

# 食品成分の免疫調節機能について

東京薬科大学薬学部 大野尚仁

免疫機能は様々な臓器、組織、細胞、分子から構築されており、それらがバランスを取りながら生体の恒常性を維持しています。食品には免疫機能を調節できる様々な成分が含まれています。これらは機能的食品素材として注目されており、様々な用途が期待されています。これらの成分は吸収性、ターゲット細胞、消化管粘膜の刺激作用など、多様性に富んでおり、免疫機構に関わる種々の箇所に影響を与えています。また、若干の低栄養は生活習慣病のリスクを減少させ、免疫機能を向上させます。この講演では、免疫機構を概説し、食品成分の免疫調節機能について紹介させていただきます。

## 免疫学概説：

免疫系は、多種多様な分子がネットワークを構築して生体の恒常性を維持しています。免疫系は、様々な角度から分類されており、例えば自然免疫は、様々な非自己成分に対して自然に備わった防御機構であるのに対し、獲得免疫は、抗原特異的に強力な免疫系を発揮する系です。能動免疫は、抗原や異物に対して免疫系が起動するのに対し、受動免疫は、例えば母乳を介して IgA 抗体が児に受け渡される仕組みです。一旦免疫系が抗原特異的に起動すると、免疫記憶細胞が産生され、長期にわたって同一抗原に対しては短時間のうちに強い応答が起きます。予防接種はこの原理を利用したものです。特異性は様々な分子で決まり、自己非自己を決めているのは、主要組織適合性抗原 (MHC, HLA) であり、この多様性の多さによって、例えば様々な病原体に対する感受性の違いを生み出し、生物種としてのヒトの安定的な進化に貢献しています。

## 免疫を調節する要因：

このように、免疫系は様々な因子によってバランスが構築されているので、駒一つを動かせば単純に増強できるほど単純ではありません。必ずフィードバック系が発動し、増強に対しては抑制系が、抑制に対しては増強系が作動します。神経-内分泌-免疫は相互作用していますが、このフィードバックと密接にかかわっています。一方、全体のバランスが修飾されるのに様々な要因が関与します。例えば、遺伝的素因、年齢、性別、食生活、運動、社会的ストレス、腸内環境、生活環境、環境微生物、結婚、死別、災害、犯罪、戦争、気温、湿度、気圧などがあげられます。

## 食品による免疫調節：

香辛料のような低分子から多糖、核酸まで、多種多様な分子が免疫調節作用の候補に挙がっている。免疫調節の作用機序として臓器、組織、細胞、分子レベルと様々なものが見出されつつある。また、今世紀に入ってからの分子生物学の急速な進歩によって、食品成分に対する受容体の発見も相次いでいる。このことは、機能的性を積極的に裏付けるものであり、ますます活発な研究が期待される。事実、 $\beta$ グルカンに対する受容体として **dectin-1** が見出されて以来、研究報告は年々急増しており、興味を持つ研究グループも増えており、新たな領域が広がることが期待される。

