

平成 27 年 9 月 24 日

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

Tel : 072-641-9832 (戦略企画部)

東京大学医科学研究所

Tel : 03-5449-5601 (総務チーム)

ビタミン B1 による生体防御メカニズムを発見

1. 発表者

國澤 純 (東京大学医科学研究所 客員教授 (兼務))

(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所プロジェクトリーダー)

清野 宏 (東京大学医科学研究所感染・免疫部門炎症免疫学分野 教授)

2. 発表ポイント

- ◆ 腸管での生体防御分子である IgA 抗体の産生に至る細胞の分化過程においてエネルギー代謝が変化し、その結果としてビタミン B1 への依存性も変わることを示しました。
- ◆ ビタミン B1 欠乏によるエネルギー代謝不全により、経口ワクチンに対する IgA 抗体を介した免疫応答が低下し、その結果として経口ワクチン効果も弱くなることを明らかにしました。
- ◆ 本知見は食と免疫に関する学術的な発展のみならず、ワクチンや機能性食品、免疫創薬の開発にも応用出来ると期待されます。

3. 発表概要

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所の國澤純プロジェクトリーダー (東京大学医科学研究所 客員教授兼務) は、東京大学医科学研究所 清野宏教授、慶應義塾大学医学研究科 末松誠教授 (現、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事長)、杉浦悠毅講師、浜松医科大学 瀬藤光利教授らの研究グループと共に、ビタミン B1 を介した生体防御メカニズムを発見しました。

ビタミン B1 はエネルギー代謝に関わる必須栄養素として知られており、その欠乏により神経障害を伴う脚気などを引き起こすことが知られています。今回、研究グループは腸管での生体防御に関わる IgA 抗体に着目した研究を行い、腸管において IgA 抗体を産生する細胞へと分化する過程においてエネルギー代謝経路が変化し、その結果としてビタミン B1 への依存性が変わることを発見しました。さらにビタミン B1 欠乏によるエネルギー代謝不全により、経口ワクチンに対する IgA 抗体を介した免疫応答が低下する

ことも明らかにしました。これらの結果は、腸管での IgA 抗体の産生とワクチンという観点からビタミン B1 の新しい機能について明らかにしたものであり、食・栄養を介した免疫制御と生体防御との関係を分子・細胞・個体レベルで解明した研究成果と言えます。さらにはこれらの知見を応用することで、新たなワクチンや機能性食品、免疫創薬の開発へとつながるものと期待されます。

本研究成果は、2015年9月24日(米国東部時間)に米国科学誌「Cell Reports」のオンライン版で公開されます。

4. 発表内容

ビタミン B1 は胚芽や豚肉に多く含まれる水溶性ビタミンで、鈴木梅太郎博士が世界で初めて発見し、脚気との関連を解明した栄養素として有名です。末梢神経障害により発症する脚気以外にも、中枢神経に異常がおこるウェルニッケ脳症がビタミン B1 欠乏症として知られています。一方、ビタミン B1 はエネルギー代謝(注1)に関わることから、神経系以外にも影響を与えることが示唆されていましたが、その多くは未解明となっていました。

ビタミンを始めとする栄養素の吸収部位である腸管には、生体内の半分以上の免疫細胞が集積しており、病原体に対する生体防御システムとして働きつつ、腸内細菌や食事成分などに対する過剰な免疫応答を抑えることで恒常性を保っています(注2)。この緻密な免疫システムは、腸管に存在する免疫細胞が常時、分化や活性化を制御することで維持されています。研究グループは腸管に存在する免疫システムのうち、生体防御と恒常性維持の両者において中核的機能を担っている IgA 抗体(注3)に着目し、腸管での IgA 抗体の産生に至る細胞分化過程でのエネルギー代謝の変化とビタミン B1 との関連について解析しました。

