

度より、日本人の食事摂取基準(2005年版)が用いられる。本稿執筆時点ではまだ書籍として刊行されていないので、厚生労働省のホームページを参照されたい¹⁾。

本稿ではこの食事摂取基準のうち、骨に関連する事項のみを取り上げるが、策定の基礎となる基礎概念を含めて全面的に改定されたものである。食品に含まれる栄養素の量については、五訂日本食品標準成分表に記載されている²⁾。また本稿におけるビタミンDは、あくまで栄養素としてのビタミンDに限定し、ED-71を含む活性型ビタミンDについての議論は別項に譲る。

骨に必要な栄養素

栄養に関する事項は、WHOの中の「予防と治療－非薬物療法」「骨粗鬆症の成因－栄養因子」「骨粗鬆症の危険因子－栄養」の3箇所に記載されているが、それらをまとめて述べる。

WHOでは、骨格の成長や、加齢に伴う骨減少防止に必要な栄養素の中として、カルシウム・ビタミンD・タンパクをあげている。最近ビタミンKの血液凝固以外の作用が注目され、日本ではビタミンK₂が治療薬として使われているが、ビタミンKについては「ビタミンK不足が大腸骨頸部骨折と関連する可能性」という表現に留まっている。

カルシウム

食事性カルシウムの骨に対する作用を論じる際には、それが骨折抑制効果・骨量に及ぼす影響のいずれをみているのか、また骨量への影響の場合、若年者における peak bone mass 達成に及ぼす作用か、閉経後の骨量減少に対する影響か、などを勘案しておく必要がある。一般に、カルシウムの効果は、腰椎よりむしろ末梢骨で現れやすい。またカルシウム補充の効果は、特に最初の1年が顕著であるが、その後も軽度の増加効果は持

続する。

横断的研究・介入研究において、カルシウム摂取が多いことは、高い peak bone mass の達成に貢献することが分かっている。メタアナリシスの結果、閉経前女性では骨量に相関したと、Weltenらの文献が引用されている³⁾。

高齢者では、①乳製品摂取減少による摂取低下、②摂取低下に対する小腸の適合不全、③日照量低下と皮膚のビタミンD産生能低下、④腎尿管のカルシウム再吸収能低下、などの機構により、カルシウムバランスは負に傾きやすい。しかし骨量との関係に比べて、カルシウム摂取と骨折率の関連はそれほどはっきりしない。WHOでは骨折に対するカルシウムの予防効果が認められたという Cummings らのメタアナリシスを引用しているが⁴⁾、WHOには引用されていない最近のメタアナリシス(Xu)では、食事性カルシウムと大腿骨頸部骨折の関連は明らかではなかったとしている⁵⁾。

食品からのカルシウム摂取に関しては、乳製品からのカルシウムは、野菜由来のものに比べて吸収がよい。WHOに記載されているカルシウムの摂取基準は表1に示すとおりである。表2に、わが国の食事摂取基準(2005年版)をあげる¹⁾。

WHOでは、カルシウムによる骨以外の効果、大腸ガン減少・血圧低下・血清脂質低下に関係するという論文にも言及しているが、今後の研究を待つとされている。

ビタミンD

重症のビタミンD欠乏(deficiency)により、石灰化障害を主とするクル病・骨軟化症が起こる。これは欧米ではすでにまれなものになったが、中東やアジアでは今でも決して少なくない。ただし、より軽度のビタミンD不足(insufficiency)であっても、PTH(副甲状腺ホルモン)分泌亢進・骨の代謝亢進をもたらし、骨量減少をきたす。

表1 各国のカルシウム摂取基準 (WHO テクニカルレポート)

Recommended dietary calcium intakes

Recommending Body	Population	Age (years)	Intake (mg/day)
Institute of Medicine (USA) : Adequate intake for calcium (1997)		0 ~ 0.5	210
		0.5 ~ 1.0	270
		1 ~ 3	500
		4 ~ 8	800
		9 ~ 13	1,300
		14 ~ 18	1,300
		19 ~ 30	1,000
		31 ~ 50	1,000
		51 ~ 70	1,200
	> 70	1,200	
	Pregnant females	18	1,300
		19 ~ 50	1,000
	Lactating females	18	1,300
19 ~ 50		1,000	
European Community		6 ~ 11 months	400
		1 ~ 3 years	400
		4 ~ 6	450
		7 ~ 10	550
	Male adolescents	11 ~ 17	1,000
	Female adolescents	11 ~ 17	800
	Adults (both sexes)	PRI	700
		AR	550
		LTI	400
	Pregnant females		700
Lactating females		1,200	
National Institute of Health (USA) : optimal calcium intake (1994)	Infants	0 ~ 0.5	400
		0.5 ~ 1.0	600
	Children	1 ~ 5	800
		6 ~ 10	800 ~ 1,200
	Males	11 ~ 24	1,200 ~ 1,500
		25 ~ 65	1,000
		> 65	1,500
	Females	11 ~ 24	1,200 ~ 1,500
		25 ~ 50	1,000
		50 ~ 65	1,500
		> 65	1,500
	Females using estrogen	50 ~ 65	1,000
	Pregnant females		1,200
Lactating females		1,200	
Nordic nutrition recommendations (1996)	Infants	0 ~ 0.5	360
		0.5 ~ 1.0	540
	Children	1 ~ 3	600
		4 ~ 6	600
		7 ~ 10	700
	Males	11 ~ 20	900
		20 ~ 60	800
		> 60	800
	Females	11 ~ 20	900
		20 ~ 60	800
		> 60 ^{a)}	800
	Pregnant females		900
	Lactating females		1,200

PRI, Population reference intake (intake sufficient for practically all healthy people in a population) ; AR, average requirements ; LTI, lowest threshold limit (intake below which, based on according to criterion chosen) .

^{a)} Supplementation with 500 ~ 1,000 mg/day may delay bone loss.

表2 カルシウムに対する日本の食事摂取基準

日本人の食事の摂取基準 (2005年版) における、カルシウムに対する日本の食事摂取基準。
カルシウムの食事摂取基準 (mg/日)

性別 年齢	男性			女性		
	目安量	目標量	上限量 ²⁾	目安量	目標量	上限量 ²⁾
0～5(月) 母乳栄養児 人工乳栄養児	200	—	—	200	—	—
	300	—	—	300	—	—
6～11(月) 母乳栄養児 人工乳栄養児	250	—	—	250	—	—
	400	—	—	400	—	—
1～2(歳)	450	450 ³⁾	—	400	400	—
3～5(歳)	600	550	—	550	550 ³⁾	—
6～7(歳)	600	600	—	650	600	—
8～9(歳)	700 ⁴⁾	700	—	800	700	—
10～11(歳)	950	800	—	950	800	—
12～14(歳)	1,000	900	—	850	750	—
15～17(歳)	1,100	850	—	850	650	—
18～29(歳)	900	650	2,300	700	600 ⁴⁾	2,300
30～49(歳)	650	600 ⁴⁾	2,300	600 ⁴⁾	600 ⁴⁾	2,300
50～69(歳)	700	600	2,300	700	600	2,300
70以上(歳)	750	600	2,300	650	550	2,300
妊婦(付加量) ¹⁾				+0	—	—
授乳婦(付加量) ¹⁾				+0	—	—

