

第249回 東京六稜倶楽部 2023.9.20

粘膜を守って健康長寿を目指す

「一部、新しい生活様式で迎える初めての冬に備える免疫力強化法」オンラインセミナー 資料を使用

東京大学 定量生命科学研究所

免疫・感染制御研究分野

新藏礼子@92期

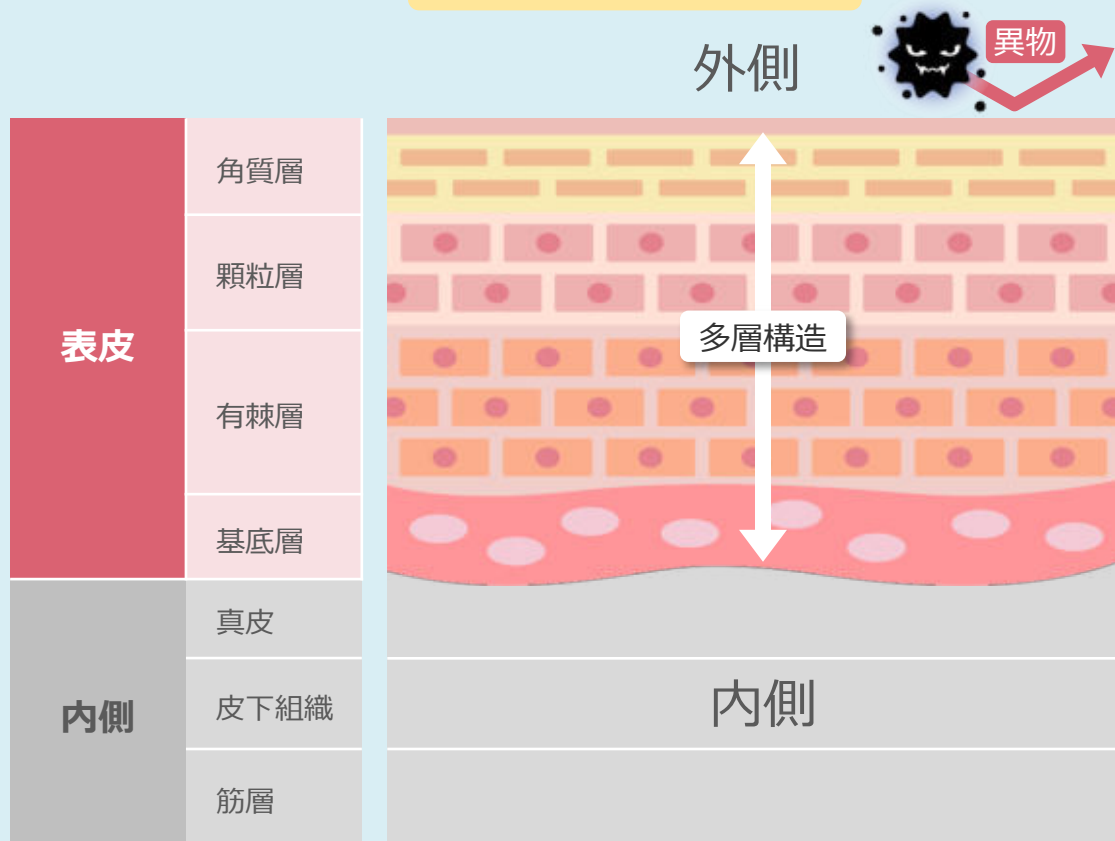
冬を迎えるにあたって大事にしたい

粘膜の免疫

なぜ粘膜の免疫が重要か？ | カラダの内と外を分ける皮膚と腸管・呼吸器（粘膜）の構造

皮膚：多層構造

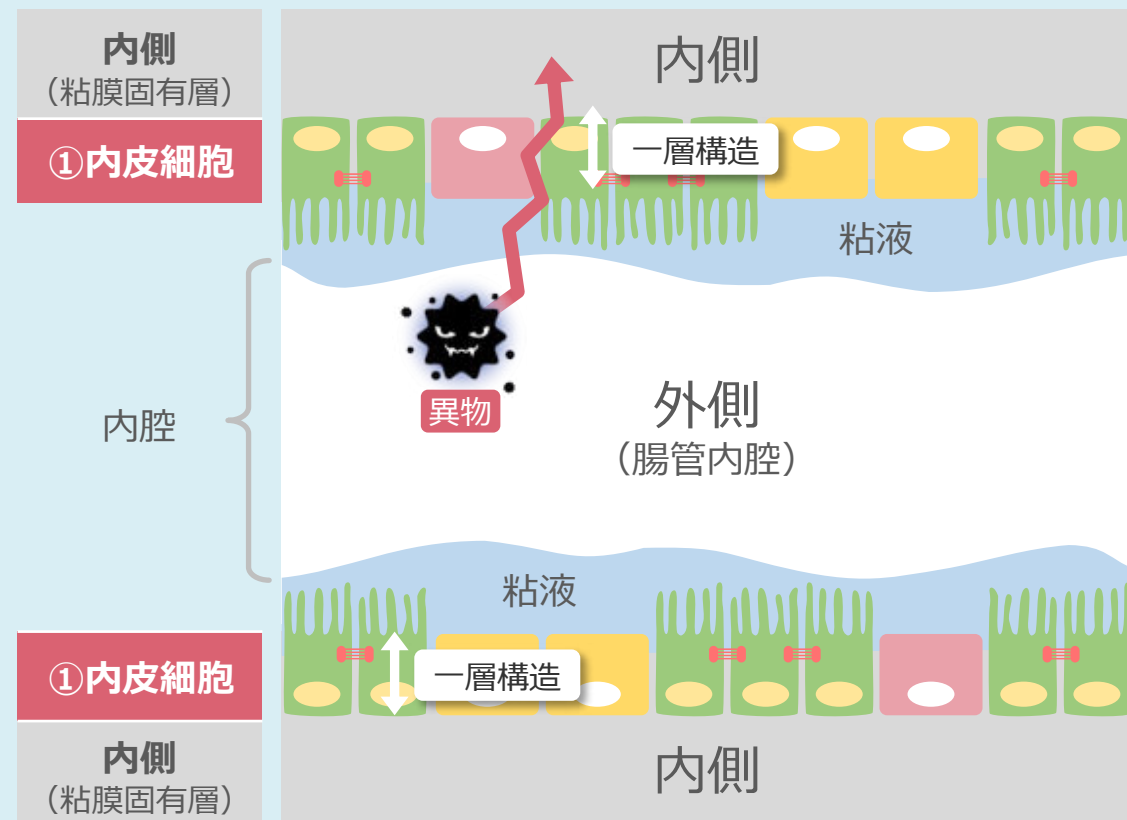
皮膚は多層構造で物理的なバリアとしてはたらく
(外から異物が侵入しづらい)