## 食品成分の免疫調節機能について

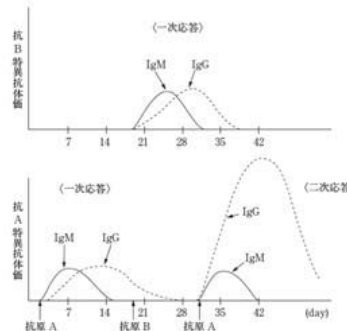
東京薬科大学 大野尚仁

### 目次

- はじめに
- 免疫学概説
- 免疫を調節する要因
- 食品による免疫調節
- おわりに

## 免疫応答(現象)の例

抗体産生における一次・二次応答



予防接種が  
成り立つ根拠

## 免疫現象の分類

- ◆ 自然免疫と獲得免疫
  - ◆ 自然免疫: 自然拮抗性, 皮膚・粘膜の物理障壁, 分泌成分(抗菌物質など), 補体, 食細胞, NK細胞
  - ◆ 獲得免疫: 抗体, リンパ球(感作されて機能を発揮する, 予防接種成立の背景にもなっている)
- ◆ 能動免疫と受動免疫
  - ◆ 能動免疫: 感染, ワクチンなど, 直接に免疫系が刺激された後に成立する.
  - ◆ 受動免疫: 母乳, 抗血清(抗毒素), クロアリン製剤など, 免疫機能を発揮するものを直接摂取する.
- ◆ 体液性免疫と細胞性免疫
  - ◆ 体液性免疫: 抗体が中心となって作用する. 抗体移入で再現できる.
  - ◆ 細胞性免疫: 感作T細胞などが中心となる. 抗体移入では伝達できない.
- ◆ 全身免疫と粘膜・皮膚免疫
  - ◆ 粘膜・皮膚免疫: 体表面のバリア.
  - ◆ 全身免疫: 体表面のバリアを超えたものに対応する免疫応答.

\* どの段階に至るかは, 病原体(異物)と宿主の状況で変化する.  
(種類, 量, 感染ルート, 年齢, 感作状況...)

## 免疫システムの特徴

- 「クローン」の概念
  - 抗原特異的な応答: V領域遺伝子の役割
  - V領域遺伝子は, T細胞とB細胞
  - 自己に有害なクローン(自己抗体, 自己反応性細胞)は排除される.  
(中核ならびに末梢で, 様々な仕組みで自己反応性を制御している)
- T細胞の機能
  - 細胞性免疫
    - ウイルスは細胞内で増殖するので, 抗体は機能できない.
    - 感染細胞をT細胞が認識し, 細胞ごと処理する.
  - 体液性免疫
    - 抗体のクラススイッチなどでの機能をはたす.
    - 免疫系の司令塔.
- T細胞の機能は, 主要組織適合性抗原(HLA)との連携で発揮される.

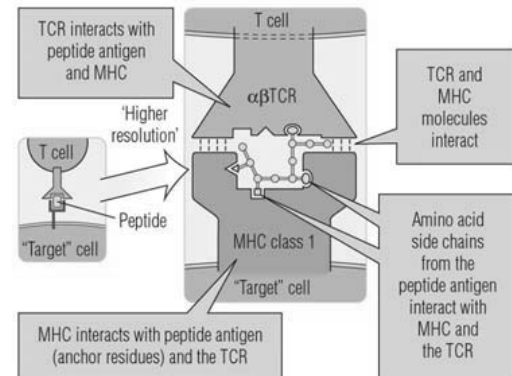
## 免疫をつかさどる分子・細胞・臓器

• 胸腺, 骨髄, 脾臓, リンパ節, ...

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• B細胞</li> <li>• T細胞</li> <li>• NK細胞・NKT細胞</li> <li>• マクロファージ</li> <li>• 顆粒球<br/>(好中球, 好酸球, 好塩基球)</li> <li>• 肥満細胞</li> <li>• 血小板</li> <li>• 樹状細胞</li> <li>• ...</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗原と抗体</li> <li>• 補体</li> <li>• 組織適合性抗原</li> <li>• 接着分子</li> <li>• サイトカイン・ケモカインと受容体</li> <li>• CD抗原</li> <li>• ...</li> </ul> |
|---|---|

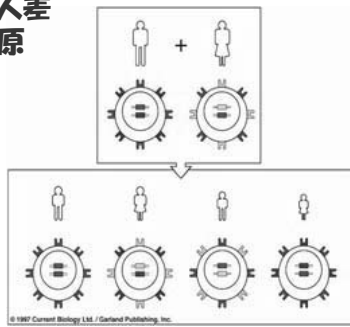
• 個々の分子や細胞は一定の調和の中で機能している.  
• 全ての構成要素が重要. 欠損はいずれも「免疫不全」となる.  
• 免疫不全の状況は, 欠損した要素によって異なる.  
• 先天的不全, 後天的不全がある.  
• ホルモン, 中枢からの支配も受けている

T細胞は抗原認識のために, MHCを用いる.



