

乳製品と免疫原性

大谷 元*

はじめに

我々は、穀物を主食にし、肉、魚、卵、野菜、海藻、乳製品、果物など多種多様なものを食べている。時として、これら食物が原因となり、アレルギー症状を起こす。栄養価の高い牛乳、乳製品といえども、食物アレルギー誘発のための原因物質の例外ではなく、むしろ、卵、大豆と並んで三大主因物質の一つとさえ言われている¹⁾。

食物アレルギーは、その食物の持つ特有の免疫原性に基づいて起こる。免疫と言え、我々は麻疹やおたふく風邪などの伝染病を思いうかべ、一度かかった病気に二度とかからなくなることを想定しがちである。これは、病原体という免疫原性物質が体内に侵入し、治癒するまでの間に、その免疫原性物質との間に免疫反応が生じ、液性抗体や細胞性免疫と呼ばれるものができ、その結果、再度同じ病原体が侵入した時にそれら液性抗体や細胞性免疫系が働き、その病原体を無毒化することによるのである。

食物アレルギーが起こる場合も同じような免疫反応が生じる。すなわち、食物として摂取した巨大分子は、一般に、アミノ酸、脂肪酸、単糖類などの低分子にまで消化され、免疫原性を完全に失った状態で吸収される。ところが、何らかの原因で食物が完全に消化されず、免疫原性を持ったまま吸収されると、生体はこの物質を異物として認識し、異物処理のための液性抗体や細胞性免疫ができる。そして、再び同じ食物抗原が侵入した時にそれら液性抗体や細胞性免疫系がその抗原を無毒化しようとして働き、時として過敏に作動する。その結果、生じる状態がアレルギーである。

A. 免疫原性とアレルギー

免疫原性物質とは、生体内に侵入した時に異物として認識され、抗体を生産させる能力のある物質を言う。食物はそれぞれの食物特有のタンパク質、脂質、炭水化物などの多くの化学成分よりなり、それらの殆んどが、ヒトにとって異物である。しかし、これらの中でも、免疫原性の最も高い成分はタンパク質である。加えて、免疫原性をもつ全ての異種タンパク質が、アレルゲン（アレルギー誘発の原因物質）となるわけではない。

体内に摂取された食物タンパク質は、スギの花粉やカビなどの吸入性アレルゲンとは異なり、消化器官を経由しなければならない。その過程で免疫原性タンパク質の大部分は、ペプシン、トリプシン、キモトリプシンなどの多くのプロテアーゼの作用を受け、免疫原性のない低分子のペプチドやアミノ酸にまで分解される。また、一方では、腸管粘膜上皮細胞に存在する免疫グロブリン (Ig) の一種である分泌型 IgA (sIgA) という抗体が、免疫原性をもったままのタンパク質と結合し、未消化の分子が腸壁から吸収されたり腸管粘膜を通過するのを妨げ、体内に侵入しないように防御している。すなわち、このような消化酵素による分解や sIgA などによる防御をまぬがれて腸管から吸収され、免疫系を作動させた場合に始めてその免疫原性タンパク質がアレルギー反応に参加するのである。

一般に、ヒトでは、もともと sIgA の欠損している人があり、その割合は400~500人に一人とされている^{2,3)}。また、sIgA などによる免疫原性物質の免疫排除機構は、遺伝的影響を受けることがマウスを

* おおたに・はじめ (信州大学農学部畜産学科)

用いた実験により証明されている³⁾。さらに、ヒトでは、免疫グロブリンを中心とした母親からの受動免疫は妊娠後期に胎盤を通じて得ており、牛のように出産直後に免疫グロブリンなどの高分子タンパク質を腸から吸収する機構はないといわれてきた。しかし、ヒトでも乳児期では、腸は完全に完成しておらず、また、未熟児ほど免疫原性タンパク質を腸管から吸収しやすいという事実も見出されている³⁾。従って、このような sIgA 欠損者や未熟児、さらには消化管の炎症などにより腸粘膜の破損している人では、免疫原性タンパク質が吸収される機会が十分にあるのである。実際に、sIgA 欠損症のヒトでは、食物アレルギーにかかる頻度の高いことが臨床的に証明されている⁴⁾。

