

## 食物繊維摂取による免疫寛容 (2)

～ 腸内細菌と食物繊維と免疫の複雑な関係 ～

### 5. 腸内細菌が代謝する短鎖脂肪酸の作用

クロストリジウム目細菌群がつくる酪酸（短鎖脂肪酸のひとつ）以外にも人間の体に作用する物質がいくつか解明されています。図3のように、酢酸やプロピオン酸なども腸内細菌によって作られ、我々の生命活動にプラスに働く効果があることが解ってきています。

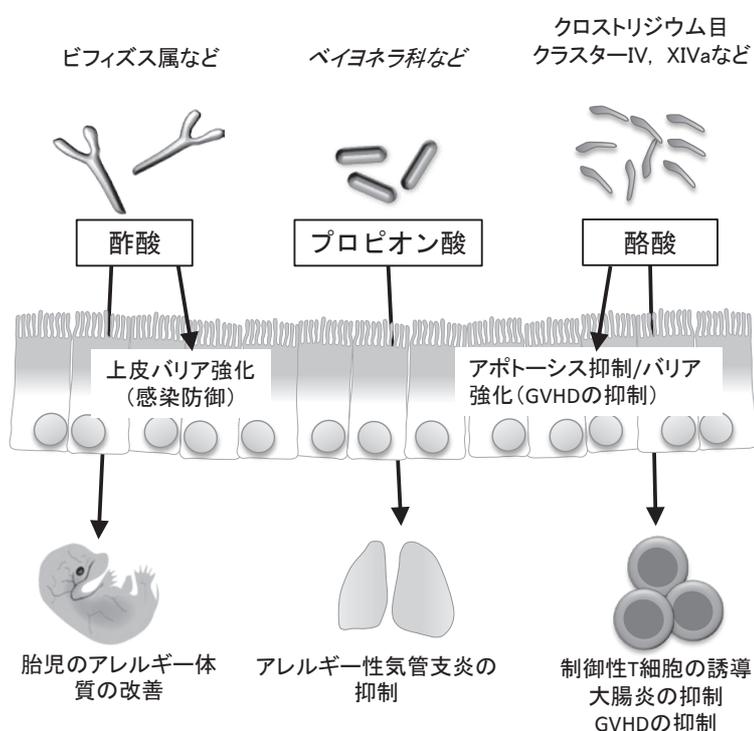


図3. 短鎖脂肪酸による上皮バリア・免疫修飾作用

(長谷耕二・慶應義塾大学薬学部、モダンメディア 63 巻 2 号 2017 より)

クロストリジウム目細菌群が酪酸を発酵代謝するとき、当然ながら餌として取り込む有機化合物が必要となります。その餌が「食物繊維」ということも解明されています。

静岡県立大学大学院統合栄養学研究科の松崎幸之助らの研究では、小麦ふすま（外皮）を食物繊維源としてラットに与えた時の排泄物（糞便）中の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、および酪酸）の変化、腸内細菌叢の変化、腸内の病原性細菌を排除する免疫グロブリンA（粘膜面で主体的に作用している免疫抗体）の腸への分泌量の変化を報告しています。その結果、小麦ふすまを与えたラットは、対照の与えていないラットと比べて、短鎖脂肪酸量が増え、腸内細菌叢が多様で、短鎖脂肪酸の発酵代謝に関わるクロストリジウム目細菌群や共生細菌に支配的な菌叢環境を与え、同時に、T細胞の一種

の濾胞性ヘルパーT細胞（T follicular helper cells / Tfh細胞）への分化を促すことを示唆する遺伝子の発現を捉えています。この分化により、ヘルパーT細胞からB細胞（リンパ球の一種で抗体を産生する）へ情報伝達物質（インターロイキンの産生による）が伝わり、B細胞から細菌結合免疫IgA（免疫グロブリンA）が腸管の内腔に分泌されます。結果として、分泌されたIgA抗体は微生物に結合して生体内への侵入を防ぎます。

補足：インターロイキンはT細胞群、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞、好中球などの白血球群から分泌され、細胞間コミュニケーションの役割を担っているサイトカインの総称で、サイトカインとは、免疫システムに関与する細胞から分泌されるタンパク質の総称で、微量でも多様な働きを持つ生理活性物質。

このように食物繊維を多く含む「小麦ふすま」の摂取（小麦ふすまを比較的多く含む全粒粉パンや、ライ麦全粒粉を多く配合したライ麦パンの摂取）は、一連の作用機構による健康的な腸内環境の維持、あるいは改善が期待されるということです。

しかし一方では、腸管免疫系は生体にとって有益な共生微生物や食品タンパク質に対しては、過敏な免疫応答を起こさないように制御されています。特に食品タンパク質に対して免疫応答が抑制される現象は「経口免疫寛容」とも呼ばれ、食物アレルギーの抑制機構の一つであると考えられています。

## 6. 自/他に対する免疫応答のバランスが大事

産業医科大学医学部の中山氏、田中氏の総説（日本臨床免疫学会会誌、2016）によると、本来、T細胞は自己抗原や食品に対して免疫寛容である筈なのが、これが何らかの要因により破綻すると、自己応答性のT細胞が活性化（分化）され、これがB細胞を刺激し、自己や食品に対応した抗体を作り出すこととなります。この反応が強すぎれば自己免疫疾患やアレルギー疾患に、逆に弱すぎれば異物を除去できなくなり癌や感染症を発症しやすくなると言っています（表1）。したがって、活性化した様々なエフェクターT細胞と制御性T細胞とB細胞の機能も含めて絶妙に制御する必要があります。これらのうち、抗原に抵抗する武器（抗体）を作るB細胞の制御にヘルパーT細胞が関与していることも解ってきています。

