

卵黄抗体を用いた齲蝕の受動免疫

Passive immunity against dental caries
by use of hen egg yolk antibody

ニワトリを免疫すると IgG 抗体が卵黄で選択的に濃縮されることが知られている。齲蝕原性細菌 *Streptococcus mutans* の病原性を担うと考えられている不溶性グルカン合成酵素 (CA-GTase) を抗原としてニワトリに免疫を行ったところ、特異的で高力価を示す卵黄抗体が得られた。この卵黄抗体は、*S. mutans* 菌体を凝集させるだけでなく、CA-GTase による不溶性グルカンの合成と *S. mutans* 菌体の平滑面付着を抑制した。また、この卵黄抗体を飼料および飲料水中に添加して投与すると、ラットにおける *S. mutans* 誘発齲蝕を有意に抑制した。これらの結果は、CA-GTase に対する卵黄抗体による経口受動免疫が、齲蝕の予防に有効な手段となりうることを強く示唆している。

大嶋 隆 大阪大学助教授 歯学部小児歯科学講座
浜田茂幸 大阪大学教授 歯学部口腔細菌学講座

▶ はじめに

1960年代から70年代にかけて猛威をふるったわが国における小児の齲蝕はやや鎮静化したとはいうものの、今でもなお、歯科治療を要する小児の数は文明各国のなかではきわだって多い。しかし幸いなことに、最近では単なる齲蝕の治療だけでなく、その予防に関心を寄せる歯科関係者、食品製造業者、母親をはじめとする乳幼児の保護者などの比率は徐々に高くなっている。ところがさて具体的方策をどうするかということになると、実現の可能性のある方法は限定され、「歯を毎日規則正しく磨きましょう」というスローガン風のものしか残らなくなってしまうのが現状である。

齲蝕が、ミュータンスレンサ球菌（特に *Streptococcus mutans* と *Streptococcus sobrinus*）の感染と食餌中のスクロースの介在により発生する感染症であることが明確になって以来、理論的には齲蝕予防法の可能性が示唆されてきた。このなかには、抗生物質や抗菌剤などを用いてミュータンス菌そのものを口内から排除しようとするものから、仮

にミュータンス菌が口腔に残存しても齲蝕誘発に関係する同菌の機能を阻害すれば、齲蝕の抑制が期待できるとするものまで、いくつかの考えがある。特に、ミュータンスレンサ球菌に対するワクチンにより齲蝕を予防しようという試みは、きわめて魅力的であり、世界中で多くの研究者の興味を引いている。

▶ 受動免疫による齲蝕予防

齲蝕免疫は、大きく2つの様式に基づいて、その可能性が検討されている¹⁾。1つは能動免疫 (active immunization) で、抗原を生体に投与して特異的な抗体を産生させ、その作用を介して宿主に齲蝕免疫を成立させようとするものである。そのために、抗原を皮下や静脈内に注射する方法や、唾液腺や口腔粘膜下に注射する方法が実験的に試みられ、いくつかの研究では良好な齲蝕防止効果のあることが観察された。しかし、人体に対してこのような方法を適用することは大いに抵抗のあるところで、その克服が大きな問題として残されてきた。

この点を回避するため、近年では抗原を経口投与することにより免疫する方法（経口免



おおしま たかし
1947年兵庫県生まれ
1972年大阪大学卒業
1984年大阪大学助教授
〒565 吹田市山田丘1-8, Tel. 06-876-5711

はまだ しげゆき
1942年兵庫県生まれ
1971年大阪大学大学院歯学研究所
修了
1986年大阪大学教授

疫：oral immunization) が試みられている。ただしこの方法では、十分な抗体価を誘導することが必ずしも容易ではないという問題点がある。いまひとつの試みとしては、宿主以外の種に属する動物で産生された抗体を受動的に移入することにより感染を防御する方法があり、これを受動免疫 (passive immunization) と呼んでいる。

医療における受動免疫の歴史は古く、たとえばウマに作らせたジフテリアや破傷風毒素に対する抗体をヒト静脈内に注入すれば、これらの毒素に起因する症状が軽減することが知られている。齧蝕の受動免疫に関しても、最近いくつかの研究が報告されている。

イギリスの Lehner ら²⁾は、*S. mutans* の菌体表層タンパク質抗原 I/II に対するマウスのモノクローナル抗体を赤毛サルに塗布 (48 週間の実験期間中 12 回) して免疫したところ、生理食塩水塗布群に比べて、齧蝕の発生も *S. mutans* の定着も有意に減少したと述べている。一方、アメリカの Michalek ら³⁾は、いささか荒っぽいやり方ではあるが、血清型が a から g に属する 7 株のミュータンスレンサ球菌の全菌体を混合して乳牛を免疫すると、牛乳中にこれらの菌体と反応する抗体の出現を認めている。そこで IgG を含む乳清画分を飼料と混合してノトバイオトラットに与えたところ、*S. mutans* 誘発齧蝕も *S. sobrinus* 誘発齧蝕も、ともに抑制されることが明らかにされた。

