

第29回日本未病学会学術総会

■ 特別講演

分泌型IgAの重要性 ～アレルギー疾患から新型コロナウイルスに対する防御機能、 舌下ワクチン、機能性食品まで～

山本 哲郎^{1,2)}

要 約

口腔、上気道、消化管等の粘膜表面は病原微生物、環境アレルゲン、食物アレルゲンの主な侵入門戸であり、これらの表面は粘膜分泌液に広く存在する分泌型IgA (sIgA) によって、保護されている。sIgAは様々な感染症やアレルギー疾患の予防において重要な役割をもつ可能性があると考えられている。関連する研究から得られたいくつかの新しい研究成果について述べる。

- (1) 選択的IgA欠損症は例外的に高い頻度で出現する先天性免疫不全症候群であり、国や地域によってその発生頻度に大きな差が見られ、国別のCOVID-19による罹患率や死亡者数と選択的IgA欠損症との間には相関が見られた。特に日本人においては、両者において低値であった。
- (2) sIgAは交差免疫反応を有しており、日本人のワクチン接種前で、新型コロナウイルス感染歴がなく、PCR陰性の成人139名と未成年(20歳未満)41名の唾液中に存在するSARS-CoV-2のスパイクタンパク質受容体結合ドメインの組み換えタンパク質(RBD)に反応するsIgAの頻度を調べた。SARS-CoV-2のRBDに反応するsIgAの頻度は男女、年齢による差は見られなかった。全体では180名中95名(約53%)がSARS-CoV-2のRBDに反応するsIgAを有していた。
- (3) アレルギー疾患(スギ花粉症、通年性アレルギー性鼻炎、喘息およびアトピー性皮膚炎)の各有病者における唾液sIgA濃度を非アレルギー健常者のものと比較したところ、すべてのアレルギー疾患有病者のsIgA濃度は健常者と比較して有意に低いことが判った。さらに、唾液中sIgA濃度と血中IgE値は逆相関した。
- (4) 2006年秋から2009年春までの3期間にわたってのべ25,000名の日本人成人を対象に花粉症症状、ワクチン接種の有無およびインフルエンザ発症の有無などを調査したところ、すべての期間において、ワクチン接種の有無に関わらず、インフルエンザ罹患率は花粉症患者の方が高値であった。さらに、ワクチン接種の有無に関わらずインフルエンザの罹患率に差は見られなかった。
- (5) 高用量のRBDをカニクイザルの舌下に投与したところ、鼻汁中に抗RBDsIgA、血中にIgG及びIgAの誘導が見られた。また、IgEの増加は認められず、カニクイザルの一般状態に特に問題は見られなかった。
- (6) 唾液中sIgA濃度や分泌速度を増大させることの出来る機能性食品の研究が進められ、併せて上気道感染症(URTI)またはアレルギー疾患の症状の緩和が多数報告されている。

Key words 分泌型IgA (sIgA), SARS-CoV-2, COVID-19, アレルギー疾患, 舌下ワクチン, 機能性食品

はじめに

ヒトの体は、皮膚と粘膜によって外部環境から仕切られており、皮膚の表面には、物理的にも構造的にも強固な角層が存在するが、口腔、気道、消化管、尿生殖器を覆っている粘膜は角層に比べて遥かに脆弱である。しかも、粘膜の表面積は、皮膚の200倍にも及ぶ広さに達し、常に外界から様々な病原微生物、アレルゲン、毒性物質などの攻撃に曝されている。事実、ヒトが罹患するほとんどすべて(～95%)の感染症は粘膜表面で始まる。なか

でも呼吸器感染症、とくに上気道感染症(URTI)は医療上もっとも深刻な問題を引き起こしている。感冒やインフルエンザは言うに及ばず、かつてパンデミックを引き起こした重症急性呼吸器症候群(SARS)や中東呼吸器症候群(MERS)、さらには、世界的に大きな問題となった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)もすべてURTIとして発症する。こうしたウイルス性URTIはしばしば肺炎へと進展して重篤化するほか、時には二次的細菌感染症を合併し、続発性肺炎を引き起こす。肺炎は、特に

1) EPSホールディングス株式会社 創研センター 2) EPS創薬株式会社 リサーチセンター

高齢者で高い致死率を示し、近年わが国ではつねに死因の上位にあげられる。

粘膜上には、ウイルスの接着・侵入を防ぐための防御システムが備わっており、そのなかでも分泌型免疫グロブリンA (sIgA) は極めて重要な防御機能を果たしている。本総説では、まず、sIgAの特徴についての概要を説明する。次に、選択的IgA欠損症とCOVID-19の罹患リスクに関する疫学的な調査結果について述べる。さらに、日本国内における新型コロナワクチン接種前で新型コロナ罹患歴のない180人(3~75歳)を対象としたRBDに結合するsIgAの検出頻度について述べる。

一方、我々は、主なアレルギー疾患(スギ花粉症、通年性アレルギー性鼻炎、喘息およびアトピー性皮膚炎)の各有病者における唾液中sIgA濃度が非アレルギー健常者のそれらより有意に低いことを見出した。加えて、スギ花粉症患者のインフルエンザ罹患率が健常者に比べて有意に高いことも確認した。すなわち、これらの結果から両者に深く関わる防御因子はsIgAである可能性を見出した。また、当該研究から花粉症状の有無に関わらずインフルエンザワクチン接種では感染そのものを抑えることが出来ないことも判明した。

SARS-CoV-2に対する現行のワクチンは血液中にSARS-CoV-2特異的IgGを産生させ、重症化を防ぐ効果はあるが、上気道粘膜上にsIgAの産生誘導が出来ないために感染自体を防ぐことは期待できない。そこで、我々はRBDとアジュバントをカニクイザルの舌下に投与することにより、鼻汁中に抗RBD sIgA、血中にIgGおよびIgAの産生誘導を確認した。

