

「日本医事新報」別刷

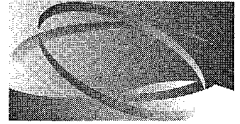
第四四九三号（二〇一〇年六月五日発行）

自然免疫と食の健康

北海道大学大学院医学研究科免疫学分野

教授 瀬谷

司



自然免疫と食の健康

北海道大学大学院医学研究科免疫学分野教授

瀬谷 司 (せやつかさ)

はじめに

日本人の食生活はグルメ指向に向かっているという。確かに様々な食材が食事に供されて、おいしいとうれしい。同じ蛋白質といってもエビとステーキは異なる味覚であるから、五感(視覚・聴覚・嗅覚・味覚・触覚)は食材組成の違いを味として理解しているに違いない。ヒトは一般に雑食だから大抵のものを消化してアミノ酸にし、吸収・再利用するが、きつと全部が分解されてはいない。なぜなら食物アレルギーを起こして蕁麻疹が出たりする。サバがダメ、卵がダメという背景には、それらが消

化されずに抗原性を保持したまま腸管から吸収されるという事実がある。消化酵素いっぱい(腸管)でそのようなことがあるのかよく考えると不思議であるが、卵などの繰り返し摂取から抗原応答が起きているのは事実である。抗原摂取があるなら、むしろ多様な摂取物質に対してアレルギーにならない仕組みこそがミステリーである。アレルギーを防ぐには、腸管免疫は一般に免疫抑制環境にならざるをえないと理解できる。

多彩な腸内細菌叢と自己細胞の残骸も含む。これらに由来する非蛋白成分も、未消化物として腸管を流れて大きいまま吸収されても不思議ではない。この大分子の吸収過程にはtranscytosisという機構が働いて体内に入り込むという実験結果もある。

では、大分子の核酸や脂質、糖質が吸収されたら何をするのか、というのが本論である。

◆キーワード

- パターン認識レセプター
- 樹状細胞
- 免疫増強因子(アジュバント)
- 腸管免疫
- Toll様レセプター

パターン認識レセプター (PRR)

話は飛ぶが、ヒトは自分に備わらない物質を特異認識するレセプター(PRR)を保有している。

昔(PRR が発見される前)は、この認識系を自然免疫の非特異認識と言っていた。多くのバクテリア、ウイルス、真菌などが強い炎症を起こすのは、 PRR が自分ではない微生物成分を識別して警鐘(シグナルという)を鳴らすからである。これも抗原ペプチド認識とは違うが、特定の分子を識別するのだから立派な特異認識である。

「感染」の症状は、もちろん微生物の増殖や毒素の産生など微生物そのもの起因して発症することも多いが、それに劣らず微生物の特異成分(PAMP という)への宿主応答が症状を顕在化する場合が多い。発熱は IL-1 β 、倦怠感(I 型インターフェロン(IFN)、過剰な炎症は IL-6 など)と決めつけると語弊もあるが、多くの宿主因子が主訴に関与する。そして驚くなかれ、これらの宿主炎症因子は微生物の PRR 刺激によつて誘導される。 PAMP とは、実は特異な(ヒトに備わらない)核酸、糖、脂質の複合体である。

