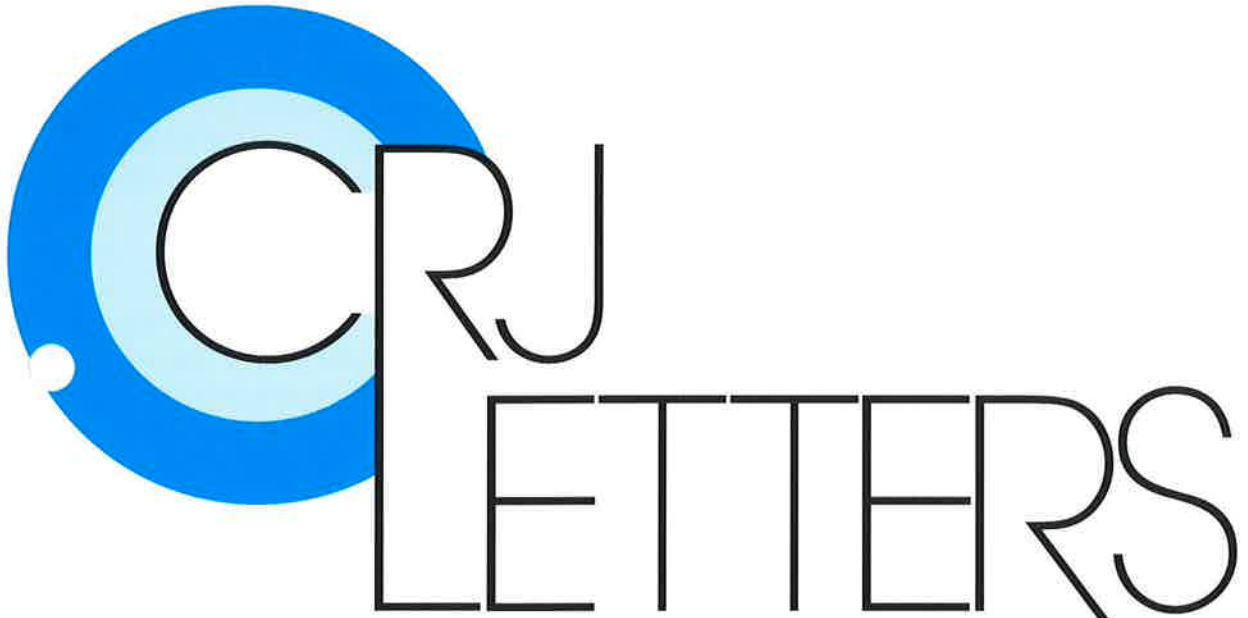


Vol.6 No.2

October 1993



CRJ
LETTERS

— 卷頭論文 —

栄養と免疫・アレルギー — 環境因子の重要性 —



CHARLES RIVER
JAPAN, INC.

栄養と免疫・アレルギー — 環境因子の重要性 —

九州大学医学部心療内科 久保 千春

はじめに

病気の発症は、遺伝的に決められている疾患でも環境因子によって大きく影響を受ける。近年アレルギー疾患は増加しているが、その原因の一つとして食生活の変化があげられる。我が国における栄養摂取量の推移をみると、戦前から昭和30年頃までは蛋白質や脂肪の摂取量が少なかったのに対し、最近では蛋白質、特に動物性蛋白質および脂肪の割合が増加し、逆に糖質の割合が減少しており、欧米型の食生活パターンに変化しつつある。食物は直接的あるいは間接的にアレルギーに関係している。栄養と直接関係している病気としては食物アレルギーがあり、一方、栄養状態も間接的にアレルギー疾患の発症や経過に影響を及ぼすと考えられている。食物は栄養としてだけでなく、多くの蛋白質を含む抗原物質が含まれている。このように、食品は栄養源になると同時に生体にとって異物である。

近年、栄養が科学的な面から考えられるようになり、摂取する食物の量や質によって生体の免疫系が強く影響を受けることが明らかになってきている。本稿では栄養と免疫・アレルギーの関連について述べる。

栄養不良と免疫

栄養不良により免疫機能は低下し、感染症にかかりやすくなることはよく知られている。これらの栄養不良は蛋白を中心とした摂取熱量の不足であり、Protein-calorie-malnutrition (PCM) と呼ばれている。発展途上国における乳幼児死亡や、先進国における高齢者、進行性癌患者、免疫不全者などの栄養障害による感染や経管栄養、経静脈栄養に伴う栄養素欠乏と免疫機能との関連が明らかにされてきて



著者プロフィール

医学博士。1973年九州大学医学部卒業。1982年から2年間、アメリカ・オクラホマ医学研究所にてRobert A Good博士のもとで栄養と免疫、老化を研究。1984年国立療養所南福岡病院内科医長。1993年九州大学医学部心療内科教授。専門領域は心身医学、アレルギー学、免疫学。趣味は囲碁。

いる。栄養障害と免疫機能の低下に関しては多くの報告がある¹⁾²⁾³⁾。非特異的防御因子としての食細胞機能、補体系、特異的防御因子としての細胞性免疫、体液性免疫は、栄養障害の程度に応じて異なる影響を受ける(表1)。

1. 非特異的細胞性因子

好中球、マクロファージの食細胞系の貧食能についてみると、PCMの状態において、末梢血中の好中球数、白血球数はほとんど変化せず、好中球、マクロファージの貧食能は正常とする報告が多い⁴⁾。しかしchemotaxisと細胞内殺菌作用に関しては、正常とする報告と機能低下とする報告に分けられている。

2. 非特異的液性因子

補体系についてみると、properdin、C4、factor B以外のすべての因子が減少傾向にあり、中でもC3の減少が著しい⁵⁾。この原因として①合併する感染症によるalternative pathwayが活性化されており、endotoxinによって消費される②栄養障害による肝での補体蛋白合成の低下、などが考えられる。

