
総 説

抗体を食べる：卵黄抗体 (IgY) と感染症の予防

八 田 一

Eating antibodies: Prevention of infectious disease using IgY

Hajime Hatta

The IgG found in blood serum of hen is known to transfer to yolk of egg laid by the hen to give acquired immunity to the offspring. The antibody in egg yolk has been referred to as IgY. At present, a tremendous number of hens are being systematically immunized with several antigens (vaccination) to protect the hens from infectious diseases, and managed to lay eggs as scheduled for commercial transaction. Hen eggs, therefore, are now considered to be a potential source of a large-scale production of antibody (IgY).

An important application of IgY is for passive immunization therapy in which the specific binding ability to the antigens (pathogens, venoms, etc.) serves to neutralize the biological activities of those antigens. Passive immunization seems to be one of the most valuable application of antibody in which pathogen-specific IgY is administered to individuals to result in prevention from infectious diseases. In this article, passive immunization tests using IgY in order to prevent rotavirus diarrhea, dental caries, and fish disease are introduced. The antigen-specific IgY has now been able to prepare in an industrial scale from eggs laid by the hens immunized with selected antigens. Therefore, eating antibodies (IgY) will be practical for prevention of infectious diseases.

はじめに

鶏卵は牛乳と並び、蛋白質、脂質、ビタミン、ミネラルを豊富に含む優れた栄養食品として世界中で利用されている。日本の鶏卵生産量は年間約260万トン（平均卵重65gとして約400億個）で、その消費内訳は家庭用（パック卵）に約50%、業務用に約30%、および加工用に約20%が消費されている。この生産量や消費の内訳は、ここ数年間、大きな変動がなく安定している。日本は国民一人あたり年間約330個のたまごを消費する世界一の鶏卵消費国である。平成7年度の国民栄養調査によると、国民1人・1日当たりの卵類摂取量は42.1g（68.0 Kcalに相当）で、1日の摂取エネルギーの3.3%を鶏卵か

ら摂取している。また、栄養成分の摂取比率で見ると、蛋白質の6.3%、脂質の7.8%、炭水化物の0.1%、カルシウムの3.9%、鉄の6.4%、ナトリウムの1.1%、ビタミンAの9.5%、ビタミンB₁の2.8%およびビタミンB₂の13.8%が卵類由来である¹⁾。

このように鶏卵は我々の食生活に重要な食品であるが、鶏にとっては次世代を担う生命のカプセルでもある。その中には胚の発生と発育に必要なすべての物質が含まれている。事実、受精卵は、37℃、21日間で孵化してヒヨコになる。この孵化条件は細菌やウイルスにとって好ましい成育環境であるが、鶏卵中にはこれら病原体の汚染（感染）に対する防御機能が備わっている。この感染防御機構のすべては解明されていないが、卵白中のリゾチーム、オボトランスフェリン、アビジン、オボムチン、シスタチンなど、および卵黄中のホスビチンや卵黄抗体な

どの抗菌・抗ウイルス作用, 免疫賦活作用, 金属イオン・ビタミン捕捉作用などが主要な役割を果たしている²⁾。

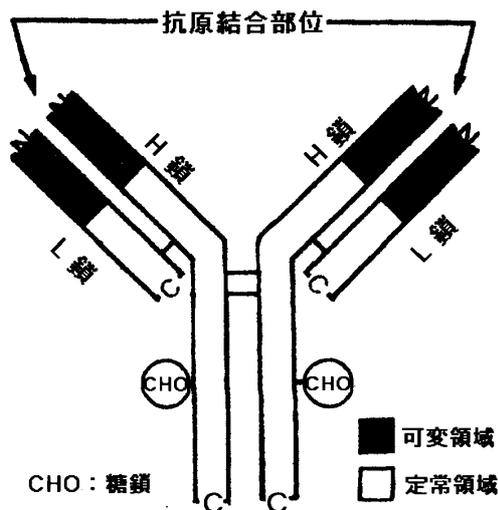
近年, 鶏卵中の感染防御成分の中で, 卵黄抗体が食品のたまごから調製される特異的抗体として注目されている。そして, それを食べることにより感染症の予防を計る経口受動免疫の研究が進められている。経口受動免疫とは感染症病原体に対する特異的抗体を経口摂取し, 口腔内及び消化管内での病原体の付着感染を予防する方法である。既に, 卵黄抗体を利用した経口受動免疫として, ロタウイルス性下痢症の予防, 虫歯の予防, 家畜大腸菌性下痢症の予防, 及び養殖魚感染症の予防が著者らおよび他の研究グループから報告されている³⁾。本稿では, 卵黄抗体 (IgY) と感染症の予防について, 著者の研究成果を中心に紹介する。

I. 特異的抗体とその調製法

1. 卵黄抗体と血液抗体

動物は体内に侵入してきた細菌, ウイルス, 異種タンパク質等の非自己物質 (抗原) に応答して, それらと結合する免疫タンパク質 (抗体) を血液中に産生し生体を防御する。抗体は対応する抗原を特異的に認識し, 結合する事により抗原の感染力や毒性を消去する機能を有する。この抗体を介する抗原消去機能は動物に備えられた最も重要な生体防御機能の一つで液性免疫として知られている。

抗体は Immunoglobulins (Igs) と呼ばれる一群の糖タンパク質で, 魚類以上の動物の体液 (血液, 唾液, 鼻腔液, 乳汁等) および卵中に存在する。哺乳類の抗体は, その構造および機能により五つのクラス (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) に分類されている。血液中に含まれる抗体の約75%が IgG で, これが各クラス抗体の基本構造である (図1)。一方, 鳥類 (鶏) の血液には, 哺乳類の IgG, IgM および IgA に相当する抗体がそれぞれ血清 1 ml あたり 5.0 mg, 1.25 mg および 0.61 mg 存在する⁴⁾。これらの抗体は卵中にも見いだされ, 卵白には IgM および IgA がそれぞれ 1 ml あたり約 0.2 mg, 0.7 mg 含まれ, IgG は卵黄にのみ存在し, その濃度は卵黄 1 ml あたり約10 mg である⁵⁾ (図2)。鶏卵中の抗体は親鶏が獲得免疫を子孫に伝えるための移行抗体である。卵の孵化後, 卵黄中の IgG はヒヨコの血液中に, また, 卵白中の IgA と IgM は腸管内に移行し, ヒヨコが自分で抗体が作れるまで, 感染症の予防に重要な役割を果たしている⁶⁾。これは鳥類等



