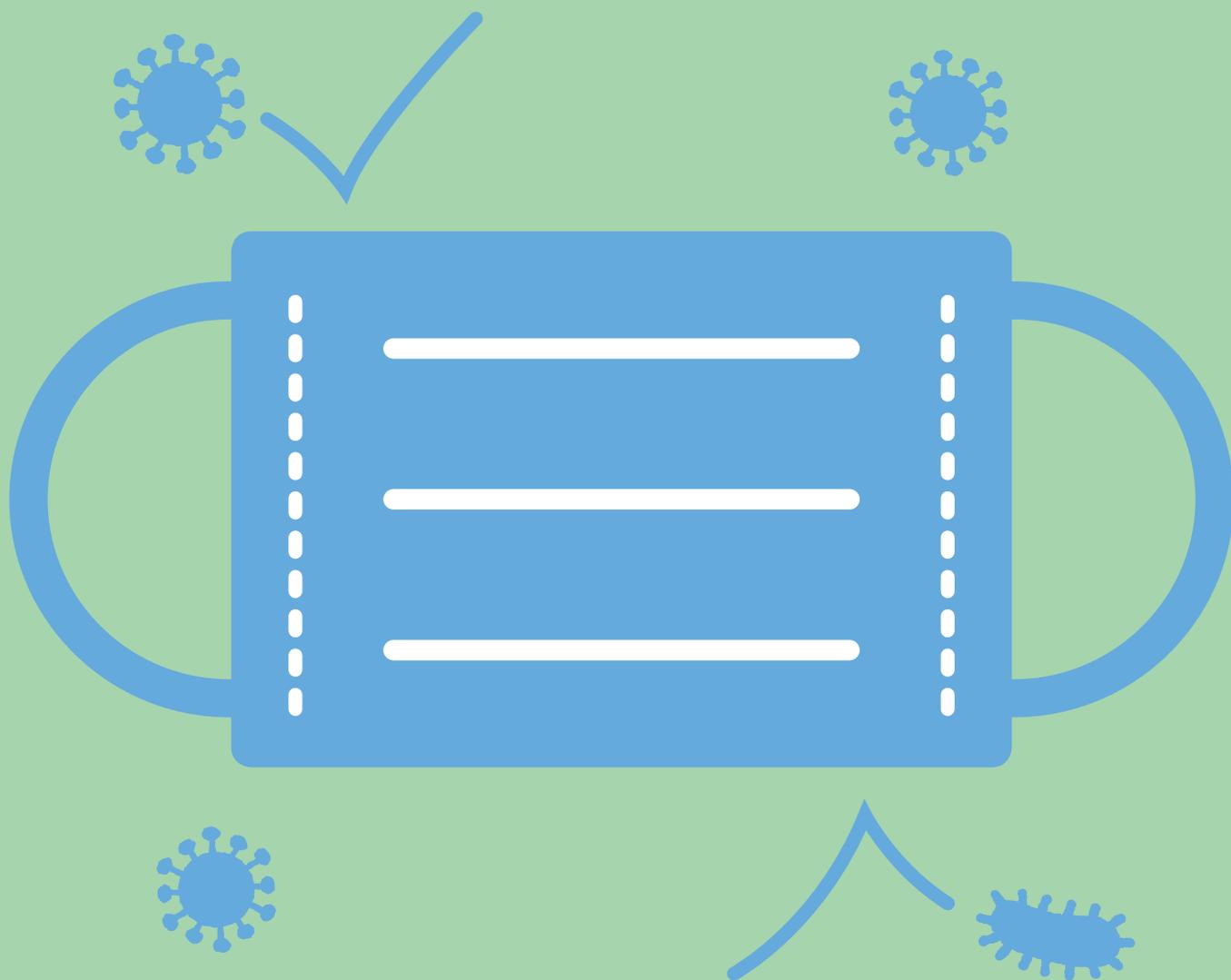


免疫機能と感染症

食生活や牛乳乳製品の役割



2020年、新型コロナウイルス感染症の流行により、
巷ではこれまで以上に「免疫力アップ」効果をうたう商品が目立っています。
しかし、免疫機能は、「免疫力」という言葉や1つの指標では表せられない、多様で複雑なシステムです。
私たちの身体に備わっている免疫機能がどのように健康を支えているのか、
感染症との関わりの歴史から、最近わかってきたことまでをご紹介します。



Contents

Part1 そもそも免疫って? 感染症との関係は? ……2

- 1) 人類と感染症との闘い
- 2) 病原体に立ち向かう免疫機能
自然免疫／獲得免疫／巧妙につくられた免疫機能

注目トピックス 新型コロナウイルス感染症を重症化させる因子は? ……7

Part2 免疫機能は腸が支えている!? ……8

- 1) 人体には細菌が棲んでいる
- 2) 免疫細胞の70%は腸にある
- 3) 腸内細菌のバランスが悪いと免疫機能がうまく働かない
- 4) 腸内細菌が支えているのは免疫機能だけではない

注目トピックス 免疫の暴走を抑える腸内細菌「クロストリジウム属菌」 ……11

Part3 笑うといい? ストレスも免疫機能に影響 ……12

- 1) 自律神経と免疫機能との関わり
- 2) ストレスの影響を受けやすいNK細胞
- 3) 笑いがNK細胞の活性を高める

Part4 免疫機能を維持・強化する生活とは ……14

- 1) 栄養状態がよいことは免疫機能を維持するための基本
- 2) ストレスとうまく付き合うための生活習慣
- 3) 運動と免疫機能に関わる研究トピックス

注目トピックス 体温は高めがよい!? 免疫機能が活発に働くには ……16

Part5 牛乳乳製品が持つ感染防御機能 ……17

- 1) 赤ちゃんを守る母乳の力
- 2) 免疫機能を支える栄養成分
- 3) 感染防御機能を高める成分
- 4) 腸内環境を整える成分
- 5) 感染症の重症化につながる基礎疾患の予防

注目トピックス リモートワーク中こそ朝食を!
身体の様々な臓器に影響する「体内時計」 ……19

Part 1

そもそも免疫って？ 感染症との関係は？

風邪やインフルエンザに新型コロナウイルス感染症…人類は常に感染症と闘ってきました。その歴史とこれまでに明らかになった免疫の仕組みを見てみましょう。

1) 人類と感染症との闘い

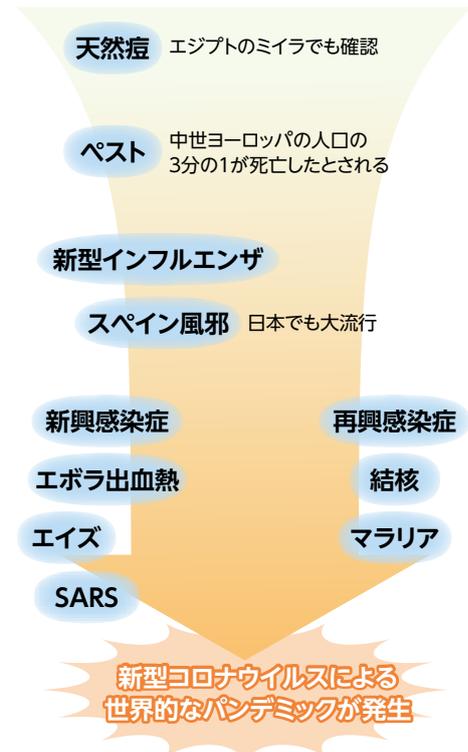
人類と感染症との闘いは人類の誕生とともに始まり、激しい戦いが繰り広げられてきました。例えば、エジプトのミイラからは痘そう（天然痘）に感染した痕が確認されています。中世ヨーロッパにおいて人口の3分の1が死亡したといわれるペスト、世界中で5億人以上が感染し、死亡者数が2,000万人とも4,000万人ともいわれる1918（大正7）年からのインフルエンザのパンデミック（スペイン風邪）（注1）など、感染症は多くの人類の命を奪ってきました。

