

論 文 内 容 要 旨

題目 Trajectories of class-switching-related egg and cow's milk allergen-specific immunoglobulin isotype formation and its modification by eczema with low- and high-affinity immunoglobulin E during early infancy

(乳児期早期における鶏卵、牛乳アレルギー特異的免疫グロブリンのクラススイッチを伴うアイソタイプ形成経過と、湿疹による低親和性、高親和性の抗原特異的 IgE 抗体の形成)

著者 Irahara M, Shinahara W, Sugimoto M, Ogawa Y, Shitsukawa K, Kubota K, Yang L, Ohya Y, Saito H, Kagami S, Arisawa K, Kido H.

平成 31 年 5 月発行 Immunity, Inflammation and Disease 第 7 巻 第 2 号 74 ページから 85 ページに発表済

内容要旨

授乳期における免疫グロブリン形成は、乳児の食物アレルギーの免疫学的背景として重要である。臨床的には食物の早期摂取が除去と比較して耐性を誘導するという報告や、湿疹により食物抗原に対する経皮感作が進むといった報告が蓄積されている。しかし、授乳期の栄養法の違いや湿疹の有無などがどのように免疫グロブリン形成に影響を与えるかは、これまでよく分かっていない。そこで、本研究では 84 名の乳児を対象に出生時から生後 6 カ月まで、鶏卵、牛乳関連の抗原特異的免疫グロブリン形成の推移を検討した。

2013 年 11 月から 2014 年 10 月まで徳島県鳴門病院において妊娠後期の妊婦をリクルートして文書による同意を得、出生時の臍帯血、出生後 2、4、6 カ月に採血を施行した。牛乳と鶏卵関連抗原 [卵白、オボムコイド、オボアルブミン (OVA)、牛乳、カゼイン、 $\beta$ ラクトグロブリン] 特異的 IgE 抗体価、IgG サブクラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) 抗体価、IgA 抗体価を DLC (densely carboxylated protein) チップを用いて測定した。また、OVA 特異的 IgE 抗体については生後 6 カ月に抗原親和性を測定した。

人工栄養・混合栄養は、牛乳とそのコンポーネント抗原特異的免疫グロブリン抗体価の生後早期からの急速な上昇が見られた。そのため人工栄養

・混合栄養児では、生後2～6カ月におけるカゼイン特異的免疫グロブリン抗体価は母乳栄養児と比較して有意に高値であった。鶏卵とそのコンポーネント抗原においては、母乳栄養・混合栄養で、OVA特異的IgG1およびIgE抗体価の緩徐ではあるが有意な上昇が観察された。しかし、他の免疫グロブリンアイソタイプでは、有意な上昇は認められなかった。また、測定したIgE抗体のOVA親和性においては、低親和性と高親和性の2種類が確認され、これに関連した免疫グロブリンアイソタイプ形成が見られた。一つは、比較的高いOVA特異的IgG1抗体価と検出可能なIgG2抗体価、低親和性OVA特異的IgE抗体を形成するパターンである。もう一つは、低いOVA特異的IgG1抗体価、検出できない程度のIgG2抗体価、高親和性のOVA特異的IgE抗体を形成するパターンであった。湿疹発生率は、低親和性IgE抗体を作るアイソタイプパターンをとった乳児の42.2%と比較して、高親和性IgE抗体を作るアイソタイプパターンをとった児では、84.6%と有意に高かった。

以上のように、授乳期間中の栄養法の違いに関連した免疫グロブリン形成で、低抗原親和性と高抗原親和性IgE形成を伴う2種のアイソタイプパターンが認められた。この中で授乳期の湿疹発症は、高親和性IgE抗体を増加させ、これに関連した免疫グロブリンアイソタイプパターンを形成する可能性が明らかになった。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1435</b> 号	氏名	苛原 誠
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 久保 宜明 副査 安友 康二		

題目 Trajectories of class-switching-related egg and cow's milk allergen-specific immunoglobulin isotype formation and its modification by eczema with low- and high-affinity immunoglobulin E during early infancy

(乳児期早期における鶏卵、牛乳アレルゲン特異的免疫グロブリンのクラススイッチを伴うアイソタイプ形成経過と、湿疹による低親和性、高親和性の抗原特異的 IgE 抗体の形成)

著者 Makoto Irahara, Wakako Shinahara, Mayumi Sugimoto, Yukiko Ogawa, Keiji Shitsukawa, Kenji Kubota, Limin Yang, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito, Shoji Kagami, Kokichi Arisawa, Hiroshi Kido

令和元年5月発行 Immunity, Inflammation and Disease 第7巻 第2号 74 ページから 85 ページに発表済

(主任教授 香美祥二)

要旨 授乳期における免疫グロブリン形成は、乳児の食物アレルギーの免疫学的背景として重要である。臨床的には食物の早期摂取が除去と比較して耐性を誘導するという報告や、湿疹により食物抗原に対する経皮感作が進むといった報告が蓄積されている。しかし、授乳期の栄養法の違いや湿疹の有無がどのように免疫グロブリン形成に影響を与えるか否か不明な点が多い。

そこで申請者らは、臍帯血と生後2・4・6ヶ月における牛乳と鶏卵関連抗原 [卵白、オボムコイド、オボアルブミン (OVA)、牛乳、カゼイン、βラクトグロブリン] 特異的 IgE、IgG サブクラス

(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA 抗体価を densely carboxylated protein チップを用いて測定し、その推移を栄養法の違いによって検討した。また、得られた2つの抗体形成パターンで生後6ヶ月時のOVA特異的IgE抗体のOVA親和性と生後6ヶ月までの湿疹発症との関連についても検討を行い、以下の結果を得た。

1) 牛乳関連特異的免疫グロブリン抗体価は人工栄養、混合栄養では母乳栄養と比較して早期に上昇し、各月齢でカゼイン特異的免疫グロブリン抗体価は有意に高値であった。

2) 鶏卵関連特異的免疫グロブリン抗体価は母乳栄養、混合栄養で、OVA特異的IgG1およびIgEにおいて緩徐だが有意な上昇を認めた。

3) OVA特異的IgE抗体のOVA親和性においては、低親和性と高親和性の2種類が確認され、「比較的高いOVA特異的IgG1抗体価と検出可能なIgG2抗体価、低親和性OVA特異的IgE抗体を形成するパターン」と、「低いOVA特異的IgG1抗体価、検出できない程度のIgG2抗体価、高親和性OVA特異的IgE抗体を形成するパターン」の2つの免疫グロブリンアイソタイプ形成パターンを認めた。

4) 湿疹発症率は高親和性IgE抗体を作るアイソタイプパターンをとった児で有意に高かった。

以上より、授乳期間中の免疫グロブリン形成には低親和性と高親和性IgE形成を伴う2種のアイソタイプパターンが存在し、授乳期の湿疹が高親和性IgE形成を伴う免疫グロブリンアイソタイプパターン形成に関与することで、食物アレルギー発症を誘導する可能性が示唆された。本研究の成果は乳児期における食物アレルギーの発症機序解明に寄与すること大であり、学位授与に値すると判定した。