

生物学的に豊富なキャットフードの背後にある奇妙な歴史：経口受動免疫の手段としての高度免疫鳥類 IgY

Joshua A. Steinberg

公開日：2021 年 9 月 13 日 DOI：https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.031

アレルギー免疫療法の複数の潜在的な治療メカニズムが提唱されている。ただし、その臨床的利点は、アレルギー特異的中和ポリクローナル IgG4 血清濃度と最もよく相関しているようである。アレルギー中和を介したアレルギー免疫療法に対する臨床反応における IgG4 の中心的な役割は、猫アレルギーの患者をモノクローナル抗 *Fel d 1* (Fel d 1) IgG4 で受動免疫する研究によってより明らかにされた。猫の皮膚チャレンジ研究にて臨床的効果が得られた。したがって、抗 Fel d 1 抗体を使用した受動免疫による Fel d 1 の中和は、猫の皮膚アレルギーの患者にとって潜在的な治療法である。

2020 年 2 月、ネスレペリナ社は、猫アレルギーのある人に福音をもたらす新しいキャットフードを発売した。このキャットフードは、通常のキャットフードと、主要な猫のアレルギーである Fel d 1 を標的とするポリクローナル IgY を混合することによって調製された。IgY は、組換え Fel d 1 に対して過剰免疫された鶏が産んだ卵黄に由来する。腸を通過して循環に入り、後に自己グルーミング（毛繕い）中に唾液中に Fel d 1 特異的 IgY を分泌される。次に唾液 IgY は、猫の毛皮のコートの Fel d 1 を中和するとされている（図 1、A）。

処理された食品を食べたとき、皮膚の Fel d 1 濃度は食事療法の 3 週間後に平均 47% 減少した。同じ研究者は、比較的類似した時間経過で Fel d 1 の猫の唾液濃度が低下したことを観察した。猫の健康は IgY の影響を受けていないようだった。Fel d 1 には不可欠な生物学的役割があると考えられている。パイロットクロスオーバー二重盲検チャンバー曝露チャレンジでは、主観的な喉と鼻の症状スコアが大幅に改善され、サブグループ分析では鼻づまりが大幅に改善されたことがわかった。