一方、18世紀以降、ワクチンの開発や抗生物質の発見により、感染症の予防・治療方法が飛躍的に進歩しました。ワクチンによる予防効果は劇的であり、1980（昭和55）年には世界保健機関（World Health Organization：WHO）による天然痘の根絶宣言という人類にとっての金字塔が打ち立てられるなど、感染症はもはや脅威ではあり続けなかったと思われていました。

しかし、それと前後して、1976（昭和51）年にエボラ出血熱、1981（昭和56）年にエイズ（AIDS、後天性免疫不全症候群）が出現するなど、ここ30年の間に少なくとも30の感染症が新たに発見されています。これらを新興感染症といい、21世紀に入ってから、2003（平成15）年には重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome：SARS）が出現し、2012（平成24）年には、中東呼吸器症候群（Middle East Respiratory Syndrome：MERS）がサウジアラビアやアラブ首長国連邦など中東地域で広く発生しました。

さらに、高病原性鳥インフルエンザウイルスの流行なども発生しています。また、結核、マラリアなど古くからある感染症の中には、近い将来克服されると考えられていたものの再び流行する傾向が出ている感染症があります。これらを再興感染症といい、近年アメリカにおいて急速に発生地域が拡大しているウエストナイル熱をはじめとして、様々な感染症が再び脅威となりつつあります（注2）。

感染症と闘ってきた歴史



(注1) 日本でも大流行し、2,500万人が感染し、38万人が死亡したといわれる。

(注2) WHOの報告書によると、2000年には、エイズ、結核及びマラリアの3つの感染症によって世界で600万人以上が死亡したと報告されている。

このような中、今回、新興感染症として、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による世界的なパンデミックが発生しました。2020年8月31日現在、世界の感染者数は25,179,378人、死亡者数は846,099人となり、日本では感染者数67,865人、死亡者数1,279人に上っています(注3)。

2) 病原体に立ち向かう免疫機能

古来から繰り返されてきた人類と病原体との闘いに、多くの犠牲を払いながらも人類が勝利してきた背景には、人類に備わった免疫機能があったからにほかなりません。人体の免疫機能は大きく分けて、「自然免疫」と「獲得免疫」の2つのシステムから成り立っています。

自然免疫

細菌やウイルスなどの病原体を直接攻撃して排除。感染しても無症状で済む人はこの力が強い可能性。

自然免疫は、最前線を常にパトロールして細菌やウイルスなどの病原体が侵入してきたら、直接攻撃して排除します。この自然免疫を担う代表的な免疫細胞が、リンパ球の一種である**ナチュラルキラー細胞**(NK細胞)や、白血球の一種である**好中球**や**マクロファージ**、**樹状細胞**です。マクロファージ、樹状細胞や好中球は、病原体、特に細菌を直接貪食して分解します。NK細胞は、ウイルスに感染した細胞や身体の中に発生した異物である、がん細胞を傷害して排除します。

このように、自然免疫の大きな特徴は、素早く発動するということです。自然免疫が外敵と戦っている段階では特に症状が現れません。ウイルスに感染しても無症状で済んでしまう人は、この自然免疫の力が非常に強く、症状が出る前にウイルスに打ち勝った可能性があります。しかし、この自然免疫も、①加齢 ②不規則な生活 ③激しい運動 ④精神的ストレスによって、特にNK細胞の活性が落ちるといわれています。高齢者が重症化するのもこうしたことが一因かもしれません。

(注3) 新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について(令和2年8月31日版)

図1 自然免疫を担う免疫細胞



獲得免疫

自然免疫で食い止められなかった病原体に結合する抗体を作って出動・攻撃。
一度かかった病原体はすぐに抗体を作れるようになる。

自然免疫で食い止められなかった病原体は身体の中で増殖を始め、「感染」という段階に進みます。感染する臓器が肺であれば肺炎を引き起こし、肝臓であれば肝炎を引き起こします。

このような自然免疫で食い止められなかった病原体に対しては、獲得免疫が出動します。獲得免疫は、自然免疫で得られた病原体の情報をもとに、病原体に特異的に結合する抗体を作って攻撃し、病原体の動きを封じ込めて排除します。この獲得免疫を担うのがリンパ球の一種で**T細胞**や**B細胞**といわれる免疫細胞です。T細胞は、ピンポイントでウイルス感染細胞やがん細胞を攻撃したり（細胞傷害性T細胞）、他の免疫担当細胞を助ける役割（ヘルパーT細胞）を担っています。一方、B細胞は、T細胞などの助けを受けて抗体を産生します。

このように、獲得免疫の大きな特徴は、起動に時間はかかりますが、高い特異性の強力な武器である抗体を作り出して、いろいろな病気を完全に治すことができます。また、この抗体の「製造方法」は長く記憶されるため、一度かかった病原体には二度とかからない「免疫記憶」が備わることになります。

新しいウイルスに感染しても軽症で済む場合は、この自然免疫と獲得免疫の連携がスムーズに働き、抗体が速やかに作られたのかもしれませんが。また、ワクチンは、あらかじめ無害化した病原体や病原体の一部を積極的に「感染」させ抗体づくりの「訓練」を行うことで、速やかに特異的な抗体づくりを起動することで、重症化を防ぐ効果があります。この獲得免疫は、比較的加齢の影響は受けずに、極端な栄養不足に陥らない限り安定的に作動するとされています。

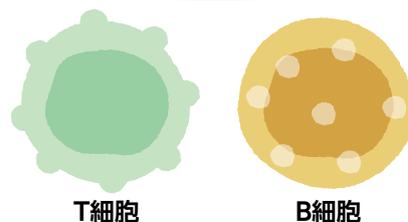
巧妙につくられた免疫機能

一度かかった感染症は二度とかからない仕組みだが、インフルエンザウイルスは毎年ワクチンが必要。

免疫機能の役割は、わかりやすく説明すると、「自分の身体に入ってきた自分以外（非自己）のものと自分（自己）のものを見分けて自分以外（非自己）のものを排除する生体防御機構」と言えます。この働きによって、私たちの身体に入ってきたウイルスや細菌が排除され、また、自己の細胞が変異して生

