

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, ニワトリ
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

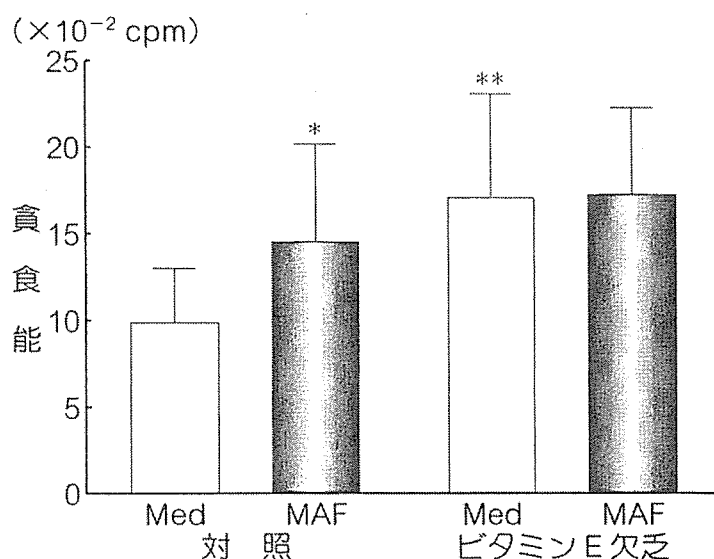


図1 ラット肺胞マクロファージ (AM) 貪食能に対する
ビタミンE欠乏食投与の影響

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, ネンブタール麻酔下で屠殺し, 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

