

食品成分でのマクロファージ機能制御による 疾病予防・改善の可能性

梶 谷 宇

Potential preventive and therapeutic effects of regulating macrophage function by food components

Takashi Kajitani

マクロファージは「白血球」に分類される細胞の一つで、細菌やウイルスの感染から生体を防御する免疫担当細胞として極めて重要な役割を担っている。一方で、食事成分やさまざまな生活習慣の影響により、マクロファージ機能が病的な方向に制御されると、動脈硬化を起因とする心血管疾患、脳血管疾患やがんなど様々な疾病を引き起こすことも明らかとなっている。この病的なマクロファージの機能を、種々の食品成分によって調節し、正常化できる可能性が近年数多く報告されてきている。本稿では、食品成分によるマクロファージ機能の調節を通して、生活習慣病などさまざまな疾病の予防・改善を行える可能性について、最新の知見を交えて論じる。

Macrophages are the cells classified as “white blood cells” and play important roles as immunocompetent cells that protect the organism from foreign substances such as bacteria and viruses. On the other hand, when macrophage function is controlled in a pathological direction by the influence of dietary components and various lifestyles, it causes various diseases such as cardiovascular disease, cerebrovascular disease caused by arteriosclerosis, and cancers. In recent years, many reports have been made on the possibility that the function of this pathological macrophage can be regulated and normalized by various food components. In this review, I will discuss the possibility of preventing and improving various diseases such as lifestyle-related diseases by the regulation of macrophage function using food components, together with the latest findings.

Key words : Macrophage, Inflammation, Food Components, Healthy Life Expectancy

免疫機構の概略

ヒトをはじめとしたあらゆる生物は、異物（外敵）の攻撃に常に晒されている。「異物」には同じ生物である細菌やウイルス、同じく生物を起源とする各種の食品およびその成分、種々の化学物質、などが含まれる。これらの異物の攻撃・侵入から身体を守る「生体防御システム」が免疫機構である。

ヒトを含む脊椎動物の免疫機構は、異物による攻撃に対し、上皮系細胞や粘膜、分泌液によって侵入を物理的に阻止する「第1の防衛ライン」、侵入してきた細菌やウイルスを免疫担当細胞の一種である好中球などにより捕捉・分解（貪食）する「第2の防衛ライン（自然免疫）」、異物の情報によって同じく免疫担当細胞の一種であるリンパ球が

活性化され、その異物の情報に合わせてリンパ球が特異的に抗体産生や細胞障害を行うことによって異物（ウイルス感染細胞や非自己細胞も含む）を殺傷し、なおかつ、異物の情報を記憶しておき次回の攻撃に備える「第3の防衛ライン（獲得免疫）」の3段階で構成されている¹⁾。

このような機構において中心的役割を担う免疫担当細胞は、好中球などに代表される顆粒球系細胞、B細胞やT細胞などに代表されるリンパ球系細胞、そして、本稿の主題であるマクロファージに代表される単球系細胞に分類される。顆粒球系細胞は主に自然免疫の部分を担当し、リンパ球系細胞は主に獲得免疫の部分を担当する。そして単球系細胞は、自然免疫機構と獲得免疫機構の橋渡しを行う細胞と位置づけられる。

マクロファージとは

血液中に存在する白血球の一つである単球が、血管内から組織内に移動し、成熟したものがマクロファージである。マクロファージ（macrophage）を直訳すると、「大食細胞」であり、もともとは、貪食作用を有し、自然免疫を担当する細胞と捉えられていた。貪食はマクロファージの主要な役割の一つであり、細菌やウイルスなどの病原体を取り込み、細胞内に存在する酵素によって消化することで感染症を未然に防いでいる。細菌やウイルス以外の外来の異物（化学物質や食事由来成分など）およびさまざまな自己由来成分（コレステロール、死細胞など）にも対処する「掃除屋」としての役割もある。

ここまでは、好中球などの顆粒球系の細胞と同じ役割であるが、マクロファージが顆粒球系の細胞と異なる点として、この役割に加えて、周辺組織に炎症反応を引き起こして異物そのものや感染の起こった細胞を死滅させる役割も合わせ持つことが挙げられる。マクロファージは貪食により異物を取り込むと、リンパ球（特にヘルパーT細胞）を引き寄せるためのサイトカインを放出し、引き寄せられたヘルパーT細胞から放出されるサイトカインにより活性化され、炎症反応を起こす。炎症反応によって発熱や痛み、組織の傷害を伴うこともしばしばあるが、細菌やウイルスの全身性の増殖を防止するためには不可欠な生体防御反応である。

