

カロテノイドと免疫

富 田 純 史

宮崎大学農学部

Carotenoids and Immunity

Yoshifumi TOMITA

Department of Agriculture, Miyazaki University

Carotenoids are pigments widely distributed in the vegetable and animal kingdoms. Their physiological roles were not known except those of beta-carotene and some other carotenes as provitamin. Recent epidemiological and experimental studies revealed that carotenoids might have important roles in prevention of diseases such as cancers, possibly through scavenging harmful radicals and influencing host defense systems, i. e. immune systems. Carotenoids increase antibody production, augment immunological tumor rejection and raise helper cell population. The mechanisms, by which carotenoids scavenge radicals or active oxygens, were well studied and documented, but mechanisms for modulating immune responses were not clarified due to the sophisticated network of immune systems. Many attempts and various approaches are necessary to evaluate the roles of carotenoids in connection with human health.

1. は じ め に

カロテノイドの高次機能とりわけ生体防御機構の調節機能が注目を集めている。生体防御の複雑さ故に多角的に検討し総合的に理解しなければならないが、カロテノイドの多様性と吸収・代謝について不明の点が多いために、これまでに集積した知見は要約するには極めて不十分なものである。以下、これまでのカロテノイド研究の流れを概説する中で免疫に関する知見を紹介する。

2. カロテノイドの種類

カロテノイドは、動植物界に広く分布している色素で約600種類が知られている。基本的な骨格は、図に示すようにイソプレノイドのユニットから構成されており、2つのイオノン環を共役二重結合の鎖

所在地：宮崎市学園木花台西1丁目1 (〒889-21)

本稿は第12回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行なわれた特別講演の内容をとりまとめたものである。

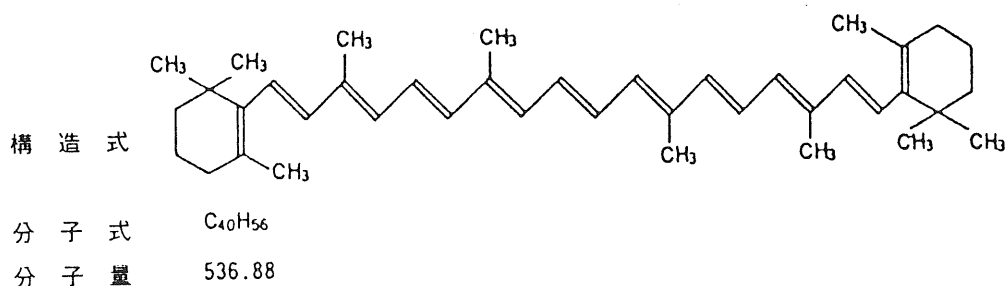
図 β -カロチンの構造式・分子式・分子量

Table 1. Carotenoids

Open ring	: lycopene, γ -carotene, δ -carotene, phytoene etc.
Ionone ring	: ① unsubstituted α -carotene, β -carotene etc. ② hydroxyl group lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin etc. ③ keto group echinenone, canthaxanthin etc. ④ hydroxyl and keto groups astaxanthin, astacene etc.

がつかないでいる。カロテノイドの多くの種類はこの2つの環の状態，開環か閉環か，置換基の有無とその種類，によって決定される。大別して（表1），開環しているもの（リコペン， γ -カロテン， δ -カロテン，フィトエンなど）としないものに分けられ，後者はさらに①置換基を持たないもの（ α -カロテン， β -カロテンなど）②水酸基を持ったもの（ルテイン，ゼアキサンチン，クリプトキサンチンなど）③ケト基を持ったもの（エキネノン，カンタキサンチンなど）④水酸基とケト基を持ったもの（アスタキサンチン，アスタシンなど），に分類される。水酸基を持ったものは，脂肪酸とエステル結合していることが多い。また，環と鎖の部分のそれぞれについて異性体が存在する。

3. カロテノイドの分布

カロテノイドの本来の機能が光合成に密接に関連していることから，植物や藻類によって合成され，クロロフィル（葉緑素）と共に存在することが多い。従って，緑色の草木の葉や緑黄色野菜には多量に含まれている。植物で合成されたカロテノイドは，動物においても食物連鎖を通じて利用されている。魚の皮（マダイ）や身（サケ），甲殻類の殻（エビやカニ），ある種の鳥の羽根（フラミンゴ），などにおける鮮やかな色素が挙げられる。

4. カロテノイドの生理作用

動物におけるカロテノイドの仲間でも最も重要なものは、視覚作用や粘膜の正常化に重要なビタミン A (レチノール) の前駆体である β -カロテンである。しかしながら、これまでは栄養学的重要性は、 β -カロテン自体やプロビタミン A 活性の無いカロテノイドではなく、あくまでレチノールにあった。 β -カロテン自体やプロビタミン A 以外のカロテノイドについては、光合成におけるエネルギーの授受やラジカルとの反応が研究対象であり、一部、畜産や水産の分野において繁殖や感染抵抗性との関連性が示唆されていた。