3. 特異的細胞性免疫

栄養不良では胸腺やリンパ系組織の萎縮がみられる。末梢血中のリンパ球数は軽度の減少を示すのに比し、T細胞数は著しく減少し、T細胞比率は15~25%程度まで低下する。T細胞機能も障害される。in vitroにおけるPHAやCon Aに対する幼若化反応、in vivoではPPD、DNCB、PHA、SK-SDなどの各種抗原に対する皮内反応の低下が認められて

表1 栄養と免疫

1. Malnutrition (栄養不良)

Protein-calorie-malnutrition

kwashiorkor: protein不足、むくみ、浮腫、肝腫大

marasmus: calorie不足、体重減少、皮膚病変、胸腺萎縮、リンパ球の減少

リンパ筋の萎縮 (T細胞依存領域)

細胞性免疫の低下、補体価の低下

食細胞の食作用機能の低下

体液性免疫は正常かむしろ高値: 感染による二次的変化

インターフェロン、リゾチーム、プロパーディンなどの低下

2. Overnutrition (栄養過剰)

成人病 (糖尿病、高血圧、心疾患、癌) の罹患率が高い

高コレステロール血症、高インシュリン血症:

マクロファージ、好中球の貧食能の低下、リンパ球の機能抑制

3. Undernutrition (低栄養)

通常飼育の摂取熱量の50~70%の食事制限によって癌、自己免疫

病、糖尿病の発症率低下

細胞性免疫の亢進

いる。これらの免疫反応にみられる障害は、栄養障害の程度とよく相関している。

4.特異的体液性免疫

B細胞数はほとんど変化しない。免疫グロブリンではIgAの軽度低下、IgEの上昇、他の免疫グロブリンは、ほぼ不変である。すなわちPCMでは抗体産生能はほぼ正常に保たれている。IgEの上昇は、寄生虫や反復する感染が原因と考えられている。

5.特定の栄養素と免疫能の変化

ビタミンやミネラルなどの単一因子の欠乏も免疫系に大きな影響を及ぼす。例えば、亜鉛は免疫機能に本質的に必要であり、この物質が欠乏すれば胸腺、T細胞や細胞性免疫は低下する。亜鉛はDNAあるいはRNA合成に関与するいくつかの酵素の至適活性を保持するのに必要であり、分裂増殖の盛んな免疫系の細胞は、亜鉛欠乏による影響を受けやすい。鉄欠乏では、抗原刺激に対するPPD、カンジダ抗原に対するリンパ球幼若化反応が障害され、好中球の殺菌能が低下するとされている。葉酸、ビタミンB6とビタミンAの不足は、細胞性免疫能の低下とT細胞依存性の抗体産生能を低下させる。

栄養過剰と免疫

一方、栄養過剰も病気と密接に関連していることが明らかになってきている。栄養過剰による肥満は、糖尿病、高血圧、心疾患や癌などの罹患率が高く、平均寿命が明らかに短い。肥満による高コレステロール血症はリンパ球幼若化反応を減弱させる⁶⁾。また高インシュリン血症は、マクロファージの食能やリンパ球幼若化反応を低下させることが報告されている⁷⁾。一方、好中球のchemotaxisや抗原の処理能力は肥満による影響を受けず、食能だけが低下している。

低栄養と免疫

栄養不良も栄養過剰も共に免疫異常を来す。蛋白や必須脂肪酸、ビタミンやミネラルは栄養不良でない程度に含まれている上で、適度なカロリー摂取量の制限(低栄養)を行うことによって、外来抗原に対する免疫機能を維持し、病気の発症を抑制して寿命を延長させることがいろいろな疾患発症モデルで明らかになってきている。自己免疫病発症マウスを用いて、栄養が病気の発症、進行や免疫機能に及ぼす影響について、筆者らが行ってきた実験結果を述べる。

1.(NZB×NZW) F1 マウスにおける総カロリーと脂肪摂取量との関係⁸⁾

自己免疫病の発症を抑制する目的で、これまでに行われたのは、摂取カロリーを制限する実験である。低カロリーで飼育されたNZBや(NZB×NZW) F1マウス(以下B/Wと略す)では、細胞性免疫やインターロイキン2(IL-2)の産生の回復や、免疫複合体性腎炎や自己抗体の産生の抑制が認められている。

一方、高脂肪食での飼育によって自己免疫病が増悪するという報告がみられる。そこで、総カロリーと脂肪摂取量の違いが免疫機能や病気の進行に及ぼす影響について検討した。

B/W雌マウスは、ヒトの全身性エリテマトーデス(SLE)のモデルとしてよく用いられている。通常の飼育条件では平均寿命は10ヵ月である。6週齢のこのマウスを5群に分けた(表2)。A₁は高カロリー、高炭水化物摂取群で、カロリーの約70%は炭水化物である。A₂は高カロリー、高脂肪食摂取群で、カロリーの約70%は脂肪である。A₁とA₂はpair-feedingを行い、カロリー摂取量は全く同じである。B群は低カロリー群で、A群の60%カロリー摂取量である。しかし、ビタミンや塩類の摂取は同じにしてある。B₁はA₁と同じ高炭水化物食、B₂はA₂と同じ高脂肪食である。C群は対照群であり、自由に食事を与えたが、A群とはほぼ同程度のカロリー摂取であった。栄養以外の飼育条件、例えば単独飼育、昼夜のリズム、温度、湿度などはほぼ同じになるようにした。

図1に体重の経時的変化を示した。A₁とA₂は平均

表2 B/Wマウス5群の食餌構成

成分	A ₁	A ₂	B ₁	B ₂	C
カゼイン	29.4	44.12	29.4	41	19.6
メチオニン	0.6	0.94	0.6	0.9	0.4
蔗糖	47.25	—	44.29	—	57.25
					(デキストリン)
グリセロール	16	—	16	—	16
ベニバナ油	2	—	2	—	2
ビタミン類 ^{*1}	1	1.58	1.66	2.80	1
塩類 ^{*1}	3.5	5.5	5.8	8.95	3.5
イノシトール	0.05	0.08	0.05	0.08	0.05
重酒石酸コリン	0.2	0.30	0.2	0.3	0.2
ラード	—	47.48	—	45.97	—
総カロリー中に占める脂肪カロリーの割合	4.52	69.14	4.62	74.60	4.53
キロカロリー/g ^{*2}	3.98	6.18	3.89	5.98	3.97