この炎症反応も広い意味では自然免疫に分類される挙動であるが、顆粒球系の細胞には存在せずマクロファージには存在するもう一つの機能として「抗原提示」がある。マクロファージは貪食によって取り込んだ異物を細胞内で消化し、その断片の一部（おもにペプチド）を細胞表面に運搬して露出させる。これが「抗原提示」である。この提示された抗原に対して特異的にマッチするT細胞受容体を有するヘルパーT細胞のみが抗原を提示したマクロファージと結合し、抗原を認識して活性化される。活性化されたヘルパーT細胞は前述のようにサイトカインを放出してマクロファージを活性化するとともに、自身が認識したのと同じ抗原を認識するB細胞を活性化する。B細胞からは異物抗原に対する免疫グロブリン（抗体）が分泌され、他の免疫担当細胞と協力しながら、異物の除去を行う。また同様に活性化されたヘルパーT細胞は、自身が認識したのと同じ抗原を認識するキラーT細胞を活性化し、活性化されたキラーT細胞は細菌やウイルスが感染した細胞を殺傷することで感染拡大を防ぐ。そして異物の除去が完全に終わると、活性化したヘルパーT細胞、B細胞、キラーT細胞の一部は異物の情報を維持したまま体内に残存し、次回、同じ異物が侵入した時に素早く応答できる体制が構築される。これが「免疫記憶」、あるいは、俗に「免疫がつく」といわれる現象であり、無毒化した病原体を体内に注入して感染に備える「ワクチン」はこの現象を応用した感染予防法である。ここまでの一連の流れが「獲得免疫機構」であり、マクロファージによる抗原提示が起点となっている（※抗原提示を行う細胞には、他にも、マクロファージと同じく単球から分化した樹状細胞などいくつか存在し、それぞれに複雑な機能が存在するがここでは触れない）。

すなわち、マクロファージは自然免疫系の細胞としての機能だけでなく、自然免疫系と獲得免疫系の橋渡し役としての機能も有する、生体防御機構において極めて重要な細胞であるといえる（図1）。

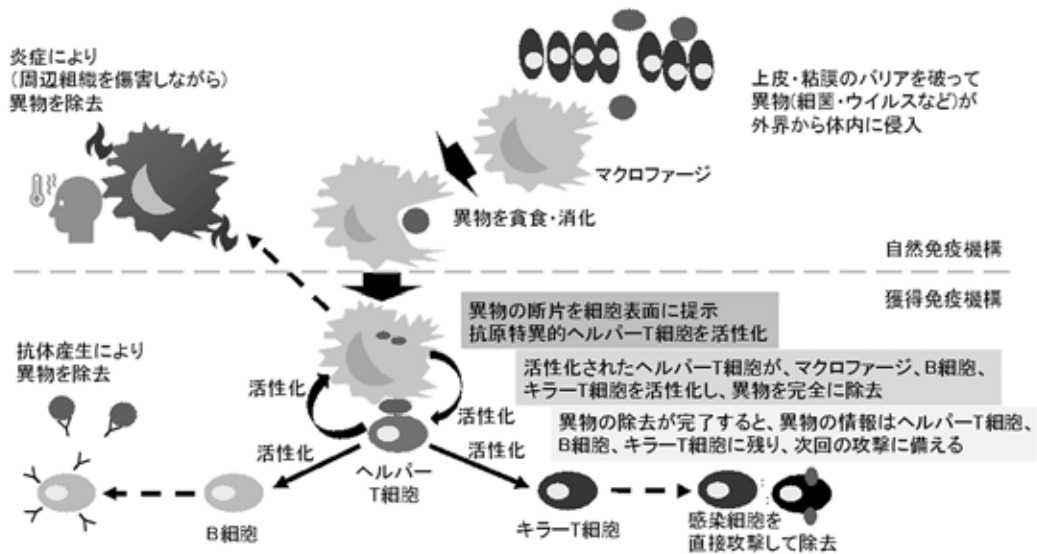


図1 マクロファージが関与する生体防御機構の概略

マクロファージと疾病との関連

ここまで述べてきたように、生体を異物の攻撃から守る上で中心的な役割を果たすマクロファージであるが、その機能が身体に悪影響を及ぼし、疾病の原因となることもしばしばある。前述した、炎症による発熱や痛みも、異物を除去するための正常な生体反応であるとはいえ、一般的には「病気」「異常」と捉えられ、解熱鎮痛剤で対処することがごく普通に行われている。

