

今月の主題 生体内微量元素

話題

## 微量元素と免疫機能

荒川 泰昭 小川 康恭 荒記 俊一

臨 床 検 査

第53巻 第2号 別刷

2009年2月15日 発行

医学書院

## 微量元素と免疫機能

荒川泰昭<sup>1)</sup>/小川康恭<sup>1)</sup>/荒記俊一<sup>1)</sup>

**(KEYWORDS)** 微量元素, 免疫機能, 免疫修飾, 細胞性免疫の不全, 欠乏と過剰

### 1. はじめに

微量元素は直接的に、あるいは栄養障害、ホルモンバランスの攪乱、器官の組織傷害、機能障害などを介して間接的に免疫応答を修飾する。すなわち、微量元素はそれぞれが持つ生理活性に依存して直接に、あるいは細胞内代謝(ホメオスタシスの維持)や細胞応答関与の酵素、サイトカイン、ホルモンなどの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して、免疫応答を本質的に担っているリンパ球の増殖・分化・細胞死を修飾する<sup>1-6)</sup>。そして、その修飾には、欠乏あるいは過剰による各微量元素固有の生理的最適濃度範囲からの逸脱に起因した障害が含まれる。しかも、この微量元素の免疫系への有害影響には免疫反応を亢進する場合と抑制する場合とがあり、前者は自己免疫疾患やアレルギー疾患<sup>7)</sup>の原因となり、後者は感染症や発癌・癌進展<sup>8)</sup>などの原因となることが考えられる。

### 2. 微量元素の免疫修飾

免疫系の最大の特徴は免疫応答を本質的に担っているリンパ球の増殖・分化・細胞死がクローンのレベルで制御されていることである。しかも、リンパ球クローンの運命は免疫系を構成する細胞間の相互作用によって決定される。

このような免疫系の細胞間相互作用に対して微量元素は直接的に、あるいは栄養障害、ホルモンバランスの攪乱、器官の組織傷害、機能障害など

表1 ヒトに利用される主な免疫能パラメーター

<b>細胞性免疫能</b>
1) 末梢血リンパ球 末梢血 T 細胞数(TG, TM の絶対数と比率)
2) 末梢血リンパ球幼若化反応 mitogen(PHA, ConA, PWM など)による反応 混合リンパ球培養 免疫抑制細胞(単球, T 細胞)の活性
3) リンパ球内酵素活性(adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase)
4) 遅延型皮膚反応 前感作を要するもの DNCEB(接触性皮膚炎), PPD(ツベルクリン反応) その他いわゆる recall antigen として <i>Candida</i> , mumps, SK-SD, dermatophyton など 前感作を要しないもの PHA 皮膚反応
5) 標的細胞障害試験(cytotoxicity)
a) 非特異的細胞障害試験: NK(natural killer)細胞, マクロファージ
b) 抗体依存性細胞障害試験: K 細胞, マクロファージ
c) mitogen 刺激リンパ球による細胞障害試験
<b>液性免疫能</b>
1) 末梢血リンパ球 末梢血 B 細胞数
2) 血中免疫グロブリン量(IgG, IgM, IgA)
3) 血清補体価
4) 液性免疫抑制因子の測定
5) 抗体産生能 SRBC に対する抗体ブランク形成(PFC)反応(IgM 産生の測定)
6) 末梢血リンパ球幼若化反応 mitogen(LPS など)による反応
<b>マクロファージ機能</b>
1) 細胞数(非特異的エステラーゼ染色細胞)
2) 食作用
3) 腫瘍細胞障害作用
4) マクロファージ遊走阻止試験(MIT) 白血球遊走阻止試験(LMIT) (癌組織からの抽出抗原に対して)
5) 酵素活性(ectoenzyme)