腸管において IgA 抗体を産生する細胞の前駆体はナイーブ B 細胞(注4)と呼ばれ、腸管リンパ組織であるパイエル板(注5)に多く存在します。パイエル板において腸管抗原の刺激を受けたナイーブ B 細胞は IgA 陽性細胞へと分化した後、パイエル板を離れ、腸管絨毛組織へと移行し、IgA 産生細胞である形質細胞(注4)へと分化します。研究グループはまず始めにパイエル板と腸管絨毛組織からそれぞれ回収したナイーブ B 細胞と IgA 産生細胞を用い、エネルギー代謝に関連する代謝物の比較解析を行いました。その結果、クエン酸やコハク酸といったクエン酸回路に関連する代謝物はナイーブ B 細胞と IgA 産生細胞で同レベルであったのに対し、グルコース 1 リン酸など解糖系に関連する代謝物は IgA 産生細胞で多く検出されました(図1右)。その結果と相関し、グルコースの取り込み活性や解糖系に関係する酵素の発現は IgA 産生細胞で高いことが判明しました。これらの結果から、ナイーブ B 細胞から IgA 産生細胞へと分化することで、エネルギー代謝における解糖系への依存度が高くなることが判明しました。

ビタミン B1 はクエン酸回路に関連する酵素の補酵素として機能することでエネルギー代謝に関わっています (図 1 左) (注 1)。実際にビタミン B1 を欠乏した餌で飼育したマウスを解析したところ、ビタミン B1 欠乏マウスの腸管ではクエン酸回路でのエネルギー代謝が減弱していることが確認されました。またこれらのマウスにおいては、パリエル板のナイーブ B 細胞の著しい減少が認められましたが、IgA 産生細胞には変化がありませんでした (図 2)。この結果と相関し、ナイーブ B 細胞ではビタミン B1 輸送体が高レベルで発現していることも確認されました。このことより、IgA 産生細胞への分化に伴い、エネルギー代謝の解糖系へのシフトだけではなく、ビタミン B1 への依存性も変化することが判明しました。

近年、飲むワクチンである経口ワクチン (注 6) が次世代ワクチンとして注目されており、実際に日本国内においてもロタウイルスに対するワクチンが経口ワクチンとして使用されています。経口ワクチンにおいては、投与されたワクチン抗原がナイーブ B 細胞に認識され、活性化されることで免疫応答が誘導されます。ビタミン B1 欠乏餌で飼育したマウスにおいては、パリエル板のナイーブ B 細胞が減少しているため、経口ワクチンに対する IgA 抗体の産生も減弱していました (図 3)。すなわちビタミン B1 欠乏によるエネルギー代謝不全はナイーブ B 細胞の減少を誘導し、その結果としてワクチン効果も減弱させることが判明しました。

効果・今後の展開

これらの研究結果は、腸管免疫と生体防御・ワクチンという観点からビタミン B1 の新たな機能と重要性を世界で初めて提示したものです。ビタミン B1 の摂取は日常の食事環境だけではなく、アルコールの摂取や腸内細菌叢、糖尿病などとも関連していることが示されています。またビタミン B1 はその他のビタミンと協調的に機能することも知られています。今後はこれらの複合的な観点も含め、ビタミンを始めとする食・栄養を介した生体防御の解明を目指した研究を行い、ワクチンや機能性食品、免疫創薬などの開発研究へと発展させていく予定です。

本研究は、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業、科学技術振興機構 (JST)・ERATO/CREST/さきがけ、文部科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金、岸本基金研究助成、内藤記念科学振興財団の支援を受けて行われました。

5. 発表雑誌

雑誌名：「Cell Reports」 (米国東部時間 9 月 24 日のオンライン版)

論文タイトル：Mode of bioenergetic metabolism during B cell differentiation in the intestine determines the distinct requirement for vitamin B1

著者：國澤純、杉浦悠毅、和氣太一、長竹貴広、鈴木英彦、永澤莉沙、四方紫織、本

多 久楽々、橋本えり、鈴木祐二、瀬藤光利、末松誠、清野宏

6. 注意事項

日本時間9月25日（金）午前1時（米国東部時間：9月24日（木）正午）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先

