



Nicholas J CAVE

BVSc, MVSc,  
MACVSc,  
Dipl. ACVN



# 栄養と免疫

1 - 栄養と免疫の複雑な相互関係	481
2 - 免疫系	481
3 - 免疫の栄養学的要求	485
4 - 栄養不良が免疫に及ぼす影響	488
5 - 免疫応答が栄養状態に与える影響	489
6 - 食物抗原に対する免疫反応(経口免疫寛容)	493
7 - 栄養による免疫修飾	497
8 - 栄養ルートによる影響	503
まとめ	504
よくある質問	505
参考文献	507

## 本章で使用されている略語

<b><math>\alpha</math>-LA</b> : $\alpha$ リノレン酸	<b>HETE</b> : ヒドロキシエイコサテトラエン酸	<b>LT</b> : ロイコトリエン	<b>PUFA</b> : 多価不飽和脂肪酸
<b>APC</b> : 抗原提示細胞	<b>HPETE</b> : ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸	<b>MHC</b> : 主要組織適合抗原	<b>SIRS</b> : 全身性炎症反応症候群
<b>APR</b> : 急性期応答	<b>IFN</b> : インターフェロン	<b>NF-<math>\kappa</math>B</b> : 核内転写因子- $\kappa$ B	<b>TGF-<math>\beta</math></b> : トランスフォーミング増殖因子- $\beta$
<b>ARA</b> : アラキドン酸	<b>Ig</b> : 免疫グロブリン	<b>NK</b> : ナチュラルキラー細胞	<b>Th1</b> : Th1リンパ球
<b>CAM</b> : 細胞接着分子	<b>IL</b> : インターロイキン	<b>NO</b> : 一酸化窒素	<b>TLR</b> : Toll受容体
<b>CD80/CD86</b> : 共刺激分子	<b>iNOS</b> : 誘導型一酸化窒素合成酵素	<b>NOS</b> : 一酸化窒素合成酵素	<b>Th2</b> : Th2リンパ球
<b>COX</b> : シクロオキシゲナーゼ	<b>LOX</b> : リポキシゲナーゼ	<b>PAMPs</b> : 病原体関連分子パターン	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> : 腫瘍壊死因子- $\alpha$
<b>DGLA</b> : ジホモγリノレン酸	<b>LPS</b> : リポ多糖	<b>PG</b> : プロスタグランジン	<b>TX</b> : トロンボキサン
<b>EPA</b> : エイコサペンタエン酸		<b>PPAR</b> : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体	
<b>FHV</b> : 猫ヘルペスウイルス			

# 栄養と免疫



## Nicholas J CAVE

BVSc, MVSc, MACVSc, Dipl. ACVN

Nicholas J Caveはマッセー大学(ニュージーランド)を1990年に卒業し、7年間個人病院に勤務した後、マッセー大学にて内科研修および獣医学修士課程を修めた。その後、カルフォルニア大学デイビス校にて臨床栄養学の研修を修了し、栄養と免疫学のPhDのため修学し、2004年にアメリカ獣医栄養学専門医会認定専門医となった。現在はマッセー大学の小動物内科および栄養学の上級講師を務めている。

**免疫系**には、おそらく全ての疾患が、その病理過程においてなんらかの形で関与している。その関与の仕方は、過敏症のような原発性のもの、感染症のような二次性のもののほか、例えば肥満のように一見無関係のようだが実はその機能に影響を与えるという形のものまでである。免疫機能は、単純な生来のバリア的防御から、複雑で高度な獲得免疫による反応で、抗原特異性をもつ多くの細胞が関与する反応まで様々である。

基本的なものも複雑なシステムのものも、他のあらゆる生体機能と同様に免疫系も適切な栄養供給に依存しており、栄養の欠乏やアンバランスに対して敏感である。しかし他の体組織系とは異なり、細胞の複製、細胞合成、および高い活動エネルギーに伴って栄養要求が急激に変化するため、免疫系は長期的または短期的な栄養のどちらにも非常に反応しやすい。免疫系には、有益な面と、特定の疾患では有害となる面があり、栄養がその両面において不可欠な役割を担うことから、それが健康時と疾病時の免疫系にどのように影響するのかを理解することは重要である。本章では、猫の免疫系に対して栄養がどのように影響を与えるのか、重要な側面を幾つか掘り下げて論じる。

# 1 - 栄養と免疫の複雑な相互関係

図1と図2に示したように、栄養は免疫応答に直接影響する。その影響の仕方には通常、3種類ある。

- 応答の強化または過剰反応
- 応答の抑制または制限
- 応答の性質の変化

変化の良し悪しは、個々の疾患や症例によって変わる。免疫応答の減弱は、過敏性疾患（例：アトピー性皮膚炎）や重度の全身性免疫活性疾患〔例：全身性炎症反応症候群（SIRS）〕には有益となることもある。また、免疫応答の強化は感染の予防または排除、あるいは腫瘍に対する免疫においては望ましいだろう。

逆に、免疫の修飾が宿主にとって有害または致死性になることもある。つまり、感染時の免疫抑制は感染を長期化させるだけでなく、重大な敗血症につながる可能性もあり、反対に免疫活性の過剰または制御不良を生じた状態（例：SIRS、過敏性疾患）になっている時の免疫増強は自己損傷を助長させることになる。つまり、免疫疾患においては1種類の食事が、様々な免疫の状態の要求を全て満たすことはできない。

栄養が免疫にどのように影響を与えるかを理解するには、まず免疫の本質を理解しなければならない。

## 2 - 免疫系

### ▶ 機能

免疫系は、その複雑さも含めて、ウイルスや細菌、真菌から、大きな物では多細胞の寄生虫といった感染生物に対する防御として複雑に進化してきた。免疫応答は非特異的なバリエーションのものから、病原体の破壊または除去に関与するような、適応性をもつ系統発生的に進化してきた複雑なものまで多岐にわたる（図3）。感染に対する応答が完璧であれば、自己損傷を伴わずに排除が起こる。しかし免疫応答は決して完璧ではなく、必ず自己損傷を伴い、それは検出できない軽微なものから過度に強い変化まで幅があり、更に極端な例では致死性になることさえある。

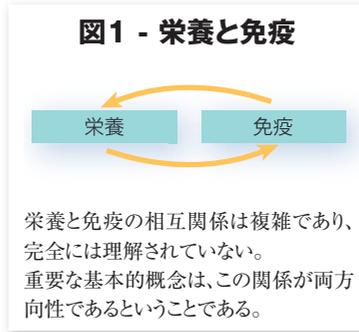


図1 - 栄養と免疫  
栄養と免疫の相互関係は複雑であり、完全には理解されていない。重要な基本的概念は、この関係が両方向性であるということである。

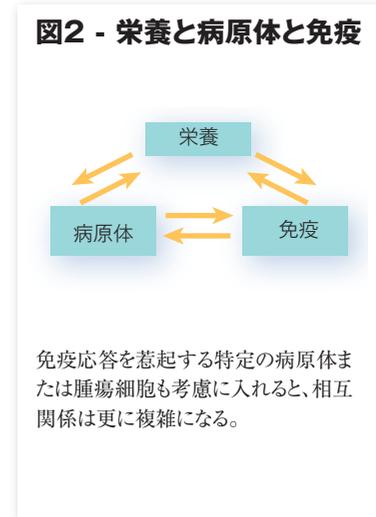


図2 - 栄養と病原体と免疫  
免疫応答を惹起する特定の病原体または腫瘍細胞も考慮に入れると、相互関係は更に複雑になる。

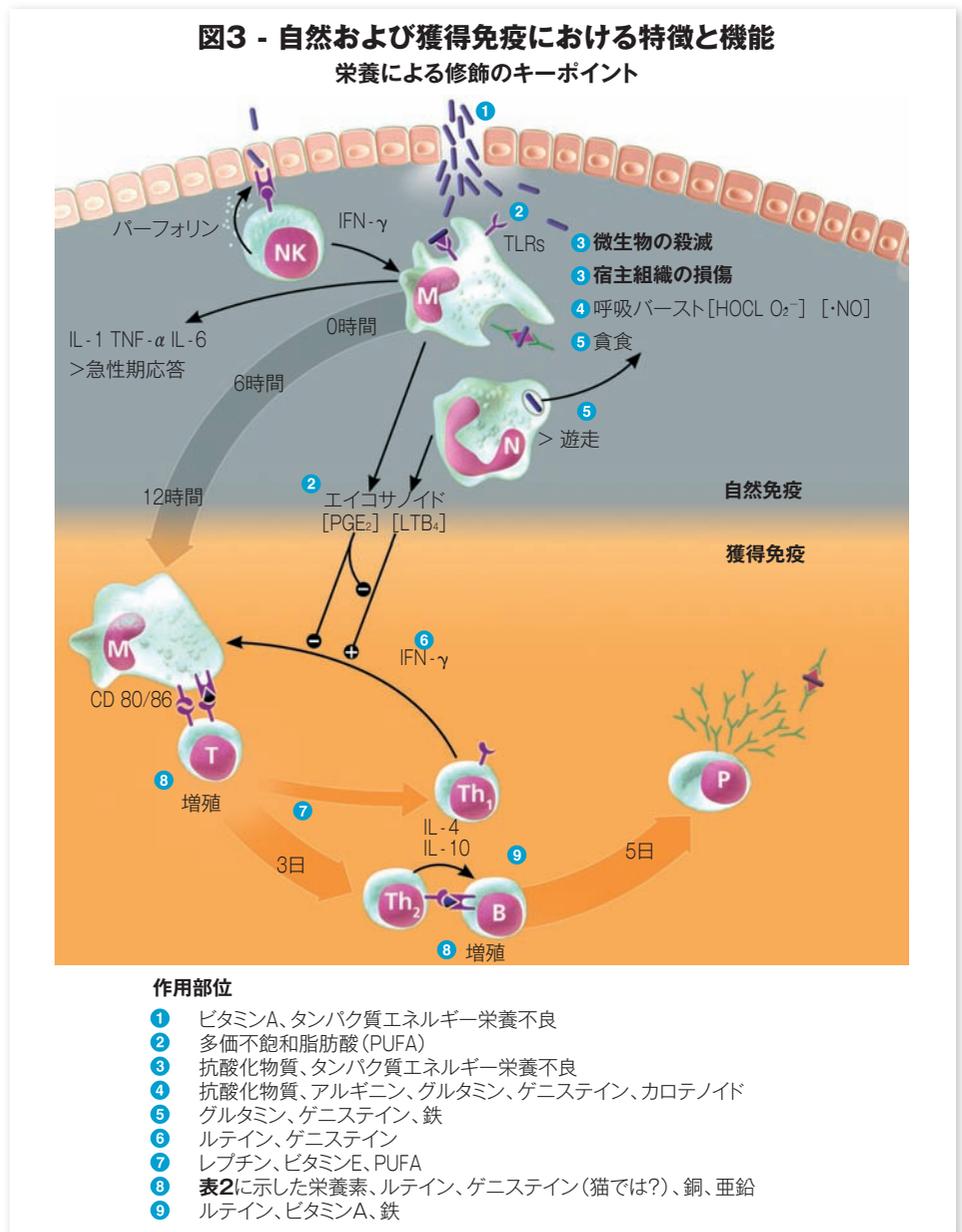


表1 - 自然免疫の主要構成要素

構成要素	例	機能
上皮の分泌物		感染の排除、抗菌分子の輸送
上皮バリア		感染の排除
抗菌分子	ディフェンシン、リゾチーム	微生物の殺滅
自然抗体	IgM	オプソニン作用、補体結合
貪食細胞	好中球、マクロファージ	微生物の貪食と殺滅
キラー細胞	NK細胞	感染または腫瘍化細胞の溶解 マクロファージの活性化
凝固タンパク質	トロンピン	微生物の物理的な拘束
補体		微生物の殺滅、オプソニン作用 白血球の走化性、白血球の活性化
C反応性タンパク		オプソニン作用

この基本的な概念は、免疫に対する栄養の影響を解釈する上で非常に重要である。

## ▶ 免疫応答の一般的側面

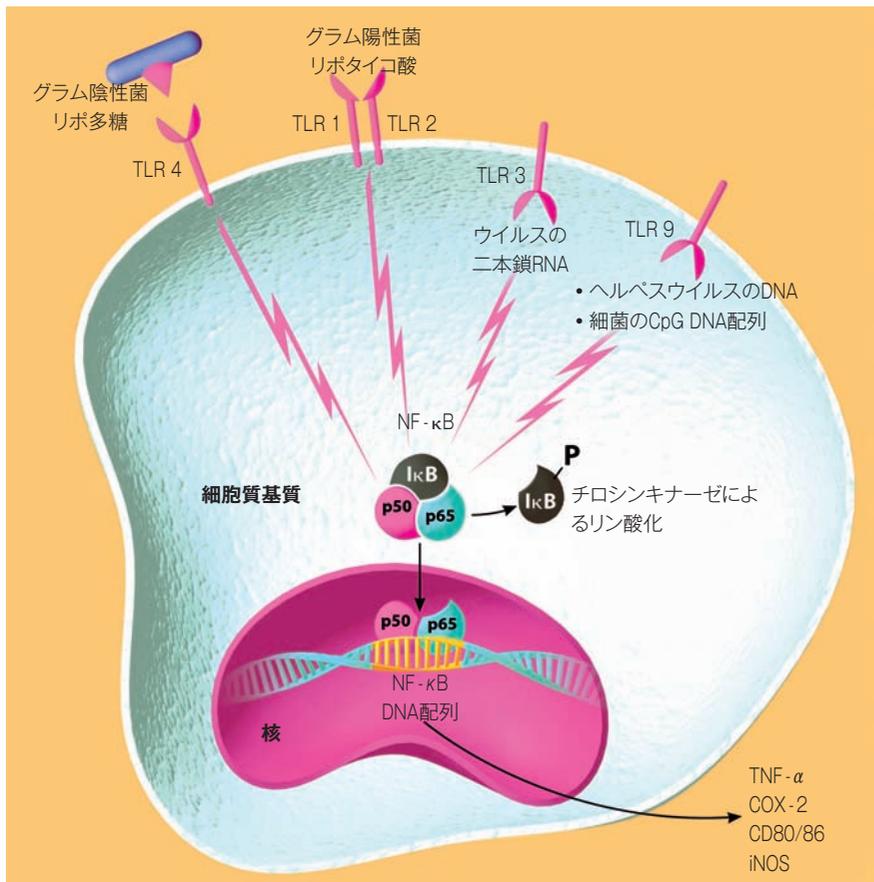
### ■ 自然免疫

過去の曝露に関係なく存在して免疫に貢献する解剖学および生理学的機序は“自然”免疫と呼ばれる。これらの機序の多くは系統発生学的に古いものであるが(例：リゾチーム、貪食細胞)、脊椎動物だけに進化し、哺乳類において洗練されてきた複雑な機序(例：ナチュラルキラー細胞)もある(表1)。

哺乳動物の場合、自然免疫の初期の役割は微生物を可能な限り排除することである。感染が起ると、病原体に対する自然免疫は次のいずれか(複数もある)によって応答する。

- 感染の排除
- 感染の初期の進行を制御(最初の感染物質に対する“ブレーキ役”)
- 感染に対する早期炎症反応の発生を介した獲得免疫の刺激。従って、自然免疫は“危険信号”を出して警告し、獲得免疫応答を活性化させる。

図4 - リガンドとTOLL様受容体 (TLR) シグナリング



### 微生物の認識

自然免疫系の細胞には、系統発生的に保存された分子を認識できるように進化した受容体がある。これらの分子のパターンは病原体関連分子パターンまたは“PAMPs”と呼ばれる。PAMPsの例としてグラム陰性細菌細胞壁のリポ多糖(LPS)、グラム陽性細菌細胞壁のリポタイコ酸、およびウイルスの二本鎖RNAがある。PAMP受容体にはスカベンジャー受容体、マンノース受容体、およびToll様受容体(TLR)などがある(Akira, 2003)。現在までに哺乳類で分かっているTLRは10種類あるが、猫ではこれまでに10種類全てが報告されているわけではない。殆どのTLRは膜タンパク質であるが、TLR 9は細胞内でそのリガンドと結合する(細菌DNA)。TLRとそのリガンドの結合は核内転写因子NF-κBを産生させ、これが核内に拡散し、宿主DNAの特定の部位と結合して様々な炎症性遺伝子の転写を引き起こす。マクロファージと好中球のこれらの遺伝子には、サイトカイン(TNF-α、IL-1、およびIL-12)、接着分子(E-セレクチン)、シクロオキシゲナーゼ(COX)、一酸化窒素合成酵素(iNOS)、そしてマクロファージ上の共刺激分子CD80とCD86が含まれる。

TLRシグナリングの一般的な経路の1つは、核内転写因子NF-κBの活性化である。活性化されたNF-κB二量体は核内へ拡散し、そこで様々な炎症性遺伝子の転写を促進する。

白血球によるTLRシグナリングの実際の作用は、炎症を起こした組織への遊走、微生物または感染細胞殺滅の増強のほか、炎症性サイトカインおよびケモカインの産生によって獲得免疫応答の細胞にシグナルを与えて活性化することである(図4)。

