

A role for early oral exposure to house dust mite allergens through breast milk in IgE-mediated food allergy susceptibility

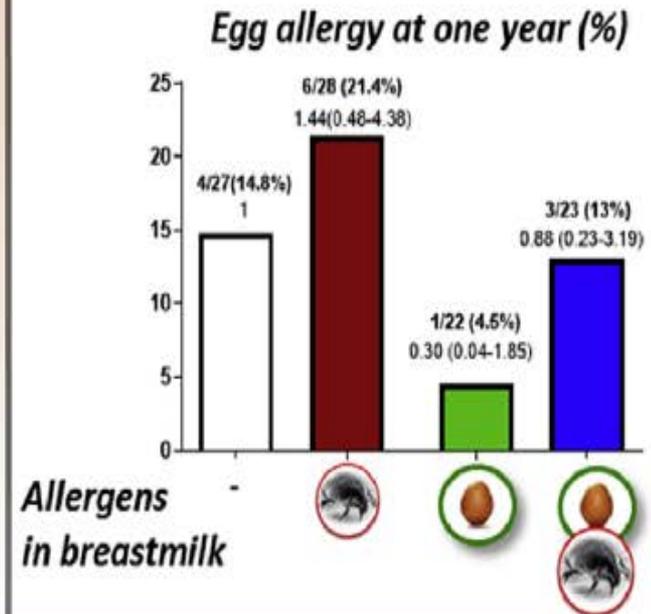
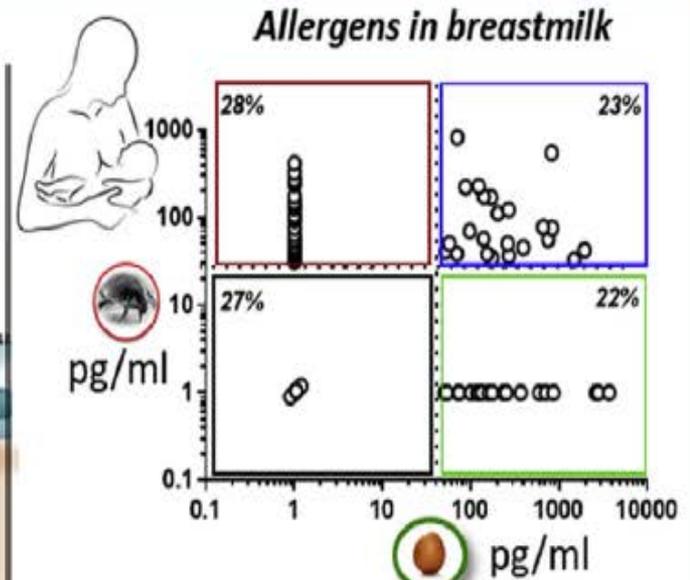
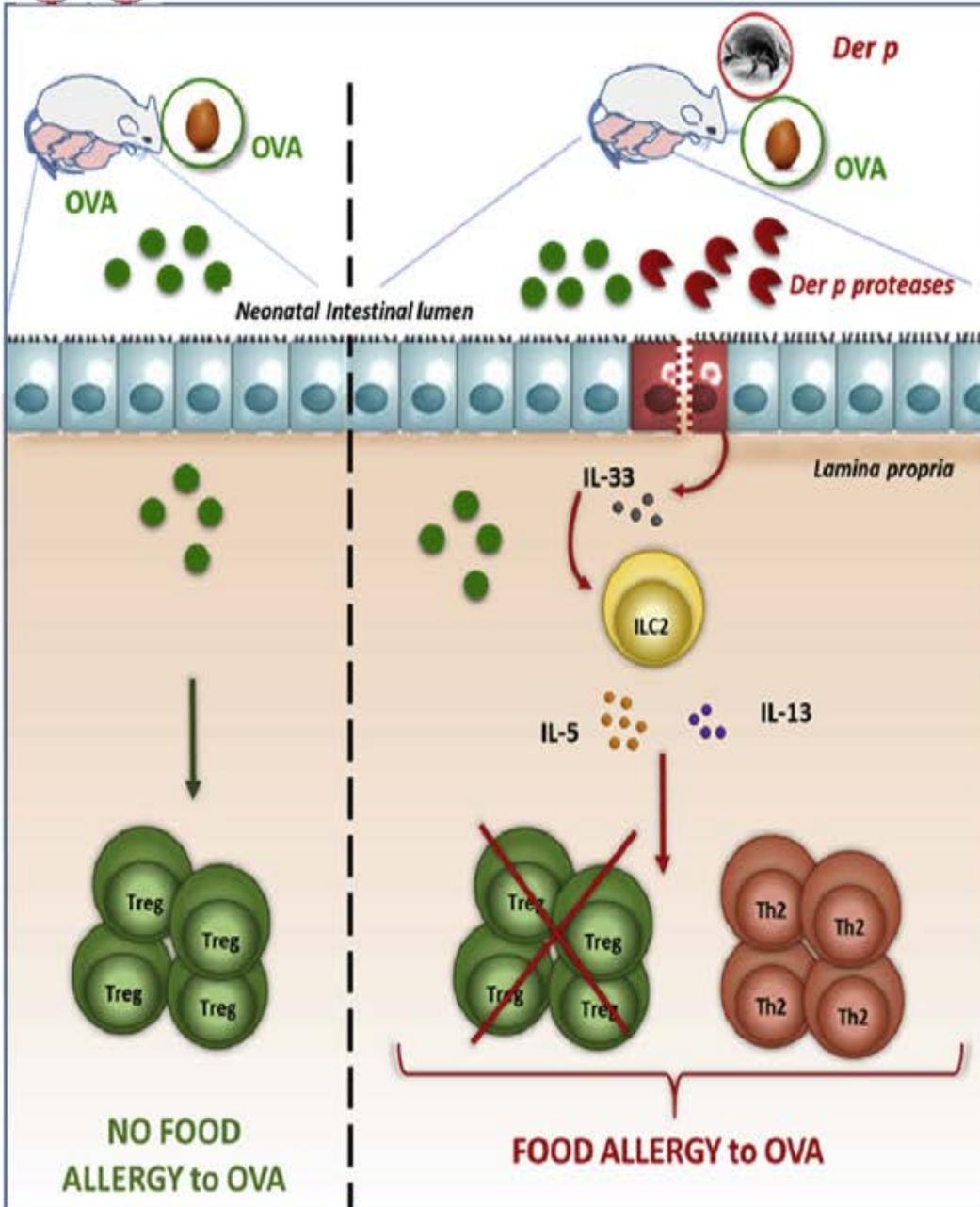
# IgEによる食物アレルギー感受性における 母乳によるダニ暴露の役割

