金丸義敬

母乳の免疫機能 抗体とミルカムチンによるロタウイルス感染の予防

母乳は種々の免疫成分によって、赤ちゃんを感染から守る素晴らしい食べ物である。乳幼児に深刻な下痢をひき起こし、世界中で年間 100 万人に近い死亡の原因となっているロタウイルスに対しても、母乳の特異抗体とミルカムチンの両方が防御機能を発揮することがわかっている。しかし、必ずしもその機能は完璧なものではない。母乳の働きを補強するための試みが精力的に行なわれている。

Immune Function of Breast Milk—Prevention of Rotavirus Infection by Antibody and Milk Mucin
* Yoshihiro KANAMARU, 岐阜大学農学部

母乳と免疫

母乳はいうまでもなく赤ちゃんを出産した母親のつくる乳である。

母乳が赤ちゃんにとって最高の食べ物であることは、他に替わるものがなかった古い時代には考える必要もなかったし、考えるための知識や余裕もなかったという意味で、当然のことであった。しかし、粉ミルク（乳児用調製粉乳）という母乳の代替品がたやすく手に入るようになり、しかも莫大な科学的知識が集積されてきた今日でも、古い時代とあまり変わらず、一般には母乳の価値はほんの表面的にしか理解されていないように思われる。

粉ミルクと比較して、母乳では何が有利なのかという点だけをとっても、正確に理解するのは結構大変である。たとえば、身体的な発育の面を考えてみると、人工栄養児（粉ミルクを飲んでいる乳児）は母乳栄養児と変わらずに育つことから、栄養学的には現在の粉ミルクにほとんど問題はない。それどころか、場合によっては人工栄養児のほうが体重の増加が早いということがある。そうすると、母乳でなくてもよいということになるし、極端な場合には粉ミルクのほうがよいなどと間違えて理解することにもなる。

母乳の素晴らしさは、代替品にはない赤ちゃんのための多くの機能を備えているということである。母乳は、栄養機能ばかりでなく、成長促進機能や生体防御機能など、他にも様々な生理機能をもっていると考えられている。そのすべての機能が正常に働くことによって、赤ちゃんが文字通り心身ともに健やかに成長できるようになるということが少しずつ理解されるようになってきている。本稿の標題にある「母乳の免疫機能」とは、母乳には赤ちゃんの未熟な免疫システムを支える機能が備わっているという意味であって、母乳自体がしたたかな免疫システムそのものをもっているわけではない。赤ちゃんが自らの免疫システムを十分に機能できるように発達させるまでの間、不足分を補う働きをするのが母乳の“免疫機能”のもつ意義であり、場合によっては生命にも関わる脅威に対して重大な役割を演ずることにもなるのである。

母乳の免疫機能に関しては、すでにいくつかの優れた解説があるので、一般的な理解のためには、それらを読むことをぜひお奨めする。本稿では重複を避けて、これまで一般的にはあまりとり上げられてこなかった母乳による実際の防御の一例を紹介することによって、母乳の意義をあらためて考えてみたい。

栄養機能を伝えるのが栄養素であるように、他の生理機能についても、哺乳という行為そのものも物理的接触（！）や精神的な機能を別にすれば、ある機能が発現されるためにはそれを伝える物質が確かに存在しなければならない。免疫機能は、比較的解明の進んでいる母乳の機能の一つであるが、そこにも数々の物質が関与していることが明らかにされている（表1）⁽¹⁾。母乳の免疫機能は、大別すると直接的な感染防御機能と間接的な免疫調節機能とに分かれ、また関与する物質も細胞と分子という2つの大きなカテゴリーに分けて理解されていることが表1からうかがえる。

母乳は、赤ちゃんにとって粉ミルクにはない非常に優れた機能をもっている。このことを明確に示す多くの証拠を提供しているのが感染防御機能である。この機能には、特に分子としての母乳成分が主として関わっている。感染防御機能とは、赤ちゃんが生活している環境中の様々な病原体から生体を守る働きをいうが、表2には母乳が防御作用を発揮することが具体的に明らかにされている腸の病原微生物を示した⁽²⁾。ここでは、世界中の

