たまごでピロリ菌を撃退
―抗ピロリ菌urease鶏卵抗体の開発と食品への応用―

湯淺 貴恵[1)]、兒玉 義勝[2)] 1)株式会社ファーマフーズ、2)株式会社ゲン・コーポレーション 抗体事業カンパニー

はじめに―たまごは命の玉手箱―

ここで紹介する素材は、“たまご(鶏卵)”というとても身近で安全な食品から作られるものだ。硬い殻に包まれた小さな“たまご”は21日間、温めるとそこからヒヨコという生命が誕生する。“たまご”は、生命を誕生させるに十分な栄養素や免疫成分が詰まっている“バイオカプセル”なのだ。我々はこのバイオカプセルの中でも免疫成分の1つである抗体に着目した。

抗体とは？

動物は、外部から侵入してくる細菌やウイルス等(抗原という)に対して「抗体」と呼ばれるタンパク質を血液中に産生し、細菌やウイルス等を無毒化し、排除するという自己防御システムを有している。抗体は、魚類以上の動物のすべてに存在するタンパク質であり、物理化学的特性及び機能の違いにより各種類に分類されている。哺乳類の場合は、IgG、IgM、IgA、IgD及びIgEの5種類が認められている。一方、鳥類の場合は、IgY(IgG)、IgM、IgAの3種類が知られている[1)]。

このうち、ニワトリの血液中に最も多く含まれているIgYは分子量が約18万kDa、Y字形をしておりH鎖とL鎖のそれぞれ2本ずつから構成される。N末端側は可変領域と呼ばれその先端部分に抗原結合部位が存在し、そのわずかなアミノ酸配列の差異が抗原特異性に関連する(図1)。

哺乳動物は、胎生期や新生児期には自ら抗体を作り出すことができない。そこで、胎生期には胎盤、また新生児では初乳を介して母親の抗体を得ることにより、子は細菌等の感染から免れている。では、胎盤や初乳がない鳥類には、この母子免疫システムが存在するのだろうか？

実は、ニワトリの母子免疫システムの研究の歴史は古く、100年以上前から研究されており、親ニワトリが獲得した血液中の免疫抗体は、卵白、卵黄中に移行蓄積されることが知られている[2)]。なかでも血液中のIgYは、卵黄にのみ選択的に蓄積され、卵黄液1mlあたり約10mg含有される[3)]。つまり、孵化直後のヒヨコは、たまごに蓄積された約100～150mgの抗体を利

