

腸管免疫とスピルリナ

第9回E&Cオンライン研修会

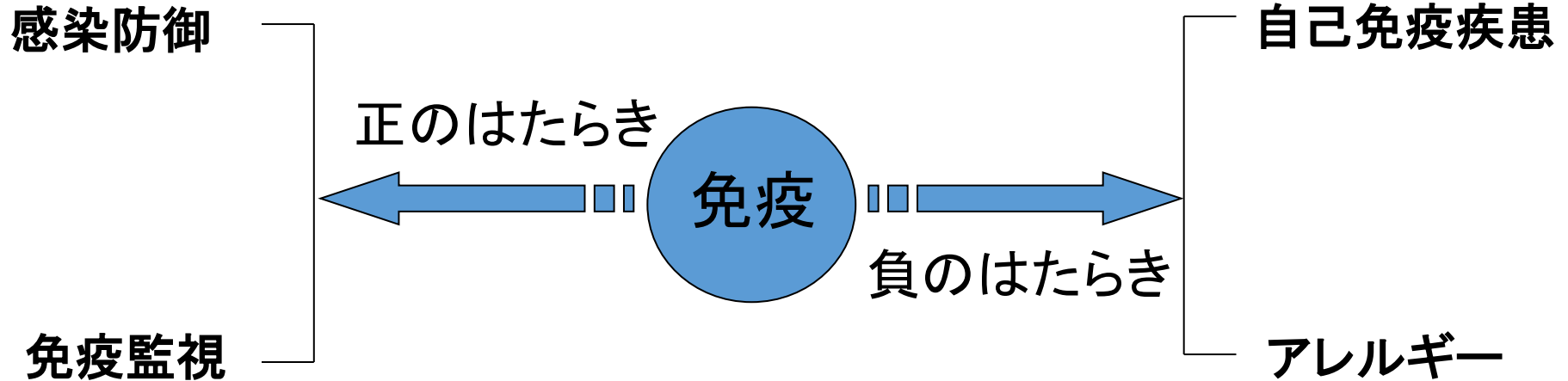
2021年6月21日(月)

東洋酵素化学株式会社 学術顧問

女子栄養大学 名誉教授

林 修

免疫—正のはたらきと負のはたらき



免疫の仕組み～二段構え

- **自然免疫と獲得免疫**

自然免疫： 同じ抗原が再度侵入してきても最初と同じ反応をする
ある程度の免疫記憶 (Trained innate immunity)

獲得免疫： それぞれの抗原に対応する特異的防御能
同じ抗原の再度の侵入によって増強される
免疫記憶・二次免疫、狭義の免疫、適応免疫

体液性免疫： 抗体が中心となっはたらく

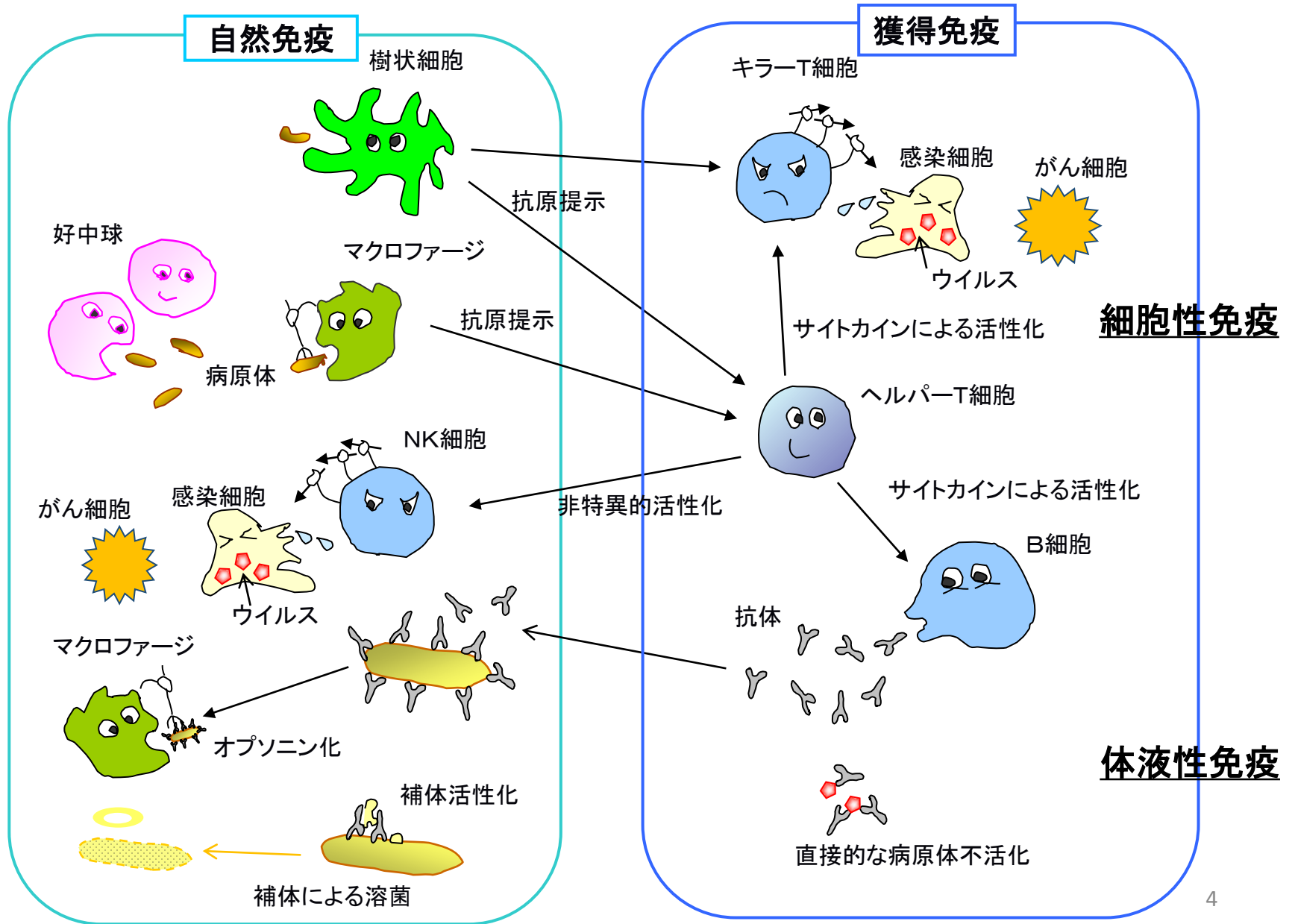
細胞性免疫： 感作T細胞などが中心となっはたらく

- **全身免疫と粘膜局所免疫**

全身免疫： 体内に侵入した病原体を排除する

粘膜局所免疫： 微生物やアレルゲンの侵入を防ぐ

直ぐはたらく「**自然免疫**」と、抗原特異的な「**獲得免疫**」は、互いに協力しあって働く



I . 全身免疫と粘膜局所免疫

腸には免疫細胞の約70%が集まっている！

• 全身免疫

体内に侵入した細菌などを排除する

治療的はたらき

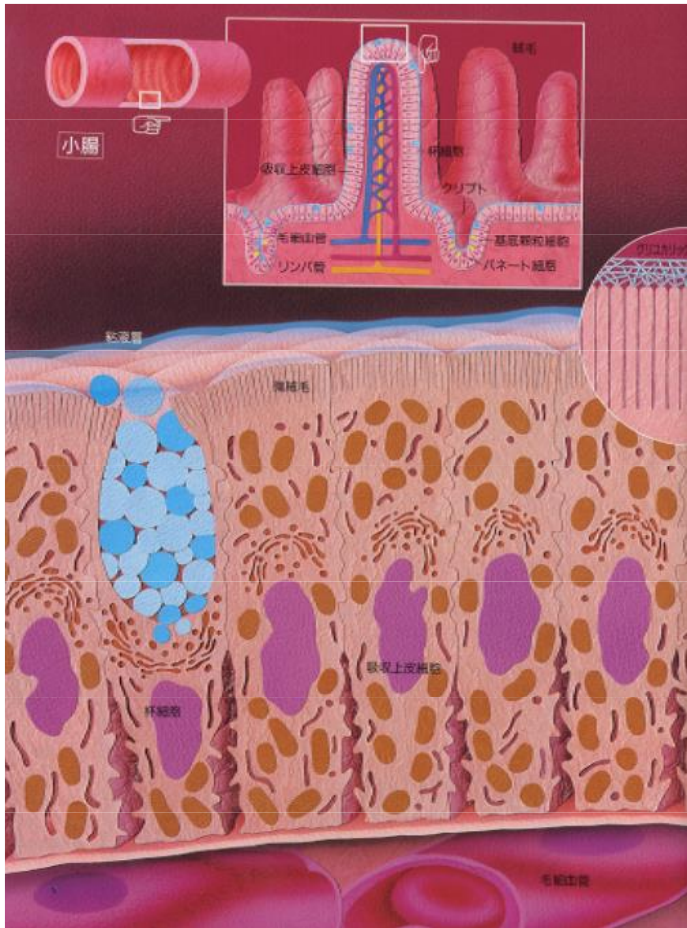
- 脾臓・リンパ節
- マクロファージ、リンパ球、IgM・IgG抗体

• 粘膜局所免疫

微生物やアレルゲンの侵入を防ぐ

予防的はたらき

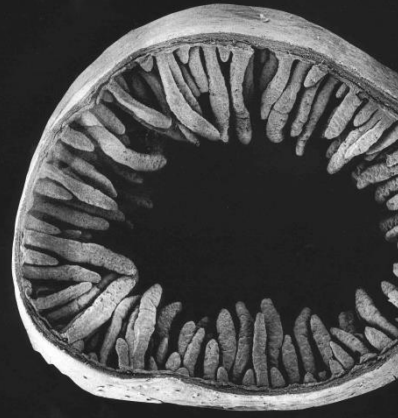
- 腸管・鼻腔・気道粘膜・唾液腺・乳腺・涙腺
- 分泌型 IgA 抗体



腸上皮細胞: 25 μmH
 (5,000個/腸絨毛)
 (1,500億個/小腸)

微絨毛: 1 μmH x 0.1 μmW
 (2,000本/腸上皮細胞)

I 消化管の成り立ち



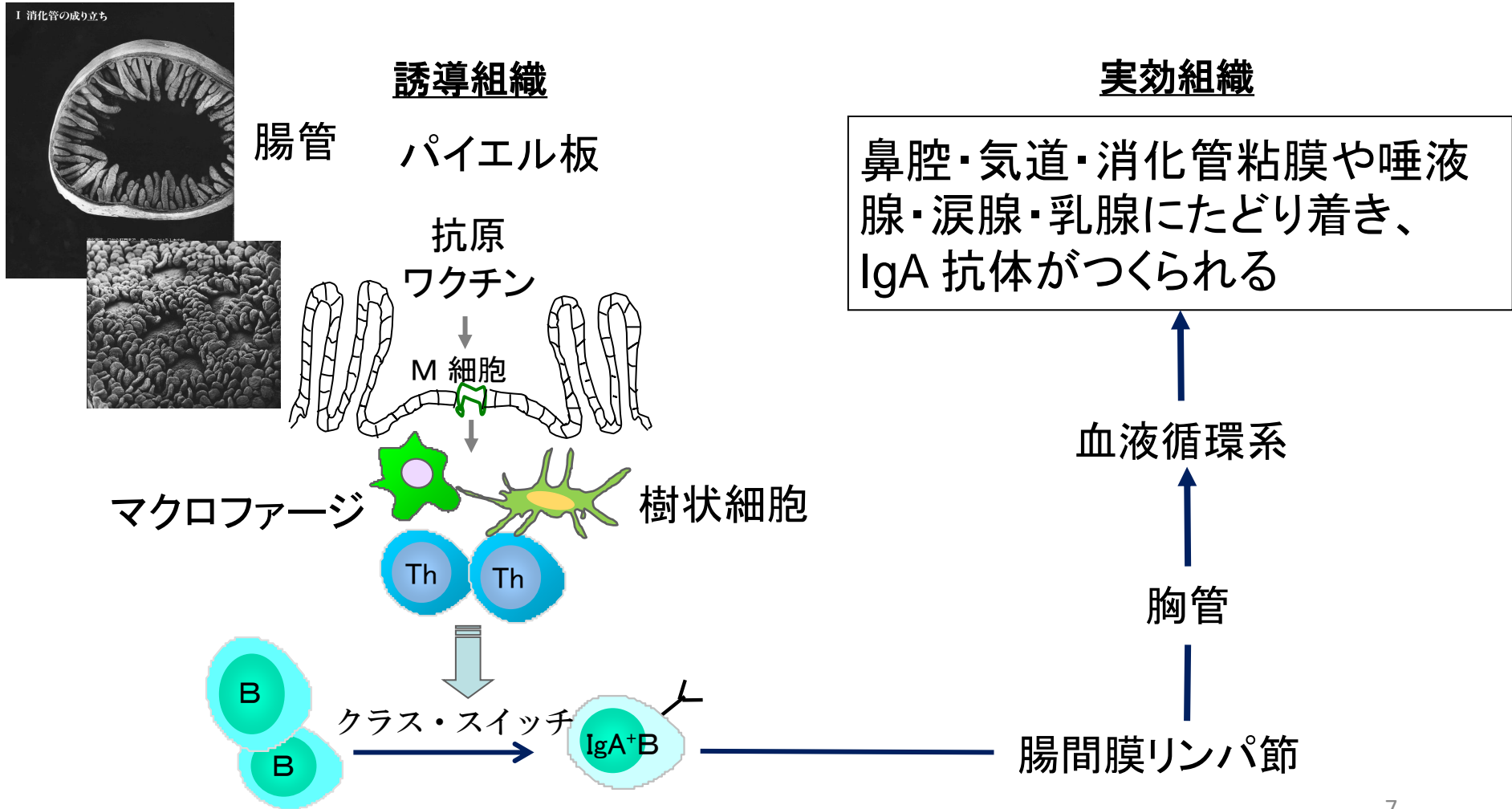
小腸絨毛: 1mmH x 0.1 mmW
 (500万本/小腸)



