



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

中田, 恭介

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5075

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005075>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	中田 恭介
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 5075 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	2010 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

The transfer of maternal antigen-specific IgG regulates the development of allergic airway inflammation early in life in an FcRn-dependent manner(母親由来の抗原特異的 IgG の移行が生後早期のアレルギー性気道炎症の形成を FcRn 依存的に制御する)

審 査 委 員

主 査	教 授	平田 健一
	教 授	前川 信博
	教 授	伊藤 智雄

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

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

母親由来の抗原特異的 IgG の移行が生後早期のアレルギー性気道炎症の形成を FcRn 依存的に制御する

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

呼吸器内科学

(指導教員：西村 善博 准教授)

中田 恭介

気管支喘息は慢性気道炎症が存在し、気道過敏性の亢進、可逆性の気道収縮、気道からの粘液過分泌が惹起され、その病態を形成する。気管支喘息患者の気道にはリンパ球、好酸球、肥満細胞、好塩基球などが浸潤し、これらの細胞から分泌される化学伝達物質やサイトカインが相互に作用し、慢性気道炎症が成立する。

近年、先進国の気管支喘息の有病率は成人、小児ともに増加してきている。気管支喘息の発症には遺伝的な素因を基礎にしているが、それに後天的な要因が加わって発症すると考えられている。しかし、妊娠前、妊娠中や授乳中に抗原感作された母親から生まれた子供は、気管支喘息やアトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などのアレルギー性疾患の発症が抑制されるという逆の報告も寄せられている。機序として母から子への羊水、胎盤、母乳などを介した抗原特異的 IgG の輸送が重要と考えられている。母子間での IgG の輸送には胎盤、腸管上皮細胞、肝臓、肺、血管内皮細胞などに発現する FcRn が重要と考えられている。

今回の報告では、まず母親マウスへの妊娠前の抗原暴露と妊娠中のアレルギー誘導により、仔のアレルギー性気道炎症発症が FcRn 依存的に抑制されることが確認できた。次に FcRn を介した母乳中の抗原特異的 IgG1 により、仔のアレルギー性気道炎症発症が抑制されるかどうかを検討した。

FcRn^{-/-}マウスは wild type マウスと同様にアレルギー性気道炎症が誘導される

FcRn は抗原特異的 IgG 輸送において重要な因子であり、受動免疫にも何らかの影響を与

えると考えられる。FcRn は気管支喘息に対してどのような影響を与えるかは知られていない。そこでまず C57BL/6 マウスと FcRn^{+/+}マウス、FcRn^{-/-}マウスが同様に OVA に感作・誘導されるかを検討した。6~8 週齢の C57BL/6 マウスと FcRn^{+/+}マウス、FcRn^{-/-}マウスに OVA/alm で感作し、OVA 吸入を行った。BAL・組織でのアレルギー性気道炎症の評価を行った (Figure1A)。各群で BAL の総細胞数、細胞分画に優位な差は無く (Figure1B)、組織学的にも気道炎症、粘液産生ともに優位な差は無かった (Figure1C)。これらから、C57BL/6 マウスと FcRn^{+/+}マウス、FcRn^{-/-}マウスが同様に OVA に感作・誘導されることが確認できた。

アレルギー性気道炎症における、母子間での受動免疫の移行は FcRn 依存的にコントロールされている

FcRn を介した抗原特異的 IgG の輸送による、母子間での受動免疫の移行を評価するために OVA に感作した FcRn^{+/+}の母親マウスを FcRn^{-/-}の父親マウスと交配し、FcRn^{-/-}の仔マウスのアレルギー性気道炎症が抑制されるかを検討した。妊娠前の WT、FcRn^{+/+}♀マウスを OVA/alm で感作し、それぞれ WT、FcRn^{-/-}の♂マウスと交配中した。交配中、母親マウスに OVA 吸入を行った。仔マウスを OVA/alm で感作し、採血を行って、血清中の OVA 特異的 IgE 濃度を測定した。引き続き、OVA 吸入を行って BAL の評価を行った (Figure2A)。