これらの研究は、ミュータンスレンサ球菌に対する抗体の経口投与による受動免疫が齧

蝕を予防するうえで有効であることを示唆している。受動免疫を行うにしろ、能動免疫を行うにしろ、免疫に用いる抗原は、全菌体のように生じる抗体の特異性を制御できないようなものは用いるべきではない。他の感染症のワクチンの場合でも同様であるが、免疫原としては、病気の誘発に重要な機能を果たす細菌のビルレンス因子に標的を定めて行うべきである。ミュータンスレンサ球菌についても、いくつかの菌体および菌体外抗原性物質が有力な免疫原と考えられる⁴⁾。

われわれは、ニワトリを免疫すると免疫抗体が卵黄に選択的に濃縮されるという現象に注目し、哺乳動物の血清や乳汁の代りにニワトリを *S. mutans* の病原性を担うと考えられる抗原で免疫して抗齧蝕抗体を調製する試みを行い、興味深い結果を得た⁵⁾。以下、その一端を述べる。なお、齧蝕免疫の詳細については、別の総説に譲る^{1,6,7)}。

▶ 卵黄抗体とは

鶏卵は、卵殻部 (8~11%)、卵白 (56~63%)、および卵黄 (27~30%) より構成されている。

そのうち卵白は卵管の分泌物より形成され、タンパク質 11%、脂質 0.02%、灰分 0.8% で、残りは液体成分である。しかしこの卵白タンパク質には、オボアルブミン、オボトランスフェリン、オボグロブリン、オボムコイドなどが含まれている^{8,9)}。特にオボグロブリン画分にはリゾチームが多量に含まれ、卵白

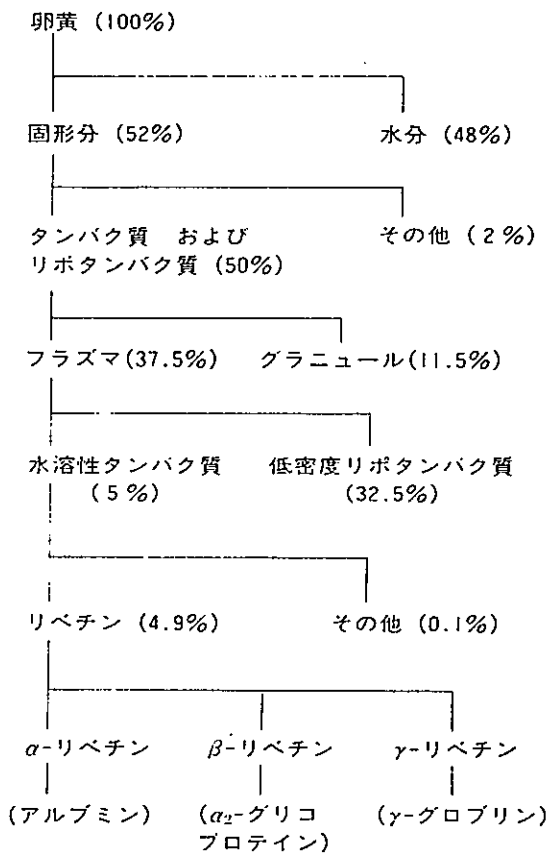


図 1 卵黄タンパク質の組成とその含料

中に含まれる母鶏より移行した IgA と IgM 抗体との協同作用により強力な殺菌作用を示し、病原微生物の卵内への侵入と増殖を防いでいる。卵白中に認められる免疫グロブリンは IgA と IgM のみであり、これは卵管粘液中に IgA と IgM が多いことを反映している^{16,17)}。

一方、卵黄は、タンパク質 17.5%、脂質 32.5%、灰分 2.0% とその固形成分が 52% を占め、胚の発生のための栄養素の貯蔵庫と

なっている。卵黄中に認められるタンパク質の約半分は、脂質と種々の割合で結合したりリポタンパク質の形で存在する。

卵黄をそのまま超遠心分離機にかけると、上澄の透明な液体（プラズマ）と沈殿（グラニュール）に分けられる（図 1）。この上澄のプラズマをさらに 10% NaCl で希釈後、再度超遠心分離を行うと、透明層の上部に低密度リポタンパク質が遊離浮上し、水溶性タンパク質が分離される。この水溶性画分（WSF）にリベチン（livetins）、すなわち免疫グロブリンが含有されている。これらの水溶性タンパク質は、電気移動度から 3 種の酸性タンパク質（ α -、 β - および γ -リベチン）に分けられ、そのうち γ -リベチンが免疫グロブリン画分に相当する¹²⁾。卵黄（egg yolk）中に認められる免疫グロブリンは事実上 IgG のみであり、以下 yIgG と表す（表 1）。

一般に母鶏に免疫を行うと、母鶏血清中に血清（serum）IgG 抗体（sIgG）が上昇する。血清中にこの特異抗体が検出されると、その数日後に、産卵の卵黄中には母鶏血清中の抗体と同じ特異性をもつ yIgG が検出されるようになる^{13,14)}（図 2）。母鶏血清中の IgG 抗体が卵黄中に移行するわけである。