1) ARAKAWA Yasuaki, OGAWA Yasutaka, ARAKI Syun-ichi 独立行政法人労働安全衛生総合研究所

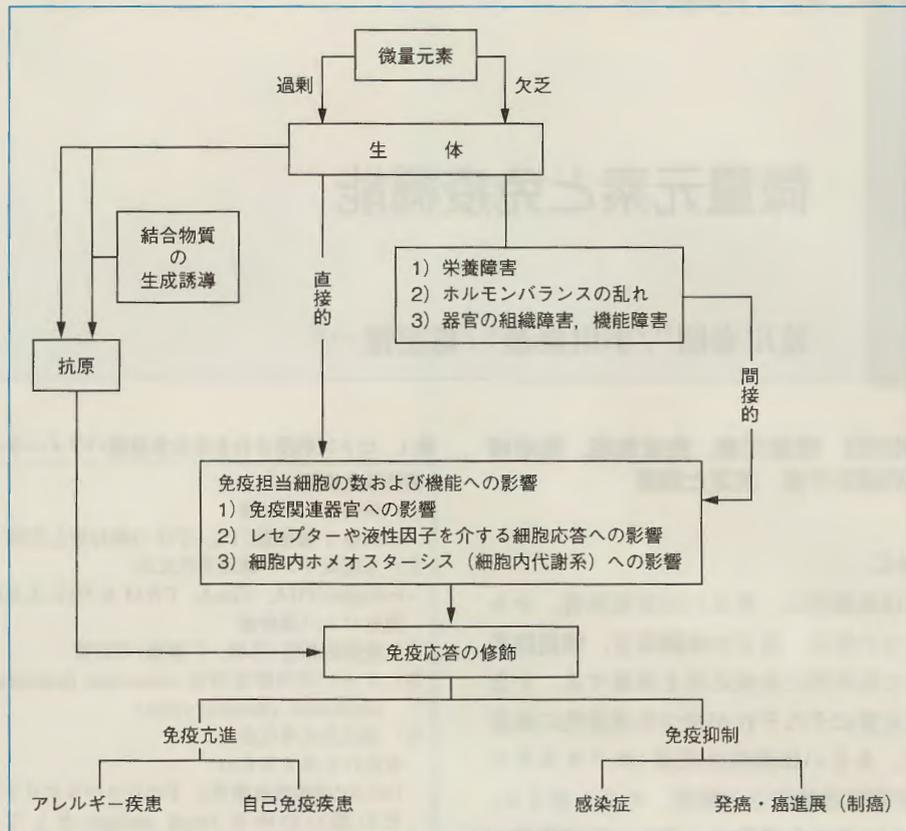


図 微量元素と免疫系とのかかわり

を介して間接的に作用する(図)。すなわち、微量元素はそれぞれが持つ生理活性に依存して直接に、あるいは細胞内代謝(ホメオスタシス維持)や細胞応答関与の酵素、サイトカイン、ホルモンなどの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して免疫応答を修飾する<sup>1-6)</sup>。そして、その修飾には、欠乏あるいは過剰による各微量元素固有の生理的最適濃度範囲からの逸脱に起因した障害が含まれる。しかも、この微量元素の免疫系への有害影響には免疫反応を亢進する場合と抑制する場合とがある。前者は自己免疫疾患やアレルギー疾患<sup>7)</sup>の原因となり、後者は感染症や発癌・癌進展<sup>8)</sup>などの原因となることが考えられる。また、免疫系に変化を与える微量元素は用途あるいは用量に応じて免疫療法薬となったり、免疫毒となったりする。したがって、この修飾にかかわる微量元素は免疫修飾物質(immunomodulators)あるいは免疫関連反応物質(immune-interacting com-

pounds)として総合的に取り扱うことができる<sup>1,5)</sup>。

### 3. ヒトに利用される主な免疫能パラメーター

微量元素の免疫応答への修飾をできるだけ正確に把握するためには、それぞれの反応進行状態に合った、より特異的な検索法の選択や開発が要求される。現在、ヒトにおいて利用されている主な免疫能パラメーターを表1に示す<sup>1,5)</sup>。

### 4. 生理的な量の欠乏による機能障害

亜鉛(Zn)、鉄(Fe)、銅(Cu)、セレン(Se)などの必須微量元素は細胞内代謝や細胞応答に関与する種々の酵素、サイトカイン、ホルモンなどの活性中心として存在する場合が多い。したがって、生体におけるこれら必須微量元素の欠乏あるいは生理的異常は、それぞれの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して種々の免疫能の低下を誘発する(表2)。このうち、特に亜鉛、鉄、銅などの欠乏は主としてT細胞の減少や機能の抑制