一方、腸での吸収機構や遺伝的要因や年齢に加え、食物として摂取する免疫原性物質の性質、すなわち、免疫原性の強弱、摂取頻度、量なども食物アレルギーの発症に深く関係する。牛乳、乳製品は、卵や大豆と並んで三大食物アレルギーの一つであることは先に述べたが、牛乳、乳製品はこれらアレルギー誘発の条件に最も合致した食物だからである。すなわち、腸が完全に完成されていない乳児期に人工栄養で育てられる乳児は、1日、1ℓ以上の人工乳を飲む。また、離乳後はトーストにバターをぬってチーズと共に食べ、牛乳を飲み、ヨーグルトを食べる。さらに、プリン、アイスクリーム、ショートケーキなどをおやつに食べ、夕食にはシチューやグラタン、ピザなどを食べる。

このように、摂取頻度からみても摂取量からみても、牛乳、乳製品はアレルギーを起こす食物の条件を十分に満たしている。

B. 乳製品の免疫原性

図1に示したように、生乳より調製したカゼイン画分を家兎に免疫し、得られた抗血清とカゼイン画分の間で免疫電気泳動を行うと14本の沈降線が、また、ホエー画分とホエー画分に対する抗血清の反応では15本の沈降線ができる⁵⁾。この結果からもわかるように、生乳中には20種類以上の免疫原性タンパク質が存在する。

しかし、UHT乳、育児用人工乳、練乳などの乳製品は、その製造過程において、殺菌や滅菌を主目的として必ず加熱処理を受ける。このため、ラクトースとのアミノカルボニル反応による有効性リジン

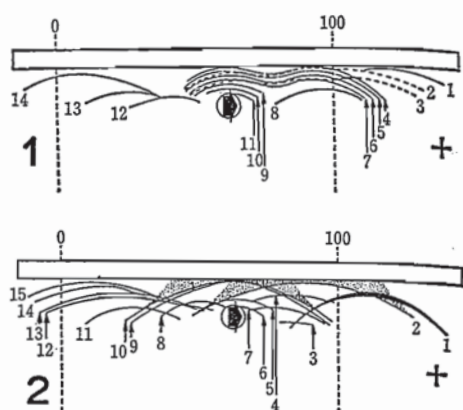


図1 カゼインおよびホエー画分とそれらに対する家兎抗血清の免疫電気泳動⁵⁾

- 1 ; カゼイン画分とカゼイン画分に対する抗血清、
2 ; ホエー画分とホエー画分に対する抗血清

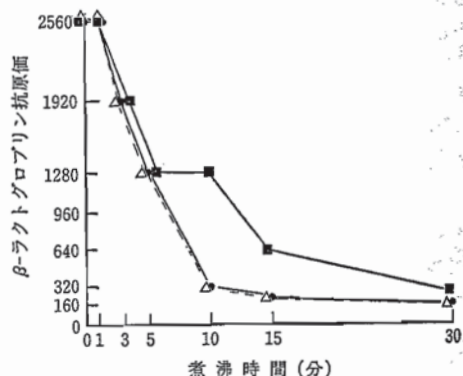


図2 全乳、脱脂乳およびホエーの煮沸に伴うβ-ラクトグロブリンの抗原性の変化⁶⁾

- ; 全乳 △ ; 脱脂乳 ■ ; ホエー

の損失や含イオウアミノ酸からのリジノアラニンの生成などによる栄養価の低下に加え、ホエータンパク質は熱に不安定であることから熱変性や熱凝集を起こし、乳製品ではそれらタンパク質の免疫原性に変化のあることが考えられる。また、チーズやヨーグルトなどの発酵乳製品では、熟成過程にスタータ微生物のプロテアーゼの作用により牛乳タンパク質は切断され、その免疫原性が変化している可能性がある。

これらのことより、本項では、粉乳や練乳などの非発酵乳製品とチーズやヨーグルトなどの発酵乳製品にわけて、乳製品中のタンパク質の免疫原性について述べる。

表1 抗原抗体反応の種類と感度

種 類	検出できる抗体の最少量 ($\mu\text{gN/ml}$)
沈降反応重層法	3~5
定量沈降反応	4~10
免疫二重拡散	6~7
免疫電気泳動	16
赤血球凝集反応	0.003~0.006
溶血反応	0.001~0.03
免疫付着反応	0.0005
補体結合反応	0.1
ウイルス中和反応	0.00001~0.0001
ラジオイムノアッセイ	0.0001~0.001
酵素免疫測定法	0.0001~0.001
受動性皮膚 アナフィラキシー	0.003

