

学会賞受賞研究

免疫系に作用する機能性食品成分の探索および作用機序の解明

西 甲介*

Kosuke NISHI:

Exploring Food Ingredients that Affect the Immune System and Elucidating Their Mechanism of Action

Abstract

Food contains not only nutrients but also other biologically active ingredients. Effects of such ingredients on human health are called food functionality. Remarkable advance in animal cell technology has enabled us to readily explore food ingredients with the functionality and to understand their mechanism of action. We have focused on the food functionality that contributes to alleviation of allergic symptoms and to suppression of inflammation. Several food ingredients have been identified to exhibit the anti-allergy and/or anti-inflammatory activities, and their mechanism of action has been elucidated in our laboratory. The Japanese Association for Animal Cell Technology has recognized our contributions in the area of food functionality and thus presented the Young Scientist Award on 7 March 2018 at Osaka University. Several food ingredients with the functionality identified in our laboratory are herein introduced.

Key words: Food functionality, Anti-allergy effect, Anti-inflammatory effect, Animal cell technology

1. はじめに

食品には、我々の生存に必須な栄養素だけでなく、それ以外に様々な成分が含まれている。その中には生存に必須ではないが、我々の生理機能に影響を与える成分がある。そのような成分が発揮する効果を生体調節機能と呼ぶ。その中でも、特定の保健目的が期待できる（健康の維持または増進に役立つ）効果を食品の機能性あるいは食品機能と呼ぶ。薬食同源、あるいは医食同源という言葉があるように、人類は古くから食物が我々の健康に及ぼす効果・効能を認識しており、現在でも生薬などとして利用している。

従来は、食物を食べた後に人体に生じる影響を経験することで、その効果・効能を認識していた。しかし、高血圧や脂質異常症など、症状を自覚しにくい場合、それらの症状を緩和する、あるいは症状の発症を予防する効果が食物にあったとしても、その認識は困難である。一方、近年の動物細胞工学分野の発展に伴い、種々の培養細胞を用いることで、食物成分の未知の効

果・効能を容易に発見できるようになってきた。本稿では、愛媛大学農学部動物細胞工学教育分野で保健効果が新たに発見された食品成分の中から、特にアレルギー反応、または炎症反応の抑制に関与するものについて概説する。

2. 食品成分のアレルギー反応抑制効果

2.1. ノビレチンのアレルギー症状緩和効果

アレルギーとは、生体にとって本来無害な物質を免疫系が有害とみなし、その物質（アレルゲン）に対して過剰に免疫応答することである。我が国においては、国民の約半数がなんらかのアレルギー疾患に罹患していると言われている。アレルギーは罹患者の QOL（生活の質）の低下を招くため、一般には、抗ヒスタミン剤などの医薬品によって症状を緩和させるが、副作用が生じる場合も少なくない。そのため、筆者らは食品成分によるアレルギー症状の緩和を目指すことにした。食品成分による効果は、医薬品のそれに比べると小さいものの、食事として摂取可能で、副作用が生じにくい。

アレルギー症状は一般に 4 種類に分類されるが、アレルギー罹患者の多くは I 型アレルギーである。I 型ア

2018 年 10 月 30 日受領

2018 年 10 月 30 日受理

*愛媛大学大学院農学研究科動物細胞工学教育分野

アレルギーでは、アレルゲンに特異的に結合する IgE 抗体が体内に生じ、その IgE 抗体が組織中のマスト細胞や血液中の好塩基球の表面に結合している。これらの細胞は、ヒスタミンなどの化学物質を含む顆粒を細胞内部に貯蔵している。アレルゲンが体内に侵入すると、それらの細胞上の IgE 抗体と結合し、細胞の活性化が起こり、顆粒内容物を細胞外に放出する。これを脱顆粒反応と呼ぶ。筆者らは、この一連の反応においてヒスタミンを放出する免疫細胞であるマスト細胞や好塩基球に着目し、ラット好塩基球白血球細胞株である RBL-2H3 細胞を用いて脱顆粒反応を抑制する食品成分を探索した。その結果、柑橘果皮に含まれるポリメトキシフラボンの一種であるノビレチンが脱顆粒反応を抑制することを突き止めた (Onishi ら, 2014)。さらに、マウスにノビレチンを経口的に摂取させた後、生体内でアレルギー反応を強制的に惹起させた場合においても、ノビレチンはアレルギー反応を有意に抑制することを発見した。以上の結果から、ノビレチンはアレルギー症状を緩和する有望な食品成分であることが示唆された。