Akila Rekima

J Allergy Clin Immunol 2020;145:1416-29.)



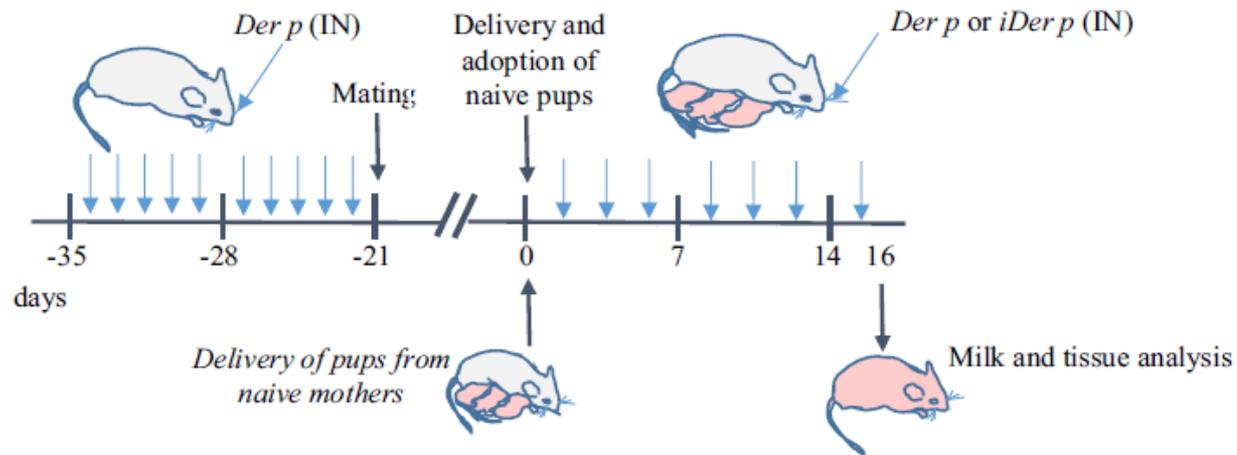
# House dust mite allergens in breastmilk interfere with oral tolerance to food antigens



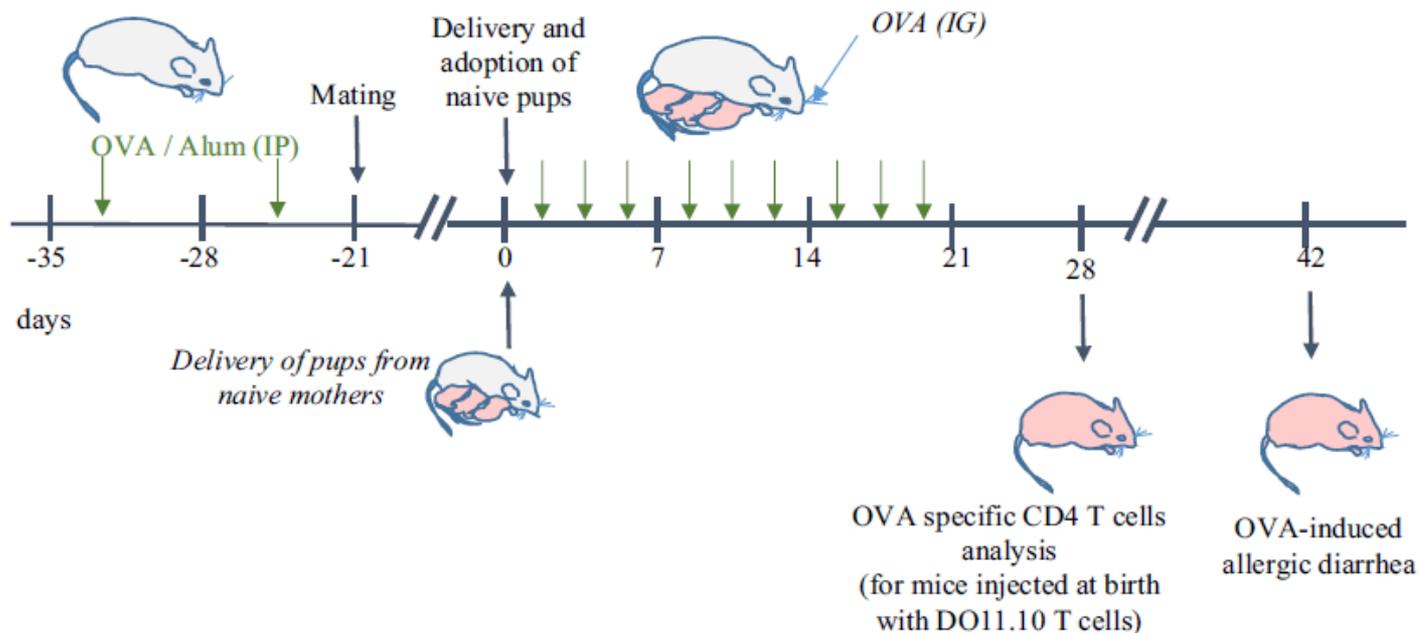
- Background: Successful prevention of food allergy requires the identification of the factors adversely affecting the capacity to develop oral tolerance to food antigen in early life.
- 背景: 食物アレルギーの予防を成功させるには、幼少期に食物抗原に対する経口耐性を発達させる能力に悪影響を与える要因を特定する必要がある。
- Objectives: This study sought to determine whether oral exposure to *Dermatophagoides pteronyssinus* through breast milk affects gut mucosal immunity with long-term effects on IgE-mediated food allergy susceptibility.
- 目的: この研究では、母乳を介したヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*) への長期的な経口曝露が、腸粘膜免疫に影響を与えるかどうかを調べた。
- Methods: Gut immunity was explored in 2-week-old mice breast-fed by mothers exposed to *D pteronyssinus*, protease-inactivated *D pteronyssinus*, or to PBS during lactation. We further analyzed oral tolerance to a bystander food allergen, ovalbumin (OVA). In a proof-of-concept study, Der p 1 and OVA levels were determined in 100 human breast milk samples and the association with prevalence of IgE-mediated egg allergy at 1 year was assessed.
- 方法: 腸の免疫は、授乳中にヤケヒョウヒダニ、プロテアーゼ不活化ヤケヒョウヒダニまたはPBSに曝露された母親によって授乳された2週齢のマウスで調査された。さらに、人での食物アレルギーである卵白アルブミン (OVA) に対する経口耐性を分析した。この実証研究では、100人の母乳サンプルでDer p 1 (ダニの抗原) および卵白アルブミンレベルが決定され、1年後のIgEによる卵アレルギーの有病率との関連について評価した。