もし、図1に記した機構において、「異物」が細菌やウイルスではなく「スギ花粉」であれば、マクロファージがスギ花粉成分を貪食し、その情報をヘルパーT細胞に抗原提示、そして、抗原提示を受けたヘルパーT細胞がB細胞を活性化してスギ花粉抗原に対する抗体 (IgE) 産生を促し、そのIgEが肥満細胞を刺激することによりヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、くしゃみ、鼻水、涙などが出る「花粉症」が成立することとなる。そして、スギ花粉に対する「免疫記憶」が確立しているため、2回目以降の花粉の侵入に対しては即座に「花粉症」の症状が出現する。同様に、皮膚を通して金属やゴム成分 (ラテックス) などが侵入した場合は、マクロファージにより貪食、抗原提示されることで活性化したヘルパーT細胞が周辺組織に炎症を誘導して、かゆみや腫れを引き起こす「かぶれ (接触性皮膚炎)」が成立する。これらの反応は一般的に「アレルギー」と呼ばれている。しかし、これらのいずれの反応も、あくまで正常な生体防御機構の延長線上にあるもので、生体防御機構の異常に起因するものではない。免疫系の「感度」の問題で、通常であれば、生体にとって特に問題のない異物を、生体に対する脅威として認識して過剰に反応してしまい、結果として生体に傷害を引き起こすのである。

また、免疫機構の側の感度の問題ではなく、異物の量が過剰なゆえに、マクロファージが身体に異常を及ぼすこともある。代表的な例が動脈硬化である。動脈硬化の病態機構の詳細については十分に確定していない部分もあるが、「血管内皮の傷害とそれに続く血管壁への脂質の蓄積」という機構が一般的に広く支持されている。血管内皮の傷害が起こる機構についてここでは詳しく述べないが、血圧上昇・血流増加による血管壁への機械的刺激やウイルス感染などが主な原因因子であるとされている。傷害により血管内皮細胞が活性化して炎症を起こすと、種々の成長因子などを分泌することで血液中の単球の接着を促す。接着した単球は内皮下へ侵入しマクロファージへと分化する。マクロファージは自己由来成分に対しても反応することは前に述べた通りであるが、内皮下のマクロファージはコレステロールを運搬してきたLDL (低密度リポたんぱく質) を取り込む働きがある。LDLによって血管内皮に運搬されてきたコレステロールは、細胞膜の合成など、内皮細胞の機能を保つために使用され、余剰分に関してはHDL (高密

度りポたんぱく質)などによって血管内皮から運び出され、肝臓へ運搬されて胆汁とともに腸管へ排出される。しかし、生活習慣・食習慣の乱れによりLDL-コレステロールの量が過剰になると、余剰となったコレステロールのHDLなどによる内皮からの排出処理が追いつかず、その余剰分を異物とみなしたマクロファージが取り込むこととなる。LDL-コレステロールを大量に取り込んだマクロファージは、「泡沫細胞」という名前の細胞に変化し、やがてその場で動けなくなって大量のコレステロールを血管内皮に溜め込むこととなる。この溜め込まれたコレステロールを起点として粥状の病巣(アテローム)が形成されることが動脈硬化の中心的機構とされている。そして、泡沫細胞自身もサイトカインや成長因子を分泌することにより血管内皮における炎症をさらに充進し、さらに多くの単球を動員しマクロファージに分化させてLDLを蓄積し…という悪循環を形成することで、動脈硬化が進展していくこととなる²⁾。他方、マクロファージに取り込まれるLDLは、生体内で生じた過酸化水素などいわゆる「活性酸素種」によって酸化された形態であることがほとんどであり、この酸化LDL自身が血管内皮傷害の主因になるとともに、活性酸素種がマクロファージの炎症性変化を促進させることもまた、動脈硬化の悪循環をさらに進展させる原因となる。活性酸素は健康体であれば身体に備わった除去機構により適切に処理されるが、食事の乱れに加えて喫煙などにより体内の活性酸素種の産生が増大すること、加齢とともに除去機構が低下することもすでにわかっている。