<研究に関すること>

國澤 純（クニサワ ジュン）

東京大学医科学研究所 客員教授

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

Tel : 072-641-9871 Fax : 072-641-9872

E-mail : kunisawa@nibiohn.go.jp

8. 用語解説

（注1）エネルギー代謝とビタミン B1

グルコースや脂肪酸、アミノ酸を起点にエネルギーの通貨と言われる ATP（アデノシン3リン酸）を生成するための過程。細胞質においてグルコースから開始される解糖系と、ミトコンドリアに存在し脂肪酸やアミノ酸、さらには解糖系で生じたピルビン酸から開始されるクエン酸回路－電子伝達系に大別される。ビタミン B1 はピルビン酸がアセチル CoA へと分解される際に働くピルビン酸脱水素酵素とクエン酸回路において働く2-オキソグルタル酸脱水素酵素の補酵素として機能するため、ビタミン B1 が不足した状態ではクエン酸回路からのエネルギー生成不全がおこる。

（注2）腸管免疫システム

異物を全て有害なものとして認識し排除することがデフォルト機能となっている体内の免疫システムとは異なり、腸管の免疫システムは腸内細菌や食事成分など有益な異物に対して積極的に寛容や無視を誘導することで、異物であっても共存や取り込みができるようにする機能を有している。そのため腸管には生体内の半分以上の免疫細胞が存在し、常時、細胞の分化や活性化もしくは抑制が起こっている。これらの免疫制御においては、生体内で産生される物質だけではなく、腸内細菌や食事を由来とする物質が関わっていることが示されている。

（注3）IgA 抗体

抗体の一種で、主に腸管などの粘膜組織で産生される。腸管で産生された IgA 抗体は、腸管の最外層に存在する上皮細胞を介し体外である管腔へ分泌される。管腔において IgA 抗体は病原体や毒素などに結合することで病原体の体内への侵入や毒素による病態形成を阻害し生体防御を行う。また病原体だけではなく腸内細菌にも結合することで、腸内細菌叢の多様性維持において重要な役割を担っていることも示されている。

（注4）B細胞と形質細胞

抗体を産生することを主な機能とする免疫細胞。通常、活性化されていない状態ではナイーブ B 細胞として存在し、抗体をほとんど産生しないが、抗原刺激など免疫学的な刺激を受け取ることで抗体を産生する形質細胞へと分化する。腸管においては、腸内細菌や食事成分などからの刺激が常時存在するため、定常状態においても IgA 抗体を産生する形質細胞への分化が認められる。

（注5）パイエル板

腸管に存在するリンパ組織。マウスの場合は8～10個点在し、ヒトでは数百個認められる。腸管管腔から抗原を取り込んだ後、B細胞を始めとする免疫細胞を活性化し、取り込んだ抗原に対する免疫応答を誘導する場として機能する。

（注6）経口ワクチン

従来用いられている注射によるワクチン接種ではなく、ワクチン抗原を飲ませることで免疫応答を誘導するワクチン。注射ワクチンとは異なり、腸管組織にも免疫応答を誘導することが出来ることから、腸管感染症などに対し強い効果を発揮すると言われている。すでにロタウイルスに対する経口ワクチンが日本においても承認されている。その他、海外ではコレラやチフスに対する経口ワクチンも実用化されている。