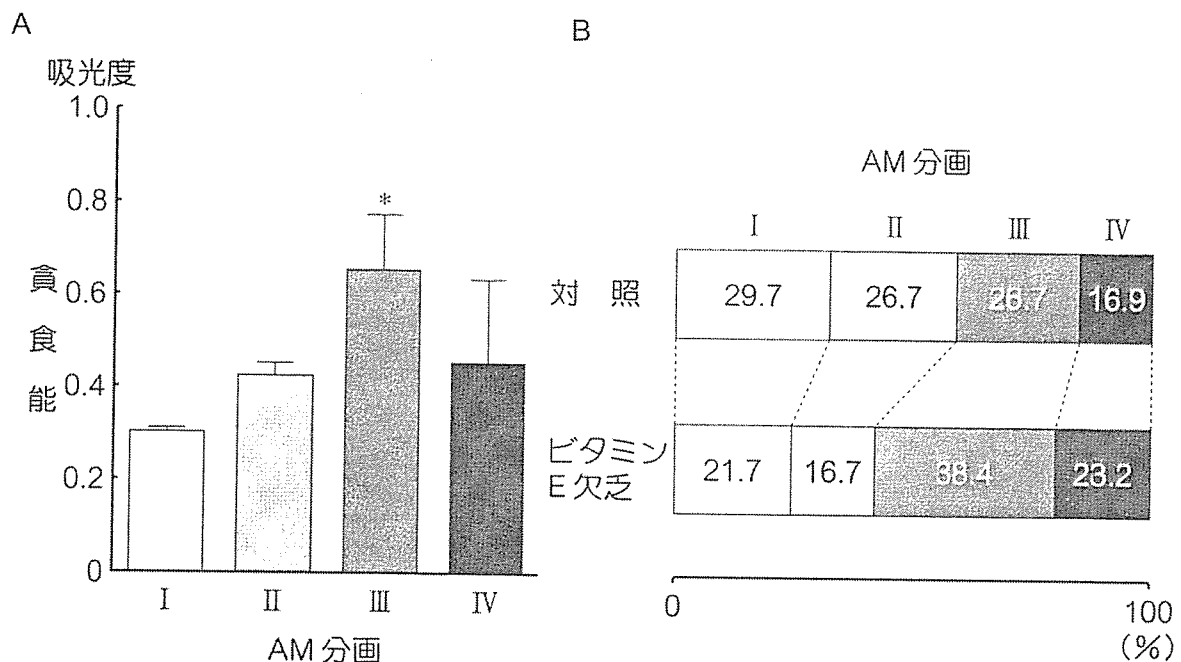


図2 分画AMの貪食能と分画AMの割合に対するビタミンE欠乏食投与の影響

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

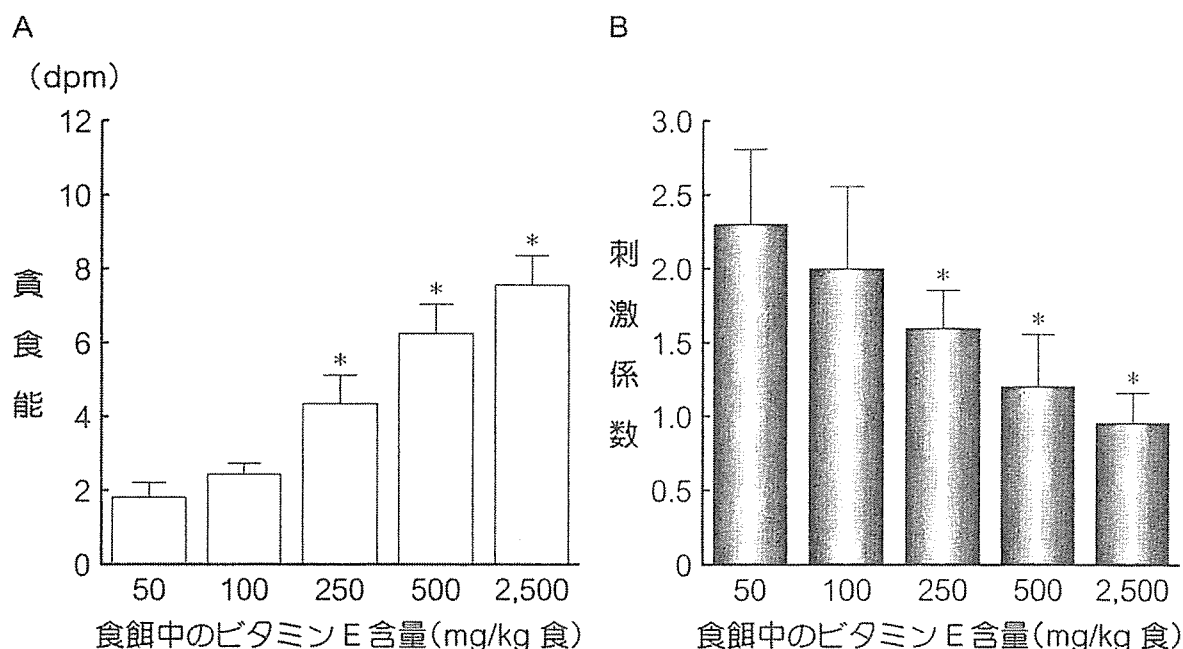


図3 ビタミンE含量の異なる高ビタミンE食で飼育したラット肺胞マクロファージ (AM) の貪食能 (A) と、マクロファージ活性化因子 (MAF) に対する反応性 (B) 対照の2~50倍のビタミンEを含む食餌にて飼育したラットから気管支肺胞洗浄によりAMを採取し、オプソニン化ヒツジ赤血球に対する貪食能を測定した (A)。また、採取したAMの一部はMAFあるいは培地と4時間、*in vitro* 培養した後、同様にそれらの貪食能を測定した (B)。

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

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

ファージの中でも、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貪食能を有意に充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

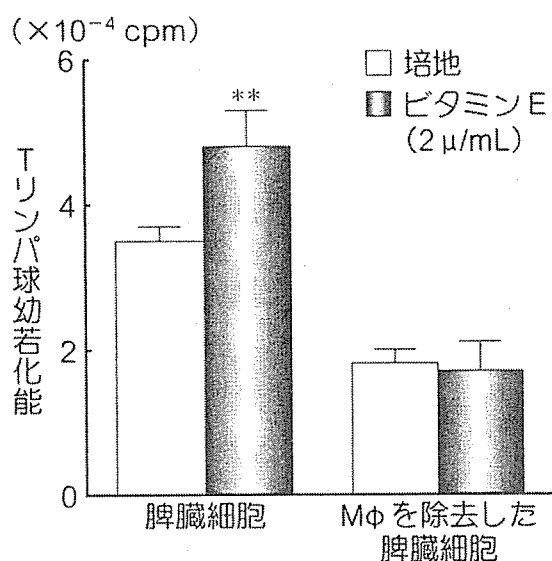


図4 脾臓Tリンパ球幼若化能に対するビタミンE添加(*in vitro*)およびマクロファージ除去の影響

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 μg/mLのビタミンEあるいは培地とCon A (5 μg/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 μg/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