5. カロテノイドと疫学研究

カロテノイド自体の生理作用に関する知見は、癌と栄養・食物に関するヒト集団を対象とする疫学的研究によって開かれた¹⁾。即ち、緑黄色野菜の摂取が癌のリスクを下げる事が示唆された後に、当初考えられたレチノールではなく β -カロテン自体に癌のリスクを下げる事が見出され、続いて他のカロテノイドについても生理作用が明らかになった。とくに、数万人という大規模集団に β -カロテンを長期間与える世界的介入試験が、種々の部位の癌発生や心疾患、白内障などの発生に対する予防的効果を示して以来、 β -カロテンやカロテノイドの健康への影響について詳細な検討がなされるに至っている。

6. カロテノイドと免疫

1930年から1960年頃にかけて (表 2), ビタミン A 欠乏ラットの感染抵抗性増強や呼吸器感染児の症状改善が β -カロテン投与により認められたのに続き、リコペン、クロセチン、ビクシン、クロシンといったプロビタミン A 効力のないカロテノイドによる抗菌活性や感染抵抗性増強、さらに抗腫瘍免疫の賦活化が報告されたが、当時の免疫学のレベルではそれ以上の説明は困難であった。

1980年代になって (表 3) 免疫学の進展とともに、疫学研究結果に刺激された形でカロテンについての研究も進み、我々もレチノールのアジュバント能の研究から出発して、 β -カロテンや他のカロテノイドについて検討を始めた。 β -カロテンがリンパ球と T 細胞の数を増加させることや^{2,3)}、ビタミン A に変換されないカンタキサンチンが β -カロテン同様にラットリンパ球の幼若化反応を高めることが報告された⁴⁾。これには支持する報告がある一方否定的な結果も報告されている⁵⁾。その後我々によって詳細な検討が行なわれた。 β -カロテンやプロビタミン A 効果のないアスタキサンチンは、マウス脾細胞の幼若化反応には影響せず、T 細胞と抗原提示細胞との接触段階で作用し、T 細胞依存性抗原に対する抗体産生を高めた。また抗原提示に関係する MHC II 分子である Ia の発現を高めることを明らかにした⁶⁻⁸⁾。同系腫瘍を移植したマウスに β -カロテンを経口投与したところ、腫瘍抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞が賦活化されることを認めた⁹⁻¹¹⁾。マクロファージは異物を処理すると同時に特異的免疫応答に重要な抗原提示を行なうが、担癌ハムスターから得たマクロファージの *in vitro* での細胞傷害性が、 β -カロテン投与で高められた¹²⁻¹⁴⁾。炎症の際に生じるフリーラジカルや活性酸素は酸化的傷害を引き起こしマクロファージの膜のリセプターを減少させるが、 β -カロテンとカンタキサンチン

Table 2. Immunological studies on carotenoids (1)

1930	β -carotene augmented resistance to infection
1931	β -carotene improved the severity of pneumonia in children
1950's	physiological effect of β -carotene
1958	β -carotene and lycopene augmented resistance to infection
1970-80	epidemiological studies on vitamin A and human cancer
1970-80	immunological studies on retinol

Table 3. immunological studies on carotenoids (2)

1980'	epidemiological studies on β -carotene and diseases
1981	β -carotene increased lymphocytes
1982	α , β -carotenes increased NK cells
1985	β -carotenes increased helper T cells
1986	β -carotenes and canthaxanthin augmented blastoid formation
1986	β -carotenes and canthaxanthin augmented cytotoxicity of macrophages
1987	β -carotenes and astaxanthin augmented tumor immunity
1987	β -carotenes increased NK marker and IL-2 receptor
1990	β -carotenes and astaxanthin improved autoimmunity
1991	β -carotenes and astaxanthin increased antibody production
1993	β -carotenes and astaxanthin decreased autoantibody production

はこの過程を抑制した¹⁵⁾。この他、自己免疫疾患である SLE (全身性エリテマトーデス) のモデルとして用いられている MRL マウスに β -カロテンやアスタキサンチンを経口投与したところ、lymphadenopathy や glomerulonephritis の発生が抑制された¹⁶⁾。

ヒトを対象とした研究も、幾つか行なわれており、 β -カロテン投与によりヘルパー T 細胞数が有意に増加したとか¹⁷⁾、末梢血中の NK 細胞が α -, β -カロテンとの培養により腫瘍細胞傷害能を高めた¹⁸⁾とする報告がある。また、末梢白血球を β -カロテンやカンタキサンチンと培養したところ、NK 細胞マーカー、DR 抗原、トランスフェリン、IL-2リセプターが増加した¹⁹⁾。同様の細胞表面マーカーの増加は、高齢者に β -カロテンを投与した時にもみられた²⁰⁾。口腔内に前癌病変を持つ喫煙者に β -カロテンを数か月間与えたところ、NK 細胞の増加と前癌病変の軽減が報告されている²¹⁾。