乳幼児が罹る感染性下痢症の原因として最も重要な病原体の一つであるロタウイルスをとり上げて、母乳がどのようにしてその感染防御に関わっているのかを具体的に考えてみることにする。

ロタウイルス感染

ロタウイルスは乳幼児のウイルス性胃腸炎の主要な病原体であり、発展途上国を中心に毎年100万人に近い子供たちが死亡している原因となっている。先進国でも冬期の乳幼児の下痢症の主な原因であり、毎年たくさんの入院患者を出している。

一般にウイルス感染の予防にはワクチンが有効であり、世界中でロタウイルスワクチンの開発が精力的に試みられているが、実現は困難である。これにはいくつかの理由がある。第1に、インフルエンザウイルスと同じく遺伝子が分節していて（ロタウイルスの遺伝子は11の分節をもつ）変異を起こしやすい。第2に、インフルエンザウイルスと同じように、動物にもヒトと同様のロタ

表 1 ■ 母乳の免疫を支える成分とその作用⁽¹⁾

因子	抗原特異的		抗原非特異的	
	成分	作用	成分	作用
細胞	B細胞	病原菌を標的とする特異的な抗体の産生	マクロファージ	病原微生物の貪食、リゾチームの産生、免疫系の活性化
	T細胞	感染細胞の破壊、他の防御機能を作動させる化学伝達物質の放出、乳児自身の免疫応答の増強	好中球	病原微生物の貪食
分子	分泌型 IgA 抗体	病原微生物への特異的な結合とその組織への侵入阻害	B ₁₂ 結合タンパク質	ビタミン B ₁₂ の結合（細菌の利用阻止）
			ビフィズス因子	ビフィズス菌の増殖促進（有害細菌の排除）
			脂肪酸	ウイルス膜の損傷
			フィブロネクチン	マクロファージ作用の亢進
			γ-インターフェロン	免疫細胞の活性化
			ホルモン、成長因子	消化管の刺激と成熟促進
			ラクトフェリン	鉄の結合（細菌の利用阻止）、細菌細胞壁の破壊
			リゾチーム	細菌細胞壁の破壊
			ムチン	細菌やウイルスの付着
			オリゴ糖	細菌の付着

表 2 ■ 母乳の抗体や抗体以外の成分が防御を行なっていることが明らかにされている腸の病原体⁽²⁾

微生物	抗体が結合する抗原部位	抗体以外の防御因子
<i>Vibrio cholerae</i>	リボ多糖、腸毒素	
<i>Campylobacter jejuni</i>	共通抗原	オリゴ糖
Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>	接着タンパク質	オリゴ糖
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i>	腸毒素、接着タンパク質	G _{M1} ガングリオシド 糖タンパク質 オリゴ糖
Shigella	リボ多糖、毒性膜結合抗原	G _{b3} 糖脂質
<i>Giardia lamblia</i>	表面タンパク質	
ロタウイルス	ウイルスタンパク質	ムチン

ウイルスがあり、動物ウイルスとの混合感染により新しい株が出現する可能性がある。第3に、現在7つの血清型があることが知られているが、その発生・流行する型は年によって異なり、すべての型に共通する中和抗体を産生させることが難しい。第4に、ロタウイルス下痢症の多くが1歳未満の免疫学的に未熟な乳児に発症することから、ワクチン接種によって高力価の中和抗体を体内で産生させることが難しい。

1. ロタウイルスの構造とレセプター

ロタウイルス粒子 (virion) は、二本鎖の RNA ゲノムと VP1 (virus protein 1) と VP3 と呼ばれる 2 つのウイルスタンパク質をもつ中心部 (コアと呼ばれる)、そのコアを包む VP2 により構成される内部の殻 (キャプシドと呼ばれる)、VP6 により構成される中間のキャプシド、そして VP4 (表面から突起状に伸びるスパイクを造るタンパク質) と VP7 (表面の殻を造っている糖タンパク質) からなる外部キャプシドの三重殻をもつ、直径約 70 nm の正二十面体構造である。ロタウイルスは、宿主細胞の細胞膜を利用してつくられる脂質二重層を含むエンベロープはもたないから、表1の脂肪酸はこのウイルスには無力である。