(1) UHT 乳, 粉乳および練乳の免疫原性

β -ラクトグロブリンは牛乳アレルギー誘発の主因物質といわれているが, このタンパク質は比較的熱に不安定なタンパク質であり, 図2に示したように, 煮沸により抗原性を失う⁹⁾。このことから, 市販乳製品16種中に存在する天然 β -ラクトグロブリンと同じ抗原性を保持するタンパク質を定量した結果を紹介する。

なおここで, 免疫原性とは生体内に侵入した時に異物として認識され抗体を生産させる能力のあるということは既に述べたが, 抗原性とは抗体を生産させる能力の有無にかかわらず, できた抗体と反応できることをいう。すなわち, ある免疫原性物質の分解物であり, それ自体は抗体生産能はなくても, もとの免疫原性物質に対する抗体との反応性がある

表2 市販乳製品中の抗原性

β -ラクトグロブリン量 ^{a)}	
乳 製 品	β -ラクトグロブリン量 ($\mu\text{g}/100\mu\text{g}$ 全タンパク質)
生乳	9.61
UHT 乳 1	9.55
UHT 乳 2	8.94
UHT 乳 3	9.51
ロングライフミルク 1	8.33
ロングライフミルク 2	9.45
加糖練乳 1	7.69
加糖練乳 2	8.04
加糖練乳 3	6.23
無糖練乳 1	7.82
無糖練乳 2	<2.18
調製粉乳 1	16.96
調製粉乳 2	12.79
調製粉乳 3	7.63
スキムミルク 1	4.79
スキムミルク 2	2.84
スキムミルク 3	2.97

ば, この物質をもとの免疫原性物質と共に抗原性があると言う。

抗原性物質やその特異抗体の定量は, 一般に, 抗原抗体反応によるが, 検出できる抗原や抗体の最少量は, 表1に示すように用いる抗原抗体反応の種類により大きく異なる¹⁾。家兎を用いて予め作成しておいた β -ラクトグロブリンに対する抗血清を用いたロケット免疫電気泳動法により, 市販乳製品中の抗原性 β -ラクトグロブリン量を測定すると, 表2に示したように, 無糖練乳1種を除いて試験した全ての UHT乳, ロングライフミルク, 加糖練乳, 無糖練乳, 育児用調製粉乳およびスキムミルクにおいて, 天然 β -ラクトグロブリンの抗原構造を保持したタンパク質が多量存在することがわかる⁹⁾。

一方, モルモットに種々の乳製品を経口的に数十日間与えた後に, 与えたのと同じ乳製品, 或いは生乳より単離したカゼインや β -ラクトグロブリンによりアナフィラキシー症状が生じるかどうかを調べた報告もいくつかなされている。その一例を表3に示したが, 表より, 練乳と滅菌脱脂乳を与えた場合に β -ラクトグロブリンで感作されないことを除いて, いずれの乳製

表3 各種乳製品の経口投与によるアナフィラキシー誘起能^{a)}

乳 製 品	アナフィラキシー誘起率(%) ^{a)}		
	投与した乳製品	カゼイン	β -ラクトグロブリン
生乳	100	100	100
殺菌(72°C, 10秒)乳	100	100	100
UHT(140°C, 1~2秒)乳	80	80	60
煮沸乳	60	60	30
練乳	70	60	0
粉乳	100	20	100
脱脂粉乳	70	20	40
滅菌(113°C, 20分)乳	70	50	10
滅菌(110°C, 20分)脱脂乳	60	50	0
育児用粉乳	100	40	56
育児用液体濃縮乳	75	23	27

a) モルモットによる受動性皮膚アナフィラキシー反応で陽性を示した割合。

品を与えた場合も与えたのと同じ製品はもとより、生乳から調製したカゼインや β -ラクトグロブリンによってもアナフィラキシー症状が誘起されることがわかる⁹⁾。

すなわち、以上示した *in vitro* および *in vivo* の結果から明かなように、液体状態で強い熱処理を行った一部の練乳や滅菌乳を除いた乳製品では、比較的熱に感受性の高い β -ラクトグロブリンにおいてもその抗原性や免疫原性が保持されている。加えて、一般育児用として市販されている試験された全ての調製粉乳や人工乳に、 β -ラクトグロブリンやカゼインの高い抗原性や免疫原性が保持されていた。このことより、一般育児用人工乳は、免疫原性や抗原性を指標としたアレルギー性という点からみれば、UHT乳などと差はなく、牛乳アレルギーを誘起するのに十分なものといえる。