2.2. ノビレチンとβ-ラクトグロブリンによるアレルギー症状の共同緩和効果

筆者らはノビレチンとは別に、乳成分であるβ-ラクトグロブリンにも RBL-2H3 細胞の脱顆粒反応を抑制する効果があり、マウスに経口摂取させた後に、生体内でアレルギー反応を強制的に惹起させた場合においても、アレルギー症状を緩和する傾向にあることを発見した (Nishi ら, 2014)。漢方薬は複数の生薬を組み合わせることで効果・効能を高め、副作用を低減することが知られているが、筆者らもノビレチンとβ-ラクトグロブリンの組み合わせによってアレルギー症状の緩和効果が高まる可能性があると考え、評価した。その結果、ノビレチンをβ-ラクトグロブリンと同時に RBL-2H3 細胞に作用させた場合、ノビレチン単独で作用させた場合と比べて脱顆粒反応がより強く抑制されることを見出した (Yasunaga ら, 2016a)。また、ノビレチンをβ-ラクトグロブリンとともにマウスに経口摂取させた後、生体内でアレルギー反応を強制的に惹起させた場合、ノビレチンのみを摂取させた場合と比べてアレルギー症状の緩和効果が高まることを確認した。さらに、精製された食品成分ではなく、それらを含む食材によるアレルギー反応への影響についても検討した。即ち、ノビレチンとβ-ラクトグロブリンの代わりに、ウンシュウミカン果皮とヨーグルトを花粉症モデルマウスに経口投与し、アレルギー症状に及ぼす影響を評価した。その結果、ウンシュウミカン果皮単独投与群、あるいは

ヨーグルト単独投与群と比較して、ウンシュウミカン果皮とヨーグルトの共投与群では、アレルギー症状に対して、より強い緩和効果が観察された (図 1)。以上の結果から、ノビレチンを含む食材を単独で利用するよりも、β-ラクトグロブリンを含む食材と組み合わせて利用したほうが、より強い効果が期待できると示唆された。

2.3. レスベラトロールとピセアタンノールの IgE 抗体産生抑制効果

前述したように、I型アレルギーではアレルゲンに対する IgE 抗体が体内に生じ、それがアレルゲンと反応してアレルギー症状を誘発するため、IgE 抗体産生の抑制はアレルギー症状の緩和につながると期待できる。筆者らは、IgE 抗体を恒常的に産生するヒト骨髄腫細胞株である U266 細胞を用いて、IgE 抗体産生を抑制する食品成分を探索した。その結果、パッションフルーツ種子のエタノール抽出物が U266 細胞の IgE 抗体産生を抑制することを見出した (Mizusaki ら, 2017)。抽出物に含まれる活性成分の同定を試みた結果、スチルベノイドの一種であるレスベラトロールとピセアタンノールが活性成分であることを突き止めた。また、アレルギー性接触性皮膚炎を発症したマウスにレスベラトロール、またはピセアタンノールを継続的に経口投与した。その結果、レスベラトロール投与群、およびピセアタンノール投与群のマウス血液中の IgE 抗体濃度が非投与群マウスのそれと比較して有意に低下することを見出した。以上の結果から、パッションフルーツ種子や、レスベラトロール、またはピセアタンノールを豊富に含む食材は、アレルギー症状を緩和する機能性食品素材になり得ると示唆された。今後、ヒト介入試験を実施したいと考えている。

3. 食品成分の抗炎症効果

3.1. リゾチーム

炎症とは生体の防御反応の一種で、細胞や組織の損傷、あるいは病原体による感染に対して免疫系が起こす応答であり、急性炎症と慢性炎症に区別される。近年、内臓脂肪型肥満状態の脂肪組織などで生じる慢性炎症が生活習慣病の病態基盤として認識されており、抗炎症効果を有する食品成分による慢性炎症の収束に期待が高まっている。慢性炎症組織では、免疫細胞の一種であるマクロファージが活性化して集積することが知られている。そこで筆者らは、マウスマクロファージ様細胞株である RAW264.7 細胞をグラム陰性菌細胞壁外膜成分であるリポ多糖で過剰に活性化させ、その活性化状態を抑制する食品成分を探索した。活性化

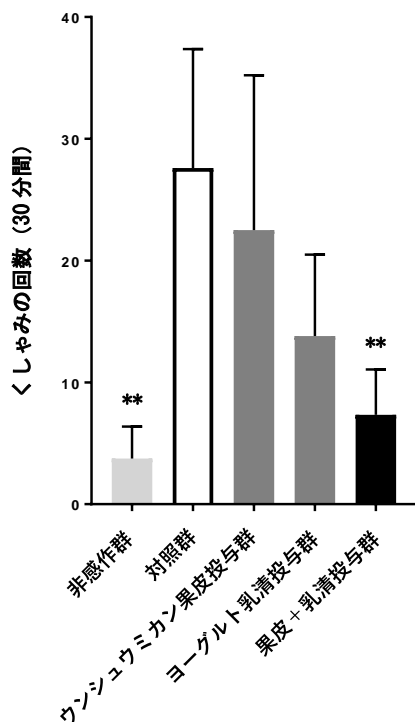


図 1 ウンシュウミカン果皮、ヨーグルト乳清、およびそれらの混合物の経口投与が花粉症モデルマウスのアレルギー症状に及ぼす効果 (Yasunaga ら (2016a) を改変) ** $P < 0.01$ (対対照群)