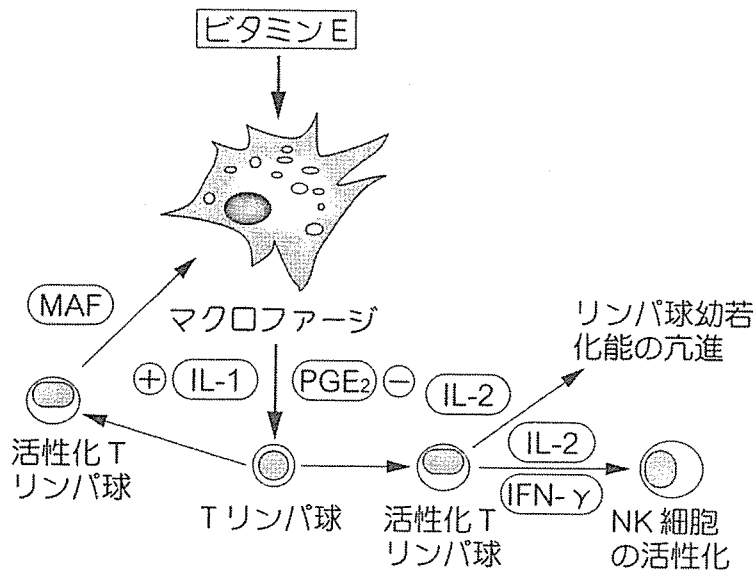


図5 ビタミンEによるマクロファージを介したTリンパ球およびNK細胞活性化の機序

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

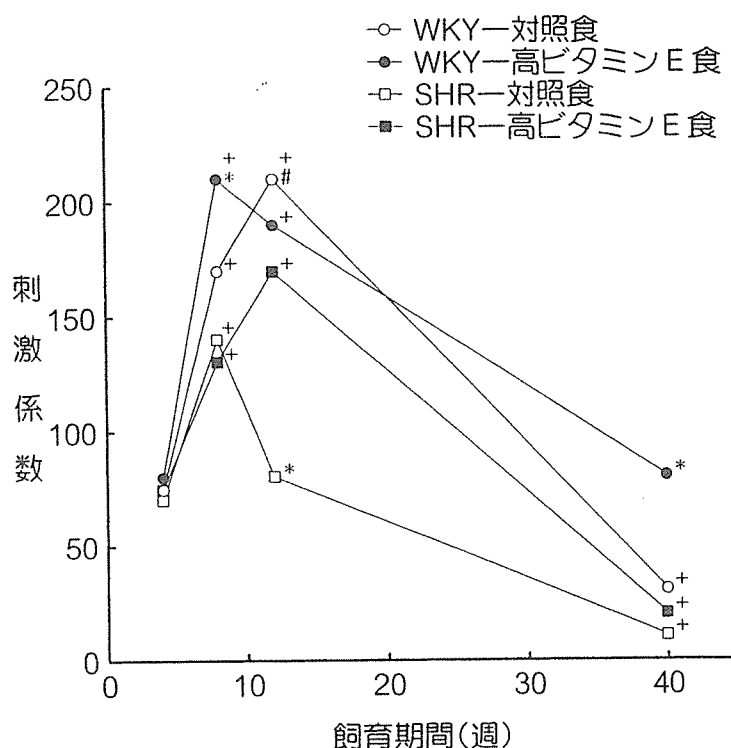


図6 老化モデルの自然高血圧易発症ラット(SHR)胸腺細胞の, Con A 刺激に伴うTリンパ球幼若化能の加齢変化に対する高ビタミンE食摂取の影響

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, ネンブータル麻酔下で屠殺し, 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)