© Fleshandbones.com Nairn: Immunology for Medical Students

## 免疫学的な個人差 組織適合性抗原



Class I MHC

Class II MHC

HLA A1,A6,B5,B27,C2,C8,DR3,DR4,DQ6,DQ8,DP2,DP4

## 年齢と免疫



母子免疫

様々なストレス応答

癌年齢

予防接種

感染症

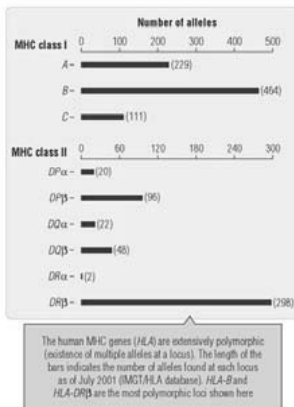
妊娠・出産

機能低下

アレルギー

自己免疫

生涯にわたって、様々な面から「免疫」と関係する



クラス I 抗原の発現細胞は、赤血球と精子を除く全ての細胞、血小板も含む。

クラス II 抗原の発現細胞は、樹状細胞、マクロファージ、B細胞などの抗原提示細胞、活性化された一部の細胞にも発現することがある。

移植医療において、10万人に一人の組み合わせを生じる理由となる。

The human MHC genes (HLA) are extensively polymorphic (existence of multiple alleles at a locus). The length of the bars indicates the number of alleles found at each locus as of July 2001 (IMGT/HLA database). HLA-B and HLA-DRB are the most polymorphic loci shown here.

© Fleshandbones.com Nairn: Immunology for Medical Students

## 免疫は“もろ刃の剣”の例

- 感染症や癌と闘う。
- 麻疹には一度しかかからない。
- 傷口を止血し殺菌する。
- 食中毒を防ぐ。
- 毒素、発ガン物質を解毒する。
- ワクチンや予防接種がある
- 胎盤や母乳を介して母子免疫がある。
- アレルギー（花粉症、アトピー、食物アレルギー）が起きる。
- 急性・慢性炎症が組織を破壊する。
- 活性酸素は細胞を癌化する。
- 自己免疫疾患（リウマチ、SLE、グレーブス病、血管炎、脱毛、糖尿病……など）が起きる。
- マクロファージの泡沫化によって動脈硬化が起きる。

Cell, Vol. 86, 973-983, September 20, 1996, Copyright ©1996 by Cell Press

## The Dorsal/ventral Regulatory Gene Cassette *spätzle/Toll/cactus* Controls the Potent Antifungal Response in *Drosophila* Adults

Bruno Lemaître, Emmanuelle Nicolas, Lydia Michaut, Jean-Marc Reichhart, and Jules A. Hoffmann  
Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire  
UPR 9022 du Centre National de la Recherche Scientifique  
15 rue René Descartes  
67084 Strasbourg Cedex  
France

進化：昆虫と同じ仕組みを使っている!!  
Figure 5. Germinating Hyphae of *A. fumigatus* on a Dead *Drosophila*. Scanning electron micrograph of a *Drosophila* adult that succumbed to infection by *A. fumigatus* and is covered with germinating hyphae (200× magnification).



## 免疫系調節のしくみ

- i. 免疫担当細胞は沢山の種類から構成されている。それらが、複雑なネットワークによってバランスが築かれる。例えばTh1/Th2バランス、酸化型・還元型マクロファージ、様々な液性因子、エイコサノイド。
- ii. からだは脳によって制御される「神経系」、内分泌系、「免疫系」の3つの流れがあって全体を調節している。単に免疫系を超えた調節がなされる。
- iii. 免疫系の発達には、常在菌とのせめぎ合いが重要。（腸内細菌、皮膚・粘膜常在菌）。生れ落ちれば直ぐにこれらの菌にさらされる。胎盤を介して母親の抗体を受け取る意味はこんなところでも発揮される。

