

# 生体内異物に着目した ホメオスタシス維持機能の評価法開発の意義

稲川 裕之\*・柚 源一郎

## はじめに

超高齢社会に突入した日本では、健康寿命の延伸が喫緊の課題になっている。健康寿命を阻害する主要な要因である認知機能障害やロコモティブシンドローム（ロコモ）、生活習慣病などの疾患は年々増加しており、高齢化に伴い医療費が増加している主要原因でもある。これらの疾患に対して、対処療法的な手法による現代の医療システムでは、QOLの改善に成功しているとは言い難い。そこで、病気にならない状態を維持することや未病からQOLの高い状態に復帰する方法が望まれている。

健康を維持するうえで、食事、運動、ストレス緩和などが経験的に有用であることが知られているが、これらの機能を簡便に評価する技術は確立されていない。筆者らは、健康状態の評価は生体恒常性（ホメオスタシス）の機能を把握することが有用なのではないかと考えている。また、ホメオスタシスの評価方法としては、生体内異物に着目している。生体内異物とは、侵入した細菌やウイルスなどの他に、生活しているうえで生じる体に不必要な物質、たとえば、死んだ細胞（アポトーシス小体）や変性タンパク質、酸化脂質などである。これらの物質は、健常な個体であれば識別して排除しているが、加齢やストレスにより免疫機能が低下すると、十分に排除できなくなる。生体内異物の蓄積は持続的な炎症を引き起こし、認知機能やロコモ、生活習慣病などの原因の一つになると考えられる。さらに、これらの異物の産生を加速させる要因が、偏食、過食、運動不足、ストレスなどの生活習慣である。この発想に基づけば、食品や運動の健康維持機能も生体内異物の測定で評価できると考えられる。

この考えに基づき、ホメオスタシス評価手法を、生体内異物の量と産生状態、その排除機能を評価する視点から開発するプロジェクトが、SIP「次世代農林水産業創造技術」の「ホメオスタシス維持機能をもつ農林水産物・食品中の機能的成分多視点評価システムの開発と作用機序の解明」として開始された。本稿では、筆者らのプロジェクト研究の着想背景と開発システムの根拠となる情報について述べたい。なお、開発中のシステムについて

は本特集で数村公子氏が紹介する。

## 健康について

健康とは何か、あるいはどうであれば健康と言えるか。これを定義することはなかなか困難なようで、世界的に議論されてきているが、未だに定量化できる定義はない。WHOによる健康の定義では、身体的、精神的、社会的に正常な活動ができることとされ、言い換えれば良好なQOLが保たれることが健康と捉えられる。しかし、健康の尺度として定量的な指標が与えられているわけではない。

一方、WHOでの議論にあるように『Thus, health referred to the ability to maintain homeostasis and recover from insults. (Wikipedia, Health)』とあり、健康はホメオスタシスの維持と障害からの回復能力がポイントであることが述べられている。生物が環境の変化に対応して、健常な状態を維持できることをホメオスタシスと捉えるならば、ホメオスタシスが維持されている状態が健康と動的に捉えることは理に適っていると思われる。そこで、健康を定量化するには、ホメオスタシスの維持機能に着目してよいと筆者らは考えている。

すでに議論されている健康の捉え方として、「病気がない状態」（具体的には①感染症にかからない、②がんが発症しない、③生活習慣病にならないなど）があるが、重要な疾患が発症しない状態が維持されていることを「健康」とすることは大きな間違いではないかと考えられる。例としてあげた病気に共通する物質として、異物をキーワードとして捉えると、①感染症を引き起こす細菌やウイルス、②がん細胞、③生活習慣病の発症と深く関わっている酸化LDL、変性タンパク質、最終糖化産物（AGEs）、アミロイドβ、死細胞などがあげられる。これらはすべて生体内で排除される物質や細胞であり、これらが通常の維持レベルを超えて増殖・蓄積すると、生体では慢性的な炎症状態が誘起される。その状態が長期に持続すると、生体が正常な機能を失い、ホメオスタシスが攪乱された状態になり、種々の症状が現れて、病気と診断されると考えられる。

\*著者紹介 自然免疫制御技術研究組合（研究本部長） E-mail: project@shizenmeneki.org

### 生体内異物評価の意義

生体内異物を定義するならば、生体にとって異物と識別される不要なものの総称になる。認識機構としては、細菌やウイルスは細胞膜や構成成分が病原体関連分子パターン (PAMPs) として、パターン認識受容体群 (PRRs) によって識別される。がん細胞の異物性については未解明のことが多いが、Dectin-1 や NKG2D (NK 細胞受容体)、PRRs などが関わっていることが報告されている。酸化 LDL や変性タンパク質、AGEs、アミロイドβ、死細胞 (アポトーシス小体) などはそれぞれ特異的な識別受容体 (レクチン様酸化 LDL 受容体 (LOX-1)、AGEs 受容体 (RAGE)、フォスファチジルセリン受容体、スカベンジャー受容体群などで認識されることが知られている。