表2 微量元素の欠乏による免疫機能への影響

免疫能	影響			
	亜鉛	鉄	銅	セレン
1. 組織病理所見 胸腺およびリンパ組織の萎縮	+			
2. 細胞性免疫能				
①末梢血リンパ球 末梢血 T 細胞数	↓	↓	↓	
②末梢血リンパ球幼若化反応 mitogen (PHA, ConA など) による反応 混合リンパ球培養 (MLC) 反応	↓	↓	↓	↓
③遅延型皮膚反応 DNCB (接触性皮膚炎), PPD (ツベルクリン反応), その他, recall 抗原として <i>Candida</i> など	↓	↓		
④細胞傷害能 NK (natural killer) 細胞活性	↓			
3. 液性免疫能				
①血中免疫グロブリン量 (IgG, IgM, IgA)	↓			
②抗体産生能 SRBC に対する抗体ブランク形成 (PFC) 反応 (IgM 産生の測定)	↓	↓		
4. マクロファージ機能				
①貧食能				↓
②マクロファージ遊走阻止能 (MIT)		↓		
5. 好中球機能				
①好中球数			↓	
②殺菌能		↓	↓	↓
6. 易感染性	↑	↑↓	↑	↑
7. 易癌性	↑↓	↑	↑	↑

↑ : 増大, ↓ : 低下, + : 陽性

をもたらす, T 細胞依存性の免疫能を低下させる<sup>2-6)</sup>。

亜鉛欠乏は陽性肢端皮膚炎のような遺伝性欠乏, 種々の栄養異常 (低栄養, 高カロリー輸液栄養時, 血液透析時, 薬物治療時などの医原性のもの), 生理的不良 (妊娠時, 老年期), 疾病状態 (慢性アルコール中毒, 肺疾患, 腸疾患, 進行癌, 鎌状赤血球症など) などにより誘発される。これら亜鉛の遺伝性欠乏症, 獲得性欠乏症 (急性欠乏症) ならびに慢性欠乏症に共通した主要症状の一つに重篤な免疫不全<sup>2-6)</sup>とそれに伴う易感染性がある。

亜鉛欠乏による免疫不全の特徴は, 胸腺ならびに胸腺依存性リンパ組織の選択的萎縮とそれに伴う細胞性免疫の不全である<sup>1-6)</sup>。この免疫不全では, 末梢血リンパ球数の低下や血中免疫グロブリン値の低下, *Candida* などの recall 抗原やジニトロクロロベンゼン (DNCB) に対する遅延型皮膚反応の消失, *in vitro* でのマイトーゲンによるリンパ球幼若化能の低下などの細胞性免疫能の低下が

みられるが<sup>2-4)</sup>, これらは亜鉛投与により速やかに回復する。また, 動物の実験的亜鉛欠乏症でもヒトと同様に可逆性の胸腺ならびに胸腺依存性リンパ組織の萎縮がみられる<sup>2-6)</sup>。

鉄欠乏の患者では T 細胞数の減少, リンパ球のマイトーゲンによる幼若化能の低下, 遅延型皮膚反応の低下などの T 細胞機能の抑制やマクロファージ遊走阻止因子 (macrophage migration inhibitory factor; MIF) の産生能の減退などマクロファージ機能の抑制がみられる<sup>9)</sup>。また, 白血球特に好中球の殺菌能の低下<sup>9)</sup>もみられるが, これは食細胞中のハイドロオキシラジカルの産生減少によるものと考えられている。そして, このような鉄欠乏による機能低下は一般に鉄治療開始後 2~3 か月で正常化するという<sup>9)</sup>。また, 鉄欠乏と易感染性の問題は諸説あり, 単に鉄のみでなく, 全体の栄養状態あるいは鉄以外の関連因子の関与も示唆されており, 今後の課題である。