このように β -カロテンとカロテノイドの免疫応答への影響に関する研究は、不十分ながら少なくともこれまで見てきたところでは、プロビタミン A 効果の有無にかかわらず免疫能を高めることを示唆しているように思われる。

7. 免疫影響の作用メカニズム

β -カロテンとカロテノイドの免疫学的影響に関する研究は未だ不十分なものであるため、作用機構についても不明の点が多い。免疫抑制的な一重項酸素を含むラジカルの消去剤や抗酸化剤としての作用が関与している可能性はある^{4, 22-24)}。好中球が殺菌する際に、好中球の発生する過剰なラジカルの産生により自身と周辺の組織を傷害することが認められている。脂質過酸化物は、活性酸素が脂質と反応し

Table 4. Possible mechanisms on immunological effects of carotenoids

1	Scavenging immunosuppressive radicals
2	Interaction with cell membrane of immunocompetent cells
3	Influencing immuno-endocrino-nervous system
4	Modulating gene expression

て生じるものであるが免疫を抑制する。細胞膜の脂質酸化は膜流動性を低下させ、リンパ球の場合幼若化反応を押さえたり抗原認識のためのリセプターを損傷させる。一方、我々の知見が示唆するようにカロテノイドがリンパ球の膜抗原の発現を高め、抗原提示能を高めることで抗体産生の増強をもたらしている機序も考えられる。生体膜との相互作用、神経系・内分泌系・免疫系ネットワークへの影響、遺伝子発現への直接関与など検討すべき問題は多い。(表4)

8. お わ り に

今まで述べてきたように、現在 β -カロテン、カロテノイドの免疫系への影響が次々に明らかにされつつある。しかしカロテノイドの多様性と人を含む動物における吸収・代謝に不明の点が多く、カロテノイドの免疫能に対する評価の為に、種々のカロテノイドとその異性体について種差を考慮した吸収や代謝に関する知見の集積が必要であろう。そしてヒトについては介入研究での免疫学的検討が必要であろう。

引 用 文 献

- 1) Peto R., Doll R., Buckley J. D. and Sporn M. B. : Nature, **290** 201-8, 1981.
- 2) Seifter E., Rettura G. and Levinson S. M. : The quality of foods and beverages, Academic Press, New York, 335-47, 1981.
- 3) Seifter E., Rettura G. and Padawer J. : J Natl Cancer Inst, **68** 835-40, 1982.
- 4) Bendich A. & Shapiro, S. S. : J Nutr, **116** 2254-62, 1986.
- 5) Tjoelker L. W. : J Dairy Sci, **71** 3120-7, 1988.
- 6) Jyonouchi H., Hill R. J., Tomita Y. and Good R. A. : Nutr Cancer, **16** 93-105, 1991.
- 7) Jyonouchi H., Zhang L. and Tomita Y. : Nutr Cancer, **19** 269-280, 1993.
- 8) Jyonouchi H., Zhang L., Gross M. and Tomita Y. : Nutr Cancer, **21** 47-48, 1994.
- 9) Tomita Y., Himeno K., Nomoto K., Endo H. and Hirohata T. : J Natl Cancer Inst, **78** 679-680, 1987.
- 10) Tomita Y., Himeno K., Nomoto K., Fukuda K. and Hirohata T. : 8th Int Sympo Carotenoids, Boston, **63**, 1987.
- 11) Tomita Y., Fukuda K., Engelman R. W., Day N. K. and Good R. A. : 9th Int Sympo Carotenoids, Kyoto, **147**, 1990.
- 12) Schwartz J. : Biochem Biophys Res Com, **136**, 1130-5, 1986.

- 13) Schwartz J. & Shklar G. : Phytotherapy Res, **3** 243-8, 1989.
- 14) Schwartz J. : Micronutrients and Immune Functions, New York Academy of Sciences, 90-109, 1990.
- 15) Gruner S. : Eur J Immunol, **6** 212-5, 1986.
- 16) Tomita Y., Jyonouchi H., Engelman R. W., Day N. K. and Good R. A. : Autoimmunity, **16** 95-102, 1993.
- 17) Alexander M. : Immunol Let, **9** 221-224, 1985.
- 18) Leslie C. A. & Dubey D. P. : Fed Proc, **41** 331, 1982.
- 19) Prabhala R. H. : J Leukocyte Biology, **45** 249-54, 1989.
- 20) Watson R. R. : Am J Clin Nutr, **53** 90-94, 1991.
- 21) Garewal H. S. & Shamdas G. J. : Preventive Nutrition, Marcel Dekker Inc., New York, 127-140, 1983.
- 22) Bendich A. : Carotenoids : chemistry and biology, Plenum Press, New York, 323-36, 1990.
- 23) Bendich A. : β -Carotene and the immune response, Proc Nutr Soc, **50** 263-74, 1991.
- 24) Krinsky N. I. : New protective roles for selected nutrients, Alan R. Liss, Inc., New York, 1-15, 1989.