この現象は、卵黄形成に際して、母鶏の血液成分が卵巣の濾胞上皮を通過して卵母細胞にそのまま取り込まれることによって生じるため、その結果、卵黄タンパク質中には、母鶏より移行した IgG 抗体が高濃度に含まれることになる。実際、卵黄中に含まれる IgG の濃度は、母鶏血清中の IgG 濃度よりも高

表 1 ニワトリと卵における免疫グロブリンと分泌成分の分布とレベル¹⁰⁾

	IgG (mg/ml)	IgM (mg/ml)	IgA (mg/ml)	分泌成分 (SC)
ニワトリ血清	< 6	< 1.3	< 0.6	-
卵管分泌物	+	+	+	+
卵黄	< 25	(< 0.02)	(< 0.03)	-
卵白	(< 0.03)	< 0.15	< 0.7	+
ヒヨコ (7日齢) 血清	> 0.6	< 0.3	(< 0.3)	-

() 内の数字は有意の値とはいえない +は各成分の存在を示す

い。普通、1つの卵当たり 70~100 mg の IgG が含まれているという¹⁰⁾。これから計算すれば、母鶏 1羽当たり、年間約 30 g の IgG 抗体が採取できることになる。

このように卵黄抗体は、血清抗体と比べて、採血という操作を経ないで容易にかつ大量に採取できる。また母鶏を傷つけることなく行えるため、継続的な免疫を行えば卵黄抗体の長期にわたる高力価の維持と持続的な採取が可能であり、その結果、安価となる。

このような特徴を有する卵黄抗体は、これまで動物の血清抗体から調製されていた各種の臨床診断、検査用試薬の製造に大きな変革を与えようとしている¹⁴⁻¹⁶⁾。また最近、蛇毒やサソリ毒に対する抗毒素抗体を卵黄抗体を用いて製造する試みがなされ、良好な結果が得られている¹⁷⁾。

▶ *S. mutans* 卵黄抗体の作製

ヒト齲蝕の主要な病原細菌であるミュータンスレンサ球菌は、*Streptococcus mutans* (血清型 *c, e, f*) と *Streptococcus sobrinus* (*d, g*) に大別される¹⁸⁾。しかし、ヒトの口腔にお

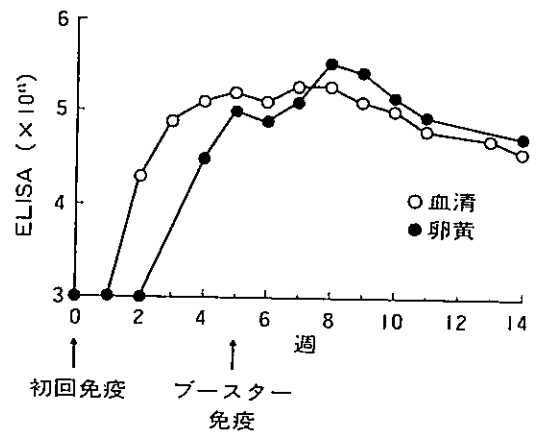


図 2 抗体価の上昇と血清から卵黄への IgG 抗体の移行。18 週齢のニワトリに 0.1 mg の CA-GTase とフロイントの完全アジュバント (初回) および CA-GTase とフロイントの不完全アジュバント (ブースター) で免疫を行った。抗体価は ELISA 値で表現した (堀越俊雄ら、未発表)

ける分布を調べてみると、*S. mutans* が 80% 以上を占め、ヒト齲蝕における *S. mutans* の重要性はきわめて高い¹⁹⁾。このような点を勘案すると、齲蝕誘発に関係する、*S. mutans* の主要なビルレンス因子であるグルコシルトランスフェラーゼ (GTase) に対する卵黄抗体を作製し、その齲蝕予防効果を調べることは、きわめて興味あるプロジェクトといえよう。

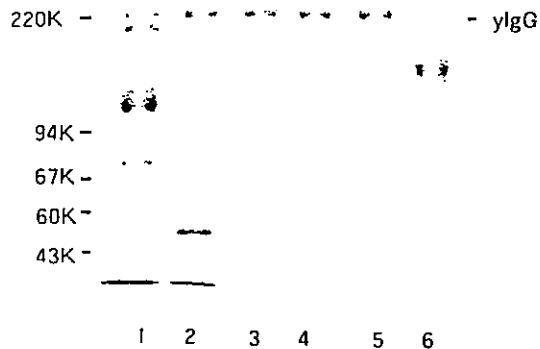


図3 卵黄抗体および血清抗体の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動像²¹⁾
 1: 卵黄, 2: 水溶性画分 (WSF), 3: クロマトグラフィー精製した抗 CA-GTase ylgG, 4: 同エタノール精製 ylgG, 5: 精製ニワトリ血清 IgG, 6: 精製ウサギ血清 IgG