銅の欠乏でも T 細胞の数の減少や T 細胞のマ

イトーゲンに対する反応性の低下、混合リンパ球培養(mixed lymphocyte culture ; MLC)反応の低下など、T細胞機能の抑制がみられる。また、銅欠乏による白血球特に好中球の数の低下や殺菌能の低下がみられる<sup>10)</sup>。この好中球の減少機序は不明だが、骨髄での顆粒球の成熟障害が関係すると考えられている。

セレン欠乏では白血球のグルタチオンペルオキシダーゼの活性低下を招き、リポキシゲナーゼ系などを介する酸化障害から、殺菌能の低下<sup>11)</sup>、貧食能の低下、免疫能への影響が考えられる。

#### 5. 生理的な量の過剰あるいは曝露による機能障害

亜鉛、鉄、銅、セレンなどの必須微量元素の中では、過剰摂取や何らかの内分泌異常によってその吸収障害や分布異常などの代謝異常が生じると、局部的に過剰状態や蓄積が誘発され、細胞障害をもたらすことが考えられる。

鉄の過剰摂取や代謝異常では、鉄ホメオスタシスの攪乱により局部的な過剰状態や蓄積が誘発され、フェントン反応を介して活性酸素生成が促進され、酸化ストレスによる細胞障害、特にアポトーシスが誘導される。この現象は、銅やマンガン(Mn)など鉄以外の遷移元素においてもみられる。

銅の過剰ではメタロチオネインが誘導され、異常結合などにより細胞膜障害や他の酵素の機能抑制をきたし、細胞の変性を誘発する。

セレン過剰による障害もその症状は欠乏時に酷似しており、同様に細胞生育(あるいは増殖)の障害が生体内過酸化反応を介して発現しているものと考えられる。

一方、酸化ストレスによるアポトーシスには活性酸素除去システムとしてスーパーオキシドジスムターゼ(SOD、活性中心にCu-Zn、FeあるいはMnを持つ)、カタラーゼ(Fe結合、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>分解酵素)、それにグルタチオンペルオキシダーゼ(Se結合)などが関与しており、これらの活性関与元素の生理的異常が直接に細胞を酸化ストレスへと導き、免疫応答の修飾や細胞死を誘発することもまた容易に考えられることである。

外来性の元素あるいはその化合物の免疫機能への影響を表3に示す。外来性の微量元素の中で、

最も顕著に免疫系に影響を及ぼすのは有機スズ(Sn)である。有機スズの中でも特にジブチルスズやジオクチルスズのようなジアルキルスズならびにトリブチルスズやトリフェニルスズは、胸腺ならびに胸腺依存性部位を選択的に萎縮させ、T細胞依存性の免疫機能を抑制する<sup>12~22)</sup>。この抑制作用の強さはジブチルスズ、ジオクチルスズ>トリブチルスズ>トリフェニルスズの順であり、かつこの作用はこれら物質が持つ他の酸化リン酸化反応の抑制や脳浮腫よりもより鋭敏である。ちなみに、これら物質は*in vivo*ではツベルクリン反応のような遅延型過敏反応(delayed-type hypersensitivity ; DTH)、同種異系移植片拒絶反応、移植片対宿主反応、*Listeria monocytogenes*などの、また*in vitro*では、PHAやCon Aによるリンパ球幼若化反応、モルモット赤血球を用いるロゼット形成能などの細胞性免疫機能を量依存性に著しく抑制する<sup>12~22)</sup>。しかし、ジブチルスズやジオクチルスズによる免疫不全は連続曝露において耐性を発現し一過性(可逆性)であるが、トリブチルスズやトリフェニルスズによる免疫不全は不可逆性である。液性免疫における抗体産生能では、プラーク形成細胞(hemolytic plaque-forming cell ; PFC)応答はほとんど影響を受けない<sup>12~22)</sup>。