最後に、我々は唾液中sIgAの産生を誘導できる様々な機能性食品の評価も行ってきた。これら結果についても併せて述べる。

sIgAの特徴と産生メカニズム^{1,2)}

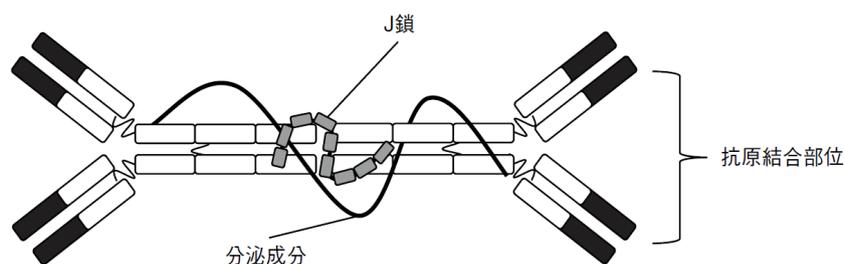
免疫グロブリンA(IgA)は、主に血液中に存在する単量体IgAと唾液、気管支分泌液、腸管分泌液などの粘膜上に分泌される2量体以上の分泌型IgA (sIgA) に分類される。

sIgAはsecretory component (SC:分泌成分) とjoining chain (J鎖) をもち、特にSCは生体内の各種消化酵素などからIgAを保護する働きがある(図1)。sIgAは細菌やウイルスに結合して凝集させ排除し、毒素や細菌由来の酵素などに結合して無毒化する。また、sIgAは初乳中に含有され、新生児の消化管を細菌やウイルスから守る働きをする。sIgAの一般的な産生メカニズムとしては、腸管のパイエル板のM細胞から取り込まれた抗原は樹状細胞に貪食されその一部をT細胞に抗原提示する。T細胞はさらにB細胞に抗原提示し、抗原提示されたB細胞は血管やリンパ管を経由して実行組織へ移行してそこで分化、形質細胞となりIgA抗体を産生する。IgAはJ鎖により2量体となり上皮細胞を通過するときにSCを受け取り粘膜上に分泌される。このように抗原提示されたB細胞が全身を循環することをリンパ球のホーミング現象と呼び、ある特定の部位(この場合は腸管)から取り込まれた抗原に対するsIgAが全身の粘膜上にくまなく分泌される重要なメカニズムである(図2)。

sIgAのCOVID-19に対する最近の研究成果

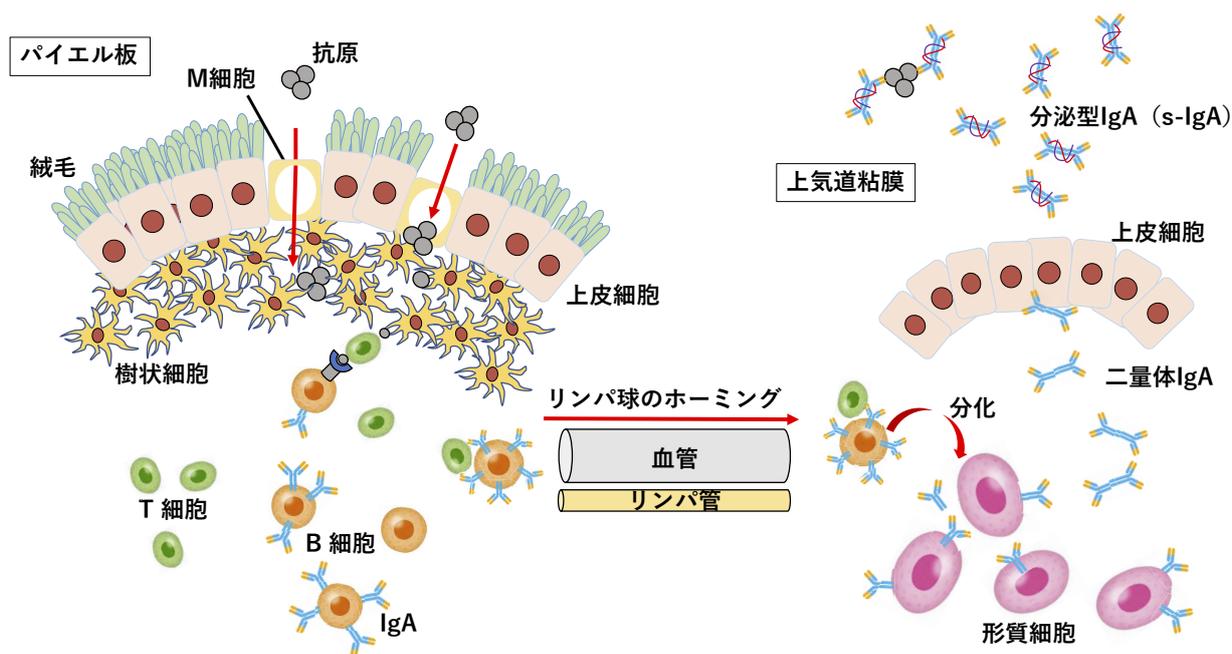
sIgAはCOVID-19に対してどのような働きをしているのであろうか。最新の研究成果を基に、従来の概念を覆すsIgAのCOVID-19に対する重要な働きについて述べる。

従来からsIgAは半減期が短いのでCOVID-19に対して持続的な効果が見られないと考えられていた。確かに、粘膜上に分泌されるsIgAは各種消化酵素で分解されやすいため半減期が3~6日と短い。しかし、健常な成人におけるsIgAの産生速度は66mg/kg/日と極めて高く(健常成人で1日当たり数グラムに及ぶ)、新たなsIgAが常に産生されている。Sterlinら³⁾は、159名のCOVID-19患者を調べたところ、血中のSARS-CoV-2特異的IgAは発症後、1ヶ月で顕著に減少するが、唾液中のsIgAは発症から49から73日間の長期にわたりSARS-CoV-2に対する中和活性を維持していたことを見出した。