*1 A₁とB₁のビタミン類、塩類は蔗糖に混ぜてあり、A₂とB₂はカゼインに混ぜてある。

*2 カゼイン、蔗糖、デキストリン、グリセロール、メチオニン、イノシトール、重酒石酸コリンは4キロカロリー/g、ラード、ベニバナ油は9キロカロリー/gで計算してある。

16kcal/日摂取した。高カロリー群 (A₁, A₂, C) は7ヵ月で約40gとなった。低カロリー群 (B₁, B₂) は平均9.6kcal/日摂取であるが、体重はA群の約70%であった。カロリー摂取量が同じであれば、栄養の質による体重の差はほとんど認められなかった。栄養の免疫機能に及ぼす影響を、マウスが死亡する前の4.5、6.5ヵ月齢に検討した。細胞性免疫の指標の一つとしての同種リンパ球混合培養は、4.5ヵ月では各群間に差は認められないが、6.5ヵ月では低カロリー群 (B₁, B₂) およびA₁は、A₂, C群より有意に高い反応性を示した。次に、T細胞から産生されるリンホカインの一つであるインターロイキン2 (IL-2) の産生を検討した。6.5ヵ月において低カロリー群 (B₁, B₂) は高カロリー群 (A₁, A₂, C) よりIL-2産生は有意に高かった。

次に自己免疫病の進行の指標として、血清中の抗DNA抗体と免疫複合体を測定した (表3)。4.5、6.5ヵ月において低カロリー群 (B₁, B₂) は高カロリー群 (A₁, A₂, C) より抗DNA抗体、免疫複合体の産生は抑制されていた。このことは、6.5ヵ月までは食餌の質に関係なく、カロリー制限することによって自己免疫病の発症が抑えられることを示唆している。

自己免疫病の進行の別の指標として尿中蛋白の経時的推移を観察した (図2)。高カロリー群 (A₁, A₂, C) は、食餌成分の違いにかかわらず5ヵ月より尿蛋白陽性となり、9ヵ月までに全例陽性となった。一方、低カロリー群の中の高脂肪群 (B₂) は、12ヵ月より次第に陽性となり、17ヵ月で90%の陽性率であった。低カロリー、高炭水化物群 (B₁) は、27ヵ月で40%の陽性率であった。低カロリー群において食餌の質が病気の進行に及ぼす影響は12ヵ月以降に差異が認められた。

図3はマウスの経時的生存率を観察したものである。高カロリー摂取であれば、食餌成分にかかわらず7ヵ月より死亡しはじめ、1年以内に全例死亡した。高カロリー摂取群間に有意の差は認められなかった。一方、低カロリー群は1年まで全例生存し、その後、高脂肪群 (B₂)

は少しずつ死亡しはじめ、18ヵ月で10%の生存率であった。しかし、低カロリー、高炭水化物摂取群 (B₁) は18ヵ月まで全例生存していた。食餌の質の差は、低カロリー群において1年以降にみられた。平均

表3 血清中の抗DNA抗体と免疫複合物に及ぼす食餌の影響

群	%DNA binding		CIC (μg/ml)*	
	4.5ヵ月	6.5ヵ月	4.5ヵ月	6.5ヵ月
A ₁	21.3 ± 3.3	29.2 ± 9.9	309 ± 47	610 ± 32
A ₂	35.8 ± 6.6	44.9 ± 1.7	330 ± 69	1,168 ± 16
B ₁	15.3 ± 5.6	24.0 ± 1.3	13 ± 3	152 ± 60
B ₂	15.2 ± 7.8	11.0 ± 3.3	27 ± 10	40 ± 10
C	23.5 ± 0.9	43.4 ± 8.2	656 ± 93	1,048 ± 100

* Raji細胞を用いて測定した。結果は平均±SEMで示してある。

図1 B/Wマウスにおける体重の経時的変化

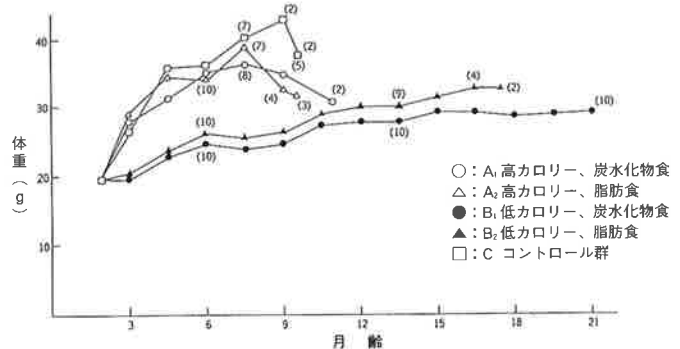


図2 カロリーおよび脂肪摂取量の異なるB/Wマウスにおける尿中蛋白の経時的推移

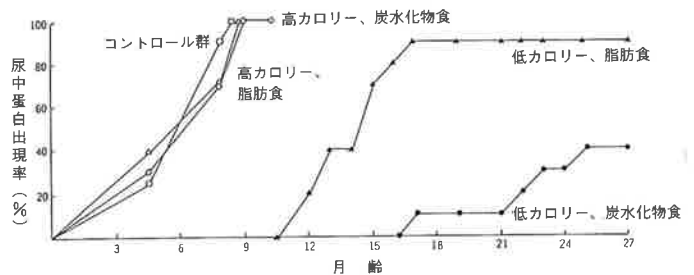
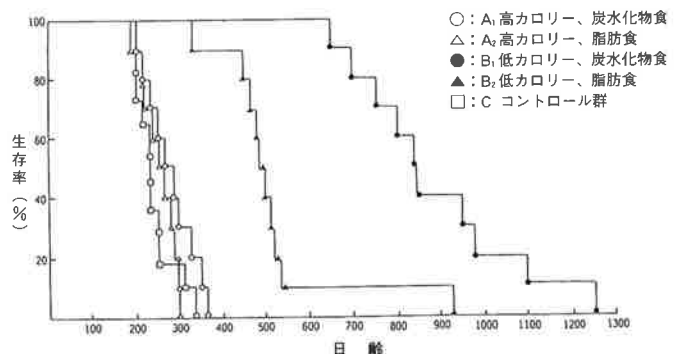