図2 獲得免疫の免疫細胞

遅れて出動し、情報をもとに「抗体」を作って選択的に攻撃する



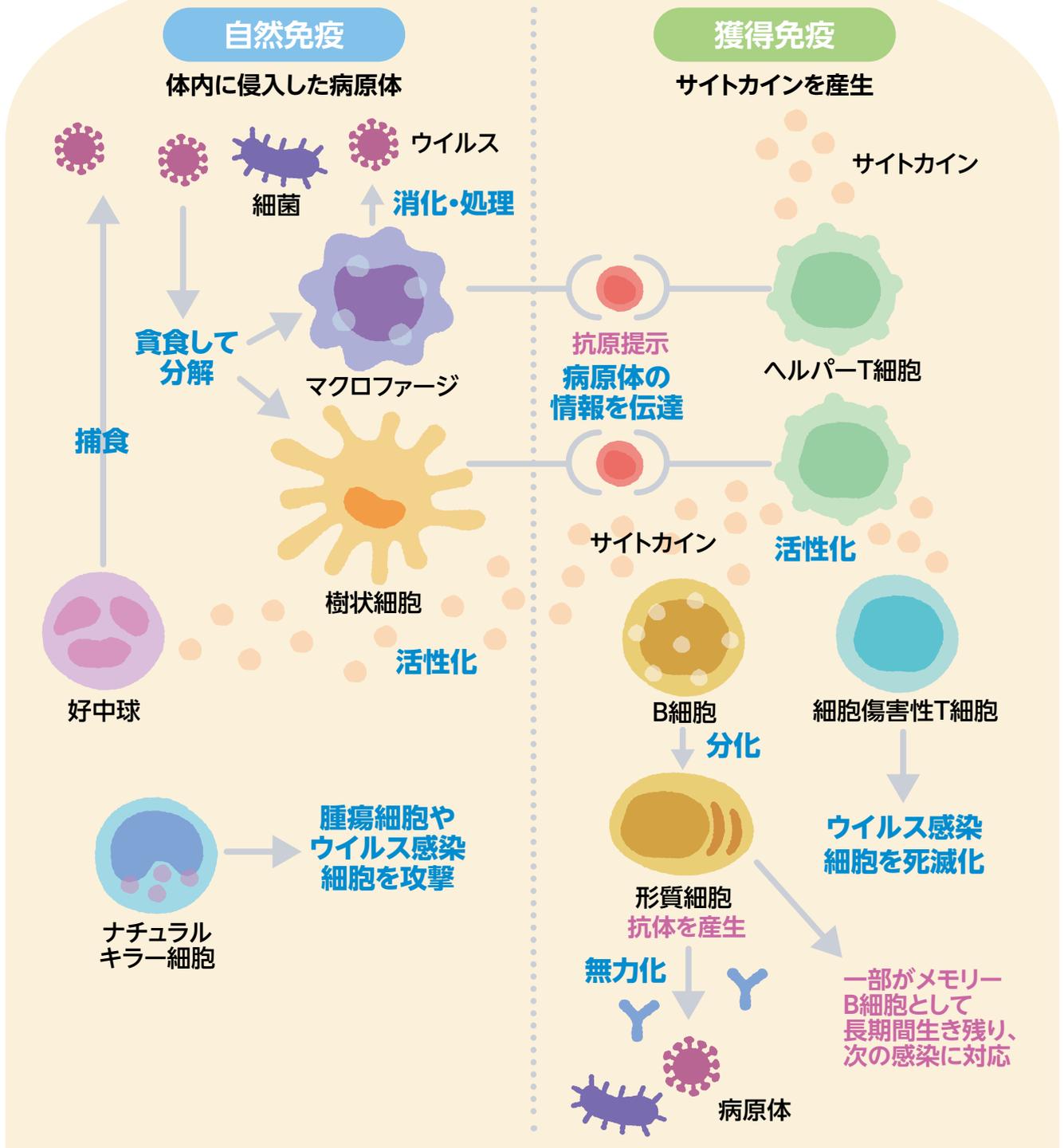
T細胞

B細胞

抗体の製造方法は長く記録される
=同じ病原体が進入してきたら
抗体を速やかに作ることができる

加齢の影響はあまり受けない

図3 2段階構えで感染に備える免疫システム



【カラー図解 免疫学の基本がわかる事典】(鈴木隆二)を参考に作成

自然免疫と獲得免疫は連携して働きます

感染症に備えるには、免疫機能の2つの大きな仕組みである自然免疫と獲得免疫がスムーズに作動する状態を作っておくことが重要です。特に自然免疫は、不規則な生活や精神的ストレスの影響を受けやすいので、こうし

た影響を極力排除する生活環境を意識することが必要です。そして、自然免疫にも獲得免疫にとっても気をつけなければならないのが「低栄養」です。低栄養になると血清アルブミン値が低下し、抗体の産生が阻害されることがわかっています。

▶食生活と免疫との関わりについては p.14 へ

じる「がん細胞」をも認識して排除します。この自分以外(非自己)のものと自分(自己)のものを見分けるために、免疫細胞には巧妙な仕組みが備わっています。

自然免疫を担うマクロファージやNK細胞には、細菌やウイルス、がん細胞に対してアバウトに反応する「受容体」が発現していて、この受容体に反応があると自然免疫が素早く作動します。また、1つの細胞に複数の種類の受容体が発現しているため、1つの細胞で複数の病原体に反応することができます。

獲得免疫を担うT細胞やB細胞は、さらに高度に発達した仕組みを持っていて、病原体(抗原)の持つタンパク質のアミノ酸1個の違いまで認識して、特異的に反応する抗体を作り出すことができます。T細胞やB細胞は、こうした精度の高い特異性を持つ抗体を作るために、その細胞1個1個に専用の受容体が発現しています。自然免疫を担う細胞と違って、細胞1個に発現する受容体は1種類と決まっています。

したがって、あらゆる病原体に対応するため、膨大な種類の受容体を持った膨大な数のT細胞やB細胞が用意されていなければなりません。しかも、自分(自己)のものに反応する受容体は除去されている必要があります。自分に反応する受容体を持つT細胞は、子どもの頃に「胸腺」という臓器の中で「教育」され排除されます。こうして、自分に反応しない受容体を持つT細胞だけが身体の中を循環することになります。自然免疫を突破した病原体に対して、マクロファージや樹状細胞から得た病原体の情報をT細胞やB細胞がその受容体を介して受け取り、病原体によりフィットした受容体を持つT細胞やB細胞だけが活性化し、抗体づくりを担当することになります。さらに、このT細胞やB細胞は病原体に遭遇したことがある「記憶細胞」として身体を循環することで、同じ病原体が侵入してきたときに素早く作動することができます。これが、一度かかった感染症は二度とかからない仕組みです。

ただ、インフルエンザウイルスに対しては、せっかく獲得した免疫反応が作動しにくいことが知られています。原因はまだ明らかになっていませんが、毎年流行するインフルエンザウイルスの型を予想し、そのインフルエンザワクチンを接種する必要があるのです。

まとめ 免疫機能が感染症から身体を守る仕組み

step1

体内に入ってきた異物を異物と認識して攻撃する

自己の細胞が変異して生じる「がん細胞」をも認識して排除

自然免疫

step2

病原体の持つわずかな違いも把握して「抗体」を作る

自己の細胞が変異して生じる「がん細胞」をも認識して排除

獲得免疫

新型コロナウイルス感染症を重症化させる因子は？

新型コロナウイルスの大流行においては、感染しても症状がない人や軽い人、そして重症化しやすい人がいることが明らかです。その違いにも免疫機能が関わっていますが、どのような人が重症化しやすいのでしょうか。

●基礎疾患

2020年4月24日発行の「The New England Journal of Medicine」によると新型コロナウイルスの感染で重症化しやすい人の特徴を次のように報告しています。

- ①高齢（65歳以上）
- ②腎臓、肺、心臓に疾患を持っている人
- ③糖尿病
- ④肥満
- ⑤免疫不全
- ⑥骨髄や臓器の移植をした人
- ⑦喫煙

いずれも免疫機能の低下をもたらす要因と相関していると考えられますが、そのほかの要因については、まだ、詳しいことはわかっていません。ただ、重症化に関して、いくつかの興味深い研究結果が報告されています。

ウイルスが生物に感染する場合、ウイルスの入り口となる「受容体」がターゲットの細胞上に発現していることが必須です。新型コロナウイルスの場合は、ACE2（Angiotensin Converting Enzyme 2）という分子を入り口となる受容体として利用し感染します。したがって、この入り口（ACE2）を数多く発現している臓器（肺、心臓、腎臓、腸、血管内皮^{※1}）は、新型コロナウイルスが侵入しやすく、障害を受けやすいと考えられます。

高血圧や糖尿病は、血管に炎症が起きている場合があり、こうした血管に新型コロナウイルスが感染し、炎症を増悪させることも考

えられます。英国の大学の調べによると、集中治療室に運ばれた重症化患者の73%は男性で、その73.4%が肥満だったと伝えられています^{※2}。肥満は糖尿病、高血圧、心疾患などの病気を併発しやすいことがわかっていますので、重症化の要因になっている可能性が考えられます。

また、喫煙によって、肺のACE2の発現が上昇するという研究もあり、喫煙と重症化の関係が示唆されています^{※3}。

●ヒト白血球抗原（HLA）の型

また、最近注目されているのが、ヒト白血球抗原（HLA）です。HLAは、白血球をはじめとする細胞の血液型を表す分子で、赤血球を除く、全身のほぼすべての細胞に発現し、自己と非自己を識別し、臓器移植の時には適合判定に使われます。HLAは、複数の抗原の組み合わせから構成される上、それぞれの抗原に数十種類のパターン（アリル）があるため、血液型とは違い、数万通りの組み合わせ（型）があります。

今回の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）では、HLAを介した免疫反応の結果、一部の感染者において、本来自己を守るために働くはずの免疫機構が暴走し、「サイトカインストーム」のような非常に強い免疫反応が起きて重症化すると推定されています。感染が重症化するかどうかに、HLA型が関わっている可能性を指摘する研究者も少なくなく、世界では、HLA遺伝子を解析し、HLA型と重症化の関係を調べる研究が活発化しています。

※1 The Lancet Vol 395, 1417-1418, MAY 02, 2020

※2 Science and Technology, 2020, April 10

※3 European Respiratory Journal doi: 10.1183/13993003.00688-2020

Part 2

免疫機能は腸が支えている!?