なお、最近、液体状態で強い熱処理により β -ラクトグロブリンの免疫原性が低下することに着目し、加熱処理をしたホエータンパク質をアレルギー乳幼児用の人工乳の製造に用いようとする試みがあるが¹⁰⁾、後述するように、加熱により天然 β -ラクトグロブリンの免疫原性は破壊されても、 β -ラクトグロブリン分子の熱変性やラクトースとのアミノカルボニル反応により新しい免疫原性が生じることもある。従って、熱処理による牛乳タンパク質の免疫原性の低下は、強烈な加熱による一次構造の切断をとまなう場合を除いて、本質的には起こるものではなく、アレルギー乳幼児用の人工乳の製造に加熱乳タンパク質を用いることはあまり得策とはいえない。

(2) 発酵乳製品の免疫原性

タンパク質が免疫原性を発現するには、ある程度の大きさの分子量が必要であるが、生産された抗体と結合する部分（抗原決定部位と言う）は、タンパク質1分子当たり複数個存在し、それら各抗原決定部位は5～7個程度のアミノ酸で構成されている¹¹⁾。従って、抗原決定部位を構成するアミノ酸がそのペプチド結合の切断や修飾により変化を受ければ免疫原性はもとより、抗原性も低下したり消失する。ヨーグルトやチーズなどの発酵乳製品中のタンパク質は、それらの製造時に添加したスターター微生物の生産するプロテアーゼや凝乳プロテアーゼにより分解を受ける可能性があることから、それら乳製品中で天然タンパク質の免疫原性や抗原性の低下していることは十分に考えられるところである。発

酵乳製品の免疫原性や抗原性を調べた報告は少ないが、表4に示したように、市販チーズの熟成率とカゼインの抗原価を調べると、その抗原価は熟成していないカゼインと比べて明らかに低下する傾向にある¹²⁾。中でも、最も熟成の進んでいるブルーチーズではカゼインの抗原価は熟成前の1/8に低下している。しかし、それらチーズ中のカゼインの抗原価の低下は必ずしも熟成率に比例するわけではなく、例えば、ゴーダチーズやエダムチーズと比べてグリュエールチーズの熟成率は低いにもかかわらず、グリュエールチーズの抗原価はエダムチーズやゴーダチーズの抗原価より低いことがわかる。すなわち、このことはグリュエールチーズの熟成に関与した微生物の生産するプロテアーゼがカゼインの抗原決定部位に関与したペプチド結合の切断に適していたためといえる。

一方、牛乳カゼインの約半分をしめる α _{S1}-カゼインは、チーズの熟成中に凝乳のために添加したキモシンの作用によりN-およびC-末端域ペプチドを遊離し、 α _{S1}-Iカゼイン、 α _{S1}-IIカゼイン、 α _{S1}-IIIカゼインへと変化し、それら新しくできたカゼインは、チーズのボディーやテクスチャーに影響を与えるといわれている。 α _{S1}-Iカゼインの抗原決定部位の数は α _{S1}-カゼインの場合と同じであるが、 α _{S1}-IIIカゼインになると α _{S1}-カゼインの抗原決定部位の少なくとも1つが消失することが知られている^{13,14)}。

あいにく、現状では発酵乳製品の免疫原性や抗原性を調べた報告は少ないが、上で述べたことからわかるように、発酵乳製品ではスターター微生物のプロテアーゼや凝乳プロテアーゼにより牛乳タンバ

表4 各種市販チーズの抗原性¹²⁾

チ ー ズ	生 産 国	抗原価 ^a	熟成率 (%) ^b
カ ゼ イ ン	—	320	—
ゴ ー ダ	オ ラ ン ダ	160	34.5
エ ダ ム	オ ラ ン ダ	160	35.6
エンメンタール	ス イ ス	160	36.9
グリュエール	ス イ ス	80	27.5
カマンベール	デンマーク	160	75.4
セントポウリン	フ ラ ン ス	80	85.5
ブ ル ー	デンマーク	40	84.9

a ; 全カゼインに対する抗体との沈降反応重層法で沈降線を形成するためのチーズ溶液 (0.1mgN/ml) の最大希釈倍率

b ; 熟成率(%)=水溶性窒素/全窒素×100

質は切断され、その免疫原性や抗原性が低下する傾向にあることは事実である。このことより、牛乳タンパク質の抗原構造やスターター微生物のプロテアーゼの性質を解明し、抗原決定部位に関係するペプチド結合を切断するプロテアーゼを生産するスターター微生物を用いることによる牛乳アレルギー乳児用発酵乳の開発は、先に述べた加熱処理を用いた人工乳の開発以上に有効な方法と考えられる。