ロタウイルスが感染するのは腸管の上皮細胞である。そのため、感染に伴う主な症状は激しい下痢や脱水である。

ウイルス感染は、標的となる組織で親ウイルスが子孫ウイルスを複製して増殖することによって成立する。通常、それにはいくつかの段階がある。当然のことながら、ウイルスが組織の細胞に侵入しないことには感染も起らない。

ロタウイルスが組織に感染する最初の出来事は、細胞への接触と結合 (吸着) と、それに伴う細胞内部への侵入である。この最初の段階に関与する標的細胞側の要因は細胞膜上のウイルスレセプターであり、ウイルス側の要因はレセプター結合因子である。この2つの因子が相互作用し、結合することがきっかけとなって、ウイルスが細胞に侵入する。その後、ウイルス核酸の合成とそれに基づいたウイルスタンパク質の合成を経て、子孫ウイルスの組立てにより増殖が完了し、子孫ウイルスは最終的には細胞から放出され、新たな標的細胞へと向かうことになる。

ウイルスレセプターは個々の組織の細胞に特有なものであり、レセプター結合因子もそれぞれのウイルスに特異的なものであるから、両者が互いを識別してピタリと結合する (非常に親和性が高い) ことがないと、その後

の侵入も起こらない。この親和性の程度は、ウイルスの細胞特異性や臓器指向性を決定する重要なファクターであり、ロタウイルスが腸の上皮細胞に特異性を示す根本的な理由にもなっている。レセプターに結合した後の細胞内部への侵入の仕方も、ウイルスと細胞の関係によって様々であることが知られており、ロタウイルスの場合には、細胞のエンドサイトーシスにはよらず、直接細胞膜を通り抜けるらしい。

このようなロタウイルスの感染に対抗して子供を守ることが明らかに示されている母乳中の成分は、表1にある抗体とムチンである。それでは、抗体やムチンはどのようにしてロタウイルスの感染を阻止することができるのであろうか。それを考えるには、ロタウイルスが細胞に感染する最初の出来事をもう少し詳しく知る必要がある。

2. 複雑な感染機構

前述のように、ロタウイルスには細胞に接着するためのレセプター結合部位がある。そしてこの部位には、ロタウイルスの外部キャプシドを造り上げている VP4 と VP7 が深く関わっていることも直ちに推測できる。というのも、細胞と相互作用できるのはウイルスの表面に存在して、他と接触可能なものでなければならないからである。この VP4 と VP7 が実際の吸着と侵入のメカニズムにどのように関わっているのか、あるいは細胞のレセプターの構造はどうなっているのかという点になると、まだまだ不明点が多く、すっきりと説明されていない。たとえば、よく調べられているサルのロタウイルス株である SA-11 の場合、標的細胞をシアリダーゼで処理すると感染がみられなくなることや、末端にシアル酸をもつオリゴ糖や複合糖質によって感染の障害を受けることから、細胞のレセプターはシアル酸を含む構造をもつことを示唆している報告がある。一方で、このロタウイルスが吸着するのはシアル酸をもたない糖脂質であることを示す結果も報告されており、詳しく調べられている株でもこのような一見矛盾するような結果が見られる。

話をますます複雑にしているのは、ロタウイルス株の由来が異なると感染のメカニズムも少しずつ違うということである。ロタウイルスは VP4 上にシアル酸と相互作用できる部位をもっているらしい。したがって、シアル酸をもつ細胞レセプターとウイルス上のこのシアル酸結合部位とが結合することが感染に必要な第一段階であると一般的には考えられている。動物由来のロタウイルスの場合には、このシアル酸要求性に基づいて感染が成立するが、しかしヒトロタウイルスは細胞上にシアル酸が

図 1 ■ 標的細胞へのロタウイルスの接着

ロタウイルスは、シアル酸結合部位が細胞表面の複合糖質上のシアル酸に引き寄せられて標的細胞に近づき、接触する。さらに、第2レセプター結合部位の働きにより、標的細胞に強く結合する。

なくても感染を起こす。しかも、シアル酸をもつ種々の糖タンパク質が動物由来のロタウイルスばかりか、ヒトロタウイルスの感染も阻害するから、ますますややこしいことになる。