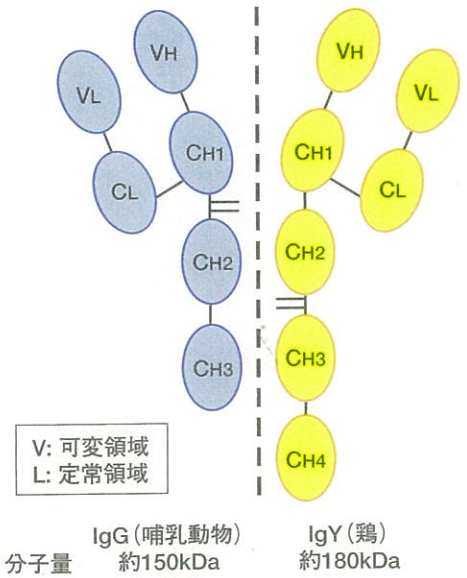


図1　哺乳動物と鶏の抗体の比較

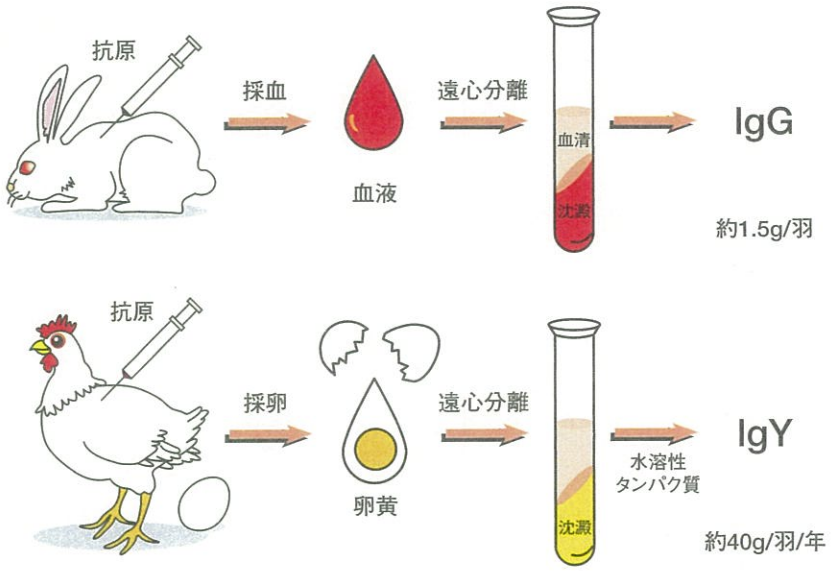


図2　哺乳動物と鶏の抗体採取方法

用し、細菌等の感染から免れているのだ。

従来、ある抗原に対して特異的な抗体を得る場合は、ある抗原を動物に過免疫し、その血液より調製されてきた。たとえば、ウサギにある抗原を筋肉注射すると、その抗原に対する特異抗体が血中に産生される。そこで、ウサギから採血を行い、血清を分離・精製することでIgGを主とした特異抗体を得ることができる。

ニワトリの場合、元来鶏病予防の目的でワクチネーションが行われており、連続的な免疫操作がシステム化されているうえ、大量飼育が容易である。さながら、ニワトリ抗体生産工場といったところであろうか。

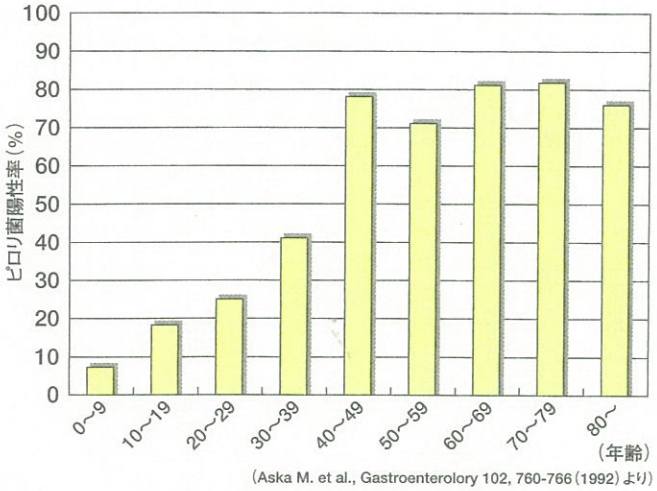
さらには、鶏1羽は、1年間に約250個～300個の卵を産卵し、1個の卵黄には約100～150mgのIgYが含まれる。つまり、1年間に1羽の鶏から得られる抗体量は約40gとなる。この量は、ウサギ30羽分から得られる抗体量に相当する。このように、鳥類に特徴的な母子免疫システムを利用することにより、目的の抗原に対する特異的鶏卵抗体（IgY）を大量にかつ容易に生産することが可能となった（図2）。

抗体を食べる
—食品素材としての鶏卵抗体（IgY）—

近年、遺伝子工学の急速な発展から、キメラ抗体やヒト化抗体が作製できるようになり、抗体医療が世界の注目を浴びるようになってきた。しかし、コストや安全性の面から一般には普及していないのが現状だ。その一方で、機能性食品という分野が大きく成長してきている。そこで、安価でしかも安全な“鶏卵抗体”を機能性食品素材として開発することを考えた。

“たまご”といえば、昔から高栄養価値のある食材として親しまれてきた背景がある一方で、鶏卵抗体をはじめとする抗体は、抗原に対して非常に特異性が高く、親和性も高い素材である。このことから、“鶏卵抗体”を安心して食べることのできる免疫素材として利用することを考えた。

ヒトは食べ物を『口』から摂取し、『胃』、『腸』を経て『肛門』から体外へと排泄する。このことはごく当たり前に、そして毎日繰り返していることだ。一方で、この『口』から『肛門』にわたる消化管には、病気の原因となる細菌が多く感染している半面、善玉菌といわれるヒトの体を健康に保つために必要な細菌も多く存在す