□ 図1 sIgA(2量体)分子の模式図

文献1)より引用



□ 図2 s-IgA産生メカニズム
文献2)より引用

sIgAは血中IgGと比べて抗原に対する特異性が低いと考えられていた。従って、現行のSARS-CoV-2に対するワクチンは血中にSARS-CoV-2に対する特異抗体 (IgG) を誘導することを目的としている。これまで、粘膜上のsIgAや血中のIgAについてはSARS-CoV-2に対する中和活性が検証されていなかった。Wangら⁴⁾は、COVID-19と診断されて回復期にある149名の患者の血中IgA、IgGおよび鼻咽腔から分離したsIgAについてSARS-CoV-2に対する中和活性を調べたところ、活性比は、血中IgA : IgG : sIgA = 1 : 2 : 15であり、sIgAは上気道粘膜上でSARS-CoV-2の侵入を強力に抑制する可能性が示された。

□ 表1 国別のIgA欠損者の割合

国名	IgA欠損者の割合(1/人)
サウジアラビア	1/143人
スペイン	1/163人
ナイジェリア	1/252人
イギリス	1/875人
ブラジル	1/965人
アメリカ	1/223~1,000人
中国	1/2,600~5,300人
日本	1/14,800~18,500人

文献5)より改変して引用

選択的IgA欠損症とCOVID-19の罹患リスクとの関係

2020年から世界中を震撼させたCOVID-19については、国や地域によって感染率が大きく異なり、様々な要因が議論されてきたが、いまだにその結論は出ていない。我々は先に述べたように過去の研究などからURTIとsIgAには密接な関係があることを理解していた。そこで、IgAおよびsIgA (以下、IgAと総称する) の選択的欠損症とCOVID-19の罹患率に関して国や人種による差があるかどうかを調べた。

先天性免疫不全症候群は、通常10万人に数例程度のまれな疾患であるが、選択的IgA欠損症は例外的に高い頻度で出現する先天性免疫不全症候群の1つである。選択的IgA欠損症はIgGやIgM量は健常者と同じレベルであ

り、無症状で通常の生活を送っている。ところが、一旦ウイルスなどによるURTIが起こると、その20~30%が重篤な症状を呈することが最近の研究で分かってきた。主な国別のIgA欠損者の割合を表1に示した。すなわち、アラブ人、白人、およびアフリカ人において出現率が高く、日本など東アジアにおいては出現率が低く、最大で100倍もの差が見られる⁵⁾。

そこで、我々の研究グループはこの点に注目してCOVID-19の2020年6月1日⁶⁾および6月12日⁷⁾の2時点における感染者数と感染死者数の公表データを用いて選択的IgA欠損症出現率との相関を解析した。それらの結果から、いずれの時点でもCOVID-19感染率および感染

死亡率と選択的IgA欠損症出現率との間に正の相関関係があることを認めた。2020年6月12日の結果を図3に示した。これらの結果はIgA欠損によってCOVID-19罹患リスクが高められる可能性を支持する成績であり、SARS-CoV-2に対するsIgA抗体の重要性を示唆するものである。

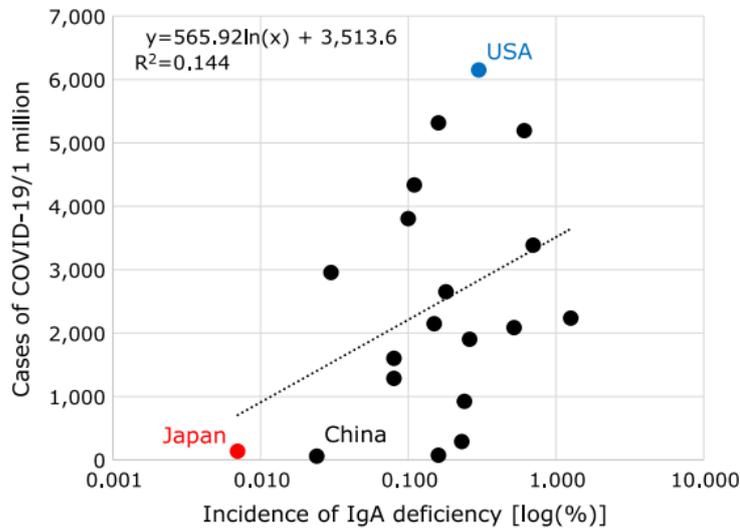
日本人のSARS-CoV-2に対するsIgAの保有率⁸⁾

ヒトコロナウイルスは新型コロナウイルスを含めると7種類知られており、多くのヒトは過去に季節性コロナウイルスの感染履歴があると考えられる。これらのコロナウイルスにはスパイクタンパク質に共通のアミノ酸配

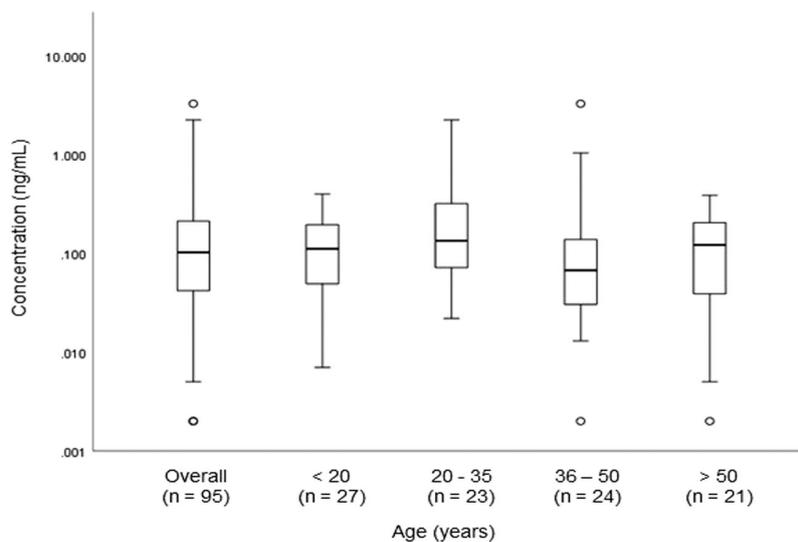
列をもっており、2量体であるsIgAはその一部を認識して結合することが出来る。これをsIgAの交差免疫反応と呼び、新型コロナウイルス感染歴のないヒトもある頻度で抗SARS-CoV-2sIgA抗体を有している可能性がある。