一方、生体内異物、たとえば AGEs や酸化 LDL などは細胞毒性を示すことが知られている。細胞が死ぬと種々のダメージ (傷害) 関連分子パターン (DAMPs) が産生される。これらは PRRs によって異物と識別されるが、それに伴い炎症性サイトカインが放出される<sup>1)</sup>。そのため、これらの異物が排除できずに生体内に持続的に存在する状態が続くと、弱い炎症が持続的に惹起されることになる。

生体内異物と生活習慣との関連性はどのように考えられるのであろうか。生活習慣病とは、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群」のことを指すとされている<sup>2)</sup>。日本における生活習慣としては、運動不足、過剰なカロリー・脂質摂取、脂質バランスの悪化に加えて、慢性的な社会的ストレスが加えられる。引き起こされる疾患例としては、インスリン非依存糖尿病、肥満、高脂血症、高尿酸血症、循環器病、大腸がん、歯周病、高血圧症、肺扁平上皮がん、慢性気管支炎、肺気腫、アルコール性肝疾患などがあげられている<sup>2)</sup>。

筆者らは、カロリーと脂質の過剰摂取による LDL と血糖の増加に加え、ストレスによる生体酸化ストレスの亢進が酸化 LDL や AGEs などの生体内異物の増加を引き起こすこと、さらに、運動不足による血液・リンパ液の循環不足とストレスによるマクロファージの生体内異物排除能の低下が生体内異物の蓄積を加速させていることが物質レベルでの生活習慣病の引き金となっていると考えている。生活習慣が改善されず、生体内異物が蓄積され続けられれば、慢性的な炎症を引き起こすことになるからである。

これらの観点から健康状態の維持には、異物を生体内

にためないことと、生体内にできた異物を速やかに排除することが重要であると考えられる。さらに、この考え方を展開すれば、食品や運動の健康状態を維持する機能は、これらの能力として評価できる可能性が考えられる。

### ホメオスタシス多視点評価

ホメオスタシスを維持する機能として、生体内異物に着目すると、①生体内異物を作らない、②生体内異物をためない、③生体内異物を排除する、という三つの視点で生体の健康を評価できるのではないかと筆者らは考えている。そこで、①の生体内異物を作らないことについては、異物のできやすい生体内環境を評価する方法を導入することとした。生体内異物ができやすい簡便な指標としては、生体の酸化ストレス状態が以前より知られているが、この状態をもっとも敏感に反映する指標として、筆者らは好中球活性に着目している。②の生体内異物をためないことについては、ある期間の生体の状態を反映する生体内異物の指標があればよいと考えている。たとえば、AGEs や酸化 LDL がこれにあたる。特に、酸化 LDL は細胞毒性が高いこと、アルツハイマー病、糖尿病、動脈硬化などとの関連性が高いことから、酸化 LDL の測定に着目している。③の生体内異物を排除することについては、種々の生体内異物に対する識別受容体を持ち、生体内の異物を排除している食細胞群の異物処理能力に着目している。これらの三つの指標に加えて、健康状態をモニターするということから簡便に測定できることが求められる。各項目について説明を以下に加える。

**(1) 好中球活性** 好中球は末梢血でもっとも多い白血球であり、細菌などに対し、強い異物処理能を持っている。炎症性疾患などでは、好中球活性化が亢進しており、生体内の酸化ストレス状態との対応が報告されている。たとえば、強度消耗運動の直後には、好中球の MPO 活性が亢進しており、過酸化脂質が増加していること<sup>3)</sup>、アルツハイマー病とパーキンソン病の患者では好中球活性が亢進し、酸化ストレス状態にあること<sup>4)</sup>、アルコール依存症患者は健康者に比べてアルコール摂取時に好中球の活性酸素産生能が高まっていること<sup>5)</sup>、肥満者 (BMI > 35) は正常人よりも好中球活性が亢進していること<sup>6)</sup>、などが報告されている。このように、認知症や生活習慣病などの患者は酸化ストレスを受けていることと好中球活性が高いことが示されている。そこで、酸化ストレスにある状態のマーカーとして微量の末梢血で好中球活性を測定できれば、評価に利用可能であると考えられる。

**(2) 酸化 LDL** LDL は悪玉コレステロールとして

知られているが、LDL自体は生体を維持するうえで必須な成分であり、これを悪玉と呼ぶのは正しくない。一方、LDLが酸化して生じる酸化LDLは細胞毒性を示し、高濃度が持続すると炎症を誘導することから、酸化LDL量は健康維持の重要な指標となると考えられる。酸化LDL量と疾患の関連性は多くあるが、たとえば、血中の酸化LDL量が高いと冠動脈疾患になるリスクが1.87倍高くなるのがコホート研究で示されていること<sup>7)</sup>、糖尿病患者の罹患期間と血中の酸化LDL濃度の高さが相関していること<sup>8)</sup>、などが報告されている。また、動脈硬化モデルマウスを用いた血中の酸化LDLとの関連性において、動脈硬化巣が増大するよりも前に酸化LDLが最大になることが報告されており<sup>9)</sup>、酸化LDLが動脈硬化の発症前に血中で高まる可能性が示唆されている。すなわち、酸化LDLは未病の段階で異常を知らせるマーカーになる可能性がある。