¹⁾ 付加量は設けませんが、目安量をめざして摂取することが勧められる。

妊娠中毒症などの胎盤機能低下がある場合は積極的なカルシウム摂取が必要である。

²⁾ 上限量は十分な研究報告がないため、17歳以下では定めない。しかし、これは、多量摂取を勧めるものでも、多量摂取の安全性を保障するものでもない。

³⁾ 目安量と現在の摂取量の中央値とが接近しているため、目安量を採用した。

⁴⁾ 前後の年齢階級の値を考慮して、値の平滑化を行った。

(文献1より)

ビタミンDは、皮膚において紫外線の作用により生成されるか、魚を中心とした食品から供給される。皮膚における産生は、加齢により、またサンスクリーン使用により低下するほか、緯度・季節の影響も大きい。

血中ビタミンDの基準値の決定は難しい問題である。一つの方法は、ビタミンDを投与して、PTHが低下すれば不足、変わらなければ充足というもので、これによると、血中25(OH)Dが50

nmol/L (20 µg/L) が閾値であったとされている。

ビタミンD投与が骨折発生を減少させるかについては、いくつかの臨床試験があり、無効であったというものもあるが、有効というものもあり、安価で安全な治療法であるだけに期待を持たせる。高齢者においては、insufficiencyは決してまれではなく、大腿骨頸部骨折のリスクとなることが知られている。

高齢の入院患者に対して比較的少量のビタミン

表3 ビタミンDに対する日本の食事摂取基準

日本人の食事摂取基準(2005年版)における、ビタミンDの食事摂取基準。なお5 μ g = 200 IUである。
 ビタミンDの食事摂取基準(μ g/日)

性別 年齢	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量
0～5(月) ¹⁾	—	—	2.5(5)	25	—	—	2.5(5)	25
6～11(月) ¹⁾	—	—	4(5)	25	—	—	4(5)	25
1～2(歳)	—	—	3	25	—	—	3	25
3～5(歳)	—	—	3	25	—	—	3	25
6～7(歳)	—	—	3	30	—	—	3	30
8～9(歳)	—	—	4	30	—	—	4	30
10～11(歳)	—	—	4	40	—	—	4	40
12～14(歳)	—	—	4	50	—	—	4	50
15～17(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
18～29(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
30～49(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
50～69(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
70以上(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
妊婦(付加量)					—	—	+ 2.5	—
授乳婦(付加量)					—	—	+ 2.5	—

¹⁾適度な日照を受ける環境にある乳児の目安量。()内は、日照を受ける機会が少ない乳児の目安量。

(文献1より)

Dを投与した報告において、非椎体骨折を抑制したと報告されている。また最近、ビタミンDが筋力にも関係することが知られており、ビタミン不足の是正により、転倒のリスクを軽減する可能性も考えられる⁹⁾。ビタミンDに関する話題には地域差が大きいのは当然であり、特に日照量・魚摂取の有無が大きく影響する。従ってこの点については、WHOの記述を鵜呑みにはできないが、最近岡野らによって調査が行われ、やはり日本人でもビタミンD不足の頻度は高いことが示されている。表3に、日本におけるビタミンDの食事摂取基準(2005)をあげる¹⁾。

タンパク

アフリカやアジアでは低栄養は重要な問題であり、特にタンパクの摂取不足は、peak bone massに大きく関わり、当然その後の骨粗鬆症にも影響する。これらの地域以外でも、高齢者では低栄養の頻度は高く、大腿骨頸部骨折と関係する。このことは加齢そのものによるのではない。筋力低下により、転倒のリスクが増える。

タンパク摂取低下が骨に悪影響を及ぼす理由のひとつにIGF-I (insulin like growth factor-1)が挙げられている。IGF-Iは、骨格の成長に欠かせないだけでなく、成人においても骨に対して同

化的に作用する。低タンパクの改善は、骨密度増加だけではなく、筋肉量の改善により転倒のリスクを軽減させることによっても、骨折減少に貢献する。

■ ビタミンK

大腿骨頸部骨折患者における、血漿ビタミンK濃度低下が報告されている。以前はビタミンKの唯一の作用は、血液凝固因子の活性化であると考えられていたが、骨の基質タンパクであるオステオカルシンの γ -carboxylationにも不可欠であり、carboxylationを受けていない undercarboxylated osteocalcin の血中濃度が大腿骨頸部骨折の危険因子であることが報告されている。しかしこれが本当にビタミンKの欠乏によるものか、低栄養全般を表しているものかについては、検討が必要である。

■ マグネシウムおよび他の微量元素・ビタミン

マグネシウムは、PTHの産生にも作用にも必要であることは知られているが、成人の骨におけるマグネシウムの特異的な役割は未解明である。

その他のビタミン・微量元素の中で、アルミニウム・ホウ素・銅・フッ素・マンガン・ケイ素・亜鉛・B₆・B₁₂・Cが骨代謝に関わるという報告があるが、まだまだ今後の研究に待つ段階である。

リンの過剰摂取は、食品への添加、リンを多く含む炭酸飲料の摂取増加などの理由により、増加しており、その結果PTH分泌が増加するがWHOでは、現時点ではこの点のヒトでの確証はないとしている。

■ WHOレポートに対する補足

WHOには述べられていないが、骨粗鬆症と栄養をめぐる最近の話題をあげておく。

1. ビタミンAの過剰摂取

ビタミンA摂取の多い群で骨折頻度の高いことが報告された⁷⁾。

2. ホモシステイン

血中ホモシステイン濃度高値は、動脈硬化の危険因子として有名であるが、最近血中ホモシステイン濃度の高い群では、骨折発生のリスクが高いことが報告された⁸⁾。ホモシステインはB群ビタミン(B₆・B₉・葉酸)欠乏にて増加するので、この現象がホモシステインの直接的作用か、これらビタミン欠乏の効果を表すものかについては、今後の検討を要する。

3. ストロンチウム

最近 strontium ranelate が骨折を著明に抑制することが示されている⁹⁾。これが栄養素としての効果を表すのかどうかは不明であるが、すでにヨーロッパでは治療薬として市販され、日本でも臨床治験中である。

■ おわりに

骨に必要な栄養素に関しては、従来はカルシウム・ビタミンDに関する話題がほとんどであったが、ビタミンKの意義や、さらには水溶性ビタミンの役割・カルシウム以外のミネラルの必要性などを示す報告が最近なされている。またビタミンに関しては、古典的な欠乏症を起こすほど重症の deficiency (欠乏)ではなく、より軽度の insufficiency (不足)であっても、疾患の原因となり、insufficiency の頻度は少なくない。WHOでは明確なエビデンスのある事項を述べるという慎重な姿勢で記述されているが、今後「骨と栄養」に関しては、より広い視野が求められるであろう。