C. 牛乳アレルギー

吸収された免疫原性物質に対して生産される抗体は、先に述べた IgA に加えて、IgG, IgM, IgE, IgD の 5 種のクラスがある。それら免疫グロブリンの基本構造は、図 3 に示したように、全て 4 本のポリペプチド鎖からなる糖タンパク質であるが、生物学的機能はもとより、分子量や糖含量などの物理化学的性質やモノマーとして存在しているかポリマーとして存在しているかの存在形式などにおいて各クラス特有の性質を有している¹⁾。アレルギーは抗原性物質がこのような液性抗体と結合したり、細胞性免疫系を作用させた時に生じるのであるが、これら抗体のすべてがアレルギーに関係しているわけではない。アレルギーは、それに関係する抗体のクラスや表現型により、Ⅰ型～Ⅳ型の 4 つの型にわけられ¹⁰⁾、これらの中でも、牛乳アレルギーは、主にⅠ型とⅢ型であるといわれている¹¹⁾。

Ⅰ型アレルギーというのは抗体クラスのうち IgE 抗体が関係したものである。生体内の IgE 抗体の一部は気管支粘膜や消化管粘膜などに分布している肥満細胞の表面に結合しており、この IgE 抗体に抗原が結合すると肥満細胞より、ヒスタミン、セロトニン、ロイコトリエンなどの化学物質が放出される。放出されたこれらの化学物質は、血管の透過性を増大したり、気管支平滑筋の収縮や粘液分泌を促進する作用を持っている。そのため、気管では気道の狭窄がおきゼンソクを起こし、鼻粘膜では、くしゃみや鼻水がでるのである。この IgE クラスの抗体の生産は免疫原性物質を摂取後、一カ月以内に生産され、短い場合は 5 日間で生産されるともいわれている。また、生産された抗体と抗原性物質の反応によるアレルギーは、食物として抗原を摂取後、数分から数時間以内の早い時期に発生する。このことからⅠ型アレルギーのことを即時型アレルギーとも呼ばれている。加えて、Ⅰ型アレルギーでは、一般

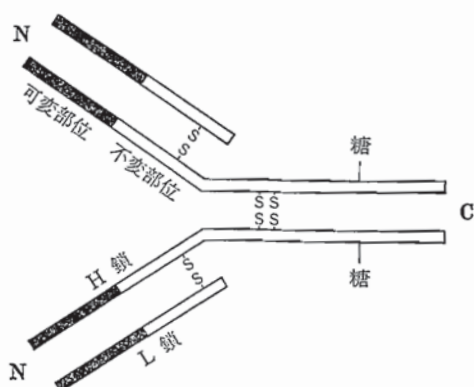


図3 免疫グロブリンの基本構造の模式図

に、RAST 法 (radioallergosorbent test) などで測定される血清中の IgE 抗体量や皮膚反応などで認められるアレルギー症状との間に高い相関性がある¹¹⁾。

一方、Ⅲ型アレルギーというのは、IgG や IgM クラスの抗体により起こる。IgG や IgM クラスの抗体は、本来、血清中に多量存在しており、特に前者は健康人の血清 1 ml 当たり平均で 13.2mg も含まれている¹⁾。この量は、健康なヒトの血清中の IgE クラスの抗体の平均の約 4 万倍に相当する。もちろんこれらの IgG 抗体は牛乳タンパク質に限らず、種々の抗原に対する抗体の集合体であり、抗原が侵入するとそれぞれに対応する抗体が反応し、抗原抗体複合物ができる。IgE 抗体の場合とは異なり、IgG や IgM 抗体の場合は抗原抗体反応だけではアレルギー症状は現れないが、この抗原抗体複合物を消化しようとさらに 9 種類のタンパク質からなる補体成分のいくつかが結合することにより、始めてアレルギー症状になる。すなわち、補体成分の多くはプロテアーゼ活性を有しており、抗原抗体複合物に結合することにより、Ⅰ型アレルギーの場合のヒスタミンやセロトニンに相当するアナフィラトキシンと呼ばれる化学物質を放出する。その放出された物質が組織に作用してアレルギー症状を起こすのである。なお、これらのクラスの抗体によるアレルギーの発生は、抗原の摂取後、数時間から数十時間を要し、アレルギーによる皮膚反応では陰性を示し易く、臨床的症状と並行しない場合が多い。また、同じ患者に同じアレルギーを与えても現れる症状は一定でなく、ある時は激烈な症状を示すが、また、ある時は症状が殆どない。このようなことから、Ⅲ型アレルギーのことを覆面型アレルギーとも呼ばれて

