

免疫栄養学の新たな展開

久留米大学小児外科 田中芳明

(2002, 11, 13 第 49 回日本栄養改善学会、教育講演、於 沖縄)

近年、種々の病態下にある患者の免疫能を特殊栄養素材を用いて増強させる栄養管理、すなわち Immunonutrition が注目されるようになってきた。欧米では特殊栄養素材を組み合わせた経腸栄養剤が既に発売され、その臨床効果に対して高い評価がなされており、我が国においてもこれら特殊素材の臨床応用がなされるようになってきた。

Immunonutrition に用いられる特殊素材には、1. 抗炎症作用、抗血栓作用などを有する n-3 脂肪酸、2. 便秘の改善、耐糖能障害や高脂血症の補助療法、腸内細菌叢の改善による宿主免疫能の改善効果が報告されている食物繊維、3. 窒素節約効果や細胞性免疫能の賦活効果を有するアルギニンや核酸、また、侵襲下での小腸の上皮細胞や免疫担当細胞の主要なエネルギー源で腸粘膜の修復効果を有し、Bacterial translocation(BT)を防止しうるグルタミンなどが以前より報告されている。また、4. フリーラジカルを除去する酵素である Superoxide dismutase(SOD), catalase, glutathione peroxidase に必須となる Zn, Cu, Mn, Se などの微量元素、5. 直接的に抗酸化作用を有するカテキンやビタミン C, E, 6. 直接的な腸管の成長因子となる成長ホルモン(GH)やインスリン様成長因子(IGF-1)など、多くの素材がその有効性について報告されている。今回、これらのうち、n-3系脂肪酸、食物繊維、微量元素の臨床効果について紹介する。

1. n-3系脂肪酸について

a. 抗炎症作用

疫学的には、n-3系脂肪酸を豊富に含有する魚油を多量に摂取するエスキモー人では脳血管や心血管障害、アレルギー疾患が少ないことが報告され、n-3系脂肪酸の効果が注目されるようになった。

n-6系脂肪酸であるリノール酸はアラキドン酸に代謝されて、ロイコトリエン4系統やプロスタグランジン2系統、トロンボキサンA2などのエイコサノイドを生成する。ロイコトリエン4系統は炎症促進作用を有するため、n-6系脂肪酸の過剰摂取は血管透過性の亢進や細動脈の閉塞など過剰な炎症反応を惹起し、生体にさまざまな障害をもたらす。また、トロンボキサンA2は血小板凝集作用を有し、脳梗塞、心筋梗塞などの梗塞性病変の病態では悪影響を及ぼす。しかしながら、n-3系脂肪酸である ω -リノレン酸やその代謝物質であるエイコサペンタエン酸は、n-6系の代謝反応を競合的に阻害することが知られており、PGE2やLTB4の産生が抑制されて、IL-1, IL-6, TNFなどの炎症性サイトカイン産生が減少、これにより好中球の走化性やフリーラジカルの産生が抑制される。これらのメカニズムによって過剰な炎症反応は抑制される。また、n-3系エイコサノイドであるトロンボキサンA3も膜リン酸脂質からのアラキドン酸の遊離を抑制し、n-6系のエイコサノイドの生成が阻止される。