私たちの身体に存在する免疫細胞の70%は腸にあります。

腸は、身体に必要な栄養素は吸収し、異物、特に身体に害を及ぼす病原体の侵入は防ぐという高度な免疫機能を担っているのです。

腸内環境のバランスが免疫機能に与える影響をご紹介します。

1) 人体には細菌が棲んでいる

人体には膨大な数の細菌が棲み着いており、共生関係を築いています。例えば、口腔内には100億個、皮膚には1兆個、特に、腸には1000種類、100兆個もの細菌が棲み着いているといわれています。

人は約37兆個の細胞からできていますが、人体にはその数倍もの数の細菌が存在し、複雑な生態系を構築しています。もちろん、生まれたての赤ちゃんは無菌状態ですが、外界に生まれ出た瞬間から急速に膨大な細菌との共生が始まります。こうした共生細菌とともに人は進化してきたため、共生細菌は人にとって危険なものではなく、基本的な生理機能を助けてくれる、極めて重要な存在になっており、私たちの健康に有用な役割を果たしていることが近年の研究で次々と明らかになっています。

残念なことに、人間生活の変化（衛生環境の変化や抗生物質の使用）によって有益な共生細菌が消えてしまい、その結果、**自己免疫疾患**や**肥満**、アレルギーなどが増えているといわれています^{※4}。

2) 免疫細胞の70%は腸にある

腸は全長9m（小腸は7m）、中には絨毛と言われるヒダが密集しているため、表面積はテニスコート一面にも及びます。この腸で食べ物の消化と栄養素の吸収が行われますが、同時に食べ物と一緒に入ってきた細菌や腸にもともと棲み着いている細菌の侵入を防ぐという大切な役割を果たさなければなりません。

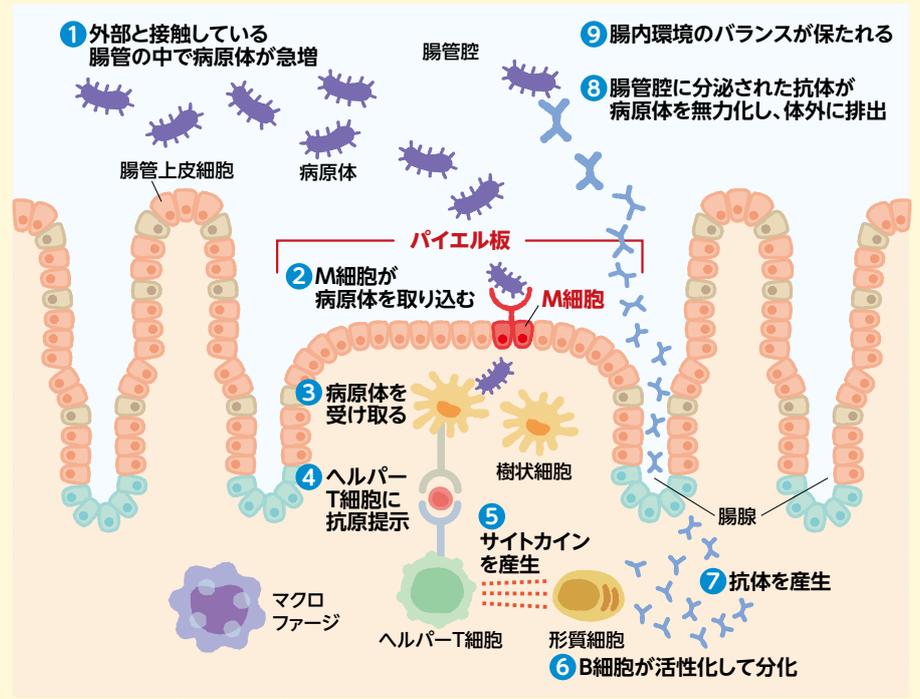
この役割を担うのが免疫機能であり、私たちの身体に存在する免疫細胞の70%が腸に集中している理由でもあります。腸には身体に必要な栄養素を吸収し、異物、特に身体に害を及ぼす病原体の侵入は防ぐという高度な免疫機能が備わって

※4 EMBO Reports, Vol.7, No.10, 956-960, 2006, Nature, Vol.464, 59-65, 2010

おり、腸内環境のバランスが保たれています。

具体的には、腸粘膜の一部である「パイエル板」と呼ばれるリンパ組織には、病原体を取り込む「M細胞」があり、病原体を直接粘膜の中に取り込み、その直下にいる樹状細胞が貪食して分解します。樹状細胞は分解した病原体の情報をヘルパーT細胞に提示します。すると、ヘルパーT細胞はサイトカインを産生してB細胞を活性化させ、抗体産生を誘導します。作られた抗体は腸管内に放出され、病原体に取り付いて無力化し排出されます。ただし、食物などに含まれるたんぱく質も生体にとっては異物になりますが、身体にとって有用なものには免疫機能が反応しないようにする「経口免疫寛容」という仕組みが備わっています。

図4 免疫が腸内環境のバランスを維持する仕組み



【カラー図解 免疫学の基本がわかる事典】(鈴木隆二)を参考に作成

3) 腸内細菌のバランスが悪いと免疫機能がうまく働かない

腸内環境を決めるのは、腸内細菌のバランスです。腸内環境が悪いと、免疫機能がうまく働かず、細菌やウイルスが体内に入ってきたときに、防ぐことができません。腸内細菌には、消化吸収の補助や免疫刺激などの健康維持を導く善玉菌、有害物質を作り出す悪玉菌、どちらでもない日和見菌の3種類があります。

代表的な善玉菌は、乳酸菌やビフィズス菌で、ビタミン、アミノ酸などを生成し、消化吸収を助けて腸の働きを整え、便秘や下痢を防ぎます。また、悪玉菌の活動を抑えて、悪玉菌が生み出した有害物質を中和して病気を防ぎます。

一方、悪玉菌には大腸菌、ウェルシュ菌、ブドウ球菌などがあります。悪玉菌は、たんぱく質を腐敗させて有害物質を発生させ、炎症を起こしたり、発がん物質を作ったりします。日和見菌は、周囲の影響を受けて働く、文字通り「日和見」の

腸内に3種類の菌が棲んでいる



健康維持を導く
善玉菌

代表的な菌
乳酸菌 ビフィズス菌

有害物質を作り出す

悪玉菌

代表的な菌
大腸菌 ウェルシュ菌
ブドウ球菌



どちらでもない
日和見菌

代表的な菌
バクテロイデス菌 連鎖球菌

バランスが悪いと免疫機能がうまく働かず細菌やウイルスが入ってきたときに防ぎきれない

腸内細菌です。善玉菌が多いときは善玉菌の味方をするか、おとなしくしていますが、悪玉菌が多くなると悪玉菌の味方をします。日和見菌には、バクテロイデス菌や連鎖球菌などがありますが、バクテロイデス菌は腸内の腐敗を進め、発がん物質を作るといった悪い面がある半面、ビタミンや短鎖脂肪酸といった有用な物質を合成し、病原菌感染を防ぐなど有用な働きをすることがわかっています。

腸内細菌のバランスは善玉菌2：日和見菌7：悪玉菌1が理想的だといわれています。このバランスは、食事やストレス、体調などによって変化します。そして、特に、加齢とともに悪玉菌の割合が増えていき、善玉菌のビフィズス菌がどんどん少なくなります。すると、腸内環境が悪化し、免疫機能の低下を招きます。したがって、高齢になればなるほど、腸内を健康に保つことが重要になります。