そこで、日本人でワクチン未接種、新型コロナウイルス感染歴がなく直近のPCR陰性の成人139名と未成年者(20歳未満)41名の唾液中に存在するSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に反応するsIgAの頻度を調べた。

その結果、スパイクタンパク質に反応するsIgAは男女、年齢による差は見られなかった。全体では180人中95人(約53%)がスパイクタンパク質に反応するsIgAを有していた(図4)。



□ 図3 COVID-19感染率と選択的IgA欠損症の頻度との相関
文献7)より改変して引用



□ 図4 SARS-CoV-2に反応するsIgA抗体を有する全体数及び年齢別の人数
文献8)より改変して引用

各種アレルギー疾患とsIgA濃度との関係

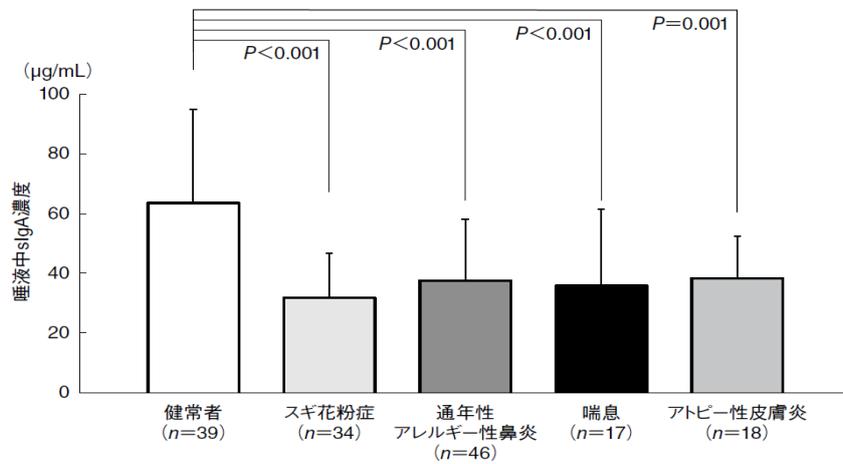
我々の研究グループはsIgAの抗アレルギー機能並びにURTI防御機能に関心を持ち、ヒトを対象とする試験を行ってきた。その中で得られた代表的な試験成績のいくつかを紹介する。

おもなアレルギー疾患(スギ花粉症, 通年性アレルギー性鼻炎, 喘息およびアトピー性皮膚炎)の各有病者における唾液中のsIgA濃度を非アレルギー健常者のものと比較した。その結果, いずれのアレルギー疾患有病者においてもsIgAレベルが健常者群より有意に低いことが判った^{1,9)}(図5)。また, 興味深いことに, スギ花粉症患者

者(20名)および健常者(22名)を合わせた血清中のスギ花粉特異的IgEと唾液中のsIgAは逆相関することが判った⁹⁾(図6)。

スギ花粉症患者とインフルエンザ罹患率との関係

我々の研究グループはスギ花粉症患者においてURTIの重要な防御因子である唾液sIgA濃度が健常者より有意に低いことを見出していた。従って, 花粉症患者はURTIの代表的疾患であるインフルエンザの罹患率が健



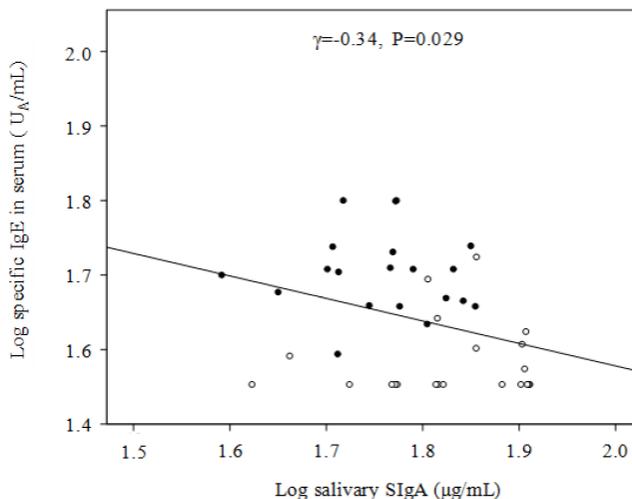
□ 図5 各種アレルギー疾患の有病者と健常者間での唾液中sIgA濃度の比較

平均値±標準偏差

健常者 = 63.4 ± 31.5, スギ花粉症 = 31.7 ± 15.0, 通年性アレルギー性鼻炎 = 37.4 ± 20.6,

喘息 = 35.9 ± 25.5, アトピー性皮膚炎 = 38.3 ± 14.1

文献1)より引用



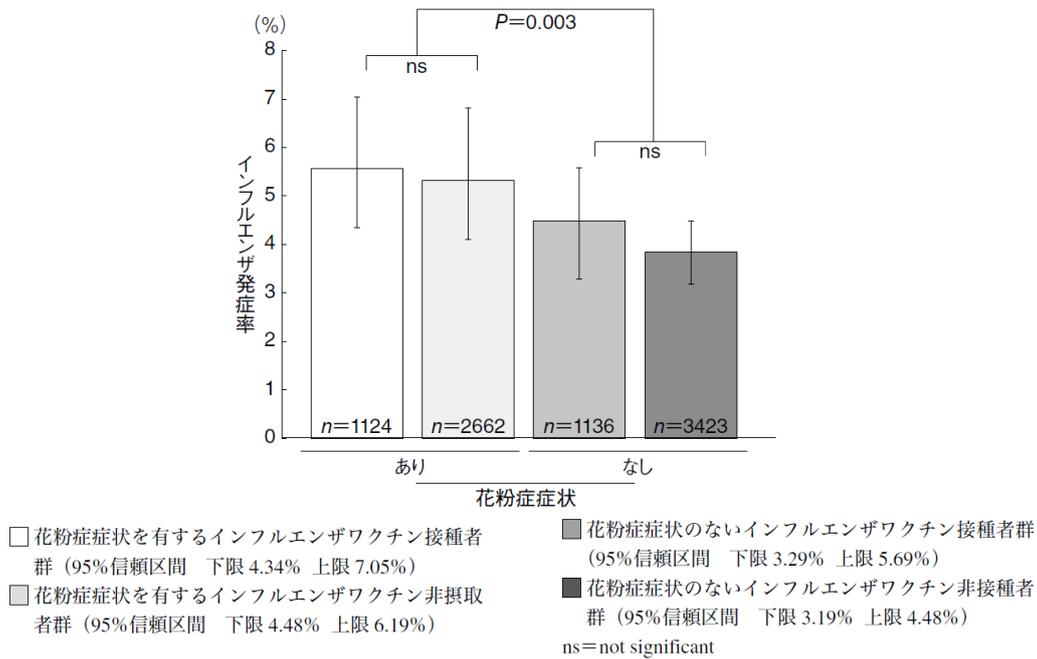
□ 図6 スギ花粉症患者(20名)及び健常者(22名)の研究集団における血清特異的IgE及び唾液中s-IgA濃度との逆相関関係