b. 免疫調節作用

n-6系脂肪酸の過剰摂取は、免疫担当細胞の細胞膜や細胞質の脂質の構成成分をアラキドン酸優位とし、この状況下で抗原刺激が加わるとプロスタグランジンE1やE2の

産生が増加する。これらは、IL-2の産生を減少させてT細胞やB細胞の増殖を抑制し、また、NK細胞活性も抑制する。また、LTB4にもT細胞増殖抑制やサプレッサーT細胞活性の増強作用があり、以上の作用によって細胞性免疫能の低下が惹起される。一方、n-3系脂肪酸には前述の抗炎症作用に加えて、PGE2やLTB4の産生の抑制作用があり、またPGE3、LTB5の産生増加も相俟って、T細胞の増殖促進、遅延型皮膚反応の増強などの細胞性免疫能賦活効果を発揮する。しかしながら、n-6系のLTB4には白血球の活性化作用やNK細胞活性の増強作用などもあり、n-6、n-3系のエイコサノイドがバランス良く作用することで、生体の免疫調節がなされると考えられる。臨床的には、アレルギー疾患や慢性炎症性疾患においてn-6系脂肪酸であるリノール酸の摂取量を減少させ、同時にn-3系脂肪酸の ω -リノレン酸の摂取量を増加させて良好な治療効果が報告されている。さらに、炎症性腸疾患や脳血管障害にも有用で、臨床試験も数多く報告されている。心血管疾患、腎疾患、自己免疫疾患、炎症性腸疾患などでは、n-3系脂肪酸の投与により死亡率や再発率の減少や、臨床症状や検査データの改善、また入院期間の短縮や薬剤使用量の減少等が報告されている。以上のことから、体のアレルギー反応性を低く維持することが栄養治療上重要と言え、第6次改定の日本人栄養所要量においてもn-6/n-3比は4程度を推奨している。

2. 食物繊維について

手術や外傷などの侵襲下や、中心静脈栄養（絶食）の施行によって腸粘膜は萎縮する。腸管は全身のリンパ系組織の約50%を占める免疫臓器であり、腸粘膜の萎縮は腸管免疫の低下によるBTの発生を惹起させ、腸管のバリア機能を破綻させる。経腸栄養は中心静脈栄養に比べ生理的であると言われているが、食物繊維を含有しないものでは腸管への刺激が少なく、長期間の管理においては腸管免疫能の低下が危惧される。そこで、特殊栄養素材の一つとして食物繊維が注目されるようになってきた。

食物繊維は大きく水溶性と不溶性に分けられる。不溶性食物繊維は糞便量を増加させて腸管の蠕動を亢進させ、便秘を改善する。また、蠕動の亢進によって大腸内で生成された発癌物質との接触時間を短縮させ、発癌を抑制するといわれている。一方、水溶性食物繊維は、糖質やコレステロールを吸着することによりそれらの吸収を抑制し、糖尿病や高脂血症、心血管系の患者に応用されている。水溶性食物繊維の中でも高発酵性のペクチンやグアーガム、ラクトスクロース等のオリゴ糖は、直接、ビフィズス菌等によって選択的に資化され、*Bifidobacterium* 優位の腸内細菌叢を誘導する。これらの細菌によって短鎖脂肪酸が生成されるが、これは結腸の主要なエネルギー源で、便中のpHを低下させて*Clostridium*などの腐敗菌の増殖を抑制する。これによって発癌物質の生成が抑制され、発癌抑制作用を有すると言われている。また、臨床的には潰瘍性大腸炎や空置大腸炎で、結腸内での短鎖脂肪酸濃度の低下が報告され、実際に短鎖脂肪酸の注腸による抗炎症効果が報告されている。さらに、結腸から吸収された短鎖脂肪酸は、回腸や上行結腸に存在するL細胞を刺激して腸管粘膜の増殖ホルモンであるエンテルグレンの分泌を促進し、また、神経性ペプチドの分泌を亢進させて、大腸や小腸粘膜を増殖させると言われている。これによってBacterial translocationの発生が抑制されると考えられている。私共の研究結果であるグアーガム投与による血中DAO (diamine

oxidase : 小腸粘膜の細胞増殖に必須の polyamine 濃度を制御する酵素, ヒトでは小腸粘膜に局在し血中に放出される) 活性の改善は, このメカニズムによる腸粘膜の増殖の結果と考えられた. 最近, 短鎖脂肪酸による大腸癌の発癌遺伝子発現の抑制効果の報告もなされ, 近年ますます注目されている.

3. 微量元素

a. 臓器障害と微量元素 (抗酸化作用)

活性酸素 (superoxide ($O_2 \cdot^-$)) は生体内で好中球やマクロファージなどから産生され, 殺菌作用や不要となったタンパク質の破壊などの役割を担い, 不可欠なものである. しかしながら, 過剰に産生されたスーパーオキシドは, その高い反応性, 即ち, 脂質過酸化反応によって, 生体膜の脂質を過酸化して組織損傷を惹起させ, 老化, 発癌, 動脈硬化, 肝障害 (C型肝炎の慢性化および発癌, アルコール性肝障害, 脂肪肝, 虚血再還流障害, すべてにおいて関与), 糖尿病, 白血病, 肺気腫, アレルギー疾患などの発症要因と考えられている.