パリエル板

粘膜と外分泌腺に共通するIgA抗体産生

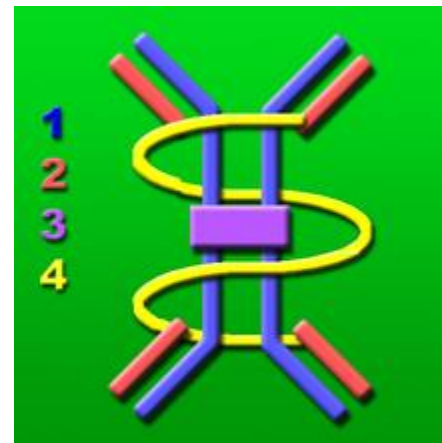
共通粘膜免疫システムCMISを形成



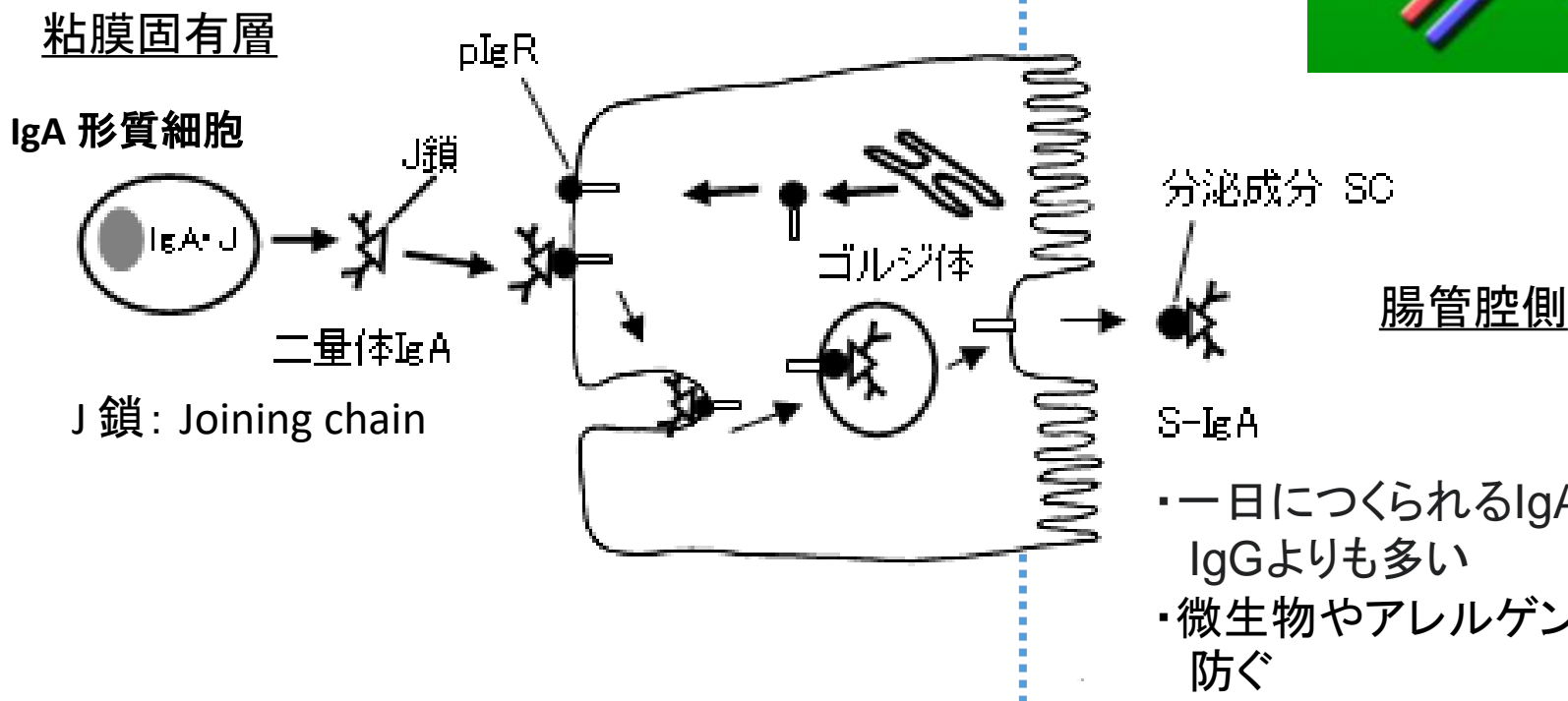
粘膜実効組織 S-IgA抗体産生と腸管腔への分泌

分泌型S-IgA

J鎖(3.)を介して2分子のIgA(1.H鎖、2.L鎖)が結合し、さらに分泌成分SC(4.)が結合している



二量体IgAの上皮細胞内輸送



- ・一日につくられるIgA抗体量は、IgGよりも多い
- ・微生物やアレルゲンの侵入を防ぐ

原始的システムと高度なシステムの両者がはたらく粘膜免疫

原始的な免疫システム

- $\gamma\delta$ TCR T細胞： 胸腺外分化T細胞。腸管など粘膜リンパ組織に存在する。多様性。加齢により増加。
- B1細胞 (CD5⁺B細胞)： CD4⁺T細胞に依存せずにIgM抗体をつくるが、特異性は低く複数の抗原と反応する

抗原特異的な高度免疫システム

- $\alpha\beta$ TCR T細胞： 胸腺内分化T細胞の95%。
- B2細胞： 通常のB細胞 — 抗原特異的IgA抗体産生細胞となる。

粘膜免疫を介する食べるワクチン

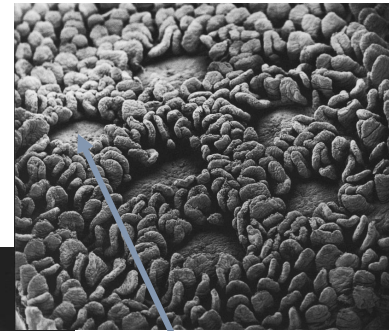
遺伝子組み換え技術により、スピルリナにマラリア抗原タンパク質を高発現させた経口ワクチンを開発

- 粘膜局所免疫だけでなく全身免疫も刺激して血中抗体も上昇する
- 通常のワクチンのような製造・保存・輸送でのcold chainは不要
- 植物で懸念される花粉飛散や交雑による生態系影響、成分量のばらつきも最小限に抑えられる

(2018年11月Lumen Bioscience社 (Seattle, WA))

スピルリナは 腸管分泌型IgA抗体応答を促進する

- エビ抽出物水溶液抗原 マウス経口投与
- スピルリナ熱水抽出物(15、60倍希釈液 SPC, SPD)
- 抗原投与と同時に 5週間経口摂取
 - 腸管粘膜 分泌型 IgA抗体量
 - 血清 IgE抗体量



ドーム上皮
(パイエル板)

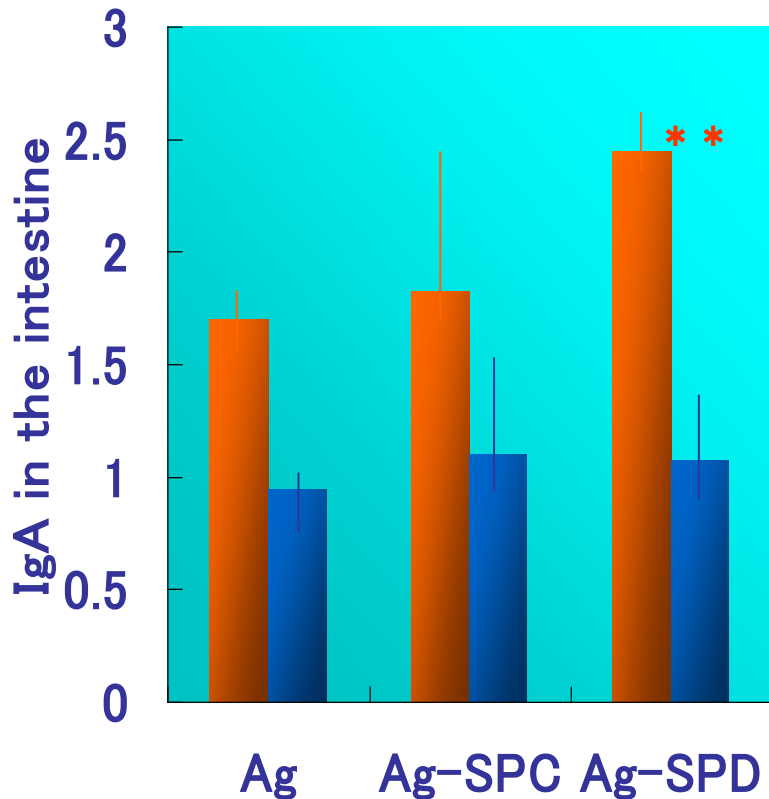
腸管粘膜 IgA抗体応答

抗原投与と同時に5週間摂取

A. 腸管粘膜 IgA

■ Total IgA mg/ml

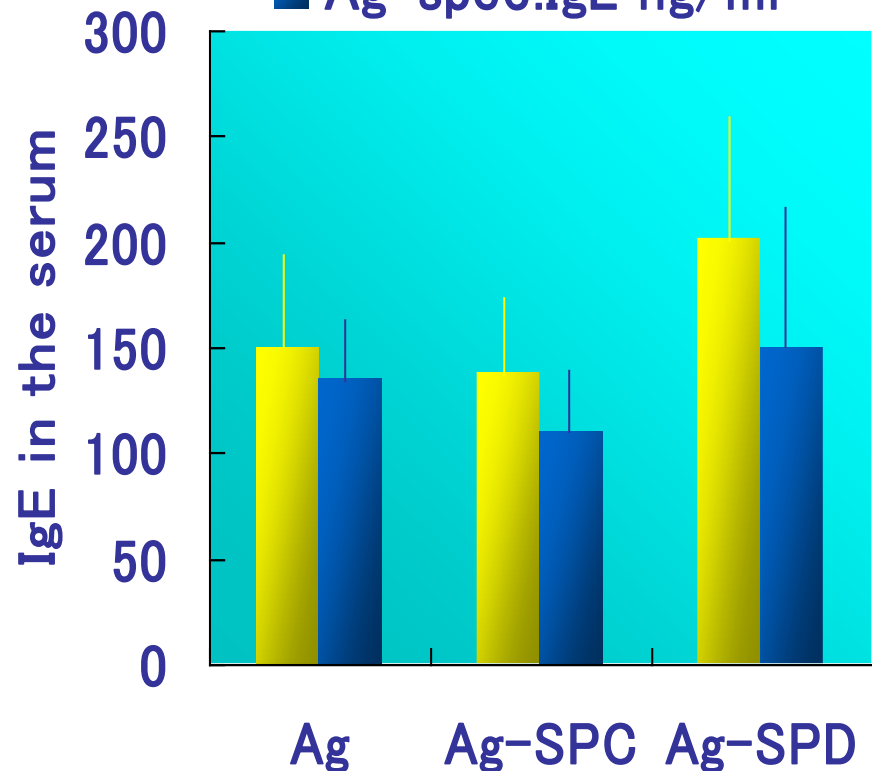
■ Ag-spec.IgA μ g/ml



B. 血清中 IgE

■ Total IgE ng/ml

■ Ag-spec.IgE ng/ml



抗原特異的 IgAおよびIgE 抗体応答

- (エビ抽出物)水溶液抗原:弱い抗体応答



- 卵白アルブミンOVA 抗原内包微粒子と不活化百日咳菌アジュバント : 強い抗体応答
- 同時にスピルリナ・フィコシアニン6~8週間摂取
 - 腸管粘膜 OVA特異的 IgA および血清 IgE 抗体産生

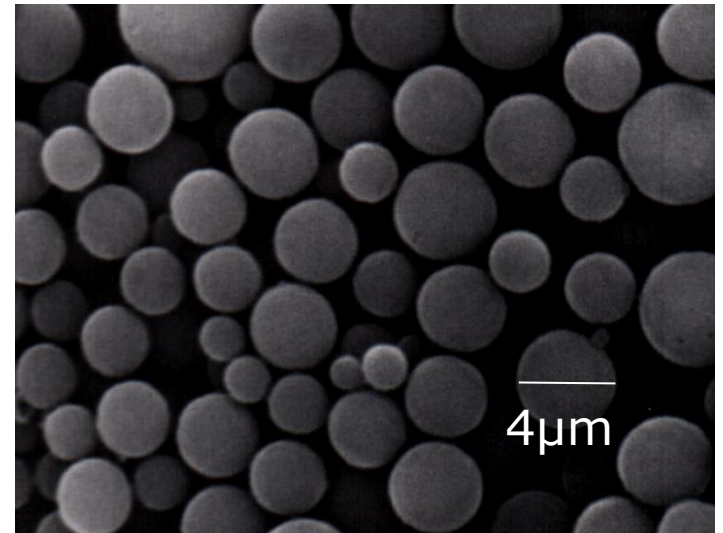
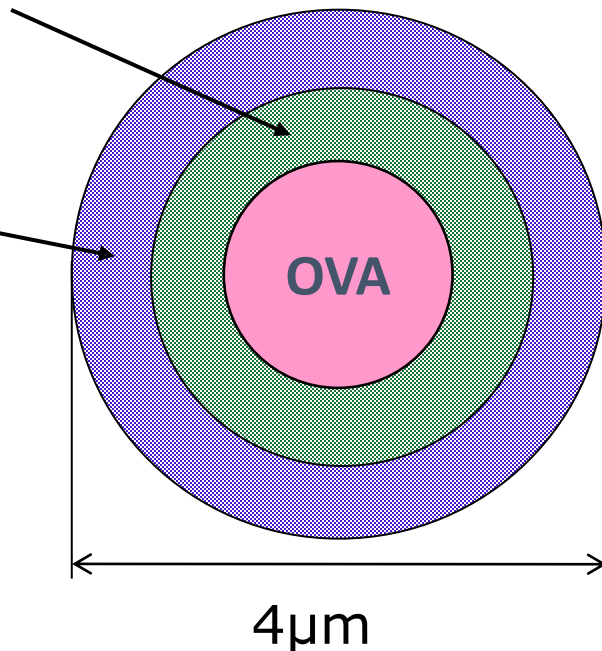
OVA抗原内包微粒子