### 貪食された微生物の殺滅

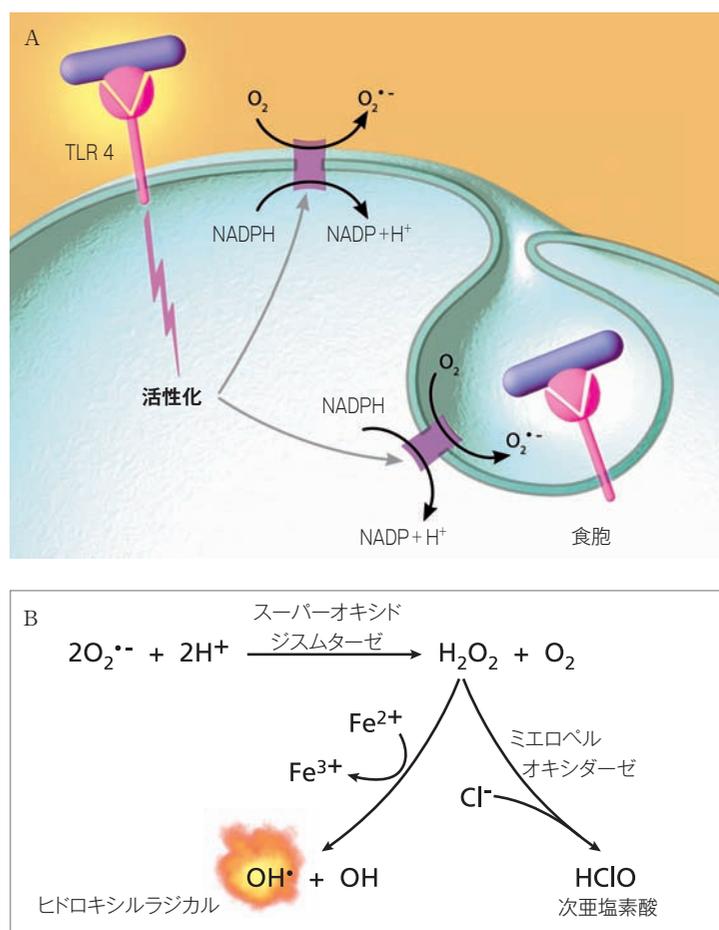
貪食された微生物は細胞質内で膜に結合した食胞内に留められる。食胞は内在化されると、複数のプロテアーゼ(例：エラスターゼ)を含むライソソームと融合する。加えて、貪食細胞の活性化(例：TLRを介したシグナリングによる)は、食胞膜および形質膜内にあるNADPHオキシダーゼのマルチサブユニット機構の集合を起こす。この酵素複合体は2原子の酸素( $O_2$ )をスーパーオキシドラジカル( $O_2^{\bullet-}$ )にする還元作用を触媒する。この $O_2^{\bullet-}$ は酵素により不均化され、部分的に微生物の殺滅を起こすと考えられる強力な酸化性物質の過酸化水素を産生する。しかし、食胞内にミエロペルオキシダーゼが存在すると、更に強力な抗菌物質である次亜塩素酸(HClO)を産生するためにその過酸化物が利用される。この強力な酸化物質を産生するプロセスは好中球およびマクロファージによる活性化と貪食後に起こり、酸素を大量急速に利用することから呼吸バーストと呼ばれる(図5)(DeLeo *et al.* 1999)。

貪食細胞が活性化されると誘導型の一酸化窒素合成酵素(iNOS)も発現し、そこからフリーラジカル一酸化窒素( $\bullet NO$ )が産生され、更にスーパーオキシドと反応して有毒な代謝物であるパーオキシナイトライト(ペルオキシナイトライト、過酸化亜硝酸)を生成する(Eiserich *et al.* 1998)。こうした様々な酸化性物質は食胞のみに留まらず、細胞外にも放出されて隣接周囲の微生物の殺滅に貢献する。しかし、このことは必然的に、周囲組織の副次的酸化傷害を起こすことになる。

貪食細胞は、自己に由来する強力な酸化傷害から自らを守るため、呼吸バーストの際に分解されるには急速に補充されるサイトゾル性(親水性)および膜性(脂質親和性)抗酸化物質を高濃度に必要とする。この点で最も重要な抗酸化物質となるのは、グルタチオン、アスコルビン酸、トコフェロールおよびタウリンであると思われる。猫の好中球は非常に高濃度の細胞内タウリンを含有する。サイトゾルの遊離アミノ酸プールの76%をタウリンが占めており、これはリンパ球の44%と対照的である(Fukuda *et al.* 1982)。タウリンからタウロクロラミンへの変換時に生じるHClOの排除が、細胞を内因性に産生される酸化性物質から保護する。またタウロクロラミンは、 $O_2^{\bullet-}$ および $\bullet NO$ の産生を制御する細胞内シグナル分子として作用する可能性も示唆されている。

しかし、タウリンの不足した食事で維持された猫では、好中球による貪食および呼吸バースト活性のどちらにも抑制が起こり、それは抗酸化物質としての作用に一致する(Schuller-Levis *et al.* 1990)。

図5 - 呼吸バーストとHClOの産生



A: NADPHオキシダーゼは細胞膜および食胞膜に集合し細胞外および細胞内スーパーオキシド( $O_2^{\bullet-}$ )を産生する。

B: スーパーオキシドは次に不均化されて $H_2O_2$ となり、これは遷移金属と反応(フェントン反応)して反応性の高いヒドロキシルラジカル( $OH^{\bullet}$ )を産生するか、次亜塩素酸(“漂白剤”)に変換される。

### ナチュラルキラー細胞

ナチュラルキラー細胞(NK細胞)は大型顆粒リンパ球であり、TおよびBリンパ球とは区別される。NK細胞は事前の曝露(感作)無しに、ウイルス感染細胞と腫瘍細胞を特定して殺滅する役割を持っている。NK細胞は、細胞質に孔を開けるパーフォリンと、孔から細胞に侵入してプログラム細胞死(アポトーシス)を誘発させるグランザイムを含む顆粒を放出し、標的細胞を溶解する。活性化NK細胞も重要なINF- $\gamma$ の分泌細胞であり、つまり周囲のマクロファージに対するアクチベーターでもある。その結果、マクロファージの貪食と呼吸バースト能を増大させる。

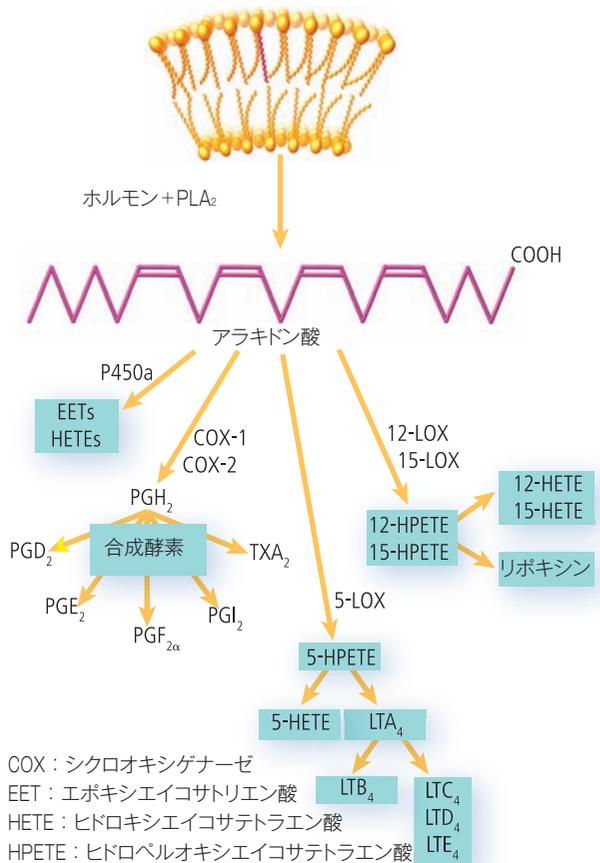
### 獲得免疫

獲得免疫は感染および自然免疫系からのシグナルによって刺激される。その後、感染性有機体への再曝露によって反応の強度、特異性、反応速度が増すため、獲得免疫と呼ばれている。獲得免疫はTおよびBリンパ球の範疇であり、抗原と呼ばれる特定の分子に対して液性(抗体)応答または細胞性応答を起こす(図3)。

### エイコサノイド

エイコサノイドは、炭素数20の多価不飽和脂肪酸(PUFA)ジホモ $\gamma$ リノレン酸[DGLA 20:3(n-6)]、アラキドン酸[ARA 20:4(n-6)]、およびエイコサペンタエン酸[EPA 20:5(n-3)]から合成される脂質メッセンジャーの仲間である。エイコサノイドにはプロスタグランジン(PG)、トロンボキサン(TX)、ロイコトリエン(LT)、リボキシシ、ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(HPETE)およびヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETE)がある。

図6 - ホスホリパーゼA<sub>2</sub>の活性で細胞膜リン脂質から放出された脂肪酸前駆物質からのエイコサノイドの産生



COX: シクロオキシゲナーゼ  
 EET: エポキシエイコサトリエン酸  
 HETE: ヒドロキシエイコサテトラエン酸  
 HPETE: ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸  
 LOX: リボキシゲナーゼ  
 LT: ロイコトリエン  
 PG: プロスタグランジン  
 TX: トロンボキサン

エイコサノイド合成の前駆物質となる脂肪酸は通常、細胞への有害刺激に反応して活性化したホスホリパーゼA<sub>2</sub>の作用によって、細胞膜リン脂質から放出される(図6)。一般に、大半の市販フードを食べている猫の細胞膜には、EPAの5~10倍のARAが含まれている。そのため、ARAは一般にエイコサノイド合成の主要な前駆物質であり、2系統のPGおよびTXと4系統のLTが生成される(Plantinga et al, 2005)。しかし、細胞膜中のその他の炭素数20のPUFAの正確な割合は、その動物の食事に含まれるそれらの物質と、より短い炭素数18の前駆物質の相対的な比率によって決まる。

PGE<sub>2</sub>は、発熱の誘発、血管透過性と血管拡張の亢進、ヒスタミンのような他の物質によって生じる疼痛や浮腫の増強作用など様々な作用をもつ前炎症サイトカインである(Harris et al, 2002)。PGE<sub>2</sub>はリンパ球増殖およびナチュラルキラー細胞の活性を抑制し、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-2およびINF- $\gamma$ の産生を阻害する。この点ではPGE<sub>2</sub>も免疫抑制性があり、そして抗炎症性でもある。PGE<sub>2</sub>はTh2型サイトカインのIL-4およびIL-10の産生には影響しないが、Bリンパ球による免疫グロブリンE(IgE)産生を促進する。そのため、PGE<sub>2</sub>はTh2に傾いた応答を支持し、Th1応答を阻害する。

LTB<sub>4</sub>は血管透過性亢進、局所血流増加作用をもつ、白血球の強力な化学走化性物質であり、ライソソーム酵素放出の惹起、呼吸バーストの強化、リンパ球増殖の阻害、ナチュラルキラー細胞活性の促進といった作用も持つ。LTB<sub>4</sub>は単球およびマクロファージによるTNF- $\alpha$ 、IL-1およびIL-6の産生を増強し、Th1サイトカインの産生を増大させる。

更に複雑なところでは、PGE<sub>2</sub>は5-リポキシゲナーゼを阻害することでLTB<sub>4</sub>産生に干渉し、また、ARA から抗炎症性のリポキシンが作られる。このように、エイコサノイドには炎症性だけでなく抗炎症性もあり、これらが共に炎症を調節している。総体的な効果は、こうした様々なエイコサノイドが産生されるタイミングと標的細胞の感度、および産生されたエイコサノイドの濃度に依存する。

## 3 - 免疫の栄養学的要求

### ▶ 発育期

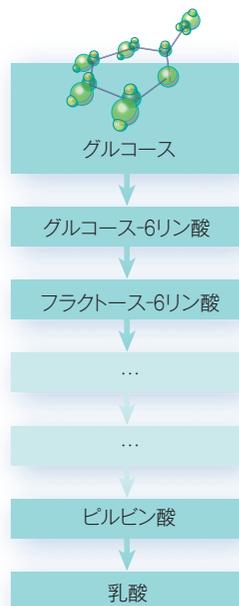
栄養は、免疫系に対して、最初でかつ最も重要な影響を、その発育期に与える (Cunningham-Rundles *et al.* 2005)。免疫系の細胞は子宮内で発達するが、これに生後間もなく起こる重要な成熟期が続き、生涯を通じて発達し続ける。様々な栄養素の欠乏が、若齢の成長期にある動物の免疫系の発達を障害し得るが、その一部を挙げると、亜鉛、タンパク質、必須アミノ酸、ビタミンA、銅の欠乏がある。微量栄養素の欠乏は獲得免疫応答だけでなく自然免疫応答にも影響する(表2)。胸腺および脾臓のリンパ球数は母親に栄養素の欠乏症があると減少するが、特に著しいのは銅の欠乏による。若齢動物のワクチンに対する血清抗体応答は、母親の亜鉛、鉄、銅、セレン、およびマグネシウムといった栄養素の欠乏により影響を受けることがある。

発育期における栄養不良の具体的な影響としては、粘膜表面の微生物叢の変化、共生生物および病原体への応答障害、感染に対する感受性の亢進、および感染後のその解消能力の低下が

表2 - 特定の栄養素欠乏による免疫への影響

主な栄養素の欠乏症	免疫学的障害	臨床的徴候
亜鉛	胸腺萎縮、リンパ球減少症、Tリンパ球分化の変化 Th1サイトカイン産生の低下、抗体産生の低下	下痢 皮膚の共生微生物による感染に対する感受性増加
銅	リンパ球減少症、リンパ球増殖の低下	好中球減少症、貧血
セレン	ウイルスの病原性の減少、増大??	感染感受性の増大、臓器の酸化傷害の増大
鉄	液性応答の低下、貪食と呼吸バーストの低下 Tリンパ球増殖の低下	貧血、感染感受性の増大
ビタミンE	IgE増加、PGE <sub>2</sub> 産生の亢進	アトピー性疾患症状の増加? 臓器の酸化傷害の増大
ビタミンA	粘膜バリアの欠損(扁平上皮化生)、リンパ球減少症 抗体産生の抑制、Th2応答の低下 好中球およびマクロファージ成熟の抑制	全体的な感染感受性の増大(特に呼吸器感染)、下痢
タンパク質	細胞介在性の応答障害、サイトカイン産生の低下	全体的な感染感受性の増大
タンパク性エネルギー	胸腺萎縮、リンパ系組織量(リンパ節)の減少 血中Tリンパ球とBリンパ球数の減少、細胞介在性の応答障害 サイトカイン産生の低下、好中球遊走の低下	外因性/内因性感染源からの全体的な感染感受性増大 罹患率および死亡率の増加 下痢(絨毛の平坦化、慢性腸炎)

図7 - 嫌氣的解糖経路



挙げられる。これらは初期の栄養不良期を過ぎても継続し、その動物の免疫系を生涯に渡って変えてしまうことがある。

## ▶ エネルギー源としての必須栄養素

### ■ グルコース

グルコースは単球、好中球、およびリンパ球にとって不可欠である。マクロファージと好中球の活性化、またはリンパ球増殖の刺激が生じた後はグルコースの酸化が劇的に増加するが、これは主な最終産物が乳酸になるごく部分的な酸化である(図7)。グルタミンはどちらのタイプの細胞にとってももう1つの必須エネルギー源であり、安静時にはこれらの細胞で産生されるATPの50%以上を占めることがある。グルコースと同様、グルタミンは部分的な酸化を受けてグルタミン酸、アスパラギン酸、および乳酸を最終生成物とし、完全に酸化されて $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_3$ になるのは少量のみである。脂肪酸とケトン体を酸化してATP産生に利用することもできるが、白血球の活性化と増殖においては、これらの基質の利用率はどちらも上昇しない(Newsholme et al, 1987; Newsholme & Newsholme, 1989)。

グルコースとグルタミンの不完全酸化は、ミトコンドリアとその機能的なクエン酸回路が存在するにもかかわらず起きる。これは、これらの細胞が酸素利用率の低い部位(例：虚血性組織、血管分布の無い部位)で活動する必要があることと一致する。グルコースとグルタミンの利用率が高いのは、これらの細胞がDNAとmRNAを合成するのに必要なプリンおよびピリミジンヌクレオチドを生合成するための中間代謝物を供給するためというのが1つの理由であり、さらに活性化後に利用が急速に大きく変化し

ても良いように、その経路を介した高い代謝率とその速度を維持するためというのがもう1つの理由である。

### ■ グルタミン

血漿グルタミン濃度は、様々なアポトーシスの引き金に対する感受性に影響する。グルタミンが枯渇している細胞はアポトーシスに対する感受性が高い(Oehler & Roth, 2003)。対照的に、グルタミンは活性化T細胞をアポトーシスから保護することもある。同様のアポトーシスに対する保護作用は好中球でも示されており、ここではグルタミンがNADPH酸化酵素の発現をプラスに調節すると思われる。アスパラギナーゼの免疫抑制作用は、アスパラギンの還元よりもグルタミンの加水分解能に起因することが示されている(Kitoh et al, 1992)。更に低血漿グルタミン濃度は、自然および獲得免疫の両者の抑制とも関連する。