文献9)より改変して引用

常者に比べて高い可能性があると考え検証を行った。2006年秋から2009年春までの3期間にわたってのべ25,000名の日本人成人を対象に花粉症状およびワクチン接種の有無およびインフルエンザ発症の有無などについて調査を行った。

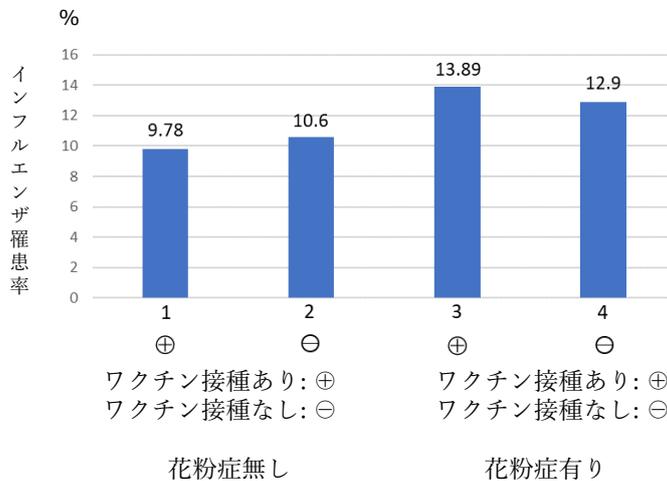
その結果、すべての期間においても、ワクチン接種の有無にかかわらず、インフルエンザ発症率は花粉症患者の方が高値であった。その1例を図7に示した。本研究を通じてさらに興味深い内容が判った。それは、花粉症の有無に関わらずワクチン接種者と非接種者との間でイン

フルエンザ罹患率に差が見られなかったことである¹⁰⁾(図8)。すなわち、注射によるインフルエンザワクチンでは血中に抗インフルエンザIgG抗体を誘導できるが、上気道粘膜上にはsIgA抗体の誘導は出来ず、重症化は抑えることが出来ても感染自体は防ぐことが出来ないという可能性である。このことは、上気道粘膜上にsIgAの誘導が出来ないmRNAワクチンが上気道粘膜上を主要な感染部位としているオミクロン株に対して感染防御効果が低いことと関連があると考えられる。従って、我が国においてもワクチン接種率が高いにも関わらず、累積で約



□ 図7 インフルエンザワクチン接種者群および非接種者群における花粉症症状の有無とインフルエンザ発症率(2008年秋~2009年春)

文献1)より引用



□ 図8 花粉症およびワクチン接種の有無に関するインフルエンザの罹患率

文献10)より改変して引用

3300万人以上(厚生労働省:データからわかる・新型コロナウイルス感染症情報・参照日:2023年5月8日)が感染した結果と一致する¹¹⁾。

経口ワクチンの有用性

SARS-CoV-2に対するワクチン接種は筋肉内注射によって行われ、SARS-CoV-2に対する特異的IgG抗体を血中に誘導することで感染による重症化を抑制している。しかし、SARS-CoV-2は上気道粘膜を感染の門戸としており、血中のIgGでは感染そのものは防げないことは先に述べた通りである。また、mRNAワクチンでは上気道粘膜上にsIgAを誘導できないことから、上気道に感染したSARS-CoV-2を排除できず、本人は無症状でも他人に感染させる可能性がある。この問題を解決するためには粘膜表面を特異的sIgA抗体で覆い、粘膜上からSARS-CoV-2を排除することが重要になる。

ワクチンによって特異的sIgAを誘導するには、経口、経鼻、舌下などの投与方法が考えられる。米国Vaxart社が開発中のワクチン経口投与試験において、被験者の上気道粘膜上及び鼻汁中の両方にSARS-CoV-2特異的な抗sIgA抗体が確認された。さらに、このsIgA抗体はSARS-CoV-2のオミクロン及びデルタ変異株に対して交差免疫反応が確認された¹²⁾。このことから、sIgAの交差免疫反応の特性を利用した、変異株の出現に対応できる優れたワクチンの可能性を有していると思われる。

カニクイザルを用いたSARS-CoV-2の舌下投与による鼻腔sIgAおよび血中IgA, IgGの産生誘導

ワクチンの投与経路としては、筋肉(又は皮下)注射、経口投与、経鼻投与があるが、舌下投与の実用化には至っていない。花粉症の根治治療法として舌下免疫療法(減感作療法)があるが、我々はこの方法をSARS-CoV-2に対するワクチンの作製に応用できるのではないかと考えた。そこで、SARS-CoV-2のRBDを抗原とし、アジュバントとしてPoly (I:C)を用いてカニクイザルの舌下に投与することにより各種抗体の産生誘導を調べた。この際、SARS-CoV-2のRBDを舌下から取り込み易くするためにムチン層を還元するN-アセチルシステインを同時に投与した。

その結果¹³⁾、SARS-CoV-2のRBDの高用量(150 μ g/頭)の舌下投与により、鼻汁中に抗SARS-CoV-2RBDsIgA、血中にIgG及びIgAの誘導が見られた。また、IgEの増加は認められず、カニクイザルの一般状態に特に問題は見られなかった(図9)。

