



信州大学農学部 田中 沙智

食品由来成分の免疫機能制御に関する研究

はじめに

免疫系は生体内に侵入してきた異物を排除する生体防御機構であり、免疫機能を適切に制御することが健康を維持する上で重要である。しかし、加齢やストレス、食生活の乱れなどの要因により免疫機能が低下すると、感染症やがんなどの免疫関連疾患を発症することが示唆されている。そのため、免疫賦活効果を有する食品を日々の生活で摂取することが重要である。

一方、加齢に伴って慢性炎症が起きやすくなることが知られている。慢性炎症は、一般的な急性炎症の特徴を示さず、自覚症状のない低レベルでの炎症反応が持続する。この加齢に伴う炎症(Inflammaging)は、免疫老化や、組織・代謝・内分泌系の変化などが原因とされている。また、慢性炎症は様々な加齢関連疾患の発症や進展に寄与することが報告されており、慢性炎症を軽減させるための食事や栄養の介入が期待される。しかしながら、免疫賦活効果や抗炎症作用を有する食品・成分について、十分な解析がなされていない。

そこで、我々は信州の伝統野菜の一つである「野沢菜」に免疫賦活効果があり、ポリフェノールの一つである「プロシアニジンガレート」に抗炎症効果があることを見出した。それぞれについて、細胞および分子レベルでの免疫制御メカニズムを明らかにした。

1. 信州伝統野菜「野沢菜」の免疫賦活作用

免疫機能を制御する食品ならびに食品成分について探索を行った結果、信州の伝統野菜の「野沢菜」に免疫賦活効果があることを見出した。野沢菜による免疫賦活効果のメカニズムを解析したところ、野沢菜が樹状細胞における Toll-like receptor 2 (TLR2) および TLR4 を介して IL-12 産生を誘導し、NK 細胞からの IFN- γ 産生を誘導することを明らかにした¹⁾。マクロファージは、体内に侵入してきた病原体を認識し、一酸化窒素(NO) やサイトカインを産生し、貪食活性を示すことで異物を排除する細胞である。野沢菜のマクロファージに対する影響を調べたところ、野沢菜はマクロファージに対しても活性化能を示した。

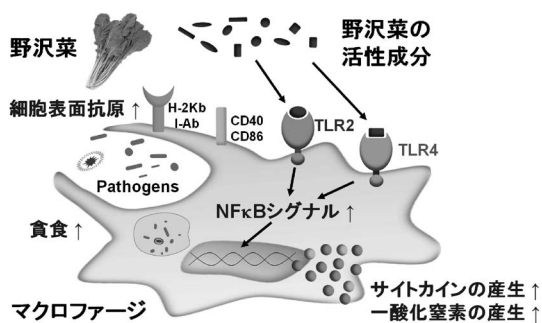


図1. 野沢菜によるマクロファージの活性化

また、野沢菜は TLR2 および TLR4 を介してマクロファージを活性化させ、NO やサイトカイン産生を誘導することが示された(図1)²⁾。野沢菜漬けの免疫調節作用を明らかにするために、野沢菜の発酵に伴う免疫賦活効果の変化を解析したところ、生の野沢菜に比べて、発酵させた野沢菜漬けで高まることを見出した。この原因を探るため、野沢菜漬けの発酵過程で変化する細菌叢の変化を網羅的に解析したところ、土壌由来の細菌から乳酸菌に集約されることを見出し、免疫機能調節に関わる乳酸菌種を同定した³⁾。

2. 野沢菜による腸内細菌の制御

近年、腸内細菌が生体内での免疫調節作用に関与することが数多く報告されている。野沢菜を摂取したマウスの腸内細菌叢を解析したところ、腸内細菌の中の *Bacteroidetes* の割合が低下し、腸内細菌の代謝産物である酪酸の濃度が増加することが示された(図2)⁴⁾。また、ヒト介入試験においても、野沢菜漬けの摂取によって腸内細菌に作用し、腸内環境改善効果があることが示された(図2)⁵⁾。

以上より、野沢菜は感染症を予防し、腸内環境を整える食品であることが科学的に証明された。長寿県長野の伝統食材である野沢菜の健康効果について、その一端を明らかにしたと言える。食品による免疫機能制御に関する研究成果は、機能性食品の開発に応用され、将来、食による疾病予防や健康増進に貢献することが期待される。