血漿グルタミンはほぼ全てが骨格筋に由来するが、これは食事由来のグルタミンが腸管または肝臓によって利用されるため、食後は血漿グルタミンがごく僅かしか上昇しないためである。炎症性応答の間に、血漿インスリンの低下や、コルチゾールおよび異化性サイトカインに誘導された筋肉のインスリン抵抗性に反応して筋肉の異化が亢進する(Kotler, 2000)。このことによって、肝臓の糖新生だけでなく、白血球に対しても直接的なグルタミン源を供給することになる。そのため、全身性炎症性疾患の状態ではグルタミン以外のアミノ酸を含む食事だけを与えると、筋肉のグルタミン放出が抑えられ、血漿グルタミン濃度は低下し、それによる相対的な免疫抑制を起こすことになる。逆に、グルタミン補給はマクロファージ食生活性を増強し、血中Tリンパ球数の維持に役立ち、重度の敗血症モデルではリンパ球機能を正常化する。予測通りではあるが、TPNの輸液剤にグルタミンを補給すると、ヒトの敗血症患者の一部では合併症率が低減することが示されている(Fuentes-Orozco et al, 2004)。

グルタミンを経口補給する場合は、投与するグルタミンの形態が重要である。グルタミンは、遊離アミノ酸としてよりも、ポリペプチドの一部として摂取した方が利用効率が有意に高くなる(Boza et al,

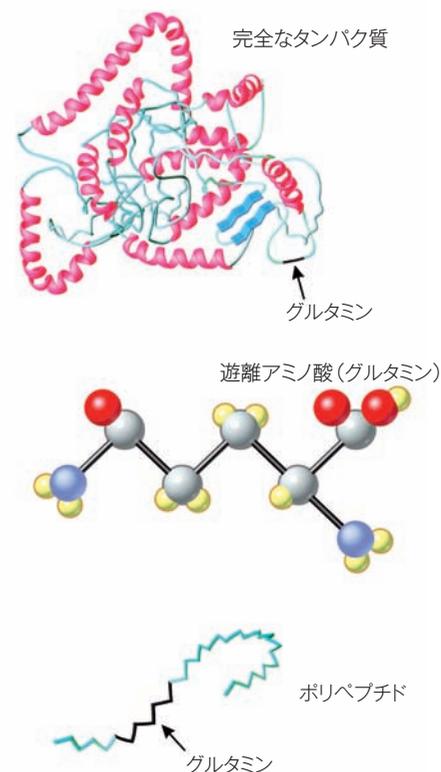
## グルタミンの吸収

アミノ酸の吸収とその利用は、遊離アミノ酸として摂取したのか、あるいはポリペプチドの一部として摂取したのかによって異なる。成長期と栄養不良からの回復期は、小型ペプチドの混合物の方が同じ組成の遊離アミノ酸よりも栄養価が高い。飢餓状態のラットにタンパク加水分解物ベースの食事を給与すると、遊離アミノ酸ベースの食事を与えられたラットよりも体重増加が大きく、総アミノ酸、特にグルタミンの血漿濃度は有意に高くなっていた (Boza et al, 2000)。

それだけでなく、エネルギー変換効率、タンパク質効率、および窒素保持は加水分解物給与のラットで有意に高くなっている。ヒトでは、遊離グルタミン溶液に比べてグルタミン豊富なタンパク質を補給すると、血漿グルタミン濃度には差が無いにもかかわらず、十二

指腸粘膜のグルタミン濃度は上昇していた (Preiser et al, 2003)。これらの所見に対して説明できる点には、腸管内では一部の遊離アミノ酸の溶解性が悪い、遊離アミノ酸の急速な吸収により肝内での酸化が亢進する、腸内酸化が変化する、ポリペプチドに比較した遊離アミノ酸の腸内細菌叢による異化亢進が挙げられる。

グルタミンは遊離アミノ酸のサプリメントとしてや、タンパク加水分解物のポリペプチドとしてだけでなく、従来の食事のタンパク質源に含まれる完全なタンパク質の一部として与えることができる。グルタミンは、その利用率、消化性、低い抗原性により、中程度加水分解タンパク質食は重度の炎症性疾患における経腸栄養として理想的なものであるといえる。



2000)。

## ▶ 細胞分裂

必須アミノ酸とエネルギー源としての十分な基質の他に、幾つかのビタミンが白血球の機能と複製に必要である(表3)。免疫応答時は、特にリンパ球にとって重要になる。

表2に挙げた必須栄養素が1つでも不足すると、細胞増殖は制限を受け、それによって細胞介在性および液性の免疫応答が変化してしまう。

グルタミンはここでも特記に値する。それは重病ではしばしばその利用率が低下し、血漿濃度の低下が合併症率と相関することがヒトおよび実験的研究で示されているためである。増殖するリンパ球がグルタミンを利用する主な理由は単にエネルギーとしてだけでなく、ヌクレオチド合成を行うためでもある(図8)。ヌクレオチド合成はグルタミン濃度の低下により制限され、グルタミン濃度が上昇すると、刺激後のリンパ球の増殖が促進される。更に、このグルタミンのリンパ球増殖に対する効果はアルギニンによっても増強される。

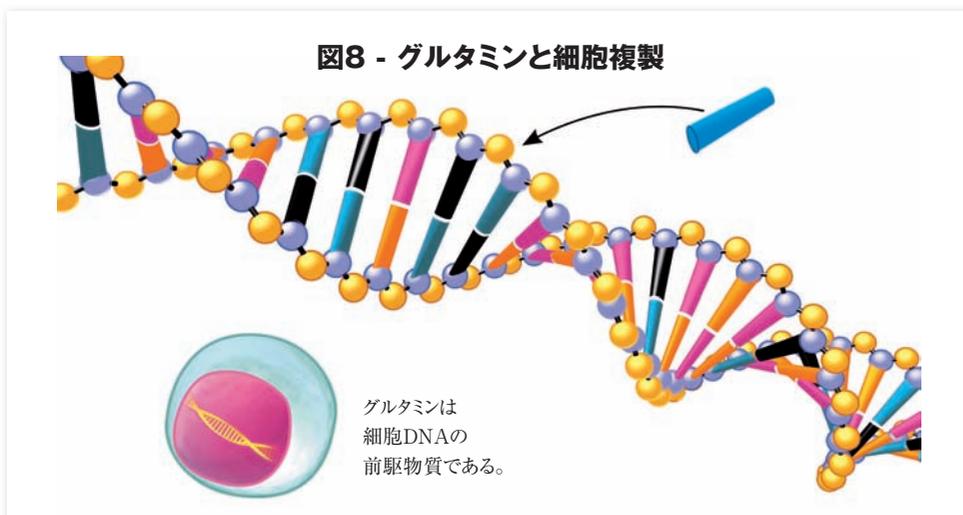
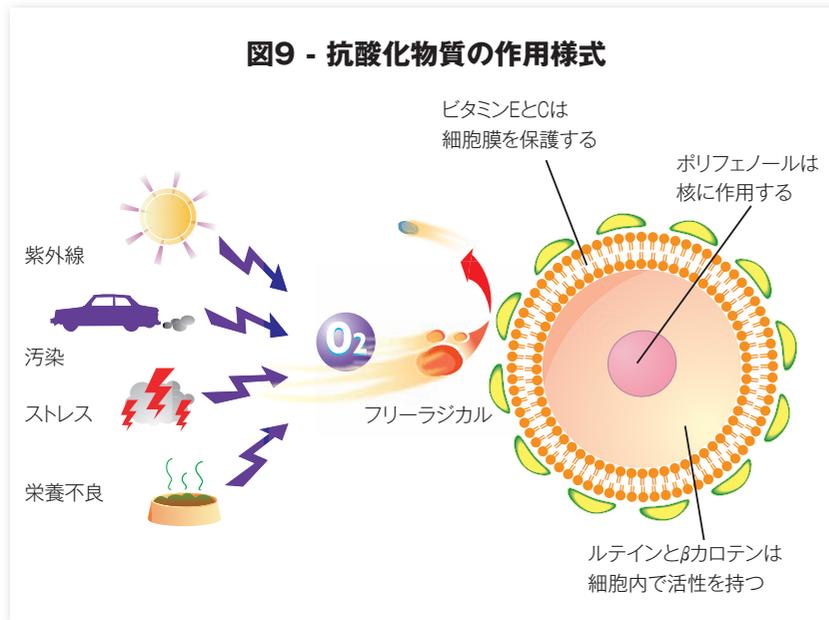


表3 - 白血球増殖の鍵となる栄養素

ビタミン	その他の成分
ビオチン	コリン
葉酸	イノシトール
コバラミン	パラアミノ安息香酸
ピリドキシン	グルタミン
リボフラビン	
チアミン	
パントテン酸	
ナイアシン	



### ▶ 抗酸化物質

一般的に、食事性の抗酸化物質は免疫応答において2つの役割を果たす。1つは内因性に発生したフリーラジカルからの白血球の保護、もう1つは同じフリーラジカルによる損傷から宿主を防御することである(図9)。好中球およびマクロファージにおいて、細胞内での抗酸化能力を増大させる必要性については既に述べた。これはタウリン、グルタチオン、アスコルビン酸、およびトコフェロールによって達成される。グルタチオンはフリーラジカルとの直接相互作用だけでなくアスコルビン酸再生の基質としても、抗酸化物質としての重要な役割を担う。グルタミンの利用性はグルタチオンの生成を左右することがあり、グルタミンの補給は好中球のスーパーオキシド産生を増加させることができる。

また、その他にも幾つかの食事性抗酸化物質が免疫に影響を与えることが示されている。中でも注目されているのはカロテノイドである(図9)。 $\beta$ カロテンとルテインはどちらも犬および猫のリンパ球および好中球、特にミトコンドリア膜に取り込まれ、ここでおそらく脂質膜を内因性フリーラジカルによる損傷から保護するように機能している(Chew & Park, 2004)。

細胞外(血漿)抗酸化物質はまた、免疫応答時に組織全体および血管内皮への損傷を抑制するために重要である。タウリン、アスコルビン酸、トコフェロール、グルタチオン、カロテノイドは全て、活性化貪食細胞によって産生されるフリーラジカルから臓器全体を防御するのに貢献している。

## 4 - 栄養不良が免疫に及ぼす影響

### ▶ 飢餓

飢餓はリンパ系器官の萎縮、血中白血球の数および機能の低下、上皮バリアの物理的および機能的な欠損を引き起こす(表3)。最終的には、皮膚や腸管内の共生微生物といった内在性感染源、および病院内由来の微生物のような外来性感染源に対する感染感受性の増大を引き起こす。

犬では飢餓によって血中リンパ球数の低下、刺激に応じたリンパ球増殖の低下、抗原特異性Tリンパ球の生成能力の低下、外因性に投与された抗原に対するBリンパ球の反応の低下が起こる。さらに、好中球走化性、および肝臓による急性期タンパク質産生が低下する(Dionigi et al, 1977)。特定の栄養素の欠乏は様々な問題を生む可能性があり、ビタミンE欠乏症の犬ではリンパ球増殖が低下することが示されている。これは他の抗酸化物質の補給では部分的にしか回復しない(Langweiler et al, 1983)。猫では免疫に対する栄養不良の影響は特に評価されていないが、他の動物種と大きく異なることはないと考えられる。動物病院に来院する猫の血清アルブミン濃度はボディコンディションスコアと強く相関しており、免疫指標も同様に低下していると考えられる。

### ▶ レプチン

レプチン受容体はリンパ球、単球、好中球を含む多くの白血球に発現している。レプチンは、IFN- $\gamma$

およびTNF- $\alpha$ の分泌増加や、Th2リンパ球応答を抑制してTh1優位の応答へと偏向させるなど、獲得免疫に多くの影響をおよぼしている。レプチンは胸腺T細胞の発生、成熟、生存を促進し、ナイーブT細胞の増殖とそれによるIL-2の分泌を増加させる。そのため、飢餓または長期におよぶ体重減少期には、レプチン分泌の低下が免疫抑制状態に関与するが、これらはレプチン投与または体脂肪量の回復によって補正できる (Meyers et al, 2005)。

## ▶ 肥満

肥満猫の免疫機能を評価した研究は未だ無いが、肥満のヒトおよび実験的に作った肥満の齧歯類による多くの研究では免疫力の変化が確認されており、肥満の猫にもそれと類似した変化があると予測される。

今日までに研究された動物種においては、肥満では刺激に対するリンパ球応答の低下が認められ、減量後にこれらの応答が正常化することが報告されている。NK細胞機能の低下、CD8/CD4比の変化、および好中球による呼吸バースト活性の低下が肥満のヒトおよび齧歯類で報告されている。逆説的になるかもしれないが、ヒトおよび実験モデルの肥満は慢性炎症に関連しているという認識が高まりつつある。肥満は血中の炎症性サイトカイン濃度の上昇と急性期タンパク質産生の上昇を特徴とする (Tilg & Moschen, 2006)。炎症性サイトカインは、過剰な脂肪組織中の活性化マクロファージから産生されるが、過剰に蓄積した脂肪細胞自体によっても産生される。ヒトでは不顕性で低グレードの炎症が末梢インスリン抵抗性に関与しており、肥満の猫においても同じである可能性がある。

# 5 - 免疫応答が栄養状態に与える影響

感染、腫瘍、または免疫介在性疾患における免疫応答は、猫の栄養状態に影響をおよぼす可能性がある(表4)。

## ▶ 食欲不振

重度の炎症性疾患では、ほぼ一貫した所見として食欲低下から完全な食欲廃絶まで様々な程度の食事摂取障害がみられる。

この食欲の喪失は急性期応答の一部と考えられている。炎症性サイトカインは食事摂取を抑制する重要なメディエーターであり、特にIL-1、IL-6、およびTNF- $\alpha$ が挙げられる (Langhans, 2000)。サイトカインの作用部位は中心核(視床下部)だけでなく末梢神経の場合もあり、感覚神経の求心性経路を経て中枢神経の摂食中枢へと向かう上行性のシグナルを発生させる。感染における食欲不振は全ての哺乳類でほぼ普遍的に見られるという事実から、ひょっとするとこのことには何らかの有益性があることを示唆するのかもしれない。食欲不振の敗血症マウスに強制給与を行うと死亡率が上昇し、その中で生存したマウスは生存期間を延長させた (Murray & Murray, 1979) という事例はこの考えを支持する。このような敗血症における栄養負荷の有害作用とその他の全身性炎症反応は、ヒトを含む他の動物種でも確認されている(下記参照)。

表4 - 免疫応答が栄養状態に与える影響

	機序	影響または例
食事摂取量の低下	IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ の CNSおよび末梢神経への影響	体重減少、除脂肪組織量喪失 脂肪組織量喪失、栄養素の欠乏
栄養素の吸収障害	絨毛萎縮、腸炎	脂溶性ビタミン吸収の低下 ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏症
栄養素の喪失増大	腸炎、糸球体透過性の亢進	低タンパク血症 ビタミンA欠乏症
栄養素の要求量の増加	発熱、白血球増加、組織の修復	グルタミン、トコフェロール 葉酸、ビタミンA エネルギー必要量の増大?
栄養素の代謝と体内輸送の変化		インスリン抵抗性と高血糖 高脂血症、血清グルタミン低下

表5 - 急性期反応物質の変化

上昇	低下
TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、 コルチゾール	レチノール結合タンパク アルブミン
C反応性タンパク 血清アミロイドA フィブリノーゲン ハプトグロブリン セルロプラスミン	トランスフェリン
銅	鉄、亜鉛、カルシウム

これらの発見は、深刻な病態の敗血症症例では理想的な食事の組成をどのように構成するかという点だけでなく、過剰給与の危険性についても考慮すべきであることを示唆している。従って、重度の感染症では栄養支持を行うよりも飢餓の方が好ましいというわけではないが、食欲不振の進行とそれに関連する代謝異常が、敗血症症例に対する理想的な食事を作成するに当たって大きな指針となることを考慮することが重要である。

### ▶ 急性期応答

急性期応答 (APR) は、感染、外傷または手術、腫瘍、免疫介在性疾患によって引き起こされる、局所性または全身性の恒常性の維持障害に対する生体の著しい全身反応である。サイトカインが異なる標的細胞上の受容体を活性化し、これが全身反応につながると視床下部-下垂体-副腎系の活性化、成長ホルモン分泌の低下、そして発熱、食欲不振、負の窒素バランスおよび筋細胞の異化を臨床的特徴とする数々の身体的変化を生じることになる (Gruys et al, 2005)。内分泌的および栄養学的なその他の影響には、HDLとLDLの低下、ACTHおよびグルココルチ

コイドの上昇、カルシウム、亜鉛、鉄、ビタミンAおよび $\alpha$ トコフェロールの血清レベルの低下、幾つかの血漿タンパク質濃度の変化がある (表5) (Gruys et al, 2005)。

損傷または感染に対する急性期応答は、特に鉄、亜鉛、銅のような微量元素の動態と関連している。血清中の鉄および亜鉛の低下、銅の上昇は、特にIL-1、TNF- $\alpha$ 、およびIL-6のようなサイトカインにコントロールされる特定の組織タンパク質濃度の変化によってもたらされる。これらは一般的に急性期応答の初期において有益な側面であると考えられている。

血清中の亜鉛、鉄およびアルブミンの低下に加え、トランスフェリン、コルチゾール結合グロブリン、トランスチレチン (TTR) およびレチノール結合タンパク質の低下も報告されている。慢性寄生虫感染症および炎症によって結果的に生じるビタミンAの代謝障害は、発展途上国の小児および妊婦に認められる栄養不良によるビタミンA欠乏症を増悪させる (Stephensen, 2001)。ビタミンA欠乏症は、免疫に対して負のフィードバックをもたらすことがよく知られており、栄養不良による免疫抑制作用としてよく記述されているものの1つである。