※肌断面 (イメージ)

腸管・呼吸器（粘膜）：1層構造

腸管の内と外を隔てるものは1層の内皮細胞のみ
(皮膚と比べると外から異物が侵入しやすい)



※腸管断面 (イメージ)

免疫の二重の備え | 自然免疫と獲得免疫

自然免疫（前衛隊）



自然免疫のイメージ

どんな相手に対しても手持ちのヤリを持って駆け付ける前衛隊的存在

- 生まれながらに持つ防衛機構
※好中球、マクロファージなど
- 前衛隊として、異物を素早く感知し素早く処理
- 獲得免疫と連携する

獲得免疫（後衛隊）



獲得免疫のイメージ

相手に応じた武器をオーダーメイドで準備するデザイナー兼後衛隊的存在

- 生まれてから発達する防衛機構
※B細胞、T細胞、抗体など
- 後衛隊として自然免疫からの情報を基に、カラダを守る
- 抗原に対して特異的に攻撃をする
- 初めての敵の場合、抗体の準備に時間がかかる

自然免疫と獲得免疫の原理的な違い | 自然免疫は早いけど、弱い

抗原が少ない場合

<抗原：少ない>



<自然免疫>



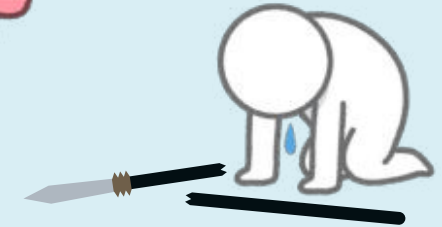
- 自然免疫が素早く対処、防衛
- 強力な力を持つ
獲得免疫（後衛隊）へ連絡
- 第2波に備えることができる

抗原が多い場合

<抗原：多い>



<自然免疫>



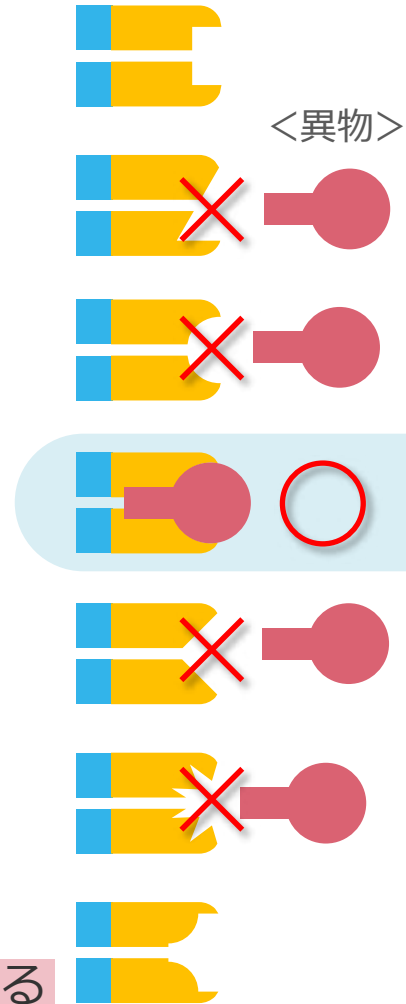
- 自然免疫だけでは対処しきれない
- 獲得免疫（後衛隊）へ
連絡するも形勢は不利な状態に
- 抑えきれなければ症状が悪化