腸管には食物あるいは細菌叢由

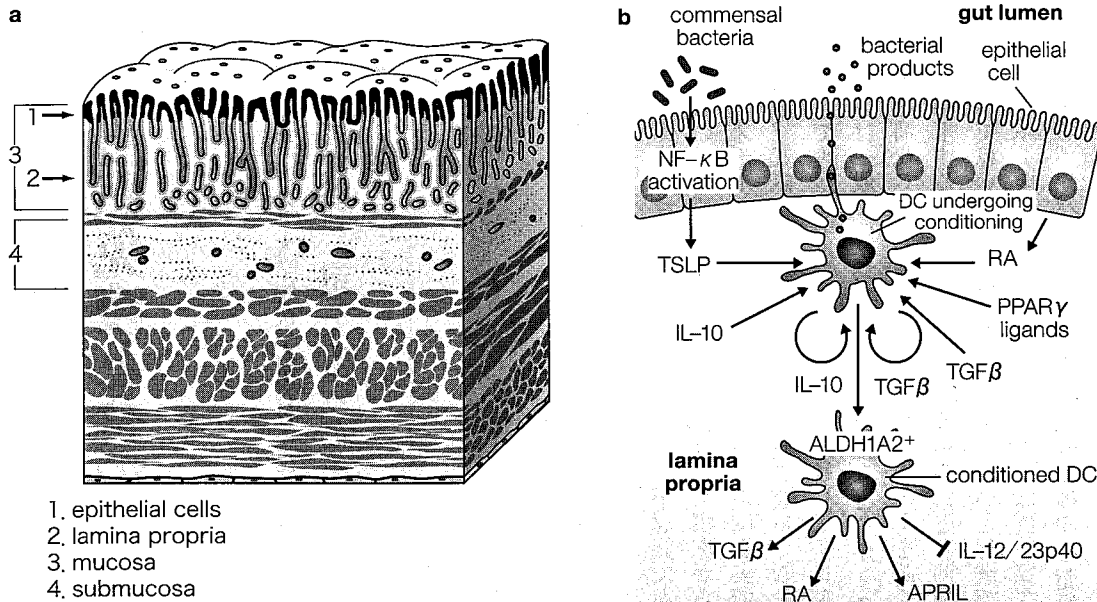


図1 腸管の免疫組織

- a: submucosaとlamina propriaを示す。ここに局在する樹状細胞があり、特有の性質で抗原採取を行うと考えられている。
 b: 樹状細胞が外来刺激を検知して成熟化する様子。抑制型の樹状細胞が刺激を受けてlamina propriaで成熟型に変わる様子を示した。

来の「自分ではない」成分がたくさんある。そこに粘膜上皮があり吸収機構がある(図1a)。上皮にもPPRRがあるが、パターン認識を専門とする樹状細胞というプロの抗原提示細胞(樹状細胞)が偽足を上皮の間から出している(図1b)。これらの樹状細胞は粘膜直下(submucosa)やラミナプロプリア(lamina propria)(図1参照)におり、食べた物の中身と細菌叢の状態をサンプリングしようと身構えている。ちなみに細胞外表のPPRRの代表はToll-like receptor(TLR)であり、成分が細胞内に入った時はNod-like receptor(NLR)、RIG-I-like receptor(RLR)が主要なPPRRとなる(図2)。すごい仕組みで腸内の物質は監視されていることになる。

腸内の自然免疫の働き

では、サンプリングした試料がPPRRによって異常と識別されたら何が起るか、また、常態として入っている腸内細菌のPPRRシグナルが消えた場合どうなるか、など初歩的な疑問が起る。前者

は滅多に食べない食材やカキについたビブリオなどを摂取したという事態であり、速やかな抗体産生や免疫の排除機構が働くほうがよい。後者は抗生剤を服用したり、激しい下痢を起こした後の場合である。この場合、免疫起動の抑制が予想される。ヒトでは実験結果が不足で分からないが、マウスでは十分刺激的な結果が出ている。

マウスのTLR2/4を壊すとMyD88経路という細菌成分の認識経路が働かなくなる。その結果APC(悪性大腸ポリープの原因)依存性の家族性大腸ポリープシスの悪性化は抑えられる¹⁾。つまり、腸内細菌は宿主細胞に恒常的な炎症刺激を加えており、これは発がんプロモーターとして機能している。これはとんでもないことだからと腸内細菌層をなくすと、大腸の肥大が起きてマウスは食餌の摂取ができなくなる²⁾。ただし、これはMyD88だけでは説明できず、生存に細菌が不可分なる機構はもっと複雑である。例えば、GPR43というchemoattractant receptorがあり、これを破壊すれば

ば腸炎だけでなく、関節炎や喘息も悪化させるとい³⁾。

免疫に関する限りヒトとマウスはかなり違っており、これらがただちにヒト疾患と相関するかは明らかでない。しかし、NOD2という細胞内の細菌成分(ペプチドグリカン)識別センサーに機能不全