4) 腸内細菌が支えているのは免疫機能だけではない

腸内細菌は免疫機能以外にも様々な生体機能に影響を及ぼしていることが、近年の研究で明らかになってきました。例えば、腸内細菌が脳の発達や行動にまで関係していることが、明らかになっています。スウェーデンのカロリンスカ研究所のグループは、普通の腸内細菌を持つマウスと腸内細菌を持たない無菌マウスでその成長過程を比較しました。すると、腸内細菌を持たないマウスは成長後、より攻撃的になり、危険を伴う行動を示すことがわかりました。すなわち、腸内細菌が初期の脳の発達に影響を及ぼし、警戒心を持たない行動をとるようになったと結論づけています^{※5}。

さらに、ワシントン大学の J. Gordon らは、肥満者と非肥満者の腸内細菌を比較し、肥満者ではファーミキューテス門に属する腸内細菌が多く、バクテロイデテス門に属する腸内細菌が少ないという腸内細菌叢の偏りがみられることを発見しました^{※6}。肥満者における腸内細菌の特徴に関しては、その後、異なった報告がなされており、現在まで肥満の原因となる腸内細菌の同定には至っていませんが、腸内細菌が宿主のエネルギー代謝に何らかの影響を及ぼしていることが示唆されています。

また、腸内細菌の中でポリサッカライド A (PSA) という物質を産生するフラジリス菌がいると炎症を抑える「制御性 T 細胞」が活性化され、炎症性腸疾患の発症を抑えることも明らかになっています^{※7}。

※5 PNAS February 15, 2011, vol.108, no.7, 3047-3052

※6 Nature 444, 1022-1027, 2006

※7 Nature 453, 620 - 625, 2008.

免疫の暴走を抑える腸内細菌「クロストリジウム属菌」

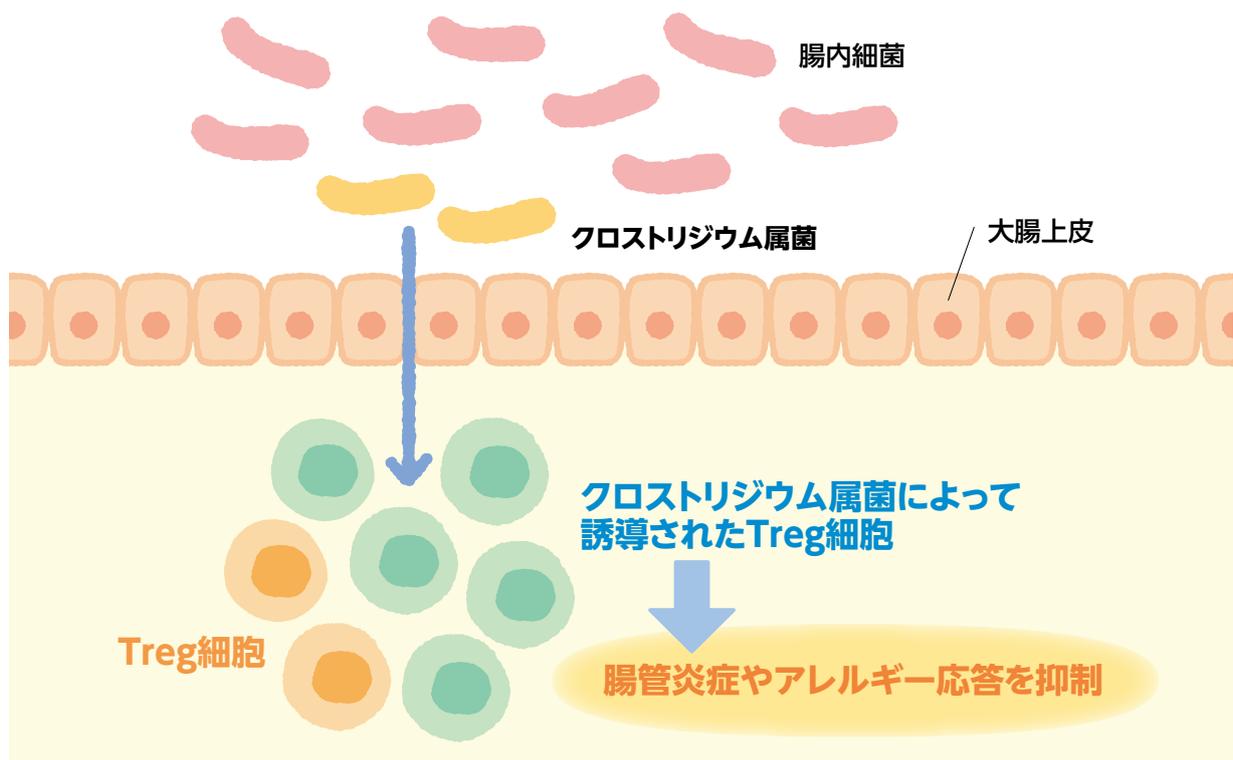
免疫機能には、病原体を攻撃するシステムに加えて、攻撃を抑制するシステムが備わっています。その役割を担う免疫細胞が、免疫研究の世界的権威、大阪大学の坂口志文特任教授が発見した「制御性T (Treg) 細胞」です。

これまで免疫細胞と言えば、外敵を攻撃するのが役割と思われていましたが、この制御性T細胞は、その逆で、むしろ仲間の免疫細胞の過剰な攻撃を抑える役割を持つことが突き止められました。免疫細胞の中には、「攻撃役」だけでなく、いわば「ブレーキ役」も存在していたのです。近年、本来攻撃する必要のないものまで攻撃してしまうという免疫システムの異常が、現代人の間に急増しています。それが、様々な「アレルギー」や、免疫細胞が自分の細胞を攻撃してしまう「自己免疫疾患」と呼ばれる病気です。これらの病気の患者さんの便を調べると、ある特定の種類の

腸内細菌が少なくなっていることが突き止められました。それが「クロストリジウム属菌」という腸内細菌の仲間です。

その後の研究で、制御性T細胞が、腸内細菌の一種であるクロストリジウム属菌の働きによって、私たちの腸で作り出されていることが、最新研究で明らかになってきました。クロストリジウム属菌は、私たちの腸内の「食物繊維」をエサとして食べ、「酪酸」と呼ばれる物質を盛んに放出し、腸の壁を通して、その内側にいる免疫細胞に受け取られると、制御性T細胞へと変身するのです^{※8}。もし腸内でクロストリジウム属菌が出す酪酸が少なくなると、制御性T細胞も適正に生み出されなくなると考えられます。

このように、様々な腸内細菌が疾患と関係している可能性があり、腸内環境と免疫機能の研究は、これからも目が離せません。



※8 Science 21 Jan 2011, Vol. 331, Issue 6015, 337-341

Part 3

笑うといい？ ストレスは免疫機能に影響

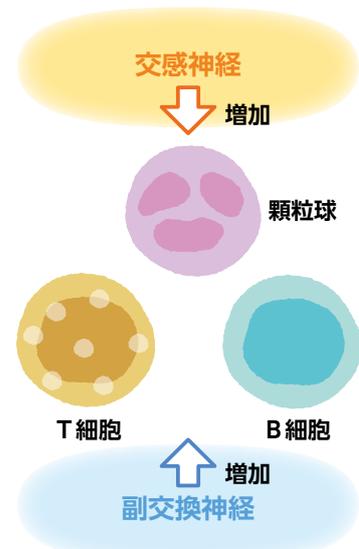
人体の臓器が正常に機能し生命を維持できるのは、自律神経が休みなく働きコントロールしているからです。ストレスが過度にかかると、この自律神経のバランスが崩れます。そして免疫機能はこの自律神経と密接に関係しています。