したマクロファージは、炎症性サイトカインと呼ばれるタンパク質を分泌するため、その産生量を指標とした。その結果、卵白由来のリゾチームが RAW264.7 細胞の活性化状態を抑制することを発見した (Tagashira ら, 2018)。抑制効果の作用メカニズムを検討した結果、マクロファージの活性化に関与する細胞内シグナルが リゾチームによって阻害され、関連する遺伝子の発現が下方調節され、その結果、炎症性サイトカインの分泌が抑制されることが明らかになった。マクロファージには、病原体や死細胞を貪食して生体から除去するはたらきもあるが、リゾチームはマクロファージの活性化を抑制する一方で、その貪食能には影響しないことを確認した。以上の結果から、リゾチームを豊富に含む卵白は、炎症反応を緩和する効果のある食材である可能性が示唆され、現在、経口投与した場合の生体への効果の評価中である。

3.2. ノビレチン

前述したとおり、肥満状態の脂肪組織では慢性炎症が生じていることが知られている。脂肪細胞はケモカインとよばれるタンパク質を分泌して、脂肪組織の機能を調節することが知られているが、ケモカインには免疫細胞を誘因するはたらきがあり、誘引された免疫細胞が炎症の形成に関与することが知られている。筆者らは、マウス前駆脂肪細胞株である 3T3-L1 細胞を脂

肪細胞に分化させた後、その細胞のケモカイン産生を抑制する食品成分を探索した。その結果、上述のノビレチンにケモカイン産生抑制効果があることを突き止めた (Yasunaga ら, 2016b)。この効果は、分化前の前駆脂肪細胞や、分化後に脂肪を過剰に蓄積した脂肪細胞でも認められた。抑制効果の作用メカニズムを検討した結果、ケモカイン遺伝子の発現調節を担う細胞内シグナル伝達がノビレチンによって阻害されることが明らかになった。以上の結果から、ノビレチンは脂肪組織における慢性炎症を収束する効果がある可能性が示唆された。ノビレチンを経口投与した場合の生体の脂肪組織への効果は、現在検討中である。

4. おわりに

ウンシュウミカン果皮とヨーグルトの組み合わせによるアレルギー症状緩和効果は、医学部教員による介入試験によって、ヒトに対しても発揮することが実証され、四国乳業株式会社から販売されているエヌプラスドリンクヨーグルトなどの一連の商品開発の基盤的知見となった。今後も自治体や地域企業等と協働して研究成果を活用し、食と健康に関連した領域で地域社会の活性化につながる取り組みに貢献したい。

一方、iPS 細胞の作製やゲノム編集技術による遺伝子操作など、動物細胞工学をとりまく技術は近年、飛躍的に進歩している。また、ゲノムワイド関連解析や広範な疫学調査などから、食品機能の新たなターゲットが連続と発見されている。これらの技術や情報を上手く活用して、現在の研究内容の更なる発展にも挑みたい。

謝辞

このたび日本動物細胞工学会奨励賞を受賞し、平成 30 年 3 月 7 日に大阪大学吹田キャンパスで受賞講演を行った。受賞対象は、筆者が平成 22 年 3 月に着任して以来、愛媛大学農学部動物細胞工学教育分野で行ってきた研究内容である。本研究を遂行するにあたり、同教育分野の菅原卓也教授に多大なるご指導、ご支援を頂いた。この場を借りて、心より感謝申し上げます。また、本研究を推進するにあたり、ご協力頂いている諸先生方、および研究を一緒に進めている研究員・学生諸氏に深く感謝申し上げます。

引用文献

Mizusaki, A., Nishi, K., Nishiwaki, H., Ishida, M., Tamamoto, T., and Sugahara, T. (2017) Suppressive effect of ethanol extract from passion fruit seeds on IgE production. *Journal of Functional Foods* 32:

176-184.

- Nishi, K., Teranishi, M., Yasunaga, S., Iitsuka, M., Matsumoto, S., and Sugahara, T. (2014) The major whey protein β -lactoglobulin inhibits IgE-mediated degranulation of RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis in mice. *International Dairy Journal* 39: 89-95.
- Onishi, S., Nishi, K., Yasunaga, S., Muranaka, A., Maeyama, K., Kadota, A., and Sugahara, T. (2014) Nobiletin, a polymethoxy flavonoid, exerts anti-allergic effect by suppressing activation of phosphoinositide 3-kinase. *Journal of Functional Foods* 6: 606-614.
- Tagashira, A., Nishi, K., Matsumoto, S., and Sugahara, T. (2018) Anti-inflammatory effect of lysozyme from hen egg white on mouse peritoneal macrophages. *Cytotechnology* 70: 929-938.
- Yasunaga, S., Kadota, A., Kikuchi, T., Kubo, C., Nishi, K., and Sugahara, T. (2016a) Effect of concurrent administration of nobiletin and β -lactoglobulin on the symptoms of Japanese cedar pollinosis models in mice. *Journal of Functional Foods* 22: 389-397.
- Yasunaga, S., Domen, M., Nishi, K., Kadota, A., and Sugahara, T. (2016b) Nobiletin suppresses monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression by regulating MAPK signaling in 3T3-L1 cells. *Journal of Functional Foods* 27: 406-415.