母親への妊娠前の感作と妊娠中のアレルギー誘導により、仔の血清中の OVA 特異的 IgE 濃度は WT では抑制されるものの、FcRn^{-/-}では抑制されなかった (Figure2B)。BAL の総細胞数、細胞分画も同様に FcRn^{-/-}では抑制されなかった (Figure2C)。これらから、OVA によ

るアレルギー性気道炎症における、母子間での受動免疫の移行は FcRn 依存的にコントロールされていることが確認できた。

授乳期の母マウスに投与した抗原特異的 IgG1 は FcRn 依存的に、仔マウスのアレルギー性気道炎症を抑制する

母乳中の抗原特異的 IgG1 の役割を調べるため、出産直後の WT、FcRn^{+/+}♀マウスに抗原特異的 IgG1 (1mg/body) を静注した。仔マウスを OVA/alm で感作し、血清中の OVA 特異的 IgE 濃度を測定した。引き続き、OVA 吸入を行って、BAL の評価を行った (Figure3A)。

仔の血清中の OVA 特異的 IgE 濃度は WT では抑制されるものの、FcRn^{-/-}マウスでは抑制されなかった (Figure3B)。BAL の総細胞数、細胞分画も同様に FcRn^{-/-}マウスでは抑制されなかった (Figure3C)。なお、WT、FcRn^{+/+}♀マウスに抗原特異的 IgG1 静注後 3 日の母乳中抗原特異的 IgG1 濃度はともに有意な差を認めなかった。これらから授乳期間中に投与された抗原特異的 IgG1 は母乳中に分泌され、FcRn 依存的に仔マウスのアレルギー性気道炎症を抑制することが確認できた。

乳児期の仔マウスに対する抗原特異的 IgG1 の経口投与が、仔マウスのアレルギー性気道炎症を抑制する

抗原特異的 IgG1 以外の母体側の因子を除外するため、出産直後の WT、FcRn^{-/-}仔マウスに抗原特異的 IgG1 (10 μg/ml) を生後 1 日から経口投与した。19 日目に採血を行い、仔マウ

ス血清中の抗原特異的 IgG1 濃度を測定した。その後仔マウスを OVA/alm で感作し、血清中の OVA 特異的 IgE 濃度を測定した。引き続き OVA 吸入を行って、BAL・組織でのアレルギー性気道炎症の評価を行った (Figure4A)。

仔の血清中 OVA 特異的 IgG1 濃度は FcRn 依存的に抑制されていた(Figure4B)。仔の血清中の OVA 特異的 IgE 濃度は WT では抑制されるものの、FcRn^{+/+}マウスでは抑制されなかった (Figure4C)。BAL の総細胞数、細胞分画も同様に FcRn^{+/+}マウスでは抑制されなかった (Figure4D)。アレルギー性気道炎症、粘液分泌も同様に FcRn^{+/+}マウスでは抑制されなかった (Figure4E)。

これらから、乳児期の仔マウスに対する抗原特異的 IgG1 の経口投与が、仔マウスのアレルギー性気道炎症を抑制することが確認できた。

FcRn は気管支喘息に対してどのような影響を与えるかは知られていない。まず、FcRn^{+/+}、FcRn^{-/-}マウスが OVA/alm による感作・OVA 吸入により、アレルギー性気道炎症を誘導したところ、WT と同程度のアレルギー性気道炎症を認めた(Figure1B,C)。FcRn 自体は OVA によるアレルギー性気道炎症の発現形に影響を与えないと考えられる。

FcRn は抗原特異的 IgG 輸送において重要な因子であり、受動免疫にも何らかの影響を与えと考えられる。まず母親マウスへの妊娠前の抗原暴露と妊娠中のアレルギー誘導により、仔のアレルギー性気道炎症発症が FcRn 依存的に抑制されることが確認できた(Figure2)。