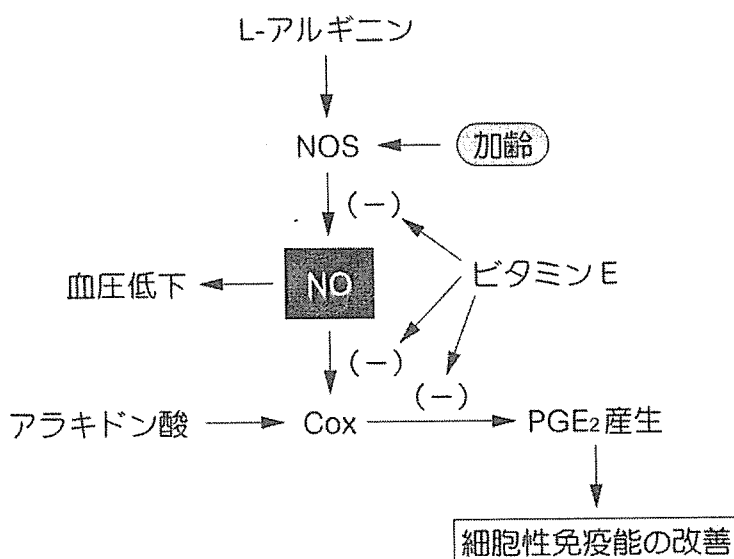


図7 加齢に伴う細胞性免疫能低下に対するビタミンEの改善効果発現メカニズム

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

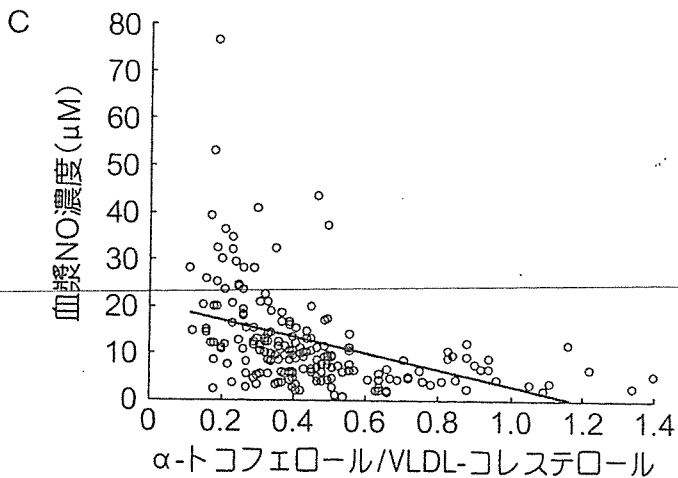
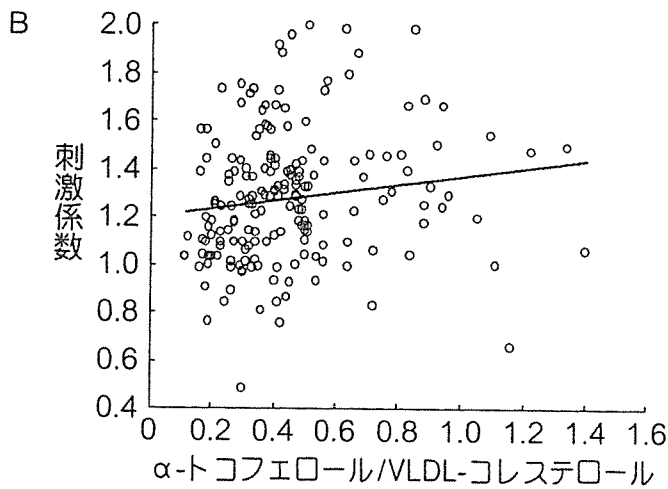
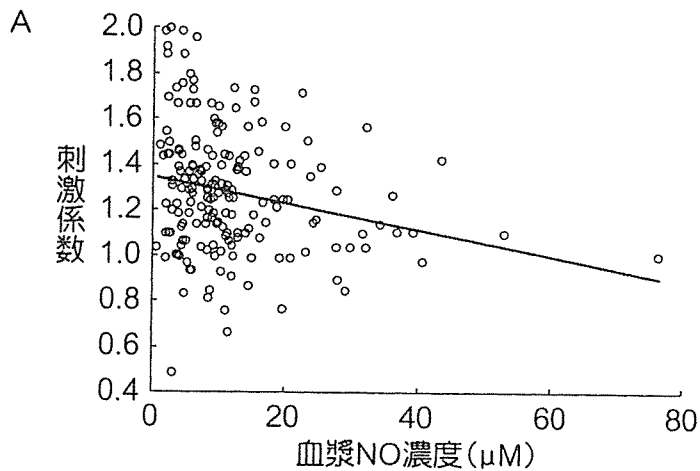


図8 高齢者における血漿一酸化窒素(NO)濃度と末梢血Tリンパ球幼若化能との相関(A), 血漿VLDL-コレステロール当たりの α -トコフェロール濃度と末梢血Tリンパ球幼若化能(B), および血漿一酸化窒素(NO)濃度との相関(C)

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栄養状態の差違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

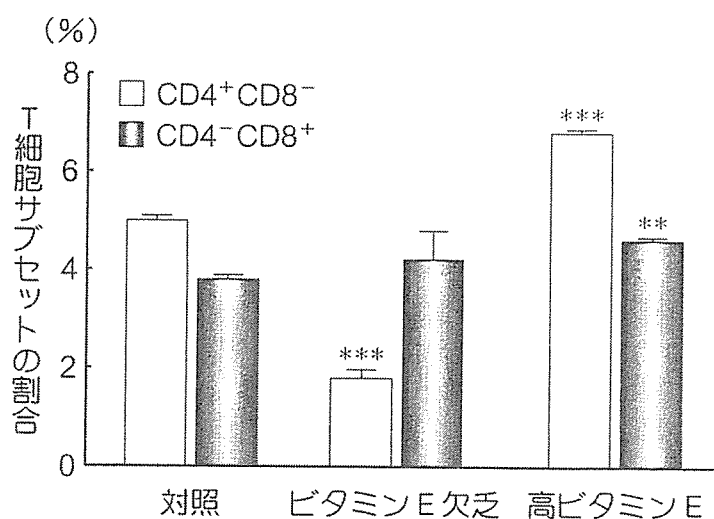


図9 ラット胸腺T細胞サブセットの割合に対するビタミンE欠乏食および高ビタミンE食投与の影響

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)

