだ分かっていない。

3. 唾液中の総 IgA および特異的 IgA, IgA 免疫複合体の相関および月内変化

免疫系に対する性ホルモンの影響は多数報告されている^{13) 14)}。基礎体温は通常高温相と低温相に分かれ、高温相ではプロゲステロンが、低温相ではエストロゲンが多く分泌される。一般的に、高エストロゲン環境下では Th2 細胞が活性化され、種々の IgA 産生サイトカインが産生されやすい状態にシフ

トするため、IgA 産生が亢進されると考えられる¹⁵⁾。しかし、Widerstrom らが月経周期期間 (月経期、卵泡期、黄体期) の IgA 産生変動について解析したが、統計学的に有意な差には到らなかった¹²⁾。そこで、高温期と低温期のある成人女性 2 名から 1 ヶ月間、毎朝起床直後に唾液を採取し、総 IgA 及び OM 特異的 IgA および OM・IgA 免疫複合体を測定した。唾液中の総 IgA 濃度の月内変動を見てみると、高温相 (黄体期) に総 IgA 産生が亢進する傾向があるように思われたが、やはり顕著な変動は見られなかった。また、OM 特異的 IgA および IgA 免疫複合体と月経周期には特定の関係は見られなかった。(図 4) さらに、総 IgA と特異的 IgA 及び IgA 免疫複合体にも相関関係は見られなかった。特異的 IgA はその名のとおり抗原特異的な刺激により B 細胞が活性化されて産生される。したがって、特異的 IgA 産生はホルモン制御よりも、抗原刺激による影響が大きいと考えられる。

4. 唾液中の IgA による食物アレルギーのモニタリングの可能性

腸管免疫系は、IgA 産生および経口免疫寛容を支配している。腸管免疫系が正常に機能するとき、IgA は産生され、IgE 産生は抑制されるといった逆相の抗体産生制御機構が働いている。従来、腸内の寄生虫に対して作られていた IgE が、衛生的な管理が徹底されるようになった現在において、その標的を食物や花粉、ハウスダストに向けてようになった。そして、この IgE 産生が暴走することにより、種々

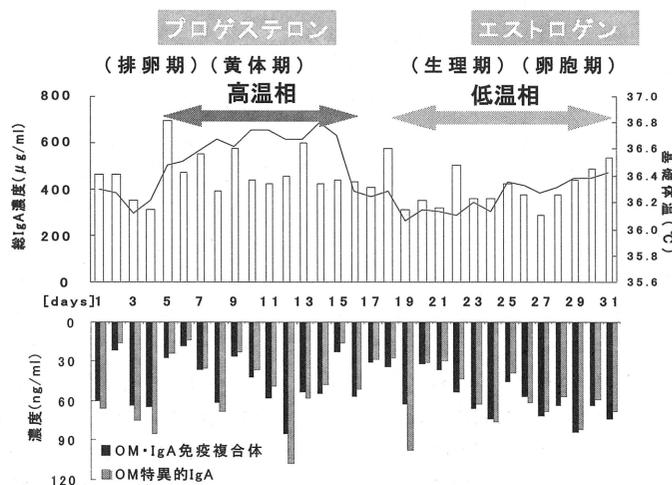


図 4 総 IgA および OM 特異的 IgA、IgA 免疫複合体の月内変動

20 歳代女性から 1 ヶ月間毎朝起床時に基礎体温を測ると同時に唾液を採取し、総 IgA および OM 特異的 IgA、OM・IgA 免疫複合体を測定した。

患児ID.	月齢 (ヶ月)	総IgE (U/mL)	卵白 (U/mL)	OM (U/mL)	湿疹症状
1	5	44	13.70	3.53	顔
2	6	10	1.11	0.06	顔
3	7	44	1.43	2.32	なし
4	10	307	48.10	15.60	なし
5	10	72	2.94	1.97	顔
6	11	37	8.62	3.93	足