ロタウイルス感染の最初の出来事についてのこのような矛盾した結果を統一的に説明することは困難であるが、現在のところ最も可能性のある考えは次のようなものであろう (図1)⁽³⁾。

標的細胞はその表面にシアル酸を含む糖鎖レセプター (仮に、シアル酸レセプターと呼ぶ) とともにもう1つのレセプター (仮に、第2レセプターと呼ぶ) をもつ複合糖質を発現している。ウイルス上にも、それぞれに対応する2種類のレセプター結合部位 (仮に、それぞれシアル酸結合部位と第2レセプター結合部位と呼ぶ) がある。ロタウイルスがもっているシアル酸結合部位は、VP4の中の内末端側のVP8部分にあるとされているが、それが標的細胞上のシアル酸を認識して (一種のレクチン作用と考えられる) そこにロタウイルスを導く。これが第一歩である。

動物由来のロタウイルスの場合には、この相互作用の親和性が非常に高く (たとえば、赤血球凝集を起こすことができる)、それだけで強い結合が起こり、その後の感染へのプロセスにつながると考えられる。逆に言うと、動物ウイルスではこの結合がなければ細胞内への侵入が起これないくらい重要である (実際、多くの動物由来のロタウイルスがシアル酸依存性であるといわれる)。

一方、ヒトロタウイルスの場合には、この初めの段階の親和性はそれほど高いものではない (たとえば、赤血球凝集を導くようなものではない)。しかし、とりあえず

ウイルスが標的細胞表面のレセプターと接触するような状態をもたらすことはできる。そして、いったんこの接触が起こると、それがきっかけとなって第2レセプター結合部位と第2レセプターとの間の相互作用が起こる。この2番目の相互作用は特異性が高く、親和性も非常に高いから、強力な結合をもたらす。この結合はシアル酸に関わる第1の相互作用がなければ生じないというものではない (ヒトロタウイルスはシアル酸非依存性であるといわれる)。しかし、第1の相互作用がないとウイルスが細胞となかなか接触できないから、2番目の強い相互作用が促進されないという点で、やはり重要である。ウイルス上の第2レセプター結合部位はVP4とVP7の両方が関与していると推定されており、VP4上のシアル酸結合部位 (VP8にある) とは構造的に近接したところにあると考えられている。一方、標的細胞の第2レセプターがどのようなものなのかはまったく不明であるが、恐らくシアル酸をもつ糖鎖構造を支えているタンパク質、もしくは脂質が関与しているであろう。

母乳によるロタウイルスの感染防御

1. 母乳抗体

母親からは胎盤を通してたくさんの抗体が胎児に伝えられ、受動免疫が成立することはよく知られている。誕生したときには赤ちゃんはすでに母親が与えた抗体を血液中にもっているのである。それでは、なぜわざわざ母乳を介して、さらにたくさんの抗体を赤ちゃんに伝える必要があるのだろうか。

ロタウイルスの場合を考えてみると、これはよく理解

できる。母親が胎盤を通して伝えることのできる抗体はIgGというタイプの抗体で、赤ちゃんの血液中を循環している。もし、ロタウイルスが直接血液中に侵入するのであれば、この血液中の抗体は当然ウイルスを阻害する働きをすることができる。しかし、ロタウイルスの感染部位は腸の粘膜であるから、血液中の抗体はそのような感染にはまったく無力である。赤ちゃんの血液中の抗体が腸の粘膜を通して管腔へと運ばれることがあればよいのだが、赤ちゃんの腸管粘膜の上皮細胞は血液中のIgGを取り込んで、腸管の管腔へと輸送することはできない。ロタウイルスのような腸管粘膜で感染を起こす病原体に対して防御する働きをもつ抗体は、別に母乳を介して赤ちゃんに伝えるほかないのである。