クラス	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
H鎖	γ	μ	α	ε	δ
L鎖		κ	または λ		
分子形モデル	Y	※	Y	Y	Y

図1 抗体の構造
出典[森下, 成田: 食物学会誌, 47, 1 (1992)]

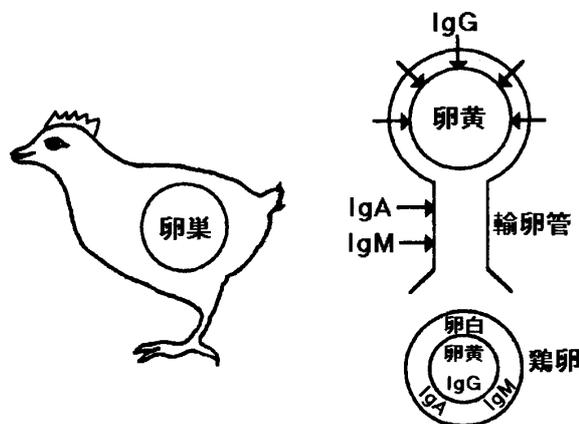


図2 産卵鶏からたまごへの抗体移行
産卵鶏の卵巣で, 血液 IgG が卵黄へ取り込まれる。輸卵管で, IgA と IgM が分泌され卵白中へ取り込まれる。

の卵性動物に特徴的な母子免疫機能である。すなわち, 胎性動物の哺乳類が胎盤や母乳を介して抗体を子孫に伝えるのと同様に, 鳥類では親鶏の獲得免疫が卵を経由して子孫に伝えられる。

卵黄中の抗体は哺乳類の IgG クラスに相当する抗体であるが, IgG 抗体と蛋白化学的および免疫化

学的性質が若干異なる (表1)。また血液ではなく卵黄 (Yolk) に存在する抗体であることから、比較免疫学の分野では卵黄抗体 (IgY) と呼ばれている⁷⁾。

2. 特異的抗体調製法の比較

動物の体液中には、あらゆる非自己成分 (抗原) に対応できるように、あらかじめ種々の抗体産生細胞 (B リンパ球) が準備されている。ある抗原が体内に侵入した場合、免疫機能が刺激され、あらかじめ準備されている種々の抗体の中で侵入抗原に特異的結合能を有する抗体が大量に産生蓄積される。この動物の抗体産生能を巧みに利用すれば、人為的

に特定の抗原を動物体内に接種し、特定の抗原認識性を示す抗体 (特異的抗体) を血液中に量産することが可能である。

従来、特異的抗体 (ポリクローナル抗体) はウサギ、ヤギ、モルモット等の哺乳類小動物を免疫し、その血液より IgG として調製されている。しかし、鶏の移行抗体を利用すれば産卵鶏を免疫し、それが産生する卵の卵黄より IgY として特異的抗体を得ることができる (図3)。特異的抗体調製法として鶏卵卵黄から得る方法 (免疫鶏卵法) の利点を、ウサギの血液から得る従来法 (ウサギ免疫法) と比較して表2にまとめた。鶏卵免疫法では採血操作が不

表1 卵黄抗体 (IgY) と哺乳類血液抗体 (IgG) の比較

1) 分子量: IgY は約18万, IgG は約15万, H 鎖が大きい。IgY の H 鎖定常領域は 4 個のドメインからなる (IgG は 3 個)
2) 等電点: IgY は約6.0, IgG より約 pH 1 単位低い。
3) 熱変性温度: IgY は 73.9℃, ウサギ IgG は 77.0℃。
4) IgY の糖鎖には末端にグルコース基を有するものがある。
5) IgY は哺乳類の補体を活性化しない。
6) IgY はプロテイン A や G (IgG 結合蛋白質) と結合しない。
7) IgY はリュウマチ因子 (IgG の Fc 部分に対する自己抗体) と結合しない。
8) IgY は哺乳類細胞の Fc レセプターと結合しない。

出典 [八田 他: 卵の科学, 朝倉書店, P147 (1998)]

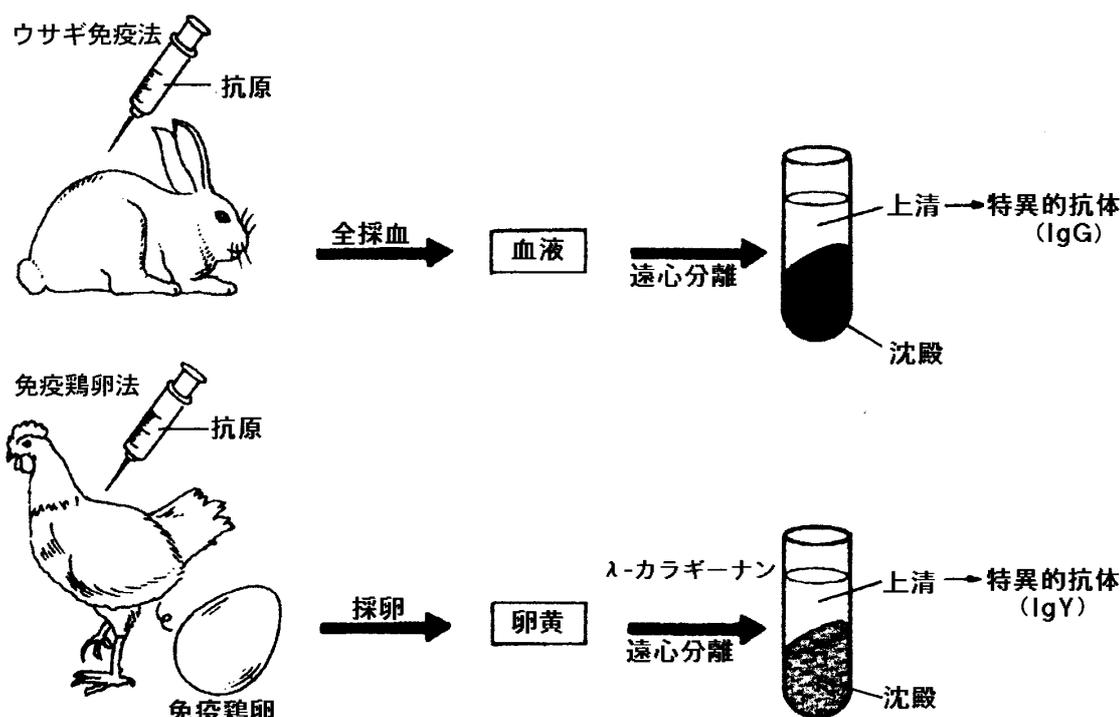


図3 特異的抗体の調製法の比較
出典 [八田ら: 細胞工学, 10, 553 (1991)]