表 1 卵白アレルギー患児の月齢および特異的 IgE 抗体価

アレルギー診断における特異的 IgE 判定基準値は、0.35 > 陰性、0.35-0.69 : 疑陽性、0.70 以上陽性とされている¹⁷⁾。

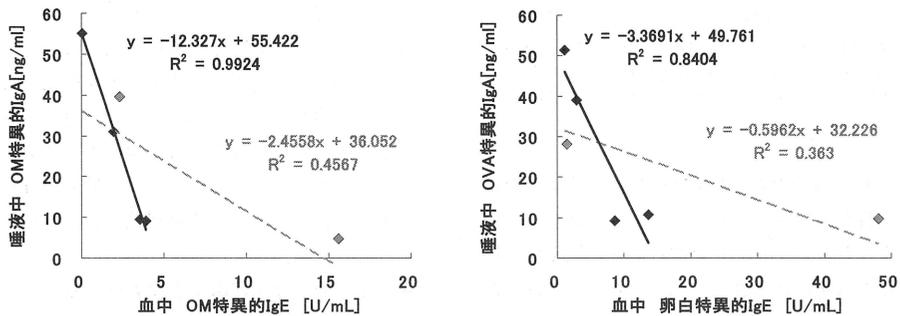


図 5 卵アレルギー患児の唾液中の特異的 IgA と血中特異的 IgE

卵白アレルギーと診断された乳児 6 名の唾液中の OM 特異的 IgA と血中の OM 特異的 IgE、および唾液中の OVA 特異的 IgA と血中の卵白特異的 IgE に逆相関関係があるか検証した。

6 名全体 (グラフ上全ての点) の近時曲線を点線、湿疹症状のある患児 4 名のみでの近時曲線を実線で示した。

6 名全体でも相関は見られたが (OM : $r=0.676$ 、OVA : $r=0.602$)、湿疹のある乳児 4 名のみでは、両者に強い逆相関関係が見られた (OM : $r=0.996$ 、OVA : $r=0.917$)。

のアレルギー症状が引き起こされるのは周知の通りである。小児の IgA 欠損症では、約半数がアレルギー性鼻炎、喘息、蕁麻疹、アトピー性湿疹を伴っており、これらの合併率は正常児の 3 倍にも至るとされる²⁾。また、Lúdvíkssonらは、アレルギー性鼻炎やアトピー性湿疹の症状を持つ乳幼児において唾液中の IgA が低下していることを報告している¹⁶⁾。これらのことから、IgA の存在がアレルギーに対して予防的に機能していることがうかがえる。現在、免疫力の指標として総 IgE と並んで総 IgA が測定されるようになってきている。一方、個々の食物アレルギーを評価するために特異的 IgE が測定されるが、特異的 IgA の測定には至っていない。上述のように、唾液は性、年齢を問わず、連続的に容易に採取可能な生体試料であり、唾液によって食物アレルギーをモニタリング出来れば、無痛、無侵襲に、かつ医療従事者に限らず試験を行うことが可能になる。

そこで、卵アレルギーと診断された乳児 6 名の唾液中の OM 特異的 IgA および OVA 特異的 IgA を測定し、唾液中の OM 特異的 IgA vs 血中の OM 特異的

IgE および、唾液中の OVA 特異的 IgA vs 血中の卵白特異的 IgE の相関を見た。OVA は卵白中の約 5 割を占めるため、卵白特異的 IgE は OVA 特異的 IgE の値と相関すると考えられている。患児の月齢および臨床データは表 1 に示すとおりである。唾液中の OM 特異的 IgA vs 血中 OM の特異的 IgE、唾液中の OVA 特異的 IgA vs 血中の卵白特異的 IgE 共に、全患児 6 名でも相関関係が見られたが、湿疹症状を有する患児 4 名に絞って見てみると、高い負の相関関係が見られた (図 5 - 1, 2)。RAST と臨床症状が一致しないのは、臨床の現場でよく経験される事実である¹⁸⁾。それは I 型アレルギーの一連の機序が、すべて IgE だけで回っているわけではないからである。すなわち IgE が高濃度であっても、好塩基球や肥満細胞の数、局所分布、細胞機能などの反応性、ヒスタミンなど化学物質の量、組織の感受性、血流、さらには過剰反応に対する抑制機構の関与など、臨床症状として現れるにはさまざまな因子を考慮する必要がある。しかしながら、これらすべてを検査するのは大変面倒である。上述の試験は少ない検体数では

あるが、唾液中の特異的 IgA と血中の特異的 IgE を同時に測定し、その比率などを考察することがアレルギーの軽重や治療の指標、素因の検索に役立つことが推測される。

また最近では、「アレルギーコンポーネント」といって、同じ食品に対するアレルギーを持つ患者でも、アレルゲンとなる食品中の個々のタンパク質に対する反応性は多種多様であることが報告されている。たとえば、小麦製品を食べて 2 時間以内に食物依存性運動誘発アナフィラキシーを起こす患者において、従来の RAST 法では小麦陰性としていたが、 ω グリアジン陽性の者が多いことが判ってきている¹⁹⁾。同様のアレルゲンとして小麦以外にも、大豆、桃などが問題視されている。そこで、個々のアレルゲン特異的な抗体の診断への重要性や、臨床症状と合致した検査方法の需要が高まってきている。今後は、唾液中特異的 IgA と臨床症状の有無や程度との関係を解析し、血中特異的 IgE よりも臨床症状と合致するかについても検討したい。