(W/O/Wエマルジョン)

生体内分解性高分子化合物

PLG; poly (DL-lactide-co-glycolide)

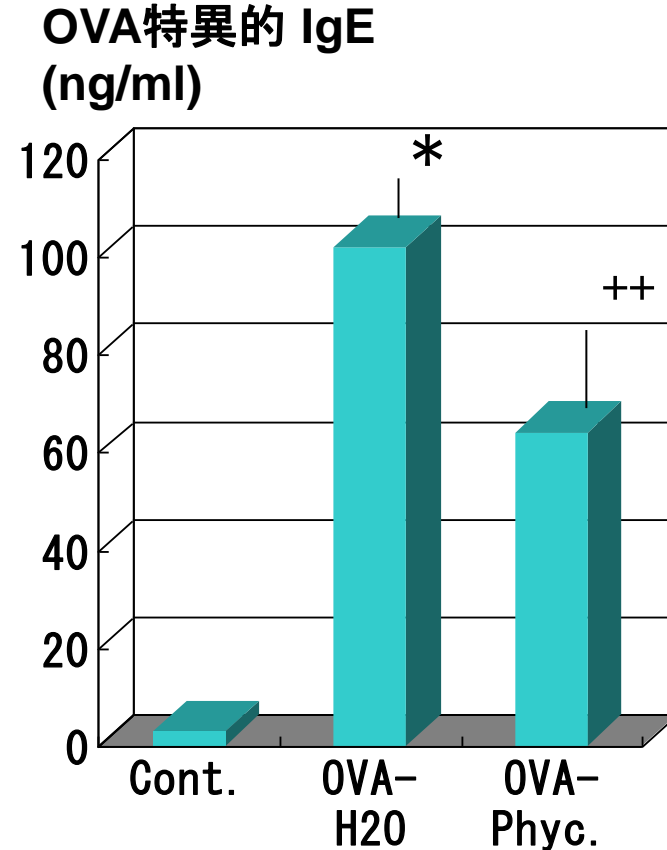
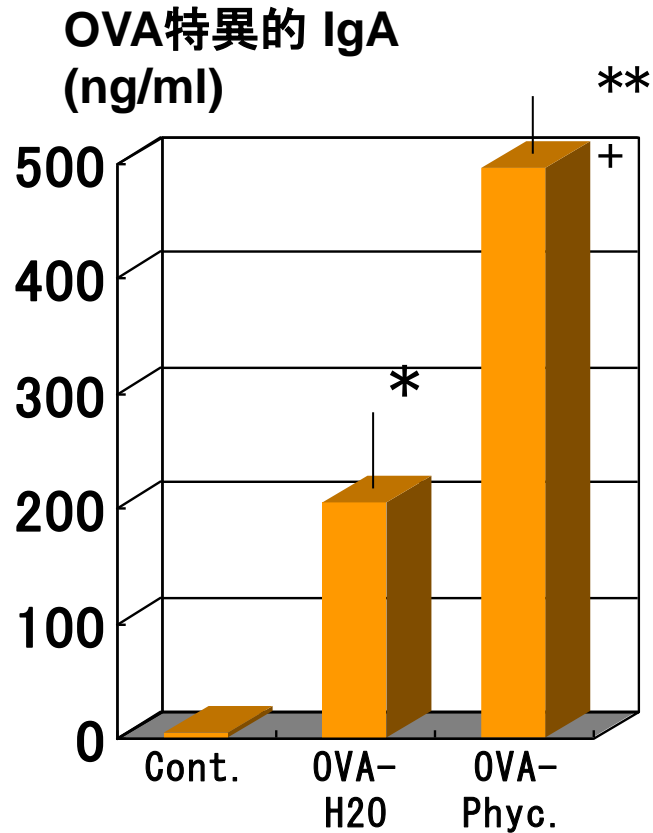
PVA;
polyvinyl
alcohol



走査型電子顕微鏡像

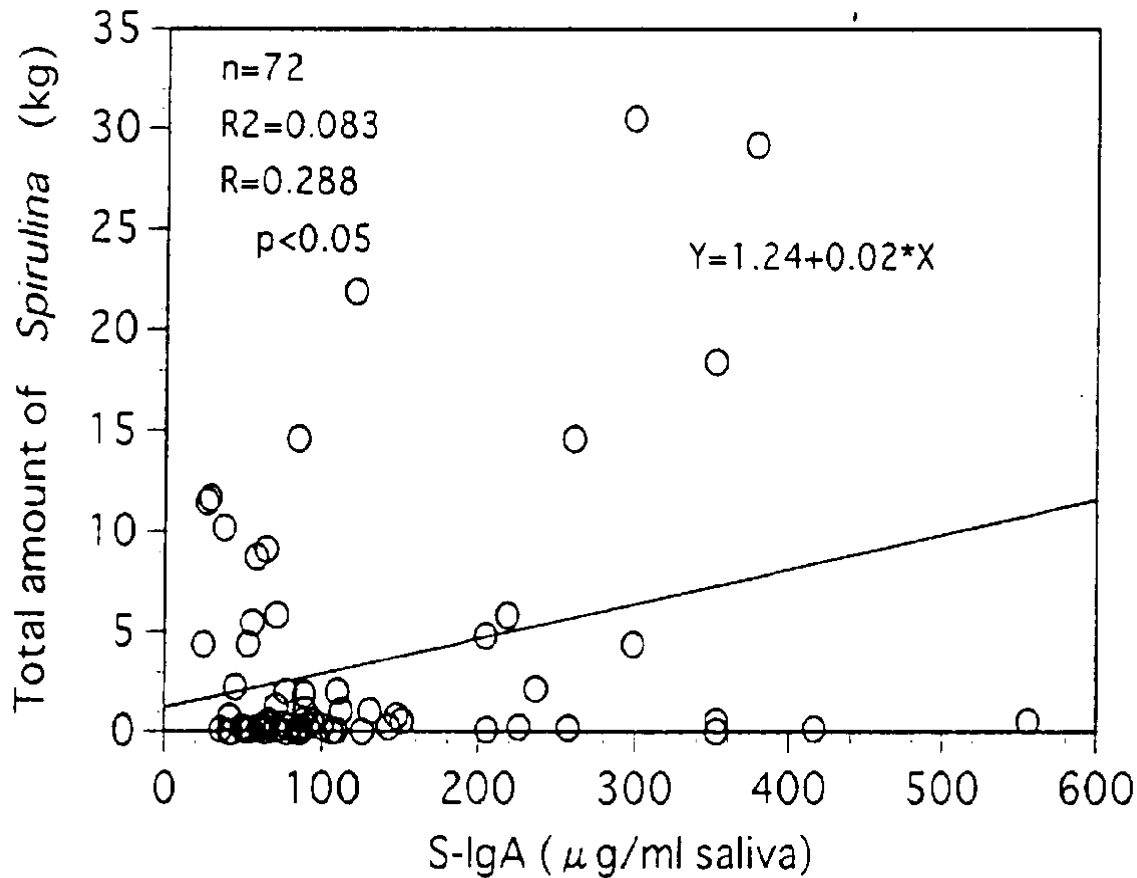
フィコシアニンの粘膜免疫増強作用

分泌型IgA抗体産生促進、血清IgE抗体抑制



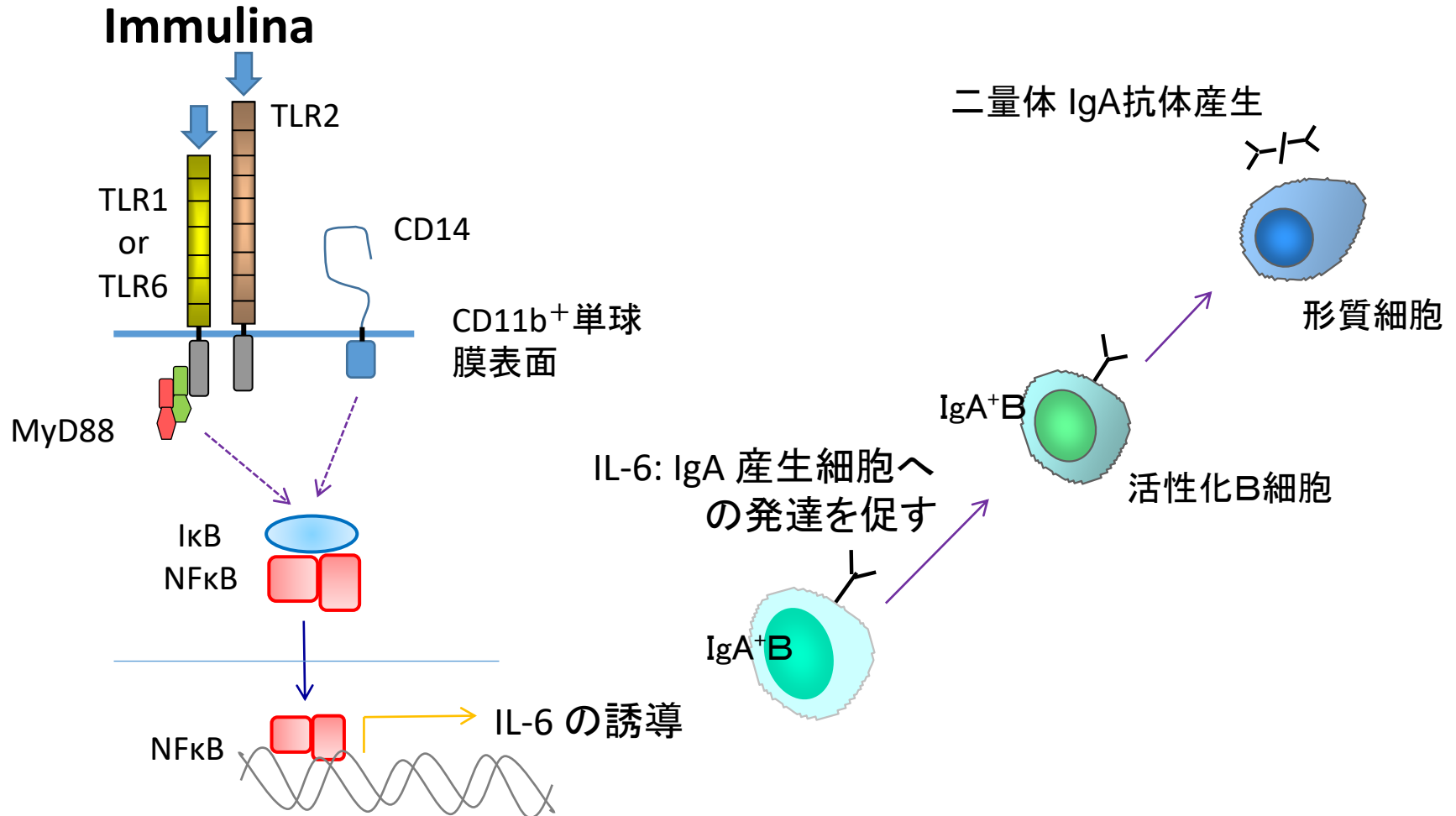
*; $p < 0.05$ compared to Cont., ++; $p < 0.01$ compared to OVA H₂O