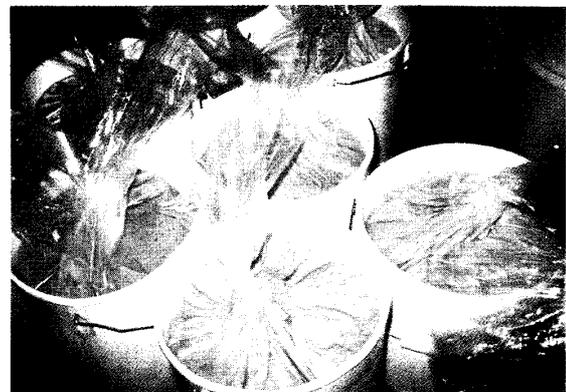
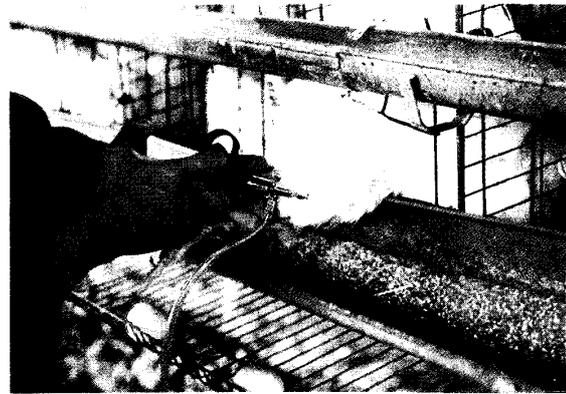
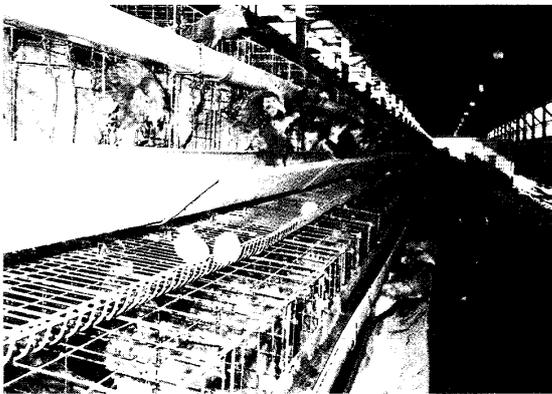
必要、鶏は大量飼育が容易、免疫操作も連続注射器を用いて簡単に行え、一人で1日に約5000羽への免疫が可能である。また、1羽の鶏は年間約250個の卵を産み、鶏卵からの卵黄分離も機械化されている

(写真1)。すなわち、産卵鶏を用いる免疫鶏卵法は、従来の哺乳類小動物を用いる方法と比較し、特異的抗体の大量調製に適していると云える。

表2 特異的抗体調製法の比較

	ウサギ免疫法	免疫鶏卵法
1. 抗体の採取源	ウサギ血液	鶏卵卵黄
2. 特異的抗体の調製法	①ウサギへの免疫 ②全採血 ③血清分離 ④IgGの精製	①ニワトリへの免疫 ②採卵、卵黄分離 ③水溶性タンパク質分離 ④IgYの精製
3. 抗体のクラス	血清中にIgGのほか、IgA、IgMなどを含む。	卵黄はIgYだけを含み、精製が簡単である。
4. 動物飼育法	大量飼育が困難	大量飼育可能（大規模養鶏）
5. 免疫方法	ウサギを固定して行う	鶏病予防を目的として免疫方法がシステム化されている。
6. 抗体製造スケール	研究室レベル	工業的スケール大量生産が可能

出典 [八田ら：細胞工学, 10, 553 (1991)]



(左上) 鶏舎で大量飼育, (右上) 連続注射器で足筋肉へ抗原注射
(左下) 卵黄と卵白の分離, (右下) 特異的抗体含有卵黄液
写真1 産卵鶏への免疫および割卵操作

3. 特異的抗体生産効率の比較

著者は産卵鶏およびウサギにウイルス抗原や蛋白質抗原を免疫し、それぞれ1匹あたりから得られる特異的抗体量を比較した(表3)。産卵鶏は免疫注射を繰り返しても年間約250個の卵を産み、その全卵黄から約40gの精製IgYが得られた。これに対してウサギでは全採血で抗血清が約40-50ml得られ、精製IgGで僅か約1,400mgに過ぎなかった。いずれもポリクローナル抗体であるので、ウイルス抗原に対する中和抗体価を測定し、それぞれの特異的抗体量を比較した結果、ヒトロタウイルスWa株およびMO株に対するIgYはウサギIgGの、それぞれ14倍および100倍の総中和抗体価を示した。また、蛋白質抗原に対する抗体は、抗原を結合させた免疫吸着体を用いて特異的抗体量を比較したところ、マウスIgG(抗原)に対するIgY抗体の生産性はウサギIgG抗体の16倍であった。また、哺乳動物間では抗原性が低いと云われているヒトインシュリンを抗原として用いた場合、ウサギでは特異的抗体ができなかったが産卵鶏では特異的抗体が充分量産生された⁸⁾。

Gottsteinらは産卵鶏とウサギに同じ抗原を免疫して特異的抗体の生産性を比較し、1か月あたりに得られる特異的IgY抗体量はウサギIgG抗体量の18倍であったと報告している⁹⁾。Jenseniusらも産卵鶏を利用すると1か月あたり500mlの抗血清に相当する抗体量が得られると報告している¹⁰⁾。このように、特異的抗体の生産量の比較においても、免疫鶏卵法はウサギ免疫法より優れている。特に、抗原性が低く、哺乳類では特異的抗体の調製が困難であった抗原に対しても、鶏では種が離れているため抗体産生の可能な場合が多く、特異的抗体を鶏卵卵