図3 B/Wマウスにおけるカロリーおよび脂肪摂取量の生存率に及ぼす影響



寿命はA₁, 283 ± 52; A₂, 261 ± 35; C, 250 ± 40; B₁, 860 ± 195; B₂, 524 ± 153 (日)であった。寿命は、カロリー摂取量を制限することにより2倍に、カロリー制限に加え脂肪摂取量を制限することにより約3倍に延長されることが明らかになった。つまり、自己免疫病の発症や進展、寿命に及ぼす最も大きな因子は総カロリー摂取量であり、2番目の因子として食餌成分(脂肪摂取量)があげられる。

2. B/W マウスにおける総カロリーと蛋白摂取量との関係¹⁰⁾

図4 カロリーおよび蛋白摂取量の異なるB/Wマウスにおける尿中蛋白の経時的推移

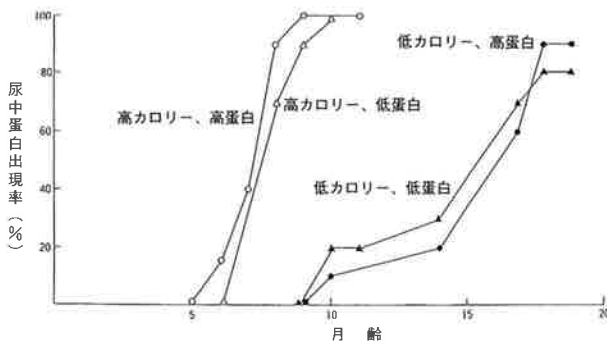


図5 B/Wマウスにおけるカロリーおよび蛋白摂取量の生存率に及ぼす影響

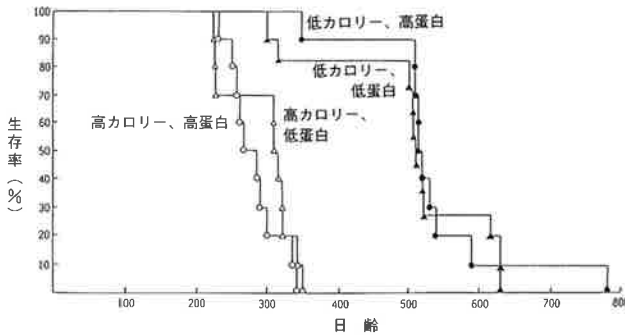
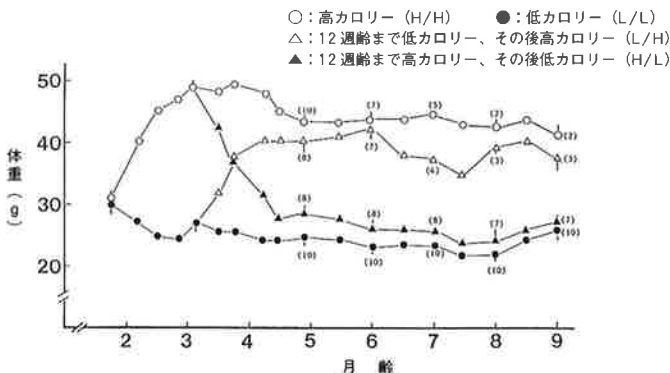


図6 MRL/lprマウスにおけるカロリー摂取量の違いによる体重の経時的変化



低蛋白食を自己免疫病発症マウスに与えると免疫機能の悪化が予防されることや、特定のアミノ酸を制限した食餌(フェニルアラニンとタイロシンの制限)によって自己免疫性腎症の発症が抑制されて寿命が延びることが報告されている。そこで、カロリーと蛋白摂取量を変えて実験を行った。

高カロリー群を高蛋白(食餌成分の50%)、低蛋白(同15%)の2群に分けた。低カロリー群は高カロリー群の60%カロリー摂取量にした。その中で高蛋白、低蛋白の2群に分ける。低カロリー群は高カロリー群と比べ蛋白の絶対摂取量は同じにしているので高蛋白(カロリーに占める蛋白の割合は83%)、低蛋白(同25%)の2群となる。免疫機能については、蛋白摂取量にかかわらず、カロリー摂取量を制限することにより、脾細胞のIL-2産生能、PHAに対する反応性、T細胞数などの細胞性免疫機能は高く維持されていた。

図4は尿中蛋白の経時的変化を示したものである。高カロリー群は蛋白摂取量にかかわらず、6ヵ月より陽性となり、10ヵ月まで100%陽性となった。低カロリー群も蛋白摂取量に関係なく、高カロリー群より遅れて10ヵ月よりわずかず陽性となり、18ヵ月で80%陽性であった。

次に、生存率に関しては、高カロリー群は蛋白摂取量に関係なく7ヵ月より死亡しはじめ、1年までに全例死亡した(図5)。平均寿命は高蛋白群279日、低蛋白群295日であった。一方、低カロリー群は10ヵ月後より死亡しはじめ、高カロリー群の2倍の寿命であった。平均寿命は高蛋白群532日、低蛋白群502日であった。以上のことより、病気の進行に蛋白摂取量は大きな影響はなく、カロリー摂取量が重要な因子であることが明らかになった。

3. MRL/1prマウスにおける食餌制限を開始する時期の影響¹¹⁾

MRL/1prマウスはT細胞増殖を起こすlymphoproliferative遺伝子を持っており、全身のリンパ節腫脹を起こす。また、リウマチ様関節炎、間質性肺炎、肉

芽腫性血管炎など多彩な症状を呈してくる。B/Wマウスより病気の進行は早く、平均寿命は6ヵ月である。このマウスを4群に分け、病気の発症前あるいは発症後からカロリー制限を行い、その効果を検討した。本実験の食餌成分は、22%カゼイン(蛋白)、33%デキストロース、33%澱粉(炭水化物)、5%コーン油、4%塩類、2%ビタミン類を1%寒天で混合したものである。低カロリー群は高カロリー群の50%