1) 自律神経と免疫機能との関わり

私たちの身体には交感神経と副交感神経があり、2つの神経系がバランスをとることで自律神経として全身の機能を整えています。こうした自律神経と免疫機能が密接に関係していることが明らかになっています。人は、日中などの活動時、交感神経が優位になると白血球の中の主に自然免疫を担う顆粒球(好中球)が増えます。一方、夕方から夜にかけては、副交感神経が優位になり、主に獲得免疫を担うリンパ球(T細胞、B細胞)が増えます。

ストレスを受けると、不安や緊張で交感神経が優位な状態が続くことになり、過剰な顆粒球が活性酸素を発生してリンパ球の働きを抑制し、免疫機能は総合的に低下することになります。

図5 自律神経と免疫機能



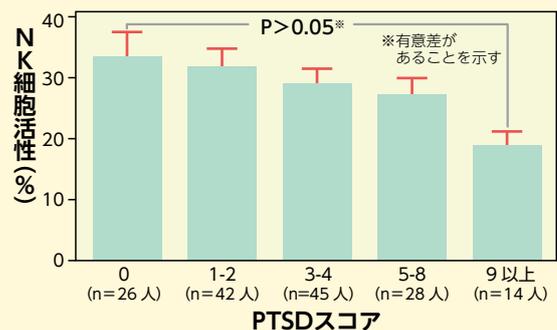
ストレスが続くと交感神経が優位な状態が続く、免疫機能を支えるバランスが崩れる

2) ストレスの影響を受けやすいNK細胞

一方で、ストレスの影響を特に受けやすいのは、自然免疫で重要な役割を担っているリンパ球の一種であるNK(ナチュラルキラー)細胞です。NK細胞の活性(NK活性)を強力に低下させる因子が精神的ストレスです。PTSD(心的外傷後ストレス障害)の程度が高い人と低い人のNK活性を調べると、その程度の高い人ほどNK活性が低いことが明らかになっています(図6)。

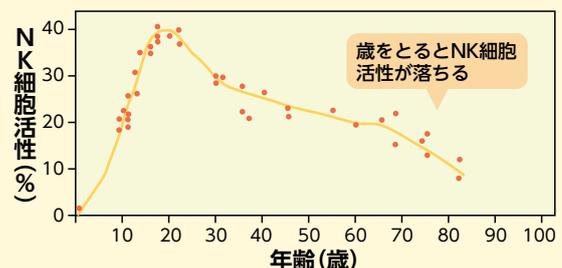
また、NK活性は加齢によっても影響を受けます。NK細胞の活性は20歳がピークで、その後加齢に伴って落ちていくという報告があります(図7)。NK細胞は、ウイルスに感染した細胞を傷害して排除するという機能に加えて、体内に発生したがん細胞を見つけ出して傷害し破壊するという重要な役割も果たしています。私たちの身体の中では、毎日、約1兆

図6 心的外傷後ストレス障害(PTSD)スコアとNK細胞活性



出典: Ader R, Felten D.L, Cohen N, Ed., Psychoneuroimmunology. (Academic Press, San Diego, ed.2, 1991)

図7 加齢とNK細胞活性



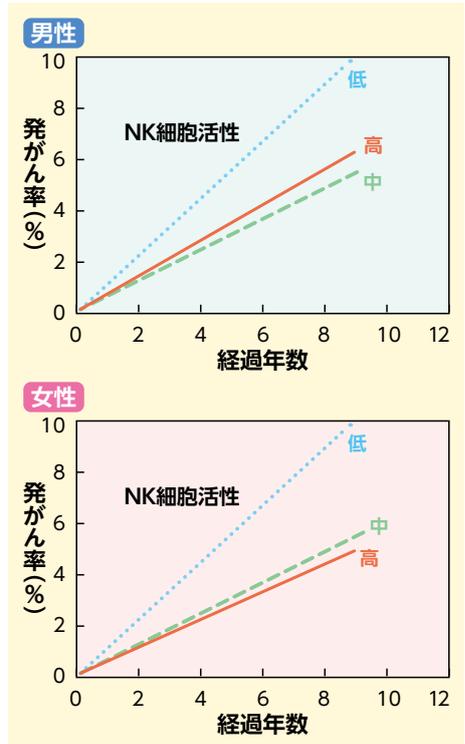
出典: 多田富雄・奥村康:「老化と免疫」(『現代化学』1984年)

個の新しい細胞ができますが、そのうち、約3000～5000個が失敗作の細胞（異形細胞）であるといわれています。この細胞がいわゆる「がん細胞」になります。この毎日発生する5000個近い数のがん細胞を、NK細胞が体内をパトロールして見つけ出し、破壊してくれているので、私たちはがんにならないのです。しかし、強いストレスを受けたり、高齢になるとNK細胞の活性が低下し、NK細胞のパトロール網をすり抜けたがん細胞が増殖してがんを発症することになります。埼玉県立がんセンターの研究で40歳以上の3625人のNK活性を測定し、その後11年間のがんの発症の追跡調査を実施しました。男女共にNK活性が低いグループは、高・中のグループに比べてがんの罹患率が高く、調査終了時には男性で約1.4倍、女性で約1.7倍がんにかかりやすい結果が示されました（図8）。NK活性を上げることは、がんのリスク低減に効果があるのではないかと考えられます。

3) 笑いがNK細胞の活性を高める

それでは、こうしたストレスによる免疫機能の低下を抑えるにはどうしたらいいのでしょうか。NK細胞の活性はストレスによって簡単に下がりますが、逆に、日常生活の中で簡単に上げることができます。最も簡単な方法は、「笑う」ことです。ある実験では、漫才や落語を楽しんで、その前後の血液を採取して、NK細胞の活性を調べたところ、20代～60代までの18人のうち14人のNK細胞の活性が上昇したとのことです^{※9}。海外の研究でも、「笑う」という反応の程度とNK細胞の活性の変化が相関しているという報告があります（図9）。笑うことで、NK細胞の活性がなぜ上がるのかについては、まだ解明されていませんが、リラックスした結果、副交感神経の働きが優位になることで、リンパ球が活性化されているのかもしれない。

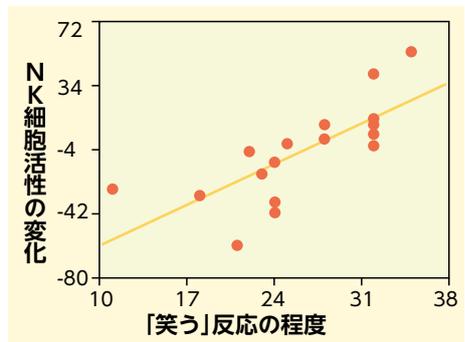
図8 がん発症リスクとNK細胞活性



出典：Imai. Et al. Lancet. 356, 1795-1799, 2000

※9 伊丹仁朗ほか：「笑いと免疫能」『心身医学』34（7）、565-571,1994

図9 笑いとNK細胞活性の相関



出典：Altern Ther HealthMed 2003; 9: 38-43

Part 4

免疫機能を維持・強化する生活とは

これまでに見てきたように、免疫機能はとても複雑で精巧な仕組みを持っているので、免疫機能を維持・強化する特効薬や特定の栄養成分はありません。感染症に備えるためには、日頃からしっかり栄養をとり、ストレスとうまく付き合い、身体づくりをしておくことが大切です。

1) 栄養状態がよいことは 免疫機能を維持するための基本

免疫機能の2つのシステムのうち、自然免疫は、加齢やストレス、不規則な生活によって大きな影響を受け、すぐに低下してしまいます。一方、もう1つのシステムである獲得免疫は比較的安定したシステムですが、この2つのシステムがともに大きな影響を受けるのが「低栄養」です。特に高齢者の場合、低栄養に陥りがちで、筋肉量、筋力の低下からロコモティブシンドロームを引き起こし、引きこもりがちになり、いわゆる「フレイル」（身体的、精神的、社会的虚弱）

になることで、やがて寝たきり状態になってしまいます。

こうした状況では、免疫機能も低下し、感染症になった場合、重症化のリスクが高くなります。まずは、十分なエネルギーを摂取することが重要です。次に栄養バランスが偏ることのないように配慮します。免疫機能を高めるといわれている次のような食材を取り入れるのもいいでしょう。結果的に低栄養を防ぐ、栄養バランスのよい食事にもつながります。