スピルリナ摂取とヒト唾液中 IgA 量との相関性

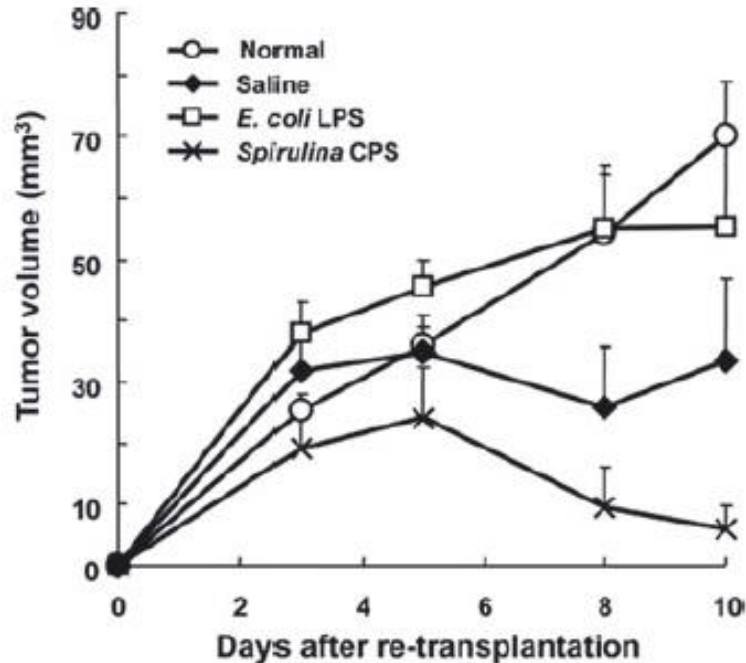


スピルリナ総摂取量が多いほど分泌型IgA抗体量が高い

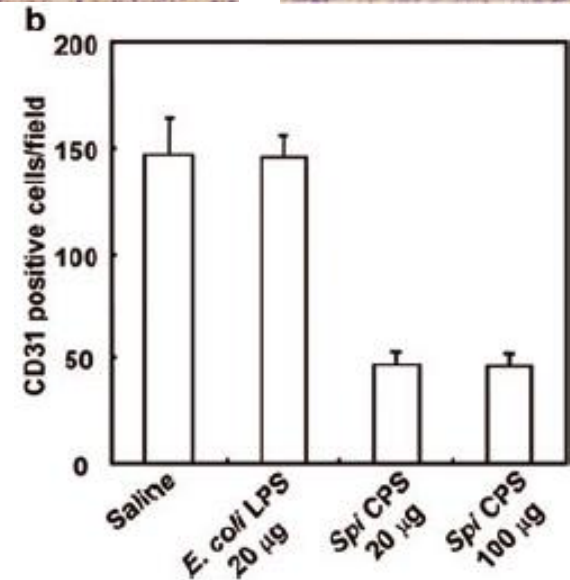
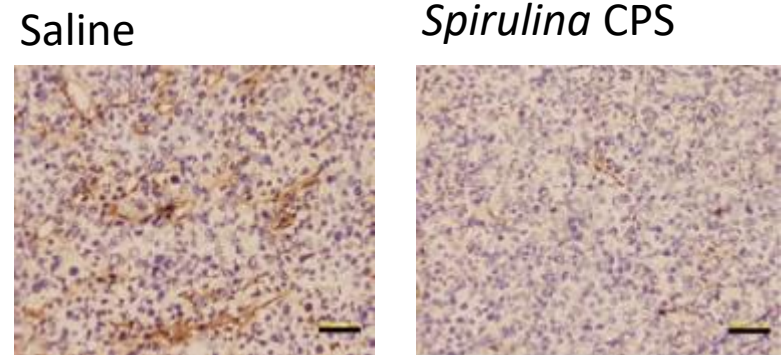
スピルリナ多糖体 Immulina TLRを介する単球活性化とIgA産生増強



TLR-4(トル様受容体-4)を介するスピルリナ複合多糖体のマウス脳腫瘍細胞増殖抑制



C3H/HeNマウスにおいて*Spirulina pasifica* CPSは再移植した脳腫瘍細胞の増殖を抑制した。TLR-4ミュータントのC3H/HeJでは抑制されなかった。



Spirulina CPSによる血管新生(抗CD31抗体 DAB 染色(褐色))の抑制

Ⅱ. 免疫系調節にはたらく因子

1. 加齢と免疫変化
2. 神経・内分泌系との相互作用
3. 腸内フローラと免疫

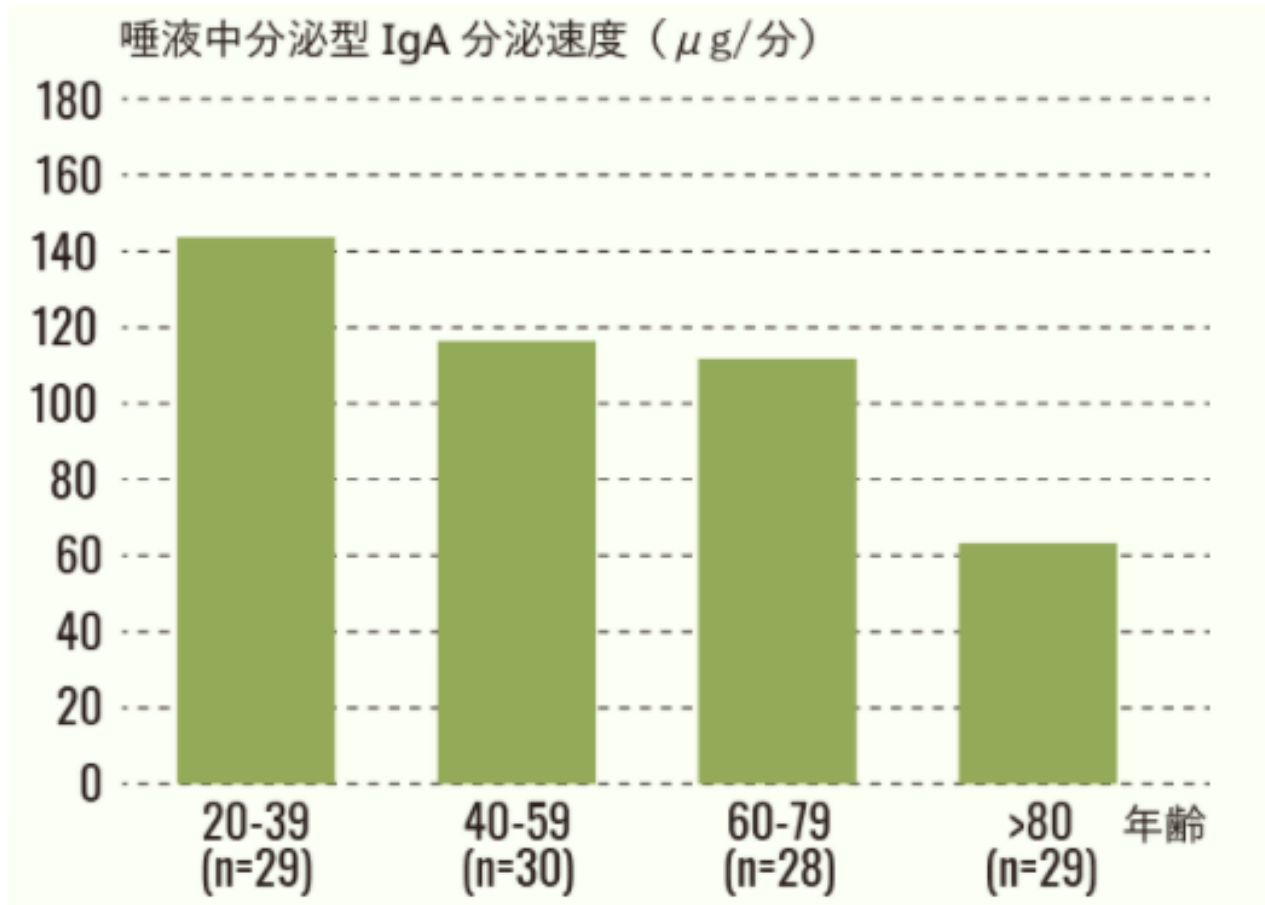
1. 加齢と免疫変化

免疫系は年齢とともに成熟し、老化する

- リンパ組織、胸腺の萎縮ーナイーヴT細胞数の減少
- T細胞機能低下ーがん発生率の上昇
- 獲得免疫低下ー感染症の増加
- 自己抗体上昇ー自己免疫疾患リスク

加齢とともに唾液中S-IgAが低下する

- 唾液中S-IgA抗体量、80歳以上の高齢者で有意に低下



スピルリナ 老化にともなう免疫能の衰えを軽減

腸管粘膜局所

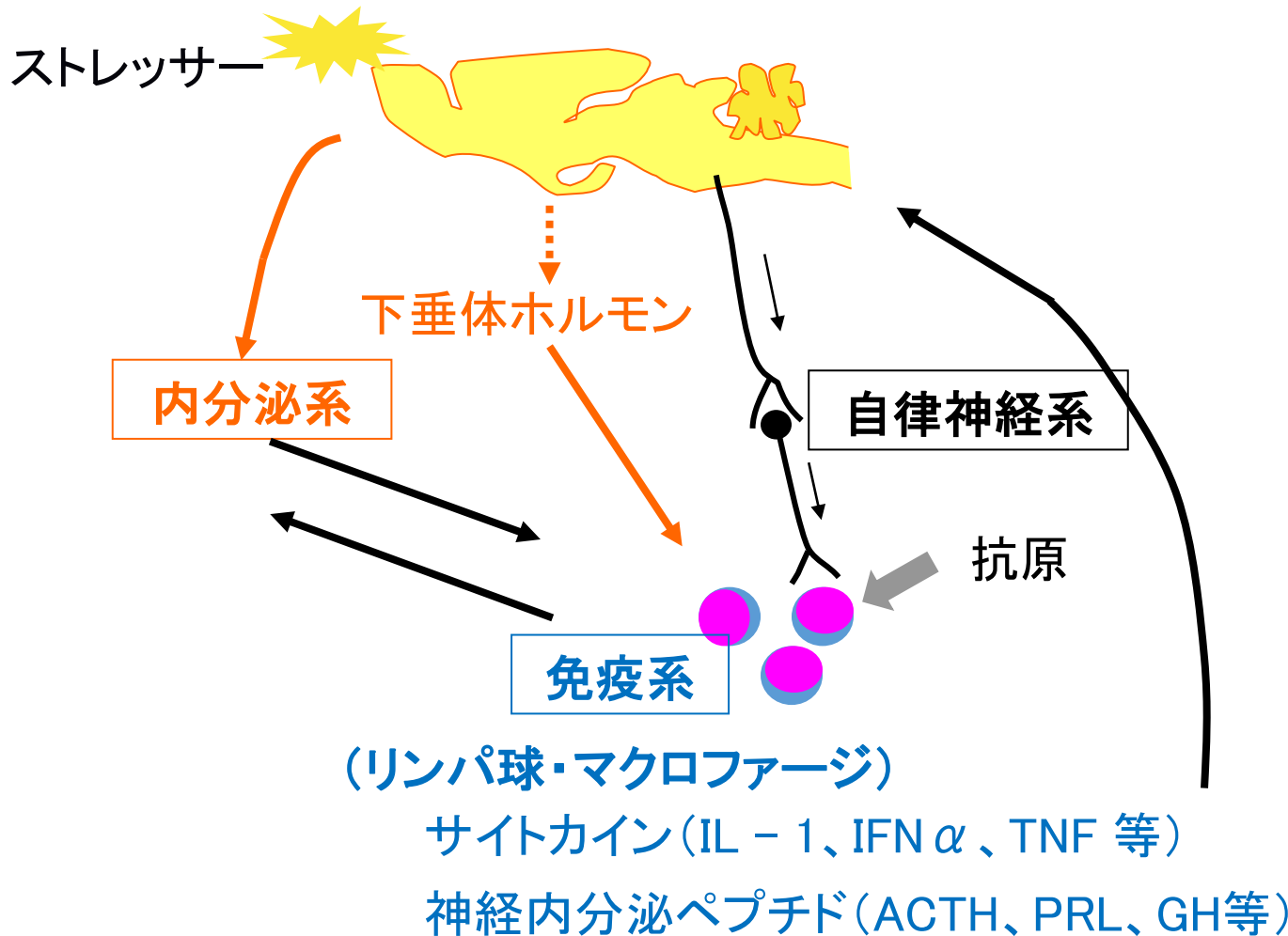
高齢マウス(43週齢)