自然免疫と獲得免疫の原理的な違い | 獲得免疫は遅いけど、強い

Bリンパ球が作るたんぱく

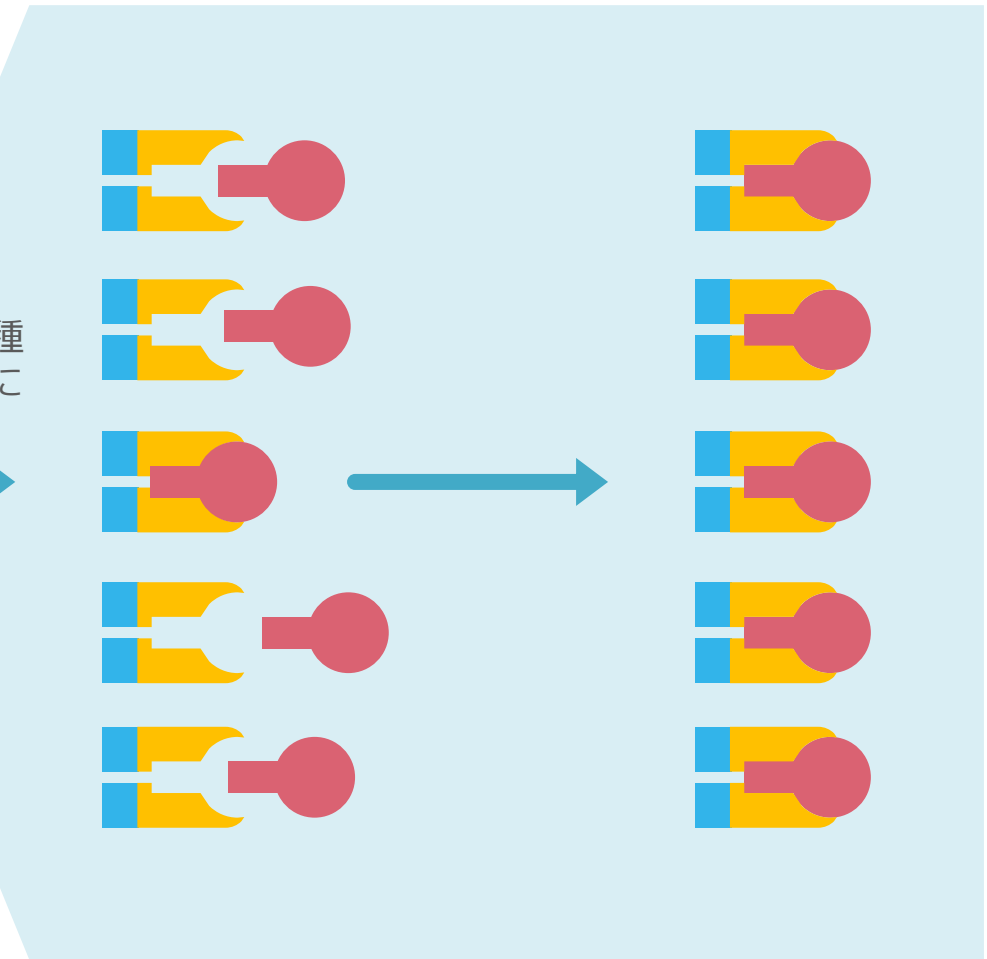


特異的結合

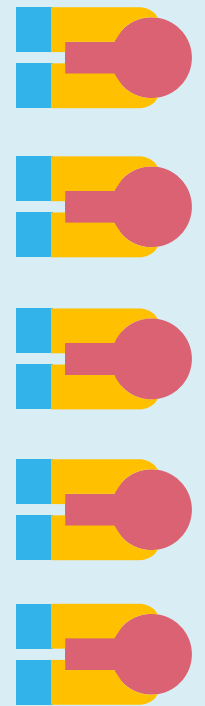


1つの分子が1種類
の異物分子に
特異的に反応

特異的反応分子
の増幅



異物の排除



同じく、抗原を特異的に攻撃する
T細胞も獲得免疫の重要な役者

ワクチン（筋注）の効果

血中の抗原特異的抗体と抗原特異的T細胞を増やす

粘膜の抗原特異的抗体はあまり増えない

つまり、一度からだに侵入した敵を攻撃することはできるが、侵入を防ぐことはできない

だから、、、、

粘膜からの外敵の侵入を防ぐために、まず私たちができること

今年は新型コロナウイルスと季節性インフルエンザの2つのリスクに備える初めての冬

侵入する敵の量を減らすことが大切



マスクをしよう



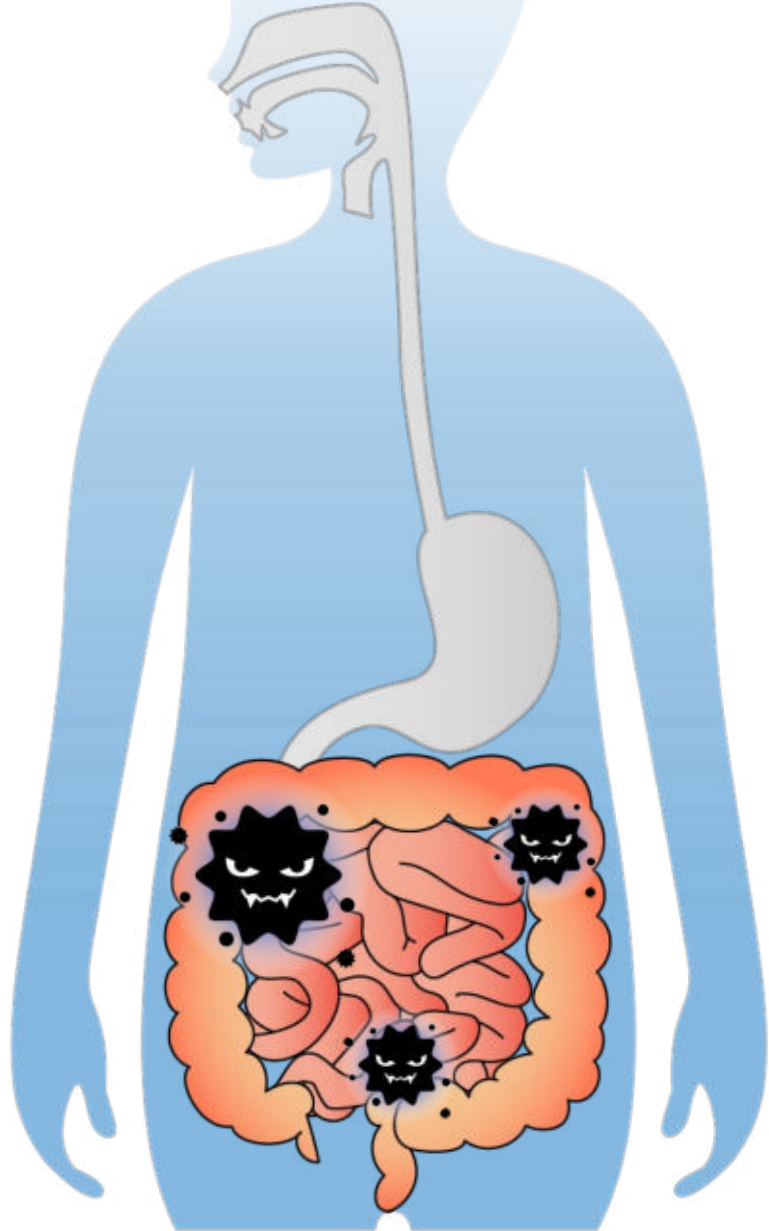
手を洗おう



※水で

うがいをしよう

「腸」に免疫細胞の7割が集中している理由



- 腸（小腸～大腸）の長さは約7～9m
- 表面積はテニスコート
約1.5面分（=400m²）
※皮膚の200倍！
- 外敵（異物）が侵入しやすい

そこで、生体防御の最前線として
「粘膜免疫」を発達させてきた

粘膜免疫で重要な役割を果たす

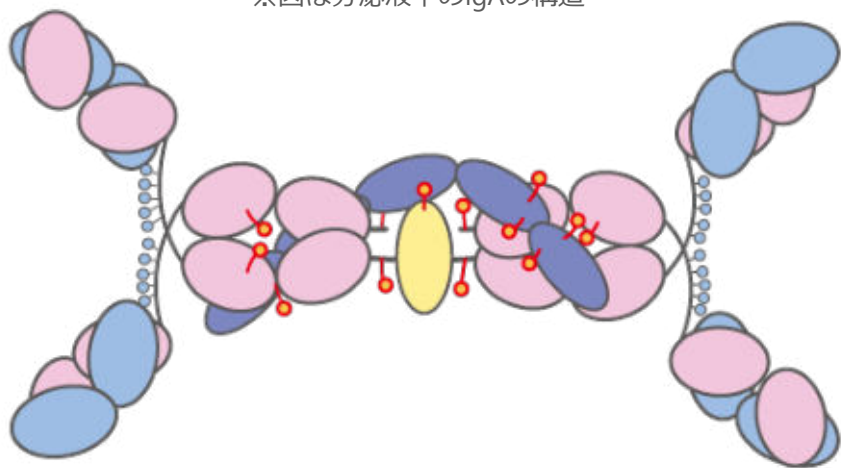
“IgA”