### ▶ 悪液質

飢餓 (単純なエネルギー制限) 時には、生命維持に重要な臓器が必須栄養素を確実に利用できるよう代謝的な適応が起こる。飢餓はインスリンの分泌低下とコルチゾールの中程度の上昇を起こして筋肉異化と脂肪分解を招く。脂肪分解は脂肪酸を遊離させ、これらは肝臓に取り込まれてリポタンパク質 (VLDL) に充填され、ケトン体と共に血液循環に戻された後、体内の殆どの細胞によってエネルギー源として利用される。筋肉から放出されたアミノ酸は肝臓では必須タンパク質 (例: 凝固因子) の合成に利用され、腎臓と肝臓ではグルコースに依存する組織 (例: 白血球、赤血球) のためにグルコース合成に使われる。組織 (例: 脳) がグルコースよりも選択的にケトンを利用するように適応すると、それによって筋肉からのアミノ酸の放出は減速し、除脂肪組織が温存される。全ての代謝適応は食事給与によって元通りに回復できる。

重度の炎症応答はまた、一連の代謝障害を惹起して加速度的な脂肪分解および筋肉異化を引き起こし、食事摂取量の減少だけでは説明の付かない消耗を生じる (表6)。飢餓と悪液質は明確に異なり、強制給与では代謝異常と除脂肪組織量の喪失を解消できず、脂肪蓄積のみを生じるのが悪液質である。悪液質は、敗血症、非特異的炎症疾患、腫瘍、および心不全に伴って生じることが示されている。悪液質はヒトでの癌に関連した死亡 (横隔膜機能不全、浮腫、免疫不全な

ど)の30~80%を占める(Kotler, 2000)。

炎症性サイトカインでは特にIL-6、TNF- $\alpha$ 、およびIL-1がこの代謝異常の主な原因であり、炎症部位での局所作用だけでなく内分泌作用(IL-6)も持つ。

例えば、重度の感染では血中TNF- $\alpha$ が脂肪分解加速の誘発に重要であり、ユビキチン-プロテアソームシステムを亢進することにより、悪液質に伴う不相応な筋肉異化の大きな原因になっている(Camps et al, 2006)。全身の筋肉異化だけでなく、それぞれのアミノ酸代謝も攪乱することがある。FIV感染猫ではヒトのHIV感染者と同様に、感染に応じて産生されるIFN- $\gamma$ の刺激を受けてトリプトファンが加速し、血清トリプトファン濃度が低下する(Kenny et al, 2007)。この代謝応答による正確な影響は今のところ不明であるが、ナイアシンまたはメラトニンといったトリプトファン代謝物の補給がひよっとするとFIV感染猫の治療に何らかの有益性をもたらすかもしれない。

炎症性疾患では、食事給与への反応として過剰なインスリン分泌が起こるが、体の殆どの細胞(特に肝臓)はこの影響に対して抵抗性を持つ。この抵抗性により、貴重なグルコースの利用が抑えられ、重要な組織(脳、赤血球、白血球など)のための血糖値が維持される。コレステロールの大幅な上昇が脂肪と筋肉の大量分解を誘発し、肝臓への遊離脂肪酸およびアミノ酸の輸送量を増やし、更に筋肉および臓器タンパク質の分解を大きく促進させる。肝臓はインスリンに抵抗性であることから、食事の給与がグルコースの継続的な産生を抑えることはなく、高血糖症を生じる(Andersen et al, 2004)。

## ▶ 食事の過剰給与と高血糖症の危険性

### ■ 高血糖症：数値だけではない？

深刻な急性疾病は以下を引き起こす可能性がある。

- 高血糖症
- インスリン抵抗性
- 肝臓でのグルコース産生の増加

これは“傷害性の糖尿病”と呼ばれている。これまで、このインスリン抵抗性と高血糖は、重要な組織によるグルコースの取り込みを促進し、筋肉による取り込みを抑止する適応応答と考えられていた。そのため、中程度の高血糖症は獣医師や医師からは許容範囲とされてきた。

2001年、ヒトの集中治療患者1548名で、重症時の血糖値を厳密にコントロールすることに有益性があるかどうかを判断する研究が行われた(van den Berghe et al, 2001)。血糖値は積極的なインスリン療法によって6mmol/L(110mg/dL)未満にコントロールされた。

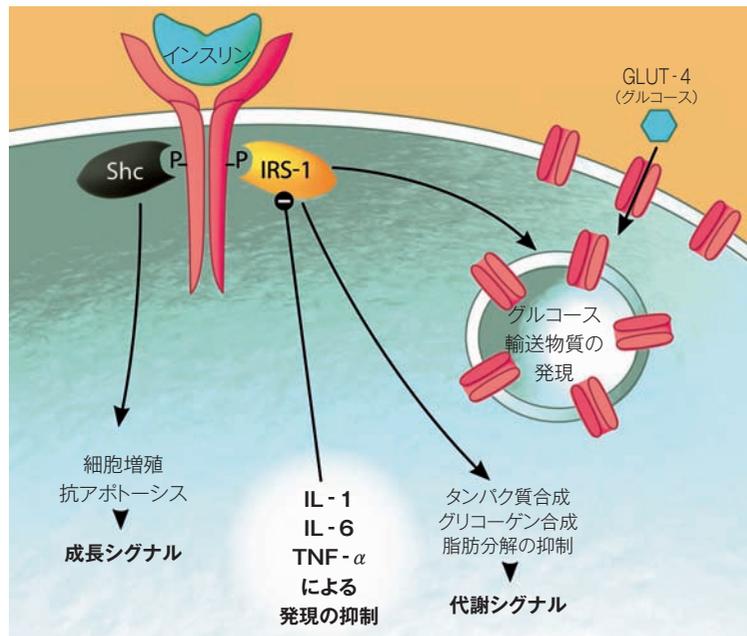
驚くことに、全患者の死亡率が43%も低減し、長期入院となった患者でさえも死亡率が10.6%下がっていた。これに加えて以下の所見が認められた。

- 入院期間の短縮
- 院内感染の減少

表6 - 単純飢餓と悪液質の代謝的な違い

	飢餓	炎症/悪液質
体重	-	↓ または変化無し
体脂肪	↓↓↓	↓↓
RER	↓↓↓	↑ または変化無し
MER	↓↓↓	↓
タンパク質合成	↓↓↓	↑ または ↓
タンパク質分解	↓↓	↑↑↑
血清インスリン	↓↓	↑↑↑
血清コレステロール	変化無し	↑↑↑
血清グルコース	変化無し	↑↑↑
血清脂質	VLDL ↑ 脂肪酸 ↑ ケトン体 ↑↑	VLDL ↑↑ 脂肪酸 ↑↑ ケトン体 ↓

図10 - 細胞の代謝におよぼすインスリンの影響



全身性炎症の状態では、サイトカインがインスリン受容体基質 (IRS-1) の発現を低減し、それがグルコース輸送物質 (GLUT-4) の発現を妨げて末梢のインスリン抵抗を生じる。しかし、それでも細胞増殖を促しアポトーシスを阻害する別のシグナル経路が生じる。高血糖に対応する持続性高インスリン血症が、成長経路と細胞機能障害に向かう過剰なシグナルをもたらす。

- 急性腎不全の減少
- 貧血症の減少
- 肝不全症例数の減少
- 多臓器機能障害の減少
- 筋力虚弱の低減

猫の症例で同様の研究が行われたわけではないが、“ストレス性高血糖”は重度の疾患を持つ猫では非常に一般的な所見である。重度の疾患を持つ犬でも高血糖症は多く、来院時の高血糖症は入院期間の延長と関連し、敗血症の発症は正常血糖の犬よりも高血糖症の犬に多く発生する (Torre et al. 2007)。このほか、入院中に死亡した犬の症例では、退院した生存犬よりもグルコース濃度の中央値が高かった (Torre et al. 2007)。

### ■ グルコースは有毒なのか？

高血糖症は通常、短期間であれば有毒ではない。細胞は一般に、グルコース輸送物質を抑制することによって高血糖症から比較的保護される。しかしながら、炎症状態で分泌されたインスリンは血糖を下げることはないが、細胞内で別のシグナルによる影響を生じる (図10)。すなわち、高血糖は持続的なインスリンの放出を刺激し、それが多くの種類の細胞に、食後の状態と関連した代謝性変化を起こすシグナルとなる。この代謝性変化は、病的状態では不適切である。こうした変化は犬の敗血症で確認されている。

更に、相対的なインスリン抵抗性はあるものの、ある程度のグルコースは一部の細胞内に押し入り、ニューロン、血管内皮、肺胞、血管平滑筋、および尿細管細胞に過剰なグルコース負荷を引き起こす。

この過剰なインスリンシグナルと過剰なグルコース負荷の組み合わせは以下の状態を引き起こす。

- 急性腎不全
- 赤血球排除の加速と貧血
- 多発性ニューロパシー、脳浮腫、抑うつ、痙攣発作
- 免疫抑制、貧食および殺滅作用の低下
- 敗血症の増加
- 血管透過性の亢進、凝固能の反応性と活性化の低下、播種性血管内凝固

### ■ 重度の炎症性疾患に対する食事給与における推奨事項

過剰な炭水化物の給与は高血糖を悪化させ合併症率を上昇させることは明白であり、また、過剰な脂肪の給与は肝臓の負担を増して脂肪肝の発症と肝機能不全を引き起こす。重度の炎症性疾患に対する食事給与の推奨事項は表7に挙げている。

表7 - 重度の炎症性疾患に対して推奨する食事給与法

- 明らかな体重減少がなければRERを超えて給与しない。  
→しかし RERは確実に給与する。
- 高血糖および高脂血症をモニタリングする。  
→このどちらかが確認されたら給与量を落とすが、腸管への供給は維持する。
- 高タンパク質・高脂肪食を与える。  
→しかし脂肪の吸収不良の可能性について考慮すること。
- 最初の24時間はRERの25%から開始する  
→次に50%、そして75%、100%と増加する。
- 毎日体重測定を実施する。

## 6 - 食物抗原に対する免疫反応(経口免疫寛容)

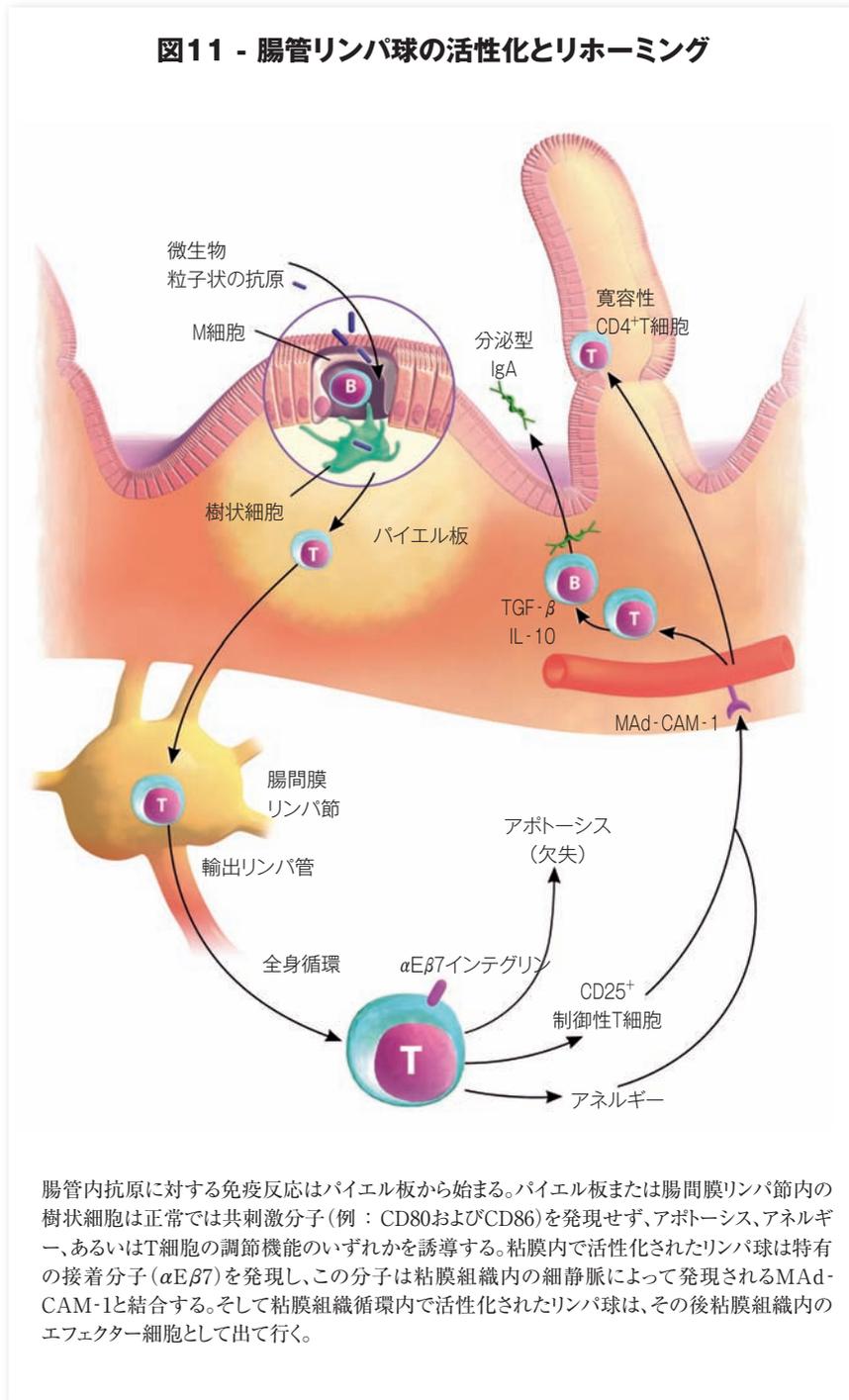
### ▶ 経口免疫寛容の免疫学的基礎

外来性食物抗原は、腸管免疫系と相互に作用して不必要で有害な免疫反応が起こらないようにしている。そうすることで、同じ抗原が全身循環に入っても全身免疫を効果的に無反応状態にさせる。経口投与された抗原に対するこのような反応の欠如を経口免疫寛容という。経口免疫寛容は、非定型的な免疫反応を起こす、抗原特異的で能動的な免疫反応である。

パイエル板は腸管免疫系を誘導する最初の場所である。リンパ濾胞を覆う上皮内にある特殊なM細胞は、非特異的または受容体介在性の取り込みによって、粒子状で不溶性の抗原およびすべての微生物をサンプリングする(Brandtzaeg, 2001)。抗原と微生物はその後、基底膜陥入内に存在する白血球、すなわちB細胞、マクロファージ、および樹状細胞へ運ばれる。正常な腸管では、これらの抗原提示細胞(APC)はCD80およびCD86といった共刺激分子を欠いている。これらの“不活性化型”APCによって処理された抗原は濾胞内の未感作B細胞およびT細胞に提示されるが、その後これらの細胞はあまり増殖しない。これは体内の他の部位とは異なる局所的微小環境内で起こり、低応答性のTh3またはTh2に偏向したT細胞を誘導する(Kellermann & McEvoy, 2001)。活性化された細胞はその後リンパ管経由で腸間膜リンパ節を通過し全身循環に入る。その後、粘膜組織の高内皮静脈によって特異的に発現される細胞接着分子(CAM)と結合して粘膜部位に出る。このようにして活性化された、すなわち記憶BおよびTリンパ球は固有層に入り、その特異抗原との2回目の遭遇を待つことになる(図11)。

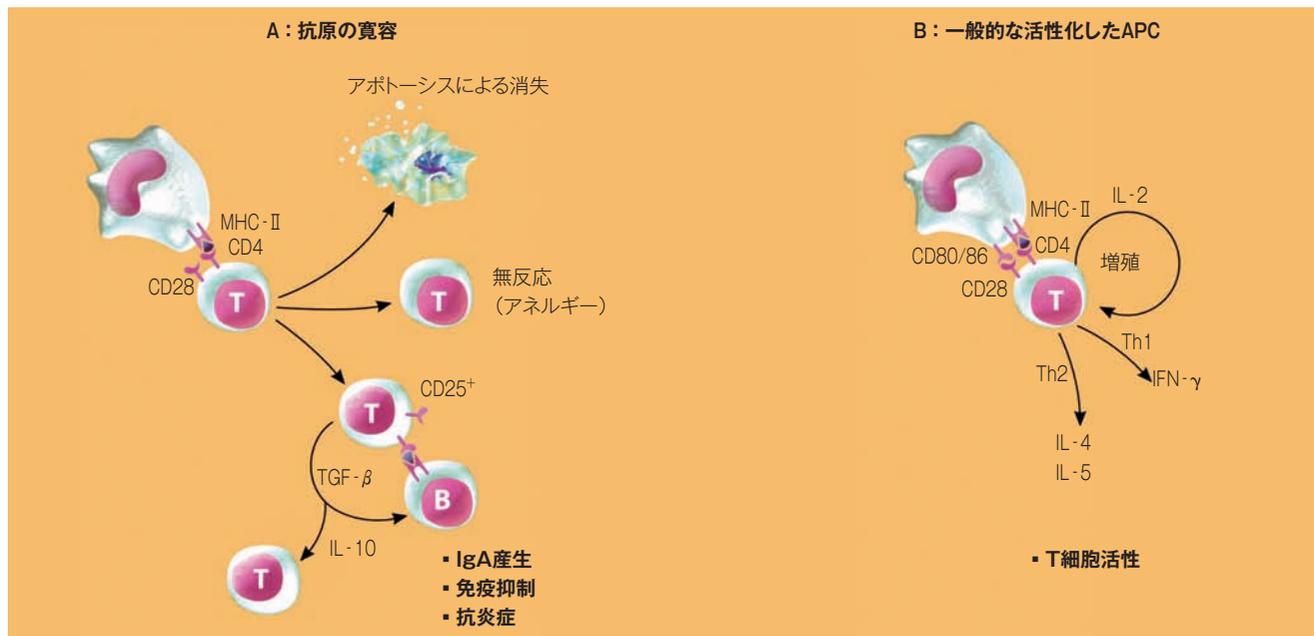
活性化細胞はサイトカインを分泌することはあるが、エフェクターT細胞や形質細胞への完全な分化は2回目の暴露が無ければおそらく生じない。この2つの細胞を抗原に再暴露させるには、完全な抗原が固有層に到達しなければならない。腸上皮細胞は抗原の吸収、プロフェッショナルAPCへの放出、粘膜内でのMHCクラスIIを介した限られた抗原提示に関与している。正常な腸管では、これらの二次APCが一次APCと同様に共刺激分子の発現を欠いており、寛容原性の環境を更に強化している。正常な腸管に内在するエフェクターT細胞クローンは、Th2およびTh3へ偏向したサイトカイン、特にIL-10およびTGF- $\beta$ を分泌する。そのようにしてTh1リンパ球の発生とIgG