文 献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1122-2.html>
- 2) 科学技術庁資源調査室編：五訂日本食品標準成分表

- (大蔵省印刷局) 2000.
- 3) Welten DC, Kemper HCG, Bertheke GB, et al : A meta-analysis of the effects of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 125 : 2802-2813, 1995.
 - 4) Cummings SR, Nevitt MC : Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 12 : 1321-1329, 1997.
 - 5) Xu L, McElduff P, D'Este C, et al : Does dietary calcium have a protective effect on bone fracture in women ? *Br J Nutr* 91 : 625-634, 2004.
 - 6) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of vitamin D on falls – a meta-analysis. *JAMA* 291 : 1999-2006, 2004.
 - 7) Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, et al : Serum retinol levels and the risk of fracture. *New Engl J Med* 348 : 287-294, 2003.
 - 8) van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, et al : Homocystein levels and the risk of osteoporotic fracture. *New Engl J Med* 350 : 2033-2041, 2004.
 - 9) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al : The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 350 (5) : 459-468, 2004.

ビタミンEと免疫

はじめに

ビタミンE, α -トコフェロール, は細胞膜に局在する強力な抗酸化物質であり, 遊離ラジカルによる多価不飽和脂肪酸(PUFA)の過酸化を防ぐことが知られている。遊離ラジカルにより細胞膜が損傷されると, 細胞膜と関連した細胞機能に変化が起こり, ひどい場合には細胞の破壊にもつながる。免疫細胞では α -トコフェロール含量が他の細胞よりも高く, このことからビタミンEが正常な免疫能を保持する上で重要な栄養素であることがわかる。また, 日本では21世紀前半には人口の1/4が65歳以上の高齢者となることが予測されており, これに伴う生活習慣病, いわゆる成人病や肺炎, 結核等の感染症の増加が懸念されている。これら疾患の原因として高齢者における細胞性免疫能の低下が注目されており, 高齢者の低下した細胞性免疫能の改善を図る研究が実施されてきた。Meydaniらや筆者らは高ビタミンE摂取により高齢者や老齡ラットの低下した細胞性免疫能が改善されることを見出し, 報告している^{1, 2)}。これらの所見は, 高齢者では血中ならびに免疫組織におけるビタミンEレベルが減少しており, その結果としてビタミンEの抗酸化作用や免疫賦活作用が十分望めない状態にあることを示唆している。そこで, 本稿では「ビタミンEと免疫」に関して, ① ビタミンE欠乏および補足と免疫能と題して現在までのこの分野での研究成果を要約し, その後に② 加齢に伴う細胞性免疫能低下とビタ

表1 ビタミンE 欠乏と免疫能

免疫能	変化	研究対象
T細胞幼若化能	低下	ヒト, マウス, ラット, ブタ, イヌ
IL-2 産生	低下	ヒト, ラット
B細胞幼若化能	低下	マウス, ラット
NK 活性	低下	マウス, ラット
PFC *	低下	マウス
抗体価	低下	マウス, ニフトリ
貪食能 (マクロファージ)	低下	ラット
	上昇	ラット
貪食能 (好中球)	低下	ヒト, ラット
化学走化性 (好中球)	低下	ヒト, ラット

* PFC : プラック形成細胞。抗体産生細胞のこと。

ミンEと題して、高齢者におけるビタミンE補足効果について述べる。さらに、最近の「ビタミンEと免疫」に関するトピックスとして、③胸腺未熟T細胞の分化とビタミンE、④エイズとビタミンE、⑤アレルギーとビタミンE、ならびに⑥ビタミンE同族体の免疫賦活作用について述べてみたい。

1. ビタミンE 欠乏および補足と免疫能

(1) ビタミンE 欠乏と免疫能

表1に要約したごとく、ほとんどの研究がビタミンE欠乏時には体液性および細胞性免疫能の低下することを見出し、報告している。これらビタミンE欠乏に伴う免疫能低下は、遊離ラジカル産生の増加による細胞膜での過酸化亢進と関連することが指摘されている。実際、ビタミンE欠乏動物から採取されたマクロファージや好中球が酸素消費能や過酸化水素遊離が高いことや、それら細胞膜では脂質過酸化が亢進していることが見出されている。しかし、一方ではビタミンE欠乏時にマクロファージ貪食能が亢進することが見出されている。4週齢から4カ月間ビタミンEを含まない食餌を与えたラット肺胞マクロファージ(AM)のFc受容体を介した特異的貪食能は、対照に比べ約2倍高値

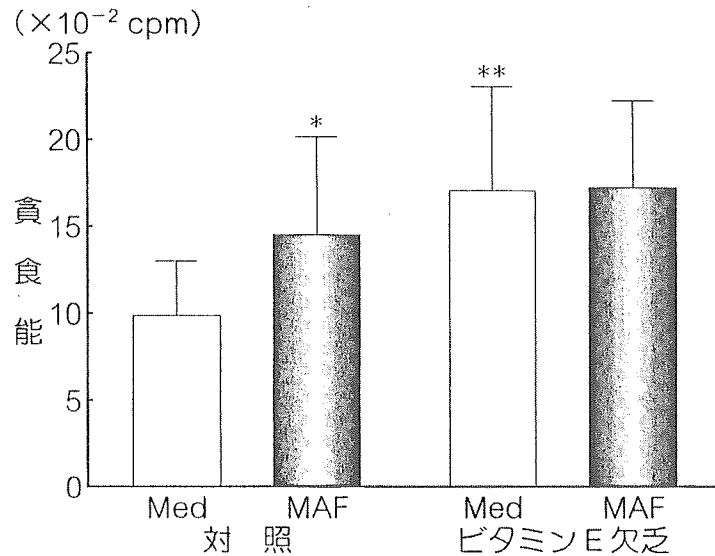


図1 ラット肺胞マクロファージ (AM) 貪食能に対する
ビタミンE 欠乏食投与の影響

F344 ラット, 雄, 4 週齢を対照食 (50 mg VE/kg) およびビタミンE を全く含まないビタミンE 欠乏食にて4 カ月間飼育後, ネンブータル麻酔下で屠殺し, 生食による気管支肺胞洗浄により AM を採取した。マイクロプレート内で ⁵¹Cr 標識オプソニン化ヒツジ赤血球と混合培養することにより AM 貪食能を測定した。一部の AM は Con A (concanavalin A) 刺激した脾臓細胞から調整されたマクロファージ活性化因子 (MAF) あるいは培地 (Med) と *in vitro*, 4 時間培養後同様にそれら貪食能が測定された。

* P < 0.05 (vs 対照 Med), ** P < 0.01 (vs 対照 Med)

(Moriguchi S et al, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 35, 419-430, 1989)