1) 抗原の調製

スクロースから主として水溶性グルカンを生成する GTase は, *S. mutans* MT8148 株 (阪大での臨床分離株) の培養上澄から精製し, 菌体遊離型 (Cell-free) GTase (CF-GTase) とした²⁰⁾. CF-GTase は, 培養上澄を 50% 飽和になるように硫酸を加えて沈殿させ, 透析後, クロマトフォーカシング法により純化することができる. 一方, 非水溶性グルカンを生成する GTase は *S. mutans* MT8148R の菌体から 8M 尿素で抽出後, DEAE-Sephacel およびヒドロキシアパタイトカラムクロマトグラフィーを行うことにより精製した²¹⁾. これを菌体結合型 (Cell-associated) GTase (CA-GTase) とした. また比較の目的で, *S. mutans* MT8148 の培養菌体浮遊液を用いた.

2) 母鶏への免疫

18 週齢の白色レグホン種のニワトリ 40 羽を 4 群に分けて免疫に用いた. 第 1 群は全菌体免疫群, 第 2 群は CF-GTase 免疫群, 第 3 群は CA-GTase 免疫群, 第 4 群は偽免疫群とした. 全菌体 (10^9 cells), CF-GTase (0.4 mg), CA-GTase (0.4 mg) および偽免疫群として生理食塩水をそれぞれ等量のフロイントの完全アジュバンドと混合して, 乳化させ, 各ニワトリの筋肉内に注射した. また, 初回免疫の 8 週後にブースター免疫を行った. 得られた卵は使用時まで 4°C で保管した.

さらに, ラットにおける卵黄抗体の齶触抑制作用を調べる実験のためには, 1,160 羽の 18 週齢白色レグホンを用いて, CA-GTase を上記の方法で免疫し, 卵黄抗体を採取した.

3) 卵黄抗体の精製

卵黄抗体の調製方法には, いくつかの方法がある. まず Aulisio と Shelokov²²⁾ の方法に基づいて行った. 母鶏より得た卵は, 卵黄と卵白に分離後, 卵黄に等量の生理食塩水を加えて希釈し, 2 倍量のクロロホルムを加えて攪拌, 混合した. 20°C で 30 分間放置後, 遠心分離を行い, その上澄 (可溶性画分: WSF) を分離し, 凍結乾燥した. SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法の濃度分析によれば, この可溶性画分に含まれるタンパク質の 10~12% が卵黄抗体に相当する²³⁾. この可溶性画分を 33% 飽和硫酸で塩析, 透析後, DEAE-Sephacel カラムクロマトグラフィーにより, 単一のピークを示す分子量 220 kDa

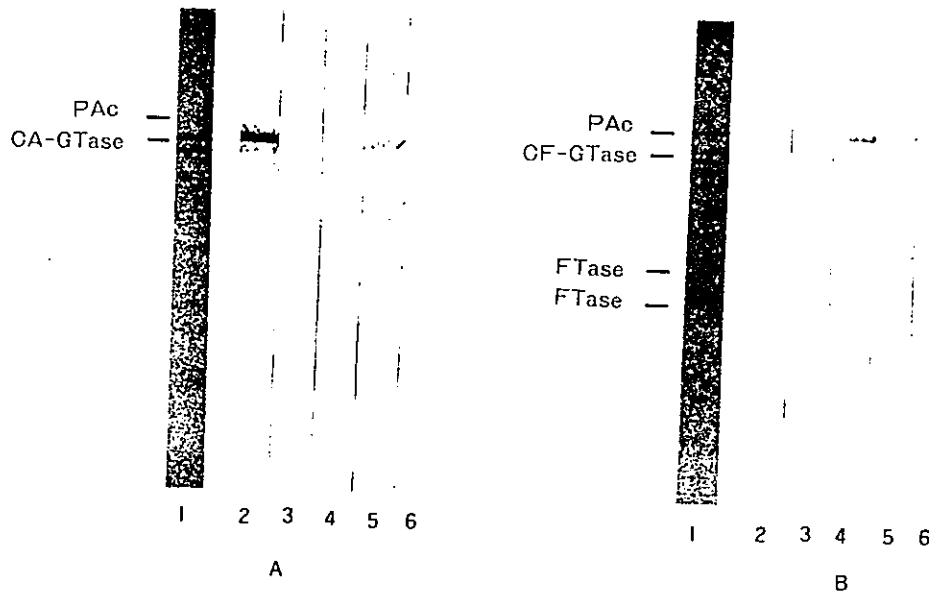


図4 ウェスタンブロッティング法で調べた精製卵黄抗体の免疫学的特異性
S. mutans MT8148 全菌体の 8M 尿素抽出物 (A) および *S. mutans* MT8148 培養上澄 (B) を SDS-ポリアクリルアミドゲルで電気泳動後、プラスチック膜に転写し、それを各種卵黄抗体 (yIgG) と反応させた。次いで、この膜をよく洗浄後、ペルオキシンダーゼラベル抗ニワトリ IgG と反応させると、抗原と結合した yIgG のみが染まりラインが現れる