免疫グロブリンA

IgA（免疫グロブリンA）とは？

IgA

※図は分泌液中のIgAの構造



Woof JM & Russell MW : Mucosal Immunol, 4 : 590-597, 2011.より引用

- IgAは最も多く産生される“抗体”
- 全身の粘膜で作用し、毒素などの異物を排除する
- 抗原特異性が広く、さまざまな異物に対応できる
- 常在菌に含まれる悪玉菌を排除する **NEW**
※善玉菌は排除しない

多量体抗体であるIgM抗体やIgA抗体のウイルスに対する効果

多量体抗体であるIgM抗体やIgA抗体のコロナウイルスに対する結合力や中和活性はIgG抗体よりかなり優れている。

Nature 595:718, 2021

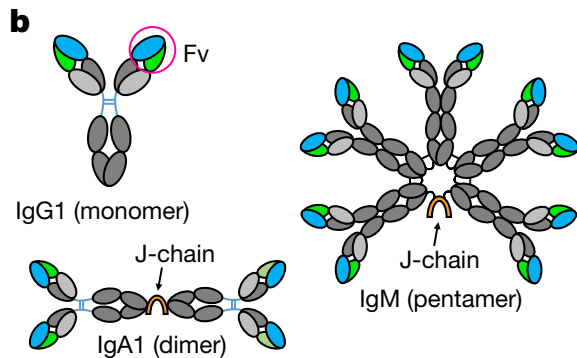
Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants

Zhiqiang Ku^{1,10}, Xuping Xie^{2,10}, Paul R. Hinton^{3,10}, Xinli Liu^{4,10}, Xiaohua Ye¹, Antonio E. Muruato^{5,6}, Dean C. Ng³, Sujit Biswas⁴, Jing Zou², Yang Liu², Deepal Pandya³, Vineet D. Menachery⁶, Sachi Rahman³, Yu-An Cao³, Hui Deng¹, Wei Xiong¹, Kevin B. Carlin³, Junquan Liu¹, Hang Su¹, Elizabeth J. Haanes³, Bruce A. Keyt³, Ningyan Zhang¹, Stephen F. Carroll³, Pei-Yong Shi^{2,5,7,8,9} & Zhiqiang An¹

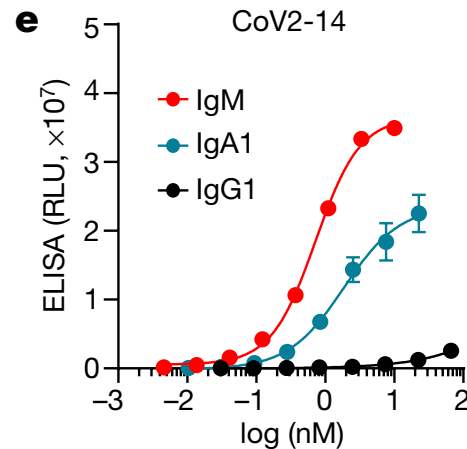
University of Texas

IgAとIgMは
粘膜面に分泌される
(IgA >> IgM)

構造の比較

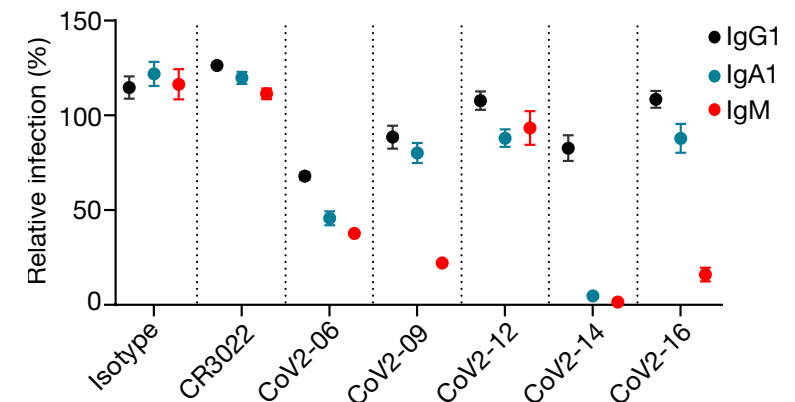


コロナスパイクたんぱくへの結合力の比較



数種の異なる株に対する感染抑制

縦軸の値が低い = 感染防御力が強い



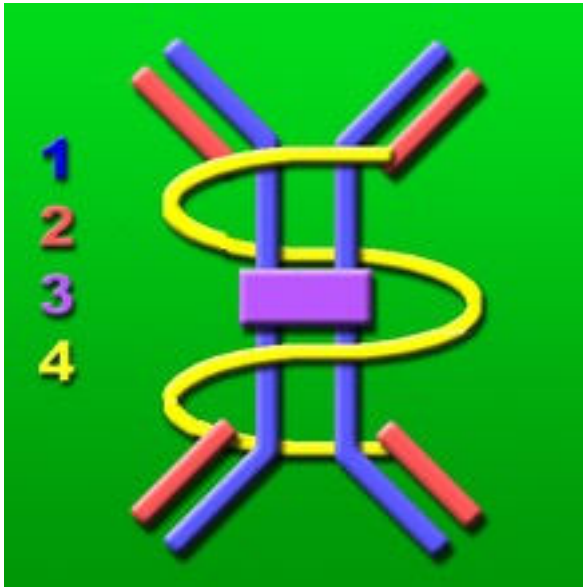
生まれてすぐは腸でIgA抗体はうまく作れず、母乳を飲んでお母さんのIgAをもらう