腸管でロタウイルスに遭遇した母親は、それによって刺激を受けた抗体産生細胞を血流を介して発達した乳腺組織に運び、そこで盛んにロタウイルスに対する抗体をつくりだして、それを母乳中に移行させる。この抗体はIgAというタイプである。母親がたまたまロタウイルスに遭遇する機会がなかったり、出会っていてもあまり強い免疫応答をもたなかったら（必ずしも感染しなくても、抗原刺激を受けることもある）、わが子に伝えるべき抗体は十分には産生されず、したがって受動免疫も成立しない。また、仮に多量の抗体を産生することができても、ウイルスが細胞に吸着するのに必要なレセプター結合部位に関連する構造を認識する中和抗体（図1のVP4やVP7上のレセプター結合部位に特異的に結合し

て、ウイルスと標的細胞との間の結合が起こるのを阻害する抗体、図2参照）ではなく、感染とは直接関連のないウイルス構造に対する抗体であれば、それは赤ちゃんにとってはあまり意味をもたない。実際、ロタウイルス感染に果たす母乳中の抗体の役割が不十分であることが理由で、必ずしも赤ちゃんをこのウイルスから守れない場合のあることも繰り返し報告されているのである。免疫システムは厳密な意味で利己的である。個々の母親が産生する抗体は、それぞれの免疫システムが監視している環境中の抗原に対応しているから、それぞれまったく異なる抗原スペクトルをもっている。したがって、母乳には必ずロタウイルスに対する中和抗体があるとは限らないということに注意しておくことも必要であろう。

2. ミルクムチン

1982年に、母乳中の脂肪を包んでいる膜（脂肪球皮膜）には通常的手段では分析することの難しい巨大な糖タンパク質（当時はPAS-0と呼ばれていたが、現在では高分子量ムチン様糖タンパク質（HMGP）と名付けられている）が存在していることが報告された⁽⁴⁾。電気泳動による分析では複数の区別できる成分が認められ（多型という）、分子量は40万程度～100万以上、約50～80%の典型的なムチン型の糖鎖をもつ糖タンパク質である。たまたまその成分が、それ以前に乳癌に関連した構造をもつ成分として追究されてきたものと同じであることが明

図2 ■抗体とミルクムチンによる標的細胞へのロタウイルス接着の阻害

抗体（中和抗体）がロタウイルスの細胞への吸着に必要なレセプター結合部位に特異的に結合すると、もはや標的細胞には結合できなくなる。また、ロタウイルスが標的細胞のレセプターとよく似た構造をもつミルクムチンに誤って結合してしまうと、細胞には結合できなくなる。

らかにされたことから、医学関連分野の研究者達を中心に、この報告は一躍注目を浴びることになった。

脂肪球皮膜は乳腺細胞の細胞膜に由来する物質であり、母乳の脂肪球皮膜を抗原としてつくられた多くの抗体は、乳癌細胞や乳癌患者の血清中の抗原物質を強く認識する。その原因となっていたのが、脂肪球皮膜のHMGPだったというわけである。乳腺細胞は正常に分化した場合、その表層にHMGPを発現するから、母乳中に分泌された脂肪球皮膜上にもHMGPが存在している。一方、癌化した乳腺細胞にもHMGPが発現され、しかも乳癌患者の血清中にもHMGPと同一の構造をもつ物質が多量に見いだされるようになる。このように、HMGPが乳癌に関連している構造をもつ成分であったことから、その生合成についても詳しく研究された。その結果、その産物は細胞質尾部と細胞外ドメインをもつ細胞膜を貫通する糖タンパク質であること、タンパク質部分には20個のアミノ酸からなる特定の配列が繰り返されること、この繰り返しの違いが主な理由となってHMGPは多型を示すことが明らかにされた。

今では、同様の成分が小腸粘膜のような乳腺以外の組織の上皮細胞上にも見いだされ、MUC1と名付けられた共通の遺伝子の産物であることが明らかになっている。MUC1ムチンという名称が一般的には用いられるようになっているMUC1遺伝子産物の母乳で発現したものがHMGPである。これまで、HMGP以外にも実に様々な名前で呼ばれてきたが、通称としてはミルクムチンとも呼ばれるので、ここではそれを使うことにする。