食事成分によるマクロファージ機能制御の可能性

これまで述べてきたように、マクロファージは本来、生体防御にとって必要不可欠な細胞種であるが、一方で、食事を含む生活習慣の乱れによってその機能が病的に変化し、動脈硬化などさまざまな疾病の発症・進展機構にも重要な役割を果たすことが明らかとなっている。ならば、食事によって病的に変化したマクロファージ機能を、今一度、食事によって改善することはできないのであろうか? 前述のように、マクロファージの大きな生理機能として「貪食」「抗原提示」「炎症」が挙げられるが、このうち特に「炎症」を制御できるような食事・食生活につながるようなモデルは存在しないだろうか?

Tsuiらの総説³⁾およびその参考文献によると、本邦でもその他先進国でも主流になっている「西洋式食文化」に属する群とそれ以外の食文化(中華料理、インド料理、アラビア料理など)に属する群とを比較した場合、心血管疾患の有病率が「西洋式」では11~15%、「それ以外」では11%を下回る有病率であったことが示されている。特に、「地中海式食文化」に属する群では1.5~3.2%と顕著に低い有病率となっている。Tsuiらはその差異の根拠が、「西洋式」ではほとんど香辛料を使わないことに対し、「それ以外」では多種多様な香辛料を用いている、という点にあると考えている。Tsuiらは様々な香辛料(赤とうがらし、黒こしょう、にんにく、しょうが、など)が、*in vitro*でマクロファージ機能、血管内皮細胞機能、血管平滑筋機能の改善を行えること、また、げっ歯類を用いた病態モデルにおいてこれらの香辛料が心血管疾患を改善できるとの報告もまとめている。

「地中海式食文化」が心血管疾患など様々な疾病を予防・改善できる可能性は他にも複数報告があり、Silvaらの総説⁴⁾およびその参考文献によれば、地中海式の食事成分のうち、不飽和脂肪酸がマクロファージをはじめとする免疫担当細胞によって惹起された炎症から心臓や血管、脳などを保護できる可能性が提示された。香辛料成分や不飽和脂肪酸による免疫・炎症制御の可能性については、以前より培養細胞やげっ歯類などを用いた疾病モデルを駆使して多数の報告がなされているが、単一の成分や食品による制御でなく、さまざまな材料を組合せた「食事」としての地中海式の食事の効能について、ヒトを対象にランダム化比較試験を行った報告も存在する⁵⁾。3ヶ月間の地中海式食事の摂取前後で、同一被験者から血液細胞を採取してマイクロアレイ解析を行った結果、いくつかの心血管疾患のリスク遺伝子パスウェイに変動があり、地中海式の食事が心血管疾患のリスクを低下させる可能性が示された。同様に、地中海式の食事によく用いられる柑橘系果実やオリーブの成分を普段の食事に加えてサプリメントとして投与し、LDLの酸化が低下した、とのランダム化二重盲検試験の報告もある⁶⁾。

地中海式の食事に含まれる他の食品としては、たまねぎなどの野菜、ぶどうなどの果物、ナッツ類・豆類、そして魚などが挙げられ、それぞれに含まれる有効成分（ケルセチン、レスベラトロール、不飽和脂肪酸）などが、コレステロールを血管壁から運び出す役割のHDLコレステロールの機能を制御することにより、前述の動脈硬化の進展におけるマクロファージ機能、特に炎症惹起や泡沫細胞の形成を抑制することで動脈硬化の予防・改善に役立つのではないかと、との総説⁷⁾もあり、地中海式の食事に含まれる各種食品および食品成分を用いて炎症制御、特にマクロファージ機能を制御して動脈硬化やそれに起因する心血管疾患を予防・改善できる可能性については今後も検証を重ねる価値が十分にある、と考えられる。