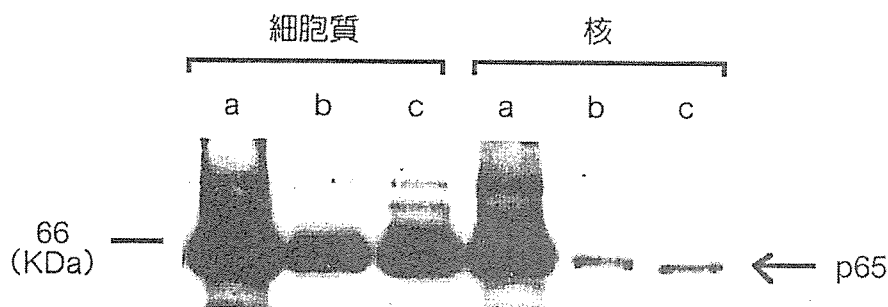


図10 エイズウイルス感染マウスのTリンパ球におけるNF-κBの発現に対する高ビタミンE食投与の影響

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)

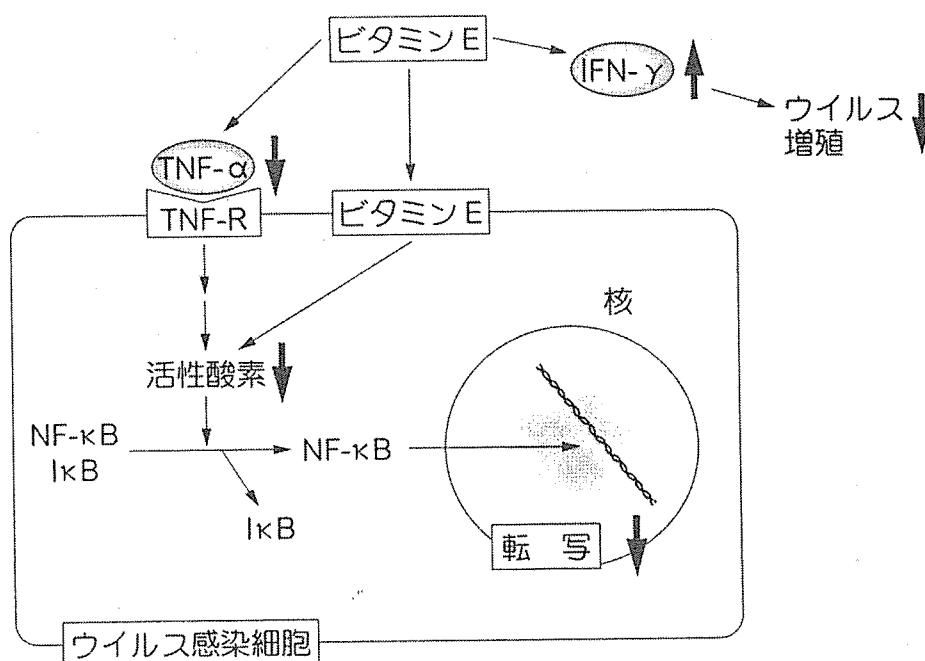


図 11 マウスエイズ進展に対するビタミンEの抑制メカニズム

ビタミンEはTNF- α の産生を抑制するだけでなく、ウイルス感染細胞内でTNF- α 刺激によって産生される活性酸素産生を直接抑制することによって、NF- κ Bを介した核内での転写を抑制し、ウイルス増殖を阻止する。

モデル動物のマウスやネコ等を用いて、抗酸化ビタミンの摂取効果が検討されており、エイズ進展に対する抗酸化ビタミン摂取の有効性が報告されている。ビタミンE補足効果に関しては、マウスのエイズモデルを用いた多くの研究成果があり、前述の転写因子NF- κ Bの発現をビタミンEが抑制することが見出されている⁹⁾(図10)。その他、ビタミンEの免疫賦活作用を加味して、エイズ進展に対するビタミンEの抑制作用が考えられている(図11)。

5. アレルギーとビタミンE

アレルギーとは免疫系が過剰に働き、結果として生体に危害を与えてしまう状態である。近年、ビタミンEが抗アレルギー効果を有することが見出され、その治療効果が期待されている。最近のアレルギーとビタミンEに関する報告を表3にまとめた^{10~16)}。ヒトおよびアレルギーモデルマウスにおいてビタミン

表3 最近のアレルギーとビタミンEに関するエビデンス

対 象	結 論	文献番号
鼻アレルギー モデルマウス (BALB/c マウス, 雌)	アレルギー症状 改善 (くしゃみ, 鼻汁など) 血清 IgE 濃度 低下 IL-2, IFN- γ 産生 変化なし IL-4, IL-5 産生 低下 高ビタミンE 摂取は鼻アレルギー反応を抑制する。	10
ヒト 2,633 名 18 ~ 70 歳	ビタミンE 摂取量と血清総 IgE 濃度には負の相関がある。 ビタミンE 摂取量とアトピーのリスク発生には負の相関がある。	11
ヒト アトピー性 皮膚炎患者 96 名 10 ~ 60 歳	血清 IgE 濃度 低下 ビタミンE 摂取群の 80%の者の症状が改善 ビタミンE 摂取はアトピー性皮膚炎の治療に対して優れた効果を有する。	12
ヒト 末梢血 T 細胞	ビタミンE はヒト末梢血 T 細胞の IL-4 タンパクレベルと mRNA における IL-4 発現を抑制する。	13
イヌの肥満細胞腫 (C2)	ビタミンE 処理によりヒスタミンおよび PGD ₂ 放出が抑制され, キマーゼ活性が低下した。	14
オボアルブミン 感作マウス (BALB/c マウス, 雌)	低ビタミンE 食群および高ビタミンE 食群において IgE 産生が抑制された。ビタミンE と β -カロテンをあわせて投与することにより, より強く IgE 産生が抑制された。	15
ヒト アレルギー性鼻炎 (花粉症) 患者 112 名 18 ~ 70 歳	ビタミンE 摂取群において症状のスコアが低下した。ビタミンE 摂取は花粉症に対して有効である可能性が示唆された。	16