図11 - 腸管リンパ球の活性化とリホーミング



腸管内抗原に対する免疫反応はパイエル板から始まる。パイエル板または腸間膜リンパ節内の樹状細胞は正常では共刺激分子(例: CD80およびCD86)を発現せず、アポトーシス、アネルギー、あるいはT細胞の調節機能のいずれかを誘導する。粘膜内で活性化されたリンパ球は特有の接着分子( $\alpha E\beta 7$ )を発現し、この分子は粘膜組織内の細静脈によって発現されるMAd-CAM-1と結合する。そして粘膜組織循環内で活性化されたリンパ球は、その後粘膜組織内のエフェクター細胞として出て行く。

図12 - 腸管内抗原に対する免疫寛容の基礎概念



A: 腸管では、樹状細胞がCD80やCD86といった共起刺激分子をほとんど発現しない。抗原提示は欠失、アネルギー、またはTリンパ球の制御もしくは抑制作用により、寛容を起こす。  
 B: 一般的な抗原提示は共刺激分子の発現によって起こり、Th1またはTh2のいずれかのTリンパ球活性に至る。

産生を抑制しつつ、B細胞アイソタイプをIgA分泌性形質細胞の産生の方向へと切り替えている。

重要なのは、免疫系が病原体に迅速に反応する能力を温存していることである。このような病原性を認識する能力は、“危険信号”を出すTLRのようなPAMP受容体に基づいている。

予測された通り、正常なヒトの腸管粘膜細胞ではTLR2およびTLR4の発現が低いか全く存在しないが、これらは炎症性サイトカインに反応して迅速に発現することができる (Abreu et al, 2001)。これらの“危険信号”の欠如は、腸管のAPCによる比較的弱い抗原処理、TNF-α、IL-1、IL-12産生の顕著な減少または欠如、CD80/86共刺激分子の発現の欠如を招く。APC等に活性化されたT細胞は、さほど分裂せず、大半のクローンはアポトーシスによって早期に欠失する。その一方で生き残った記憶細胞はIL-10、TGF-βを分泌するか、もしくはサイトカインを分泌しない傾向がある (Jenkins et al, 2001)。このように、アポトーシス、生存クローンの機能の欠如、抗炎症性およびIgAを維持するサイトカインを分泌するT細胞の組み合わせが、腸管内抗原に対する免疫寛容の基盤である(図12)。

以上のように経口免疫寛容は、IgA、T細胞の欠失、アネルギー、免疫抑制の誘導における繊細なバランスの上に成立している。そして抗体のアイソタイプをIgM、IgE、IgGに切り替え、IFN-γ、IL-12、およびIL-6といった炎症性サイトカインを産生することで、侵襲的な病原体に反応できる抗原特異的リンパ球が保持されている。

### ▶ 食物抗原に対する寛容の喪失

食物抗原に対する寛容の喪失は、食物抗原に対して、通常通りだが有害となる免疫反応を引き

起こす。そのような不適切な反応は局所的、あるいは他の部位に炎症を起こす可能性がある。この反応は、以下の状態の単独または複合を特徴とする。

- 局所的な細胞介在性の炎症：この結果として起こる慢性刺激は、炎症性腸疾患に特徴的な腸管のリンパ球浸潤を招く可能性がある。
- IgA 以外のアイソタイプの抗体の局所的な産生：IgE の産生は肥満細胞のプライミングと腸管の過敏症、すなわち消化器症状(嘔吐や下痢)を伴う食物アレルギーを引き起こす。
- 全身性の抗体産生：循環血中のIgE は皮膚に過敏症、すなわち臨床症状として痒痒を伴う食物アレルギーのように、腸管から離れた部位での肥満細胞のプライミングを引き起こす。

猫では経口免疫寛容の喪失を招く、あるいは経口免疫寛容の発生を妨げる起因的事象について記述されておらず、他の動物種においてもほとんど解明されていない状態である。提唱されているメカニズムを以下に挙げる。

- 粘膜透過性の亢進：粘膜傷害後、あるいは新生子の腸管など。
- 粘膜アジュバンドの同時投与：腸管の樹状細胞を活性化し、表現型を変化させる。例えば細菌性エンテロトキシンなど。
- 寄生虫症：猫の腸管内寄生虫症は、IgE 産生の増加を含む全身性液性反応の悪化を招く (Gilbert & Halliwell, 2005)。

現在、ヒトのI型過敏症反応の予防として、Th1 偏向免疫反応を刺激する感染の重要性について考えられている。これは「衛生仮説」と呼ばれており、胎子の免疫系でTh2からTh1タイプへの免疫反応の成熟が欠如しているのは、西洋化された社会において微生物の刺激が少ないためと言われている (Romagnani, 2004)。生後早期の細菌およびウイルス感染は、免疫系の成熟をTh1偏向反応に移行させ、潜在的なアレルギー性をもつTh2 偏向反応を低減させる、ということが提唱されている。総合的な微生物負荷の減少により、新生子の生来のTh2 偏向性が持続し、アレルギーを増加させると推測されている。

食物およびその他のアレルゲンに対するアレルギー反応の変調における、寄生虫の持つ特殊な役割については半世紀に渡って議論されている。複数の古い報告では、猫と同様に寄生虫症のヒトではアレルギー性疾患に罹患しやすいことを提唱していた (Warrell et al, 1975 ; Carswell et al, 1977 ; Kayhan et al, 1978)。しかし、これとは逆に西洋ではアレルギー性疾患の発生率がより高く、発展途上国ではアレルギー性疾患の発生率が増加しつつある。慢性的な蠕虫感染症におけるIL-10のような抗炎症性サイトカインの上昇は、アレルギーと逆の相関性を示している。最近示唆されていることは、宿主の寄生虫への反応がアレルギー性疾患の発症における素因を決定し、持続的な免疫賦活によって誘導された強固な抗炎症性調節反応(例：IL-10)が、アレルギー性疾患に併発する多くの感染症とは逆の関係であることを説明する統一した理由である (Yazdanbakhsh et al, 2002)。猫では食物過敏症の発症を決定するにおいて、衛生仮説で説明ができる寄生虫とその他の感染症の役割はまだ確認されていない。大半の食物過敏症における免疫学的メカニズムがIgE 介在性ではない可能性があるため、状況は更に複雑であると思われる。

## ▶ 食物の免疫原性

猫では食物に対する有害反応が驚くほど多い。これは猫における慢性消化器疾患の全症例の29%近くに認められることが報告されている (Guilford et al, 2001)。

更に、炎症性腸疾患は猫の慢性消化器疾患では最も一般的な原因であり、その管理には多くの場合、新奇の抗原と加水分解タンパク質を使用した食事が有効であると報告されている (Guilford & Matz, 2003 ; Nelson et al, 1984)。しかし、これらの有害反応に免疫学的メカニズムが関与していることが疑われているものの、証明はされていない。事実、摂取した食事抗原に対

する猫の正常な免疫学的反応は、最近になってその一部が報告されているだけである(Cave & Marks, 2004)。驚くことに、猫は水に溶かしたフードまたはウェットフードとして食事由来のタンパク質を与えられると、これに対して強い血清IgGおよびIgA反応を起こす。

猫の消化管が比較的短いことは、消化率の低い食事への適合性が低いことを示唆している(Morris, 2002)。市販のウェットフードでは加工処理がタンパク質の消化率を低下させ、猫に生物学的に重大な影響を与えるということも報告されている(Kim et al, 1996)。

齧歯類とウサギでは、完全な粒子と不溶性抗原がバイエル板を覆うM細胞を通じて選択的に取り込まれる(Frey et al, 1996)。古典的には、そのような抗原は微生物に適した能動免疫を誘発する傾向がある。対照的に、可溶性抗原は経口免疫寛容と関連することが認められている(Wikingson & Sjöholm, 2002)。また、可溶性タンパクを水中油型乳剤に入れて与えると経口免疫寛容が無効になり、強い全身性液性反応を引き起こす可能性があることも示されている(Kaneko et al, 2000)。この現象はまた、ウェットフードまたはドライフードの製造工程において、食事由来のタンパク質と脂質の相互作用が、おそらく自然な状態では存在しない新たな反応を引き起こす可能性があるという点でペットフードと関連している。

齧歯類とは全く対照的なのは鶏における腸管の反応であり、鶏では粒子状の抗原は寛容性を誘発するが、可溶性抗原は能動免疫を誘発する(Klipper et al, 2000)。その動物種が野生だった頃の食事に含まれるタンパク質の物理的性質が腸管の免疫系の進化を決定づけているとすれば、このことは祖先とは異なる食事を一般的に与えられている動物種にとって特別な意義を持つと思われる。

市販のペットフードは製造過程でかなりの加熱処理を受ける。加熱処理がタンパク質に与える影響の殆どは、その3次元構造を変化させるものである。これは一部の抗原を崩壊させることもあるが、同様に以前は隠れていた抗原決定基を発現させたり、新たな抗原決定基を作り出すこともある。高温を加えることによって起こる反応には他にメイラード反応がある。この反応では、特定のアミノ酸と還元糖の反応によって、特徴的な褐色を呈するメラノイジンと呼ばれる消化率の低い化合物を生じる。メラノイジンは消化率が低く、水に溶けにくい傾向があり、特定のメラノイジンは元の未処理タンパク質より“アレルギー原性”が強いことが示されている(Maleki et al, 2000, 2003)。

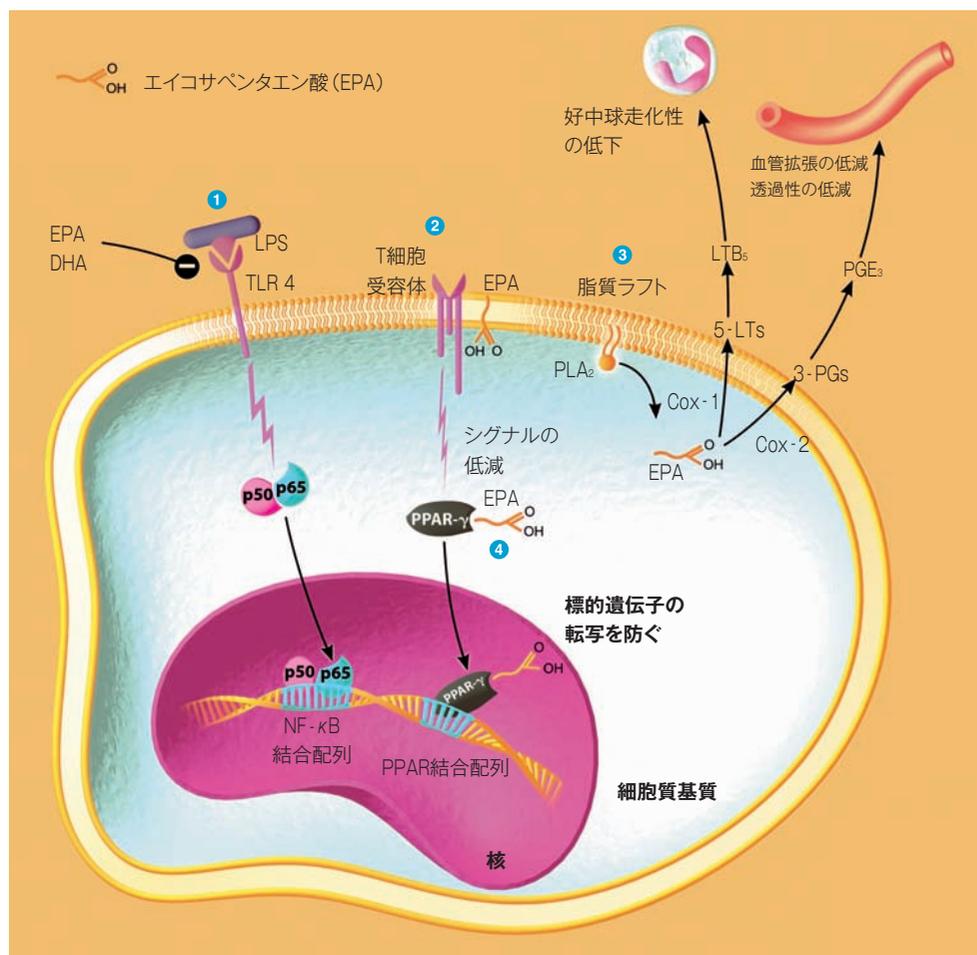
猫では、缶詰加工時に加えられる熱が食事由来のタンパク質の免疫原性に与える影響について評価されている(Cave & Marks, 2004)。大豆およびカゼインタンパクを用いると、缶詰加工によって未加工の製品には存在しない新たな抗原が作り出される。更に、加熱したカゼインを使用した製品は、加熱しない製品では誘発されなかった唾液中のIgA反応を誘発した。つまり、市販フードの加工処理は質的にも量的にも食事性タンパク質の免疫原性を変化させる可能性がある。このような所見の意義は現在のところ不明であるが、腸炎が認められる場合には消化率の高いタンパク源か、場合によっては加水分解タンパク質を給与することの必要性を強調している。

ネコ科動物は真性肉食動物として、消化性の良い食事の元に進化してきた。

© Y. Lancau/Royal Canin



図13 - 食事性多価不飽和脂肪酸による免疫修飾の機序



多価不飽和脂肪酸は幾つかの機序により免疫を修飾することができる。

- ① n-3 PUFAであるEPAおよびDHAは、TLR4を介したLPSによるシグナリングを直接阻害できる。
- ② 炭素数20のPUFAであるEPAおよびARAは異なった生理活性を持つエイコサノイドとなる。
- ③ 細胞膜脂質ラフトの物理的特徴が変化すると、T細胞受容体を介したシグナリングが低減する。
- ④ EPAは細胞質基質タンパク質のPPAR-γに結合した後、核内で特定の配列部位に結合し、NF-κBの活性(例：TLRシグナリング後)により誘導される遺伝子転写を阻害する。

## 7 - 栄養による免疫修飾

### ▶ 多価不飽和脂肪酸 (PUFA)

食事性の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は複数の機序を介して免疫応答を修飾することができる (図13)。

#### ■ エイコサノイドの産生

白血球やその他の細胞の細胞膜リン脂質に含まれる炭素数20のn-6脂肪酸、アラキドン酸 (ARA)、ジホモγリノレン酸 (DGLA)、およびn-3脂肪酸、エイコサペンタエン酸 (EPA) の比率は、食事性のPUFAの含有量によって決まる。ARAが基質として使われる場合、2系統のプロスタグランジンおよびトロンボキサン (例：PGE<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub>)、4系統のロイコトリエン (例：LTB<sub>4</sub>) が産生される。EPAに由来するのは3系統のプロスタグランジンとトロンボキサン (例：PGE<sub>3</sub>、TXA<sub>3</sub>)、および5系統のロイコトリエン (例：LTB<sub>5</sub>) である (図6)。EPAとARAはシクロオキシゲナーゼ (COX) とリポキシゲナーゼ (LOX) に対する競合基質である。EPAはCOXへの基質としては効率が低く、そのためプロスタグランジン産生が低下する。対照的に、EPAはLOXにとってはより好ましい基質であり、ARAとEPAがどちらも利用可能であれば、5系統のロイコトリエン産生が優位になる。

n-3 PUFAを豊富に含む食事を与えるとARA由来のエイコサノイドを最大75%低減することが可

能である。炭素数18のアルファリノレン酸( $\alpha$ -LA)からEPAへの変換は、猫では効果的にできない。そのため、食事中的 $\alpha$ -LAを増量させても猫の免疫には殆ど何の影響も及ぼさないことが考えられる。

EPA由来のTXA<sub>3</sub>は、TXA<sub>2</sub>に比べて血小板凝集および血管収縮作用が遥かに弱い。一方、プロスタサイクリンPGL<sub>2</sub>とPGL<sub>3</sub>は、血管拡張と血小板凝集阻害を誘発する効果が同じである。つまり、n-3 PUFAを増量させた食事は血栓症を低減し、血管内皮の活性化部位での微小循環を改善する。

EPA由来のLTB<sub>5</sub>は、ARA由来のLTB<sub>4</sub>よりも血管収縮および好中球走化因子としての作用が弱い。同様に、PGE<sub>3</sub>はPGE<sub>2</sub>よりも生物活性が低く、発熱誘発、血管透過性亢進、および血管拡張の効果が低い。しかしヒトのリンパ球では、Th1サイトカイン産生を減少させ、Th1/Th2バランスをTh2応答に傾けるという点において、PGE<sub>2</sub>とPGE<sub>3</sub>は同等の効果を持つ(Dooper *et al.*, 2002)。