- CD8⁺細胞： 有意に減少
- CD4⁺CD8⁺細胞： 有意に増加

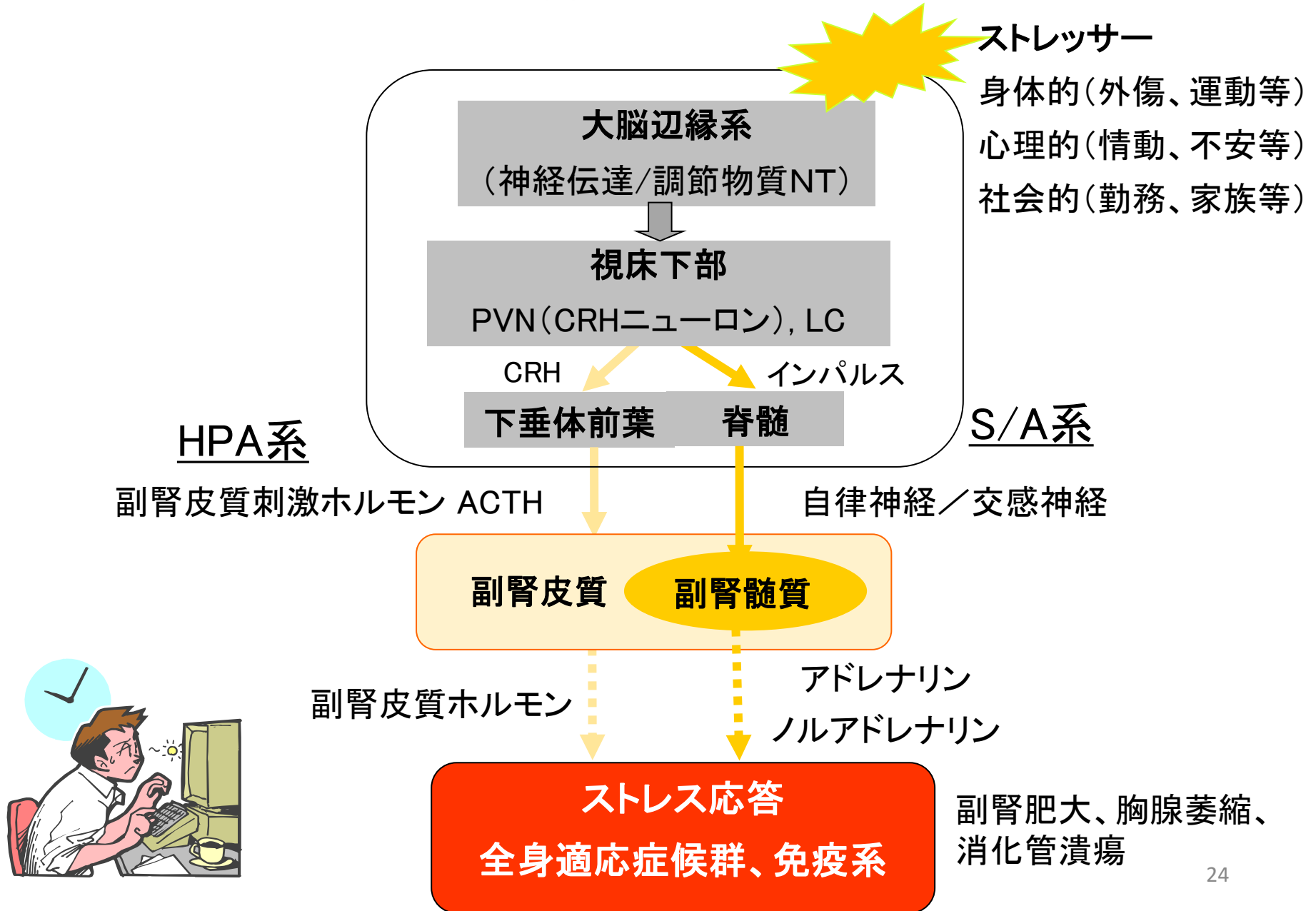
スピルリナ(SP)5週間摂取高齢マウス

- CD8⁺細胞と $\gamma\delta$ TCR⁺細胞を有意に上昇
- 免疫能の回復、維持

2. 神経・内分泌系と免疫系の双方向性



ストレスにおける神経・内分泌および免疫系



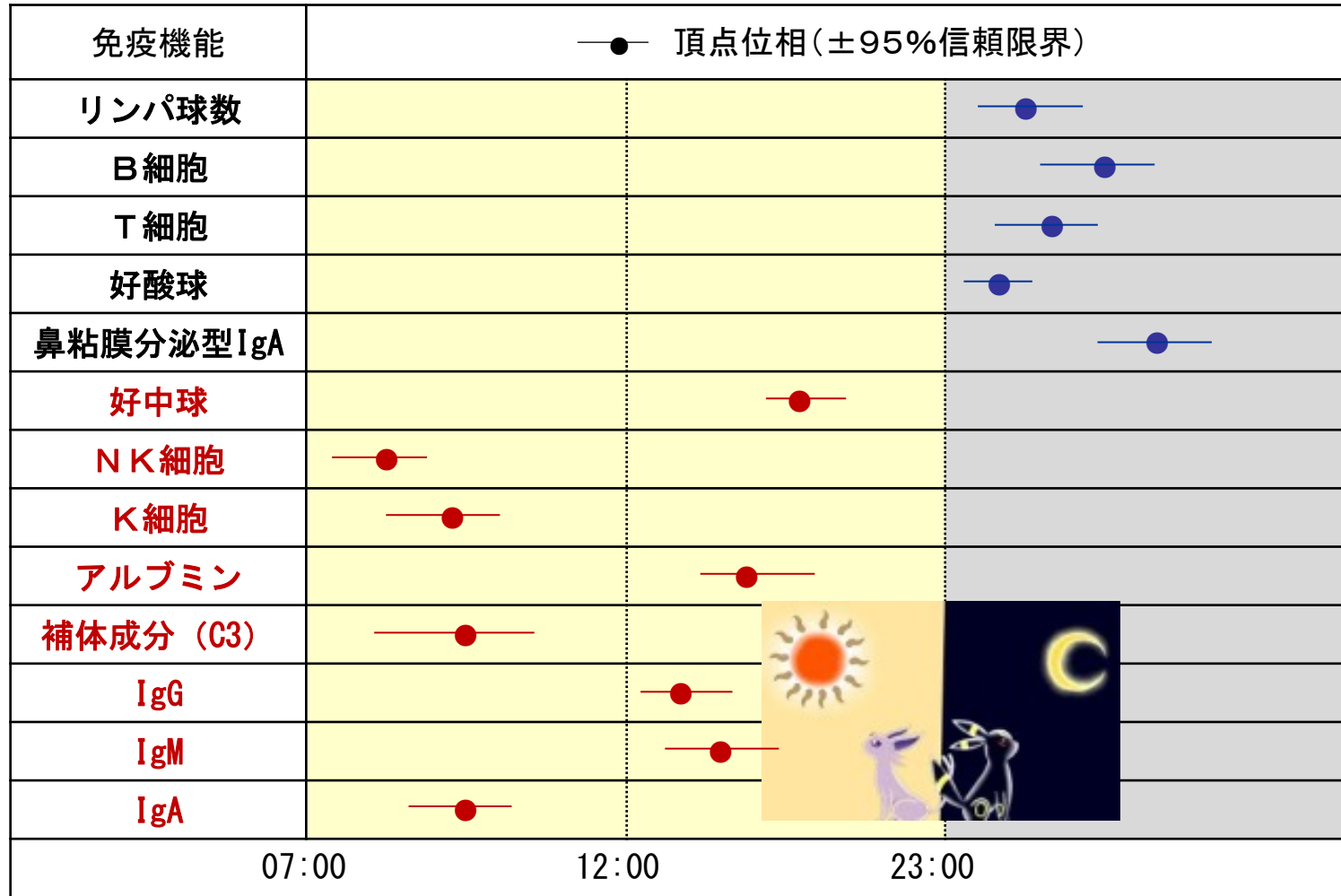


免疫系の日内リズム

地球誕生以来 太陽の周りを公転し、地軸を中心に自転する
それにより日照・温度・湿度に周期性が生じる

地球上の生物は、進化の過程でそれらを享受するよう淘汰されながら日・月・年の周期性を刻み込んできた

免疫系の日内変動



3. 腸内フローラ ～もう一つの臓器

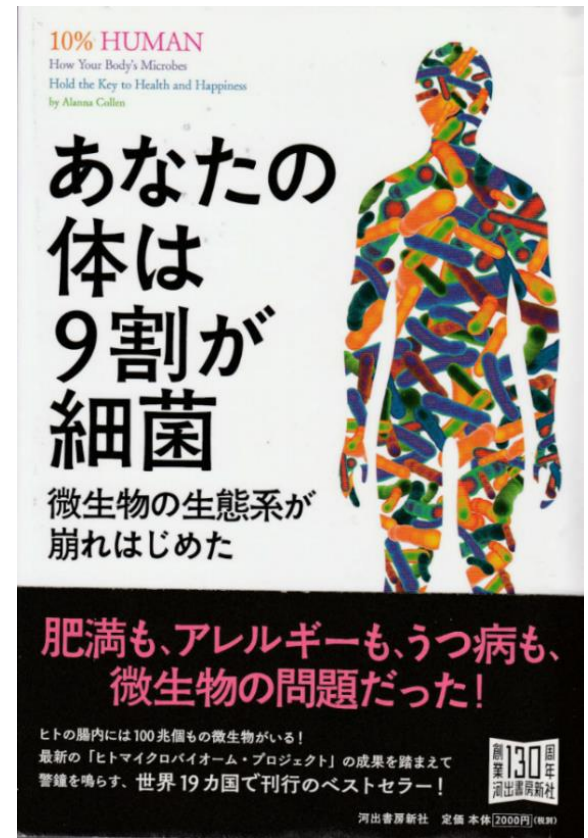
わたしたちは微生物と共に進化した

- ・腸内に共生する細菌：
約100菌種、40兆個ほど

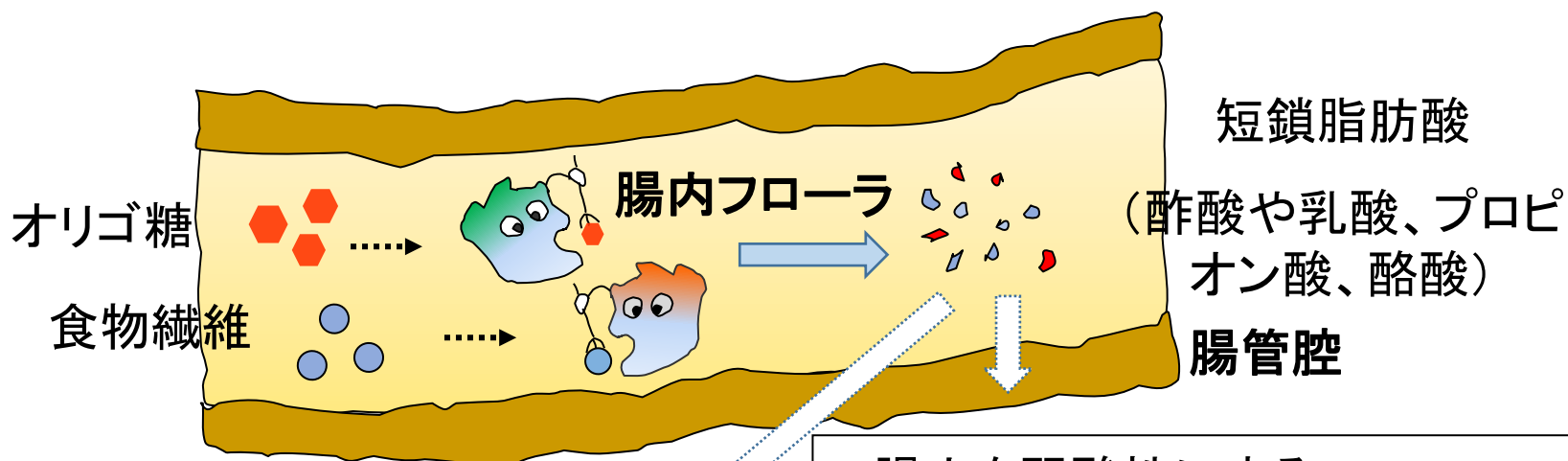
腸に棲む微生物に依存して生命活動を営んでいる

ビタミン合成、短鎖脂肪酸産生、免疫、外来病原菌の排除、腸内悪玉菌の抑制

10% HUMAN
アランナ・コリン
河出書房新社 2016年8月



腸内フローラがオリゴ糖や食物繊維を分解して短鎖脂肪酸をつくる



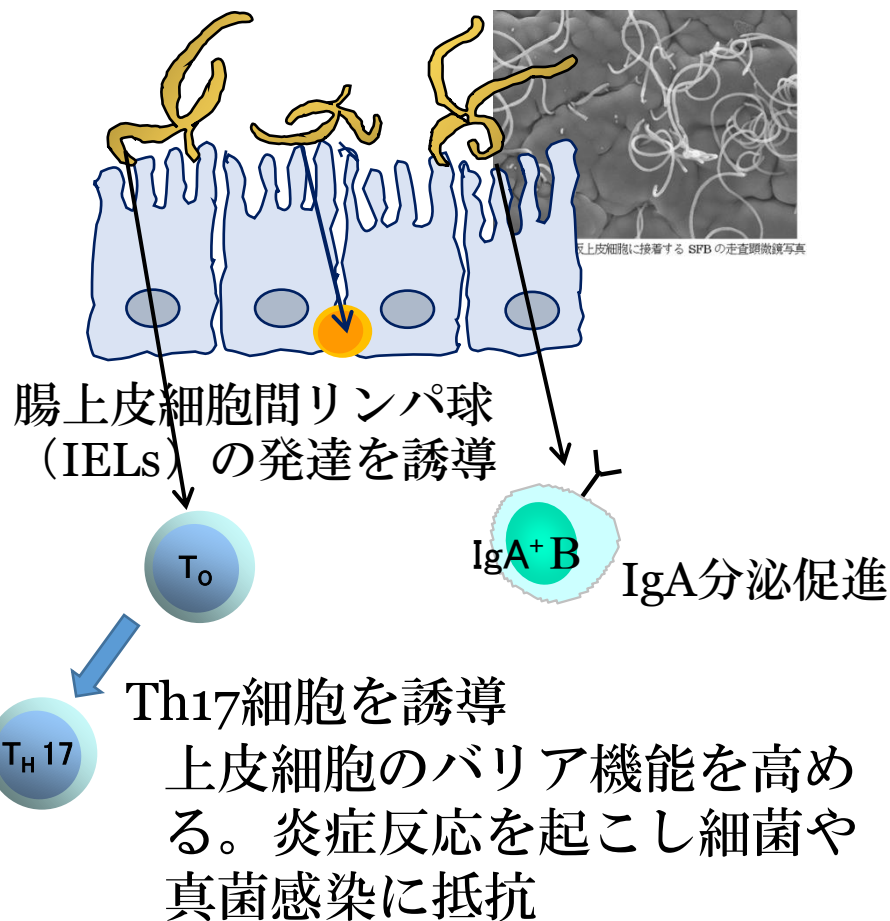
短鎖脂肪酸

- ・ 肥満の予防・・・脂肪細胞での脂肪蓄積制御、交感神経系の活性化
- ・ 糖尿病予防・・・GLP-1 分泌促進
- ・ Treg 細胞の誘導

- ・ 腸内を弱酸性にする
悪玉菌抑制・・・有害物質削減
- ・ バリア機能の亢進・・・ムチン産生
- ・ ぜん動促進・・・排便を促進して有害物質の排泄を促進
- ・ 大腸上皮細胞のエネルギー源