また、「地中海式食文化」とは少し離れるが、本邦でも生産が盛んなはちみつについても、マクロファージをはじめとする免疫担当細胞が惹起する炎症を制御できる可能性がMasadらの総説⁸⁾およびその参考文献において示唆されている。はちみつに含まれるポリフェノール類のもつ抗酸化作用によってマクロファージ機能を制御し、炎症やそれに起因するがんの増殖や転移などを抑制できる可能性についても述べられているが、特徴的なのは、一口に「はちみつ」といっても、産地やハチが蜜を採取する花の種類によって、ポリフェノール類の組成が大きく異なり、その組成によっては、病態進展をむしろ亢進させてしまうケースもありうる、と示されていることである。しかし、組成の特徴や、他に組み合わせる食品を考慮することで、はちみつを用いた食事によってマクロファージ機能を制御し、マクロファージが引き起こす炎症に起因する疾患を予防・改善できることが予想される。はちみつ単独での試験だけでなく、他の食品および食品成分とを組み合わせるマクロファージ機能およびマクロファージ周辺組織に及ぼす影響を試験していくことで、疾患ごとに、そして患者ごとに、治療に適したはちみつを提示することが可能になるかも知れない。Masadらの総説内では主に培養細胞や動物モデルを用いた結果がまとめられていたが、ヒトの炎症性疾患に対するはちみつの効能を検証した例として、がんの放射線治療に起因する口内炎に対して、はちみつを含んだ洗口液で口内洗浄を繰り返させることにより、症状が軽減した、との報告がある⁹⁾。この報告内ではマクロファージの関与などについては触れられていないが、炎症においてマクロファージが中心的な役割を果たしているケースは多いため、口内炎の軽減効果にマクロファージ機能制御が関係している可能性もあり、さらに詳細な検証が待たれるところである。

おわりに

本邦における「健康寿命の延伸」は積年の課題であり¹⁰⁾、その問題の根底には生活習慣病の発症率の高さがある。国内でも特に、桜の聖母短大の所在地である福島県では高血圧、メタボリックシンドロームなど、生活習慣病の発症率は全国平均よりも高い¹¹⁾。しかしその一方で、これまで述べてきた、マクロファージ機能を制御できる成分を含む食品、たとえば、香辛料、各種の油脂、乳製品、発酵食品、はちみつ、果物、魚、などのカテゴリーに属する多種多様な食品が県内で生産されている。本稿の執筆にいたる調査・研究の過程で、「高血圧、メタボリックシンドロームなど、さまざまな生活習慣病の解決につながるような県産食品の利用法を提案できれば、より一層、地域の農林水産業を活性化できるとともに、地域特有の健康問題を地元食材で解決する『地産地消の疾病予防・改善プログラム』のモデルケースとして、福島県にとどまらず、全国、全世界の健康寿命延伸を図る足がかりとなるのではないかと」の研究開発コンセプトを立てた（図2）。2021年に福島県などが主催した「第4回福島テックブラングランプリ」においてこのコンセプトをもとに研究計画の提案を行い、最終選考に残るとともに、企業賞の受賞に至った¹²⁾。現在も引き続き、本稿のように、データベースサーチを駆使した2次研究による新たな事実の発掘・仮説の提示を行うとともに、前述の受賞を足がかりにして、本コンセプトを実証するための、培養細胞を用いた生理モデル・病態モデルの構築を進めているところである。