- 1 : 電気泳動したゲルのタンパク染色のパターン
- 2 : CA-GTase に対する yIgG と反応させたもの
- 3 : CF-GTase に対する yIgG と反応させたもの
- 4 : 菌体表面タンパク抗原 (PAC) に対する yIgG と反応させたもの
- 5 : 全菌体に対する yIgG と反応させたもの
- 6 : 偽免疫した yIgG と反応させたもの

なお、図中に FTase とあるのは、スクロースからフラクトランを合成する酵素フラクトシルトランスフェラーゼを指す

の IgG (yIgG) が得られた (図3)。

この精製卵黄抗体の免疫学的特異性を、ウェスタンブロッティング法および ELISA 法で調べた (図4, 表2)。

S. mutans MT8148R の濃縮培養上澄は CF-GTase に対する卵黄抗体とのみ反応し単一の染色バンドを形成したが、CA-GTase や全菌体とは反応しなかった。一方、全菌体

の抽出物は全菌体および CA-GTase に対する卵黄抗体とのみ反応してそれぞれ単一のバンドを形成するのに対して、CF-GTase とは反応しなかった (図4)。

また ELISA 法でも、抗 CA-GTase yIgG は CA-GTase や全菌体と強く反応したが、CF-GTase との反応はほとんど認められなかった。逆に、CF-GTase の卵黄抗体は CF-

表 2 各種卵黄抗体 (yIgG) の免疫学的特異性

yIgG	ELISA 法による力価*		
	CA-GTase	CF-GTase	全菌体
CA-GTase	7.55	0.32	2.09
CF-GTase	0.30	2.79	0.12
全菌体	2.40	0.45	4.67
偽免疫	nr	nr	nr

* : ELISA 反応により 492 nm の吸光度で 0.2 の反応を呈する希釈濃度 (10^4) で示す

nr : 反応を示さない

GTase の特異的に反応し、CA-GTase との交叉反応は示さなかった。また、抗全菌体 yIgG は全菌体と強く、そして CA-GTase と明確に反応したが、CF-GTase とはほとんど反応を示さず、さらに偽免疫を行った卵黄抗体は、いずれの抗原とも全く反応しなかった(表 2)。このように、得られた精製卵黄抗体はきわめて明確な免疫化学的特異性と高力価を示した。

▶ yIgG の *S. mutans* ビルレンス因子に対する作用

上述のようにして得た yIgG は、*S. mutans* に対してさまざまな作用を及ぼす。ヒト口腔より分離される 3 株の *S. mutans* (血清型 *c*, *c. f*) と 2 株の *S. sobrinus* (*d*, *g*) に対する各種卵黄抗体 (yIgG 標品) の菌体凝集能を調べた(表 3)。ホルマリン処理した全菌体を連続 2 倍希釈した等量の yIgG と 37°C で 2 時間反応させ、4°C で一晩放置した後、凝集の程度を肉眼的に判定した。

その結果、全菌体に対する yIgG は最も低い濃度で *S. mutans* 菌体を凝集させた。ま

た、CA-GTase に対する yIgG も、*S. mutans* 菌体に対して凝集を誘発した。この現象は CA-GTase タンパクが同菌体の最表層に局在していることを示している。しかし、CF-GTase や偽免疫 yIgG は菌体凝集を誘発せず、また、調べたかぎりすべての抗 *S. mutans* 卵黄抗体は *S. sobrinus* 菌体を凝集しなかった。このことから、*S. mutans* と *S. sobrinus* の間には交叉反応性の抗原が実験的に示されているにもかかわらず、実際にニワトリで産生される抗体での種特異性はかなり高いことがわかる。

次に、*S. mutans* による不溶性グルカンの合成に対する yIgG の抑制作用を検討した。その結果、*S. mutans* MT8148R による不溶性グルカン合成に関与する酵素 CA-GTase を 1% スクロース存在下で各種 yIgG と混合し、37°C で 2 時間培養したとき合成される不溶性グルカンの量を測定したところ(表 4)、CA-GTase、次いで全菌体に対する yIgG は不溶性グルカン合成を有意に抑制した。しかし、CF-GTase および偽免疫 yIgG には、そのような阻害作用は認められなかった。この所見は、上述の yIgG の免疫化学的特異性と CA-, CF-GTase の分布との間によい一致があることを示している。

さらに、グルカン合成の抑制や菌体凝集を引き起こす yIgG は、スクロース依存性の *S. mutans* の平滑面への付着を抑制することが示された。*S. mutans* MT8148R 株を yIgG を加えたスクロース培地で、37°C で 18 時間、平面に対して 30° の角度を保って培養し、試