黄から調製する方法が注目されている。

4. IgYの精製方法

卵黄は水分50%、脂質33%、蛋白質16%からなる、いわば蛋白質と脂質の乳化液であり、それから水溶性蛋白質であるIgYを効率よく精製することが困難であった。卵黄中の脂質は蛋白質と結合したリポ蛋白質として存在する。従って、IgYの分離精製には、まず卵黄水溶性蛋白質と卵黄リポ蛋白質(卵黄脂質)の分離が必要である。この考えに基づくIgYの精製法として、リポ蛋白質の超遠心分離法、有機溶剤脱脂による分離法、リポ蛋白質凝集剤(ポリエチレングリコール、デキストラン硫酸ナトリウム、ポリアクリル酸樹脂)を用いる分離法などの報告がある¹¹⁾。しかし、IgYを食べる抗体(食品素材)として利用するには、従来法は大量調製が困難で、安全性やコスト面での問題があった。

著者らは先に、食品添加物のアルギン酸ナトリウムが卵黄リポ蛋白質を凝集することを見いだした¹²⁾。次いで、食品用増粘安定剤として使用されている種々の天然多糖類を対象に、さらに有効な卵黄リポ蛋白質凝集剤を検索し、カラギナンが強力な卵黄リポ蛋白質凝集活性を有することを見いだした。その作用を利用して免疫鶏卵の卵黄から水溶性蛋白質を抽出し、陰イオン交換クロマト、硫酸ナトリウム塩析操作で、高純度IgY(IgY純度95%以上)を得るIgY精製法(カラギナン法)を開発した¹³⁾。

Hassleら¹⁴⁾は種々のIgY精製方法を比較検討し、ポリエチレングリコールを卵黄リポ蛋白質凝集剤として用いる方法が最も優れたIgY精製法で、これにより純度約70%のIgYが鶏卵1個あたり約40mg得られると報告している。著者らのカラギナン法では高純度IgY(約98%)が鶏卵1個あたりか

表3 特異的抗体の生産性の比較

	ウサギ免疫法	産卵鶏免疫法
抗体原料	血液	鶏卵卵黄
抗体の種類	ポリクローナルIgG	ポリクローナルIgY
抗体蛋白量	約1,400mg(1匹)	約40,000mg(1羽)
抗HRV(MO株)抗体	6×10 ⁶ 総中和抗体価	600×10 ⁶ 総中和抗体価
抗HRV(Wa株)抗体	38×10 ⁶ 総中和抗体価	520×10 ⁶ 総中和抗体価
抗マウスIgG抗体	700mg(50%) ^{a)}	11,200mg(28%) ^{a)}
抗インシュリン抗体	0mg(0%) ^{a)}	2,000mg(5%) ^{a)}

a) %は抗原をリガンドとした免疫吸着体に吸着・溶出されたポリクローナル抗体中に占める特異的抗体の割合。

出典 [山本 他: 化学と生物, 35, 274 (1997)]

ら高収率（70～100 mg）で得られる。なお、カラギナンはアイスクリーム等に利用されている食品用増粘安定剤であり、これを利用して調製されるIgYを食品素材として利用する場合に有利である。また、カラギナンによる卵黄リポ蛋白質凝集体と卵黄水溶性蛋白質の分離は、超遠心や高速遠心分離操作を必要とすることなく、低速遠心分離操作（1,500×g, 10分）で分離可能なため、IgYの大量精製に適した実用的な方法といえる。

II. 特異的抗体と感染症予防

1. 能動免疫と受動免疫

動物の免疫機能を利用する感染症防御には、能動免疫および受動免疫と云う概念が知られている（図4）。能動免疫はワクチン療法とも呼ばれ、はしかや日本脳炎などの予防接種が代表例である。感染力を無くした抗原（ウイルス、細菌等）を人や家畜に接種して生体免疫系を賦活化し、体内に特異的抗体を産生させ、生体防御に役立てる方法である。一方、生体が持つ免疫系を賦活化する以外に、外部から抗体や免疫細胞などを投与し、生体防御にあたらせようというのが受動免疫の概念である。古くは抗毒素血清や抗菌血清を注射して感染症を治療する血清療

法や、新しくはリンホカインなどの存在下で培養したT細胞を、免疫不全症やがん患者に投与する養子免疫療法が受動免疫の応用例である。また、胎盤や授乳を介した母子免疫、すなわち母から子への抗体の伝達は受動免疫の原点とも言える。

2. 卵黄抗体と受動免疫

特異的抗体を利用する受動免疫には、感染症病原体に対する特異的抗体を経口投与し、口腔内及び消化管内での病原体の付着感染を予防する方法（経口受動免疫）と特異的抗体を筋肉注射や静脈注射で投与して蛇毒や細菌性毒素を中和する方法（抗血清療法）がある。鶏卵は、我々人類が有史以前から食としての経験を有し、その卵黄から大量の特異的抗体が得られることから、IgYを機能性食品素材として利用する経口受動免疫の検討が進められている。また、従来、抗血清療法では馬を免疫動物として調製した馬血清が利用されているが、高純度IgYが大量に精製できるようになり、それを馬血清のかわりに利用する検討が進められている。以下にIgYを用いる経口受動免疫として、ロタウイルス性下痢症の予防、虫歯の予防、および養殖魚感染症の予防について述べる。また、IgYを用いる血清療法の可能性についても述べる。