生まれたばかりの赤ちゃんの腸は無菌状態である。
免疫も未熟で、IgA抗体もほとんどない。

動物は母親の便をなめたり、母親に接することで腸内細菌を受け取る。と、同時にお乳を飲むことで母親のIgA抗体を腸に受け入れ、腸管粘膜のバリアを作り、感染を防ぐ。

IgA抗体はその特異性で細菌叢をコントロールしていると言われている。

腸管やお乳のIgA抗体



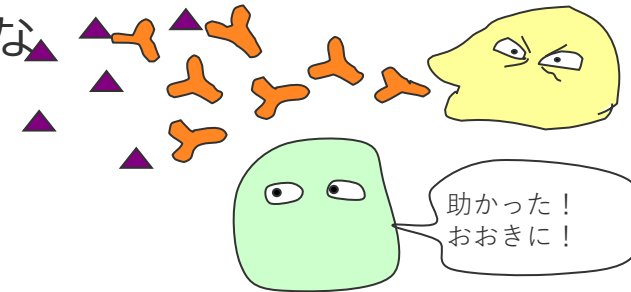
初乳には栄養もIgAも豊富



抗体のはたらき 正しく相手を見極め、しっかり結合することが重要

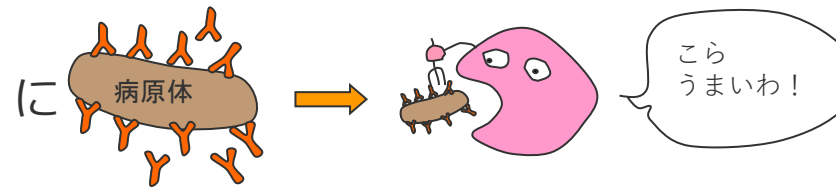
(1) 毒素の中和・ウイルスの感染阻害

ウイルスや毒素分子の機能的な部分に結合して無力化する



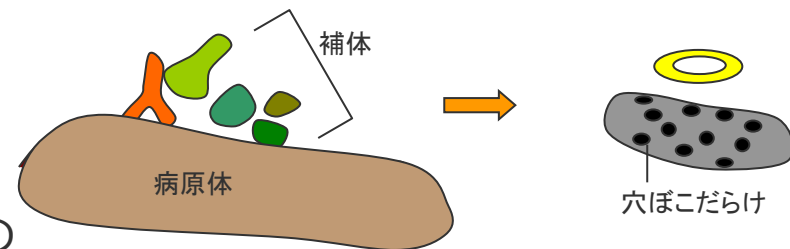
(2) オプソニン化

抗体が抗原に結合するとFc受容体（貪食細胞に発現）に結合できるようになる

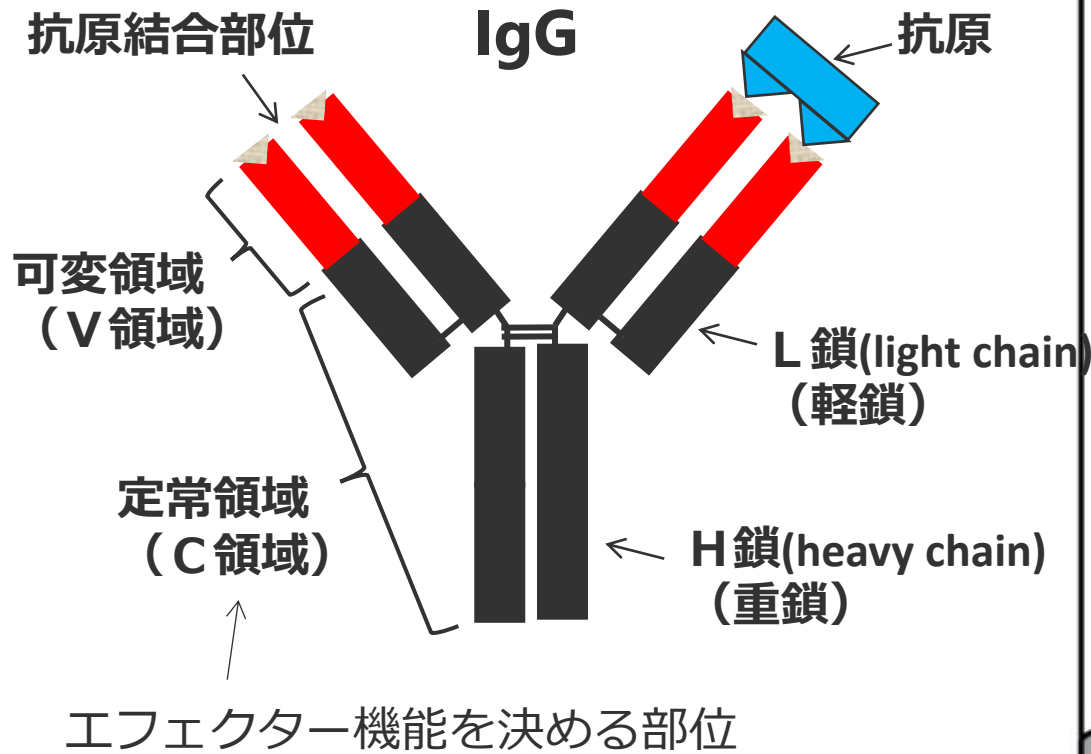


(3) 補体活性化

補体活性化古典経路の初めのステップ(C1)を活性化する



抗体分子（分泌型）の構造 (B細胞膜上ではB細胞受容体B cell receptor)