表1. 免疫応答のバランスと疾病（日本医療研究開発機構HPより）

	自分の身体（自己）に対する免疫応答	外部からの異物（非自己）に対する免疫応答
強い	自己免疫疾患	アレルギー疾患
弱い	ガン	感染症

## 7. 食物アレルギー発症のメカニズム

〔参考まで〕

芝原氏（東京大学大学院農学生命科学研究科）執筆の学位論文（2016）によると、アレルギーはその発症メカニズムによってIからIV型に分類されること（表2）。食物アレルギーにおいてはI型が最も主要な発症メカニズムで、その反応の大まかな流れは次の通りです。

最初に

【例えば、乳児期に初めてアレルギーを含む食品を摂取させた時の体内の反応】

- (1) 腸管で十分に消化されずに抗原性を保ったまま取り込まれた抗原（グリアジンのペプチドなど）が、抗原提示細胞（樹状細胞・単球・マクロファージ・B細胞）に取り込まれる。
- (2) 抗原提示細胞は取り込んだ抗原をT細胞に提示し、T細胞はヘルパーT細胞（生理活性物質を産生して免疫系に指令を出すT細胞）に分化する。
- (3) ヘルパーT細胞は炎症性サイトカインの一種のインターロイキンを分泌する。
- (4) インターロイキンは、B細胞を抗原に結合するIgE抗体を産生する抗体産生細胞へと分化させる。
- (5) 分泌されたIgE抗体は、全身に存在するマスト細胞（肥満細胞ともいい、細胞内の顆粒内には、ヒスタミンなどの化学物質が含まれる）上にあるIgE抗体受容体に結合する。

ここまでの反応がすでに体内で起こっていることを、「感作が成立している」という。（アレルギー反応はまだ起こりません）。

つぎに、【例えば、アレルギーを含む食品を2回目以降摂取したときの過剰な反応】

- (6) 再び抗原が体内に侵入すると、抗原はマスト細胞上のIgE抗体に結合する。
- (7) その結合によりマスト細胞から化学伝達物質であるヒスタミンが分泌され、各種アレルギー症状が誘発される。

このような反応の根幹には、T細胞から分化したヘルパーT細胞の過剰な応答が関係しています。（個々の詳述は省略します）

## 8. 今後の研究に期待

食品による腸内細菌叢の多様化と、T細胞への影響に関する作用機構と誘導因子について、さらに研究が進んで一連の制御機構が解明されれば、健康的な食事に関する新たな知見が深まるかもしれません。その可能性を秘めた一例を、今回、全粒粉・食物繊維・腸内細菌・短鎖脂肪酸・免疫細胞の分化というキーワードを元にまとめてみました。

ただ、最後にひとこと付け加えておきます。今回の内容について、パン（特に黒パンや全粒粉パン）が薬のように直ぐに効くというような偏った捉え方だけはしないでください。あくまでも、昔から人々のカロリー源として栽培され、加工・調理されてきた歴史の中で引き継がれてきた「パン食」について、現代科学によって「何故」を追求した結果、その一部が明らかとなっただけであり、今回お示したデータは僅かに解明されてきた現象のひとつに過ぎません。そして、引用した文献は、高い確率で健康維持に何かしらの影響が期待されるという「可能性」を示すものであって、研究は現在進行形です。手持ちの原材料を使って製パンしたとしても、その通りの効果が期待されるかどうか？については科学的な検証が必要です。機能や効能に関するキーワードを安易に商売に流用しないで下さい。

表2. アレルギー反応の分類（厚生労働省「アレルギー総論」より）

	同義語	抗体	抗原	メディエーター サイトカイン	受身伝達	皮膚反応	代表疾患
I 型 反 応	即時型 アナフィラキシー 型	IgE IgG4(?)	外来性抗原 ハウスダスト、ダニ、 花粉、真菌、TDI、 TMA（ハブテン）、 薬剤（ハブテン）	ヒスタミン ECF-A ロイコトリエン PAFなど	血清	即時型 15~20 分で最大 の発赤と 膨疹	アナフィラキシーショック アレルギー性鼻炎、結膜炎 気管支喘息 蕁麻疹 アトピー性皮膚炎(?)
II 型 反 応	細胞障害型 細胞融解型	IgG IgM	外来性抗原（ハブ テン） ペニシリンなどの薬 剤 自己抗原 細胞膜・基底膜抗原	補体系	血清		不適合輸血による溶血性貧血 自己免疫性溶血性貧血 特発性血小板減少性紫斑病 薬剤性溶血性貧血・顆粒球 減少症・血小板減少症 Goodpasture症候群
III 型 反 応	免疫複合体型 Arthus型	IgG IgM	外来性抗原 細菌、薬剤、異 種蛋白 自己抗原 変性IgG、DNA	補体系 リソソーム酵素	血清	遅発型 3~8時 間で最大 の紅斑と 浮腫	血清病 SLE、RA 糸球体腎炎 過敏性肺炎（Ⅲ+Ⅳ?） ABPA（Ⅰ+Ⅲ+Ⅳ?）
IV 型 反 応	遅延型 細胞性免疫 ツベルクリン型	感作T 細胞	外来性抗原 細菌、真菌 自己抗原	リンホカイン IL-2 IFN-r サイトカイン	T細胞	遅発型 24~72 時間で最大 の紅斑 と硬結	接触性皮膚炎 アレルギー性脳炎 アトピー性皮膚炎(?) 過敏性肺炎（Ⅲ+Ⅳ?） 移植拒絶反応 結核性空洞、類上皮細胞 性肉芽腫

2024年 3月