具体的には, 活性酸素により細胞膜を構成するリン脂質の不飽和脂肪酸が飽和脂肪酸に変化すると, 細胞膜の流動性が低下し, 細胞内外への物質の輸送や情報伝達能が低下する. 皮膚においては保湿能が低下して, アトピーなどのアレルギー疾患における皮膚症状を悪化させる. また, コレステロールの輸送に関係する LDL が活性酸素により酸化 LDL に変化すると, マクロファージがそれを取り込み泡沫細胞となる. その結果, リンパ球や血小板が血管内膜に集簇し血小板から PDGF が放出して平滑筋細胞の増殖を引き起こし, アテローム性動脈硬化が形成される!

生体内では多くの場合 $O_2 \cdot^-$ から他のフリーラジカルが発生する. 特に, ヒドロキシラジカル ($HO \cdot$) は最も反応性が高く細胞膜障害の主因と考えられている. $O_2 \cdot^-$ は反応性が $HO \cdot$ ほど強くないが, Fenton 型 Harber-Weiss 反応を介して $HO \cdot$, H_2O_2 を供給するため, $O_2 \cdot^-$ の敏速な消去が, 臓器障害の発生予防として重要となる.

$O_2 \cdot^-$ の消去メカニズムには, 生体内における $O_2 \cdot^-$ の消去物質, 即ちスカベンジャーである superoxide dismutase (SOD) や catalase、glutathione peroxidase が重要な役割を担う.

SOD と呼ばれるこの酵素の活性部位には銅, 亜鉛, マンガンなどの金属が結合されている. SOD は細胞質中に存在する Cu,Zn-SOD (Cu, Zn を核とする), ミトコンドリアに存在する Mn-SOD (Mn を核とする), さらに細胞外に存在する EC-SOD (extracellular) の 3 種類が知られている. SOD は $O_2 \cdot^-$ を H_2O_2 まで分解し, 鉄は catalase と, セレンは glutathione peroxidase と結合して, H_2O_2 を無毒な H_2O まで分解し, $O_2 \cdot^-$ の消去が完了する.

SOD は臓器では肝に最も高濃度に存在し, Cu,Zn-SOD は赤血球中に多量に存在する. この SOD の体内濃度が高いほど長生きの可能性が高いとされる.

ちなみに, 微量元素欠乏症では SOD や catalase、glutathione peroxidase などの酵素の活性が低下し, また低栄養状態ではこれら酵素そのものの産生が低下するため, 活性酸素の消去が不十分となる. この際には, H_2O_2 が体内の Cu^{+} や Fe^{+} などの遷移金属との接触によってヒドロキシラジカルなどの別のラジカルが容易に産生され, 臓器障害が

発生する。これらの他のラジカルを消去する酵素は体内にはないため、ビタミン C や E、カテキン、プロアントシアニジン（ブドウ種子ポリフェノール）などの抗酸化物の摂取も酸化ストレス予防のためには重要となる。

以上より、微量元素の補給によって生体の抗酸化作用の増強が期待され、病態の改善や疾病の予防として重要と考えられる。

b. 蛋白代謝と微量元素

亜鉛は DNA & RNA polymerase, DNA transcription factor などの核酸や蛋白合成に必須な酵素と結合し、蛋白代謝に重要な役割を演じる。銅は Ca と共に創傷部におけるコラーゲンの網目を収縮させるコラゲナーゼ活性の維持に不可欠で、亜鉛による上皮形成およびコラーゲン生成と共に創傷治癒に重要な役割を演じる。また、鉄は成人ではその約 70 % が血液中で機能鉄としての役割を担い、残りは貯蔵鉄として肝臓などに貯えられている。機能鉄は血液中で赤血球のヘモグロビンの構成成分となり、創傷局所に必須の酸素運搬に重要な役割を演じている。

以上のごとく、Immunonutrition の特殊素材は様々な生体内作用を有している。