表 3 各種卵黄抗体 (yIgG) のミュータンスレンサ球菌に対する菌体凝集能

yIgG	菌体凝集を誘発する最小濃度 (mg/ml)				
	<i>S. mutans</i>			<i>S. sobrinus</i>	
	MT8148R (c)	MT4245 (e)	OMZ175 (f)	B13 (d)	6715 (g)
CA-GTase	1.00	1.00	1.00	na	na
CF-GTase	na	na	na	na	na
全菌体	0.125	0.25	0.50	na	na
偽免疫	na	na	na	na	na

na : 菌体凝集を誘発しない

表 4 各種卵黄抗体 (yIgG) の *S. mutans* MT8148 CA-GTase による不溶性グルカン合成に対する抑制作用

yIgG 濃度 (mg/ml)	不溶性グルカン合成能			
	CA-GTase	CF-GTase	全菌体	偽免疫
0	100	100	100	100*
0.004	95	105	97	105
0.008	90	107	96	107
0.016	79	112	95	114
0.031	62	114	87	114
0.062	48	119	76	118
0.125	40	123	58	121
0.250	29	124	46	123
0.500	16	123	31	128
1.000	1	109	16	123

* : yIgG 無添加時の不溶性グルカン合成能を 100 としたときの相対値で示す

験管壁に付着する菌量を測定した²⁴⁾。その結果, CA-GTase および全菌体に対する yIgG では, 添加する抗体濃度が増加するに伴って付着菌数が減少した(図 5)。一方, CF-GTase yIgG や偽免疫 yIgG ではほとんど阻害効果を示さなかった。

▶ ラット実験系における yIgG の齧蝕抑制効果

まず手始めに, 精製度の低い卵黄抗体含有画分, すなわち卵黄中の水溶性画分 (WSF)

を用いて, WSF 中に含有される yIgG による齧蝕抑制効果を調べた。実験動物として *S. mutans* をはじめ, 既知の病原細菌を保有しない Specific Pathogen-free (SPF) の Sprague-Dawley ラットを用いた。

生後 18 日目に *S. mutans* MT8148R 株を感染させるとともに, スクロースを 56% 含む齧蝕誘発性飼料 2000 を与えて, 同ラットに齧蝕発生の条件づけを行った²⁵⁾。各種 yIgG は生後 17 日目, すなわち齧蝕発生の条件を与える 1 日前より, 飼料中に 0.8% (W/W) 含有

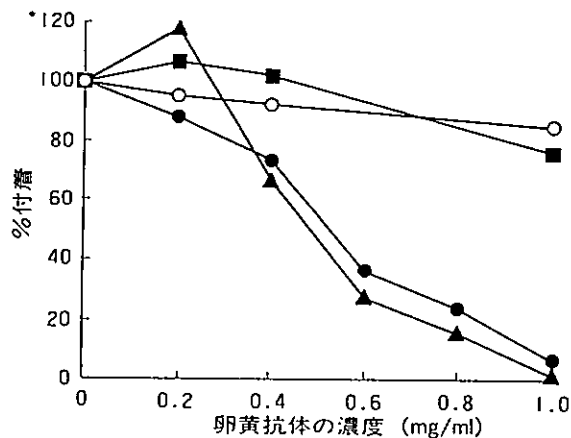


図 5 *S. mutans* MT8148R 菌体のスクロース依存性付着に及ぼす各種卵黄抗体の抑制効果

* : 卵黄抗体無添加時の付着菌数を 100 としたときの相対値で示す

● : CA-GTase, ■ : CF-GTase,

▲ : 全菌体, ○ : 偽免疫

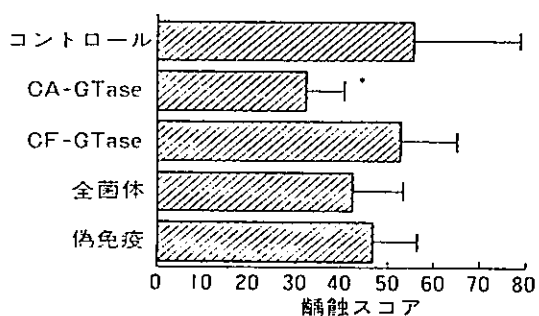


図 6 部分精製卵黄抗体 (WSF) の齲蝕抑制効果

* : CA-GTase 卵黄抗体投与群ラットはコントロールに比べて有意に低い値を示した ($p < 0.05$, t-検定)

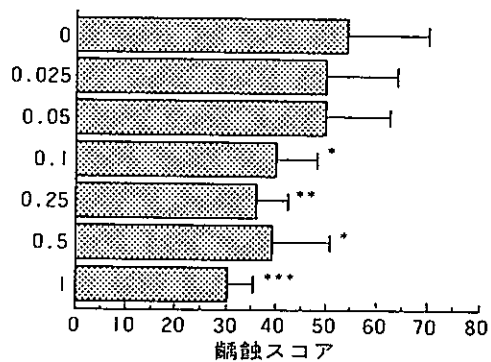


図 7 CA-GTase に対する精製卵黄抗体の齲蝕抑制効果

0.1%以上の濃度の CA-GTase の投与は齲蝕発生を有意に抑制した (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, t-検定)

させて投与し、自由に摂取させた。また実験期間中、毎日 $50\mu\text{l}$ の 10%卵黄抗体溶液を、ピペットを用いて口腔内に注入した。*S. mutans* 感染 55 日後にラットを屠殺し、齲蝕スコアを算出した。その結果、CA-GTase に対する卵黄抗体を投与したラットにのみ、明