これらの成果は、舌下ワクチンがURTIに対して感染自体の防御および重症化の抑制機能を同時にもつ極めて有用なワクチンとなる可能性を示唆するものである。

様々な機能性食品のsIgA産生誘導

唾液中sIgAの濃度または分泌速度の低下がURTIやアレルギーの発症リスクを高めることは多くの研究で明らかである。したがって、これらのリスクを減らすためには、唾液中sIgA分泌量を増加させることが重要となる。このための手段として機能性食品の摂取が実施され、唾液中sIgAの濃度や分泌速度の増大とあわせて、URTIまたはアレルギー疾患の発症率の低下が確認されている。以下に、唾液sIgAの産生誘導活性をもつ機能性食品を紹介する。

1) ウシ初乳

ウシ初乳の抗微生物因子としてはラクトフェリン、リゾチーム、なども知られているが、もっとも豊富に存在するのが各クラスの免疫グロブリンであり、なかでもsIgAの濃度は3.2~6.2mg/mLと高い。ウシ初乳をもちいた機能性食品が開発され、強度の高い身体運動を行っているアスリートのURTIの予防効果を検証するヒト試験が複数行われ、URTI予防に関しては概して有効との結果が示され、低下した唾液中のsIgA濃度の増加も認められている¹⁾。

2) 乳酸菌含有食品(乳酸菌発酵食品を含む)

乳酸菌含有食品や乳酸菌発酵食品の摂取が唾液sIgAの濃度および/または分泌速度を増大するか、または唾液中sIgA濃度の低下を抑制する効果を示したという多数の報告がある。このなかでとりわけ注目されるのは乳酸菌*Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1で発酵したヨーグルト摂取によりインフルエンザA型のH1N1亜型やH3N2亜型に対する唾液中に特異的なsIgAが分泌されたことである。また、弱いながらもインフルエンザウイルスB型に対する唾液中sIgAも誘導された。このように上記ヨーグルトの摂取により、乳酸菌とは全く異なるインフルエンザウイルスに対する特異的sIgAが産生されインフルエンザウイルス感染に対する防御機能が強化されることが示された¹⁴⁾。

3) ウシラクトフェリン

哺乳類の乳汁、唾液、涙液、腸管分泌液など広く存在する鉄結合性の糖タンパク質である。ラクトフェリンの生理学活性は抗菌・抗ウイルス作用、抗ストレス作用、抗酸化作用などきわめて多彩である。こうした理由から牛乳から分離精製されたウシラクトフェリンは機能性食

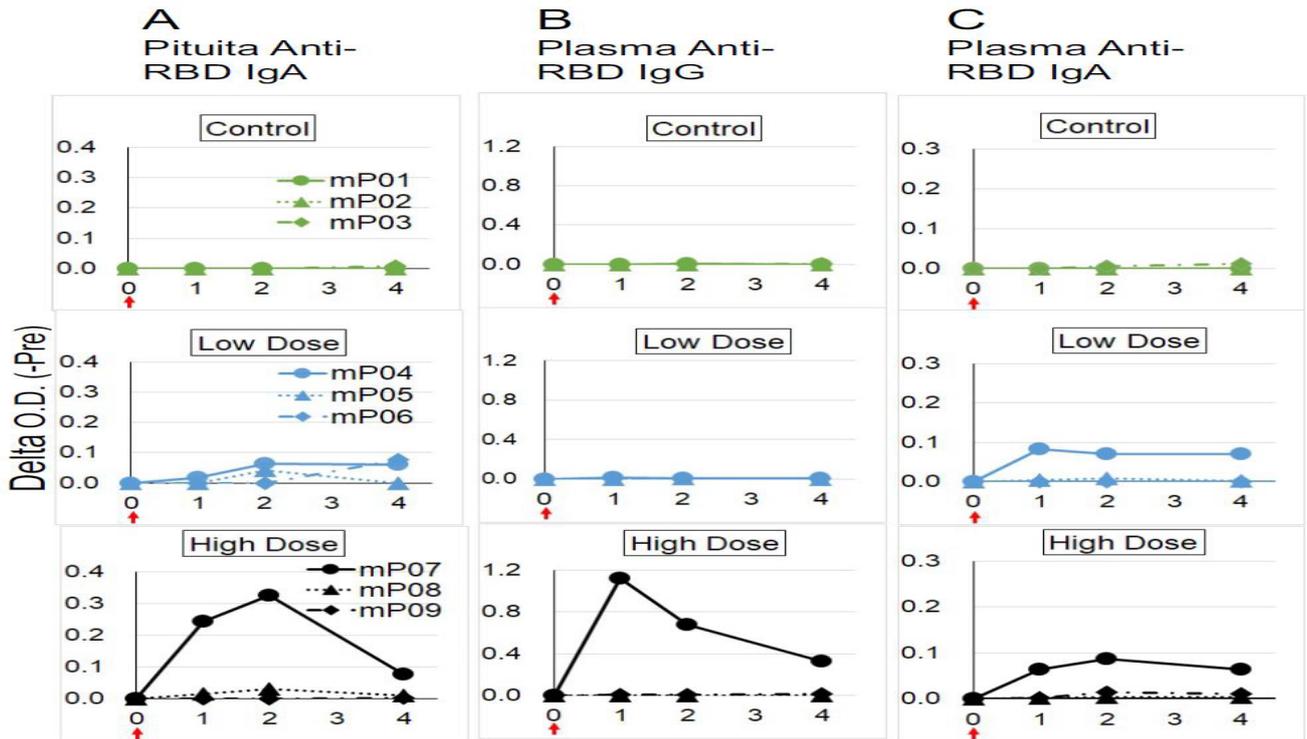


図9 カニクイザルにおけるSARS-CoV-2 RBD抗原及びポリ:I:Cアジュバントの舌下ワクチンにより誘導されRBD特異的抗体

3つの異なるワクチン用量, コントロール(1頭あたり400μgポリI:C)

低用量(1頭あたり30μg RBD 及び 400μgポリI:C) 高用量(1頭あたり150μg RBD 及び 400μgポリI:C)