であった³⁾(図1)。さらに, Tリンパ球を Con A と *in vitro* 48 時間培養した上清より調整されたマクロファージ活性化因子(MAF)を用いて AM を活性化したところ, 対照ラットの AM 貪食能は有意な亢進を示すのに対し, ビタミンE 欠乏ラットの AM 貪食能にはほとんど変化はみられなかった。ビタミンE 欠乏時にみられた AM 貪食能の亢進は, 表1に示す他の研究成果を考慮しても, MAF 等の活性化Tリンパ球から分泌されるサイトカインを介して誘導されたとは考えがたい。Sharp と Colston⁴⁾ は胸腺が先天的に欠損し, その結果とし

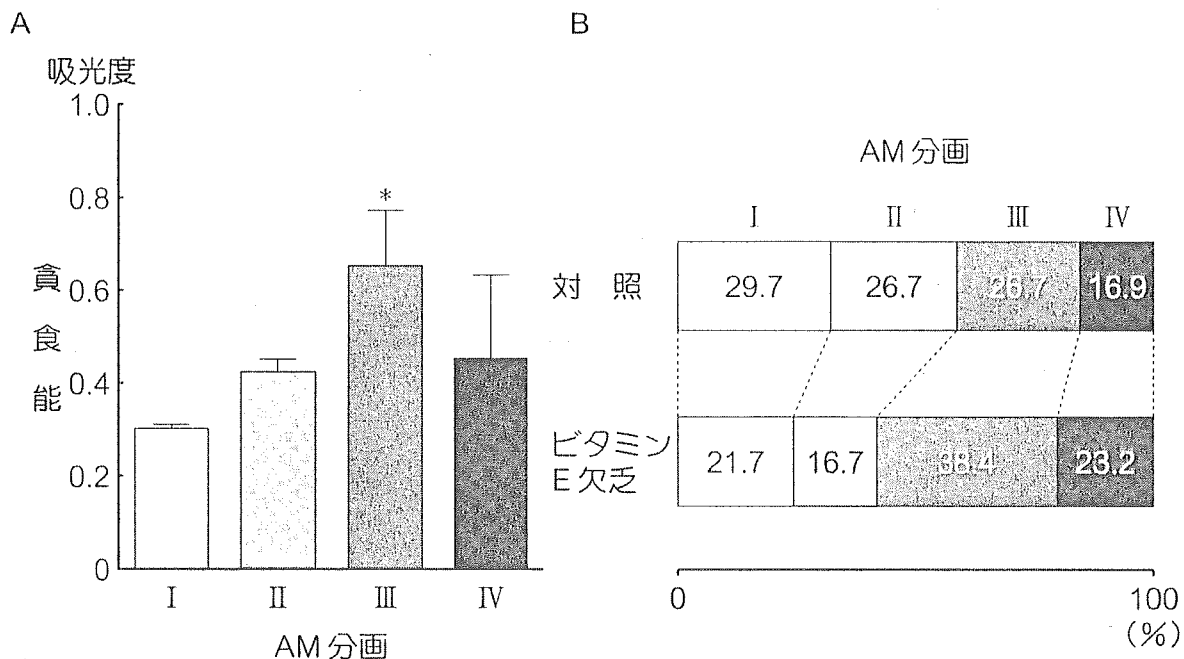


図2 分画AMの貪食能と分画AMの割合に対するビタミンE欠乏食投与の影響

AMはPercollの不連続密度勾配遠心により、密度の低いものから順にI～IVの分画に分離され、オプソニン化羊赤血球に対する貪食能を測定した(A)。また、ビタミンE欠乏食および対照食にて飼育したラット肺から気管支肺胞洗浄によりAMを採取し、上述の方法でAMをI～IVの分画に分類し、各分画のAMの割合(%)を求めた(B)。

* P < 0.05 (vs 他の分画)

てT細胞を介した細胞性免疫の著しい低下を示すヌードマウスにおいて、マクロファージ機能が亢進していることを見出している。このことから、TおよびB細胞機能の低下をみるビタミンE欠乏時には、それら免疫細胞機能の低下を補うためにマクロファージ機能が非特異的に高い状態にあると考えられる。筆者らはさらにAMをPercollの不連続密度勾配遠心法を用いて、密度の異なる、すなわち分化・成熟の異なる4つの分画(I～IV)にAMを分けて検討している。分画IVが最も密度が高く、未熟なAMであり、分画Iが最も密度が低く、成熟したAMである。図2Aに示すごとく、貪食能は分画IIIのAMが最も高く、分画IのAMが最も低い。ビタミンE欠乏時にはAM数の著しい減少を認めるが、その程度は図2Bに示すごとく、分化・成熟の進んだ分画IおよびIIのAM数の減少が顕著である。つまり、ビタミンE欠乏時にみられるAM

表2 ビタミンE補足と免疫能

免疫能	変化	研究対象
T細胞幼若化能	上昇 変化なし	ヒト, マウス, ラット, ブタ, ヒト
IL-2産生	上昇	ヒト, マウス, ラット
ヘルパーT細胞活性	上昇	マウス
B細胞幼若化能	上昇	マウス, ラット
NK活性	上昇	マウス, ラット
PFC	上昇	マウス, ラット
抗体価	上昇	マウス, ラット, ヒツジ
血清抗体濃度	変化なし	ヒト
貪食能(マクロファージ)	上昇	ラット
貪食能(好中球)	上昇	ヒト
遅延型過敏反応(DTH)	上昇 変化なし	ヒト ヒト

貪食能の亢進は、AM機能の亢進というよりはむしろAMの質的変化、つまり比較的分化・成熟の進んだAMの減少と、それに伴う高い貪食能を有する分画ⅢのAMの相対的増加によることがわかる。このようなAMの質的変化は受動喫煙時の肺においてもみられ、肺胞内のマクロファージが非特異的に活性化された状態にあることが知られており、高ビタミンE摂取によりこの不必要な活性化状態が沈静化されることが見出されている。

(2) ビタミンE補足と免疫能

ビタミンE欠乏とは反対に、ビタミンE補足により、多くの免疫機能の亢進することが報告されている(表2)。その機序として、ビタミンEによる免疫細胞膜での自動過酸化の防止が考えられており、実際、ビタミンE補足によりアラキドン酸からのプロスタグランジンE₂(PGE₂)産生や、好中球からのH₂O₂産生が著明に抑制されることが見出されている。細胞性免疫の中でもマクロファージ機能に対するビタミンE補足の影響についての研究はこれまで比較的少なく、特に肺胞マクロファージ(AM)機能に対する影響について検討した研究は非常に少ない。AMは血中の単球が体内の各組織で分化・成熟したマクロ