E 補足によりアレルギー症状の軽減, 血清免疫グロブリン E(IgE)濃度の低下, インターロイキン 4 (IL-4)産生の低下などが見出されている。筆者らのオボアルブミン誘発食物アレルギーモデルマウスを用いた研究においても, 高ビタミ

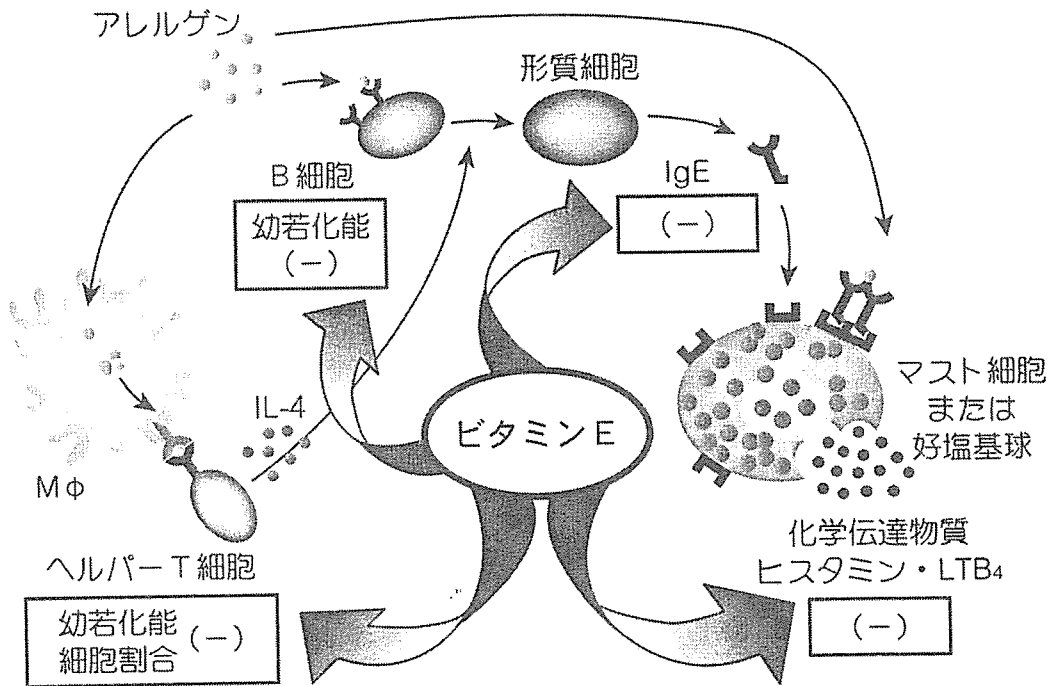


図 12 食物アレルギーに対するビタミンEの発症予防効果

ビタミンEはB細胞の幼若化能を抑制するだけでなく、ヘルパーT細胞の幼若化能を抑制し、B細胞の形質細胞への分化を妨げる。これらの結果、IgE産生は抑制され、マスト細胞からのヒスタミン、LTB₄の分泌が抑制される。ビタミンEはこれらの種々の過程で抗アレルギー作用を発揮する。

ンE食投与により IgE 産生が抑制され、それがヘルパーT細胞割合の低下やヘルパーT細胞およびB細胞幼若化能の低下と関連することを認めている。さらに、アレルギー症状を直接引き起こす化学伝達物質であるヒスタミンやロイコトリエン B₄ (LTB₄) の血清濃度もまた低下することを認めている (図 12)。ビタミンEのアレルギー抑制メカニズムについては、ビタミンEがIgE産生を直接的に抑制することが見出されている。また、ヒスタミン遊離過程において活性酸素種(ROS)が必要であり、それがマスト細胞の脱顆粒を引き起こすシグナル伝達を調節していることが知られている。このことから、ビタミンEが抗酸化作用を介してROS発生を抑制することにより、ヒスタミン遊離を抑制している可能性が示唆されている。