A: 鼻汁で分泌されるRBD特異的IgA, B: 血漿中のRBD特異的IgG, C: 血漿中のRBD特異的IgA 赤矢印: ワクチンブースト
文献13)より改変して引用

品として利用されている。上崎らは、ウシラクトフェリン含有食品を健康成人に摂取させた試験において、唾液中のみならず糞便中のsIgA濃度も増加すること、さらに、腸内マイクロビオータの適正化がもたらされることを示した¹⁵⁾。

4) 緑茶含有成分

算数問題を解かせるという急性の精神的ストレスを負荷した被験者に緑茶に多量に含まれるL-アミノ酸に属するL-テアニンを摂取させたところ唾液sIgA濃度の低下を抑制することが判った¹⁶⁾。

また、緑茶飲料に含まれる主要なカテキン類成分である、エピガロカテキン(EGC)とそのガレート(EGCG)のEGCG/EGC比が通常の2倍以上高い冷水浸出緑茶飲料を健康成人に摂取させたところ、唾液sIgA濃度の増加が認められた¹⁷⁾。

5) アスタキサンチン

このカロテノイドが高い抗酸化活性に加えて抗炎症作用や免疫増強作用をもつことが多くの研究から明らかになっている。アスタキサンチンを90日間摂取した男子

サッカー選手では、その後の唾液中sIgAの分泌速度が増大すること、および強度の運動による酸化ストレスや炎症作用を抑制することが報告されている¹⁸⁾。

6) カフェイン

強度の運動を長時間行っている男性アスリートに対して、運動1時間後にカフェイン(6mg/kg体重)を摂取させると、唾液中sIgA分泌速度が運動期間中に有意に上昇した¹⁹⁾。この結果は、sIgA応答の増強が交感神経の活性化と関連する可能性を示唆している。

7) サメ肝油

サメ肝油の有効成分と考えられるアルコキシルグリセロールは、人や動物で免疫グロブリンの産生を増強することが知られており、健康成人に摂取させたところ、唾液中sIgA濃度の有意な増加が見られた²⁰⁾。

8) 酵素処理アスパラガス抽出物

この抽出物を含む食品を摂取させた健康成人において、唾液中sIgA濃度の増加傾向ならびに不安感、疲労感、睡眠の質などの改善がみられたという報告がある²¹⁾。

9) ケール

ケールに含まれる抗酸化物質の量は、他の黄緑色野菜より高いと言われている。ダニアレルギーまたはハウスダストアレルギーによる鼻と眼の症状をもち、しかも唾液中sIgA濃度が比較的低い男女成人にケールを主成分とする食品を摂取させたところ、唾液中sIgA濃度の増加とアレルギー症状の改善が認められた²²⁾。

10) 黒酢ニンニク

黒酢とニンニクはそれぞれ抗酸化物質と免疫修飾活性成分を含むことで知られているが、この両者を配合したわが国の伝統食品を唾液中sIgAの分泌速度が比較的低い成人に摂取させると、分泌速度の有意な増加が認められた²³⁾。

おわりに

本総説ではsIgAの生体に対する重要性について記述した。粘膜上に分泌されるsIgAはアレルギー疾患、上気道感染症、消化器系の炎症の抑制など、非常に多くの疾患の防御因子として機能していると考えられる。私は現代の医学研究は著しく専門化・細分化されることによりヒトの生体全体を俯瞰した研究が少なくなっていると感じることがある。我々の研究グループはsIgAの機能を多角的に研究することにより、一見、それぞれ関連性のないと思われる疾患も、実は根幹は同じであることを理解し始めている。すなわち、sIgAは粘膜上に多量に分泌されることにより、炎症を伴う粘膜上の各種疾患に対して、緩衝剂的な機能を果たしているのではないかと考えている。sIgAの機能を科学的に解明することにより、ヒトが罹患する相当数の重要な疾患の治療法や予防法の開発に貢献できるものと信じている。

COI

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在致しません。

*文献

- 1) 山本哲郎, 嶋田拓靖, 山口英世: 感染症とアレルギー疾患に対する唾液中の分泌型免疫グロブリン (sIgA) の防御機能およびsIgA分泌を亢進する方策. *薬理と治療* **49**: 533-562, 2021.
- 2) 山本哲郎: 分泌型IgA抗体の交叉免疫反応を利用した機能性食品の上気道感染予防. *Food Style* **21**: 19-24, 2021
- 3) Sterlin, D., Mathian, A., Miyara, M. et al.: IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.*, **13**: eabd2223, 2021.
- 4) Wang, Z., Lorenzi, J. C. C., Muecksch, F. et al.: Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci. Transl. Med.*, **13**: eabf1555, 2021.
- 5) Yel, L. : Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.*, **30**: 10-16, 2010.
- 6) Watanabe, S., Naito, Y., and Yamamoto, T.: Host factors that aggravate COVID-19 pneumonia. *Int. J. Fam. Med. Prim. Care*, **1**: 1011, 2020.
- 7) Naito, Y., Takagi, T., Yamamoto, T. et al.: Association between selective IgA deficiency and COVID-19. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **67**: 122-125, 2020.
- 8) Tsukinoki, K., Yamamoto, T., Saito, J. et al.: Prevalence of saliva immunoglobulin A antibodies reactive with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 among Japanese people unexposed to the virus. *Microbiol. Immunol.*, **66**: 403-410, 2022.
- 9) Yamamoto, T., Enomoto, T., Tsuda, A. et al.: The relationship between allergic pollinosis and low salivary levels of secretory IgA in adults. *Acta Scientific Nutr. Health*, **4**: 16-21, 2020.
- 10) Watanabe, S., Yamamoto, T., Enomoto, T. et al.: Hay fever and the effect of influenza vaccines. *Internal Med. Rev.*, **6**: 1-10, 2020.
- 11) 厚生労働省: データからわかる-新型コロナウイルス感染症情報- <https://covid19.mhlw.go.jp/> (参照: 2023年5月8日)
- 12) Johnson, S., Martinez, C.I., Jegede, C.B. et al.: SARS-CoV-2 oral tablet vaccination induces neutralizing mucosal IgA in a phase 1 open label trial. medRxiv preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.16.22277601>.
- 13) Yamamoto, T., Tanji, M., Mitsunaga, F. et al.: Preclinical study on SARS-CoV-2 sulingual vaccine with RBD antigen and poly(I:C) adjuvant in Cynomolgus macaques. bioRxiv, DOI:10.1101/2022.09.21.508816.
- 14) Yamamoto, Y., Saruta, J., Takahashi, T. et al: Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, **77**: 517-524, 2019.
- 15) 上崎聖子, 今中宏真, 水道裕久他: ラクトフェリン含有食品が健常な成人の免疫グロブリンA分泌能, 腸内環境および睡眠感に与える影響: 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験. *薬理と治療* **44**: 1347-1360, 2016.
- 16) Kimura, K., Ozeki, M., Juneja, L.R. et al.: L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol. Psychol.*, **74**: 39-45, 2007.
- 17) 物部真奈美, 江間かおり, 徳田佳子他: 冷水浸出緑茶の飲用が緑茶常飲者の唾液中分泌型IgA量に与える効果に関する予備的検討(予報). *茶研報* **113**: 71-76, 2012.
- 18) Baralic, I., Andjelkovic, M., Djordjevic, B. et al: Effect of astaxanthin supplementation on salivary IgA, oxidative stress, and inflammation in young soccer players. *Evid. Based Complementary and Alternat. Med.*, <http://www.doi.org/10.1155/2015/783761>.
- 19) Bishop, N.C., Walker, G. J., Scanlon, G.A. et al: Salivary IgA response to prolonged intensive exercise following caffeine ingestion. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **38**: 513-519, 2006.