抗体はB細胞が最終分化した形質細胞が分泌する。

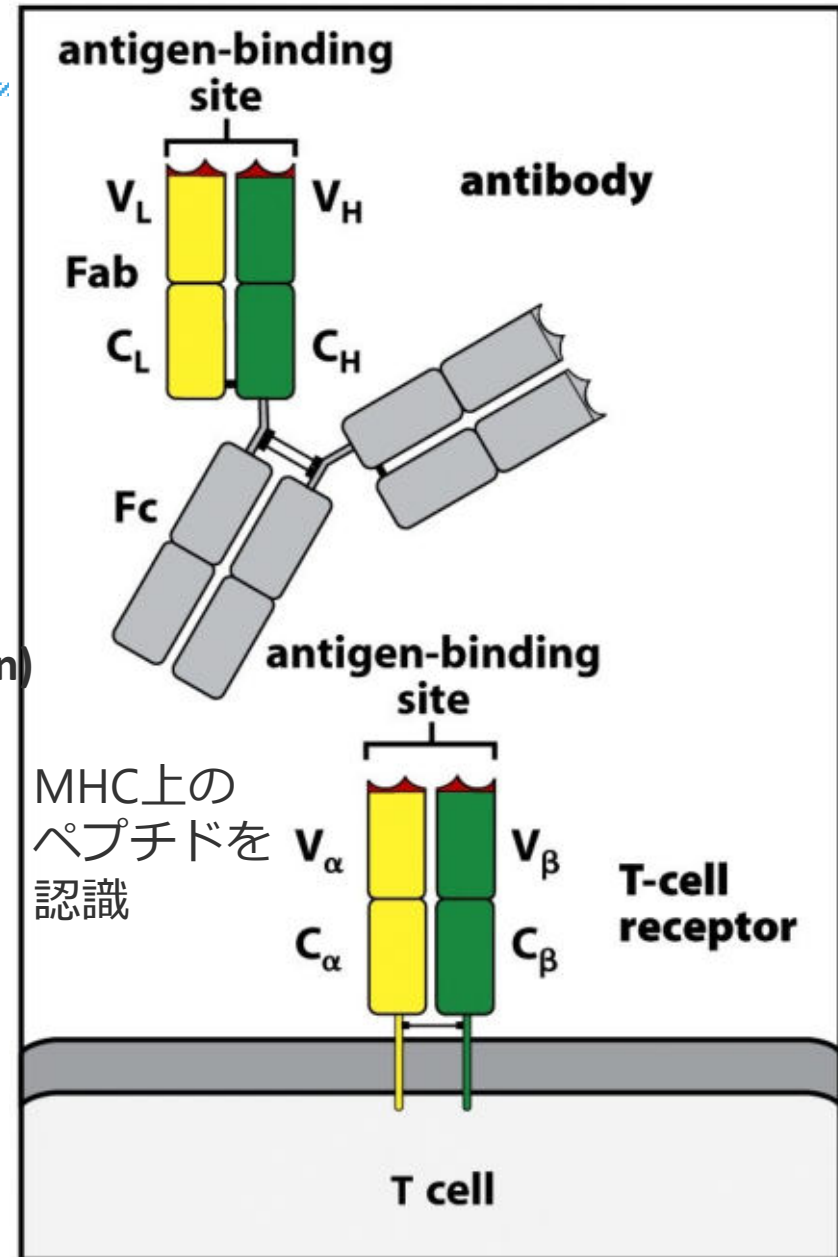
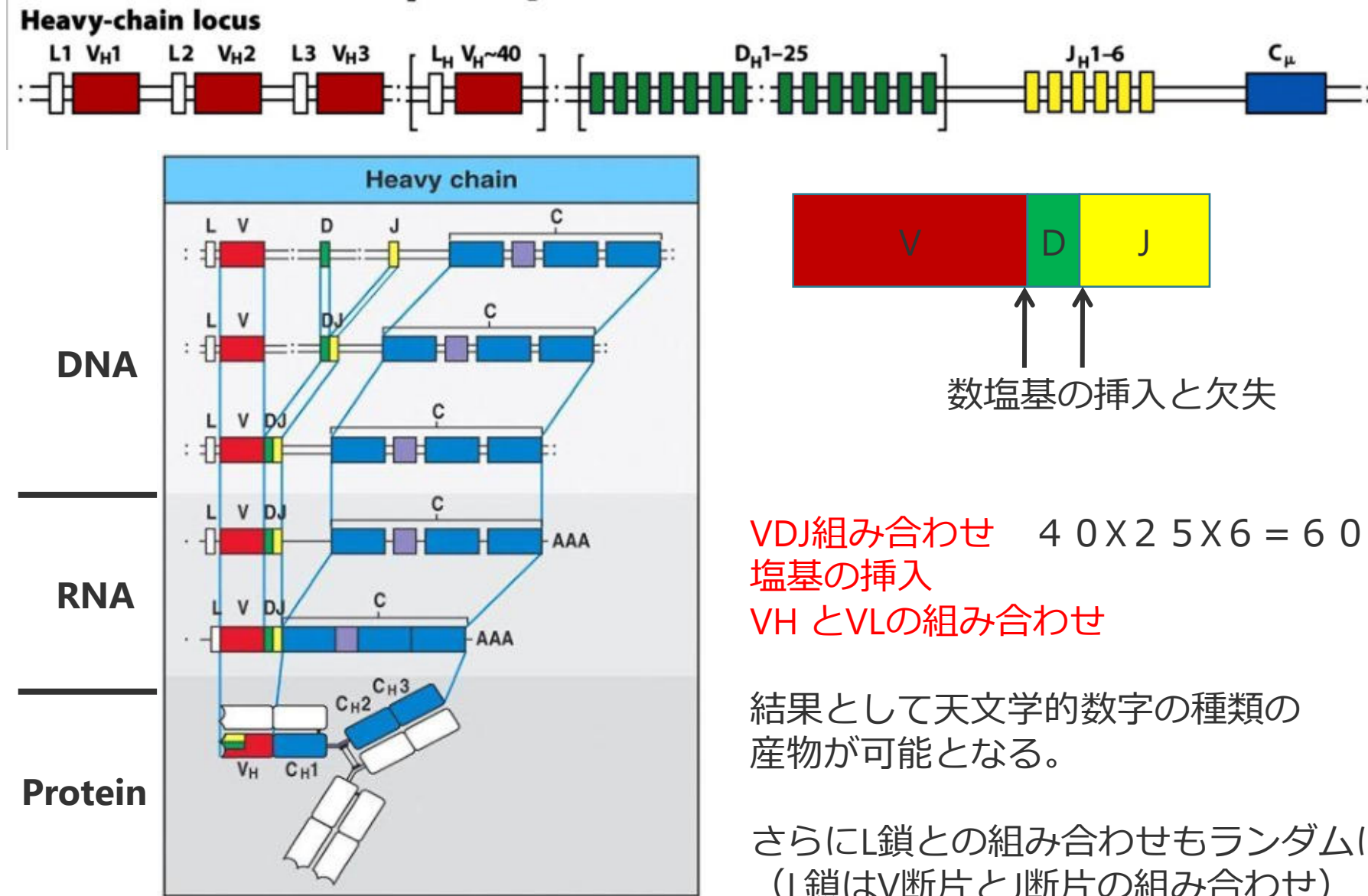