鉛(Pb)の曝露では、T細胞性マイトーゲン(Con A、PHA)誘導の幼若化ならびにB細胞性マイトーゲン(LPS)に対する応答については陽性、陰性両方の報告があり、混乱しているが、*in vivo*での慢性低レベル曝露は一貫して免疫応答の抑制と関連している。混合リンパ球培養(MLR)、DTH、細胞傷害能などの細胞性免疫能が抑制される。また、接触性皮膚炎の過敏症が誘発される。液性免疫における抗体産生能では、*in vivo*の抗体応答は変化しないが、*in vitro*のPFC応答は抑制される<sup>1,5)</sup>。

カドミウム(Cd)の曝露では、ヒトリンパ球におけるPHAに対する応答、同種異形のMLR応答が抑制され、DTH応答の開始の障害ならびに進行中のDTH応答が抑制される。接触性皮膚炎の過敏症が誘発される。また、肉腫がん細胞に対するマクロファージ介在性の細胞傷害能が著しく低下する。また、液性免疫における抗体産生能で

表3 外来性微量元素の免疫機能に及ぼす影響

免疫能	影響			
	ジブチル錫	鉛	カドミウム	水銀
1. 組織病理所見 胸腺およびリンパ組織の萎縮	+			
2. 細胞性免疫能				
<i>in vivo</i>				
・遅延型過敏反応(DTH)				
a) ツベルクリン反応	+	+	+	
b) 接触性皮膚炎		+	+	+
・同種異系移植片拒絶反応	+			
・移植片対宿主反応	+			
・ <i>Listeria monocytogenes</i> 感染に対する抵抗性	+			
・細胞障害能		+	+	
<i>in vitro</i>				
・マイトーゲン(PHA および Con A)によるリンパ球幼若化反応	+	±	+	+
・混合リンパ球培養によるリンパ球幼若化反応(MLR)		+	+	+
・モルモット赤血球を用いるロゼット形成能	+			
3. 体液性免疫				
<i>in vivo</i>				
・SRBC に対する胸腺依存性抗体産生	+			
・ <i>E. coli</i> LPS に対する胸腺非依存性抗体産生	-			
<i>in vitro</i>				
・SRBC に対するブランク形成(PFC)	-	+	+	-
・マイトーゲン(LPS)によるリンパ球幼若化反応	-	±		
4. マクロファージ機能				
炭素粒子に対するマクロファージの食作用	-	±	±	

は, *in vitro* の一次 PFC 応答が抑制されるという報告と逆に亢進されるという報告があり, 議論の余地が残されている<sup>1,5)</sup>.

水銀(Hg)の曝露では, T細胞性マイトーゲン反応, MLR 応答が抑制される. また, 接触性皮膚炎の過敏症が誘発される. 液性免疫における抗体産生能では, PFC 応答は高濃度でない限り影響を受けない<sup>1,5)</sup>.

### 文 献

- 1) 荒川泰昭: 毒性試験講座 第10巻 免疫毒性—金属—. 地人書館, 1991
- 2) 荒川泰昭: 金属による胸腺免疫の病的老化. *Biomed Res Trace Elements* 14: 249-258, 2003
- 3) 荒川泰昭: 微量元素の栄養状態の評価としての免疫能について. *栄養—評価と治療* 16: 73-83, 1999
- 4) 荒川泰昭: 免疫と亜鉛. *Gut Fronts* 4: 7-10, 1995
- 5) 荒川泰昭: 免疫機能と微量元素. *治療* 88: 1871-1876, 2006
- 6) 荒川泰昭: 微量元素の生理作用—免疫と微量元素—. *生命元素事典*(桜井弘編), オーム社, pp 242-246, 2006
- 7) 荒川泰昭: アレルギーと微量元素. *生命元素事典*(桜井弘編), オーム社, pp 266-269, 2006
- 8) 荒川泰昭: 癌免疫と微量元素, *Biomed Res Trace*