## 皮膚・粘膜の免疫



- 消化管粘膜には固有の免疫システムがある。リンパ球、抗体など全身免疫と異なる主役たちがいる。
- 有用食物に対しては、トランスを起し、食物アレルギーを回避する。
- 消化管経路の感染症に対してバリア機能を発揮し、侵入を防ぐ。
- 制御不全になると、潰瘍性大腸炎やクローン病などの難治性疾患になる。

## 「こころ」と「からだ」の始まりは



ハンズセリエ  
アルベルト・セリエ・ジェルジ  
編著 第一巻

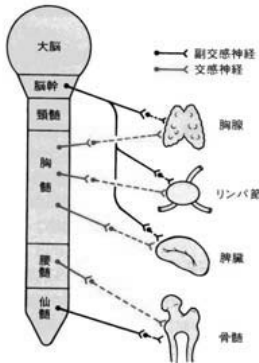
## 生命とストレス

超分子生物学のための事例

ストレス学説の創始者が語る

## 科学的発見術

## 免疫系組織の自律神経支配



骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節などは、他の多くの器官と同様に自律神経が分布する。自律神経は免疫組織に分布する血管を支配し、血流を変化させることにより、間接的に免疫機能を調節する。また、一部の自律神経は免疫組織自体に直接終わり、免疫反応に影響を与える。

骨髄では、造血の起こる洞および実質部分を支配する神経もある。

胸腺を支配する神経は、迷走神経、横隔神経、反回神経、上頸、星状神経節から頸部および胸部交感神経幹由来の神経。胸腺内にはNA, AChに比べ、サススタンP, VIP, ノマトスタチン、ニューロテンシン、GABA、カルシトニンなども存在。

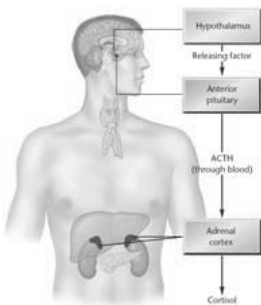
リンパ管は交感神経、副交感神経支配。

図 6-13 免疫組織の自律神経支配の模式図

## ストレッサー

- 物理的: 高温、騒音
- 化学的: 酸素欠乏、栄養過多・不足、添加物
- 生物学的: 感染症、老化
- 精神的: 人間関係、労働過多、気苦労

## ACTH-コルチコイド系の分泌調節

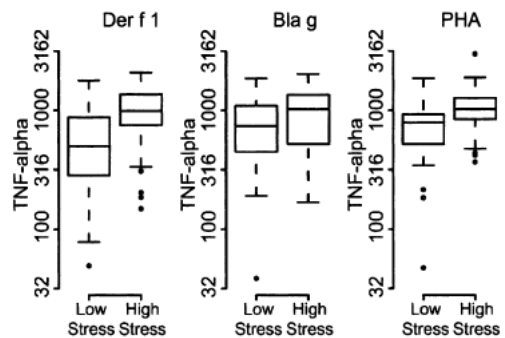


ACTH-コルチコイド系分泌調節は大きく3つに分けられる。

- 安静時の基礎分泌:  
概日リズム  
(circadian rhythm)
- 負のフィードバックによる分泌制御
- ストレスによる分泌亢進

[http://csl.ac.virginia.edu/~psy220/lab6/JK367.6g12.6HPA\\_ax1.jpg](http://csl.ac.virginia.edu/~psy220/lab6/JK367.6g12.6HPA_ax1.jpg)

## 小児期のストレスはアトピー性喘息の症状に関係する



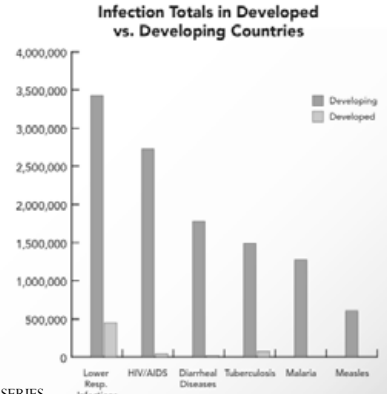
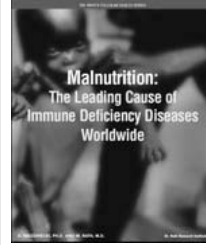
アレルゲン特異的なサイトカイン産生で評価