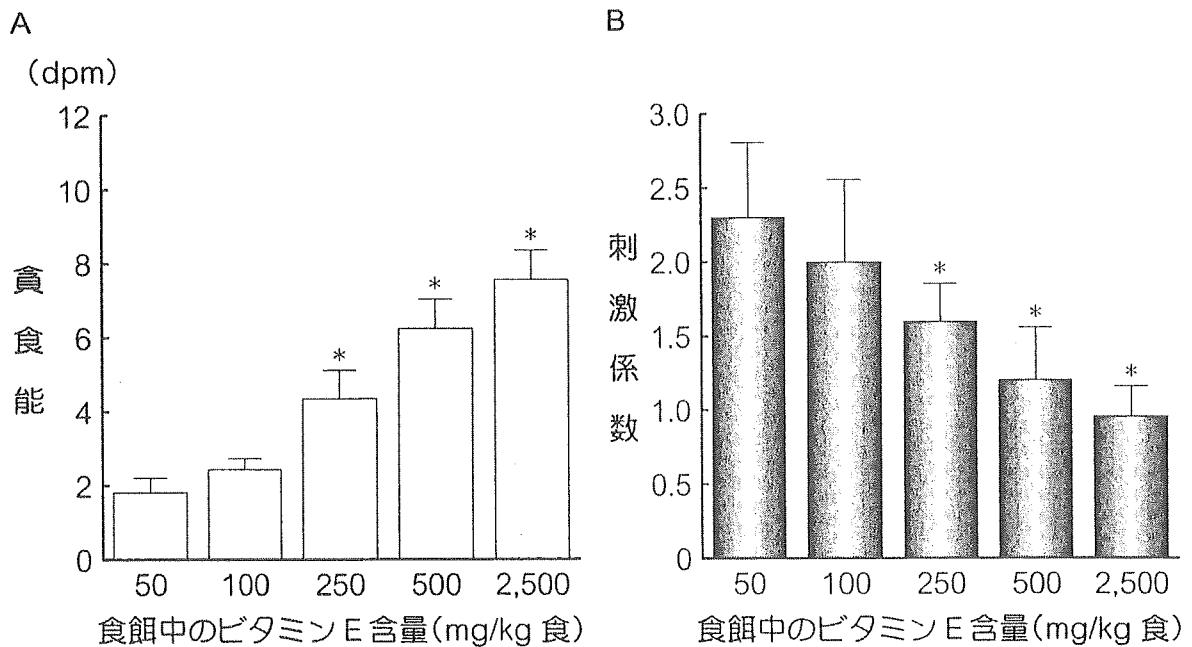


図3 ビタミンE含量の異なる高ビタミンE食で飼育したラット肺胞マクロファージ (AM) の貪食能 (A) と、マクロファージ活性化因子 (MAF) に対する反応性 (B)

対照の2~50倍のビタミンEを含む食餌にて飼育したラットから気管支肺胞洗浄によりAMを採取し、オプソニン化ヒツジ赤血球に対する貪食能を測定した (A)。また、採取したAMの一部はMAFあるいは培地と4時間、*in vitro* 培養した後、同様にそれらの貪食能を測定した (B)。

* $P < 0.05$ (vs 50 mg ビタミンE /kg 含む群-対照)

(Moriguchi S et al, J. Nutr., 120, 1096-1102, 1990)

フェージの中でも、外界と最も接する場である肺に局在するマクロファージであり、それ故、生体を細菌・ウイルス等の感染から防御する上でも重要な働きをしている細胞である。ビタミンEがこのAM貪食能を有意に亢進することが知られている。その作用は食餌中のビタミンE含量に依存しており、対照 (50 mg VE/kg) の10倍量のビタミンEを含む食餌を与えたラットAMでは、対照に比べ約3倍高い貪食活性を示した (図3 A)。さらに、これらAMをマクロファージ活性化因子(MAF)を用いて *in vitro* で活性化したところ、対照のAM貪食能は2倍を越える上昇を示したのに対し、ビタミンE補足食群では食餌中のビタミンE含量の増加に伴いその程度が逆に低下することを認めた (図3 B)。これら結果は、ビタミンE補足食群のAMがすでにMAF等により活性

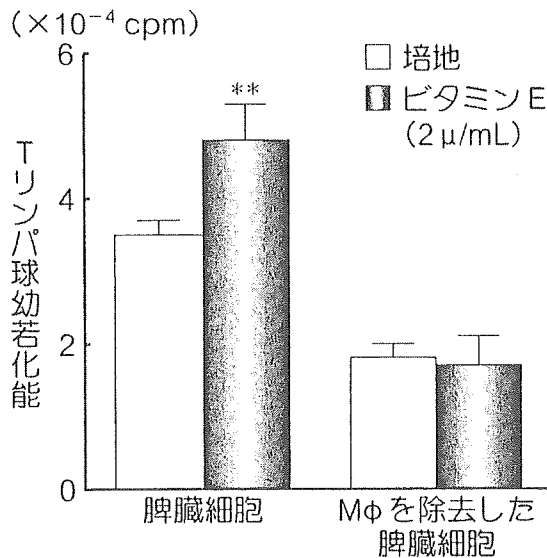


図4 脾臓Tリンパ球幼若化能に対するビタミンE添加(*in vitro*)およびマクロファージ除去の影響

脾臓細胞あるいはマクロファージを除去した脾臓細胞を2 μ g/mLのビタミンEあるいは培地とCon A (5 μ g/mL)と共存下で72時間培養することにより、脾臓Tリンパ球幼若化能を測定した。

** P < 0.01 (vs 培地)

(Oonishi K et al, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 41, 445-453, 1995)

化されていることを示唆するものであり、実際、これらラット肺洗浄液中にAM 貪食能を亢進する物質の存在が見出されている。また、ラット脾臓細胞を用いてビタミンEによるT細胞幼若化能の亢進メカニズムを*in vitro*で検討したところ、図4に示すごとく、ビタミンE (2 μ g/mL)との培養により脾臓細胞のCon A刺激による幼若化能は有意な亢進を示したのに対し、脾臓細胞からマクロファージを除去した場合にはビタミンEによる免疫賦活作用は消失し、T細胞幼若化能そのものも全脾臓細胞を用いたものより低値であった。この結果は、Con A刺激に伴うT細胞幼若化反応において、マクロファージが重要な役割を担っていること、さらにビタミンEによるT細胞幼若化能の亢進が、マクロファージを介して誘導された可能性を示唆するものである。図5にその作用機序をいくつかのサイトカインと関連づけて要約した。NK細胞もまた、活性化されたT細胞から分泌されるIL-2やインターフェロン- γ (IFN- γ)を介して、ビタミンEにより活性化されることが知られている。