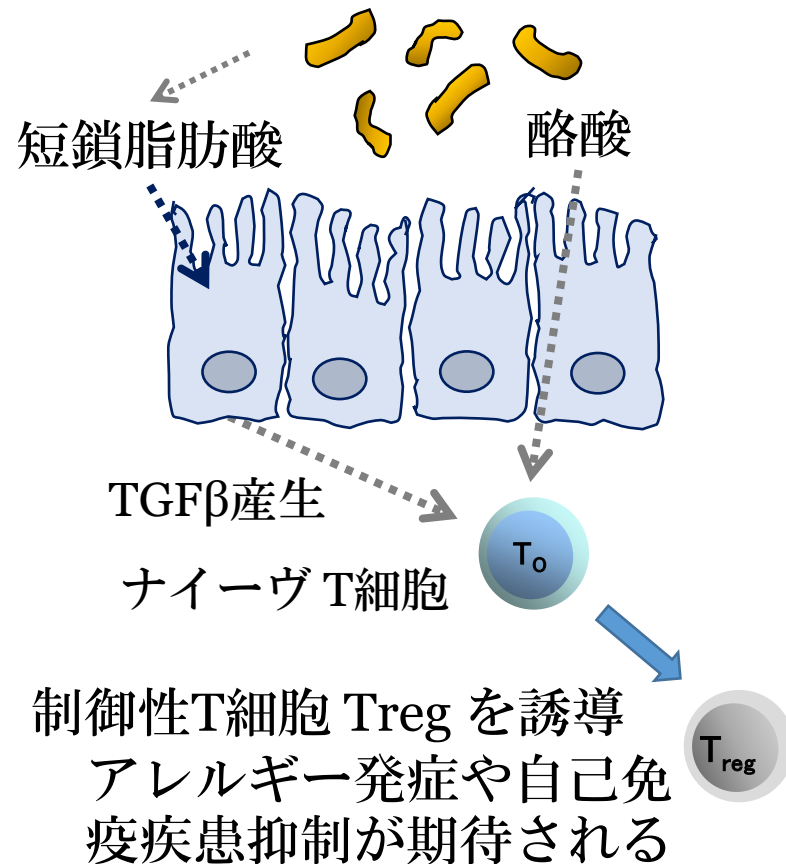
腸内フローラは免疫系を成熟させる

セグメント細菌 SFB



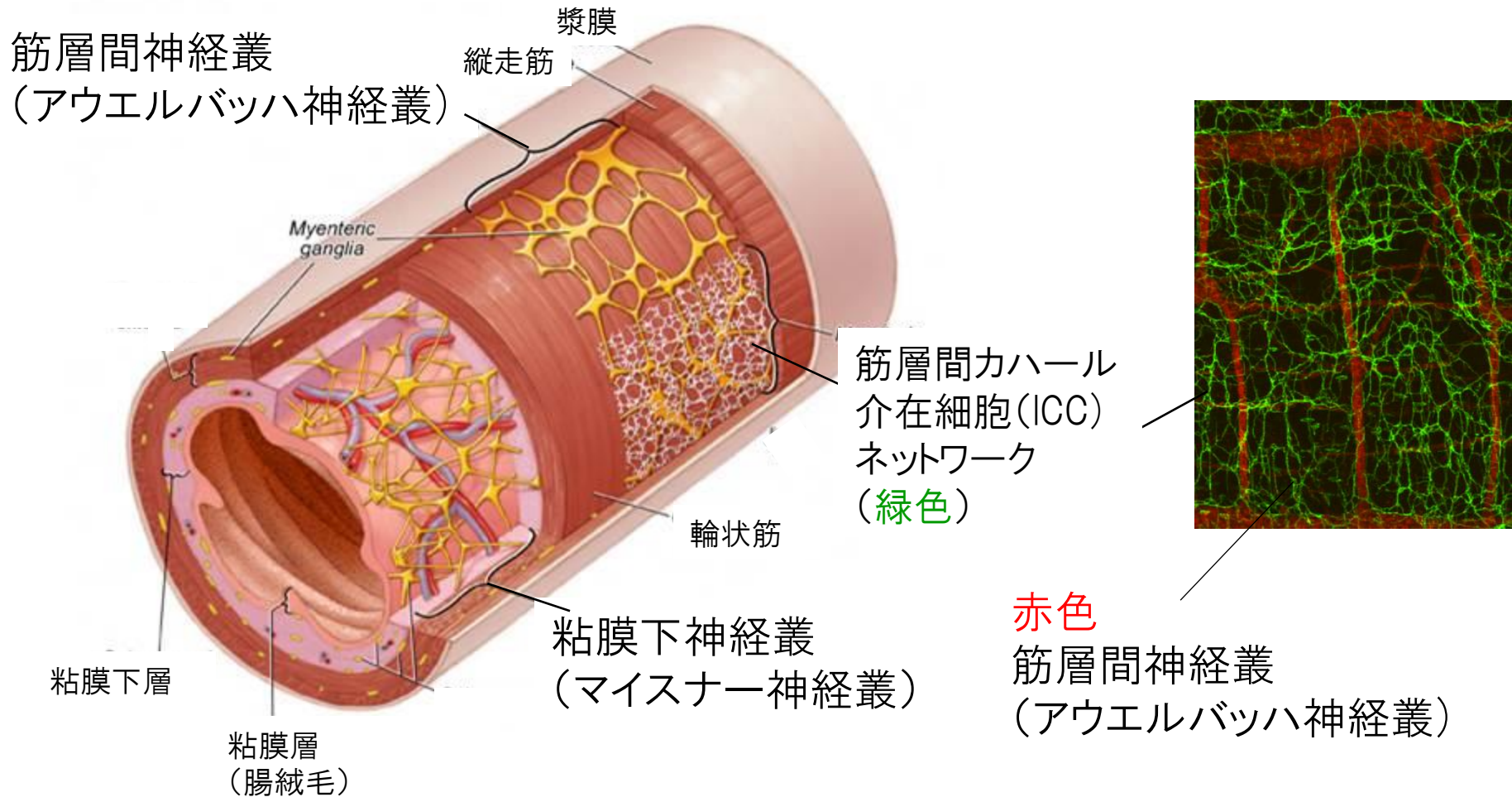
Ivanov II *et al.*: *Cell* **139**, 485 (2009)

クロストリジウム細菌群



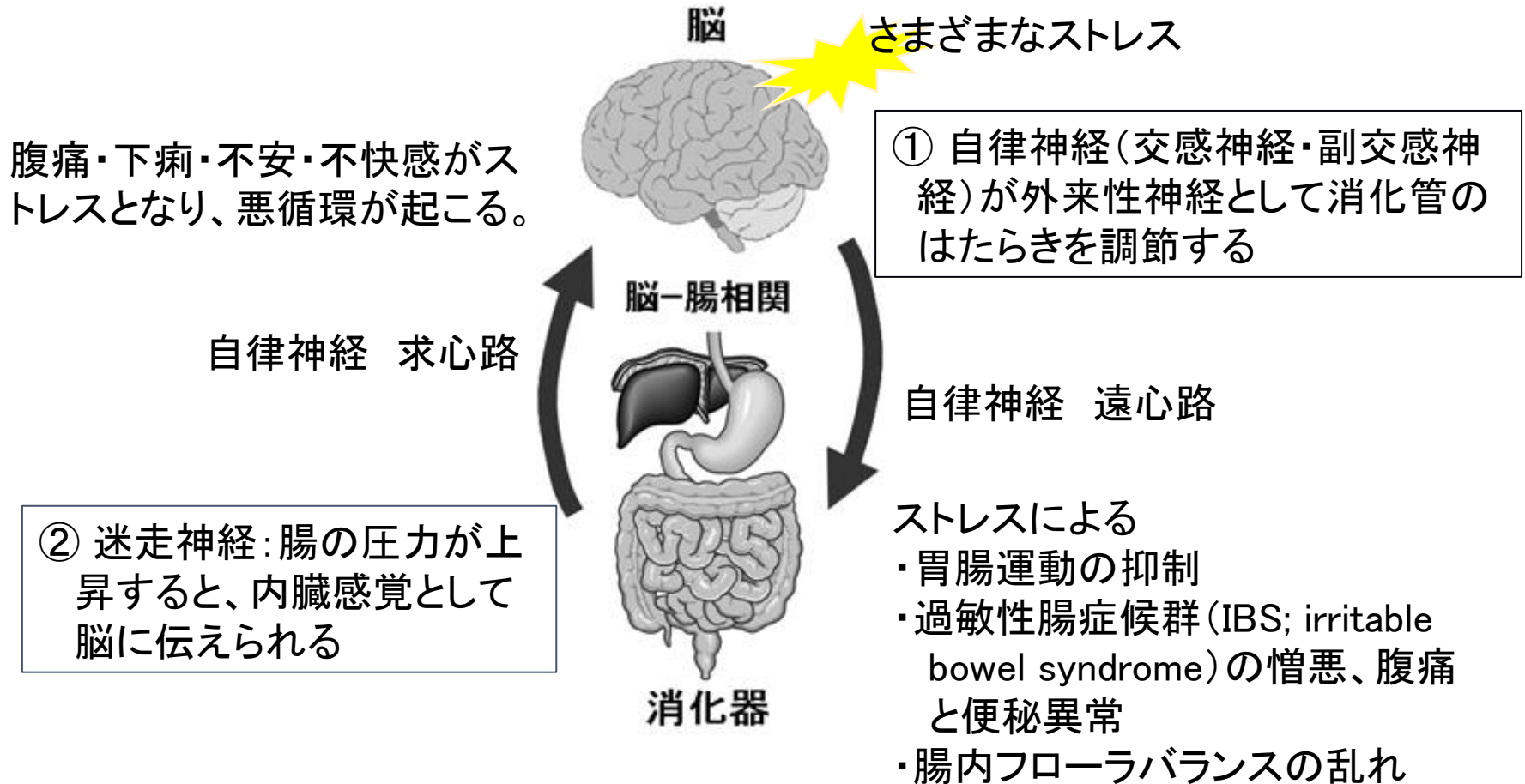
Atarashi K *et al.*: *Nature* **500**, 232 (2013)
Furusawa Y *et al.*: *Nature* **504**, 446 (2013)

腸神経系(筋層間神経叢・粘膜下神経叢～内在性神経) とカハール介在細胞(ペースメーカー)で自立してはたらく 腸は「第2の脳」



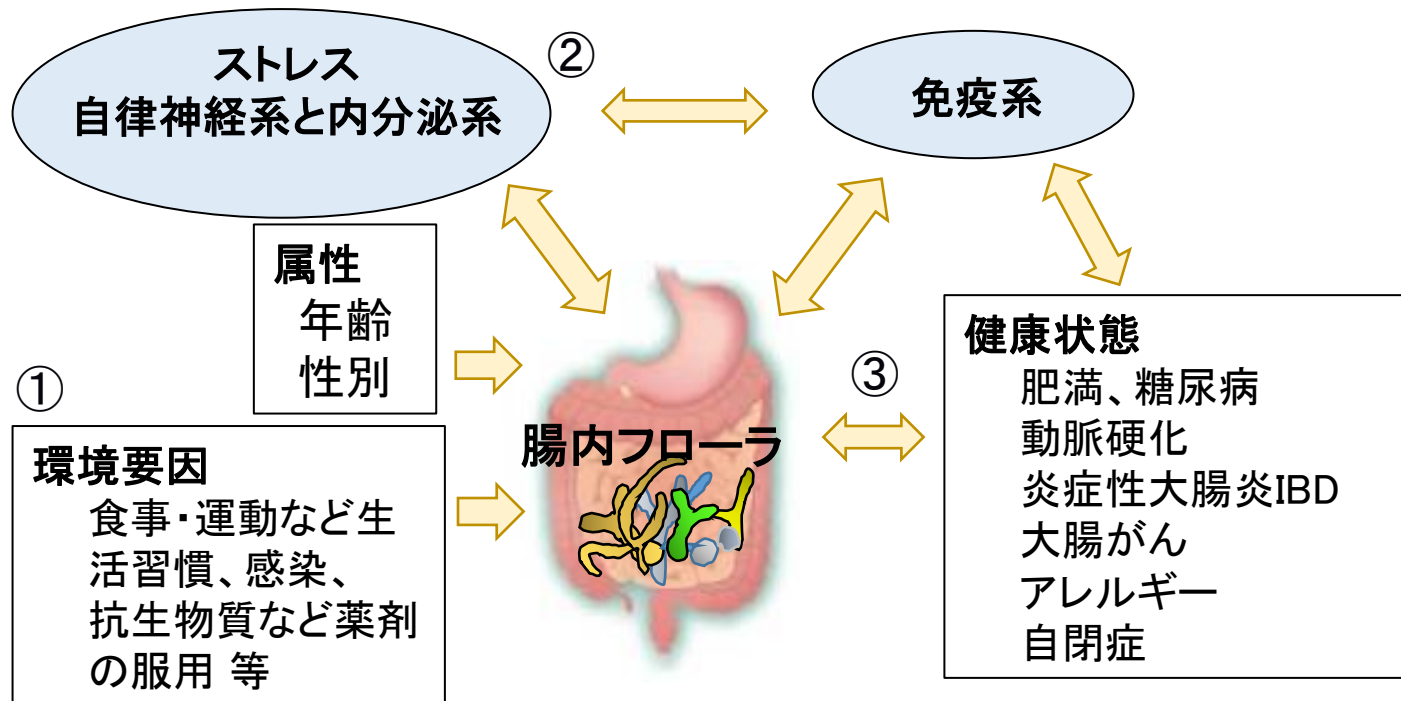
脳-腸相関

腸～自律神経支配(外来性)



腸内フローラの破綻 (dysbiosis) と疾患

次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析 (メタゲノミクス)
疾患に特徴的な細菌種や腸内フローラの異常がみられる



炎症と免疫 **21**, 472 (2013); *Stress & Health Care* **208**, 1 (2013)

認知症、腸内環境と関連

腸内フローラの3割以上をやせ型菌バクテロイデスが占める人は、その他の菌が多い人に比べ 認知症の傾向が10分の1

佐治直樹: *Scientific Reports* 9:1008 (2019)

2019年2月8日 朝日新聞

人の腸には1千種類以上、約1+⁺ogramの細菌がいて、年齢で構成割合が変わる。研究チームは2016年3月から1年間に、もの忘れセンターを受診した人の便、磁気共鳴断層撮影(MRI)、心理検査などから腸内の細菌の構成割合や認知症の有無を調べた。