すなわち、食事性EPAは、ARAに由来するエイコサノイドに拮抗するものから等力のものまで産生し、免疫に対するPUFAの総合的な作用は、EPA由来のエイコサノイドの作用が低減されたということだけでは単純には説明できない。

現時点では、食事性脂質によるエイコサノイドの調節作用とその機序は複雑であり、特に猫ではこれに関して殆ど記述されていないが、n-3 PUFAの豊富な食事はn-6 PUFAの豊富な食事に比べて抗炎症作用があるというのが一般的な見解である。また、n-3 PUFAによる免疫修飾において、エイコサノイド産生の変化がどれほどの意義を持つかすら分かっておらず、これと同等もしくはそれ以上に重要なメカニズムが他にあるかもしれない。

### ■ 遺伝子転写

PUFAは核の受容体と直接相互作用することにより、遺伝子転写に影響を与える。ペルオキシシーム増殖因子活性化受容体(PPAR)は細胞質基質タンパク質の1つであり、適切なりガンドと結合すると核内に移動し、遺伝子の転写を促進または阻害する。PPARはマクロファージ、T細胞、B細胞、樹状細胞、血管内皮細胞などで発現している(Glass & Ogawa, 2006)。EPAおよびDHAはどちらもPPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 、およびPPAR- $\delta$ のりガンドである(Kliwer *et al.*, 1997)。PPAR- $\alpha$ 作動物質はTNF- $\alpha$ 、IL-6およびIL-1の産生を阻害するだけでなく、活性化マクロファージによるiNOS、マトリックスメタロプロテアーゼ-9およびスカベンジャー受容体の発現を阻害する(Kostadinova *et al.*, 2005)。Tリンパ球では、PPAR- $\alpha$ 作動物質はIL-2産生を阻害し、そのため、間接的にリンパ球増殖を抑制する(Glass & Ogawa, 2006)。

長鎖n-3 PUFAは軟骨細胞におけるCOX-2、5-LOXおよび5-LOX活性化タンパク質の発現を低下させる。このように、PUFAはエイコサノイド産生の基質として提供されるだけでなく、遺伝子の発現レベルでその合成を変化させる。

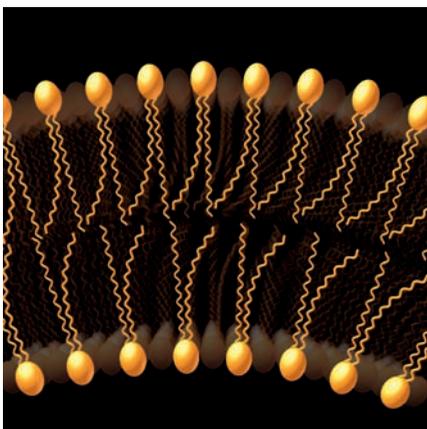
### ■ 膜構造(図14)

リン脂質膜でARAの代わりにEPAが組み込まれると、リン脂質膜の物理的および構造的な特性が変化する。特に、細胞表面受容体の殆どが局在する脂質ラフトの構成が変化する。これは、*in vitro*では、Tリンパ球においてT細胞受容体を介したシグナル伝達を低下させる作用を持ち、その結果Tリンパ球活性が抑制される(Geyeregger *et al.*, 2005)。

### ■ LPSシグナリングの阻害

EPAやDHAを増量させた食事を与えられた動物は、炎症性サイトカインの産生を減少させ、グラム陰性菌による敗血症またはリポ多糖負荷後の合併症率および死亡率の低減が認められる。加えて、脂質乳剤を全身性敗血症のヒトに投与すると、LPS刺激を受けたマクロファージによる

図14 - 膜構造



生体膜の基本構造は常に同じである。二つの会合した脂質の二重構造である。総厚は6~10nm。

TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、およびIL-8の産生が抑制される結果、全身性炎症性反応の低下が起こる (Mayer et al, 2003)。

DHA およびEPAは、NF- $\kappa$ B活性化を抑制することによって、TLR4作動物質(LPS)誘発性の共刺激分子、MHCクラスII、COX-2誘導、およびサイトカイン産生の亢進を阻害する。対照的に、TLR2またはTLR4作動物質によるCOX-2発現は飽和脂肪酸のラウリン酸により増加する (Lee et al, 2004 ; Weatherill et al, 2005)。

## ■ 食事中的PUFA含有量および比率

エイコサノイドの産生とその影響は複雑だが、食事からの脂肪酸の相互作用と代謝によって更に入り組んだものになる。その食事の効果を予測するには、下記に示すものを全て考慮しなければならない。

- 食事の総脂肪量
- 炭素数18のn-3およびn-6脂肪酸(ALA、GLA、およびLA)の相対的な比率
- 炭素数20のn-3およびn-6脂肪酸(ARA、DGLA、およびEPA)の相対的な比率
- 個々のn-3およびn-6脂肪酸全ての絶対量
- これまでの食事歴
- その食事を摂取した期間

ある食事の脂肪含有量を単にn-3とn-6脂肪酸の比だけに限定して述べた情報は非常に狭く、また誤った見解を招く可能性がある。

更に、食事へのn-3脂肪酸源(例：海産魚油)の補給は、その基本の食事の性質や症例によっては効果が大きく異なることもある。大半の市販の食事には高濃度のリノール酸が含まれており、少量のn-3脂肪酸を追加しても何の効果もみられない。

## ■ 推奨事項

猫では、食事性PUFAを使った疾病の管理を確実に推奨できるようなエビデンスが十分に揃っていない。Saker et al (1998)は、およそ70g/kg DMBの含有量で食事性脂肪を用い、全体のn-6とn-3の比を1.3 : 1にすることで(コーン油、動物脂肪、およびメンハーデン魚油を使用)、血小板凝集を低減させることを発見した。こうした数値はエイコサノイド産生を調節するために必要な比率に関するおおまかな値となり得るが、この研究ではEPA および ARA 濃度の詳細な分析は行われなかった。それだけでなく、n-3 PUFAのその他の効果のために必要な食事中濃度も不明である。

## ▶ ゲニステイン

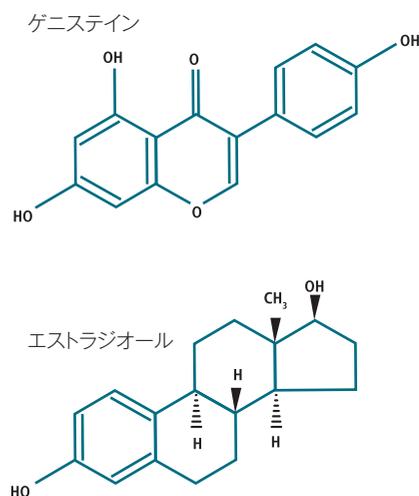
ゲニステインは主に大豆、クローバー、アルファルファなどのマメ科の植物に含まれるイソフラボン化合物である (Dixon & Ferreira, 2002)。ゲニステインはその構造が、図15に示すように17,  $\beta$ -エストラジオールに類似している。

ゲニステインは、卵巣摘出を行ったラットの子宮重量を*in vivo*にて増やし、乳腺発達、およびプロラクチン分泌を刺激する能力と、一部のエストロゲン依存性細胞株でエストロゲンとして働くことから、植物エストロゲンとして認識されている (Santell et al, 1997 ; Morito et al, 2001)。しかし、エストロゲンのシグナリングは、異なった組織や細胞、そしておそらく様々なタイミングによっても複雑化するため、ゲニステインはエストロゲン活性だけでなく、活性を持たない場合や、抗エストロゲン作用を持つ可能性もある (Diel et al, 2001)。

## ■ チロシンキナーゼとトポイソメラーゼIIの阻害

ゲニステインはエストロゲン活性だけでなく、チロシンキナーゼのATP結合部に競合的に結合して非産生性の酵素-基質複合体を形成し、チロシンキナーゼを阻害する作用がある (Akiyama et

図15 - ゲニステインと17,  $\beta$ -エストラジオールの構造図



al, 1987)。チロシンキナーゼの阻害はつまり、リンパ球活性化と増殖、好中球活性化とスーパーオキシド産生、マクロファージによる細菌貪食、抗体応答、および遅延型過敏反応に関係する数々の白血球シグナルカスケードを阻害する (Trevillyan et al, 1990 ; Atluru et al, 1991 ; Atluru & Atluru, 1991 ; Atluru & Gudapaty, 1993 ; Yellayi et al, 2002, 2003)。ゲニステインはまた、DNAトポイソメラーゼIIを阻害してDNAの二重鎖の切断を起こすことが発見されており、これは癌治療薬としての効果や、リンパ球増殖の攪乱物質としての効果と関連付けられている (Markovits et al, 1989 ; Salti et al, 2000)。

### ■ 猫の食事中的ゲニステイン

大豆由来の原材料は、猫用市販食では一般的であり、大豆はタンパク質、繊維質、および多価不飽和油の供給源になるため、市販食の中にはゲニステインが猫の免疫に影響を与えるのに十分な濃度で含まれているものもある。いくつかのフードを用いてイソフラボンの含有量を分析したところ、猫の摂取量は最大で8.13mg/kgであることが分かっている (Court & Freeman, 2002 ; Bell et al, 2006)。

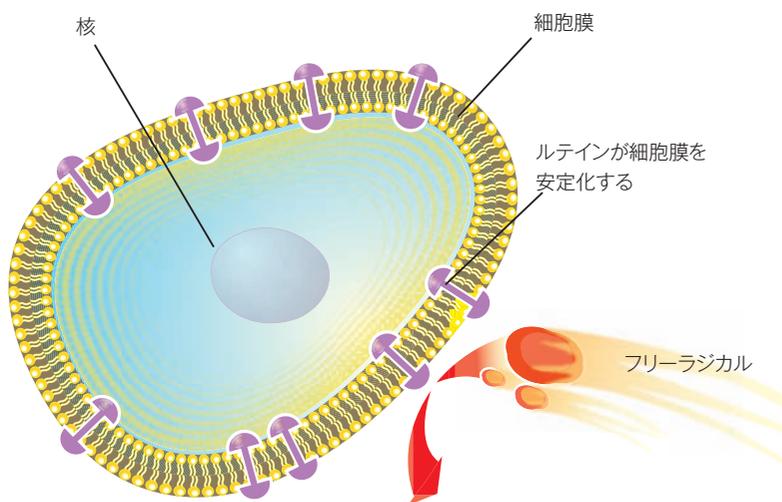
最近では、1日1回のゲニステインの経口投与が血中CD8<sup>+</sup>細胞を減らし、好中球の呼吸バーストを増加させ、遅延型過敏反応を低減することが示されている。ゲニステインには予測外の作用があるため、免疫に対するゲニステインの影響という点では、ある動物種から別の動物種への外挿は不適切であると思われる。

### ▶ カロテノイド

図16 - βカロテンの構造



図17 - カロテノイドの作用部位



猫には、βカロテン (図16) およびルテインのような食事性カロテノイドの吸収能がある。どちらの成分も、特にミトコンドリアまたはリンパ球のオルガネラ膜にかなりの量を取り込まれる (Chew et al, 2000 ; Chew & Park, 2004)。カロテノイドは、フリーラジカルを吸収して安定化させる効果 (図17) と、またミトコンドリアに局在することから、内因性の酸化物質から細胞を防御するには非常に優れた抗酸化物質となる。これらがオルガネラ膜に存在することは、特にミトコンドリアのタンパク質、脂質膜、およびDNAの保護に有効である。加えて、NF-κBは酸化ストレスに反応して白血球内で活性化することから、白血球内で濃縮する抗酸化物質はNF-κB活性化を抑えることが期待できるかもしれない。このような作用が抗炎症作用だけでなく免疫抑制作用さえももたらすのか、それとも単に抗酸化作用を通じた細胞の保護から免疫を強化するだけなのかは、まだ分かっていない。

今日までに実施された大半の研究では、ビタミンA活性の有無 (例：βカロテン vs ルテイン) にかかわらず、カロテノイドを補給した食事では免疫応答が増強していることがいくつかの免疫学的解析によって認められている (Chew & Park, 2004)。

猫の食事へのルテイン添加は、免疫応答に対して有意な影響を持つことが示されている (Kim et

al, 2000)。ルテインにより、*in vitro*で活性化リンパ球が増殖したのと同様に、ワクチンの皮内投与の際にDTH反応を強く誘導した。そして最終的に、ワクチン接種後の総IgG応答は増大した(Kim et al, 2000)。カロテノイドはそのビタミンA活性とは関係なく免疫を増強すると思われる。この効果が単独のものであるか、もしくは部分的に抗酸化物質として機能する力によるものかどうかは解明されていない。

## ▶ アルギニン

アルギニンは猫の必須アミノ酸であるが、それは空腹状態の猫ではアルギニンを十分に合成できないためである。また、アルギニンはオルニチン回路の必須中間物質としての役割以外にも、免疫の特定の部分を増進させることが以前から知られている。

L-アルギニンは一酸化窒素合成酵素によって酸化されてL-シトルリン+•NOとなる(図18)。白血球内の誘導型(iNOS)は、構成型の血管内皮型(eNOS)または神経型(nNOS)よりも遥かに多くの•NOを産生する。活性化貪食細胞内におけるiNOS誘導後の•NOの産生は、主に遊離アルギニンの利用状況によって制限される。そのため、利用可能なアルギニン量が少しでも増えれば、炎症性刺激によって産生される•NO量も増加することになる(Eiserich et al, 1998)。

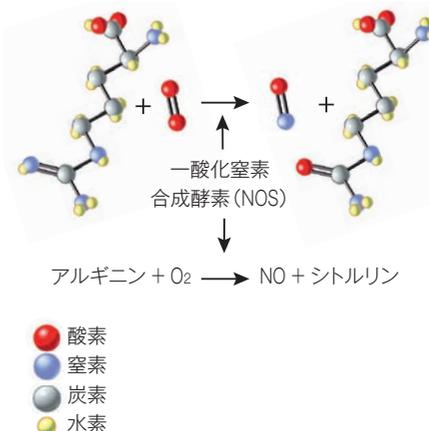
一酸化窒素はフリーラジカルである。しかしながら、他のフリーラジカルに比べると生理学的な状態ではその分子は比較的安定しており、酸素とその誘導体、遷移金属、および他のラジカルを伴う場合にのみ反応する。この低い反応性はその親油性と相まって、分子を拡散させて、細胞内と細胞間だけでなく全身レベルにおいてもシグナル分子として機能させている。

一酸化窒素は正常な腸管上皮の成熟に必要である。腸管運動においては、主要な抑制性神経伝達物質である可能性があり、正常な粘膜血流の維持に必要不可欠である。加えて、•NOは細胞接着分子の発現を阻害し、特に不必要な白血球の粘膜組織への侵入を制限する。一酸化窒素は局所でT細胞増殖を阻害し、NF-κB活性化を低減し、Th2偏向を誘導する。しかし、•NOは重要な炎症誘発性転写因子であるNF-κBを抑制するというパラダイムとは逆に、iNOSの阻害が炎症性サイトカインの産生を増大させるという可能性が一部の研究によって示唆されている。

前述したように、•NOは非ラジカル分子とは比較的非反応性である。しかし、パーオキシナイトライト(ONOO<sup>-</sup>)を生成するスーパーオキシド(O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)との反応は拡散することにより制限される。パーオキシナイトライトはフリーラジカルではないが強力な酸化物質であり、脂質の過酸化、タンパク質の酸化、ニトロ化、酵素やイオンチャネルの不活化、DNA損傷、およびミトコンドリアの呼吸阻害に至るまで様々な毒性作用を引き起こすことが示されている(Virag et al, 2003)。細胞に対するONOO<sup>-</sup>の影響は濃度依存性である。例えば、非常に低濃度ではタンパク質および脂質の代謝回転とDNA修復によって処理され、高濃度ではアポトーシスを惹起するが、非常に高濃度では壊死を誘発する。•NOとO<sub>2</sub><sup>•-</sup>はどちらも炎症部位で産生されることから、多くのケースでONOO<sup>-</sup>が病態発生に関与しているだろうという推論は理にかなっている。

O<sub>2</sub><sup>•-</sup>とNO双方の作用範囲の違いを考慮すれば、これらの分子が同じ細胞内に共局在することが疾病につながると予測され得る。この点では、iNOSがL-アルギニンを利用できない状況でもO<sub>2</sub><sup>•-</sup>を産生できるという所見は重要である。

図18 - 一酸化窒素の供給源



この反応は一酸化窒素合成酵素(NOS)により触媒される。NOSには3つの型がある。

### 血管内皮型NOS(eNOS)

eNOSは正常な血管緊張を維持するのに必要とされる。

### 神経型NOS(nNOS)

eNOSとnNOSは構成型であり、低レベルで常に産生される。

### 誘導型NOS(iNOS)

iNOSはサイトカイン、腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン-1(IL-1)を含む様々な炎症性メディエーターおよびフリーラジカルにより誘導される。