6. ビタミンE同族体の免疫賦活作用

以上、これまで述べたビタミンEと免疫に関する研究成果のほとんど全てが α -トコフェロールを用いたものである。自然界にはこの他に β , γ および δ -トコフェロールが存在し、側鎖に2重結合を有するトコトリエノールを加えると、 α -トコフェロール以外に7種の同族体が存在する。これら同族体は食品を通じて摂取され、腸管で吸収されるが、血液および組織中には圧倒的に α -トコフェロールの存在が優位である。しかし、最近、その他の同族体が微量でより大きな生理活性を有することが証明されており、免疫分野においてもそれら同族体の免疫賦活作用が注目されている。筆者らの行ったヒト末梢血リンパ球を用いての *in vitro* 実験では、クロマン環のメチル基数が少なくなるほど濃度依存

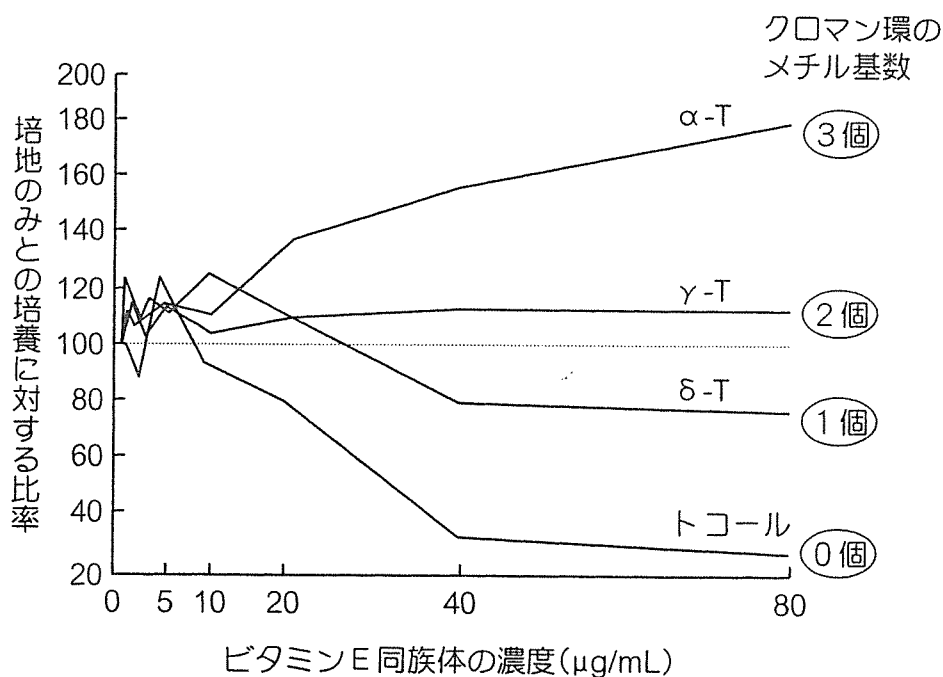


図 13 ビタミンE同族体との *in vitro* 培養に伴うヒト末梢血リンパ球幼若能の変化

ビタミンE同族体は100%エタノールに可溶化後、終濃度0.2%となるようにして種々の濃度に調整した。これらビタミンE同族体とヒト末梢血リンパ球をCon A存在下で *in vitro*, 72時間培養することによりT細胞幼若化能を測定した。

的にTリンパ球幼若化能の著しい低下を認めた(図13)。これはWuらの老齡マウス脾臓細胞を用いた実験結果¹⁷⁾と類似している。しかし、 γ -、 δ -トコフェロール、あるいはクロマン環に全くメチル基のないトコールを各々kg当たり500mg含む食餌で8週齡のラットを4週間飼育した場合には、*in vitro*実験で見られたような細胞障害作用は全くみられず、トコール群の脾臓細胞では α -トコフェロール投与群よりもさらに高いT細胞幼若化能を認めた。さらに、脾臓細胞からのIL-2産生、および脾臓細胞のIL-2に対する感受性から、これらビタミンE同族体の免疫賦活作用を見た場合、 α -トコフェロール群ではIL-2産生亢進を介してT細胞幼若化能の上昇が誘導されているのに対し、トコール群ではIL-2産生に対してはほとんど影響はみられず、むしろIL-2に対する感受性の亢進によりT細胞幼若化能が高まっていることを認めた。これらの結果は、ビタミンE同族体が同じようにT細胞機能を亢進しても、その作用機序が異なることを意味しており、これら同族体を適当な比率で混合することにより、より高い免疫賦活作用が誘導される可能性が考えられ、この分野での今後の研究が期待される。

(森口 覚, 兼安真弓)