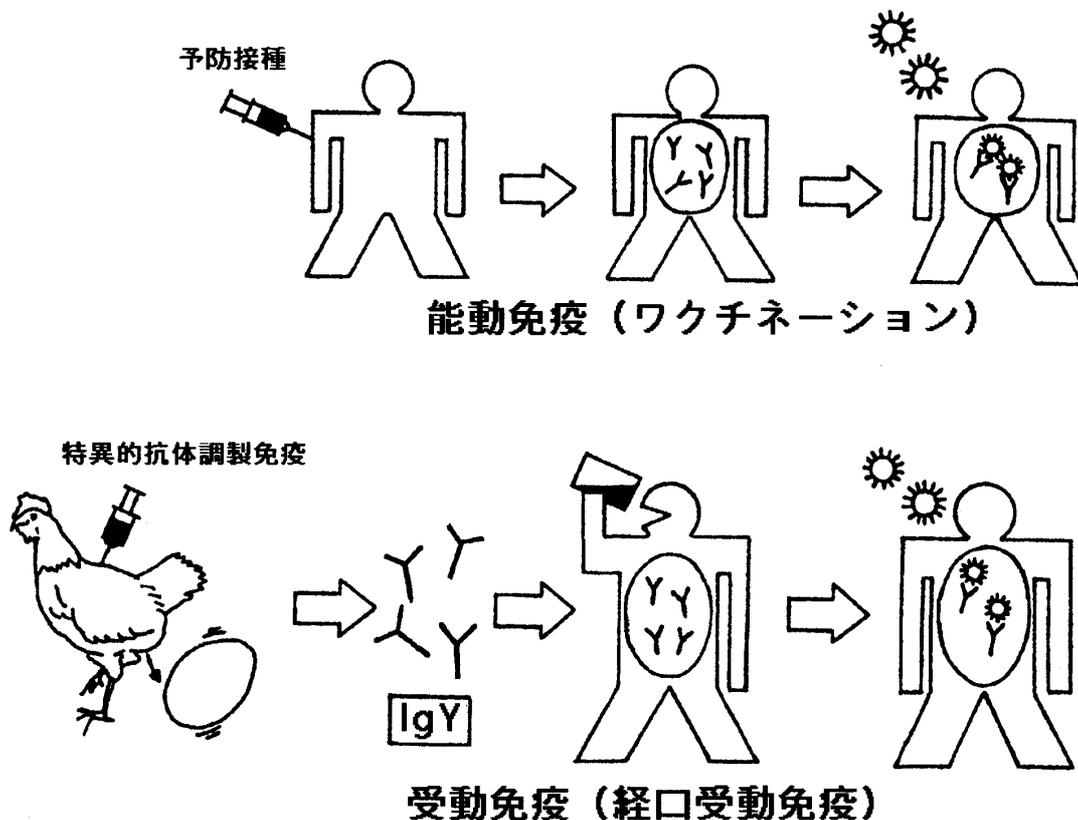


図4 能動免疫と受動免疫のちがい

III. ヒトロタウイルス (HRV) 性下痢症の予防

1. ロタウイルス性下痢症

ロタウイルスは世界中に広く分布し、レオウイルス属に分類され、ほとんどの哺乳類や鳥類の下痢症原因ウイルスである。その感染は乳幼児および幼若動物に特異的で、下痢を顕性発症する。ロタウイルスの構造は内外2層の Capsid protein 層からなり、その中心部には11分節の2本鎖 RNA を含む Core 粒子が存在する。ウイルスの電顕像が直径約70 nm の車輪状を呈することから、ロタ (車輪) ウイルスの名で呼ばれる。ロタウイルスの血清型はウイルス外層の表面に存在する感染抗原の差により、ヒトでは1～4型、ウシ、ウマ、ブタでは1, 2型、トリでは1～3型の血清型がある¹⁵⁾。

ヒトロタウイルス (HRV) 感染は乳幼児嘔吐下痢症の最大要因である。1973年、Bishop らによる急性非細菌性胃腸炎の乳児の十二指腸粘膜上皮細胞の電顕観察で初めて HRV 粒子が検出された¹⁶⁾。HRV は経口的に感染し、乳幼児の腸管内上皮細胞に定着して増殖し、嘔吐を伴う激しい下痢を発生する。感染乳幼児はしばしば脱水症状に陥り、適切な対処療法が遅れると死に至る。現在、開発途上国では年間数百万人もの乳幼児が HRV 感染による下痢症で死亡していると推定されている¹⁷⁾。また、日本では12月～2月ごろに HRV 感染症が蔓延し、冬季ウイルス性下痢症とも呼ばれ、毎年約10万人の乳幼児が罹患している。その治療は、いわゆる対処療法しかなく、下痢性の脱水症状に対しての水分補給 (点滴注射) が行われている。世界保健機構 (WHO) が中心となりワクチンの開発が進められているが、その感染対象が免疫力の未熟な乳幼児であること、HRV 感染が腸管内局所における付着感染であること等の理由により、未だ、効果的なワクチンの開発は成功していない。従って、ワクチネーション (能動免疫) に代わる実用的な HRV 感染予防方法として抗 HRV 抗体を経口投与し、腸管内での HRV の付着感染を抑制する方法 (経口受動免疫) が最も期待されている。

2. 抗ヒトロタウイルス IgY の調製

著者らは日本における主要なヒトロタウイルスである HRV Wa 株 (血清型1型) および MO 株 (血清型3型) を抗原として用い、産卵鶏を免疫化し、その鶏卵から得られる卵黄抗体 (IgY) の生産性について調べた¹⁸⁾。産卵鶏は免疫後、それが産生する

卵の卵黄中に HRV に対する高力価の中和抗体を含有した。その中和抗体価は数回の追加免疫により、産卵期間 (約1年) を通じて得られたどの卵にも維持され、ほとんど変化がなかった (図5)。また、免疫による産卵率の低下もほとんどなく、免疫鶏1羽当たり、1年間で約250個 (卵黄液として約4,000 g) の鶏卵が得られ、それより約40 g の高純度 IgY を精製した。得られた抗 Wa 株 IgY と抗 MO 株 IgY について、HRV の各血清型 (1型: Wa 株, 2型: KUN 株, 3型: MO 株, 4型: ST-3 株) に対する中和抗体価を測定した。抗 Wa 株 IgY (1 mg) は Wa 株に対して13,000倍、KUN 株に対して100倍以下、MO 株に対して100倍以下、および ST-3 株に対して150倍であった。また、抗 MO 株 IgY (1 mg) では Wa 株に対して1,100倍、KUN 株に対して100倍以下、MO 株に対して15,000倍、および ST-3 株に対して100倍以下であった。すなわち、それぞれの IgY は抗原として用いた HRV の血清型に対してのみ高い中和抗体価を有し、抗体の特異性が示された。

3. IgY 経口投与による HRV 性下痢症予防効果

著者らは抗ヒトロタウイルス (HRV) IgY の経口受動免疫効果を調べることを目的とし、まず、生後5-6日令の乳児 (仔) マウスに HRV (MO 株) を経口感染させて、48時間後に下痢を生じさせるヒトロタウイルス感染動物実験系を開発した。そして、同感染実験系で、卵黄抗体の経口投与による HRV 性下痢症予防効果を初めて実証した¹⁹⁾。