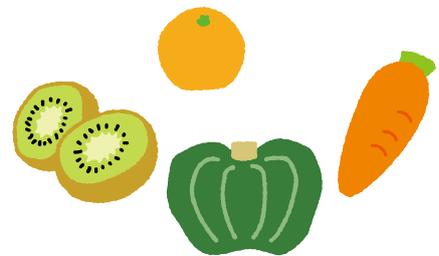
肉、魚、卵、大豆製品、 乳製品(たんぱく質)

たんぱく質は、免疫細胞を含むすべての細胞や免疫物質の材料となります。免疫の働きを維持する働きがあります



緑茶、ココア、 赤ワイン(ポリフェノール)

抗酸化物質であるポリフェノールは、活性酸素に結びつき身体から取り除く他、白血球の働きを高めます。



キウイフルーツ、かんきつ類、かぼちゃ、 にんじん(β-カロテン・ビタミンC)

緑黄色野菜に含まれるβ-カロテンは、細菌やウイルスを殺すマクロファージを増やし、リンパ球の機能を高めます。ストレスによる免疫機能低下に対抗するアドレナリンの合成にビタミンCは不可欠です。



きのこ類(β-グルカン)

β-グルカンは免疫機能を担うマクロファージを刺激します。



ヨーグルト、漬物、味噌、 醤油(乳酸菌)

腸内環境を整えることで抗体が作られ、免疫機能を支えます。善玉菌であるビフィズス菌や乳酸菌は、悪玉菌のウェルシュ菌や大腸菌を抑えてくれます。



野菜、いも、豆、果物(食物繊維)

腸内の有害物質を排出して、腸内をきれいにし、善玉菌が増えます。

2) ストレスとうまく付き合うための生活習慣

自然免疫の要であるNK細胞の活性は、ストレスによって低下することを述べてきました。ただ、生きていくうえで、ストレスをゼロにすることはできません。場合によっては、適度なストレスは健康にとってプラスに働くこともあります。ストレスは生きている証拠と気楽に考えて、うまく付き合っていくことが重要です。免疫学の第一人者である順天堂大学の奥村康特任教授は、健康長寿のために、NK細胞の活性を高く維持する生活習慣として、次の7つを挙げています。

NK細胞の活性を高く維持する生活習慣



出典：「[まじめ]は寿命を縮める「不良」長寿のすすめ」(宝島社新書)

3) 運動と免疫機能に関わる研究トピックス

適度な運動は免疫機能を高め、感染症やがんの予防に有効とされる一方で、激しい運動やトレーニングは免疫機能を弱め、炎症やアレルギーを助長するとされています。特に、NK細胞は運動の影響を受けやすく、短時間・高強度の運動で、血中のNK細胞数は運動直後に約6倍に増加し、運動終了後は運動前の約半分に低下すると報告されています^{*10}。

また、マラソンやトライアスロンなどの過酷な持久性運動では、競技終了後2週間以内に50～70%の選手が風邪をひき、そのリスクは通常の2～6倍になると報告されています^{*11}。一方、適度な運動の継続は、エネルギー消費を高め、栄養摂取過剰による肥満や糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の予防・治療に有効であることは明らかです。

免疫機能についても、適度な運動習慣によって、上気道感染症(いわゆる風邪)の発症頻度は半減すると報告されており^{*12}、さらに、NK細胞活性、リンパ球増殖能、マクロファージ機能などに対する有効性が報告されています^{*13}。

*10 J Appl Physiol 2002; 92: 2390-2395

*11 体力科学 2003; 52(Suppl): 65-72

*12 Sports Med 1991; 11: 183-201

*13 Med Sci Sports Exerc 2000; 32: S369-S376

注目トピックス

体温は高めがよい!? 免疫機能が活発に働くには

感染症を発症すると、ほとんどの場合「発熱」という症状が現れます。これは、獲得免疫のシステムが発動している証拠で、言い換えれば、免疫が本気で外敵と戦っていることを示しています。免疫細胞の働きが弱まるのは体温が35度台、活発化するのは37度台とされています。発熱によって獲得免疫が活発に働いている状態の中で、解熱剤で強制的に熱を下げることは、免疫細胞の働きを弱めることになり、かえって、治癒を遅らせることになりかねません。高熱で危険な場合を除いて、できるだけ解熱剤を使わずに、身体を物理的に冷やすことで対処することが重要です。普段の生活においても、体温を高めを保つこ

とは、全身の代謝を高め、免疫細胞の働きを維持するために必要です。体温を上げるには、筋肉を鍛え維持することです。筋肉は基礎代謝の70%を占め、身体が生み出す熱の30～40%を作り出しています。適度な運動と栄養、特にたんぱく質を多めにとることで筋肉は維持されます。体温を積極的に高める方法として入浴があります。40度のぬるめのお湯に15分程度つかることで、副交感神経が優位になって末梢組織の免疫機能が高まります。また、しょうが、にんにく、こしょう、とうがらしなどは、末梢血管を広げて体温を上げる効果や、胃腸を刺激して深部体温を上げる効果があります。

Part 5

牛乳乳製品が持つ感染防御機能

最後に、牛乳乳製品と免疫との関係を俯瞰してみましょう。

牛乳乳製品に含まれる成分のほか、

それらが体内で分解されて生じる成分も免疫機能の維持に役立っています。

1) 赤ちゃんを守る母乳の力

哺乳類の母乳は、免疫機能が未熟な赤ちゃんを病原体から守るため、様々な仕組みを備えています。成長に必要な栄養素をバランスよく含み、免疫機能の発達に必要な栄養素も豊富に含んでいます。病原体に直接作用して、免疫機能の未熟な赤ちゃんを守る成分も含まれています。それが免疫グロブリン(Ig) やラクトフェリンなどの成分で、細菌やウイルスの侵入を防ぎ、新生児を感染から守る働きがあります。

牛の初乳にも免疫グロブリン(Ig) が多く含まれていて、これを生まれたばかりの子牛に飲ませることで、ウイルス性の下痢症を防ぐことが知られています。また、ラクトフェリンとその分解物(ラクトフェリシン)には、サルモネラ菌や病原性大腸菌の増殖を抑える作用があることも確認されています。さらに、ラクトフェリンは、新型コロナウイルスのACE2という受容体(p.7 参照)を介する細胞内への感染を阻害する作用があることが最新の研究で明らかになっています^{*14}。リゾチームは細菌の細胞膜を分解して破壊し、ラクトペルオキシダーゼは細菌の増殖を防ぐ作用があることが知られています。

これらの効果は、特に初乳を赤ちゃんが直接、母乳として飲むことで発揮されます。残念ながら、牛の初乳はそのまま牛乳乳製品にすることはできません。また、衛生管理のために殺菌や加工によって、その成分の働きが変化します。

2) 免疫機能を支える栄養成分

牛乳乳製品に含まれる栄養成分の中でも、アミノ酸バランスに優れた乳たんぱく質は、免疫細胞を含むすべての細胞や免疫物質をつくる材料となります。カルシウムは、細胞内の情報伝達機能において重要な働きを担っており、免疫機能の正常な働きに欠かせない栄養素です。牛乳乳製品に含まれる栄養素の中でも、カルシウムは極めて含有量が高く、しかも、その吸収を高める仕組みも牛乳に備わっています。

赤ちゃん牛を守る 牛の初乳の成分



免疫グロブリン(Ig)

ラクトフェリンとその分解物
(ラクトフェリシン)