カロリー摂取量になるようにした。

図6は体重の経時的变化を示したものである。○は6週齢から高カロリー(20kcal/日)を与えた群(H/H)である。3ヵ月で約50gとなり、この時期には自己免疫病の発症がみられる。この発症直後からカロリー制限(10kcal/日)にしたのが▲(H/L)である。体重は急激に減少し、4.5ヵ月には6週齢からずっと低カロリー群(L/L)の●とほぼ同じレベルになった。また、3ヵ月より低カロリーから高カロリーに変えた群(L/H)の△は急激に体重は増加し、5ヵ月には6週齢から高カロリー群(H/H)の体重とほぼ同じレベルになった。

脾、胸腺、腋窩リンパ節や末梢血の白血球数は、カロリー制限により大きく影響を受けた(表4)。12週齢で、H群は腫大した脾、胸腺、腋窩リンパ節を持っていた。このことは、H群においてリンパ増殖症が進行していることを表している。一方、L群は、この病気の発症は抑制され、絶対数および体重比でもH群より少ない細胞数であった。20週齢においてこの差はさらに顕著となった。H/L群とL/H群の脾や腋窩リンパ節の数はL/L群とH/H群の中間の値を示したが、L/H群の胸腺はH/H群と同程度に腫大していた。末梢血白血球数はH/H群が最も多く、L/L群は少なく、H/L、L/H群はその中間の値を示していた。

これらのマウスの尿中蛋白の経時的变化を観察した(図7)。H/H群は6ヵ月までに尿中蛋白は100%陽性になった。一方、L/L群は12ヵ月でわずか10%の陽性であった。また、L/H群は8ヵ月までに100%陽性になったが、H/L群は12ヵ月で50%の陽性であった。このようにカロリー摂取量を制限することにより自己免疫性腎炎の進展は抑制された。

図8は生存率を示しているが、尿中蛋白の推移とよく比例していた。H/H群は5ヵ月より死亡しはじめ、平均寿命は6ヵ月であった。またL/H群は8ヵ月の平均寿命であった。一方、L/L群は1年で90%が生存していた。H/L群は1年で50%が生存しており、

図7 MRL/lpr マウスにおける尿中蛋白出現に及ぼすカロリー摂取量の影響

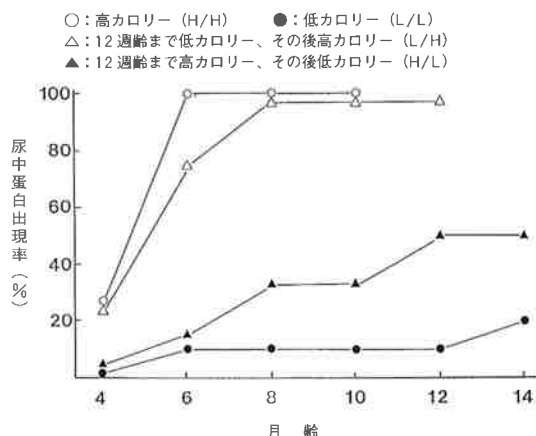


図8 MRL/lpr マウスにおけるカロリー摂取量の生存率に及ぼす影響

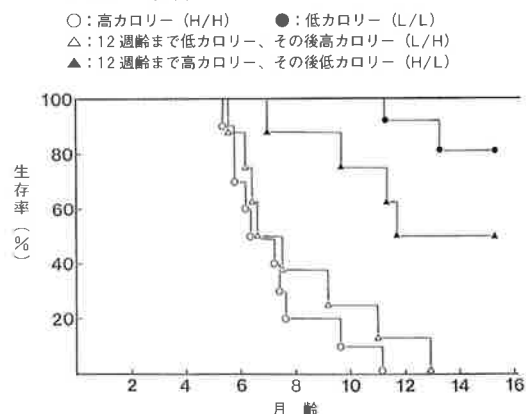


表4 MRL/lpr マウスにおける臓器や末梢血白血球数に及ぼす栄養の影響

週齢	群	体重 (g)	脾 ($\times 10^{-7}$)	胸腺 ($\times 10^{-7}$)	腋窩リンパ節 ($\times 10^{-7}$)	末梢血白血球 (/mm ³)
12	H	50.4 \pm 1.0	18.4 \pm 0.4	16.6 \pm 3.0	13.5 \pm 1.9	4620 \pm 420
	L	27.0 \pm 1.3	5.8 \pm 1.0	7.0 \pm 2.0	3.5 \pm 0.7	3150 \pm 200
20	H/H	45.0 \pm 0.9	49.0 \pm 10.9	7.8 \pm 2.3	76.0 \pm 7.9	7770 \pm 2850
	H/L	27.4 \pm 2.8	16.4 \pm 6.8	0.8 \pm 0.1	35.6 \pm 19.6	4320 \pm 209
	L/H	40.2 \pm 0.8	22.8 \pm 4.8	8.8 \pm 1.4	36.6 \pm 9.0	3510 \pm 870
	L/L	24.1 \pm 0.7	13.2 \pm 7.5	0.8 \pm 0.2	7.8 \pm 5.8	1290 \pm 510

平均寿命は15カ月であった。結果は示していないが、phytohemagglutinin、pokeweed mitogenや同種リンパ球混合培養に対する反応性は、カロリー制限により高く保持されていた。以上のことにより、発病前の早期からカロリー制限することにより、自己免疫病の発症は抑制され、免疫機能は保持されて、寿命は2倍以上延長された。また、発病後カロリー制限しても、発病前からのカロリー制限した群よりも影響は弱い、病気の進展は抑制され、寿命は2倍延長されることが明らかになった。

カロリー制限による自己免疫病の発症や進展が抑制されることは、他の自己免疫病発症のBXSBやNZBマウスにも共通の現象である^{12) 13)}。

4.カロリー制限の効果の機序に関する研究¹⁴⁾

カロリー制限によって、免疫機能は保持され、病気の進行は抑えられることが明らかになったが、その根本的機序については明らかにされていない。そこで、カロリー制限の効果の機序に関してさらに詳細に検討した。