いる²¹⁾。

牛乳アレルギーの発生頻度は報告者によりまちまちであり、0.1%以下という値から30%という値まで幅広い。このように頻度の異なる原因は、牛乳アレルギーは遺伝的要因や年齢的要因を受け易く、調査対象とした母集団の違いによるためや、表5に示した通り症状が多様であり、牛乳アレルギーと診断する基準が一定でないためと思われる^{16,17)}。また、牛乳アレルギーの起こるのは、乳児期では人工栄養に限った問題と考えがちであるが、母乳栄養児においても例外ではない。これは、母親が食物として摂取した免疫原性物質が母乳に移行した結果起こること、牛乳アレルギー誘発の主因物質と言われているβ-ラクトグロブリンが健康な母親の乳汁1ml当たり0.11~6.4ng含まれていたという報告もあり、この量は抗体産生を促すのに十分な量とされている¹⁸⁾。

一方、臨床的結果によれば、Ⅲ型アレルギーの占める割合は牛乳アレルギー全体の半分であり、Ⅰ型アレルギーによるものが全体の1/3~1/4といわれている¹⁹⁾。また、最近、人工栄養による牛乳アレルギーは多量の抗原により生じるものでⅢ型アレルギーが主体をなし、母乳栄養での牛乳アレルギーは少量の抗原により誘発されるものでⅠ型アレルギーによるという興味深い報告もある²⁰⁾。

ともあれ、母乳栄養でも人工栄養でも牛乳アレルギーになるという事実は、乳児にとっては極めて深刻な問題である。すなわち、乳児期の前半においては、母乳であれ人工乳であれ、それら乳汁は彼らにとって唯一の食品である。従って、これらの摂取によりアレルギーが生じると、彼らの栄養、発育に対して重大な支障をきたすとともに、アレルギーだからといって乳汁の摂取を停止することは、彼らにとって唯一の栄養源を絶つことになる。また、薬剤を用いての治療は、投与した時点では症状はおさまるがその効果は一過性であり、薬の効力が切れれば再発する。乳児期の乳汁のように毎日多量に摂取しなければならない場合は、薬剤も毎日投与しなくてはならず、副作用等を考えれば決して適切な方法ではない。

加えて、乳児期に牛乳アレルギーなどの食物アレルギーになった子供は、加齢とともに花粉やカビなどによる吸入性アレルギーなどにかかりやすいアレルギー体質になる可能性が大きい²¹⁾。これらの点から考えて、牛乳および乳製品中のタンパク質の免疫

表5 牛乳アレルギーの症状¹⁷⁾

1. 消化器系	喀血
嘔吐	Heiner 症候群
疳痛	
下痢	3. 血液
消化不良症	貧血
脂肪便症	4. 皮膚
潜出血	じんま疹
腸疾病	アトピー性皮膚炎
便秘	血管性浮腫
口内炎	紫斑病
2. 呼吸器系	あせも
鼻炎	おむつかぶれ
咳発作	5. その他
漿液性耳炎	アナフィラキシー
喘息	緊張弛緩症候群
再発性肺炎	起立性調節障害
ヘモンデリン沈着症	

原性、すなわち抗原構造を解明し、その除去法を見出すことは牛乳、乳製品の高い栄養をより完全なものにするためにも極めて意義あることと思われる。

(次号へつづく)

製品紹介

クチナシ (ガーデニアン)
青色色素 (ブルーA・UI 台糖)

台糖株式会社(神戸市長田区東尻池新町1~26)は、このほど天然青色色素の明色化に成功し、発売した。クチナシ青色色素の明色化は同社独自の精製技術の開発により工業的規模での製造が可能となり、引続きこの青色色素をベースに天然の黄色色素との配合によってできる明色化された緑色色素の上市も近々、行われる予定である。

<物性>

極大吸収波長 595nm附近

色価 $E_{1\%}^{1cm}$ 50

色調 水溶液は鮮明な青色を呈し、pH1.5~8.0の範囲で安定

<問い合わせ先> 同社食品営業部 078-651-5401