# 免疫における性差

- 肝炎ウイルス(A・B)に対する抗体価は若い女性で高い。
- 女兒は麻疹(はしか)に罹りやすい。
- 麻疹におけるADCCに関わる抗体価は女性が低い。
- 高齢の女性は肺炎球菌感染に関わる抗体価が低い。
- インフルエンザでの副反応は女性で高い。
- 風疹による関節炎は女兒で3.5倍高い



# 低栄養と感染症のリスク



DR. RATH'S CELLULAR HEALTH SERIES

# 健康日本21(第2次)

国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針

この方針は、21世紀の我が国において少子高齢化や疾病構造の変化が進む中で、生活習慣及び社会環境の改善を通して、子どもから高齢者まで全ての国民が共に支え合いながら希望や生きがいを持ち、ライフステージ(乳幼児期、青壮年期、高齢期等の人の生涯における各段階をいう。以下同じ。)に応じて、健やかで心豊かに生活できる活力ある社会を実現し、その結果、社会保障制度が持続可能なものとなるよう、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な事項を示し、平成25年度から平成34年度までの「二十一世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))」(以下「国民運動」という。)を推進するものである。

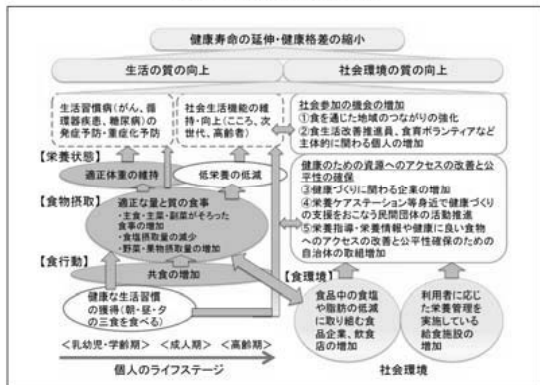
# 免疫系の機能と密接に関連する栄養素

Type of Immune Impairment	Critical Factor Causing Impairment			
	Food Intake	Vitamin Deficiency	Mineral Deficiency	Other Causes
Decreased resistance to infections	Malnutrition	Vitamin A Vitamin C Vitamin D	Zinc Copper Iron Selenium	Trauma Cancer Other diseases
Low T-cell production	Malnutrition	Vitamin C Vitamin B6 Vitamin A Folic Acid	Iron Copper Zinc	
Abnormal function of monocytes and macrophages		Vitamin A Vitamin C Vitamin D	Zinc Iodine	
Abnormal function of neutrophils and leukocytes	Malnutrition	Vitamin B6 Vitamin B12 Folic Acid Vitamin C Vitamin E	Iron	
Impairment of thymus-mediated immunity	Malnutrition	Vitamin C	Zinc Copper	
Poor or depressed response to new antigens	General malnutrition	Vitamin A Vitamins B2 and B3 Vitamin B6 Panthothemic Acid Biotin Folic Acid Vitamin D	Zinc Copper Iron	Trauma Cancer Other diseases
Deterioration of lymphoid tissues	Malnutrition	Vitamin B6 Vitamin A Vitamins B2 and B3 Panthothemic Acid	Zinc Copper Iron	Trauma Cancer Other diseases