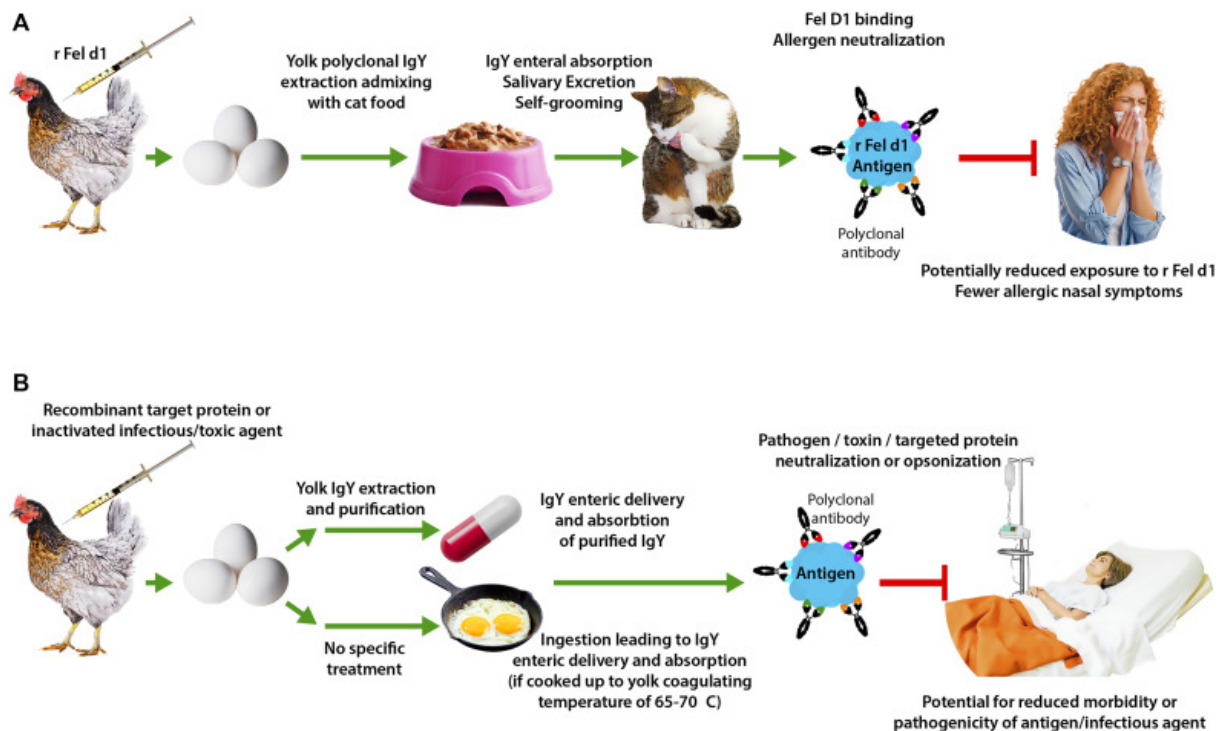


図 1 高度免疫 IgY の治療法開発と応用の経路

- A. 組換え猫アレルゲン (rFel d 1) による鶏の免疫化は、ニワトリポリクローナル抗 rFel d 1 IgY を誘導する。IgY は一般の卵黄に高濃度含まれている。高度免疫卵黄をキャットフードと混合して、市販の食品を作成する。処理された食物を摂取した後、猫はグルーミング (毛繕い) 中に IgY を吸収し、唾液中に抗体を分泌する。ポリクローナル IgY 抗 rFel d 1 による優勢な猫アレルゲン Fel d 1 の中和が提案されており、その結果、アレルギー性 Fel d 1 へのヒトの曝露が減少し、猫に感作された個人のアレルギー性鼻炎症状が最小限に抑えられる。
- B. 組換え標的タンパク質または不活化感染性病原体/毒素による雌鶏の免疫化は、後に卵黄に濃縮される高度免疫ポリクローナル IgY の産生をもたらす。カプセルに後で送達するための精製 IgY を単離し、または食品で送達するための直接食餌に挿入したりする。その後、IgY を標的としたタンパク質/病原体/毒素の中和または除去により、臨床的罹患率が低減化される。

IgY のユニークな特徴

哺乳類 IgG の最も近い現存するホモログアイソタイプ、すなわち鳥類 IgY は、免疫学の常識に反しているようです。たとえば、胃経口投与された IgG は酸と酵素加水分解によって破壊されるが、IgY が腸内でどのように破壊から回避されているかはよく解りません。さ

らに、IgY が腸で吸収され、免疫学的破壊を回避し、哺乳類の粘膜を越えて無傷で排泄されることは、従来の知識とは異なっています。

IgY をユニークで系統発生的に離れたアイソタイプとして理解することは、これらの違いのいくつかを説明するのに役立ちます。鳥、両生類、爬虫類は IgG ではなく IgY を産生しており、3 億 1000 万年前のアイソタイプの相違を示唆しています。IgY の起源は依然としてあいまいですが、IgY は IgG と IgE の両方のアイソタイプの前駆体であると広く信じられています。

IgY のアイソタイプ分類を定義する複数の固有の特性があります。IgY は IgG の柔軟なヒンジ領域を欠いており、IgM および IgE に類似した 2 つではなく 3 つの重鎖定常ドメインを持っています (図 2)。IgG と同様に、IgY は二価のモノマーとしてのみ存在し、定量的に最も一般的な血清アイソタイプであり、卵黄に移行して胎盤間移動と同等の機能があります。超可変領域の生成にも大きな違いがあります。IgY が多様性を生成する主なメカニズムは、V (D) J 組換えではなく、機能遺伝子に似た非機能 DNA フラグメントである偽遺伝子を介したものです。

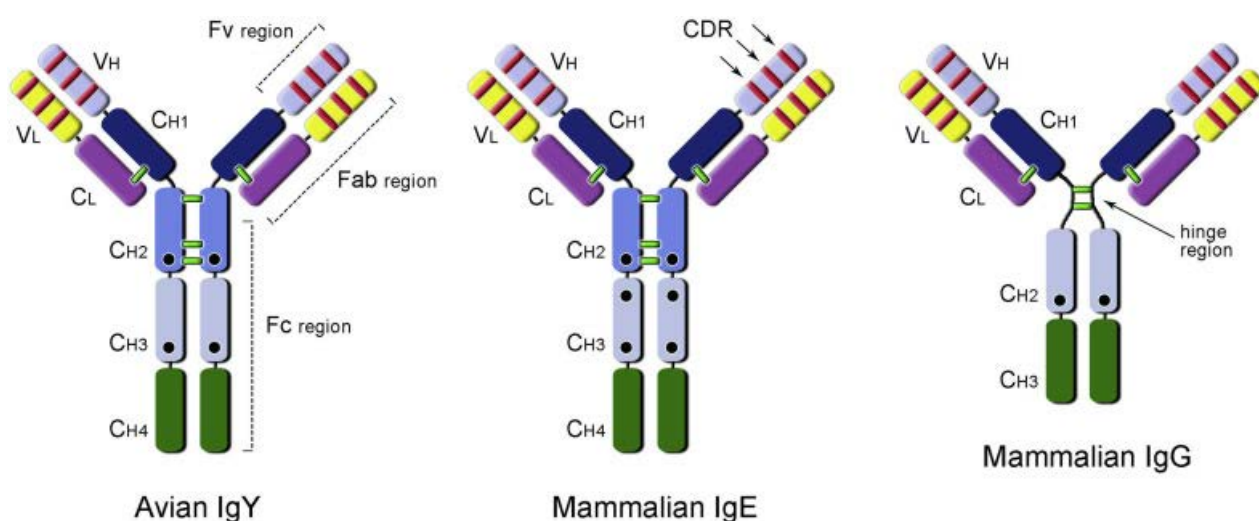


図 2 鳥類の IgY と哺乳類の IgE および IgG の構造の比較

鳥類の IgY は、哺乳類の IgG および IgE の進化の前兆と推定されています。それらは構造的相同性を共有しています。IgY には IgE と同様の 4 つの一定の重鎖がありますが、IgG に見られる柔軟なヒンジ領域がありません。黒い点はグリコシル化部位を表します。緑のバーはジスルフィド結合を示します。C、コンスタントチェーン; CDR、補体決定領域; H、重鎖; L、軽鎖; V、可変チェーン。ハーレーC と Vieira-PiresRS の許可を得て転載。抗体フラグメント技術と鳥類 IgY 抗体：強力な組み合わせ。Drug Target Pires Rev 2016;3:4-8