ミルクムチンの本来の意義は不明である。最近では、細胞表層における認識機構と密接に関連しているとの考えも提出されている。電子顕微鏡観察によると、母乳の脂肪球表層には枝分かれしたフィラメント様の構造が見られる。しかも、そのフィラメント様構造物は脂肪球表層から放射状に突き出すような格好でアンテナのように伸び出している形態をもつ。実は、このフィラメント状構造物はミルクムチンからできていることが報告されており、このようなミルクムチンの発現形態は、確かに乳腺上皮細胞の情報伝達に関わる分子としての機能を示唆しているようにも思われる。

一方、当初膜に結合した成分として考えられていたミルクムチンであるが、その後の研究によって、膜から遊離した分泌形態をとるものも多量に存在していることが明らかにされている。最近では、MUC1のcDNAを組み込んだマウスの乳腺細胞を用いて行なった発現産物の検討から、ミルクムチンがプロテアーゼの作用によって細胞から遊離されるというメカニズムのあることが示唆

されている。このことは、そのような分泌型として人乳中に存在するミルクムチンも何らかの本質的な意義をもつ可能性を示唆している。その点で興味深いのは、ミルクムチンが微生物の増殖を強く抑制する活性をもつことが次々に明らかにされていることである。その一例が、ロタウイルス下痢症予防活性を報告したものである⁽⁵⁾。

母乳の種々の画分が、ロタウイルスの感染に及ぼす影響について調べられた。その結果、脂質やオリゴ糖画分には感染阻害活性はまったくみられず、高分子量のタンパク質画分にかなりの活性が見いだされた。さらに、酸性の糖タンパク質画分に強い活性が認められ、最終的にミルクムチンが活性の本体であることが明らかにされている。この研究が非常に価値をもっていると思われるのは、マウスの実験モデルを使って *in vivo* の下痢予防効果についても調べられていることであり、ミルクムチンを含む母乳の高分子量の糖タンパク質画分が強力な下痢抑制効果を発揮することが明らかに示されている。

なぜミルクムチンはヒトロタウイルスの感染を阻害する作用をもつのだろうか。恐らく、ミルクムチンがロタウイルスの標的細胞上にあるレセプターとよく似た構造をもっているからであろう（レセプターアナログ、図2参照）。しかも、前述の仮説のような2種のレセプターとよく似た構造をもっているものと推測される。そのような構造をもつミルクムチンにロタウイルスが出会うと、ウイルスはミルクムチンに結合してしまうから、その後腸管の標的細胞と接触しても、もはや細胞上のレセプターを認識することはできない。ミルクムチンは、もともとは乳腺細胞上に発現されている膜表面の糖タンパク質である。そのような膜の糖タンパク質がたまたまロタウイルスのレセプターとなっていることは十分に考えられる。ロタウイルスは母親の乳腺細胞にも感染を起こすかも知れない。

抗体と違ってミルクムチンは母乳中に必ず含まれている。抗体が造られない場合の防御機能を補償する物質の一つとして、泌乳を行なっている乳腺細胞は、一生懸命この成分を分泌しているのかも知れない。

母乳の感染防御機能を補強するための様々な試み

これまで見てきたように、母乳に含まれる抗体とムチンがロタウイルスの感染を予防する働きをもっていることが実際にわかっている。しかし、母乳は完全な感染防御機能を演ずるとは限らない。量的に不十分であったり、抗体が十分に機能しなかったり、ミルクムチンの量が不十分であったり、その他種々の要因によって、母乳

だけで乳児を感染から守ることができない場合もある。また、母乳哺育期間を過ぎた1~2歳の幼い子どもたちも病気にかかる。したがって、母乳の働きを補強するために、ロタウイルスに対する防御因子を乳幼児に与える様々な試みがなされているので、最後にそれを紹介しておく。

1. 乳幼児への経口投与

1) **ワクチン**： 一昨年6月に「ウイルス性胃腸炎」国際シンポジウムが札幌で開かれ、最新のロタウイルスワクチンの開発の現状が報告された。ここ1, 2年の間に、実際に製造許可されたワクチン第一号ができるだろうと期待されている⁽⁶⁾。しかし、すでに述べたような理由から、それによって本当に感染がなくなるかどうかについては不確かな点も多く、これとは別の予防法の開発を続けることも必要であると考えられている。