（Aska M. et al., Gastroenterolory 102, 760-766（1992）より）

図3　日本におけるピロリ菌感染率

る。そこで、食べ物として“病原細菌だけにダーゲットを絞った鶏卵抗体”を口から摂取することにより、消化管を健康に保つことを目標に開発を進めてきた。

ここでは、『胃』に着目し、胃潰瘍などの原因菌（*Helicobacter pylori*、以下、ピロリ菌。）にターゲットを絞った鶏卵抗体を紹介したいと思う。

Helicobacter pylori（ピロリ菌）とは？

ピロリ菌は、0.5～1.0×2.5～5.0 μmのらせん状のグラム陰性桿菌であり、数本の有鞘鞭毛を回転させることにより、胃の中を動き回るといった特徴を持っている。このピロリ菌は、1982年にオーストラリアのMarshallとWarrenにより発見された。当時、『胃の中は極端に酸性であり、細菌は存在しえない』と考えられていたが、両博士により胃潰瘍や胃炎の患者の胃組織には、このピロリ菌が生息し、その生息している粘膜部分には炎症が引き起こされていることが明らかとなった。さらに、Marshallは自らが培養した菌液を飲むことにより、ピロリ菌が胃炎や潰瘍の原因となることを明らかにした。この功績が認められ、両博士は2005年のノーベル賞医学生理学賞を受けることとなった。現在においても、ピロリ菌と消化器系疾患（胃炎や潰瘍だけではなく胃癌）との関連性について、世界規模で研究が進められている。

日本国内におけるピロリ菌感染率は、40歳代以上で約80％と報告されており、先進国の中では非常に高い感染率である（図3）。また、胃炎や胃潰瘍を患っている方の約90％で本菌を検出される一方で、健常人もピロリ菌に感染していることが明らかになっており、すべての感染者が消化器疾患ではないことがわかる。

一方で、抗生物質とプロトンポンプ阻害剤を用いたピロリ菌除菌療法を行うと、胃潰瘍は高い確率で治癒するといわれている。このことは、ピロリ菌が消化器系疾患の原因であると考えられる[4]。ただし、この方法では、抗生物質に対する耐性菌や副作用、さらには除菌による胃酸過多の末、逆流性食道炎を引き起こすといった報告[5]もあり、未だに最も望ましい治療方法は確立されていないのが現状である。

このような背景から、安全で簡便な除菌方法の開発が必要とされており、その1つとして色々な機能性食品素材を用いた除菌方法が検討されている。なかでも鶏卵抗体は、その機能において最も注目されている素材の1つである。

抗ピロリ菌urease鶏卵抗体（IgY）の開発

ピロリ菌感染が消化器系疾患の原因になるとすれば、消化器系疾患も通常の感染症と同様に、ピロリ菌が宿主に付着することから始まると考えられる。

そこで我々は、ピロリ菌の胃粘膜への付着因子として重要な役割を果たすと報告されているウレアーゼに着目し、ウレアーゼを抗原とし抗ピロリ菌 urease IgYを作製した[6]。