確な齲蝕抑制効果が示された (図 6)。

全菌体に対する卵黄抗体を投与したラットにおいても、齲蝕スコアの減少傾向を認めたが、その差は統計学的に有意とはいえなかった。また屠殺時に、ラットの下顎からの MT8148R 株の回収菌数を調べると、CA-

GTase および全菌体に対する yIgG を投与した群で有意に低い値を示した。

このためわれわれは、CA-GTase に対する yIgG を大量に調製し、*in vitro* 実験で用いたのと同様の精製度のきわめて高い yIgG を用い、*S. mutans* MT8148R 株を SPF ラットに感染する 1 日前から、飼料中に混合して投与した(図 7)。その結果、卵黄抗体濃度が 0.1% 以上で齲蝕抑制効果のあることが明らかにされ、この種の抗体の有用性が実験的に確認された。

この卵黄抗体の添加は、*S. mutans* の菌体凝集を誘発し、また *S. mutans* の産生する CA-GTase の作用を阻害し、同酵素による不溶性グルカン合成を抑制することによって、それぞれ、*S. mutans* 菌体の歯面への付着を抑制し、歯面付着後に起こる齲蝕の発生を予防するものと考えられる。

これらの所見は、調製が容易で、しかも毎日の食卓に供されている卵黄中に含有するところから、投与上、安全性がきわめて高い卵黄抗体を用いた受動免疫により、齲蝕予防を達成できることを示しており、現実的な一つの齲蝕予防策としての大きな条件を満たすものといえよう。

われわれと同様の動物実験と感染菌株 (*S. mutans* MT8148R) を用いて、同菌の全菌体で免疫した母鶏から得た全卵黄の粉末体と WSF 画分を用いた実験で、Otake ら²⁶⁾は齲蝕の発生が有意に低下したと述べている。この結果は、全菌免疫ニワトリ由来の yIgG 含有 WSF 画分を用いた受動免疫により齲蝕の

有意の抑制がみられなかったとする上述のわれわれの研究結果とはやや異なる。この差異は、全菌のような複雑な抗原物質を免疫原として用いる場合につきまとう危険性の一つといえる。すなわち、あたかも抗体価が上昇したかのごとくにみえる抗体が得られても、それが非ビルレンス因子に対して向けられたものであれば実用的意義がなくなるからである。

最後に、受動免疫による感染症の予防は、齲蝕にとどまらず、腸管感染症(細菌、ウイルスを問わず)の予防や治療の目的にも適用できることが理論的には十分可能であり、医学や獣医学の分野でも注目されていることを指摘しておきたい²⁷⁻²⁹⁾。

文 献

- 1) 森崎市治郎, 浜田茂幸: う蝕免疫, 浜田茂幸編: う蝕と歯周病—研究の進歩, 日本歯科評論社, 東京, 1985, 67~91.
- 2) Lehner, T., Caldwell, J. and Smith, R.: Local passive immunization by monoclonal antibodies against streptococcal antigen I/II in the prevention of dental caries. *Infect. Immun.*, 50: 796~799, 1985.
- 3) Michalek, S. M., Gregory, R. L., Harmon, C. C., Katz, J., Richardson, G. J., Hilton, T., Filler, S. J. and McGhee, J. R.: Protection of gnotobiotic rats against dental caries by passive immunization with bovine milk antibodies to *Streptococcus mutans*. *Infect. Immun.*, 55: 2341~2347, 1987.
- 4) Hamada, S., Minami, T., Fujiwara, T. and Ooshima, T.: Antigens of *Streptococcus mutans* and oral passive immunization against dental caries with hen egg yolk antibodies to the antigens. In Tsutiya, M., Nagura, H., Hibi, T. and Moro, I.: *Frontiers of mucosal immunology* (Vol. 1). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1991, 577~580.
- 5) Hamada, S., Horikoshi, T., Minami, T., Kawabata, S., Hiraoka, J., Fujiwara, T. and Ooshima, T.: Oral passive immunization against dental caries in rats by use of hen egg yolk