治療薬としての IgY

ポリクローナル IgY の治療的使用は、特に動物の健康目標について、過去 30 年間で非常に目立たないように研究されてきた。機能的干渉、中和、凝集、および/またはオプソニン作用をもたらす抗原結合は、主要な作用機序であるように思われる。驚くべきことに、ヒトの外来抗体として、IgY は先天性 PAMP 受容体を活性化したり、Fc 受容体に結合したり、補体を活性化したり、ヘテロ凝集素を持ったりするようには見えない。このように、IgY のヒトへの移入は、哺乳類の IgG と比較して非常に制限された免疫学的活性を持っているようであり、おそらくこれまでの臨床研究における限られた毒性、標的外の炎症性傷害、および無視できる有害事象を説明している。臨床的に関連のあるヒト抗 IgY 中和抗体、IgE 抗 IgY 抗体、および血清病は、臨床および動物研究では不思議なことにまれに見られる。

医薬品の候補として、過免疫ポリクローナル IgY はほぼ間違いなく適格です。たった 1 羽の鶏卵黄からの抗体産生は、大型哺乳類からの血清採取の抗体産生に近いので、動物福祉とコストの重大な懸念から回避できる。鶏のワクチン接種の免疫原性は、特に哺乳類の標的に対して強いようであり、その結合力は IgG のそれよりも強い傾向がある。高分子としての IgY は非常に弾力性があり、熱 (65° C まで)、pH (4-11)、およびグリコシル化に関連するペプシンの安定性を示す。抗体の特異性は、凍結乾燥または冷蔵で最大 10 年間保持されます。卵タンパク質粉末は、米国食品医薬品局によって一般に安全と認められているとすでに分類されているため、過免疫 IgY 栄養補助食品はすでに多くの規制上のハードルを回避している。

おそらく、治療薬としての IgY の最も驚くべき特徴は、その経口バイオアベイラビリティです。胃は pH が低く、ペプシンは IgG を容易に分解しますが、IgY はそれらに対して大部分が耐性があるように見えた。その結果、IgY のほとんどの *in vivo* 研究では、腸内病原体を中和するために経口または鼻腔内送達を利用していた。腸を介して血流に吸収され、気道または腸に分泌される無傷の IgY は、哺乳類で頻繁に観察されている。ただし、双方向転座の背後にあるトランスポーターの要件は不明である。

ポリクローナル受動免疫の簡単に調達でき、経口投与される手段は、感染症に対して明らかかな可能性を秘めている。今日まで、ヒトおよび動物治療の多くの免疫候補は、呼吸性 (*Pseudomonas aeruginosa*、結核菌、インフルエンザ、および重症急性呼吸窮迫症候群関連コロナウイルスおよび重症急性呼吸窮迫症候群コロナウイルス 2 を含むコロナウイルス) 経口 (*Candida*、 *Streptococcus mutans*、 *Porphyromonas gingivalis* など)、および腸溶性 (*Helicobacter pylori*、 *Salmonella*、 *cholera*、 *rotavirus*、 *norovirus*、大腸菌、ボツリヌス菌、狂犬病ウイルスなど) 病原体または毒素の直接腸溶性または経粘膜中和に焦点を合わせてきた。(図 1、B)。現在まで、ポリクローナル IgY のヒトでの使用は、初期段階の臨床試験、希少疾病用医薬品の承認、および規制されていない栄養補助食品に限定されている。

要約

高度免疫ポリクローナル IgY は、IgG ベースの治療法に対して複数のアフォーダンス (価値ある情報) を提供するように見えますが、科学的調査が不十分であることが大きな難点である。アレルギー性鼻炎に対するポリクローナル IgY のこの新規提案された臨床利用に関して、Feld1 アレルギー誘発性および臨床的有効性の分子中和のより強力な検証が最初に必要です。関連する Feld1 線形およびコンフォメーションアレルゲンエピトープへの IgY 結合および結合価は、高分子量質量分析、ウエスタンブロット、またはプルダウンアッセイによって確認される。中和された Feld1 と未処理の Feld1 の用量効果の比較は、*invitro* での感作された患者の好塩基球活性化試験や二重盲検直接鼻刺激チャレンジによって決定できる。私たちの専門分野がダニと害虫の抗原減少介入で行った強力な研究と同様に、関連する臨床に使用した実際の家庭内有効性研究が、ユニークで魅力的な新しいキャットフードとして、臨床管理のためのツールとして、高度免疫 IgY 処理キャットフードを実際に使用する前に必要である。