ところで、酸化LDLはLDL(複数の構成成分からなる質量約2000 kDaの粒子)の複数箇所、多様な酸化的修飾物を含むため、不均一な物質である。そのため、酸化LDLを正確に検出するには複数のモノクローナル抗体で検出する必要がある。一方、生体内では、酸化LDLを認識するLOX-1が血管内皮細胞やマクロファージに発現しており、動脈硬化などの疾患発症に関わっていることが知られている。そこで、LOX-1を酸化LDL検出分子として使用すれば、生体内で生理的に意義のある酸化LDLを測定できると考えられる。

**(3) 細胞貪食能** 脊椎動物においては、主要な食細胞のマクロファージや好中球が細菌やウイルスの侵入を初期に捉え、排除することが知られている。食細胞が異物として認識するのは、侵入病原体だけでなく、死細胞や変性タンパク質、酸化脂質、AGEs、がん細胞などの生体内で生じる不要物(生体内異物)全般である。食細胞はこれら生体内異物の除去によって個体を健全に保つ役割がある。文献では、若者(22-45歳)と老人(68-84歳)の末梢血単球の貪食能の比較で、80%以下の貪食率を示す個体の割合は若者が6.7%で、老人が50%となること<sup>10)</sup>、マウスの創傷治癒モデルにおいて、創傷部位のマクロファージの貪食能が8週齢に対して22月齢では25%程度低下すること<sup>11)</sup>、二型糖尿病患者と健康者のHbA1cと空腹時血糖値が末梢血の貪食能と逆相関すること<sup>12)</sup>、一型糖尿病モデルマウス(NODマウス)の腹腔マクロファージのアポトーシス細胞に対する貪食能は、正常のBALB/cマウスに比べて有意に低下していること<sup>13)</sup>、などが報告されている。以上、食細胞の貪食能

は、加齢や疾患で低下が見られ、食細胞の貪食能は健康維持のマーカーになる可能性があると考えられる。

### ホメオスタシス多視点評価システムの開発

筆者らは、これまで上述したように生体内異物に基づいた測定系が確立できれば、個体の健康状態(ホメオスタシス)の評価が可能であると考えている。SIP「次世代機能性農林水産物・食品の開発」の「ホメオスタシス維持機能をもつ農林水産物・食品中の機能性成分評価手法の開発と作用機序の解明」グループでは、農林水産物・食品や運動が持つホメオスタシス維持機能を、生体内異物を「作らせない」「ためない」「排泄する」という視点で測定して評価するシステムを開発している。本システムは簡便で迅速・低侵襲で誰でも測定できるシステムを目指している。

本測定システムが開発されれば、同日内に繰り返し測定しても採血の負担が少なく、日内変動の評価ができることから、生体の健全性を経時的に追跡できると考えている。また、このシステムは、農林水産物・食品や運動が持つ、生活習慣病、認知症、ロコモ、がん、アレルギーなどの疾患予防効果を示す、新しい評価系として広く利用できると考えている。

### 謝 辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略的イノベーション創造プログラム)「次世代農林水産業創造技術」(管理法人:生研支援センター)によって実施された。

### 文 献

- 1) Miyake, K. and Kaisho, T.: *Curr. Opin. Immunol.*, **30**, 85 (2014).
- 2) 厚生労働省: <http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0812/1217-4.html> (2017/3/8)
- 3) Popovic, L. M. *et al.*: *Oxid. Med. Cell. Longev.*, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/295497> (2015).
- 4) Vitte, J. *et al.*: *J. Clin. Immunol.*, **24**, 683 (2004).
- 5) Breitmeier, D. *et al.*: *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **32**, 1708 (2008).
- 6) Brotfain, E. *et al.*: *Clin. Exp. Immunol.*, **181**, 156 (2015).
- 7) Koenig, W. *et al.*: *Clin. Chem.*, **57**, 1196 (2011).
- 8) Nakhjavani, M. *et al.*: *Lipids*, **45**, 321 (2010).
- 9) 板部洋之: 昭和大学薬学雑誌, **3**, 15 (2012).
- 10) Hearps, A. C. *et al.*: *AIDS*, **26**, 843 (2012).
- 11) Swift, M. E. *et al.*: *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 1027 (2001).
- 12) Lecube, A. *et al.*: *PLoS One*, **6**, e23366 (2011).
- 13) O'Brien, B. A. *et al.*: *Diabetes*, **54**, 2481 (2002).