

東京大学医科学研究所
国際共同利用・共同研究拠点事業

国内共同研究報告書（研究完了）2022年度版

提出年月日 2023年5月12日

申請者 (研究代表者)	所属・職名：東北大学農学研究科・教授	
	氏名：野地智法	
採択課題名	母子の感染症制御に重要な母乳抗体（IgA）の輸送に関する分子機構解明	
申請研究期間	2022年4月1日 ～ 2023年3月31日	
研究組織		
	所属機関・職名	氏名
	東北大学農学研究科・教授	野地智法
	東北大学農学研究科・助教	古川睦実
	東北大学農学研究科・特任助教	Jahidul Islam
	東北大学農学研究科・大学院生	平川良太
	東北大学農学研究科・大学院生	内野紗江佳
	東北大学農学研究科・大学院生	山内清哉
	東北大学農学研究科・大学院生	伊東加織
	東京大学医科学研究所・特任教授	藤橋浩太郎
	東京大学医科学研究所・教授	石井健
研究完了報告書		
<p>出生直後の子が健康に生きていく上で外部からの栄養補給は必要不可欠であり、その役割は母親がつくる母乳が担っている。母乳は栄養成分だけでなく様々な生理活性成分を含んでおり、子に対して栄養的かつ免疫的機能をもたらす。これらの機能により、子において感染性腸炎などの発症が抑えられるだけでなく、腸内細菌叢形成が促進されることが知られている。粉ミルク（乳幼児用調製粉乳）は、牛乳由来の脱脂粉乳や乳糖、さらには、ビタミン等を加えることで調整されたものであり、母乳の組成に類似して作られている。粉ミルクは世界的に広く普及しているものの、母乳と比較し、粉ミルクの免疫的機能は十分ではないとの見方が大方である。それ以上に、子の腸管における免疫・微生物環境形成に母乳がどのように関与しているかについては未だ不明確な要素が多く、新生児の健康に寄与する母乳中の免疫成分を特定できていないのが現状である。母乳に含まれる免疫成分の一つが抗体（免疫グロブリン）であり、中でも IgA は母乳中に最も豊富に含まれるサブクラスである。IgA は多様な機能を持ち、病原性の微生物・ウイルスを認識することで感染予防効果を発揮する。加えて、IgA は常在微生物をも認識することで、体内（特に粘膜組織）における微生物叢形成に関与する。申請者はこれまで、母乳中 IgA の産生が促されるメカニズムを解明し、母親の腸管における微生物および免疫環境が、遠く離れた乳腺での母乳中 IgA 産生に深く関与することを見出してきた（Cell Reports, 36:109655, 2021）。</p> <p>母乳中に移行される乳汁 IgA の機能は、子の腸管内での感染防御に加え、子の腸内微生物叢形成に</p>		

も寄与するとされている。我々は、乳汁 IgA を含む、リンパ球由来の物質産生を欠く SCID マウスを用いた里子試験を実施することで、母子移行後の乳汁 IgA の機能評価を目指した研究を実施してきた。具体的には、SCID マウスの子と野生型(BALB/c)マウスの子の一部を出産当日にそれぞれ交換し、母乳中免疫成分を受け取らない(SCID の母に哺育された)子と、母乳中免疫成分を受け取る(野生型の母に哺育された)子をつくった。生後 2 週齢および 3 週齢で一部の子をサンプリングし、残りの子は 10 週齢まで経時的にフンおよび血液を回収し、10 週齢でサンプリングを行った。また、生後 3 週齢で離乳させた。3 週齢の母乳中免疫成分を受け取らなかった野生型の子は、受け取った野生型の子と比較して、糞中および血清中の双方に高濃度の IgA が含まれていた。このような差は 3 週齢のみで見られ、4 週齢以降は糞中・血清中 IgA 濃度に有意な差は確認されなかった。つまり、母乳を介した免疫成分の移行がないと、子は早期に免疫機能が異常に活性化され、本来起こり得ない IgA 産生が離乳前に開始されると考えられた。そこで、B 細胞マーカーである B220 および CD19 抗体と IgA 抗体を用いて、小腸・パイエル板・大腸・MLN・脾臓の B 細胞や IgA 産生細胞の細胞数をフローサイトメトリーにより算出した。その結果、SCID 母に育てられた野生型子では、野生型母の野生型子と比べて、小腸・パイエル板・大腸・MLN における形質芽細胞(B220⁺IgA⁺)と IgA 産生細胞(B220⁻IgA⁺、CD19⁻IgA⁺)の数が増加していた。さらに、野生型母に育てられた野生型子のパイエル板内には胚中心が見られなかった一方で、SCID 母に育てられた野生型子では、胚中心がすでに形成されていた。したがって、**母乳を介して免疫成分が子へ移行しない場合、早期にパイエル板内の胚中心が異常形成されて腸管の IgA 産生細胞数が増加することで、糞中および血中 IgA が早期に作り始められることが示唆された。**本研究成果は、幼若期の子の免疫制御に関わる母乳中の免疫成分の特定の重要性を物語る重要な知見であった。

成果発表

<論文・研究書等、共同研究で得られた成果>

<特許出願>

1. **野地智法**、宇佐美克紀、麻生久、清野宏、**藤橋浩太郎**、佐藤慎太郎：乳汁中の IgA 抗体含有量の増加剤、出願日：2020 年 9 月 1 日、出願番号：特願 2020-146884、PCT 出願日：2021 年 8 月 20 日、出願番号：PCT/JP2021/30571、**米国出願：17/925,662、欧州出願：21864140.5、中国出願：202180036011.3 (2022 年度に各国移行)**

東京大学医科学研究所へ来所した回数

氏名	所属機関・職名	性別	年齢	来所日数 (日)
		選択▼	選択▼	
氏名	所属機関・職名	性別	年齢	Web 会議開催 日数 (日)
野地智法	東北大学大学院農学研究科・教授	男性	40 歳以上	メール 2 回 電話 1 回
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	

氏名	所属機関・職名	性別	年齢	メール、slack等の 打ち合わせ日数(日)
		選択▼	選択▼	

施設・設備の利用状況

施設名	機器等	利用回数 (回)	利用時間 (時間)
FACS コアラボラトリー	FACS Aria (BD)等	0	0
疾患プロテオミクスラボラトリー	質量分析計 Orbitrap QSTAR Elite 等	0	0
顕微鏡コアラボラトリー	Zeiss 社製多光子共焦点顕微鏡 (LSM710NLO)等	0	0
発生工学研究支援室	遺伝子改変マウスの作成・胚凍結保存	0	0
ヒトゲノム解析センター	スーパーコンピューター	0	0
奄美病害動物研究施設	感染実験棟 (P2 実験室、P2A 実験室、 P3 実験室、P3A 実験室)	0	0
その他		0	0

学術資料の利用状況

資料名	利用件数 (件)
血清 (バイオバンクジャパン)	0
DNA (バイオバンクジャパン)	0
遺伝子改変マウス	0
病原細菌	0
その他	0

データベースの利用状況

データベース名	利用回数 (回)