2. 加齢に伴う細胞性免疫能低下とビタミンE

(1) 実験動物における研究

ラット等の実験動物においても、加齢による影響を検討する場合には約2年

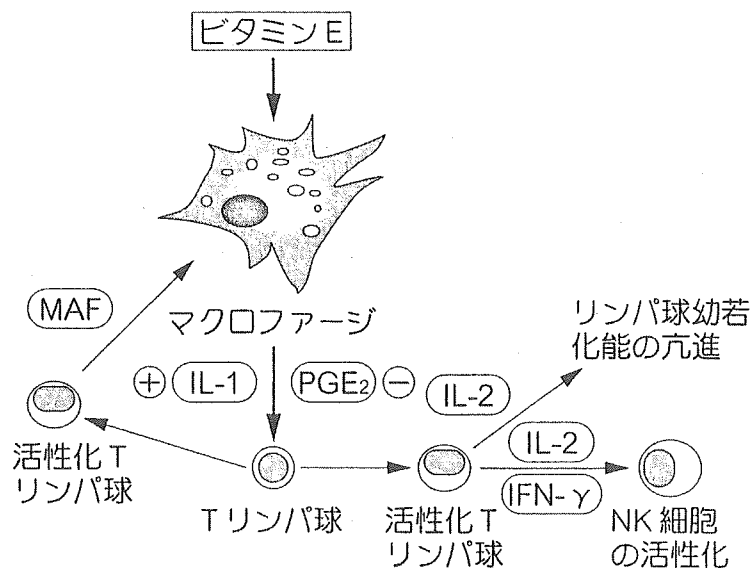


図5 ビタミンEによるマクロファージを介したTリンパ球およびNK細胞活性化の機序

ビタミンEにより活性化されたマクロファージはIL-1産生を亢進し、PGE₂産生を抑制することにより、Tリンパ球を活性化する。さらに、活性化されたTリンパ球はIL-2やIFN-γを分泌することにより、リンパ球幼若化能を亢進したり、NK細胞を活性化する。また、活性化Tリンパ球はMAFを分泌してマクロファージをさらに活性化する。

(Moriguchi S, Muraga M, Vitamin E and Immunity, In Vitamins and Hormones, ed. by Litwack G, Academic Press, New York, pp.305-336, 2000)

の歳月を要する。老化促進マウス (SAM) の開発は医学の種々の分野での老化研究に対して大きな進歩をもたらしたが、免疫学の分野においても6カ月齢頃からT細胞機能の著明な低下を示す一方、マクロファージ機能は高まっており、ヒトにおける加齢変化と類似することが知られている。しかし、ビタミンE栄養状態は6カ月齢以降においても十分保持されており、食餌としてのビタミンE補足効果も乏しいことが見出されている。それに対し、ヒトの本態性高血圧症のモデル動物として開発された自然高血圧易発症ラット (SHR) が、免疫学的には老化モデルとなりうることを、北海道大学医学部附属癌研究所の武市らが見出し、報告している。実際、SHRではSAMよりも3カ月早い3カ月齢

頃からT細胞機能の著しい低下を認めるとともに、血中ならびに胸腺、脾臓等の免疫組織中のビタミンEレベルも、対照のWKYに比べ約1/2まで低下していることがBendichらや筆者らによって見出されている。このSHRに若齢時から高ビタミンE食投与を行うことにより、3カ月齢時にみられる胸腺T細胞幼若化能の著しい低下が防止されることや、対照のWKYでは40週齢時には胸腺T細胞機能の著しい低下を認めるのに対し、高ビタミンE食群では若齢時とほぼ同等の機能が保持されていることが見出されている(図6)。この機序とし

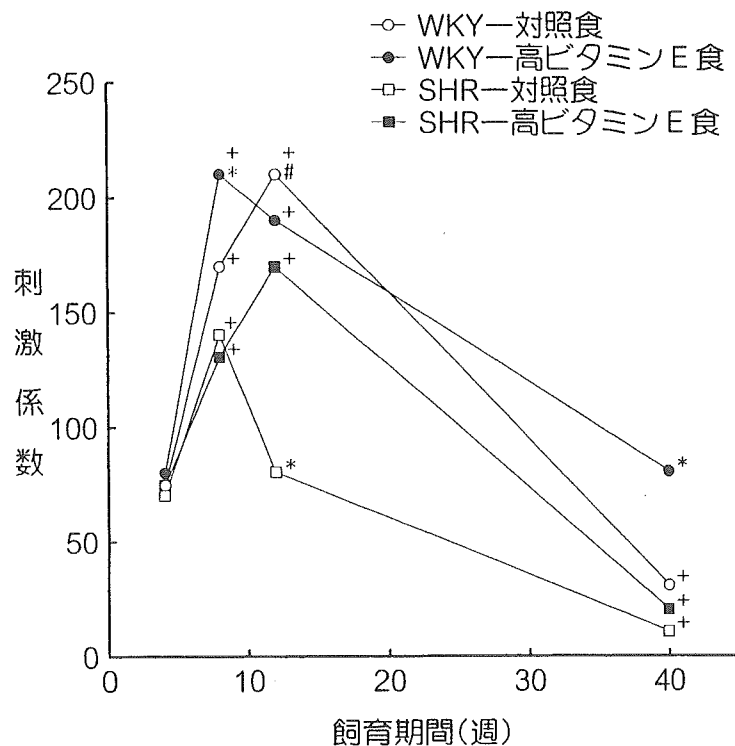


図6 老化モデルの自然高血圧易発症ラット(SHR)胸腺細胞の, Con A 刺激に伴うTリンパ球幼若化能の加齢変化に対する高ビタミンE食摂取の影響

4週齢のSHRおよびその対照のWKYラットを対照食あるいは高ビタミンE食にて4~36週間飼育後、ネンブタール麻酔下で屠殺し、胸腺を摘出、胸腺細胞を単離した。単離した胸腺細胞をCon A(5 μ g/mL)と*in vitro*, 72時間培養することによりその幼若化能を測定した。

* $P < 0.05$ (vs 4週齢のSHRあるいはWKY胸腺細胞の幼若化能), * $P < 0.05$ (vs 同週齢の対照食飼育WKYの胸腺細胞幼若化能), # $P < 0.05$ (vs 同週齢の対照食飼育SHRの胸腺細胞幼若化能)

(Moriguchi S et al, Nutr. Res., 15, 401-414, 2000)