ウレアーゼは、菌体の外膜上に局在する酵素であり、

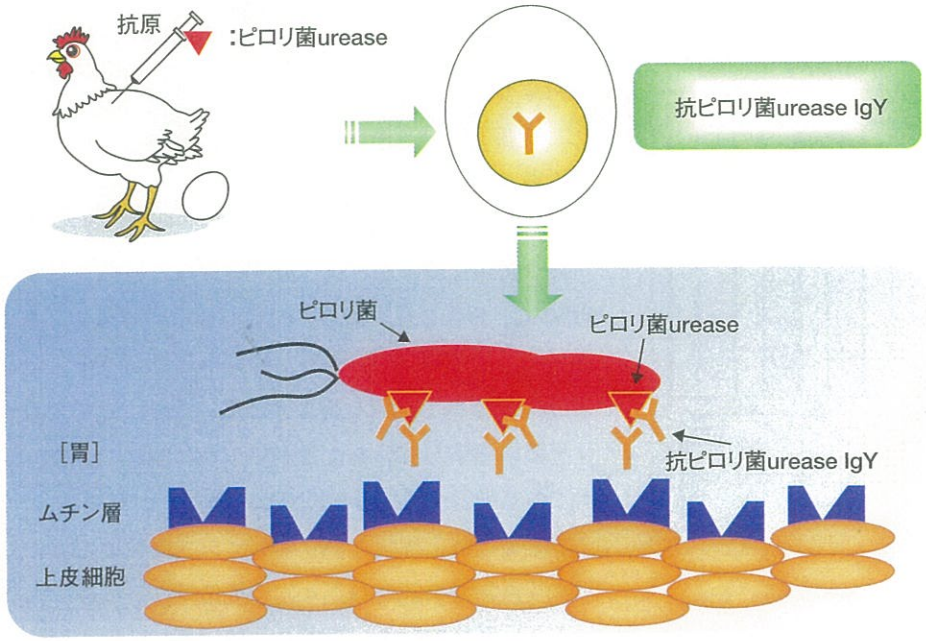


図4　抗ピロリ菌 urease IgY の作用機序

尿素を分解しアンモニアを産生することで強酸性の胃内で菌の生存を可能にするという重要な役割をも有している。

我々は、菌体外膜上の接着因子であるウレアーゼを特異的にブロックすることにより、ピロリ菌が胃粘膜に付着できずその結果、除菌が可能になるのではと考えた(図4)。

抗ピロリ菌 urease 鶏卵抗体(IgY)添加ヨーグルトの効果

ピロリ菌の感染および除菌効果の判定には種々の検査方法があるが、最も簡便で非侵襲性(痛みを伴わない)試験法として広く実施されているのが尿素呼気試験(UBT)である。

^{13}Cでラベル化した尿素を経口投与すると、胃内にピロリ菌が存在する場合にはその強力なウレアーゼ活性によりアンモニアと二酸化炭素に分解される。$^{13}CO_2$は、消化管より血中に吸収され肺より呼気中に放出される。呼気中の^{13}Cの量を測定することでピロリ菌感染の有無を判定する。

この非侵襲的な検査方法を用いて我々は、抗ピロリ菌 urease IgY の食品への応用を検討するために、本抗体を配合したヨーグルトを摂取することによるピロリ菌感染への影響を検討するボランティア試験を実施した。

試験は、UBT 値 30 ‰以上のピロリ菌感染強陽性者をボランティアとして選定し、行った。ヨーグルト1個あたりの抗ピロリ菌 urease IgY 含有卵黄液の添加量は1.5gとし、朝、昼、夕食後に1日3回(4.5g／日)、4週間摂取させた。ピロリ菌除菌効果の検査は、UBT テストとした。尚、摂取期間中の副作用等は何ら報告されなかった。

その結果、抗ピロリ菌 urease IgY を摂取し始めて4週間で被験者の尿素呼気試験による$\Delta^{13}C$値が摂取前と比較して有意に減少することが確認できた。UBT 値と胃の中のピロリ菌の菌数とは相関が認められており、UBT 値の低下は菌数の低下を示唆するものと考えた(図5)。このことから、本鶏卵抗体を用いた食品がピロリ菌を胃内より排除する効果を有することが確認された。