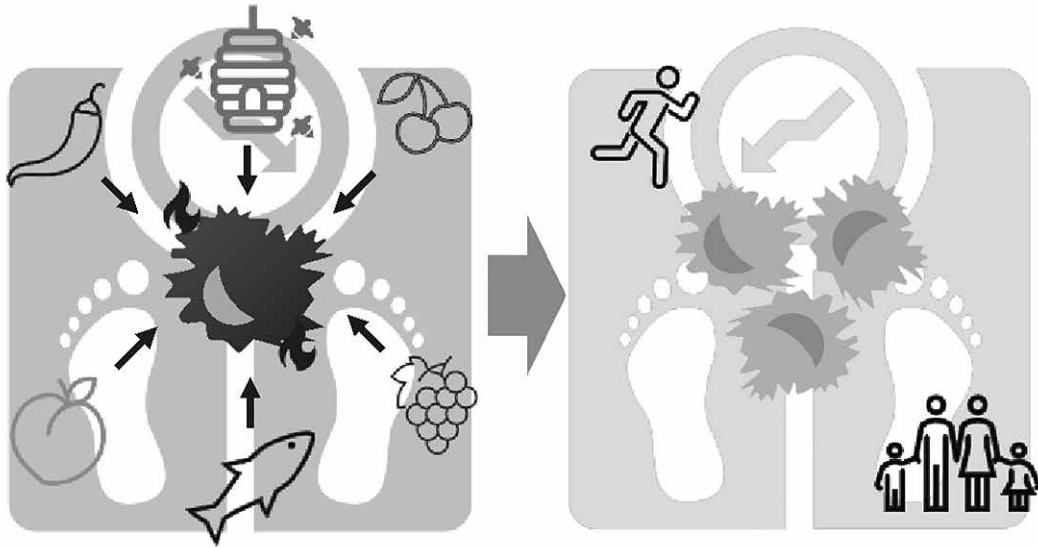


図2 食事成分により病的マクロファージを正常化し、生活習慣病などの疾病を予防・改善することで健康寿命の延伸に貢献するコンセプト

文 献

- 1) エレイン N. マリーブ著, 林正健二ほか訳, 人体の構造と機能 第3版. 医学書院 2010, p. 393-419.
- 2) Dimitry A. Chistiakov.; Yuri V. Bobryshev.; Alexander N. Orekhov.; Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2016, 20(1), p. 17-28.
- 3) Pi-Fen Tsui.; Chin-Sheng Lin.; Ling-Jun Ho.; Jenn-Haung Lai. Spices and Atherosclerosis. *Nutrients.* 2018, 10, p. 1724.
- 4) Adriana R. Silva.; Bianca P. T. Moraes.; Cassiano F. Gonçalves-de-Albuquerque. Mediterranean Diet: Lipids, Inflammation, and Malaria Infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, p. 4489.
- 5) Olga Castañer.; Dolores Corella.; Maria-Isabel Covas.; Jose´ V Sorli´.; Isaac Subirana.; Gemma Flores-Mateo.; Lara Nonell.; Monica Bullo´.; Rafael de la Torre.; Olga Portole´s.; Montserrat Fito´.; for the PREDIMED study investigators. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 98, p. 845-853.
- 6) Desirée Victoria-Montesinos.; María Salud Abellán Ruiz.; Antonio J. Luque Rubia.; Daniel Guillén Martínez.; Silvia Pérez-Piñero.; Maravillas Sánchez Macarro.; Ana María García-Muñoz.; Fernando Cánovas García.; Julián Castillo Sánchez.; Francisco Javier López-Román. Effectiveness of Consumption of a Combination of Citrus Fruit Flavonoids and Olive Leaf Polyphenols to Reduce Oxidation of Low-Density Lipoprotein in Treatment-Naïve Cardiovascular Risk Subjects: A Randomized Double-Blind Controlled Study. *Antioxidants* 2021, 10, p. 589.
- 7) Karla Paulina Luna-Castillo.; Sophia Lin.; José Francisco Muñoz-Valle.; Barbara Vizmanos.; Andres López-Quintero.; Fabiola Márquez-Sandoval. Functional Food and Bioactive Compounds on the Modulation of the Functionality of HDL-C: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021, 13, p. 1165.
- 8) Razan J. Masad.; Shoja M. Haneefa.; Yassir A. Mohamed.; Ashraf Al-Sbiei.; Ghada Bashir. Maria J. Fernandez-Cabezudo.; and Basel K. al-Ramadi. The Immunomodulatory Effects of Honey and Associated Flavonoids in Cancer. *Nutrients.* 2021, 13, p. 1269.
- 9) Fatemeh Bahramnezhad.; Nahid Dehghan Nayeri.; Shiva Sadat Bassampour.; Mahboobeh Khajeh.; Parvaneh

Asgari. Honey and Radiation-Induced Stomatitis in Patients With Head and Neck Cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2015, 17(10), p. e19256.

- 10) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」策定検討会報告書. 2019.
- 11) 福島県. 第二次健康ふくしま21計画<改訂版>. 2019.
- 12) 第4回福島テックプラングランプリ 詳細URL : https://ld.lne.st/fukushima/tp_fukushima2021/