老化に及ぼす活性酸素の役割についての報告がみられる。活性酸素毒に対するprotective enzymeであるsuperoxide dismutaseやcatalaseの測定を行った(表5)。肝におけるtotalのsuperoxide

表5 B/Wマウス6.5月齢における肝抽出物中のSuperoxide DismutaseとCatalase活性

群	SOD ^a (units/mg protein)		Catalase ^b (units/mg protein)
	Total	CN resistant	
A ₁	28.8 ± 2.1	10.7 ± 1.0	43.8 ± 0.6
A ₂	32.4 ± 2.9	17.9 ± 0.8	57.9 ± 9.5
B ₁	30.8 ± 5.8	17.3 ± 0.8	58.6 ± 2.6
B ₂	29.4 ± 1.9	16.5 ± 0.8	80.4 ± 6.3
C	40.4 ± 1.7	13.9 ± 0.6	77.4 ± 7.6

^a Pyrogallol auto-oxidation 抑制法によって測定

^b H₂O₂ 消失法によって測定

表7 B/Wマウス12ヵ月齢におけるリンパ球細胞周期に及ぼすカロリー制限の影響

カロリー摂取	脾 (%)			骨髄 (%)		
	G1	S	G2+M	G1	S	G2+M
高カロリー	62.9 ± 9.1	10.6 ± 3.7	12.4 ± 1.2	71.8 ± 6.2	11.9 ± 2.6	11.7 ± 2.0
低カロリー	80.1 ± 5.3	3.8 ± 1.3	8.8 ± 2.4	71.9 ± 1.8	11.9 ± 2.3	12.5 ± 3.0

結果は平均±SDで示す

表8 B/Wマウスにおける血清中の抗DNA抗体に及ぼす栄養の影響

月齢	カロリー摂取	IgM (Units/ml)		IgG (Units/ml)	
		Anti-ss DNA	Anti-ds DNA	Anti-ss DNA	Anti-ds DNA
10	高カロリー	304.6 ± 456.6	255.4 ± 318.0	409.9 ± 289.2	384.4 ± 357.7
	低カロリー	219.7 ± 232.2	211.1 ± 381.7	146.1 ± 120.7	85.2 ± 106.9
13	高カロリー	360.2 ± 261.7	287.9 ± 180.2	158.5 ± 101.7	547.7 ± 1044.6
	低カロリー	180.4 ± 116.4	310.0 ± 456.4	173.6 ± 59.5	296.6 ± 505.7

dismutase活性は、いずれの群においても有意の変化は認められなかった。cyanide抵抗性のsuperoxide dismutaseはミトコンドリアに見られman-ganを含むSODであるが、同様に食餌によって大きな変動は観察されなかった。過酸化水素の分解酵素であるcatalaseは、高カロリー、高炭水化物食郡において低下していたが、高カロリー摂取のA₂、C群では低下しておらず、寿命と活性酸素毒に対するprotective enzymeであるこれらの酵素との間には、明らかな関連は認められなかった。

5ヵ月齢のB/W雌マウスを高カロリー摂取群と低カロリー摂取群(高カロリー群の60%カロリー摂取)の2群に分けて、リンパ球サブセット、Cell cycleを検討した。Cell cycleはPropidium Iodide染色法を用いてフローサイトメトリーで解析した。

リンパ球サブセットについては、13ヵ月齢において、高カロリー群は低カロリー群に比べ脾細胞のTリンパ球は減少し、その中でもLyt2陽性Tリンパ球が有意に減少していた(表6)。

次に、リンパ球のCell cycleについて検討した(表7)。脾のリンパ球については、低カロリー群に比べ高カロリー群においてS期およびG2+M期は増加し、G1期は減少していた。骨髄のリンパ球においては有意差は認められなかった。

表8は血中抗DNA抗体の産生を示している。低カロリー群においてIgGクラスの抗dsDNA、抗ssDNA抗体いずれも産生の抑制がみられたが、IgMクラス

表6 B/Wマウス13ヵ月齢におけるリンパ球サブセットに及ぼす栄養の影響

カロリー	Thy-1	L3T4	Lyt-2
高カロリー	8.3 ± 3.2	27.9 ± 10.9	3.3 ± 1.2
低カロリー	15.9 ± 2.9	19.7 ± 3.3	8.2 ± 1.1

結果は平均(%) ± SDで示す

の抗体については有意差は認められなかった。

以上のことにより、末梢リンパ系組織においてカロリー制限によってTリンパ球の数と機能は維持され、細胞分裂の割合は抑えられていることが示唆された。また、自己抗体については、IgG抗DNA抗体が自己免疫病の進展に関与し、カロリー制限によってIgG抗DNA抗体の産生が抑制されるものと考えられる。

栄養と自己免疫病に関して、今までの報告や著者の研究から、以下のようにまとめられる。①自己免疫病発症マウスの病気の進展を抑え、寿命を延ばす栄養学的方法として、総カロリー、脂肪、特定のアミノ酸、亜鉛、必須脂肪酸などの摂取を抑制することがあげられている。②栄養不良でない程度の栄養制限 (undernutrition) によって、外来抗原に対する通常の免疫機能は保持され、一方、自己抗原の産生は抑制され、寿命は2倍以上延長される。③栄養の中で、総カロリー摂取量が最も重要な因子であり、次いで脂肪摂取量である。④蛋白摂取量は、病気の進行や免疫機能に大きな影響を及ぼさない。しかし、脂肪や蛋白の質の違いによって、免疫機能、自己抗体の産生や病気の進行に差異がみられる。⑤病気の発症後でも、初期であればカロリー制限により病気の進行は抑えられる。⑥カロリー摂取量は、マウスの種類によって異なり、カロリー制限の最大効果は自由摂取群の60%前後で認められる。⑦カロリー制限によって末梢血リンパ系組織における細胞分裂の割合が抑制されていると考えられる。

以上のことは自己免疫発症マウスに共通の現象である。

さらに、乳癌発症マウス、糖尿病発症マウス、高血圧発症ラット、正常のマウスやラットを用いて、カロリー制限による免疫機能の維持や病気の発症抑制効果について明らかにされてきている。