T.Polte は同様の実験を報告をしているが、われわれの実験と異なり彼らは WT、FcRn^{-/-}マウスともに OVA に感作された母親から生まれた仔マウスで、感作された母親に直接母乳栄養された仔マウスのみで、OVA によるアレルギー性気道炎症が抑制されたと報告している。FcRn^{+/+}マウスでは胎盤での OVA 特異的 IgG1 の移行が無く、母乳栄養が最も重要な因子であると説明している。しかし、H.Uthoff は妊娠中に OVA 感作すると、羊水や胎盤を介して OVA が仔マウスに移行すると報告している。げっ歯類では胎盤、臍帯には FcRn は発現しておらず、T.Polte の報告で WT の胎児で OVA 特異的 IgG1 の上昇を認めたことは、胎児期の OVA 曝露が関与した可能性が考えられる。FcRn^{-/-}マウスでも OVA によるアレルギー性気道炎症が抑制された背景には、胎児期の OVA 曝露が関与した可能性が考えられる。そこで胎児期の OVA 曝露の可能性を除外するため、われわれは母親マウスに感作を行わず、出産直後に WT、FcRn^{-/-}母親マウスに OVA 特異的 IgG1 静注のみを行い、その仔マウスに OVA で感作・吸入を行って、アレルギー性気道炎症を評価したところ、母親に感作したときと同様に FcRn 依存的に抑制されることが確認できた (Figure3)。出産直後に OVA 特異的 IgG1 を静注したところ、3 日後の母乳中の OVA 特異的 IgG1 濃度には差が無かった。

最後に母体側の因子を除外するため、出産直後から仔マウスに OVA 特異的 IgG1 を経口投与し、その後 OVA で感作・吸入を行っても、アレルギー性気道炎症は FcRn 依存的に抑制されることが確認できた。19 日での仔マウスの血清 OVA 特異的 IgG1 濃度は FcRn 依存的に抑制されており、母から仔への OVA 特異的 IgG1 移行には仔マウスの腸管上皮に発現する FcRn を介した、母乳中の OVA 特異的 IgG1 の吸収が重要と考えられた。

過去の報告では、母子間での受動免疫には OVA 特異的 IgG とともに、IFN- γ や Th2 細胞の移行が必要であると報告されている。しかし、今回の報告で、仔マウスの腸管上皮に発現する FcRn を介した、母乳中の OVA 特異的 IgG1 の吸収のみで、その後の OVA によるアレルギー性気道炎症が抑制されることが示された。しかし彼らはまた、受動免疫は生後 3 ～ 8 ヶ月でも持続したと報告している。IgG の半減期は約 7 日であり、抗原特異的 IgG1 だけでなく、妊娠中の羊水や胎盤を介した抗原曝露や IFN- γ 、Th2 細胞のような因子が母子間の長期的な受動免疫に必要となる可能性がある。今回の我々の報告から、子供の幼少期でのアレルギー疾患の抑制には妊娠前、妊娠中、授乳期の免疫療法が有効と考えられるが、免疫療法で対象とした抗原と異なる抗原に曝露された場合、強いアレルギー反応が誘発される可能性もあり、十分な注意が必要である。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2130 号	氏 名	中田 恭介
論文題目 Title of Dissertation	<p>The transfer of maternal antigen-specific IgG regulates the development of allergic airway inflammation early in life in an FcRn-dependent manner</p> <p>母親由来の抗原特異的 IgG の移行が生後早期のアレルギー性気道炎症の形成を FcRn 依存的に制御する</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 平岡 健一 Chief Examiner</p> <p>副 査 前川 信博 Vice-examiner</p> <p>副 査 伊藤 智雄 Vice-examiner</p>		
審査修了日	平成 22 年 8 月 17 日		

（要旨は 1,000 字～2,000 字程度）

気管支喘息は慢性気道炎症が存在し、その発症には遺伝的な素因を基礎にしているが、それに後天的な要因が加わって発症すると考えられている。一方、妊娠前、妊娠中や授乳中に抗原感作された母親から生まれた子供は、気管支喘息やアトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などのアレルギー性疾患の発症が抑制されるという逆の報告もある。その機序として母から子への羊水、胎盤、母乳などを介した FcRn による抗原特異的 IgG の輸送が重要と考えられている。FcRn は抗原特異的 IgG 輸送において重要な因子であり、受動免疫にも何らかの影響を与えると考えられるが、気管支喘息に対してどのような影響を与えるかは知られていない。