HRV (MO 株) 経口感染の1時間前に抗 HRV (MO 株) IgY を経口投与した結果、仔マウス1匹当たり225, 22.5 μ g IgY で下痢を完全に予防することができた。2.25, 0.225 μ g ずつの IgY の経口投与量では、下痢発生率はそれぞれ25.0%, 42.9%であった。また、感染対照群の下痢発生率は88.9%であった。一方、抗 HRV (Wa 株) IgY を経口投与した場合、仔マウス1匹当たり250, 54 μ g IgY で下痢予防の効果がみられたが、それ以下の投与量では予防効果が得られなかった (図6)。この結果により、HRV 感染症の予防を目的とする経口受動免疫では、対応する HRV に対する IgY の特異性が、その予防に重要であることが示された²⁰⁾。

感染 HRV と経口投与 IgY の特異性が一致する場合、仔マウスは HRV 性下痢は 22.5 μ g の特異的ウイルス中和抗体 (IgY) の経口投与で完全に予防できたことより、次の様な推定が行える。すなわち、経口感染実験に用いた仔マウスの体重は約5gであ

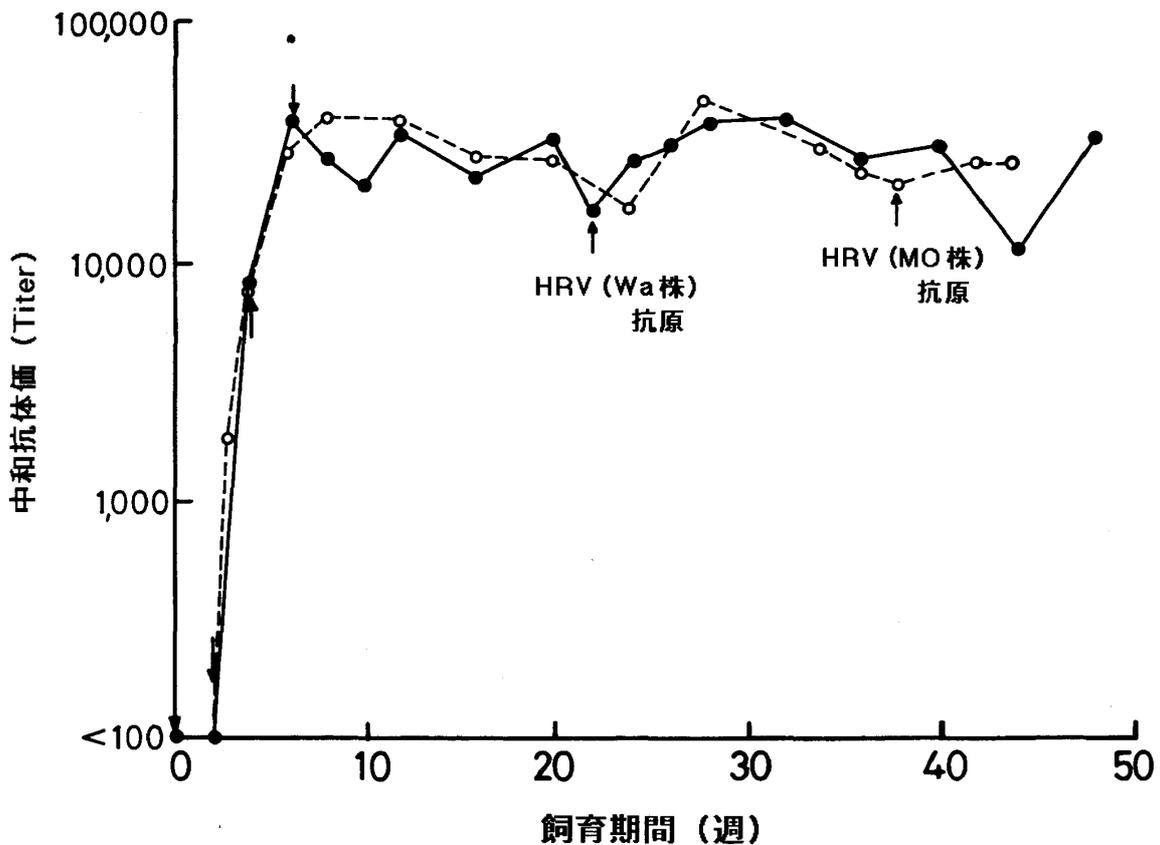


図5 ヒトロタウイルス (HRV) 免疫の鶏の卵黄中における中和抗体価の変化
矢印の週 (0, 2, 4, 6, 22, 38週) で免疫注射を行った。

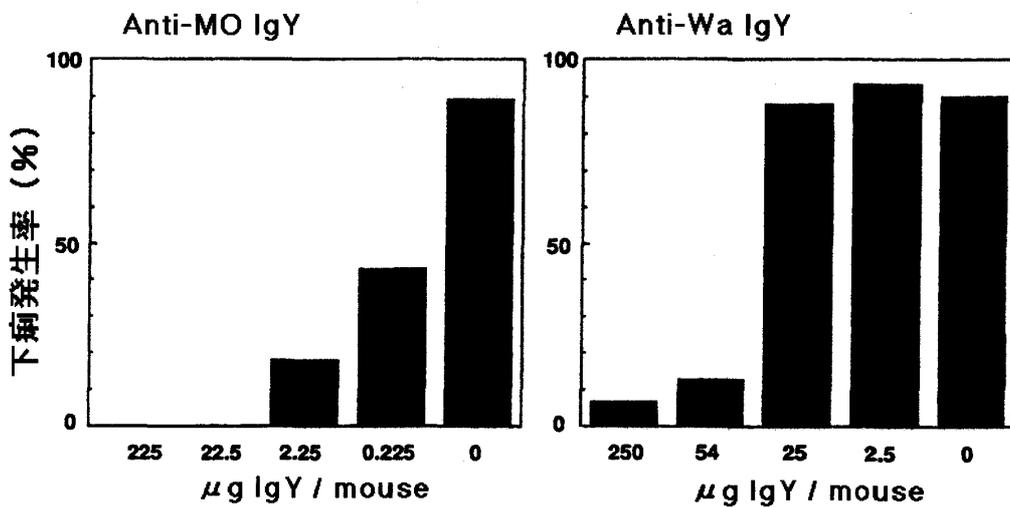


図6 IgY 経口投与量とヒトロタウイルス感染予防効果
仔マウスへヒトロタウイルスの MO 株および Wa 株に対する IgY を経口投与し、1 時間後にヒトロ
タウイルス MO 株を経口感染させて、3 日間、下痢の発生を観察した。