文 献

- 1) Meydani S N, et al : Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly. *Am J Clin Nutr* 52 : 557-563, 1990
- 2) Sakai S, Moriguchi S : Long-term feeding of high vitamin E diet improves the decreased mitogen response in rat splenic lymphocytes with aging. *J Nutr Sci Vitaminol* 43 : 113-122, 1997
- 3) Moriguchi S, Kobayashi N, Kishino Y : Effects of vitamin E deficiency on the functions of splenic lymphocytes and alveolar macrophages. *J Nutr Sci Vitaminol* 35 : 419-430, 1989
- 4) Sharp A K, Colston M J : Elevated macrophage activity in nude mice. *Exp Cell Biol* 52 : 44-47, 1984
- 5) 渡邊陽子ほか : 加齢に伴う細胞性免疫能低下とNOに関する疫学的研究. 必須アミノ酸研究 158 : 39-44, 2000

- 6) Moriguchi S, et al : Vitamin E is an important factor in T cell differentiation in thymus of F344 rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 39 : 451-463, 1993
- 7) Moriguchi S : The role of vitamin E in T-cell differentiation and the decrease of cellular immunity with aging. *Biofactors* 7 : 77-86, 1998
- 8) Moriguchi S, et al : Vitamin E supplementation induces an early recovery of cellular immunity decreased following x-ray irradiation. *Nutr Res* 16:645-656, 1996
- 9) Hamada M, et al : Vitamin E suppresses the development of murine AIDS through the inhibition of nuclear factor-kappa B expression. *Nutr Res* 20 : 1163-1171, 2000
- 10) Zheng K, et al : Effect of dietary vitamin E supplementation on murine nasal allergy. *Am J Med Sci* 318 : 49-54, 1999
- 11) Fogarty A, et al : Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet*. 356 : 1573-1574, 2000
- 12) Tsourelis-Nikita E, et al : Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int Dermatol*. 41 : 146-150, 2002
- 13) Li-Weber M, et al : Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur J Immunol* 32 : 2401-2408, 2002
- 14) Gueck T, et al : Influence of vitamin E on mast cell mediator release. *Vet Dermatol* 13 : 301- 305, 2002
- 15) Bando N, et al : Inhibition of immunoglobulin E production in allergic model mice by supplementation with vitamin E and beta-carotene. *Biosci. Biotechnol Biochem*. 67 : 2176-2182, 2003
- 16) Shahar E, et al : Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92 : 654-658, 2004
- 17) Wu D, et al : In vitro supplementation with different tocopherol homologues can affect the function of immune cells in old mice. *Free Radical Biol. Med* 28 : 643-651, 2000

Vitamin E

Guest Editor: Etsuo Niki

Role of Vitamin E in Immune System

Satoru Moriguchi* and Mayumi Kaneyasu

Department of Nutrition, Faculty of Human Life Science, Yamaguchi Prefectural University, Yamaguchi 753–8502, Japan

Received 29 August, 2003; Accepted 26 September, 2003

Summary Vitamin E is a potent antioxidant and has an ability to modulate host immune functions. This manuscript consists of six parts: (1) vitamin E deficiency and immunity, (2) vitamin E supplementation and immunity, (3) vitamin E and the decreased cellular immunity with aging, (4) vitamin E and T-cell differentiation in the thymus, (5) vitamin E and acquired immune deficiency syndrome (AIDS), and (6) vitamin E and the abnormal increase of host immune functions such as allergy and autoimmune diseases. In vitamin E deficiency most of the immune parameters show a downward trend, which is associated with increased infectious diseases and the incidence of tumors. In contrast, vitamin E supplementation has various beneficial effects on the host immune system. The decreased cellular immunity with aging or during the development of AIDS is markedly improved by the intake of a high vitamin E diet. In addition, vitamin E plays an important role in the differentiation of immature T cells in thymus. Vitamin E deficiency induces the decreased differentiation of immature T cells, which results in the early decrease of cellular immunity with aging in spontaneously hypertensive rats. Conversely, vitamin E supplementation induces a higher differentiation of immature T cells *via* increased positive selection by thymic epithelial cells, which results in the improvement of decreased cellular immunity in the aged. Furthermore, some reports have shown that vitamin E has an ability to modulate the development of allergy or autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Taken together, all of the evidence suggest that vitamin E is a potent vitamin for modulating not only decreased immunity shown in the aged but also abnormally increased host immune system in patients with allergy or autoimmune diseases.

Key Words: vitamin E, aging, T-cell differentiation, AIDS, allergy

Introduction

Vitamin E, α -tocopherol, acts as an antioxidant in cellular membranes and as a free radical scavenger by blocking the peroxidation of polyunsaturated fatty acids (PUFA). The damage of cellular membrane

induced by free radicals results in changes of membrane-related cellular functions, inducing in some cases, the destruction of cells. In immune cells, α -tocopherol content is known to be higher than in other cells, because the cellular membrane plays an important role in the immune response. This suggests that vitamin E is an important nutrient in maintaining normal immune functions. Furthermore, it is estimated that one-fourth of Japan's popu-

*To whom correspondence should be addressed.