絶食と免疫¹⁵⁾

急性の栄養不良(絶食)についてマウスを用いて検討した結果について述べる。絶食期間に比例し、体重や胸腺、脾、肝の重量が有意に減少する。特に、胸腺において顕著で、絶食3日間ではほぼ半減している。しかし、副腎の重量の減少はみられない。絶食によって、脾におけるBリンパ球の割合は減少しTリンパ球の割合は増加しており、Bリンパ球が絶食に感受性がある。In vitroにおけるIL-2の産生、同種リンパ球混合培養、PHAに対する反応などのTリンパ

球による免疫機能は、2~3日間の絶食では低下せず、逆に亢進する。一方、ナチュラルキラー活性は絶食1日目から急に低下する。In vivoでのマクロファージのカーボンクリアランス能は2~3日間の絶食で軽度亢進し、4日間以上の絶食で低下する。以上のことから絶食は短期間ではTリンパ球やマクロファージの機能を亢進させ、長期間では低下させる。

栄養とIgE産生

前述の5ヵ月齢のB/Wマウスを高カロリー摂取群と低カロリー摂取群(高カロリー群の60%カロリー摂取)の2群に分け、12ヵ月齢にIgEの産生を検討した。その結果IgE産生は低カロリー群は高カロリー群と比べ有意に抑制されていた¹⁶⁾。

アレルギーと必須脂肪酸との関係についても報告されている¹⁷⁾。食物のリノール酸と α -リノレン酸のバランスを変えると、肥満細胞や多形核白血球の産生するロイコトリエン活性やPAFの産生量は大きく影響され、高 α -リノレン酸食を与えることによって身体のアレルギー反応が抑制される。このように、アレルギー反応を直接起こす物質の量と活性が、リノール酸、 α -リノレン酸のバランスによって大きく変化することが明らかになっている。また、著者らもモルモットコンニャク舞粉喘息に及ぼす栄養の影響について検討した¹⁸⁾。その結果以下のことが明らかになった。①誘発テストによる発作の強さは脂肪食群で強い。特に低カロリー、脂肪食群で死亡率が高い。②炭水化物群では、高カロリー群は低カロリー群よりも発作からの回復が遅い。③末梢血好酸球数は脂肪食群で多い。④即時型皮内反応は4群間で差はみられなかった。遅延型皮内反応の程度は、低カロリー炭水化物食群が高カロリー炭水化物食群、脂肪食群よりも弱かった。以上のように、基礎的実験から、栄養はアレルギー反応に大きな影響を及ぼすことが明らかである。

臨床的研究についてみると、Reyesらはアレルギー性喘息患者のIgEと栄養状態について検討しており¹⁹⁾、体重が標準体重の10~25%低下した軽度の栄養状態ではIgEの上昇を占めている。しかし、喘息のcommon allergenであるダニに対するIgE抗体価は、栄養状態の違いによる差はみられなかったとしている。我々も、小児気管支喘息患者(6~15歳)について、身長や体重と血清IgEの関連について検討した¹⁶⁾。気管支喘息患者の身長は標準値とほぼ同じであり、一方、体重は軽い傾向にあった。20%以上

の痩せは喘息患者の16.5%、10~20%の痩せは20.3%にみられた。身長や体重と血清IgEとの相関については、一定の傾向は認められなかった。発展途上国におけるPCMにおいては、しばしばIgEは上昇しており、寄生虫感染によるところが大きいといわれる。しかし、血中IgEの割にアレルギー性疾患の頻度は高くない。最近では、栄養過剰と免疫の関連が注目されている。相撲力士の血中IgEは、61名中20名(32.8%)が高値を示し、ダニ特異的IgE抗体は10名(16.4%)が陽性であったと報告されている。

おわりに

栄養は直接、間接的に身体の免疫・アレルギーに関与していることが今までに述べてきたような実験的、臨床的研究から明らかになってきている。食生活の変化が近年のアレルギー疾患の増加の一因であると思われる。食事の中でもとりわけ総カロリーと脂肪の量や質の摂取量が重要と思われる。