9. 添付資料

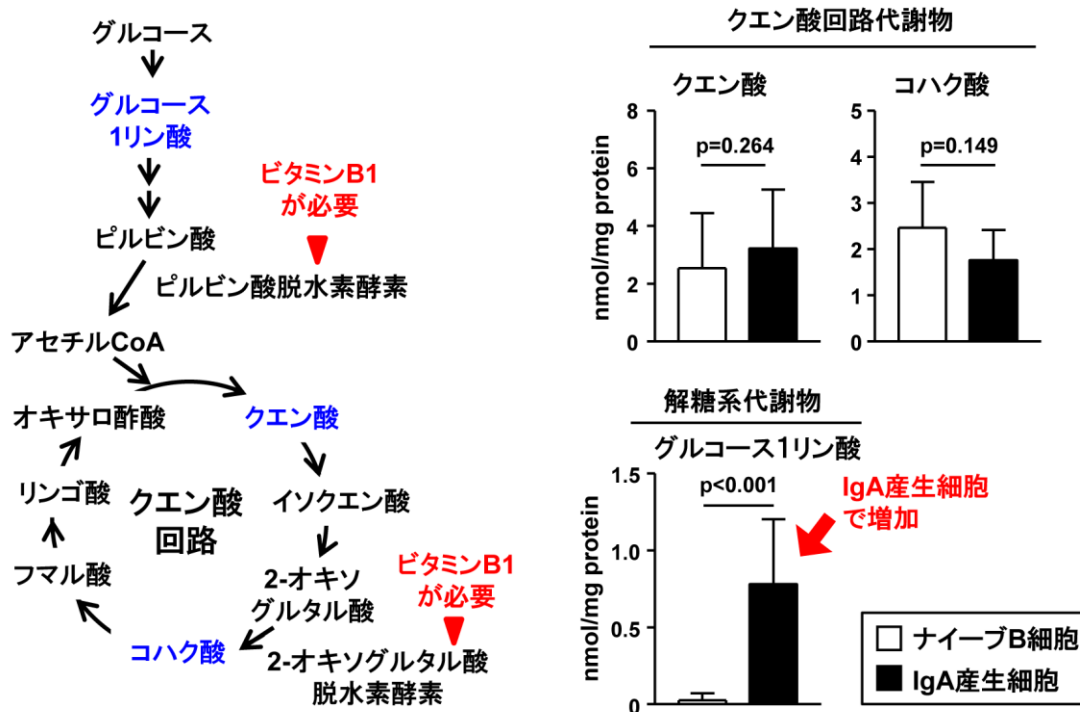
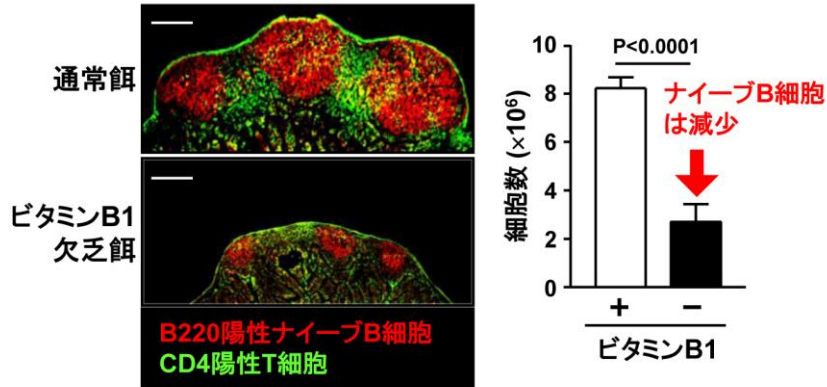


図1 パイエル板から回収したナীব細胞と腸管絨毛組織から回収したIgA産生細胞の代謝物を測定した。その結果、クエン酸回路の代謝物であるクエン酸やコハク酸は両細胞で変化は認められなかった（右上グラフ）。一方で、解糖系代謝物であるグルコース1リン酸はIgA産生細胞で多く認められた（右下グラフ）。