があると、ヒト、マウスともに腸炎が悪化させる。ヒトではNOD2の遺伝子異常はクローン病や潰瘍性大腸炎などと連鎖すると報告されている⁴⁾。

腸管内のRNA

RNAは本来RNaseに感受性

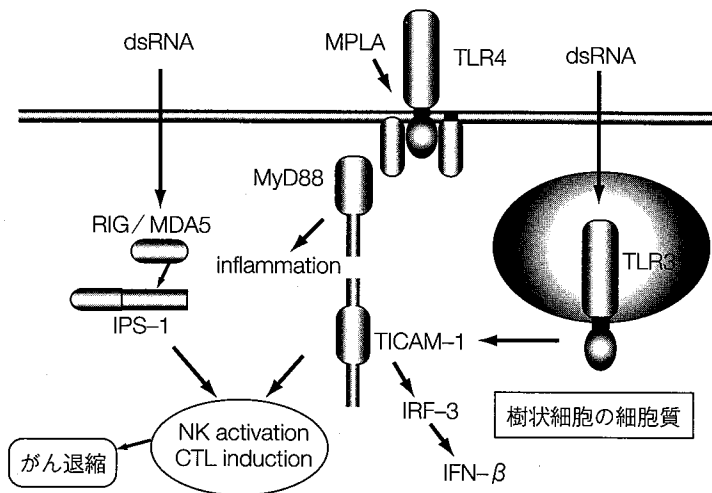


図2 PRRによる樹状細胞成熟化と抗がん免疫エフェクターの起動

代表的なパターン認識分子のTLR3とRLRによる樹状細胞成熟化を示す。TLR3とRLRはウイルスRNAを認識し、転写因子のIRF-3活性化を誘起する。樹状細胞は成熟化に伴いNK、CTL活性化を起動するが、これらの分子機構は未だ不明である。

MPLA (monophosphoryl lipid A) : TLR4 agonistでTICAM-1経路を活性化してアジュバント活性を發揮する。

なので不安定とされている。しかし、2重鎖を作ると(dsRNA)、RNase III以外には抵抗性となり液体中にも存在する。ちなみにRNAIという転写後の遺伝情報抑制(PiGS)はdsRNAの生理機能である。細胞質内にmiRNAという自己由来のdsRNAが存在することは分かるが、腸管にそのようなものがあるとは誰も知らなかった。しかし、最近の報告では、細菌由来のdsRNAの大きい複合体が腸管に見つかっている⁵⁾。これらが何をしているか謎であるが、TLR3やRIG-Iなどに認識されてIFN誘導に関与していても不思議ではない(図2)。

細菌叢とTh17シフト

最近、マウスでsegmented filamentous bacteria (SfB) という細菌がTh17シフトの原因になるとい²⁾報告がある。細胞分画装置が発達し、腸管内の樹状細胞サブセットを分離して機能を調べることが容易になった。その結果では、Th17の誘導にはCD11c⁺ CD70⁺のラミナプロブリア樹状細胞が関与するらしい(図1)。ラミナプロブリアにはCD11c、iNOS産生性の樹状細胞もあり、IgA抗体の産生に関与するという報告⁶⁾もある。

しかし、たくさん微生物、食材に晒されても免疫応答が有害化することは稀である。腸管の樹状細胞はマーカーで分離すると複数の集団(サブセット)からなるので、腸管は適切な免疫調節機能を有する特異な器官といえる。この複雑性は個々の粘膜細胞集団の機能を解明して初めて理解の範囲に入る。がんでも感染症でも経口ワクチンは魅力的なテーマであるが、複雑な機構を解明してからワクチン開発を行う必要があるだろう。今後の研究発展が待たれる。

参考文献

- 1) Rakoff-Nahoun S, et al : Science 317 : 124, 2007.
- 2) Ivanov II, et al : Cell 139 : 485, 2009.
- 3) Maslowski KM, et al : Nature 461 : 1282, 2009.
- 4) Ogura Y, et al : Nature 411 : 603, 2001.
- 5) Weinberg Z, et al : Nature 462 : 656, 2009.
- 6) Tezuka H, et al : Nature 448 : 929, 2007.