図19 - ヘルペスウイルス感染症における  
L-リシン補給の利点

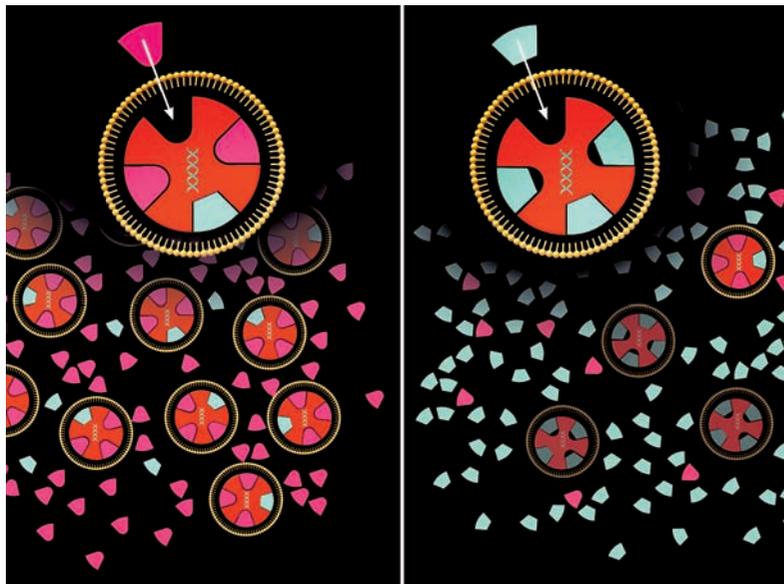


図19A - アルギニンの存在下における  
猫ヘルペスウイルスの正常な複製

図19B - L-リシンとアルギニンが競合する  
ことによるウイルス複製の阻害



ある限界点を超えるとL-リシンの添加は  
*in vivo*および*in vitro*でのヘルペスウイル  
スの複製を阻害する傾向を持つ。

このことはマクロファージで証明されている。すなわち、L-アルギニンの利用状況を制限すると、機能的に有意な量の $O_2^{\bullet}$ およびNOが同時に産生され、細胞内では即時にONOO<sup>-</sup>が生成される (Xia & Zweier, 1997)。

炎症性疾患における $\bullet$ NOの役割を評価した数多くの研究が相反した結果を示しており、 $\bullet$ NOが保護的であると主張する見解と、病態発生に関与すると主張する見解に二分されている。これは残念なことである。というも、おそらくどちらの見解も正しいからである。個々のどの $\bullet$ NO分子においても、その行く末は病態発生における役割を決定する以下のような複数の変数によって決められる。

- 産生部位
- 局所の疾患過程においてその分子が産生された時期
- $\bullet$ NOの産生量
- 局所での酸化還元状態
- 疾患の慢性度

概して、アルギニンの補給は、非経口または経口投与のどちらにおいても外傷、手術、栄養不良、感染症に罹患する動物の抑制された免疫応答を強化すると思われる。

この作用はおそらく、活性化した好中球およびマクロファージでiNOSによる $\bullet$ NO産生を増強させる能力によるものである。しかし重度の敗血症では(例:

全身性炎症性反応を伴う感染症)、 $\bullet$ NO産生の亢進は有害となる可能性がある。これは $\bullet$ NOの心臓に対する陰性変力/変時作用や、血液凝固阻害作用、そして強力な静脈および動脈拡張作用のためである (Suchner et al, 2002)。

猫への給与に適した市販の経腸栄養剤の殆どは、成長期の最小必要量の1.5~2倍のアルギニンを含んでいる。

しかし、集中治療中の栄養として与えられる食事には別途補給が推奨されることが多く、人医療の救命治療では免疫系を強化するために幅広く適用されている。

一部の研究では臨床的改善が報告されているものの、SIRS、敗血症、または臓器不全の重症症例ではアルギニン補給によって悪化する場合がある (Stechmiller et al, 2004)。そのため、タンパク源から普通に供給される以上のアルギニンの補給は有益となる場合もあるが、一方で有害となることもあるかもしれない。

## ▶ リシン

図2に示したように、宿主が摂取した食事は病原体にも直接影響を与える。リシンとヘルペスウイルスの相互作用は、食事と免疫との相互作用ではなく、むしろそうした作用の1例である(図19)。

猫ヘルペスウイルス(FHV-1)のゲノムは他のアルファヘルペスウイルスのゲノムと類似しており、

幾つかの異なるウイルスタンパクが報告されている (Mijnes et al, 1996)。L-リシンも含めて、20種のアミノ酸は全て利用される (Pellett et al, 1985)。しかしながら、ヘルペスウイルスを培養細胞で増殖させる場合は、培養メディウムにリシンを添加する必要は無い。ウイルスの複製に必要な微量のリシンは細胞内の遊離アミノ酸のプールから適宜得られる (Maggs et al, 2000)。逆に、培養メディウムからアルギニンまたはヒスチジンを欠失させると、他のアミノ酸を欠失させた場合よりもウイルス複製が強く阻害される (Tankersley, 1964)。培養メディウムにリシンを添加するとウイルス複製を阻害することは事実だが、複製阻害の限界点は明確にされていない。Tankersley (1964) は  $70\mu\text{g}/\text{mL}$  では正常な複製が起こるが、 $180\mu\text{g}/\text{mL}$  では著しい抑制が起こることを示した。ここで留意すべきことは、NRCによって妊娠猫に推奨されている十分な量のリシンを含む食事を猫に食べさせると ( $4000\text{kcal}/\text{kg}$  の食事に  $1.1\%$ )、リシンの血漿濃度が  $14 \pm 2.2\mu\text{g}/\text{mL}$  となるという点である (Fascetti et al, 2004)。

リシンは、*in vitro* ではアルギニンの細胞内への侵入と競合し (図19)、*in vivo* では競合に加えて腎および肝アルギナーゼの誘導によって、アルギニンの利用を拮抗するという可能性が提唱されている。しかし Fascetti et al は、食事性リシンの濃度が非常に高くても、2週間内に猫の血漿アルギニン濃度は変化しなかったことを報告している (Fascetti et al, 2004)。

- FHV-1 接種の6時間前から猫にL-リシンの一塩化物 (塩化L-リシン)  $500\text{mg}$  を1日2回でボラス投与したところ、平均血漿濃度は  $97\mu\text{g}/\text{mL}$  に達した。FHV-1 急性感染に伴う臨床症状は低減したが、ウイルス排出は減少しなかった (Stiles et al, 2002)。
- 潜伏感染の猫に  $400\text{mg}$  を1日1回でボラス投与すると、平均最大血漿濃度は  $65\mu\text{g}/\text{mL}$  に達し、ウイルス排出も減少したが、臨床症状に有意な影響は無かった (Maggs et al, 2003)。
- リシンを  $5.1\%$  含む食事 ( $4000\text{kcal}/\text{kg}$  の食事より) を猫に与えたところ、平均血漿濃度は  $44\mu\text{g}/\text{mL}$  に達した。伝染性上部呼吸器疾患を最近罹患し、ヘルペスウイルスが潜伏感染している猫群にこの食事を与えたところ、臨床症状またはヘルペスウイルス排出には何の影響も及ぼさなかった (Maggs et al, 2006)。事実、リシン補給食を給与した1群 (雄猫) では他に比べて臨床症状が重く、ウイルス排出は補給の有無に関係なく増大していた。これはおそらく食事の影響よりも、ストレスや他の病原体 (*Mycoplasma felis*, *Bordetella bronchiseptica*) によるものと思われ、研究結果に影響を与えていた。

そのため、猫ヘルペスウイルス感染症に対するL-リシンの治療効果は、伝染性上部呼吸器疾患の猫では依然として疑問視されている。今日までに、リシン補給による毒性は示されていない。実験では、 $13\%$  リシン食 ( $4000\text{kcal}/\text{kg}$ ) は猫の1日摂取量が低下するが、これは実際のキャットフードの配合を大きく上回っている (Fascetti et al, 2004)。

## 8 - 栄養ルートによる影響

与える食事の組成と量だけでなく、それらを給与するルート (経腸または非経腸) も自然免疫および獲得免疫に影響する (Kudsk, 2002)。腸管刺激の欠如は腸管および気道のIgA産生と、IgAが介在する抗ウイルスおよび抗菌性免疫を低下させる (Renegar et al, 2001a)。非経腸栄養法では腸管の粘膜透過性亢進および、腸間膜リンパ節、肝臓、および脾臓への細菌転移の増加が認められる (Kudsk, 2003a)。健康な猫に非経腸栄養 (PN) を2週間実施したところ、小腸の絨毛萎縮と融合、そして炎症細胞の増加を起こした (Lippert et al, 1989)。これらの変化は経腸栄養の再開により回復する。

消化管腔への栄養が欠乏すると特にICAM-1のような炎症性の接着分子の発現が亢進する。経腸栄養の欠如はリンパ球の粘膜固有層への浸潤を引き起こし、その部位でリンパ球は接着分子によりトラップされる。これは、食事給与に伴って急速に解消される (Ikeda et al, 2003)。また、絶

食中は好中球が集積し、腸管の血管内で活性化される (Kudsk, 2002, 2003b)。

腸管全域に渡って微小血管に接着するプライミングされた(活性化準備状態の)好中球の数が増加すると、活性化後に酸化および酵素性の組織損傷を起こし得る。絶食またはPNは、経腸栄養と比べて再還流後3時間における腸管および肝臓内のICAM-1発現を有意に増大させる。また、絶食やPNでは、IgAの減少およびICAM-1の増加と相関するIL-4およびIL-10の減少を引き起こす。IgA産生、正常な腸管サイトカインの維持、血管内皮の炎症調節に重要な、T細胞とB細胞の感作、分布、および相互連携システムが経腸栄養の欠如によって妨げられる。そのため、管腔栄養の欠落は“最初の打撃”とも言われ、消化管、肺、肝臓、またおそらくは他の臓器においても続発する傷害に対する炎症反応を助長する。

腸管の完全性に対する経腸栄養の効果はおそらく、重度の粘膜損傷が起きた場合に最も分かりやすい。犬のバルボウイルス性腸炎では、経腸栄養の早期実施により犬の状態、食欲、嘔吐、および下痢が正常化するまでの時間が短縮する (Mohr et al, 2003)。猫のメトレキサート誘発性腸炎モデルでは、複合食の方が絶食または精製食よりも、臨床症状の改善、腸管の完全性の維持、および細菌転移の抑制において優れていた (Marks et al, 1997, 1999)。

腸管免疫は、重度の外傷、手術、感染症に対する全身性炎症性反応に対して、負または正の影響を著しく与えることがある。ヒトの外傷患者における経腸栄養の実施は、完全非経腸栄養法または飢餓状態と比較して肺炎の発症率を低減させる。経腸栄養は粘膜の全ての部位で分泌型IgA産生を増加させるが、腸管刺激の欠如は、ウイルス性上部気道感染におけるウイルス排泄促進も含めたIgA介在性粘膜免疫を著しく妨害する (Renegar et al, 2001b ; Johnson et al, 2003)。このことは、経腸栄養が不足するとカリシまたはヘルペスウイルス性呼吸器感染症からの回復が遅れる可能性があるという点で、猫の内科学にとっては重要である。

経腸栄養が無ければ腸管の完全性は障害され、細菌転移が増加して敗血症のリスクが上昇する。これらの変化は完全な絶食と非経腸栄養法のどちらにも認められる。そのため、絶食によって後発または続発する炎症性の傷害に対する反応は過剰となり、腸管由来微生物による細菌曝露を増大させる。一方で、経腸栄養の給与は全身性炎症性反応を低減し、敗血症を回避できる最も重要な方法の1つである。ヒトの重症患者でも、非経腸栄養法に比べ経腸栄養法の方が有益である。敗血症性ショックを起こしていない患者に経腸栄養を与えた場合、PNを受けた患者よりも重度の敗血症または敗血症性ショックの発症が少なく、ICU滞在期間が短縮していた (Radrizzani et al, 2006)。この効果は非常に大きく、著者によっては、たとえ初期の給与カロリーが低くても、重篤な病態の症例に経腸栄養が実施できるのであれば、非経腸栄養法を選択しないことを推奨している。

## まとめ

栄養と免疫との相互関係は複雑な双方向性であり、完全には理解されていない。栄養は免疫を増強または抑制し、あるいは免疫応答の性質を変化させることで免疫を修飾することができる。免疫は子宮内で食事による影響を受け、そして応答を獲得する時にも食事から影響を受け得る。この点に関して重要な栄養素は、グルタミン、アルギニン、PUFA、カロテノイド、およびゲニステインがある。栄養素はエネルギー源、メディエーターの前駆物質、抗酸化物質、遺伝子転写の修飾、細胞機能の阻害剤として働くことが可能である。必須栄養素が1つでも欠ければ免疫を障害する可能性があるが、肥満という栄養過剰も同様である。抑制と強化のどちらが良いのかは、疾病や個々の症例によって異なる。

免疫応答は、その利用、取り込みの障害、喪失の増加、代謝変化を通じて栄養状態を変化させる。持続する激しい免疫応答は、食事給与だけでは解消できない悪液質を引き起こす。全身性炎症性反応に関連した代謝変化はインスリン抵抗性と高血糖を引き起こし、強制給与は合併症率および死亡率を引き上げる。重症症例では、厳密なグルコース管理が安静時エネルギー必要量を満たすことよりも重要であると思われる。粘膜および全身性免疫を最適にするには、非経腸栄養よりも経腸栄養の方が好ましい。

免疫抑制が有益と考えられる疾患には、IBDと変形性関節症のほか、免疫介在性疾患のような慢性炎症性疾患がある。どういった段階で免疫の増強が有益となるかについては不明である。更に多くの情報が得られるまでは、栄養支持では免疫修飾よりも、過剰給与を回避しつつ主に栄養学的欠乏を防止することに重点を置くべきである。

# 栄養と免疫についてよくある質問

Q	A
<p>“免疫栄養学”とは何か？</p>	<p>免疫系の活性を修飾する栄養学的側面はどのようなものでも免疫栄養と呼ぶことができる。しかしこの用語は、免疫を修飾することにより重症症例の臨床転帰の改善を試みる、栄養学的介入について記述する際に使われることが最も多かった。症例ごとに、あるいは疾病ごとに最適な食事はあるが、最適な食事とは各症例によって大きく違い、異なる疾患でも同じである可能性もある。用語の曖昧さは、重度の炎症性疾患における食事の役割を過度に単純化させ、結果として1種類の食事ですべてに対応するアプローチになってきた(例:グルタミン、アルギニン、n-3 PUFAを添加したPN輸液剤が全ての敗血症症例に使われる)。</p>
<p>“免疫を高める”という意味は？</p>	<p>どのような免疫応答でも、その応答が増大、過剰、またはより効果的になる時に“高まった”と言える。しかし、免疫を高めることが常に有利になるとは限らない。栄養不良の猫に十分な栄養を補給し、細胞性免疫応答の正常化を図ることは、免疫の欠如から正常な免疫へと応答を高めることになるが、重度の敗血症においてはマクロファージと好中球の広範囲な活性化が重要な臓器と血管を損傷させているため、これらの細胞活性を増大させることは合併症率および死亡率を引き上げてしまう。最も分かりやすい例は、ヒトの重症患者に対するアルギニンの補給である。最も極端な状況は、免疫介在性疾患が存在する場合、患者にとっては免疫抑制が有益となる。食事にn-3 PUFAを添加する理由で最も多いのは炎症の低減である。免疫を高めるといことは疾患や病態によって有益になることも有害になることもある。</p>
<p>食事を与えることが免疫に有害になることはあるか？</p>	<p>不完全でアンバランスな食事を与えることは、常に免疫機能の障害を起す危険がある。加えて、全身性炎症反応症候群の症例に安静時エネルギー要求量を超えて食事を給与すると、高血糖症と免疫機能障害を引き起こす可能性がある。</p>
<p>重度の敗血症症例に対する理想的な食事は何か？</p>	<p>この質問に対する答えは不明であり、有害処置となる危険が潜んでいる。入院症例では、栄養学的介入の大きな目標は既知の要求量を満たし、過剰栄養と脱水を避けることである。重度の敗血症では、バランスの取れた食事を単に安静時エネルギー要求量を満たす量で、可能であれば経腸ルートから供給することが妥当な目標である。</p> <p>重度の敗血症に対する理想的な主要栄養素の比率については確立されていないが、3種類の主要栄養素(炭水化物、タンパク質、脂肪)が全て過剰に給与されれば有害となり得ることが知られている。重度の敗血症の猫では、特に炭水化物の耐容性が悪い可能性があるため、低炭水化物(エネルギーの&lt;20%)・高脂肪食を安静時エネルギー必要量を超えない量で与えるのが理想的と考えられる。</p>