ナイーブB細胞@パイエル板



IgA産生細胞@腸管絨毛組織

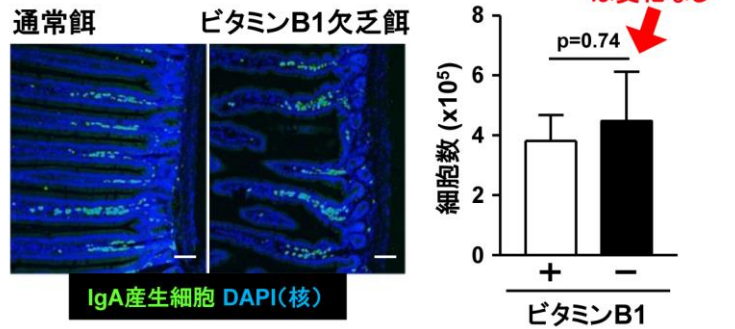
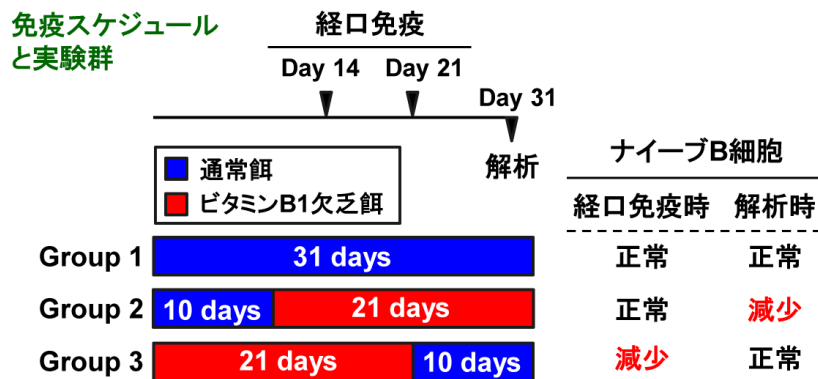
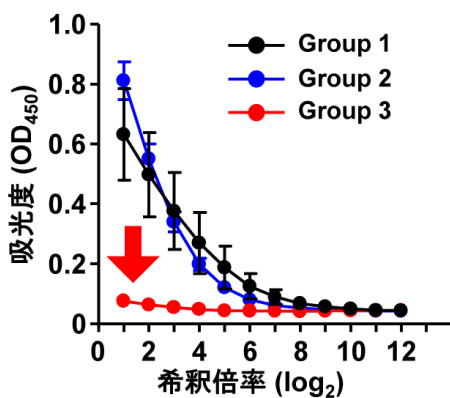


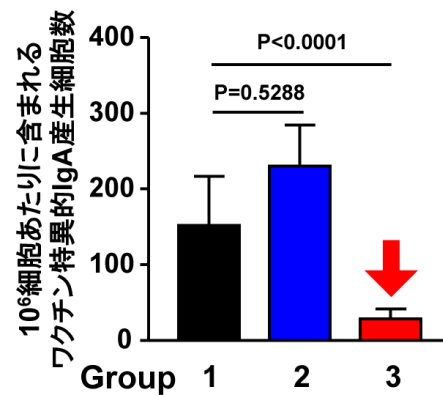
図2 ビタミンB1欠乏餌で3週間飼育したマウスでは、通常餌で飼育したマウスに比べパイエル板が小さく、B220陽性のナイーブB細胞の減少が認められた(上)。一方で腸管絨毛組織に存在するIgA産生細胞は組織内分布、細胞数共にほとんど変化が認められなかった(下)。



ワクチン特異的糞便中IgA抗体



ワクチン特異的IgA抗体産生細胞数



ワクチン接種時にナイーブB細胞が減少している群でのみ、ワクチン抗原に対するIgA抗体反応が減少

図3 31日間の実験期間のうち、14、21日目にモデル抗原であるコレラ毒素を経口免疫し、31日目に解析を行った。餌の種類と摂取期間は以下のようにグループ分けした。グループ1：全ての期間通常餌を与えた。グループ2：最初の10日間通常餌で飼育し、その後の21日間ビタミンB1欠乏餌を与えた。本グループではワクチン接種時はナイーブB細胞が存在し、解析時にはナイーブB細胞が減少している。グループ3：最初の21日間ビタミンB1欠乏餌で飼育し、その後の10日間を通常餌で飼育した。本グループでは、ワクチン接種時はナイーブB細胞が減少し、解析時にはナイーブB細胞が正常レベルまで回復している。

これらのマウスを解析したところ、糞便中のコレラ毒素特異的IgA抗体の産生（下段左）、腸管組織のコレラトキシン特異的IgA産生細胞の数（下段右）のいずれにおいても、グループ3（ワクチン接種時にナイーブB細胞が減少）のみでワクチン効果の減少が観察された。すなわちビタミンB1の欠乏により、ワクチン接種時にワクチンに対応出来るナイーブB細胞が存在しない状態だと、ワクチンに対するIgA抗体の産生が誘導されないことが示された。