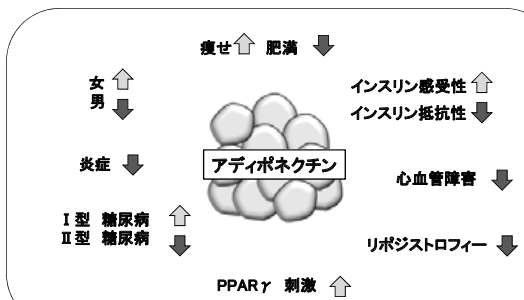
DR. RATH'S CELLULAR HEALTH SERIES

(5) 栄養・食生活、身体活動・運動、休養、飲酒、喫煙及び歯・口腔の健康に関する生活習慣及び社会環境の改善に関する目標

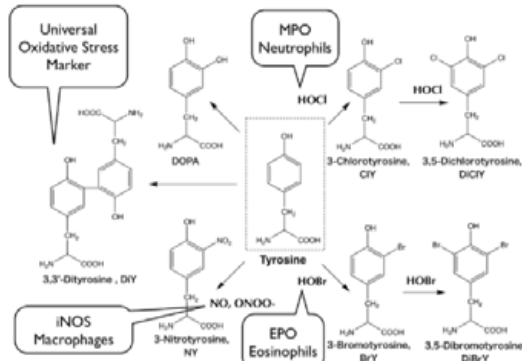
栄養・食生活の目標設定の考え方



# 適度なカロリー制限は、生活習慣病のリスクを低下させ寿命を延長する



## タンパク質への酸化ストレス・抗酸化作用 (チロシン残基を例として)



## 抗BG抗体とBG応答性の個人差

- 白血球・リンパ球のBG応答性には個人差がある。
- 抗BG抗体の抗体価(血清・唾液)は個人差がある。
- 抗BG抗体の抗体価は疾病によって変動する。
- 抗BG抗体はIgM, IgG, IgAクラスのいずれも存在する。
- 抗BG抗体のエピトープは1,3-, 1,6-共に存在し、個人差、クラス差がある。



## 香り・香辛料の効用 (香りが免疫力を高める)

- 香り・香辛料はさまざまな作用を示す。
- 抗酸化作用(抗がん、抗動脈硬化…)
- 抗炎症、抗潰瘍、血小板凝集阻害、…
- 特異的受容体への作用  
(わさび受容体、パニロイド受容体)
- ワイン、ウイスキー、清酒…の香り
- “フェロモン”
- “アロマセラピー”
- リラックス効果…

## BGの機能性は明確

- 従来から免疫賦活医薬品として利用。
  - 医薬品レンチナン、ソニフィラン
- 食文化としての「食材としてのキノコ」「発酵製品」
- 機能性食品として広範な使用経験
- 海外では臨床応用研究が盛ん：
  - がん免疫療法における単クローン抗体製剤の効果増強作用
  - 冠状動脈バイパス手術でのリスク軽減
- 受容体が明確：
  - 特異的な反応を惹起することが明確になった。
- 感染免疫に関与：
  - 感染症モデル動物において、BG受容体を介した情報伝達は必須。
- 特異抗体がある：
  - 特異的に反応することの証、獲得免疫を介した機能

## βグルカン研究を通じて見えてきたもの \* 経口投与で見出された免疫増強活性

複数の同種同系菌形菌に効果を有する  
転移抑制効果を示す  
脾臓細胞のConA並びにLPSに対する応答性を上昇させる  
NK活性を上昇させる  
腹腔並びに肺胞マクロファージ活性化作用を示す  
(酸性ホスファターゼ、貪食、殺菌、過酸化水素、IL-1)  
IgA産生増強作用を示す  
パイエル板機能を上昇させる



積極的に吸収されなくとも、粘膜局所で作用できる

## BGの臨床使用における安全性

- 安全性
  - 医薬品レンチナン、シムフィランの安全性
  - 伝統的な食経験
  - 様々な機能性食品の使用経験
  - カードラン(国内需要年間300t、1996年FDA承認)
- 危険性
  - 商品ごとの添加物、純度、…
  - 免疫は両刃の剣:免疫増強の副作用:慢性炎症性疾患に関与(難分解性)、アレルギーの増悪、ショックの増悪など
  - 深在性真菌症のマーカーである。