IV. 今後に向けて

我々はこれまでに、母乳中の IgA 免疫複合体による経口免疫寛容の誘導、食物アレルギーの予防というアイデアを提唱してきたが、本研究により、IgA 免疫複合体が母乳のみならず外分泌液中に普遍的に存在することが明らかとなった。今後の課題として、食品を摂取してから外分泌液中に IgA 免疫複合体として分泌されるまでの過程についても興味を持たれる。一般に、栄養学的には経口摂取したタンパク質はジペプチドあるいはアミノ酸まで分解されて吸収されると言われているが、免疫学的には経口摂取された食品タンパク質の約 10 万分の 1 量が未消化のまま体内に取り込まれることが報告されている²⁰⁾。腸管上皮のパイエル板 M 細胞は元より高分子の物質をトランスサイトシスにより体内に取り込む細胞である。IgA 免疫複合体を効率よく取り込む鍵となる IgA 受容体を発現しているこのパイエル板 M 細胞は、その細胞直下に免疫系を有する⁵⁾。このため取り込まれたタンパク質は抗原提示細胞によって分解されて提示され、速やかに免疫の活性化に使われる。これに対して近年、Jang らは、絨毛にも M 細胞を発見した²¹⁾。絨毛 M 細胞下には免疫系がなく、取り込まれたタンパク質は抗原提示細胞による分解を受けることはない。このいわゆる腸の穴とも言える絨毛 M 細胞は細菌をも通すと言われており、これが IgA 免疫複合体の形成に使われる食品タンパク

質の取り込み口になっているのではないかと想像される。しかしながら、取り込まれたタンパク質が免疫系を感作せずに体内を巡り体外に分泌されるまでの過程には、まだ何か驚くべきメカニズムが隠されているかもしれない。こうして取り込まれた食事由来タンパク質をリサイクルして外分泌液中に IgA 免疫複合体として分泌し、常に自ら免疫系の活性化を行う機構が本来我々には備わっているのではないだろうか。今後、母乳および唾液中の IgA 免疫複合体が、我が子および自分自身のための食物アレルギー予防の天然の飲むワクチンであることの証明を目指していきたいと考えている。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力頂いた池田美紀さん、間嶋由貴さんに深謝いたします。

引用文献

- 1) 清野宏：谷口克，宮坂昌之編「標準免疫学（第 2 版）」，医学書院，316-326（2004）
- 2) 寺井格，小林邦彦：名倉宏編「別冊・医学のあゆみ 食物アレルギーの最前線」，57-62（1999）
- 3) Hirose J, et al.: *Biosci Biotechnol Biochem.* **65** (6): 1438-1440 (2001)
- 4) Mantis NJ, et al.: *J Immunol.* **169** (4): 1844-51. (2002)
- 5) Corthésy B.: *J Immunol.* **178** (1): 27-32. (2007)
- 6) 成田宏史，廣瀬潤子，北島直文：日本栄養食糧学会誌，**55** (4)，235-237 (2002)
- 7) 廣瀬潤子，木津久美子，成田宏史：化学と生物 **45** (4)：230-232 (2007)
- 8) 成田宏史：小林陽之助，金子一成編「食物アレルギーの治療と管理」(改訂第 2 版)，診断と治療社，218-224 (2008)
- 9) 木津久美子，廣瀬潤子，山口(村上)友貴絵，成田宏史：本誌，**64**，1-9 (2009)
- 10) Matsubara T, et al.: *Biosci Biotechnol Biochem.* **72** (10): 2555-65. (2008)
- 11) Jafarzadeh A, et al.: *Braz Oral Res.* **24** (1): 21-7. (2010)
- 12) Widerström L and Bratthall D.: *Scand J Dent Res.* **92** (1): 33-7 (1984)
- 13) Gilmore W, et al.: *J Immunol.* **158** (1): 446-51 (1997)
- 14) Miyaura H and Iwata M.: *J Immunol.* **168**: 1087-94 (2002)

- 15) Whitacre *et al.* : *Science* **283** (5406) : 1277-8. (1999)
- 16) Lúdvíksson BR, *et al.* : *Clin Exp Allergy*. **35** (1) : 64-9 (2005)
- 17) 中村晋, 飯倉洋治編 : 「最新 食物アレルギー」永井書店, p145 (2002)
- 18) 海老澤元宏 : 食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究 ; 食物アレルギーの診断に関する研究(その 1 : 食物負荷試験ネットワークの確立.) 平成 13 年度研究報告書, p4-6 (2002)
- 19) Matsuo H, *et al.* : *J Biol Chem*. **279** (13) : 12135-40. (2004)
- 20) 松田幹 : 山田耕路編「食品成分のはたらき」, 朝倉書店, 15-29 (2004)
- 21) Jang MH, *et al.* : *Proc Natl Acad Sci U S A*. **101** (16) : 6110-5. (2004)