有効なデータが得られた60〜80代128人分を解析したところ、やせ形の人に多いとされる常在菌「バクテロイデス」が3割以上を占めた人たちは、そのほかの細菌が多い人たちに比べて、認知症の傾向が10分の1と低かった。

腸内細菌の構成割合と認知症発症の因果関係はわからないが、腸内細菌の作る物質が脳の炎症を引き起こす可能性が考えられるという。佐治副センター長は「今後、対象となった患者の追跡調査を進めて因果関係を調べる。食習慣との関連も解明して食事などを通じた予防法の開発にもつなげていきたい」と話す。

(水戸部六美)

長寿医療研究センター

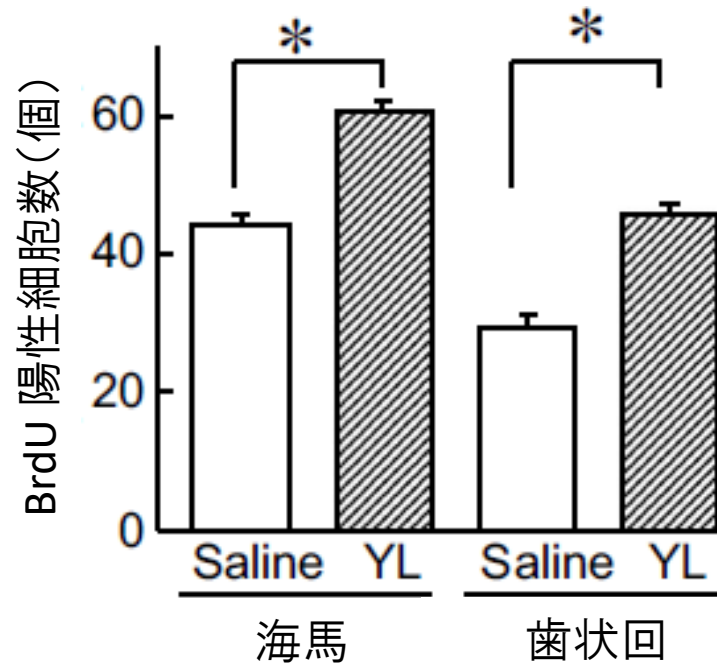
腸内細菌と認知症に強い関係があることが、国立長寿医療研究センターもの忘れセンターの佐治直樹副センター長らの研究でわかった。食事や生活習慣との関連を調べることで、認知症のリスクを減らす糸口が見つかる可能性があるという。英科学誌サイエンティフィック・リポーツに論文を発表した。

特定の常在菌が多い人

傾向ある割合10分の1

食品由来ペプチドが脳神経系に作用する

- 牛乳タンパク質由来ペプチドとしてのチロシル・ロイシンYL (Tyr-Leu) が抗不安および抗うつ作用を示す
- YLの腹腔内投与により海馬および海馬歯状回の神経幹細胞数が有意に増加



水重貴文: 栄養学会誌 **74(2)**, 69 (2021)

Mizushige T et al.: *Scientific Reports* **10**, 2257 (2020)

アレルギー マイクロフローラ仮説

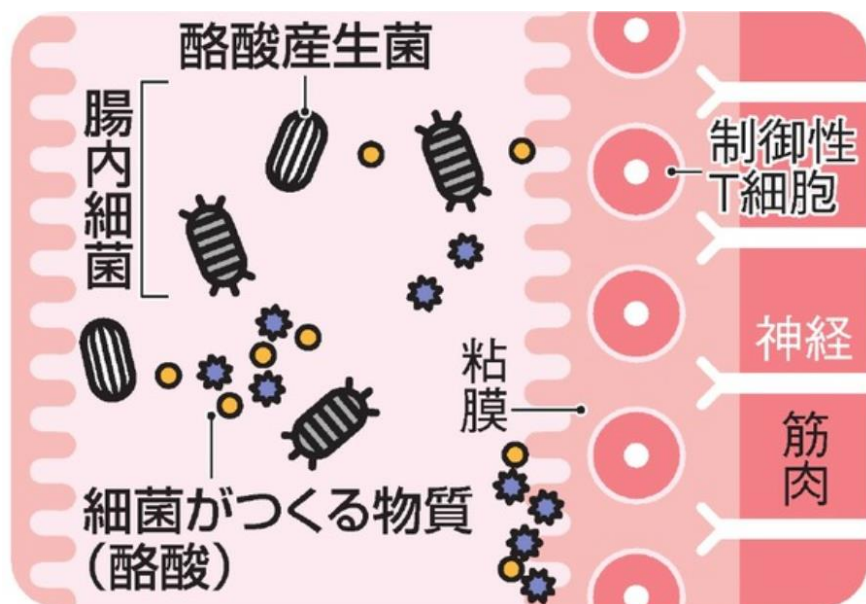
- 衛生的な環境がアレルギーの要因(衛生仮説)
Strachan, DP: *BMJ* **289**, 1259 (1989)
- 食生活の変化ー食物繊維の減少により腸内フローラ菌種数の変化し、抑制性の免疫バランスが崩れた
Wold, AE: *Allergy* **53**, 20 (1998)
Sheiner A.: *Adv Exp Med Biol* **635**, 113 (2008)
- アレルギー疾患児では、健常児に比べ腸内フローラの多様性が低くビフィズス菌も少ない
PLoS One 2014; *Clin Exp Allergy* 2014

卵アレルギーは腸内細菌の乱れが原因？

1～8歳の子どもを対象に、卵アレルギーのある子と、アレルギーのない健常児の便を遺伝子解析し、腸内フローラの状態を比較

関西医科大学 赤川翔平

アレルギー児の「酪酸産生菌」の割合が健常児の3分の1。
また制御性T細胞Tregの割合も有意に低値

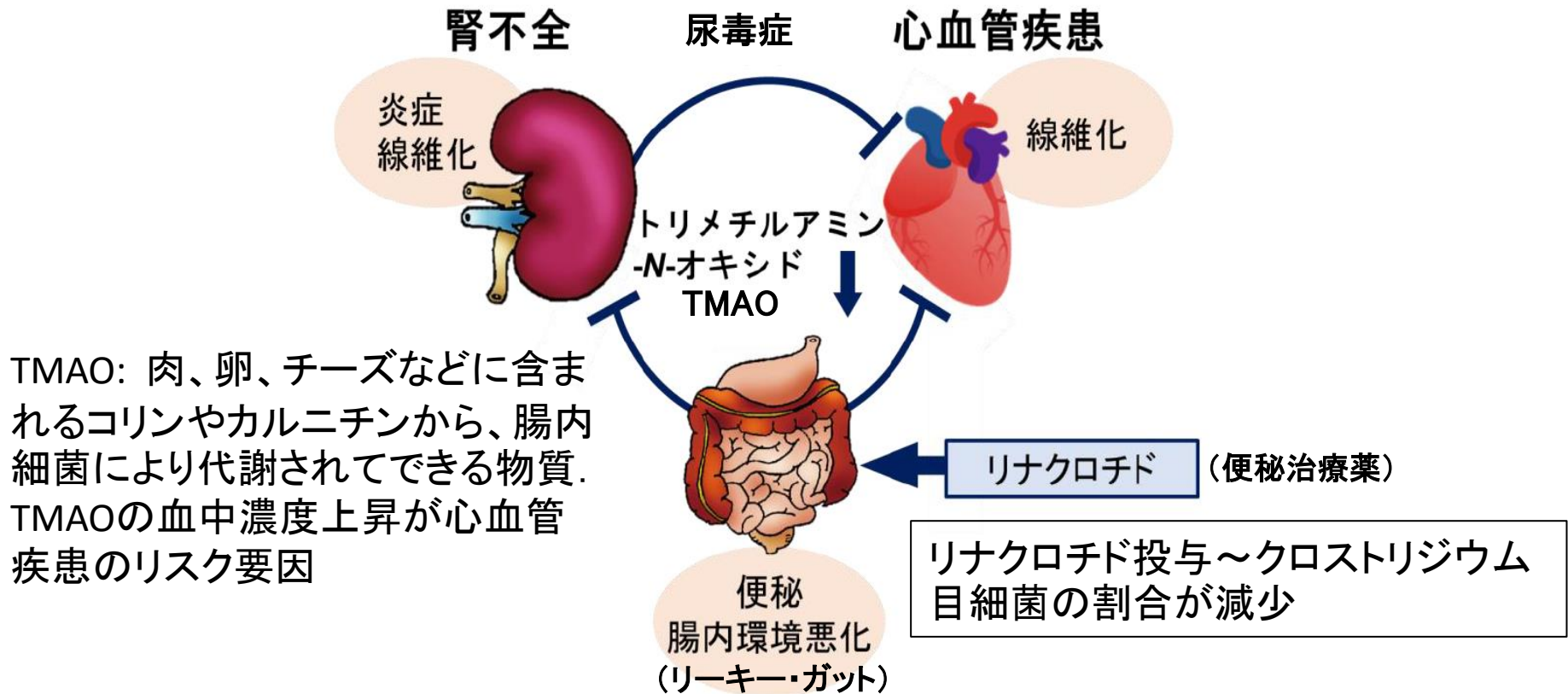


酪酸は、過剰な免疫を抑える役割を持つ「制御性T細胞」Tregを増やすはたらきがある

朝日新聞 2021年4月28日

腸-心臓-腎臓 連関

腸内環境改善による腎臓病の進行と心血管疾患を抑制・予防

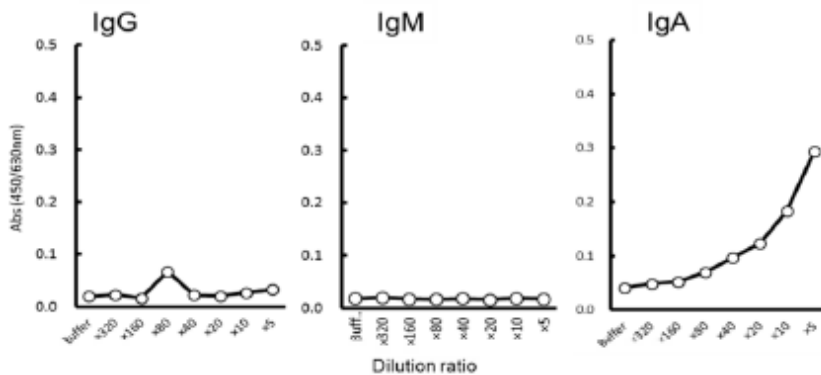


TMAO: 肉、卵、チーズなどに含まれるコリンやカルニチンから、腸内細菌により代謝されてできる物質。TMAOの血中濃度上昇が心血管疾患のリスク要因

食品の経口摂取によってつくられる S-IgA抗体の交叉反応性

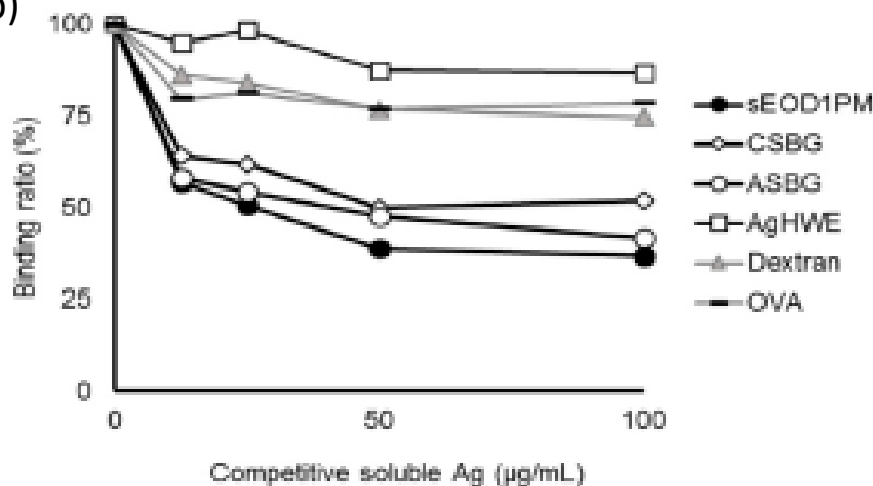
- ユーグレナ摂取により誘導された抗パラミロン(β -1,3-グルカン) S-IgA抗体は、酵母やクロコウジカビ細胞壁多糖体(β -1,3-グルカン)と交叉反応する

a)



a) ヒト唾液中S-IgA抗体とパラミロン sEOD1PMとの反応

b)



b) 抗パラミロン S-IgA抗体はアスペルギルスおよびカンジダ細胞壁多糖体とも結合(交叉反応)する

sEOD1PM: Solubilized EOD1 paramylon
 CSBG: *Candida* solubilized cell-wall glucan
 ASBG: *Aspergillus* solubilized cell-wall glucan
 AgHWE: *Agaricus* hot water extract
 Dextran: Dextran T200
 OVA: Ovalbumin