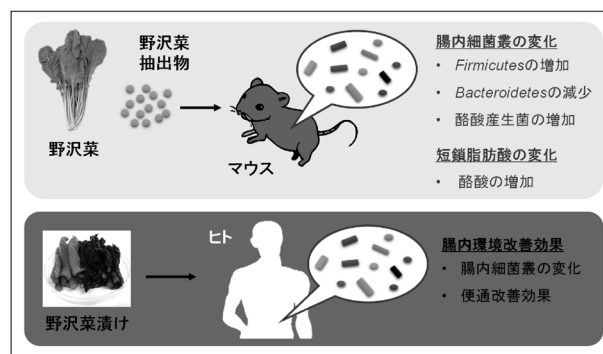


図2. 野沢菜による腸内細菌の制御

3. プロシアニジンガレートによる免疫調節作用

ポリフェノールの一種で、ブドウやリンゴに含まれるプロシアニジン B2 (PCB2) による炎症抑制効果について研究を進めてきた。PCB2 に没食子酸であるガレート基を付加させた3種類の化合物 (PCB2 3-O-gallate, PCB2 3'-O-gallate および PCB2 3,3'-di-O-gallate) を、それぞれマウス脾臓細胞に添加して、サイトカイン産生に対する影響を評価した。その結果、PCB2 3,3'-di-O-gallate (PCB2DG) が他に比べて、IFN- γ や IL-17 産生を有意に抑制することを見出した(図3)⁶⁾。

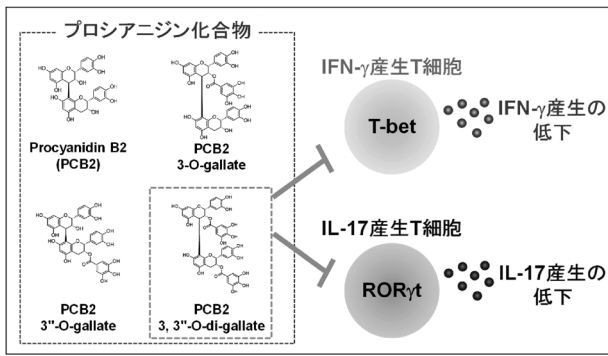


図3. PCB2DGによるサイトカイン産生抑制効果

4. プロシアニジンガレートによる解糖系の制御を介したサイトカイン産生制御

Th1細胞から産生されるTNF- α は感染防御や細胞傷害活性において重要な役割を果たすが、炎症性疾患や自己免疫疾患の原因となることが示唆されている。PCB2DGがマウス脾臓細胞から単離したT細胞から産生されるTNF- α を著しく抑制することを見出した。PCB2DGによるT細胞のTNF- α 産生抑制メカニズムについて解析したところ、PCB2DGは、mTORおよびHIF-1のシグナルを介した解糖系を阻害することで、TNF- α 産生を抑制することが示された(図4)⁷⁾。TNF- α と同様に、IL-17の過剰な産生も炎症性疾患や自己免疫疾患の原因になることが報告されている。PCB2DGによるIL-17産生抑制メカニズムについても解析したところ、PCB2DGはT細胞に直接作用せず、他のサイトカインなどを介して間接的にIL-17産生を低下させることが示唆された。そこで、IL-17産生を促進するサイトカインを検討したところ、TNF- α とIL-1 β が関与することが示された。また、T細胞と樹状細胞を共培養し、PCB2DGを添加した際のサイトカイン産生を解析した結果、IL-17、TNF- α 、IL-1 β の産生はPCB2DGで前処理したT細胞と樹状細胞を共培養した際に顕著に抑制された。以上の結果から、PCB2DGはT細胞のTNF- α 産生を抑制し、樹状細胞のIL-1 β 産生の低下を介して、IL-17を抑制することが示された⁸⁾。以上の成果により、食品由来成分の一つであるプロシアニジンガレートが過剰なT細胞応答を抑制することによって炎症性疾患や自己免疫疾患の治療・改善に役立つ可能性が示唆された。