2) **異種抗体**： 妊娠した乳牛をロタウイルスで数回免疫して、分娩後得られる初乳中の抗体を乳幼児に投与するという方法を中心として、これまでに多数の研究が報告されている。すでに動物実験ばかりでなく、乳幼児への投与が繰り返し行なわれ、予防に有効であることが明確に示されており、ワクチンに代わる方法として有力視されている⁽⁷⁾。問題は、過免疫することで力価の高い抗体を多量につくり出すことが、乳牛の場合にはコスト的に難しいことである。ニワトリを過免疫して卵に移行してくる抗体を使う方法も検討されており、コスト面では有利なものと考えられるが、実際の臨床面での有効性の評価はこれからである⁽⁸⁾。今後、さらに様々な試みが続けられていくものと思われる。

3) **複合糖質**： あまり報告例は多くないが、抗体の代わりにミルクムチンのようなウイルスレセプターに類似した構造をもつ糖質を使って予防しようというものである。卵から得たシアル酸オリゴ糖で予防できるという研究もあるが、有効量が抗体に比べるときわめて多量であるという難点がある⁽⁹⁾。最近、有機合成したシアル酸含有オリゴ糖の有効性も検討されているが、今のところヒトロタウイルスに対しては効果を発揮することができないようである⁽¹⁰⁾。同じようなシアル酸含有オリゴ糖を結合した糖タンパク質の有効性も検討されている。筆者らが最近行なっている研究⁽¹¹⁾では、母乳のものと類似した性質をもつムチンが牛乳中にも含まれていることが明らかにされた。培養細胞を使ったロタウイルス感染阻害活性の測定でも、母乳のものとほぼ同等で、抗体に匹敵する強力な効果を示している。普通の牛乳中にかなり多く含まれていることや、加熱に対して高い耐性をもつこ

とから、粉ミルクなどへの添加には都合の良い材料となる可能性がある。

2. 母親の処置

1) **ワクチン**： 乳幼児と違って大人はワクチン投与に敏感であることから、母親を免疫することによって母乳中に高い力価の抗体を産生させようというものである。ポイントとなるのは、母親を免疫することが高力価のIgA抗体産生に結びつくかどうかという点である。適当なワクチンを経口投与することによって、対照群に比べて母乳中のIgA力価に有意な上昇が4カ月間継続することが観察されている⁽¹²⁾。母親の発病の危険性というありがたくない側面もあるが、母乳哺育によって子供をロタウイルス感染から守ろうとする場合には、子供にとっては安全で、しかも効果の高いものになる可能性がある。

2) **免疫増強剤**： 母親へのワクチン投与とほとんど同じ発想であるが、ワクチンに対する母親の免疫応答を強化する目的で、ビフィズス菌を免疫増強剤として投与することが考えられている⁽¹³⁾。動物実験では、ワクチン単独投与群に比較して著しい効果をもつことが報告されており、今後の進展が期待される。

*

感染防御に関して、具体的な母乳の機能をみてきた。紹介したロタウイルスだけではなく、種々の微生物に対する防御成分が母乳には含まれている。母乳は赤ちゃんにとって最高の食べ物である。しかし、必ずしも完璧なものではない。母乳の感染防御機能を補強するための様々な試みが今後も精力的に続けられていくことが期待される。

最後に本稿の執筆の機会を与えて下さいました仁木良哉前北海道大学農学部教授に感謝いたします。

文献

- 1) J. Newman : *Sci. Am.*, Dec. 1995, p. 58.
- 2) L.K. Pickering, A.L. Morrow : *Infection*, **21**, 355 (1996).
- 3) E. Mendez, C.F. Arias & S. Lopez : *J. Virol.*, **70**, 1218 (1996).
- 4) M. Shimizu & K. Yamauchi : *J. Biochem.*, **91**, 515 (1982).
- 5) R.Y. Yolken, J.A. Peterson, S.L. Vonderfecht, E.T. Fouts, K. Midthun & D.S. Newburg : *J. Clin. Invest.*, **90**, 1984 (1992).
- 6) R.I. Glass, J.R. Gentsch & B. Ivanoff : *Science*, **272**, 46 (1996).
- 7) T. Ebina, M. Ohta, Y. Kanamaru, Y. Yamamoto-Osumi & K. Baba : *J. Med. Virol.*, **38**, 117 (1992).
- 8) H. Hatta, K. Tsuda, S. Akachi, M. Kim, T. Yamamoto & T. Ebina : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1077 (1993).