Figure 3-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

B細胞レセプターH鎖遺伝子の組み合わせ

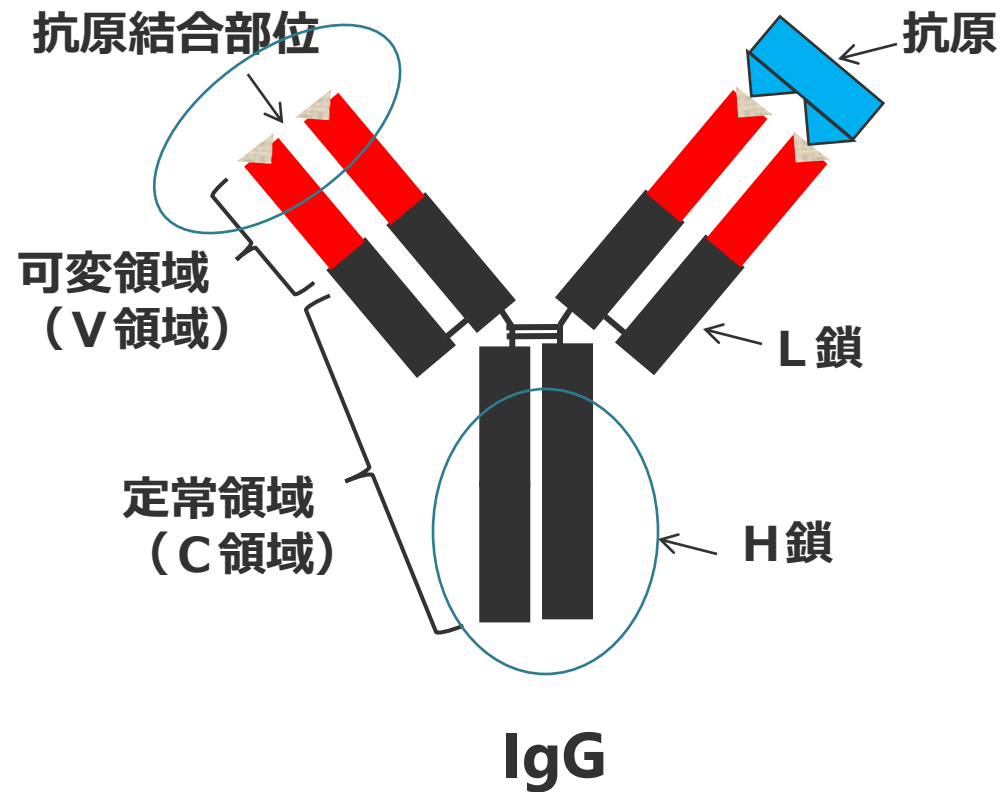


強い抗体は抗体遺伝子に突然変異が入ることによって生まれる

抗原結合部位の形 = 構造が変わると
抗原により強く結合できる。

免疫学的記憶とは？

一度出会った抗原により強く結合できる抗体を作り出すこと。つまり
抗原結合部位の形が変わる。



定常領域の形 = 構造が変わると
結合した抗原を破壊する力が変わる。

ワクチンの原理 = 抗体遺伝子に刻まれた免疫学的記憶

免疫反応を誘導するには自然免疫を起動する必要あり

体細胞突然変異

(somatic hypermutation)

抗原に対する結合力上昇

クラススイッチ

(class switch recombination)

抗原特異性を保持しながら

機能の異なる抗体ができる

IgMからIgG,IgE,IgA

両方ともB細胞が抗原刺激によって活性化されると起こる反応である。

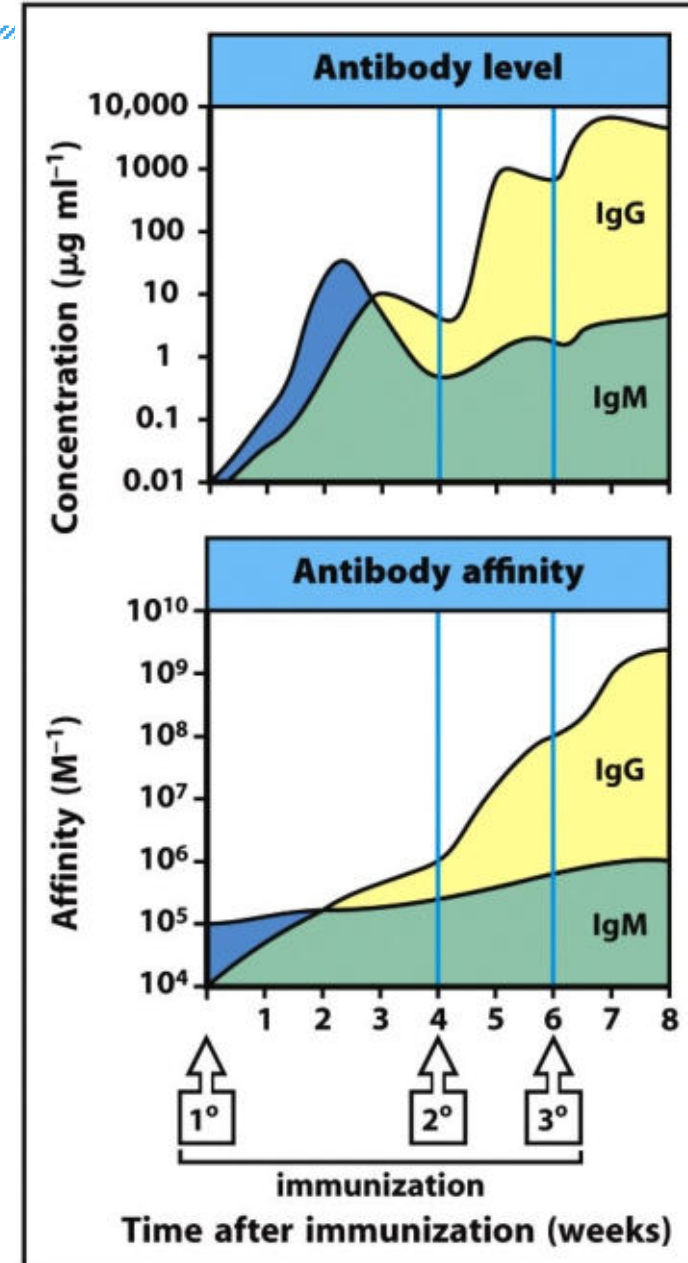
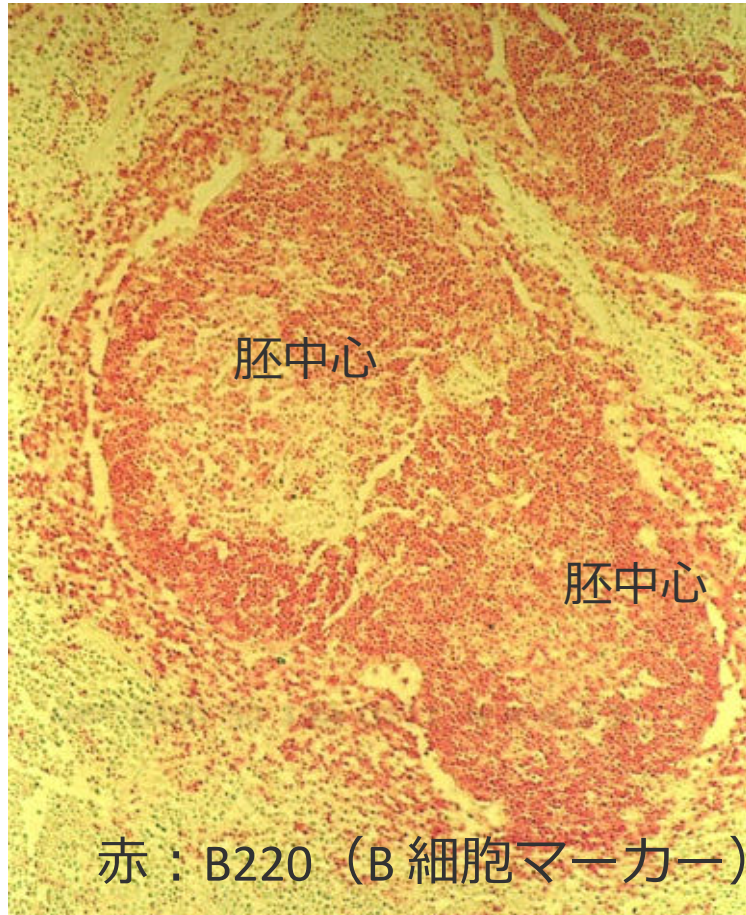


