

腸内環境を介した免疫制御による疾患予防と改善に関する研究

國 澤 純

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー

はじめに

消化器である腸管の主な機能は、食物を消化し吸収することである。この機能は絨毛組織（ひだ）の外壁ともなっている上皮細胞が主に担っている。一方、上皮細胞の下層にあたる絨毛組織の内側を見てもB細胞やT細胞といった多くの免疫細胞が観察される。実際に生体内の半分以上の免疫細胞は腸管に存在していると言われ、腸管は消化器としてだけでなく免疫組織としても非常に重要であることが一般にも広く認識されるようになってきている。

「疫（感染症）から免れる」という言葉からもわかるように、免疫の本来の機能は異物を悪者と認識し、排除することである。腸管に存在する免疫システムも同様の機能を発揮し、食中毒の原因となるような病原体に対する生体防御バリアとして機能している。さらに腸管の免疫システムには、体内の免疫システムでは観察されないユニークな性質もある。腸管に存在する食事成分や腸内細菌は、生体にとって異物であるが有益な異物である。これら有益な異物に対しては、体内での利用や共存が可能となるように免疫を抑制する機能も腸管免疫には存在する¹⁾。さらに、近年患者数が増加している食物アレルギーや炎症性腸疾患は、腸管免疫の抑制システムが破綻することが発症の一因であると言われている²⁾。すなわち腸管に存在する免疫システムは、単に数が多いというだけでなく、免疫機能としてもユニークな性質を示すこと、さらにその機能は健康や疾患と密接に関わるということで重要なシステムである。

これまでの研究から、サイトカインなどの体内で産生される因子だけでなく、体外の環境因子である食事や腸内フローラが腸管免疫の制御に関わっていることが示されている。本稿では、最先端の分析技術を駆使することで、食事を介した腸管免疫の機能と疾患の制御に関する最近の我々の知見を紹介したい。

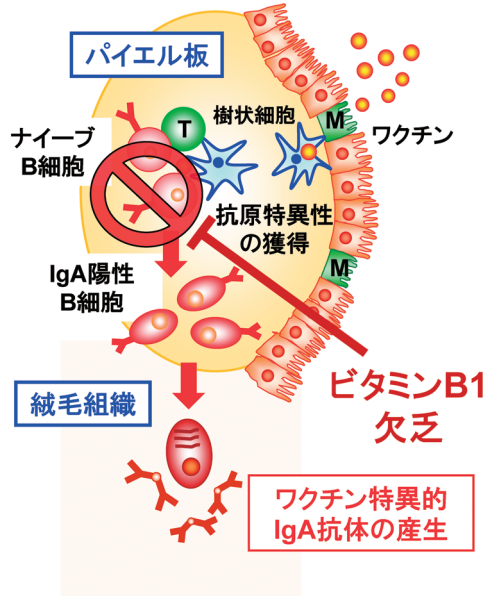
腸管でのIgA抗体の産生におけるビタミンB1の重要性

ビタミンは生体が合成することができない必須栄養素であるため、食事などから摂取する必要がある。様々なビタミンが生体の多くの機能に重要であることが知られているが、免疫機能の維持においても重要である。我々の研究を始めとする最近の研究から、ビタミンは全ての免疫機能に必要なのではなく、特定のビタミンが特定の免疫機能の制御に関わっていることが判明してきた³⁾。

腸管において多く検出されるIgA抗体は、絨毛組織で形質細胞から産生される。その後、IgA抗体は腸管組織に留まるだけでなく、上皮細胞に発現するpoly immunoglobulin receptorを介して腸管管腔に分泌される。IgA抗体は腸管管腔において、病原体や毒素に結合することで感染症の発症を初期に防御できることから、現在、実用化が進んでいる飲むワクチン（経口ワクチン）における主要な感染防御実効分子だと考えられている⁴⁾。このIgA抗体は腸管のパイエル板と呼ばれるリンパ組織でB細胞が抗原特異性とIgA産生細胞への分化を教育されることで誘導される⁵⁾。著者らは、腸管IgA抗体の産生におけるB細胞からIgA抗体産生形質細胞への分化に伴うエネルギー代謝の変化と異なるビタミンB1依存性を明らかにした⁶⁾。