- 9) M. Koketsu, T. Nitoda, L. R. Juneja, M. Kim, N. Kashimura & T. Yamamoto : *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 858 (1995).
- 10) M.J. Kiefel, B. Beisner, S. Bennett, I.D. Holmes & M. von Iszstein : *J. Med. Chem.*, **39**, 1314 (1996).
- 11) 金丸義敬, 長岡 利 : *Jpn. J. Dairy Food Sci.*, **43**, A115 (1994).
- 12) L.K. Pickering, A.L. Morrow, I. Herrera, M. O’Ryan, M. K. Estes, S.E. Guillianms, L. Jackson, S. Carter-Campbell & D.O. Matson : *J. Infec. Des.*, **172**, 723 (1995).
- 13) H. Yasui, J. Kiyoshima & H. Ushijima : *J. Infec. Dis.*, **172**, 403 (1995).

その他 (参考にした総説など)

- 14) “Biology of Human Milk”, ed. by L.A. Hanson, Raven Press, New York, 1988.
- 15) 坂岡 博, 藤永 恵 (編) : “分子疫学——ヘルペスからエイズまで”, 共立出版, 1990.
- 16) 永田恭介 : “ウイルスの生物学”, 羊土社, 1996.
- 17) 清水 誠 : *Jpn. J. Dairy Food Sci.*, **37**, A251 (1988).
- 18) S. Patton, S.J. Gendler & A.P. Spicer : *Biochim. Biophys. Acta*, **1241**, 407 (1995).
- 19) S.J. Gendler, A.P. Spicer, E.-N. Lalani, T. Duhig, N. Peat, J. Burchell, L. Pemberton, M. Boshell & J. Taylor-Papadimitriou : *Am. Rev. Respir. Dis.*, **144**, S42 (1991).
- 20) 多田富雄 (編) : “粘膜免疫の新展開”, 細胞工学, **13**, 89 (1994).

お知らせ

理化学研究所 (分子昆虫学研究室) 研究員公募

理化学研究所分子昆虫学研究室 (主任研究員: 前田 進) では研究員1名を公募します。当研究室では昆虫と昆虫ウイルスを主として用い, 分子生物学的手法により, 基礎生物学から医学・農学への応用分野への研究を行なっています。博士号を保持している, 協調性があり, かつ研究に熱意を持って実際に実験に取り組める方を希望しています。

資 格 : 平成9年2月3日の時点で35歳以下の方

応募方法 : 平成9年1月25日までに, ①履歴書, ②研究業

績リスト, ③推薦者のリスト (電話番号, Email, できれば2人以上), ④今までの研究の内容, ⑤将来に希望する研究テーマを下記宛郵送してください。

送 り 先 : 〒351-01 埼玉県和光市広沢 2-1 理化学研究所
分子昆虫学研究室 前田 進
(Tel. 048-467-9520, Fax. 048-462-4678)

財団法人農芸化学研究奨励会

第46回国際会議出席費補助金候補者募集要項

対 象 : 海外で開かれる農芸化学諸分野の国際会議出席希望者。ただし, 平成9年7月1日から平成10年6月30日までに開かれる国際会議で研究発表を予定している方。

補助金の金額 : 1件15万円以内, 6件 (総額90万円)

応募方法 : 所定の用紙に必要事項を記入のうえ, 当財団あてにご送付ください。

※申請には, 必ず会議での発表予定論文の要旨および招請状を添付してください (要旨は英文, 和文いずれでもよく, 印刷されたものがあればそのコピーでも可)。要旨は

A4判の用紙を用いること。

応募の締切 : 平成9年4月4日 (金) 必着 (締切を厳守願います)

補助金の贈呈 : 平成9年6月以降

応募用紙の請求先および送付先 :

〒113 東京都文京区弥生 2-4-16 (学会センタービル内)

財団法人 農芸化学研究奨励会

Tel. 03-3811-8789, Fax. 03-3815-1920