り、これを乳幼児に換算すると、体重約 5 Kg の乳
幼児には、HRV 感染症の予防に約 22.5 mg の同
IgY が必要となる。HRV 免疫産卵鶏のたまご 1 個
からは約 100 mg の IgY が分離できることから、
約 4 人分の IgY が得られる計算となる。以上のよ

うに、IgY はその生産性からも HRV 感染症予防受
動免疫に有益な抗体であることが示された。

4. 抗ヒトロタウイルス IgY の安定性

経口受動免疫では、抗 HRV IgY が食品素材ある
いは医薬として経口投与に利用されるが、その実際

的応用に際しては、食品加工や製剤化条件として抗体安定性、あるいは消化管内での抗体活性持続性についての検討が必要である。著者らは、熱、pH、消化酵素に対する抗 HRV IgY の安定性（中和抗体活性）を調べた。抗 HRV IgY は60℃で0-30分の加熱処理で抗体活性の低下はそれほど起こらなかった。しかし、70℃、30分の加熱により約50%の抗体活性が失われた。さらに、80℃では抗体活性の急激な失活が起こり、10分で約90%の抗体活性が失われた。IgY は免疫蛋白質であり、高温加熱で失活するが、少なくとも低温殺菌の条件では抗体活性を維持できることが示された。抗 HRV IgY の中和抗体価は pH 4～7 で0～8時間の処理で、ほとんど変化しなかった。また、pH 3での2時間処理で活性の失活はほとんどなかったが、pH 2での2時間処理では約50%の中和抗体活性が失活した¹⁸⁾。また、試験管内テストで抗 HRV IgY の消化酵素に対する被分解性を調べた結果、IgY の中和抗体活性はトリプシン、キモトリプシン消化に対してはかなり安定であったが、pH 2.0でのペプシン消化で完全に失活した。しかし、pH 4.0でのペプシン消化（酵素/基質比=1/200、4時間）では IgY 活性の約50%が残存した。

HRV 経口感染による仔マウスの下痢は、感染1時間前の IgY 経口投与により完全に予防できた。しかし、その下痢予防効果は IgY 投与後、HRV 感染までの時間が長くなるに伴って減少した。生後5ヵ月以下の乳幼児では、授乳後2～3時間までの胃液 pH は4～5であるといわれている。したがって、授乳期の乳幼児に対する IgY の経口投与では、その活性の低下はそれほどないと推測される。事実、IgY 経口投与後の仔マウス腸管内における抗体活性は投与後1時間まで安定であったが、その後、急激に減少した。仔マウス腸管内で、経口投与した色素が非常に速く移動することから、腸管内における IgY 活性の急激な低下は、おそらく、pH や消化酵素による失活が主要な原因ではなく、腸管内からのすみやかな排泄によるものと思われた。HRV 感染予防には感染局所のウイルス付着を抑制するのに十分な特異的抗体の存在が重要である。この観点から、HRV 感染症予防の実用化には、IgY 経口投与の時期と、その投与間隔を考慮することが大切であることが示された²⁰⁾。

IV. 虫歯の予防

虫歯は口腔内の常在菌である虫歯菌（ストレプト

コッカス・ミュータンス）による感染症である。虫歯菌はグルコシルトランスフェラーゼという酵素を有し、この酵素が砂糖を利用して粘着性多糖を菌体表層に形成する。虫歯菌はこの粘着性多糖により歯の表面へ強固に付着（プラーク形成）する。プラーク内では乳酸菌等の作用で乳酸が生じ、酸が歯を溶かし、虫歯が形成される。すなわち、虫歯は歯の表面に対する虫歯菌の付着感染を阻害すれば予防可能で、この付着感染を抗虫歯菌 IgY で抑制する虫歯予防法が検討されている。

著者らはヒト虫歯菌の粘着性多糖形成菌体（ホルマリン死菌）を抗原として、産卵鶏を免疫し、その鶏卵卵黄から抗虫歯菌 IgY を調製した。また、非免疫鶏の鶏卵卵黄からコントロール IgY を調製した。次いで、それぞれの IgY をラットに高濃度の蔗糖を含む飼料とともに与え、虫歯菌をラットの歯へ感染させた。飼料を継続して与え、56日後にラットを解剖し、その歯の虫歯の程度を測定した。その結果、コントロール IgY を与えたラットの歯はひどい虫歯になったが、抗虫歯菌 IgY を与えることにより虫歯の程度を有意に抑制できることを見いだした²¹⁾。また、コントロールおよび抗虫歯菌 IgY 抗体を10%蔗糖溶液に1%濃度に配合し、人でのうがいテストを行い、その4時間後に唾液を採取してストレプトコッカス属菌数に占める虫歯菌の比率を測定した。その結果、コントロール IgY のうがいでは虫歯菌が増えた人が多かったが、抗虫歯菌 IgY のうがいでは虫歯菌が増えた人はいなかった²²⁾。

V. 養殖魚感染症の予防

ウナギのパラコロ病は養鰻場において最も大きな被害を与える感染症である。病原菌はエドワードジェラ・タルダ (*E. tarda*) で、それがウナギに経口感染し、腸管から体内に侵入して発病することが知られている。現在、その予防および治療には抗生物質の投与が実施されている。しかし、最近、抗生物質の大量使用による耐性菌の出現や、その残留性が問題となり、それに代わるより安全なパラコロ病予防法の開発が望まれている。

著者らは、抗 *E. tarda* IgY (全卵粉末) を大量調製し、過酸化水素で腸管に傷害を与えたウナギに *E. tarda* を経口感染させる実験系で、IgY 経口投与がパラコロ病の発生を完全に予防することを明らかにした²³⁾。更に、IgY 配合飼料の実用化を目的として、養殖ウナギ約240万尾を用いたフィールドテストを実施した結果、養鰻場における同 IgY 配合飼