- antibodies specific for cell-associated glucosyltransferase of *Streptococcus mutans*. *Infect. Immun.*, 59 : 4161~4167, 1991.
- 6) 浜田茂幸, 藤原 卓, 大嶋 隆 : *Streptococcus mutans* の抗原分析とう蝕免疫. 歯科ジャーナル, 31 : 739~747, 1990.
 - 7) Michalek, S. M. and Childers, N. K. : Development and outlook for a caries vaccine. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 1 : 37~54, 1990.
 - 8) 渡辺乾二 : 鶏卵卵黄構成タンパク質. 山内文男編 : 食品タンパク質の科学—化学物性と食品特性, 食品資料研究会, 東京, 1984, 122~137.
 - 9) 田安主鋭 : 鶏における感染防御能の発達. 鶏病研報, 21 : 23~38, 1985.
 - 10) Rose, M. E., Orleans, E. and Buttress, N. : Immunoglobulin classes in the hen's egg ; their segregation in yolk and white. *Eur. J. Immunol.*, 4 : 521~523, 1974.
 - 11) 渡辺 博 : 各種動物の免疫応答 2 鳥類. 獣医領域における免疫学. 近代出版, 東京, 1981, 348~366.
 - 12) Williams, J. : Serum proteins and the livetins of hen's egg yolk. *Biochem. J.*, 83 : 346~355, 1962.
 - 13) Yamamoto, H., Watanabe, H., Sato, G. and Mikami, T. : Identification of immunoglobulins in chicken eggs and their antibody activity. *Jpn. J. Vet. Res.*, 23 : 131~140, 1975.
 - 14) Bar-Joseph, M. and Malkinson, M. : Hen egg yolk as a source of antiviral antibodies in the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) a comparison of two plant viruses. *J. Virol. Methods*, 1 : 179~183, 1980.
 - 15) Zrein, M., Obert, G. and Van Regenmortel, M. H. V. : Use of egg yolk antibody for detection of respiratory syncytial virus in nasal secretions by ELISA. *Arch. Virol.*, 90 : 197~206, 1986.
 - 16) Ricke, S. C., Schaefer, D. M., Cook, M. E. and Kang, K. H. : Differentiation of ruminal bacterial species by enzyme-linked immunosorbent assay using egg yolk antibodies from immunized chicken hens. *Appl. Env. Microbiol.*, 54 : 596~599, 1988.
 - 17) Thalley, B. S. and Carroll, S. B. : Rattlesnake and scorpion antivenoms from the egg yolks of immunized hens. *Biotechnology*, 8 : 934~938, 1990.
 - 18) Hamada, S., Koga, T. and Ooshima, T. : Virulence factors of *Streptococcus mutans* and dental caries prevention. *J. Dent. Res.*, 63 : 407~411, 1984.
 - 19) Fujiwara, T., Sasada, E., Mima, N. and Ooshima, T. : Caries prevalence and salivary mutans streptococci in 0-2-year-old children in Japan. *Commun. Dent. Oral Epidemiol.*, 19 : 151~154, 1991.
 - 20) Sato, S., Koga, T. and Inoue, M. : Isolation and some properties of extracellular D-glucosyltransferases and D-fructosyltransferases from *Streptococcus mutans* serotypes c, e, and f. *Carbohydr. Res.*, 134 : 293~304, 1984.
 - 21) Hamada, S., Horikoshi, T., Minami, T., Okahashi, N. and Koga, T. : Purification and characterization of cell-associated glucosyltransferase synthesizing water-insoluble glucan from serotype c *Streptococcus mutans*. *J. Gen. Microbiol.*, 135 : 335~344, 1989.
 - 22) Aulisio, C. G. and Shelokov, A. : Substitution of egg yolk for serum in indirect fluorescence assay for Rous sarcoma virus antibody. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 126 : 312~315, 1967.
 - 23) Hassl, A. and Aspöck, H. : Purification of egg yolk immunoglobulins : a two-step procedure using hydrophobic interaction chromatography and gel filtration. *J. Immunol. Methods*, 110 : 225~228, 1988.
 - 24) Koga, T., Asakawa, H., Okahashi, N. and Hamada, S. : Sucrose-dependent cell adherence and cariogenicity of serotype c *Streptococcus mutans*. *J. Gen. Microbiol.*, 132 : 2873~2883, 1986.
 - 25) Ooshima, T., Izumitani, A., Sobue, S., Okahashi, N. and Hamada, S. : Non-cariogenicity of the disaccharide palatinose in experimental dental caries of rats. *Infect. Immun.*, 39 : 43~49, 1983.
 - 26) Otake, S., Nishihara, Y., Makimura, M., Hatta, H., Kim, M., Yamamoto, T. and Hirasawa, M. : Protection of rats against dental caries by passive immunization with hen-egg-yolk antibody (IgY). *J. Dent. Res.*, 70 : 162~166, 1991.
 - 27) Ebina, T., Sato, A., Umezu, K., Ishida, N., Ohyama, S., Oizumi, A., Aikawa, K., Katagiri, S., Katsushima, N., Imai, A., Kitaoka, S., Suzuki, H. and Konno, T. : Prevention of rotavirus infection by oral administration of cow colostrum containing antihumanrotavirus antibody. *Med. Microbiol. Immunol.*, 174 : 177~185, 1985.
 - 28) Yolken, R. H., Leister, F., Wee, S. B., Miskuff, R. and Vonderiacht, S. : Antibodies to rotaviruses in chekins' eggs : A potential source of antiviral immunoglobulins suitable for human consumption. *Pediatrics*, 81 : 291~295, 1988.
 - 29) Shimizu, M., Fitzsimmons, R. C. and Nakai, S. : Anti-E. coli immunoglobulin Y isolated from egg yolk of immunized chickens as a potential food ingredient. *J. Food Sci.*, 53 : 1360~1366, 1988.