Q	A
敗血症における食欲不振がなぜ有益なのか？	<p>食欲不振が筋肉異化を生じさせ、最適な白血球機能のために利用可能な必須アミノ酸およびグルタミンを血中に増やすからと説明することができる。加えて組織異化の亢進は、MHC-I分子に対する自己ペプチドの提示増加によって免疫監視機構を増大させる。そのため、配合バランスの悪い食事を与えると白血球応答を障害し、病原体を排除する効率を低下させる可能性がある。しかし、感染病原体を直接治療しながら、支持的なケアを施せば、栄養学的介入によって食欲不振がもたらす僅かな有益性を遥かに凌駕することになる。高消化性で、炭水化物含有量は中程度から低く、十分なグルタミンとアルギニン、そして抗酸化物質（特にアスコルビン酸とトコフェロール）を維持要求量より高い濃度で補給した食事は、過剰給与にならないように給与することで転帰を大きく改善するだろう。</p>
猫に免疫抑制を起こさせるにはどのくらいの魚油を補給すべきか？	<p>前述の通り、確信を持って推奨するには情報が少な過ぎる。更に、必要量は疾患の種類と重症度、そして食事の脂肪含有量に依存する。ただし、十分なn-3 PUFAがほぼ1.3 : 1 (n-6 : n-3) の比となるように給与される必要がある。</p> <p>次の例を考えてみる。 典型的な成猫維持用のドライフードには以下の主要原材料が含まれている。</p> <p>鶏肉、鶏肉副産物ミール、コーングリッツ、コーンミール、鶏脂、乾燥卵製品、フィッシュミール、ビートパルプ。食事の中のn-6 PUFAの総含量は2.6%、n-3 PUFAの総含量は0.23%である。</p> <p>この食事はエネルギー密度が4kcal/g (16.8kJ/g)であり、4kgの猫は1日摂取量が200kcal (842kJ)であるため、食事摂取の総量は50gになる。この場合、1.3gのn-6 PUFAと0.115gのn-3 PUFAが含まれ、つまり比は11.3 (n-6/n-3)になる。この比を1.3以下にするには、0.9gのn-3 PUFAを加える必要がある。サーモンオイルにはおよそ34%のn-3 PUFAを含み、残りは飽和、単不飽和、および少量のn-6 PUFAである。従って、比を1.3に減らすには2.6g (2.9mL)のサーモンオイルを食事に加える必要がある。この補給は必要な摂取量よりも更に22kcal (92kJ)、つまり11%が追加されることになる。</p> <p>前述の通り、免疫修飾に最も重要な量は確定されていないが、猫で唯一重要なのは、ARAとEPAの比であると考えられる。エビデンスは無いが、上記の計算値は、その量を下回れば有意な効果が得られないということで1つの出発点として例示する。</p>

## 参考文献

- Abreu MT, Vora P, Faure E, et al. Decreased expression of Toll - like receptor - 4 and MD - 2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol* 2001 ; 167 : 1609 - 1616.
- Akira S. Mammalian Toll - like receptors. *Curr Opin Immunol* 2003 ; 15 : 5 - 11.
- Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine - specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 5592 - 5595.
- Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, et al. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2004 ; 75 : 413 - 21.
- Atluru D, Jackson TM, Atluru S. Genistein, a selective protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits interleukin - 2 and leukotriene B4 production from human mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991 ; 59 : 379 - 387.
- Atluru D, Gudapaty S. Inhibition of bovine mononuclear cell proliferation, interleukin - 2 synthesis, protein - tyrosine kinase and leukotriene B4 production by a protein - tyrosine kinase inhibitor, genistein. *Vet Immunol Immunopathol* 1993 ; 38 : 113 - 122.
- Atluru S, Atluru D. Evidence that genistein, a protein - tyrosine kinase inhibitor, inhibits CD28 monoclonal - antibody - stimulated human T cell proliferation. *Transplantation* 1991 ; 51 : 448 - 450.
- Bell KM, Rutherford SM, Hendriks WH. The isoflavone content of commercially - available feline diets in New Zealand. *N Z Vet J* 2006 ; 54 : 103 - 138.
- Boza JJ, Maire J - C, Bovetto L, et al. Plasma glutamine response to enteral administration of glutamine in human volunteers (free glutamine versus protein - bound glutamine). *Nutrition* 2000 ; 16 : 1037 - 1042.
- Brandtzaeg P. Nature and function of gastrointestinal antigen - presenting cells. *Allergy* 2001 ; 56 Supp 67 : 16 - 20.
- Camps C, Iranzo V, Bremnes RM, et al. Anorexia - Cachexia syndrome in cancer : implications of the ubiquitin - proteasome pathway. *Support. Care Cancer*. 2006 ; 14 : 1173 - 83.
- Carswell F, Merrett J, Merrett TG, et al. IgE, parasites and asthma in Tanzanian children. *Clin. Allergy*. 1977 ; 7 : 445 - 53.
- Cave NJ, Marks SL. Evaluation of the immunogenicity of dietary proteins in cats and the influence of the canning process. *Am J Vet Res* 2004 ; 65 : 1427 - 33.
- Chandler ML, Gunn - Moore DA. Nutritional status of canine and feline patients admitted to a referral veterinary internal medicine service. *J Nutr* 2004 ; 134 : 2050S - 2052S.
- Chew BP, Park JS, Weng BC, et al. Dietary beta - carotene absorption by blood plasma and leukocytes in domestic cats. *J Nutr* 2000 ; 130 : 2322 - 2325.
- Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr* 2004 ; 134 : 257S - 261S.
- Court MH, Freeman LM. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. *Am J Vet Res* 2002 ; 63 : 181 - 185.
- Cunningham - Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J. Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 1119 - 1128 ; quiz 1129.
- DeLeo FR, Allen LA, Apicella M, et al. NADPH oxidase activation and assembly during phagocytosis. *J Immunol* 1999 ; 163 : 6732 - 6740.
- Diel P, Olf S, Schmidt S, et al. Molecular identification of potential selective estrogen receptor modulator (SERM) like properties of phytoestrogens in the human breast cancer cell line MCF - 7. *Planta Med* 2001 ; 67 : 510 - 514.
- Dionigi R, Ariszonta, Dominioni L, et al. The effects of total parenteral nutrition on immunodepression due to malnutrition. *Ann Surg* 1977 ; 185 : 467 - 474.
- Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry* 2002 ; 60 : 205 - 211.
- Dooper MM, Wassink L, M'Rabet L, et al. The modulatory effects of prostaglandin - E on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells are independent of the prostaglandin subtype. *Immunology* 2002 ; 107 : 152 - 159.
- Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species : free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 1998 ; 19 : 221 - 357.
- Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome : a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005 ; 20 : 369 - 376.
- Fascetti AJ, Maggs DJ, Kanchuk ML, et al. Excess dietary lysine does not cause lysine - arginine antagonism excess in adult cats. *J Nutr* 2004 ; 134 : 2042S - 2045S.
- Frey A, Giannasca KT, Weltzin R, et al. Role of the glycocalyx in regulating access of microparticles to apical plasma membranes of intestinal epithelial cells : implications for microbial attachment and oral vaccine targeting. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 1045 - 1059.
- Fuentes - Orozco C, Anaya - Prado R, Gonzalez - Ojeda A, et al. L - alanyl - L - glutamine - supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004 ; 23 : 13 - 21.
- Fukuda K, Hirai Y, Yoshida H, et al. Free amino acid content of lymphocytes and granulocytes compared. *Clin Chem* 1982 ; 28 : 1758 - 1761.
- Geyerregger R, Zeyda M, Zlabinger GJ, et al. Polyunsaturated fatty acids interfere with formation of the immunological synapse. *J Leukoc Biol* 2005 ; 77 : 680 - 688.
- Gilbert S, Halliwell RE. The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2005 ; 106 : 113 - 120.
- Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 44 - 55.

## 参考文献

- Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005 ; 6 : 1045 - 1056.
- Guilford WG, Jones BR, Markwell PJ, et al. Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *J Vet Intern Med* 2001 ; 15 : 7 - 13.
- Guilford WG, Matz ME. The nutritional management of gastrointestinal tract disorders in companion animals. *N Z Vet J* 2003 ; 51 : 284 - 291.
- Harris SG, Padilla J, Koumas L, et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002 ; 23 : 144 - 150.
- Ikeda S, Kudsk KA, Fukatsu K, et al. Enteral feeding preserves mucosal immunity despite in vivo MAdCAM - 1 blockade of lymphocyte homing. *Ann Surg* 2003 ; 237 : 677 - 685.
- Jenkins MK, Khoruts A, Ingulli E, et al. In vivo activation of antigen - specific CD4 T cells. *Annu Rev Immunol* 2001 ; 19 : 23 - 45 : 23 - 45.
- Johnson CD, Kudsk KA, Fukatsu K, et al. Route of nutrition influences generation of antibody - forming cells and initial defense to an active viral infection in the upper respiratory tract. *Ann Surg* 2003 ; 237 : 565 - 573.
- Kaneko T, Terasawa Y, Senoo Y, et al. Enhancing effect of dietary oil emulsions on immune responses to protein antigens fed to mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2000 ; 121 : 317 - 323.
- Kayhan B, Telatar H, Karacadag S. Bronchial asthma associated with intestinal parasites. *Am. J. Gastroenterol.* 1978 ; 69 : 605 - 6.
- Kellermann SA, McEvoy LM. The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *J Immunol* 2001 ; 167 : 682 - 690.
- Kenny MJ, Baxter KJ, Avery NC, et al. Altered tryptophan metabolism in FIV - positive cats. *In. Pp* 539 - 541. 2007
- Kim HW, Chew BP, Wong TS, et al. Modulation of humoral and cell - mediated immune responses by dietary lutein in cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2000 ; 73 : 331 - 341.
- Kim SW, Rogers QR, Morris JG. Maillard reaction products in purified diets induce taurine depletion in cats which is reversed by antibiotics. *J Nutr* 1996 ; 126 : 195 - 201.
- Kitoh T, Asai S, Akiyama Y, et al. The inhibition of lymphocyte blastogenesis by asparaginase : critical role of glutamine in both T and B lymphocyte transformation. *Acta Paediatr. Jpn* 1992 ; 34 : 579 - 583.
- Kliwer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator - activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 4318 - 4323.
- Klipper E, Sklan D, Friedman A. Response, tolerance and ignorance following oral exposure to a single dietary protein antigen in *Gallus domesticus*. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2890 - 2897.
- Kostadinova R, Wahli W, Michalik L. PPARs in diseases : control mechanisms of inflammation. *Curr Med Chem* 2005 ; 12 : 2995 - 3009.
- Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 622 - 634.
- Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002 ; 183 : 390 - 398.
- Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine - derived inflammatory responses. *Am J Surg* 2003a ; 185 : 16 - 21.
- Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine - derived inflammatory responses. *Am J Surg* 2003b ; 185 : 16 - 21.
- Langhans W. Anorexia of infection : current prospects. *Nutrition* 2000 ; 16 : 996 - 1005.
- Langweiler M, Sheffy BE, Schultz RD. Effect of antioxidants on the proliferative response of canine lymphocytes in serum from dogs with vitamin E deficiency. *Am J Vet Res* 1983 ; 44 : 5 - 7.
- Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll - like receptor 2 dimerized with Toll - like receptor 6 or 1. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 16971 - 16999.
- Lippert AC, Faulkner JE, Evans AT, et al. Total parenteral nutrition in clinically normal cats. *J Am Vet Med Assoc* 1989 ; 194 : 669 - 676.
- Maggs DJ, Collins BK, Thorne JG, et al. Effects of L - lysine and L - arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type - 1. *Am J Vet Res* 2000 ; 61 : 1474 - 1478.
- Maggs DJ, Nasisse MP, Kass PH. Efficacy of oral supplementation with L - lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *Am J Vet Res* 2003 ; 64 : 37 - 42.
- Maggs DJ, Sykes JE, Clarke HE, et al. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease. *J Feline Med Surg* 2007 ; 9 : 97 - 108.
- Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, et al. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 763 - 768.
- Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, et al. The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 190 - 195.
- Markovits J, Linossier C, Fosse P, et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 5111 - 5117.
- Marks SL, Cook AK, Griffey S, et al. Dietary modulation of methotrexate - induced enteritis in cats. *Am. J. Vet. Res.* 1997 ; 58 : 989 - 96.
- Marks SL, Cook AK, Reader R, et al. Effects of glutamine supplementation of an amino acid - based purified diet on intestinal mucosal integrity in cats with methotrexate - induced enteritis. *Am J Vet Res* 1999 ; 60 : 755 - 763.
- Mayer K, Meyer S, Reinholz - Muhly M, et al. Short - time infusion of fish oil - based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003 ; 171 : 4837 - 4843.

- Meyers JA, McTiernan A, Ulrich CM. *Leptin and immune function : integrating the evidence.* *Nutr Res* 2005 ; 25 : 791 - 803.
- Mijnes JDF, vanderHorst LM, vanAnken E, et al. *Biosynthesis of glycoproteins E and I of feline herpesvirus : gE - gI interaction is required for intracellular transport.* *J Virol* 1996 ; 70 : 5466 - 5475.
- Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, et al. *Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis.* *J Vet Intern Med* 2003 ; 17 : 791 - 8.
- Morito K, Hirose T, Kinjo J, et al. *Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta.* *Biol Pharm Bull* 2001 ; 24 : 351 - 356.
- Morris JG. *Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet - induced evolutionary adaptations.* *Nutr Res* 2002 ; 15 : 153 - 168.
- Murray MJ, Murray AB. *Anorexia of infection as a mechanism of host defense.* *Am J Clin Nutr* 1979 ; 32 : 593 - 596.
- Nelson RW, Dimperio ME, Long GG. *Lymphocytic - plasmacytic colitis in the cat.* *J Am Vet Med Assoc* 1984 ; 184 : 1133 - 1135.
- Newsholme P, Gordon S, Newsholme EA. *Rates of utilization and fates of glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages.* *Biochem J* 1987 ; 242 : 631 - 636.
- Newsholme P, Newsholme EA. *Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end - products by mouse peritoneal macrophages in culture.* *Biochem J* 1989 ; 261 : 211 - 218.
- Oehler R, Roth E. *Regulative capacity of glutamine.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003 ; 6 : 277 - 282.
- Pellett PE, McKnight JLC, Jenkins FJ, et al. *Nucleotide - sequence and predicted amino - acid sequence of a protein encoded in a small herpes - simplex virus - DNA fragment capable of trans - inducing alpha - genes.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 5870 - 5874.
- Plantinga EA, Hovenier R, Beynen AC. *Qualitative risk assessment of chronic renal failure development in healthy, female cats as based on the content of eicosapentaenoic acid in adipose tissue and that of arachidonic acid in plasma cholesteryl esters.* *Vet Res Commun* 2005 ; 29 : 281 - 286.
- Preiser JC, Peres - Bota D, Eisendrath P, et al. *Gut mucosal and plasma concentrations of glutamine : a comparison between two enriched enteral feeding solutions in critically ill patients.* *Nutr J* 2003 ; 2 : 13.
- Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al. *Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis : a randomized clinical trial.* *Intensive Care Med* 2006 ; 32 : 1191 - 2118.
- Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC, et al. *Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition : requirement for IgA in murine nasotracheal anti - influenza immunity.* *J Immunol* 2001a ; 166 : 819 - 825.
- Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC, et al. *Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition : requirement for IgA in murine nasotracheal anti - influenza immunity.* *J Immunol* 2001b ; 166 : 819 - 825.
- Romagnani S. *The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis : missing immune deviation, reduced immune suppression, or both?* *Immunology.* 2004 ; 112 : 352 - 63.
- Saker KE, Eddy AL, Thatcher CD, et al. *Manipulation of dietary (n - 6) and (n - 3) fatty acids alters platelet function in cats.* *J Nutr* 1998 ; 128 : 2645S - 2647S.
- Salti GI, Grewal S, Mehta RR, et al. *Genistein induces apoptosis and topoisomerase II - mediated DNA breakage in colon cancer cells.* *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 796 - 802.
- Santell RC, Chang YC, Nair MG, et al. *Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats.* *J Nutr* 1997 ; 127 : 263 - 269.
- Schuller - Levis G, Mehta PD, Rudelli R, et al. *Immunologic consequences of taurine deficiency in cats.* *J Leukoc Biol* 1990 ; 47 : 321 - 331.
- Stechmiller JK, Childress B, Porter T. *Arginine immunonutrition in critically ill patients : a clinical dilemma.* *Am J Crit Care* 2004 ; 13 : 17 - 23.
- Stephensen CB. *Vitamin A, infection, and immune function.* *Annu Rev Nutr* 2001 ; 21 : 167 - 192.
- Stiles J, Townsend WM, Rogers QR, et al. *Effect of oral administration of L - lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats.* *Am J Vet Res* 2002 ; 63 : 99 - 103.
- Suchner U, Heyland DK, Peter K. *Immune - modulatory actions of arginine in the critically ill.* *Br J Nutr* 2002 ; 87 Suppl 1 : S121 - 132.
- Tankersley RV. *Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells.* *J Bacteriol* 1964 ; 87 : 609.
- Tilg H, Moschen AR. *Adipocytokines : mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.* *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 772 - 783.
- Torre DM, deLaforcade AM, Chan DL. *Incidence and clinical relevance of hyperglycemia in critically ill dogs.* In: Pp 971 - 975. 2007
- Trevillyan JM, Lu YL, Atluru D, et al. *Differential inhibition of T cell receptor signal transduction and early activation events by a selective inhibitor of protein - tyrosine kinase.* *J Immunol* 1990 ; 145 : 3223 - 3230.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. *Intensive insulin therapy in the critically ill patients.* *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1359 - 1367.
- Virag L, Szabo E, Gergely P, et al. *Peroxyntirite - induced cytotoxicity : mechanism and opportunities for intervention.* *Toxicol Lett* 2003 ; 140 - 141 : 113 - 124.
- Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, et al. *Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4.* *J Immunol* 2005 ; 174 : 5390 - 5397.
- Wikingsson L, Sjöholm I. *Polyacryl starch microparticles as adjuvant in oral immunisation, inducing mucosal and systemic immune responses in mice.* *Vaccine.* 2002 ; 20 : 3355 - 3363.

## 参考文献

---

Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 6954.

Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002 ; 296 : 490 - 4.

Yellayi S, Naaz A, Szewczykowski MA, et al. The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes : a human health concern? *Proc Natl Acad Sci* 2002 ; 99 : 7616 - 7621.

Yellayi S, Zakroczymski MA, Selvaraj V, et al. The phytoestrogen genistein suppresses cell - mediated immunity in mice. *J Endocrinol* 2003 ; 176 : 267 - 274.