ビタミンB1を欠乏した餌で飼育したマウスの腸管ではパイエル板の縮小が観察された。それに伴い、パイエル板に存在するB細胞の減少が確認された。一方で、絨毛組織に観察されるIgA抗体産生形質細胞には大きな変化は認められなかった。ビタミンB1はエネルギー代謝に関わると言われているが、生化学的に見ると解糖系とクエン酸回路のATP産生系において、クエン酸回路に必須な2種類の酵素に必須の成分である。そのためビタミンB1が欠乏した状態では、クエン酸回路の機能不全によるエネルギー産生の不足が起こる。実際に著者らの研究においても、ビタミンB1欠乏餌で飼育したマウスの腸管ではクエン酸回路の不全が認められた⁶⁾。さらな

(A) ビタミンB1欠乏によるパイエル板B細胞の減少



(B) 経口ワクチンに対する腸管IgA産生

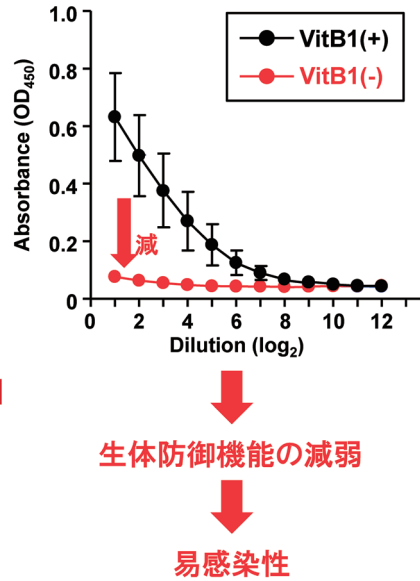


図1 ビタミンB1欠乏による腸管B細胞応答の減弱

(A) 腸管の経口ワクチンに対するIgA抗体産生の教育の場としてパイエル板が存在する。パイエル板のB細胞はクエン酸回路を使用したエネルギー産生の依存性が高いため、ビタミンB1の欠乏によりパイエル板B細胞が減少する。(B) 通常、経口ワクチンを投与するワクチンに対するIgA抗体が腸管において産生されるが、ビタミンB1を欠乏したマウスではパイエル板B細胞が減少するため、教育が行われず、結果としてワクチンに対する腸管IgA抗体の産生が減弱する。これにより感染症に罹りやすく等の影響があると予想される。文献6の図表を改変。

る解析の結果、パイエル板のB細胞は絨毛組織に観察されるIgA抗体産生形質細胞に比べ、エネルギー産生におけるクエン酸回路への依存性が高いために、ビタミンB1欠乏の影響が強く出ることが判明した⁶⁾。

上述のようにパイエル板はB細胞がワクチンなどの抗原に対する特異性を獲得し、IgA産生細胞へと分化する教育組織である⁵⁾。ビタミンB1が欠乏した状態では、教育の場となるパイエル板が縮小し、それと共に教育されるB細胞も減少しているため、本来誘導されるべき経口ワクチンに対する腸管IgA抗体が著しく減少していた(図1)⁶⁾。代表的なビタミンB1欠乏症として脚気が知られているが、今回の結果を考えると脚気などの症状が出る前に、生体防御機能の不全に伴う感染症のリスク増加などもあるのではないかと予想される。またワクチンの開発において発展途上国などのような栄養環境の良くない条件においては、ワクチンを投与する前に栄養状況を改善し、宿主の免疫系を十分に機能しうる状況にしておくことも重要であると言える。