て、胸腺での未熟T細胞の分化・成熟に対するビタミンEの亢進作用が考えられるが、この点については次項において述べることとする。

(2) ヒトにおける研究

米国タフツ大学の Meydani らが精力的にヒトを対象として加齢に伴う細胞性免疫能低下に対するビタミンEの改善効果について検討しており、ビタミンEが高齢者の感染症等を防止する上で有力な栄養素であると述べている。さらに、Meydani らはその機序についても検討しており、マクロファージから分泌され、T細胞機能等に対して抑制的に働くプロスタグランディン E₂ (PGE₂) 産生が高齢者では亢進しており、それをビタミンEが抑制することにより、低下したT細胞機能等が改善されると考察している。筆者らは、1998年度のノーベル医学生理学賞の対象となった血管弛緩因子、一酸化窒素(NO)に着目して、疫学的に高齢者の低下した細胞性免疫能に対するビタミンEの作用について検討している。NOは生体内でアルギニンを基質として構成型NO合成酵素(cNOS)、あるいは誘導型NO合成酵素(iNOS)によって生成される。一般に、前者は血管内皮細胞や神経細胞においてみられ、後者は活性化マクロファージにおいてみられるNO生成系である。最近、このNOが血管の弛緩だけでなく生体内で種々の生理作用を有することが明らかになってきた。中でも、ビタミンEとの関連では、NOそのものが遊離ラジカルであることや、シクロオキシゲナーゼ(COX)の活性化を介して免疫抑制作用を有するPGE₂の産生を高めることが知られている。ビタミンEはそれら作用を抑制することから、直接ならびに間接的にも免疫系に対して影響を持つことがわかる(図7)。高齢者では動脈硬化の進展に伴い、血中NO濃度は若者に比べ高値であることが知られている。筆者らは全国で高齢化率第1位の山口県大島郡東和町在住の65歳以上の高齢者を対象として、血中NO濃度と末梢血T細胞幼若化能、ならびに血中NO濃度とビタミンE濃度との関連について疫学調査を実施し、興味ある結果を得ている。血液生化学検査により特に免疫系に対して問題となる疾病を持たない65歳以上の高齢者について、Con Aに対する末梢血Tリンパ球の幼若化能と血漿NO濃度との間に有意な負の相関を、また、超低比重リポタンパク質(VLDL)

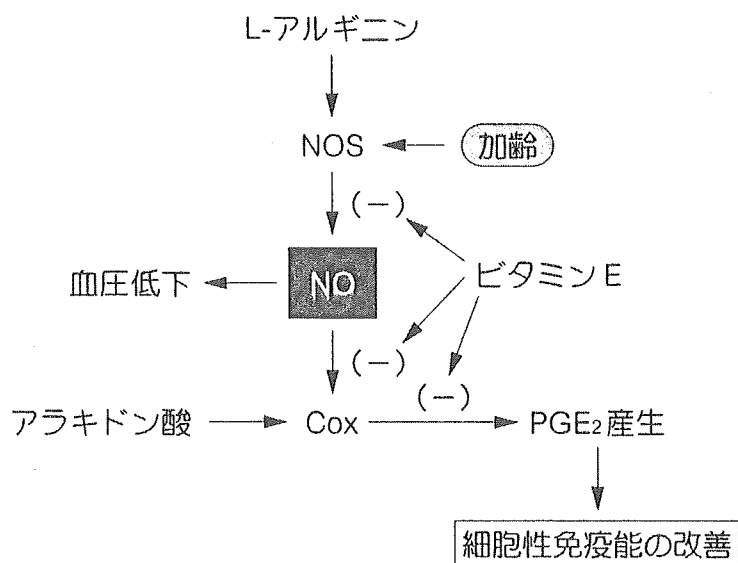


図7 加齢に伴う細胞性免疫能低下に対するビタミンEの改善効果発現メカニズム

ビタミンEはNOS活性を抑制することによりNO産生を低下させ、その結果、NOによるCox活性亢進を妨げ、PGE₂産生を抑制する。

当たりの血漿ビタミンE濃度と末梢血Tリンパ球幼若化能との間に有意な正の相関のあることを認めている⁵⁾(図8A, 8B)。さらに、血漿NO濃度とVLDL当たりの血漿ビタミンE濃度との間に有意な負の相関を認めている(図8C)。以上の結果は、高齢者における末梢血T細胞機能が血中NO濃度とよく呼応していること、また、血中ビタミンEレベルが高いとNO産生を抑制し、その結果としてT細胞機能を高い状態に保持できる可能性を示唆していることから、高齢者の細胞性免疫能低下を防止する上でも十分なビタミンE摂取が大切であるといえる。

3. 胸腺未熟T細胞の分化・成熟とビタミンE

免疫学的に老化モデルと考えられ、血清をはじめ胸腺、脾臓などのビタミンE含量が著しい低下を示すSHRの胸腺を用いた研究結果から、筆者らはビタミンEが胸腺での未熟T細胞の分化・成熟にとって重要な栄養素であると想定し、以下の実験を行った。4週齢の雄性F344ラットをビタミンEを全く含まな

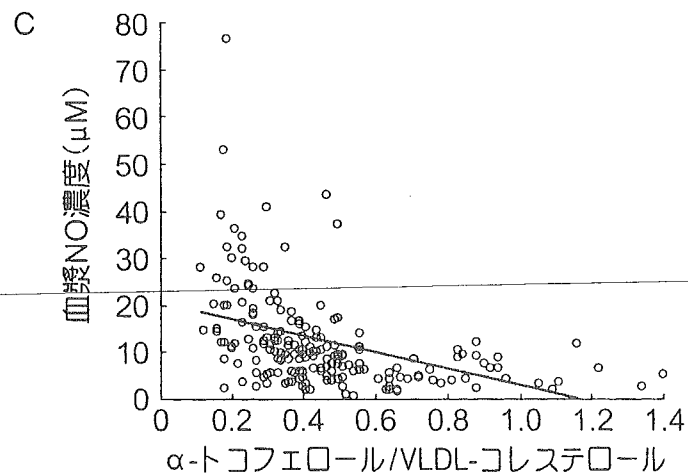
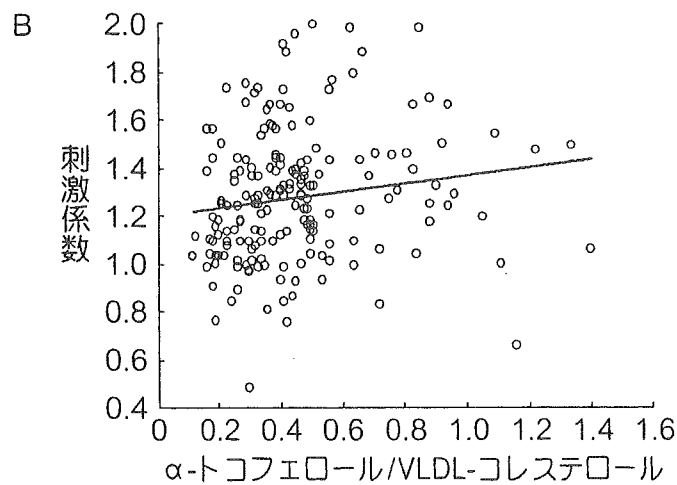
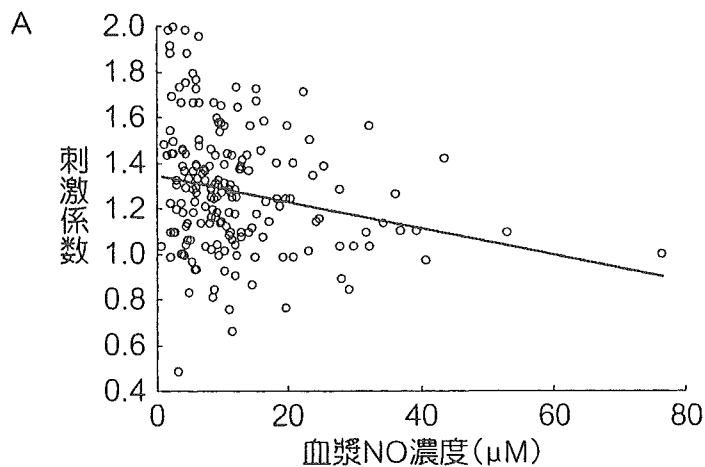