- 20) 濱舘直史, 松本祥幸, 四倉磨美他: 健常男女成人における唾液の分泌型免疫グロブリンA濃度に対する深海鮫肝油含有食品の効果. 日本補完代替医療学会誌 **12**: 45-49, 2015.
- 21) Takanari, J., Nakahigashi, J., Sato, A. et al: Effect of enzyme-treated asparagus extract (ETAS) on psychological stress in healthy individuals. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **62**: 198-205, 2016.
- 22) Enomoto, T., Suzuki, A., Hou, I. C. et al: Effect of kale on nasal and ocular symptoms associated with allergy to mites or house dust: a randomized double-blind placebo-controlled parallel group comparison study. *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **45**: 1557-1569, 2017.
- 23) Nakasone, Y., Sato, N., Azuma, T., et al: Intake of black-vinegar-mash-garlic enhances salivary release of secretory IgA: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Biomed Reports*, **5**: 63-67, 2016.

Topics on essential functions of secretory IgA ~ from beneficial effects on allergic diseases and COVID-19 to development of SARS-CoV-2 sublingual vaccine and sIgA – enhancing functional foods ~

Tetsuro Yamamoto^{1,2)}

¹⁾Innovation Research Center, EPS Holdings Inc.,

²⁾Research Center, EPS Innovative Medicine Co., Ltd.

Mucosal surfaces, including those of the oral cavity, upper respiratory tract and gastrointestinal tract, are the main entry port for microbial pathogens and potential environmental and food allergens. The protection of these surfaces is predominantly ensured by the secretory immunoglobulin A (sIgA) which exists widely in various mucosal secretions, such as saliva and respiratory and gastrointestinal fluids. Our major concern is a well-accepted notion that sIgA can play an inevitable role in preventing various infectious and allergic diseases. Several new findings obtained from our relevant studies are presented.

- (1) The incidence of selective IgA deficiency (SIgAD) known as the most common primary immunodeficiency remarkably varies among different nations and regions in the world. Our investigative study based on information on the COVID-19 pandemic showed that the frequency of SIgAD has a strong positive correlation with the prevalence of COVID-19 per general population, with both values for the Japanese people being the lowest.
- (2) To explain such an extremely low incidence of COVID-19 in Japan compared with many other countries, saliva samples were collected from 180 Japanese participants consisting of 139 adults (aged ≥ 20 years) and 41 juveniles (aged < 20 years), who had been considered unexposed to SARS-CoV-2 and had not been vaccinated against COV-19, and were used to determine sIgA antibodies reactive with the receptor binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 spike-1 subunit proteins. The results showed that a substantially large fraction of the participants as high as 53% (95/180) were positive for sIgA antibodies without significant gender - or age - dependent differences.
- (3) We compared salivary sIgA levels for individual groups of patients with several allergic diseases, such as Japanese cedar pollinosis (JCP), perennial allergic rhinitis, allergic asthma and atopic dermatitis, to the value for a control group of non-allergic healthy individuals. It was revealed that sIgA levels in saliva for all of the allergic disease groups are significantly lower than the control group and, moreover, that there is a significant inverse relationship between the mean sIgA level in saliva and the mean pollen allergen-specific IgE level in serum.
- (4) During the period of time between autumn in 2006 and spring in 2009, we performed three periodic, cross-sectional studies with a total of 25,000 Japanese adults, in which effects of morbidity of symptomatic pollinosis and vaccination to influenza on the incidence of the viral infection were explored. The results demonstrated that the incidence of influenza was significantly higher in patients with pollinosis than non-allergic individuals regardless of vaccination in all of the three different-period studies, suggesting the contribution of sIgA deficiency to the development of influenza.
- (5) More recently, we developed a promising mucosal vaccine to COVID-19 that was prepared with recombinant SARS-CoV-2 RBD antigen and tested its usefulness in macaque monkeys (*Cynomolgus macaques*). When the animals received the vaccine in high doses via the sublingual route, RBD-specific sIgA antibodies were induced in nasal secretions, together with specific IgG and IgA antibodies being detected in plasma. Regarding the safety of this sublingual vaccine, no increase in plasma IgE level nor occurrence of any medical condition was observed.
- (6) Recent, a substantial number of nutritional, nutraceutical and biophysical treatments have been reported to enhance sIgA secretion in saliva. Such treatments could open up another way for the prevention and management of upper respiratory tract infections and allergic diseases.

Key words secretory Immunoglobulin A (sIgA), SARS-CoV-2, COVID-19, allergic disease, sublingual vaccine, functional food