リゾチーム

ラクトペルオキシダーゼ

*14 Lang J et al. PLoS ONE 6(8): e23710

牛乳乳製品に含まれる 免疫機能を支える成分



乳たんぱく質

カルシウム

ビタミンA

ビタミンD

ビタミンB₂

ビタミンB₁₂

パントテン酸

また、ビタミンAは、成長促進や生殖、免疫機能の維持、皮膚や上皮組織の粘膜を正常に保つ効果があるため、病原体などが体内に入るのを防ぎます。牛乳にも比較的多く含まれますが、脂溶性ビタミンであるため、バターやチーズなどに多く含まれます。ビタミンDはインフルエンザや、乳幼児の感染が多いRSウイルスなど、ウイルスの感染予防、さらに感染した際の重症化を防ぐ効果もあると言われています。その他、免疫機能の維持に大切なビタミンとして、水溶性ビタミンである、ビタミンB₂、ビタミンB₁₂、パントテン酸なども牛乳には比較的多く含まれています。

3) 感染防御機能を高める成分

牛乳のたんぱく質成分であるカゼインが消化されて生じるカゼインホスホペプチド(CPP)は、カルシウムの吸収性を高める効果がありますが、さらには腸管の免疫系にも作用することがわかっています。CPPは、免疫細胞に直接作用して、抗体産生を高めるサイトカインであるIL-5やIL-6の産生を増強し、特に腸管での病原体の侵入を抑える免疫グロブリンA(IgA)の産生を高めることが明らかになっています^{※15}。また、牛乳中に含まれるラクトフェリンの消化によって生じるラクトフェリシンは、幅広く病原菌に直接作用し、腸管での侵入を阻止することも明らかになっています^{※16}。

4) 腸内環境を整える成分

腸内環境、特に腸内細菌のバランスを良好に保つことが、免疫機能を維持するのに重要であることはお伝えしてきました(p.8参照)。牛乳に含まれる乳糖(ラクトース)は、腸内の善玉菌のエサとなり、乳酸や酢酸に変換され、腸の蠕動運動を高めて便秘を防ぎ、便を柔らかくする働きがあります。さらに、悪玉菌が生産するアンモニアやアミンなどの腐敗物質や発がん物質の発生を抑えます。また、牛乳に含まれるたんぱく質のκ-カゼインの分解物であるカゼイノグリコペプチド(CGP)には、ビフィズス菌を増殖させる作用もあります。

牛乳乳製品の中でも、特にヨーグルトなどの発酵乳は、牛乳の栄養成分をそのままに、乳酸菌による発酵というプロセスを経ることで、その吸収性がアップするばかりでなく、乳酸などの発酵代謝産物や乳酸菌が腸内環境に働きかけ、免疫機能の維持、向上に寄与します。

牛乳コップ一杯(200 mL)を飲んだ時のビタミン充足率(%)

ビタミン A	12.0
ビタミン D	7.1
ビタミン E	4.0
ビタミン K	2.7
ビタミン B ₁	7.3
ビタミン B ₂	25.0
ビタミン B ₁₂	25.0
パントテン酸	22.8

成人女性(18~29才)の食事摂取基準に対する割合
 「日本食品標準成分表2015年版(七訂)」(文部科学省)、「日本人の食事摂取基準(2020年版)」(厚生労働省)より作成

牛乳乳製品由来の感染防御機能を高める成分



カゼインホスホペプチド(CPP)

ラクトフェリシン

※15 Biosci Biotechnol Biochem 2003; 67: 729-735
 ※16 Mol Immunol 2003; 40: 395-405

牛乳乳製品に含まれるあるいは由来の腸内環境を整える成分



乳糖

カゼイノグリコペプチド(CGP)

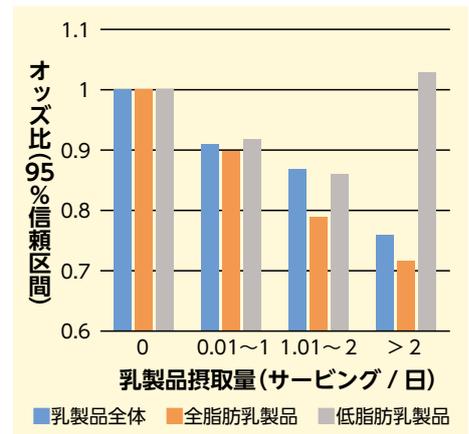
乳酸菌

乳酸などの発酵代謝産物

5) 感染症の重症化につながる基礎疾患の予防

新型コロナウイルス感染症の重症化につながる基礎疾患として、肥満が主な原因である高血圧や糖尿病、高脂血症などのいわゆる生活習慣病（メタボリックシンドローム）が挙げられています。牛乳乳製品の摂取は、こうしたメタボリックシンドロームの発症リスクを低下させることが明らかになっています（図10）。日頃から、牛乳乳製品を積極的に取り入れた食生活を習慣化することで肥満を原因とする生活習慣病を予防し、基礎疾患をなくすことで感染症の重症化に備えることが重要です。

図10 乳製品摂取量別のメタボリックシンドローム有病率



BMJ Open Diab Res Care 2020;8:e000826. を参考に作成

注目トピックス

リモートワーク中こそ朝食を! 身体の様々な臓器に影響する「体内時計」

人間には1日周期でリズムを刻む「体内時計」が備わっており、意識しなくても昼間は活動状態に、夜間は休息状態に切り替わります。体内時計の中心は脳に存在しますが、実は身体のあらゆる臓器にも体内時計があり、脳からの指令でリズムを刻んでいます。免疫機能とも密接に関係していて、日中などの活動時、交感神経が優位になると白血球の中の主に自然免疫を担う顆粒球が増えます。

一方、夕方から夜にかけては、副交感神経が優位になり、主に獲得免疫を担うリンパ球が増えます。家に引きこもりがちになると、この「体内時計」が乱れ、身体に変調をきたします。免疫機能も大きな影響を受けます。

「体内時計」は朝の光によってリセットされますが、食事によってもリセットできることがわかってきました。生活リズムを整え、健康を維持する大切な習慣として、「朝ごはん」を見直してみましょう。

朝は「何を食べるか」より「とにかく食べる」ことが肝心です。食欲がない時はとりあえず、おかゆや小さなおにぎりだけでも食べてエネルギーを補給しましょう。また、時間があれば食事の前に軽く散歩するなど工夫してみましょ。パンにチーズをのせる、コーンフレークに牛乳をかける、バナナとヨーグルトを和えるなど、乳製品を組み合わせることもおすすめです。もちろん早寝早起きも大切です。

なにはともあれ、朝ごはんを「食べる」ことが大切。牛乳や乳製品を組み合わせれば、不足しがちな栄養素も手軽に補給できます。



シリアル + 牛乳



パンにチーズ



ヨーグルト + バナナ



監修
日本獣医生命科学大学
応用生命科学部 食品科学科教授

戸塚 護 先生

1988年東京大学農学部農芸化学科卒業、1990年同大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程を修了した後、東京大学農学部助手、同客員准教授、准教授を経て、2017年より現職。2009年から2年間文部科学省・学術調査官を兼任。学位：博士（農学）。専門は「食品機能学・食品免疫学」。食品の生理調節機能に関する研究、特に食品と免疫応答、食品と腸管機能の関係について研究を行っている。日本農芸化学会(代議員)、日本食品免疫学会(幹事)、日本動物細胞工学会(評議員・幹事)、腸内細菌学会(評議員)、日本免疫学会、日本栄養・食糧学会、Society for Mucosal Immunologyに所属。(一社)Jミルク牛乳乳製品健康科学会議委員、(一社)日本乳業協会理事。2010年Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry (BBB)論文賞、2015年日本食品免疫学会賞受賞。



●本件に関するお問い合わせ先

一般社団法人 Jミルク

コミュニケーショングループ

TEL 03-5577-7492 FAX 03-5577-3236

URL <https://www.j-milk.jp/>

E-mail info@j-milk.jp

2020年度 生乳需要基盤確保事業 独立行政法人農畜産業振興機構 後援

※本文中におけるデータ、コンテンツにつきまして、メディアに転載される際には、転載許可をご確認いただく必要がございます。

※本資料は日本のメディアの方々に向けた情報提供資料です。本資料に記載されております画像や有識者紹介につきましては、承諾が必要なものとございますので、WEB、広告などに無断転載されることのないよう、お願い申し上げます。