図8 高齢者における血漿一酸化窒素(NO)濃度と末梢血Tリンパ球幼若化能との相関(A), 血漿VLDL-コレステロール当たりの α -トコフェロール濃度と末梢血Tリンパ球幼若化能(B), および血漿一酸化窒素(NO)濃度との相関(C)

血漿NO濃度が高くなると末梢血Tリンパ球幼若化能は低下(A)し, また血漿VLDL-コレステロール当たりの α -トコフェロール濃度が高くなるほど末梢血Tリンパ球幼若化能は高く(B)なる。これらの結果は, α -トコフェロールがNO産生を抑制することと関連(C)する。(渡邊陽子ほか, 必須アミノ酸研究, 158, 39-44, 2000)

いビタミンE欠乏食, 対照食 (50 VE/kg) および高ビタミンE食 (500 mg VE/kg) にて7週間飼育後, 胸腺中のT細胞サブセットの変化について検討した。その結果, 図9に示すごとく, 対照群に比べビタミンE欠乏群の胸腺では

CD4⁺CD8⁻T細胞の割合が有意に低下するが、一方、高ビタミンE食群の胸腺では逆にCD4⁺CD8⁻T細胞の割合が有意に上昇した。また、CD4⁻CD8⁺T細胞の割合はビタミンE栄養状態の差による影響は少ないものの、高ビタミンE食群において有意な上昇を認めた⁶⁾。この機序として、胸腺における未熟T細胞の分化・成熟課程の各段階に対するビタミンEの影響が*in vivo*および*in vitro*実験系を用いて検討されている。その結果、高ビタミンE摂取により胸腺皮質上皮細胞(TEC)によるポジティブセレクションが有意に亢進されることが見出されており、その機序として、接着分子ICAM-1を介した未熟T細胞とTECとの結合能の上昇が示唆されている⁷⁾。さらに、これらの結果を応用して、X線照射に伴う胸腺細胞機能低下に対する高ビタミンE摂取の影響についても検討されており、高ビタミンE摂取群によりX線照射後の低下した胸腺T細胞機能の回復がより早く誘導されることが見出されている⁸⁾。

4. AIDS (エイズ) とビタミンE

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染による後天性免疫不全症(AIDS)は1980年代半ば頃から世界的に蔓延し、根治的治療手段のない疾患として知られており、現在、HIVの細胞内での増殖を抑制する薬剤投与が最善の治療手段として実施されている。HIVは、免疫細胞の中でもCD4⁺CD8⁻T細胞、いわゆるヘルパーT(Th)細胞内に入り、増殖することから、結果的にはHIVの進展に伴いTh細胞数の著明な減少をまねくことが知られている。このことは、免疫系において重要な役割を担っているTh細胞機能の低下を誘導し、細胞性免疫能を中心とする免疫系の著しい破綻をまねくこととなる。その結果生じた免疫不全症により、日和見感染によるカリニ肺炎やカポジ肉腫を発生することとなる。このHIVの細胞内での増殖には、腫瘍壊死因子(TNF- α)を介した活性酸素による転写因子NF- κ Bの発現亢進の関与することが知られており、AIDSに対する抗酸化物質、ビタミンEの摂取効果が期待される。実際、多くのHIV陽性者が病態の進展防止を図る1つの手段として、ビタミンE、Cおよび β -カロテン等の抗酸化ビタミンの服用を積極的に行っている。動物実験ではエイズ

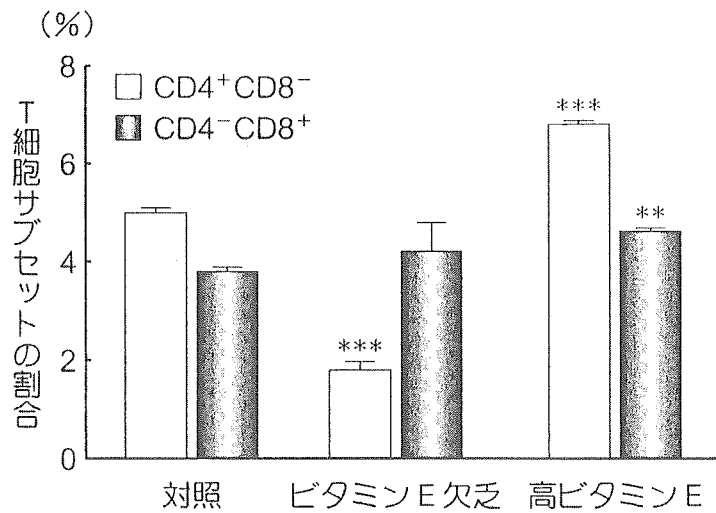


図9 ラット胸腺T細胞サブセットの割合に対するビタミンE欠乏食および高ビタミンE食投与の影響

4週齢からビタミンE欠乏食，高ビタミンEあるいは対照食にて7週間飼育後，ラットをネンブタール麻酔下で屠殺し，胸腺を摘出，胸腺細胞を単離した。単離した胸腺細胞はモノクローナル抗体にて染色後，フローサイトメーターによりT細胞サブセット率を測定した。

** P < 0.01, *** P < 0.001 (vs 対照食群のT細胞サブセット率)

(Moriguchi S et al, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 39, 451-463, 1993)

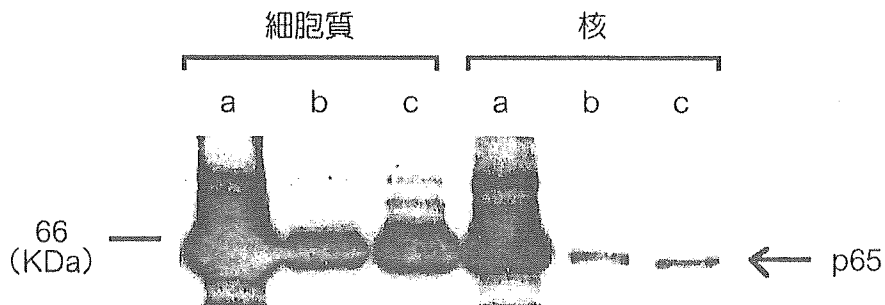


図10 エイズウイルス感染マウスのTリンパ球におけるNF-κBの発現に対する高ビタミンE食投与の影響

a ; 対照食, b ; エイズウイルス感染前高ビタミンE食投与, c ; エイズウイルス感染後高ビタミンE食投与を示す。

(Hamada M et al, Nutr. Res., 20, 1163-1171, 2000)