効果のメカニズムとしては以下の作用機序が考えられる。本抗体が菌体外膜上のウレアーゼと特異的に結

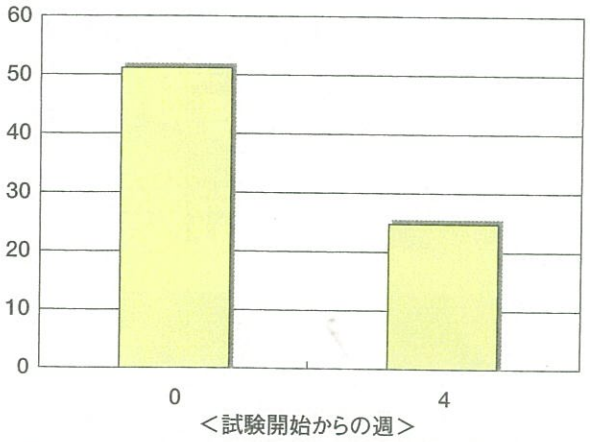


図5　ボランティア試験における尿素呼気試験の結果

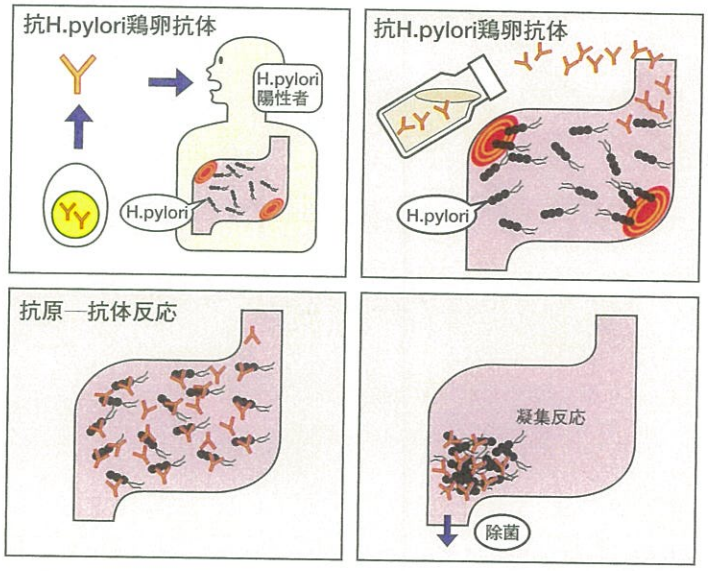


図6　抗ピロリ菌 urease IgY 添加食品によるピロリ菌排除機序

合し、ピロリ菌の付着を阻害することにより、菌体を凝集させ、本菌を胃内より排除すると推察される(図6)。

ここで注目すべきことは、被験者の多くがボランティア実験を通して「胃のもたれ感がなくなった」「すっきり感がある」「便通がよくなった」といった体感を得られたことである。

おわりに―“たまご”で食に革命を―

鶏卵抗体は、上述したように抗原の選定によりさまざまな抗体の作製が可能である。

現在我々は、ヒトの『管』内の改善という考え方から、前項で紹介した『胃』に引き続き『口腔』の雑菌(虫歯菌、歯周病菌等)に着目している。その鶏卵抗体を作製することにより、口腔内を改善することを目的とした食品の提案を行うことができる。

従来は、悪い菌も良い菌も取り除いてしまう『抗生物質』的な素材が多かったが、今後はますます『選択的に改善』できる素材としてまた大量生産が可能である鶏卵抗体が“食の革命”を起こすことになるであろう。

[参考文献]

1) 国安主税：鶏病研報, 21: 39, 1985.

2) M.Malkinson：Immunology, 9: 311, 1965.

3) M.E.Rose, et al：Eur. J. Immunol., 4: 521-523, 1974.

4) Asaka M, et al：Causal role of Helicobacter pylori in peptic ulcer relapse, J. Gastroenterol., 29 (suppl 7): 134-138, 1994.

5) M J Blaser：An endangered species in the stomach, Sci. Am., 292: 28-45, 2005.

6) Icatlo FC, et al：Affinity purification of Helicobacter pylori urease. :Relevace to gastric mucin adherence by urease protein, J. Biol. Chem., 273: 18130-18138, 1997.

湯淺 貴恵　株式会社ファーマフーズ　研究開発部主任研究員

東北大学加齢医学研究所研究員、近畿大学医学部研究員を経て、2004年より現職。専門は、遺伝子工学および免疫学、おもに自己免疫疾患、炎症の研究を行ってきた。現在は、機能性食品素材の開発、おもに鶏卵抗体の食品素材としての開発を行っている。

兒玉 義勝　株式会社ゲン・コーポレーション
抗体事業カンパニー　研究開発部門

東京大学大学院農学系研究科獣学専門課程修了。農学博士。獣医師。株式会社ゲン・コーポレーション免疫研究所を経て、2005年より現職。専門は、細菌学、ウイルス学、感染免疫学。現在は、粘膜免疫とワクチン開発、新規鶏卵抗体の開発などを行っている。日本獣医学会評議委員(1985年～)。2005年、第11回日本ヘリコバクター学会において「ピロリ菌の接着と接着阻害」と題し、スポンサーシンポジウムおよび市民公開講座を企画するなど、研究分野に関した活動も行っている。