- Results: Increased permeability, IL-33 levels, type 2 innate lymphoid cell activation, and TH2 cell differentiation were found in gut mucosa of mice nursed by mothers exposed to D pteronyssinus compared with PBS. This pro-TH2 gut mucosal environment inhibited the induction of antigen-specific FoxP3 regulatory T cells and the prevention of food allergy by OVA exposure through breast milk. In contrast, protease-inactivated D pteronyssinus had no effect on offspring gut mucosal immunity. Based on the presence of Der p 1 and/or OVA in human breast milk, we identified groups of lactating mothers, which mirror the ones found in mice to be responsible for different egg allergy risk.
- 結果: 腸粘膜透過性の増加、IL-33レベルの増加、2型自然リンパ球の活性化、およびTH2細胞の分化の亢進が、ヤケヒョウヒダニを投与された母マウスによって授乳されたマウスの腸粘膜で見られた。このTH2傾向(アレルギーに傾く)の腸粘膜環境は、抗原特異的FoxP3制御性T細胞(免疫を抑制する細胞)の誘導と、マウスの母乳を介した卵白アルブミン曝露による食物アレルギーの予防を阻害した。対照的に、プロテアーゼ不活化されたヤケヒョウヒダニは、子の腸粘膜免疫に影響を与えなかった。ヒトの母乳中のDerp1および/または卵白アルブミンの存在に基づいて、さまざまな卵アレルギーリスクの原因が、マウスで見つかったものと同様に授乳中の人の母親にもみられた。
- Conclusions: This study highlights an unpredicted potential risk factor for the development of food allergy, that is, D pteronyssinus allergens in breast milk, which disrupt gut immune homeostasis and prevents oral tolerance induction to bystander food antigen through their protease activity.
- 結論: この研究は、食物アレルギーの発症の予測できない潜在的なリスク要因、つまり、母乳中のヤケヒョウヒダニが腸の免疫恒常性(ホメオスターシス)を破壊し、プロテアーゼ活性を介して人に対して食物抗原への経口耐性誘導を阻害するアレルゲンであることを示した。