- Elements 15: 317-325, 2005
- 9) MacDougall LG, Anderson R, McNab GM, et al: Immune response in iron-deficient children-impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J Pediatr* 86: 833-843, 1975
- 10) Karpel JT, Peden VH: Copper deficiency in long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 80: 32-36, 1972
- 11) Serfass RE, Ganther HE: Defective microbicidal activity in glutathione peroxidase-deficient neutrophils of selenium-deficient rats. *Nature* 255: 640-641, 1975
- 12) 荒川泰昭: 化学物質等による食中毒—スズ, 有機スズ. 厚生省生活衛生局監修: 食中毒予防必携. 日本食品衛生協会, pp 181-199, 1998
- 13) 荒川泰昭: 錫の生物活性と免疫. *産業衛生学雑誌* 39: 1-20, 1997
- 14) 荒川泰昭: 134 有機スズ. *予防医学事典*(松島綱治, 酒井敏行, 他編), 朝倉書店, pp 307-309, 2004
- 15) 荒川泰昭: 必須微量元素—スズ. *生命元素事典*(桜井弘編), オーム社, pp 126-130, 2006
- 16) 荒川泰昭: 化学物質等による食中毒—スズ, 有機スズ. *食中毒予防必携*, 第2版, 厚生省生活衛生局, 日本食品衛生協会, pp 361-378, 2007
- 17) 荒川泰昭: スズ. *ミネラルの科学と最新応用技術*(糸川嘉則編), シーエムシー出版, pp 126-130, 2007
- 18) Arakawa Y: Recent studies on the mode of

biological action of the di- and tri-alkyltin compounds. In: Chemistry of Tin (Smith PJ, ed), Blackie Academic & Professional, an imprint of Chapman & Hall, Glasgow, pp 388-422, 1997

- 19) Arakawa Y, Wada O: Chapter 4: Biological properties of alkyltin compounds. In: Metal Ions in Biological Systems (Sigel H, ed), Volume 29: Biological Properties of Metal Alkyl Derivatives. Marcel Dekker Inc., New York, pp 101-136, 1993
- 20) Arakawa Y, Wada O: Suppression of cell Proliferation by certain organotin compounds. In: Tin and Malignant Cell Growth (Zuckerman JJ, ed), CRC

Press, Florida, pp 83-106, 1988

- 21) Arakawa Y: Antitumor activity of organotin compounds and inhibition of membrane signal transduction. In: Chemistry and Technology of Silicon and Tin. (Kumar Das VG, Gielen M, ed), Oxford University Press, Oxford, pp 319-333, 1992
- 22) Arakawa Y: Cellular and biochemical aspects of antitumor activity of organotin compounds. In: Main Group Elements and Their Compounds (Kumar Das VG, ed), Narosa Publishing House, New Delhi, pp 422-445, 1996



海外文献紹介



## 血漿 fetuin-A 濃度と 2 型糖尿病の危険率

**KEYWORDS//** 血漿 fetuin-A, 2 型糖尿病, 危険率

2 型糖尿病は肥満と共に主要な世界的、公衆衛生的脅威であり、寿命低下の重要な寄与因子である。肝分泌蛋白質の fetuin-A は動物においてインスリン抵抗性を誘導し、ヒトでは循環 fetuin-A はインスリン抵抗性や脂肪肝において上昇している。

著者らは血漿 fetuin-A 濃度が 2 型糖尿病の出現率を予測できるかどうかを研究した。実施した 27,548 人からなる case-cohort study において、subcohort として無作為に 2,500 人を選んだ。そのうちの 2,164 人は非糖尿病であり、解析のための既往や人体計測および代謝データが揃っていた。7 年の追跡期間に同定された糖尿病症例 849 人のうち、703 人が同様の除外後に解析対象として残った。

血漿 fetuin-A 濃度は年齢調整後に糖尿病危険率と正相関した。その関係は性、BMI、ウェスト、生活習慣危険因子の調整後も認められた。グルコース、中性脂肪、コレステロール、HDL コレステロール、 $\alpha$ -グルタミルトランスフェラーゼ、CRP (C-reactive protein) などの調整やこれらマーカーの相互調整はこの結果を少しも変化させなかった。さらに fetuin-A は血漿グルコース高値の個人では特に糖尿病危険率の上昇と関係していた。血漿 fetuin-A は 2 型糖尿病の独立的危険因子と考えられた。

(Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al: Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 57: 2762-2767, 2008)

(埼玉県立大学保健医療福祉学部 鈴木優治)