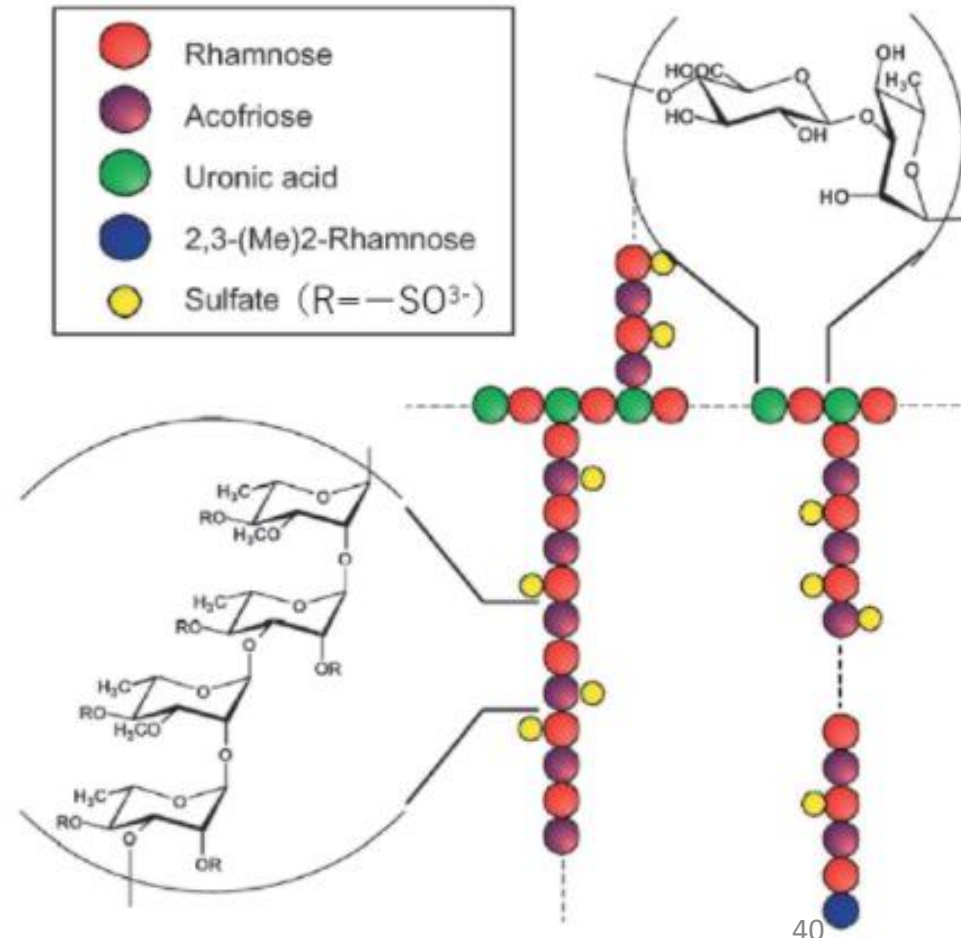
Spirulina platensis 硫酸化多糖体 Calucium-spirulan (CA-SP)

- 単純ヘルペスウイルスHSV-1やヒト免疫不全ウイルスHIV-1などの複製阻止作用

構成糖およびグリコシド結合

Rhamnose (60.0): Ribose (3.0): Mannose (1.1): Fructose (46.0): Galactose (3.3): Xylos (0.8): Glucose (6.4): Glucuronic acid (9.6): Galacturonic acid (5.4)

- 1,3-結合 rhamnose と1,2-結合3-O-methyl rhamnose (acofriose) のユニットが5 : 3の割で存在
- 硫酸基 (S として5.7%) は、主に1,2-結合 rhamnose と1,3-結合 rhamnose の4-位およびいくつかの2,4-位に結合



乳酸菌摂取によりつくられるS-IgAの交叉反応性

高齢者 96名

乳酸菌 *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1株
(1073R-1ブルガリヨーグルト) 100g を、毎朝、12週間継続摂取
4、8、12週目に唾液を採取

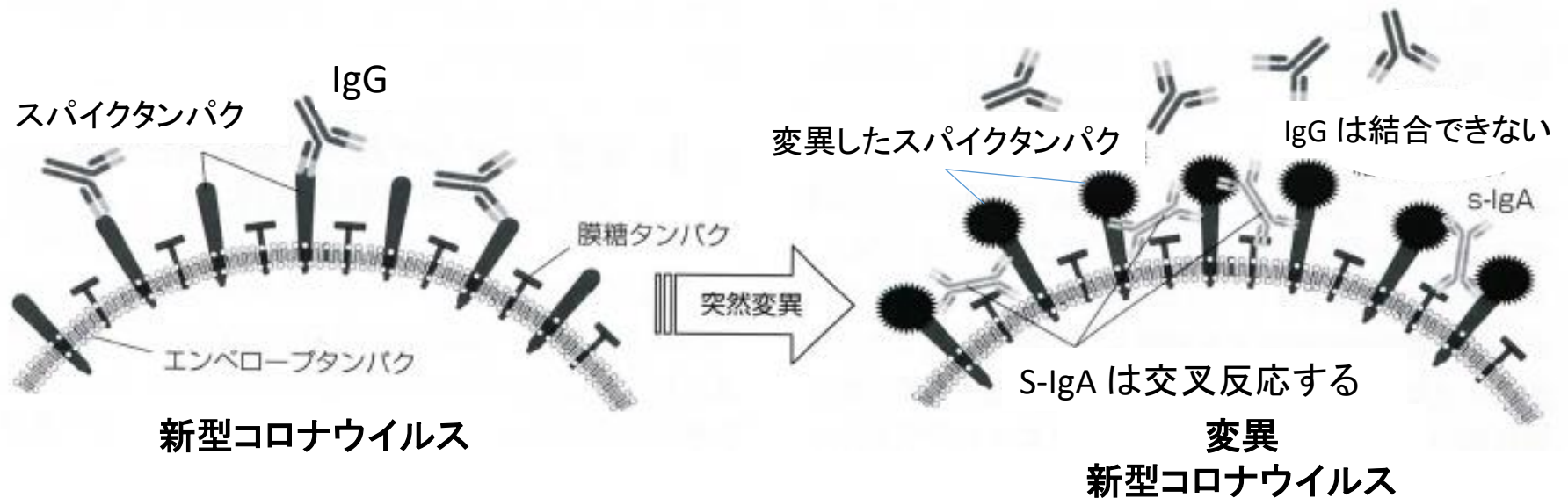
- つくられたS-IgA抗体は、H3N2型インフルエンザAウイルスと結合する
- H3N2型インフルエンザウイルス感染に対する防御機能

Yamamoto Y *et al.*: *Acta Odontol Scand* **77**(7), 517 (2019).

Lactobacillus delbrueckii ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1株細胞外多糖EPS摂取により抗インフルエンザウイルスS-IgA抗体が増強

Nagai T *et al.*: *Int Immunopharmacol* **11**:2246 (2011)

S-IgA抗体は変異した新型コロナウイルスにも結合できる

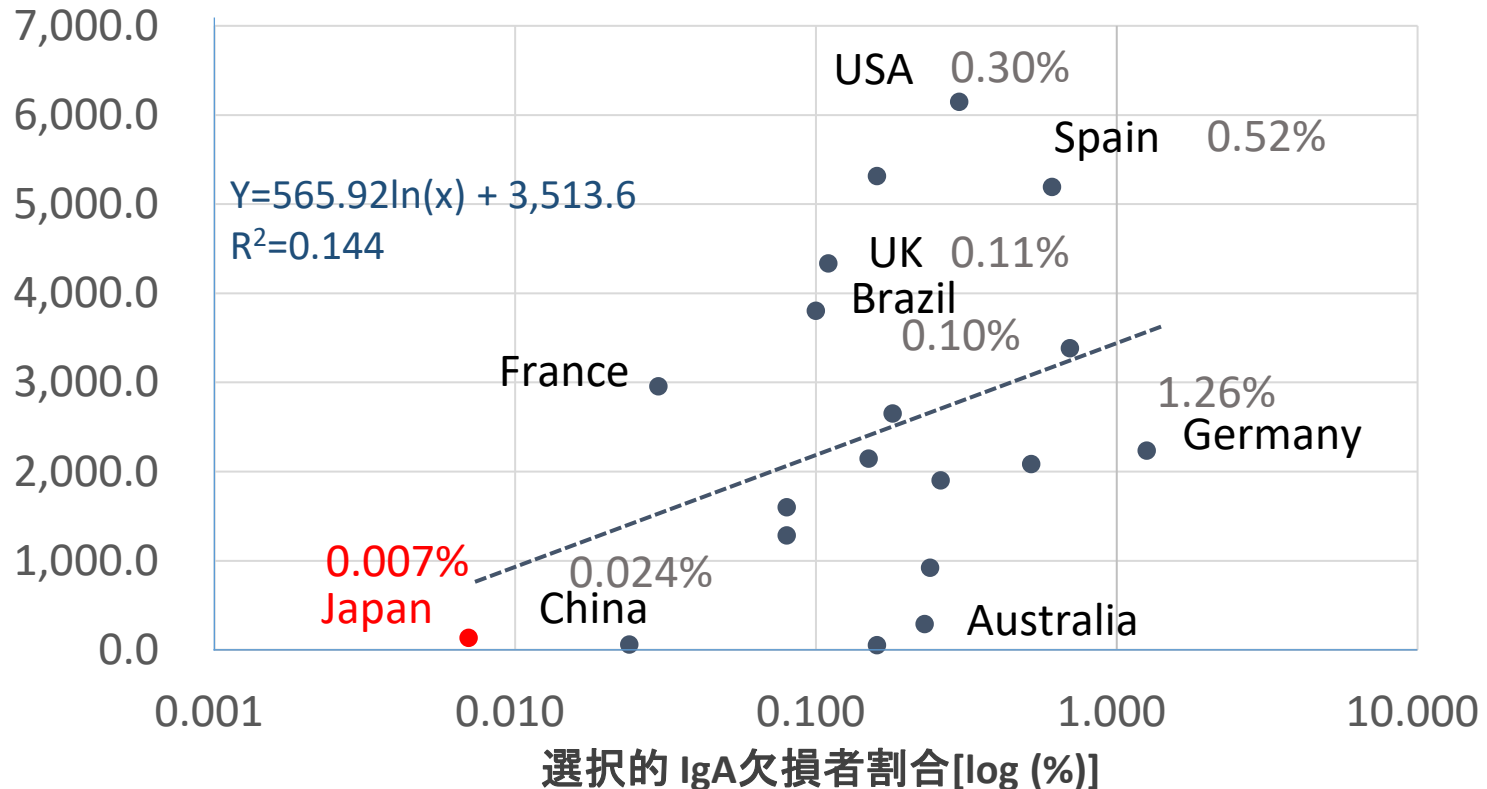


山本哲郎: *Food Style* 21 25(3), 19-24 (2021) から

COVID-19 低発症率の“ファクターX”は分泌型IgA抗体の可能性

国別IgA欠損率と新型コロナウイルス感染の死亡率との関係

COVID-19感染者数(100万人当たり)



s-IgA抗体の増加が期待される食品

食品	著者、雑誌名、年
β-グルカン	Lehner G: <i>Clinical Experimental Immunol</i> , 2005
β-カロテン	Otomaru K: <i>日獣会誌</i> , 2018
鉄・ラクトフェリン	Uesaki S: <i>薬理と治療</i> , 2016
カゼイン由来ペプチド	Okamoto T: <i>日本食品科学工学会誌</i> , 2003
ガラクトオリゴ糖	Sato T: <i>日本栄養・食糧学会誌</i> , 2008
フラクタン	Hosono A: <i>Biosci Biotechnol Biochem</i> , 2003
乳酸菌	Yanagisawa K: <i>J Nutr Sci Vitaminol</i> , 2016
ビフィズス菌	Yasui H: <i>日本食品科学工学会誌</i> , 1996
チーズ由来ホエイ	Yun S S: <i>Anim Sci Technol (Jpn)</i> , 1995
スピルリナ	Hayashi O: <i>J Nutr Sci Vitaminol</i> , 1998
ケール	Enomoto T: <i>Jpn Pharmacol Ther</i> , 2017
黒酢にんにく	Nakasone Y: <i>Biomedical Reports</i> , 2016

スピルリナは新型コロナウイルス SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を標的とする T細胞応答を増強する: COVID 19 改善の可能性

Spirulina Extract Enhances T-Cell Responses Targeting Spike Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Potential Drug Candidate for Treatment of COVID 19

American-Eurasian Journal of Toxicological Science **12**(1) :08-13 (2020)

Peter Pothula (Beside Arts College, India)

ヒトおよび動物モデルにおけるスピルリナ免疫調節効果に関する文献レビュー

- ヒトにおけるインターフェロンガンマ (IFN γ) 産生とナチュラルキラー (NK) 細胞活性による感染細胞傷害を増強
- 細胞性免疫の増強～ヘルパー及びキラーT細胞の活性化
- HIV-1、HCV、インフルエンザ、麻疹などに対して抗ウイルス作用を示す
- ヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) 阻害による炎症性サイトカイン抑制

スピルリナ抽出物は安全 (米国FDA 21CFR73.530)

ただし、FDA認証による処置ではない、またCOVID-19 に対する gold standard therapy としてのワクチンや治療薬に替わるものではない

インド変異株は「アジア人の免疫から逃れる」？

	主な変異	特徴
変異株の種類	英国株 N501Y	感染力が従来株の1.2~1.6倍
	インド株 L452R	免疫効果を低下させる可能性 感染力が高い可能性
	E484Q	不明

インド株には「L452R」と「E484Q」という2つの特徴的な変異がみられる。東京大や熊本大などの研究チームは、L452R変異は日本人の6割が持つ白血球の型「HLA(ヒト白血球抗原)－A24」がつくる免疫細胞から逃れる能力があるという実験結果を発表した

東京新聞webニュース(2021.5.1 06:00)
<https://www.tokyo-np.co.jp/article/101453>

感染の克服にはまだ時間がかかる

- ウイルス感染細胞を殺すNK細胞やマクロファージによる自然免疫
- ヘルパーT細胞も含めキラーT細胞による細胞性免疫
- ウイルスの病原性を直接弱める中和抗体
を高めるはたらきが重要
- 運動・食事・心の健康：
三密を避け、コロナに負けない！体づくり