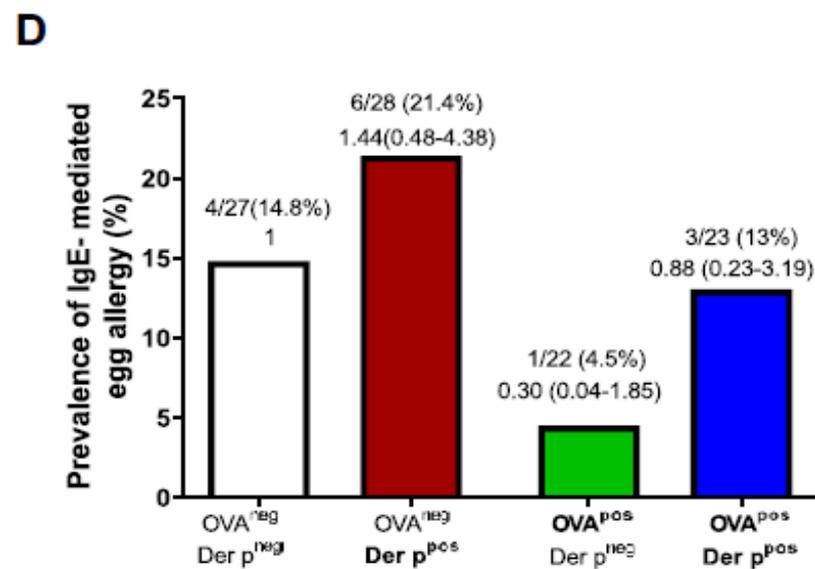
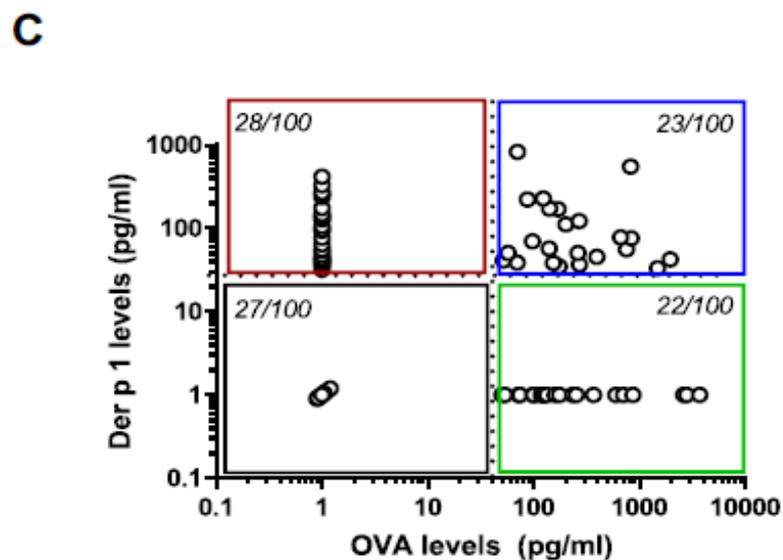
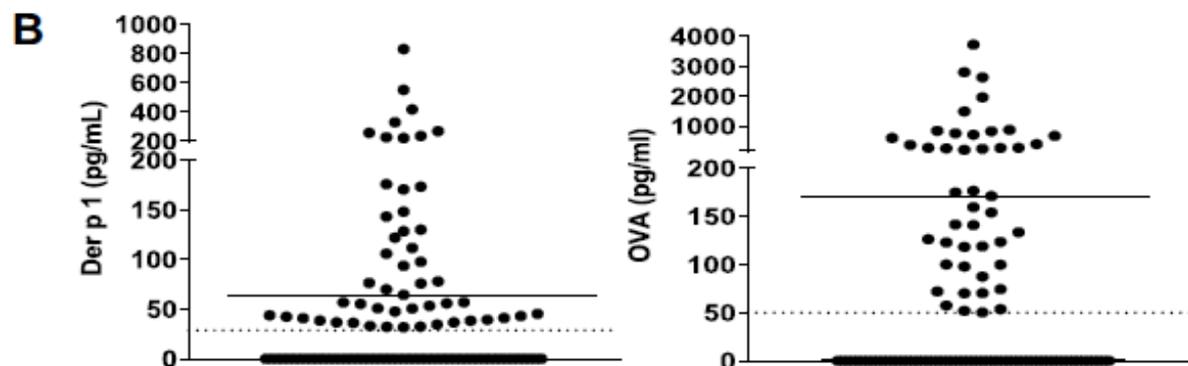
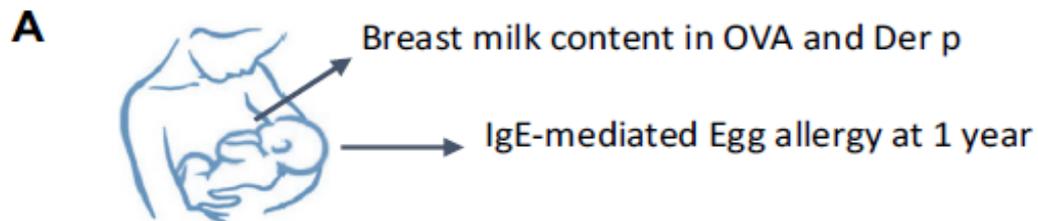
### A *Der p* exposed mothers