食事性 ω 3脂肪酸を起点とする抗炎症性脂質メディエーターの産生と抗アレルギー効果

油(脂質)は三大栄養素の一つであり、その主要供給源は食用油である。食用油を構成する脂肪酸の多くは炭素鎖が16以上の長鎖脂肪酸であるが、そのうちオメガ3(ω 3)脂肪酸と ω 6脂肪酸は生体が作り出すことのできない必須脂肪酸であり、食事から摂取する必要がある。摂りすぎが良くないといった「量」で議論されることが多かった油であるが、近年の研究から、体質に応じた「質」の良い油を摂取することが健康維持には重要である、と認識が変わってきている。著者らも食用油の脂肪酸組成の違いにより、生体防御やアレルギー応答が変化することを見いだしている⁷⁻⁹⁾。

特に必須脂肪酸の ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸は食事の影響を直接受けることが想定される。食用油に含まれる主な ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸はそれぞれ α リノレン酸とリノール酸である。 α リノレン酸で体内に取り込まれた後、サプリメントなどとしても有名なエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)へと代謝される。これら ω 3脂肪酸は健康に良いことが知られて

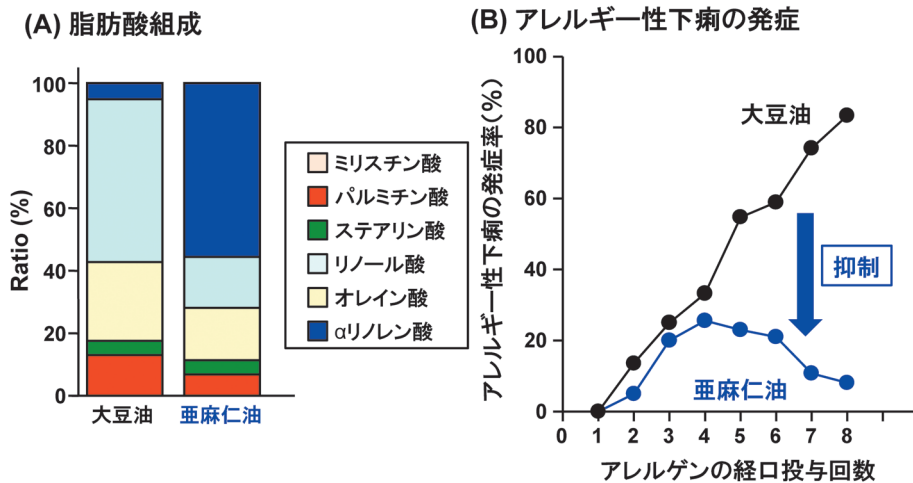


図2 亜麻仁油によるアレルギー性下痢の発症抑制

(A) 各食用油の脂肪酸組成。一般的なマウス用の飼育餌に用いられる大豆油に比べ、亜麻仁油は ω 3脂肪酸である α リノレン酸を多く含むことを特徴とする。(B) 大豆油あるいは亜麻仁油を4%含む餌を2ヶ月間与えたマウスに、卵アレルギーモデルを適用した。大豆油を含む餌で飼育したマウスではアレルギーの経口投与回数が増加するにつれてアレルギー性下痢を呈するマウスの数が増加した。一方、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスではアレルギー下痢の発症数の減少が認められた。文献9の図表を改変。

いるが、近年著しく発達してきたリポミクス解析から、EPAやDHAから産生される脂質代謝物がより強い生理活性を持つことが判明してきた。

著者らは油と免疫機能の関係を解析する目的で、卵由来のタンパク質を摂取すると下痢を呈する食物アレルギーモデルを用い、アレルギーの発症に関わる食用油の検索を行った。その結果、 ω 3脂肪酸である α リノレン酸を多く含む亜麻仁油を用いることでアレルギー性下痢の発症を抑制できることを見いだした(図2)⁹⁾。これらのマウスの腸管組織における脂肪酸組成を検討したところ、食用油中の脂肪酸組成と相関し、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの大腸では α リノレン酸やその代謝物であるEPA、DHAが増加していた⁹⁾。すなわち必須脂肪酸である ω 3脂肪酸や ω 6脂肪酸においては、食用油に含まれる比率がそのまま腸管の脂肪酸とその代謝物の組成を決定していることが判明した。