一方、免疫・アレルギーに関する動物実験を正しく行うためにも、上記のごとく栄養などの環境因子に対する配慮がきわめて重要であることを申し添えたい。

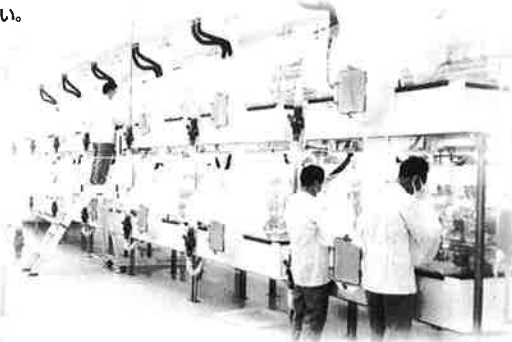
文 献

1. Chandra RK: Nutrition and immunity. *Am J Clin Nutr* 53: 1087-1101, 1991.
2. Beisel WR: Malnutrition and immune response. *Biochem Nutr* 27: 1-19, 1979.
3. Good RA: Nutrition and immunity. *J Clin Immunol* 1: 3-11, 1981.
4. Douglas SD, Schopfer K: *Clin Exp Immunol* 17: 121-128, 1974.
5. Sirisinha S, Edelman R, Suskind R, Charpatana C, Olsen RE: *Lancet* i: 1016-1020, 1973.
6. Dilman VM: Metabolic immunodepression which increases the risk of cancer. *Lancet* 2: 1207-1209, 1977.
7. Bar RS, Koren H, Roth J: Physiological Insulin concentrations affect macrophage function. *Diabetes* 25: 348, 1976.
8. Kubo C, Johnson BC, Day NK, Good RA: Calorie source, calorie restriction, immunity and aging of (NZN/NZW) F1 mice. *J Nutr* 114: 1884-1899, 1984.
9. Kubo C, Johnson BC, Gajjar A, Good RA: Crucial dietary factors in maximizing life span and longevity in autoimmune-prone mice. *J Nutri* 117: 1129-1135, 1987.
10. Gajjar A, Kubo C, Johnson BC, Good RA: Influence of protein and energy intake on survival of B/W mice. *J Nutri* 117: 1136-1140, 1987.
11. Kubo C, Day NK, Good RA: Influence of early or late dietary restriction on life span and immunological parameters in MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 5831-5835, 1984.
12. Kubo C, Gajjar A, Johnson BC, Good RA: The effects of dietary restriction on immune function and development of autoimmune disease in BXSb mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3145-3149, 1992.
13. Kubo C, Johnson BC, Day NK, Good RA: Effects of calorie restriction on immunologic functions and development of autoimmune disease in NZB mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 201: 192-199, 1992.
14. Kubo C, Johnson BC, Misra HP, Dao ML, Good RA: Nutrition, longevity and hepatic enzyme activities in mice. *Nutrition Report International*, 35: 1185-1194, 1987.
15. 久保千春, 手嶋秀毅, 吾郷晋浩, 永田頌史, 今田義郎, 中川哲也: 免疫機能に及ぼす絶食の影響 *心身医* 22: 249-254, 1982.
16. 久保千春, 中川哲也, 西間三馨: 栄養とアトピー *日本体質学雑誌* 55: 22-23, 1991.
17. 奥山治美: 食品脂質の新しい生体調節機能、食品のもつ生体調節機能 *クバプロ出版* 1991.
18. 久保千春, 十川 博, 木原廣美, 他: モルモットのコンニャク舞粉喘息に及ぼす栄養の影響、気道過敏性研究 *九州気道過敏性研究会 コナカプリン* ト社 1990.
19. Reyes MA, Saravia NG, Watson RR, McMurray DN: Effect of moderate malnutrition on immediate hypersensitivity and immunoglobulin E levels in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 70: 94-100, 1982.

日本チャールス・リバー(株)の 実験動物関連受託サービス

受託サービスに絶対の信頼を誇るアイソレータ・システムが
大切な実験動物を感染から守ります。

微生物学的に明確ではない動物も
お預かりできます。ご相談ください。



日本チャールス・リバー(株)は、
The Jackson Laboratory of
Mice (Jax Mice)の国内唯一
の輸入代理店です。Jax Mice
の輸入およびクリーンアップ、
繁殖供給を承ります。

提供サービス例

使用予定マウス、ラットの受託飼育

チャールス・リバー・グループが経験と実績を誇る「アイソレータ・システム」で、微生物的にも遺伝的にもコンタミネーションを防止します。

海外作出マウス、ラットの輸入と受託飼育

チャールス・リバー・グループのWorld-wide Networkを活用して輸入し、「アイソレータ・システム」で飼育。大切な動物を安全確実にお届けできます。

使用予定マウス、ラットのクリーン化と受託飼育

クリーン化は、チャールス・リバー・グループが誇る帝王切開法のほか、体外授精法も可能です。「アイソレータ・システム」で飼育します。

使用予定マウスおよび各種マウスの凍結受精卵の作成と供給

トランスジェニック・マウスの作成などにご利用ください。

手術動物／投薬動物の作成と供給

チャールス・リバーの生産動物が対象ですが、他の動物のご使用をご希望の場合も、ご相談ください。手術の内容については、別途お問い合わせください。

スピードコンジェニックマウスの作成

当社独自のスピードコンジェニックマウス作成サポート技術 MaxBax をご紹介します。

血清、血漿の供給

当社の飼育動物を使用し、ご注文ごとに新鮮な血清、血漿をお届けします。

お問い合わせは

第二営業部 TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341
東京営業所 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
大阪営業所 TEL 06(6543)3901 FAX 06(6543)3908
筑波営業所 TEL 029(854)9925 FAX 029(854)9935


日本チャールス・リバー株式会社

本社 〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 (東仲24新横浜ビルB-4F)

<http://www.crj.co.jp>

Charles River and The Jackson Laboratory Cooperate in International Supply of Mouse Research Models Since 2001

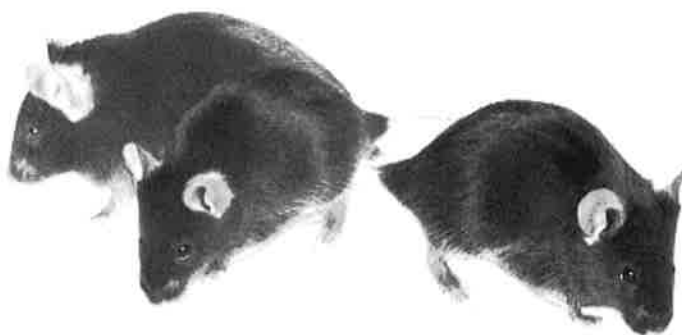
JAX[®] | MICE

Setting the Gold Standard for Genetic Purity™

C57BL/6J

国内生産のお知らせ

2003年4月より販売スタート



The
Jackson
Laboratory

600 Main Street, Bar Harbor, Maine 04609 USA
<http://www.jax.org>

Photograph: © Copyright 2002 The Jackson Laboratory. All rights reserved.
JAX[®] is a registered trademark of The Jackson Laboratory.

日本チャールス・リバー株式会社

〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 東伸24新横浜ビルB-4F
TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341

<http://www.crj.co.jp>

お問い合わせは

第一営業部 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
東京営業所 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
大阪営業所 TEL 06(6543)3901 FAX 06(6543)3908
筑波営業所 TEL 0298(54)9925 FAX 0298(54)9935

CRJ LETTERS Vol.16 No.1 この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成15年5月

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 東伸24新横浜ビルB-4階

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社 制作：株式会社 オービックO.A



日本チャールス・リバー株式会社

・弊社の英文社名は Charles River Japan, Inc. です

お問い合わせ、ご注文は下記にて承ります。

国内飼育動物	受注センター	☎045(474)9350	FAX 045(474)9351
輸入動物	開発営業部	☎045(474)9340	FAX 045(474)9341
受託サービス他	第二営業部	☎045(474)9336	FAX 045(474)9341

<http://www.crj.co.jp>