### B OVA exposed mothers



- この論文はまず、マウスにおいてダニを経口で与えて妊娠・出産後に別の健康なマウスの子に授乳して、その乳と子の組織を調べたところマウスの乳にかなりの量のダニ抗原(Der P 1)が見つかりました。このダニ抗原は蛋白分解活性があります。また子の腸のタイトジャンクション(腸上皮細胞間を結合する部分)の破壊が見られました。さらにIL-33(アレルギー等の炎症を引き起こす)が小腸で増加していました。
- 興味深いことに卵白アルブミンをこのマウスに経口投与すると腸間膜リンパ節の卵白特異的制御性Tリンパ球(卵白アレルギーを抑制するリンパ球)が増加します。しかし卵白とダニを同時に経口投与するとこの卵白特異的制御性Tリンパ球の増加の程度が押さえられます。また腹腔に卵白アルブミンを投与してから、卵白アルブミンを経口投与すると卵白アルブミンのみをあらかじめ経口投与していたマウスでは下痢はほとんどありませんでしたが、ダニと卵白アルブミンの両方を与えていたマウスでは下痢を発症し、不活性化したダニを与えたマウスでは下痢が減少していました。
- 小腸上皮の自然リンパ球におけるTH2(アレルギー炎症に関係する)と関係のあるGATA3、IL5、IL13がいずれもダニ投与によって上昇しました。



- 人間の母乳を分析して母乳に含まれるダニの成分(Der p 1)と卵の成分(卵白アルブミン)を分析して、その赤ちゃんが1歳時点で、母乳にダニが少なく卵白アルブミンが多い場合にその児の卵アレルギーが少なく、母乳中の卵白アルブミンとダニが多いとその児が卵アレルギーになる割合が最も高かった。

- 以上のことから、ダニが母乳中に分泌されると、食物アレルギーを誘発する可能性がこの論文で示されました。また著者等は以前にダニのプロテアーゼ活性が成人マウスの大腸でも保たれていることを報告しています。ダニのアレルギー抗原としての作用ではなく、ダニに含まれているプロテアーゼという蛋白分解酵素による腸のバリア破壊によって、食物アレルギーが誘発されるメカニズムが判明しました。腸での作用が示されましたが、皮膚でも同様のことが考えられます。ダニによって皮膚のバリアが破壊されて、室内塵に含まれる食物成分が皮膚から浸入して、食物アレルギーが誘発される可能性も十分考えられます。
- この論文から、**気管支喘息・アレルギー性鼻炎の予防・治療のためだけでなく、アトピー性皮膚炎・食物アレルギーの予防・治療のためにもダニの除去が必要であることが示唆されます。**