料のパラコ病予防効果が確認された。

VI. 卵黄抗体による血清療法

1. 毒素の中和

世界中で年間170万人がヘビ、サソリ、クモ、クラゲなどにかまれ、4-5万人が死亡するとの報告がある。現在、これらの患者には血清療法が行われ、毒素の中和を目的として、馬を免疫化して調製した抗血清（馬血清）が直接注射されている。この場合、馬の血清中の不純物に由来する血清病や、馬のIgG抗体が人の補体と結合して炎症が起こるなど、副作用が問題となっている。IgY抗体は哺乳類のIgG抗体と異なり人の補体と結合しないことが知られている。IgY抗体のこの特徴は、従来の馬血清に代わりうる安全な毒素中和抗体として利用できる可能性がある。Thalleyらは²⁴⁾、ガラガラヘビとサソリ毒素に対するIgY抗体を調製し、マウスを用いた実験で、それらIgY抗体の毒素中和効果を確認した。IgY抗体は鶏卵卵黄から大量に調製することが可能であり、また、高純度に精製することも容易である。従って、より安全な毒素中和用の抗体として、その利用が期待されている。

2. ニューカッスルウイルス病の予防

ニューカッスルウイルスは鶏を死に至らしめる病原性ウイルスである。その疾病は鶏の法定伝染病に指定され、現在、その感染予防にワクチネーションが義務づけられている。通常、ワクチネーションでは、鶏の免疫系を賦活化し、その体内に有効量の抗体を誘導するためには1-2週間の期間を要する。ニューカッスルウイルスは養鶏場に常在するウイルスであり、この抗体誘導期間中にウイルス感染が蔓延することが問題となっている。

Stedmanらは²⁵⁾、鶏卵卵黄からニューカッスルウイルスに対するIgYを調製し、それをあらかじめ鶏に筋肉注射し、ウイルス感染実験を行った。その結果、IgY抗体の注射により、鶏の血中抗体価は速やかに上昇し、ニューカッスルウイルス病に対する即効的な予防効果を確認した。彼らは養鶏場でニューカッスルウイルス病が発生した場合、感染鶏の周りの鶏に対しては注射によるIgYの投与を行い、その他の非感染鶏にはウイルスのワクチン注射を行うことで、効果的にウイルス病の蔓延を阻止できると提案している。

おわりに

経口受動免疫による付着感染症予防の実用化には、特異的抗体を大量に必要とする。従来の哺乳動物（ウサギ、ヤギ等）を用いた特異的抗体調製法と比較して、卵黄抗体は大量調製が可能であり、経口受動免疫用の抗体として最適である。また、経口投与を考える場合、食品である鶏卵から調製される特異的抗体の利用は好ましい。本稿では卵黄抗体を利用した感染症予防法についてまとめた。これらの中で、現在、虫歯の予防およびウナギのパラコ病予防効果を有する卵黄抗体が食品および飼料添加剤として実用化されている。一方、ロタウイルス性下痢症の予防や血清療法への応用は、乳幼児を対象とすることおよび医薬品としての申請が必要なことから、その実用化に向けての安全性や有効性に関する詳細な検討が進められている。

鶏卵は「物価の優等生」とも言われ、非常に身近な食品であるが、一個のたまごから一つの生命が生まれることを考えると、鶏卵には卵黄抗体以外にも、まだまだ、我々の健康に役立つ未知の生理機能が存在するはずである。このような観点から鶏卵に関する研究をさらに進めてゆきたい。

文 献

- 1) 厚生省保険医療極健康増進栄養課監修：平成9年度版国民栄養の現状，平成7年度国民栄養調査成績，第一出版（1997）
- 2) 八田 一：栄養と健康のライフサイエンス，3（4），898（1998）
- 3) H. Hatta, M. Ozeki, and K. Tsuda: "Hen Egg—Their Basic and Applied Science", CRC Press, Inc., p151（1997）
- 4) G. A. Leslie, and L. N. Martin: *J. Immunol.*, **110**, 1（1973）
- 5) M. E. Rose, E. Orlans, and N. Buttress: *Eur. J. Immunol.*, **4**, 521（1974）
- 6) 国安主悦：鶏病研報21巻増刊号，23（1985）
- 7) G. A. Leslie, and L. W. Clem: *J. Exp. Med.*, **130**, 1337（1969）
- 8) 山本武彦, L. R. ジュネジャ, 八田 一：化学と生物，**35**, 274（1997）
- 9) B. Gottstein, and E. Hemmeler: *Z. Parasitenkd.*, **71**, 273（1985）
- 10) J. C. Jensenius, I. Anderson, J. Hau, M. Crone, and C. Kock: *J. Immunol. Methods*, **46**, 63

- (1981)
- 11) 八田 一, 長戸有希子, 金 武祥: 日本農芸化学会誌, **67**, 1422 (1993)
 - 12) H. Hatta, J. S. Sim, and S. Nakai: *J. Food Sci.*, **53**, 425 (1988)
 - 13) H. Hatta, M. Kim, and T. Yamamoto: *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 2531 (1990)
 - 14) A. Hassl, H. Aspöck, and H. FLamm: *Zbl. Bakt. Hyg.*, **A267**, 247 (1987)
 - 15) 今野多助: 臨床病理, **33**, 129 (1985)
 - 16) R. F. Bishop, G. P. Davidson, I. H. Holmes, and B. J. Ruck: *Lancet* 2, 1281 (1973)
 - 17) G. Zoppi, G. Ferrarini, F. Rigolin, H. Bogaerts, and F. E. Andre: *Heiv. Peadiat. Acta*, **41**, 203 (1986)
 - 18) H. Hatta, K. Tsuda, S. Akachi, M. Kim, and T. Yamamoto: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 450 (1993)
 - 19) T. Ebina, K. Tukada, K. Umezu, M. Nose, K. Tsuda, H. Hatta, M. Kim, and T. Yamamoto: *Microbiol. Immunol.*, **34**, 617 (1990)
 - 20) H. Hatta, K. Tsuda, S. Akachi, M. Kim, and T. Yamamoto: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1077 (1993)
 - 21) S. Otake, Y. Nishihara, M. Makimura, H. Hatta, M. Kim, T. Yamamoto, and M. Hirasawa: *J. Dental Res.*, **70**, 162 (1991)
 - 22) H. Hatta, K. Tsuda, M. Ozeki, M. Kim, T. Yamamoto, S. Otake, M. Hirasawa, J. Katz, N. K. Childers, and S. M. Michalek: *Caries Res.*, **31**, 268 (1997)
 - 23) M. A. Gutierrez, T. Miyazaki, H. Hatta, and M. Kim: *J. Fish Diseases*, **16**, 113 (1993)
 - 24) B. S. Thalley and S. B. Carroll: *Biotechnology*, **8**, 934 (1990)
 - 25) R. A. Stedman: *J. Comp. Path.*, **79**, 507 (1969)