次にリポミクス技術を用いた脂質代謝物の網羅的な解析を行い、亜麻仁油で飼育したマウスの腸管で変化している脂質代謝物の検索を行った。その結果、EPAを基質として代謝・産生される17,18-EpETEの顕著な増加が認められた⁹⁾。さらに通常餌で飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用した際に、合成した17,18-EpETEを投与したところ、亜麻仁油で飼育した場合と同様のアレルギー性下痢の発症抑制が認められたことから、亜麻仁油で認められた抗アレルギー活性を担う脂質代謝物の一つが17,18-EpETEであることが判明

した⁹⁾。現在はこれらの知見を基盤に、脂質を用いた新たな創薬や機能性食品の開発を行っているところである。

おわりに

食物アレルギーや炎症性腸疾患に代表される腸の免疫機能の異常を原因とする免疫疾患の患者数が年々増加傾向にある。そこでは生体が持つ遺伝的な素因に加え、食事や腸内フローラの影響も大きいと考えられている。近年の解析技術の発達により、食事を起点に産生される各種代謝物やゲノム情報を用いた腸内フローラの解析が可能となり、食事や腸内フローラを介した生体制御システムの実体が分子、細胞、個体レベルで解析できる状況となってきた。字数の関係上、本稿では詳細を述べていないが、著者らはビタミンAやビタミンB9の認識・代謝と免疫疾患や¹⁰⁻¹²⁾、腸内フローラによる免疫制御と疾患¹³⁻¹⁵⁾などの解析も進めている。今後はこれらの研究を統合させ、「食-腸内フローラ-宿主」といった三者間相互作用の健康と疾患との関連を明らかにすることで、健康長寿の実現を可能とする人類の健康増進につながる研究へとさらに発展させたいと考える。

謝 辞

今回紹介した研究は、多くの先生方のご指導を受けながら国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所と東京大学医科学研究所で主に行った内容です。本研究に関

しご指導下さいました多くの先生や研究に従事してくれたスタッフ、学生の皆様、さらに本研究を対象とした支援事業に深謝いたします。さらに私たちの研究を認めて下さり、三島海雲学術賞に選定して下さいました公益財団法人三島海雲記念財団の学術委員の先生を始めとする財団関係者の皆様、ならびに本賞にご推薦下さいました医薬基盤・健康・栄養研究所、米田悦啓理事長に改めてお礼申し上げます。

文 献

- 1) H. Kiyono, et al.: *Fundamental Immunology* (W. E. Paul ed.), pp. 983-1030, Lippincott-Raven, 2008.
- 2) A. Lamichhane, et al.: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **28**, 18-24, 2013.
- 3) J. Kunisawa: *Encyc. Immunol.* (M. J. H. Ratcliffe ed.), vol. 5, pp. 120-126, Academic Press, 2016.
- 4) J. Kunisawa, et al.: *Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A* (C. S. Kaetzel ed.), pp. 345-389, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2007.
- 5) J. Kunisawa, et al.: *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 523-530, 2012.
- 6) J. Kunisawa, et al.: *Cell Rep.*, **13**, 122-131, 2015.
- 7) J. Kunisawa, H. Kiyono: *Front. Nut.*, **3**, 3, 2016.
- 8) J. Kunisawa, et al.: *J. Immunol.*, **193**, 1666-1671, 2014.
- 9) J. Kunisawa, et al.: *Sci. Rep.*, **5**, 9750, 2015.
- 10) Y. Kurashima, et al.: *Immunity*, **40**, 530-541, 2014.
- 11) J. Kunisawa, et al.: *PLoS ONE*, **7**, e32094, 2012.
- 12) H. Suzuki, J. Kunisawa: *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, **15**, 212-215, 2015.
- 13) J. Kunisawa, et al.: *Nat. Commun.*, **4**, 1772, 2013.
- 14) Y. Kotani, et al.: *PLoS ONE*, **9**, e91857, 2014.
- 15) G. F. Fung, et al.: *Immunity*, **15**, 634-646, 2016.