申請者は、母親マウスへの妊娠前の抗原暴露と妊娠中のアレルギー誘導により仔のアレルギー性気道炎症発症が FcRn 依存的に抑制されるかどうか、また、FcRn を介した母乳中の抗原特異的 IgG1 により、仔のアレルギー性気道炎症発症が抑制されるかについて検討した。そこでまず C57BL/6 マウスと FcRn^{+/+}マウス、FcRn^{-/-}マウスが同様に OVA に感作・誘導されるかを検討したところ、C57BL/6 マウスと FcRn^{+/+}マウス、FcRn^{-/-}マウスが同様に OVA に感作・誘導されることが確認できた。

そこで、FcRn を介した抗原特異的 IgG の輸送による、母子間での受動免疫の移行を評価するために OVA に感作した FcRn^{+/+}の母親マウスを FcRn^{-/-}の父親マウスと交配し、FcRn^{-/-}の仔マウスのアレルギー性気道炎症が抑制されるかを検討した。母親への妊娠前の感作と妊娠中のアレルギー誘導により、仔の血清中の OVA 特異的 IgE 濃度、BAL の総細胞数、細胞分画は WT では抑制されるものの、FcRn^{-/-}では抑制されなかった。これらから、OVA によるアレルギー性気道炎症における、母子間での受動免疫の移行は FcRn 依存的にコントロールされていることが確認できた。次に、母乳中の抗原特異的 IgG1 の役割を調べるため、出産直後の WT、FcRn^{+/+}マウスに抗原特異的 IgG1 (1mg/body) を静注した。仔マウスを OVA/alm で感作し、血清中の OVA 特異的 IgE 濃度を測定した。引き続き、OVA 吸入を行って、BAL の評価を行った。仔の血清中の OVA 特異的 IgE 濃度、BAL の総細胞数、細胞分画は WT では抑制されるものの、FcRn^{-/-}マウスでは抑制されなかった。これらから授乳期間中に投与された抗原特異的 IgG1 は母乳中に分泌され、FcRn 依存的に仔マウスのアレルギー性気道炎症を抑制することが確認できた。

抗原特異的 IgG1 以外の母体側の因子を除外するため、出産直後の WT、

FcRn^{-/-}仔マウスに抗原特異的 IgG1(10 μ g/ml)を生後1日から経口投与し、その後仔マウスを OVA/alm で感作し、引き続き OVA 吸入を行った。仔の血清中の OVA 特異的 IgE 濃度は WT では抑制されるものの、FcRn^{-/-}マウスでは抑制されず、BAL の総細胞数、細胞分画、アレルギー性気道炎症も FcRn^{-/-}マウスでは抑制されなかった。これらから、乳児期の仔マウスに対する抗原特異的 IgG1 の経口投与が、FcRn 依存的に仔マウスのアレルギー性気道炎症を抑制することが確認できた。

最後に母体側の因子を除外するため、出産直後から仔マウスに OVA 特異的 IgG1 を経口投与し、その後 OVA で感作・吸入を行っても、アレルギー性気道炎症は FcRn 依存的に抑制されることが確認できた。仔マウスの血清 OVA 特異的 IgG1 濃度は FcRn 依存的に抑制されており、母から仔への OVA 特異的 IgG1 移行には仔マウスの腸管上皮に発現する FcRn を介した、母乳中の OVA 特異的 IgG1 の吸収が重要と考えられた。

本研究は、仔マウスの腸管上皮に発現する FcRn を介した、母乳中の OVA 特異的 IgG1 の吸収で、その後の OVA によるアレルギー性気道炎症が抑制されることを示したものであり、子供の幼少期での気管支喘息に対する妊娠前、妊娠中、授乳期の免疫療法の可能性を示した価値ある研究成果であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。