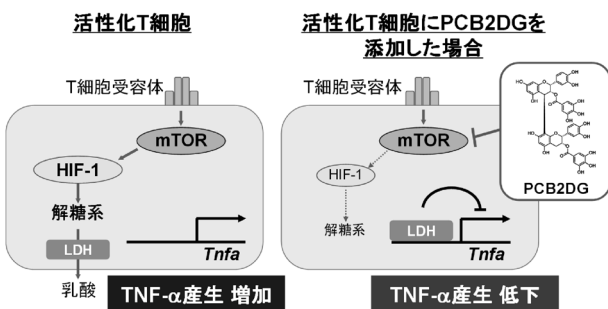


図4. PCB2DGによるTNF- α 産生抑制のメカニズム

おわりに

免疫機能の低下と慢性炎症の亢進は一見矛盾する現象のように考えられる。しかし、免疫機能の低下に伴って持続的な感染が起こった後、慢性的な炎症反応を引き起こすことが示されており、免疫機能の低下と慢性炎症の亢進の関連性が示唆されている。したがって、日々の食生活においては、栄養素をバランスよく摂ることに加え、免疫賦活作用および抗炎症作用をもつ食品成分を摂取することが重要である。今後の課題として、免疫賦活作用および抗炎症作用をもつ食品成分を同定し、ヒト介入試験での効果検証および食品の組み合わせによる影響などを精査する必要がある。

(引用文献)

- 1) Yamamoto K, Furuya K, Yamada K, Takahashi F, Hamajima C, Tanaka S. Enhancement of natural killer activity and IFN- γ production in an IL-12-dependent manner by a *Brassica rapa* L. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 82, 654-668. 2018.
- 2) Takahashi F, Endo K, Matsui R, Yamamoto K, Tanaka S. *Brassica rapa* L. activates macrophages via Toll-like receptors. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 85(3), 656-665. 2021.
- 3) Sandagdorj B, Hamajima C, Kawahara T, Watanabe J, Tanaka S. Characterization of Microbiota that Influence Immunomodulatory Effects of Fermented *Brassica rapa* L. Microbes and Environments. 34, 206-214. 2019.
- 4) Tanaka S, Yamamoto K, Yamada K, Furuya K, Uyeno Y. Relationship of enhanced butyrate production by colonic butyrate-producing bacteria and immunomodulatory effects in normal mice fed insoluble fraction of *Brassica rapa* L. Applied and Environmental Microbiology. 82, 2693-2699. 2016.
- 5) Tanaka S, Yamamoto K, Hamajima C, Takahashi F, Endo K, Uyeno Y. Dietary supplementation with fermented *brassica rapa* L. stimulates defecation accompanying change in colonic bacterial community structure. Nutrients. 13(6), 1847. 2021.
- 6) Tanaka S, Furuya K, Yamamoto K, Yamada K, Ichikawa M, Suda M, Makabe H. Procyanidin B2 gallates inhibit IFN- γ and IL-17 production in T cells by suppressing T-bet and ROR γ t expression. International Immunopharmacology. 44, 87-96. 2017.
- 7) Endo K, Matsui R, Sugiyama M, Asami T, Inaba C, Kobayashi S, Makabe H, Tanaka S. Procyanidin B2 gallate regulates TNF- α production from T cells through inhibiting glycolytic activity via mTOR-HIF-1 pathway. Biochemical Pharmacology. 177, 113952. 2020.
- 8) Endo K, Matsui R, Asami T, Sawa T, Nakashima A, Tanaka Y, Makabe H, Tanaka S. The suppression of IL-17 production from T cells by gallate-type procyanidin is mediated by selectively inhibiting cytokine production from dendritic cells. Biomedicine & Pharmacotherapy. 137, 111346. 2021.

謝辞 本研究を進めるにあたり、多大なるご指導・ご協力を受け賜りました信州大学農学部真壁秀文先生、河原岳志先生、上野豊先生、北海道大学遺伝子制御研究所北村秀光先生ならびに帯広畜産大学渡辺純先生に心より感謝いたします。また、本奨励賞へご推薦いただきました名古屋大学大学院生命農学研究科・日本農芸化学会中部支部支部長中野秀雄先生に深く感謝いたします。最後に、信州大学農学部食品免疫機能学研究室で共に研究を進めてきた大学院生ならびに学部生の皆様に感謝いたします。