Figure 10-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

抗体遺伝子は末梢で抗原刺激を受けることでさらに多様性を増す。
(T細胞では起きない！一度胸腺で選択された後で変化すると大問題となる。)

脾臓のBリンパ濾胞と胚中心 (抗体の親和性成熟の場)



体細胞突然変異は発癌と関連する危険な反応なので、厳しく制御されている。

わたしたちの身体の中には、DNAに**能動的に**突然変異を入れるメカニズムがある。

抗体の種類を増やすために、抗体遺伝子にわざとDNA変異を導入する。

それが、抗体遺伝子の**体細胞突然変異**である。

リンパ節、パイエル板、脾臓などの2次リンパ組織内のB細胞濾胞内に免疫応答が起こった時にだけ**胚中心**ができる
(体細胞突然変異と高親和性抗体産生細胞選択の場)

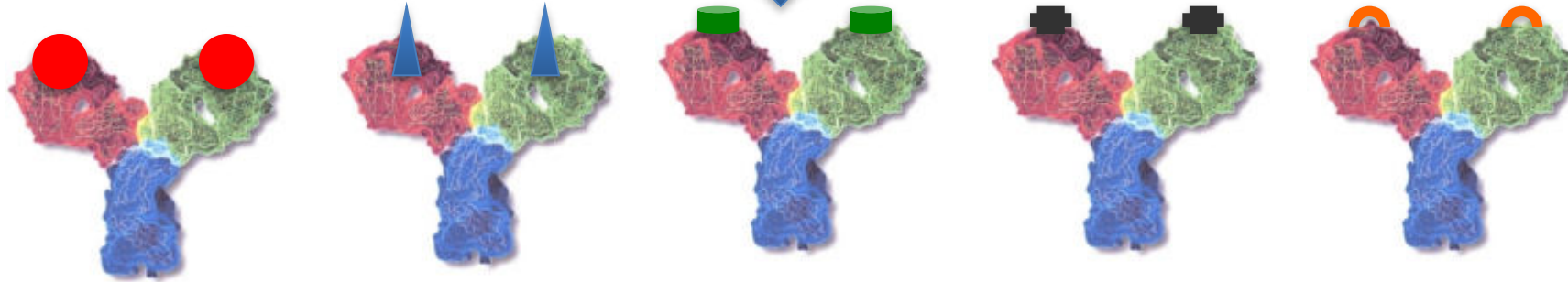
熱が出て、リンパがグリグリ腫れるのは、まさに新しい抗体が作られている！

新しい強い抗体が生まれるイメージ

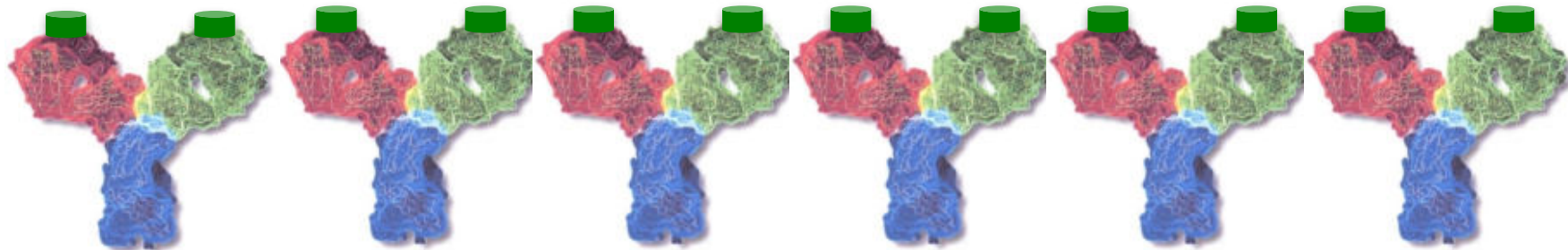


はじめは弱く抗原に結合

Bリンパ球は抗体の種類を増やすために、
抗体遺伝子にわざと突然変異を入れる。



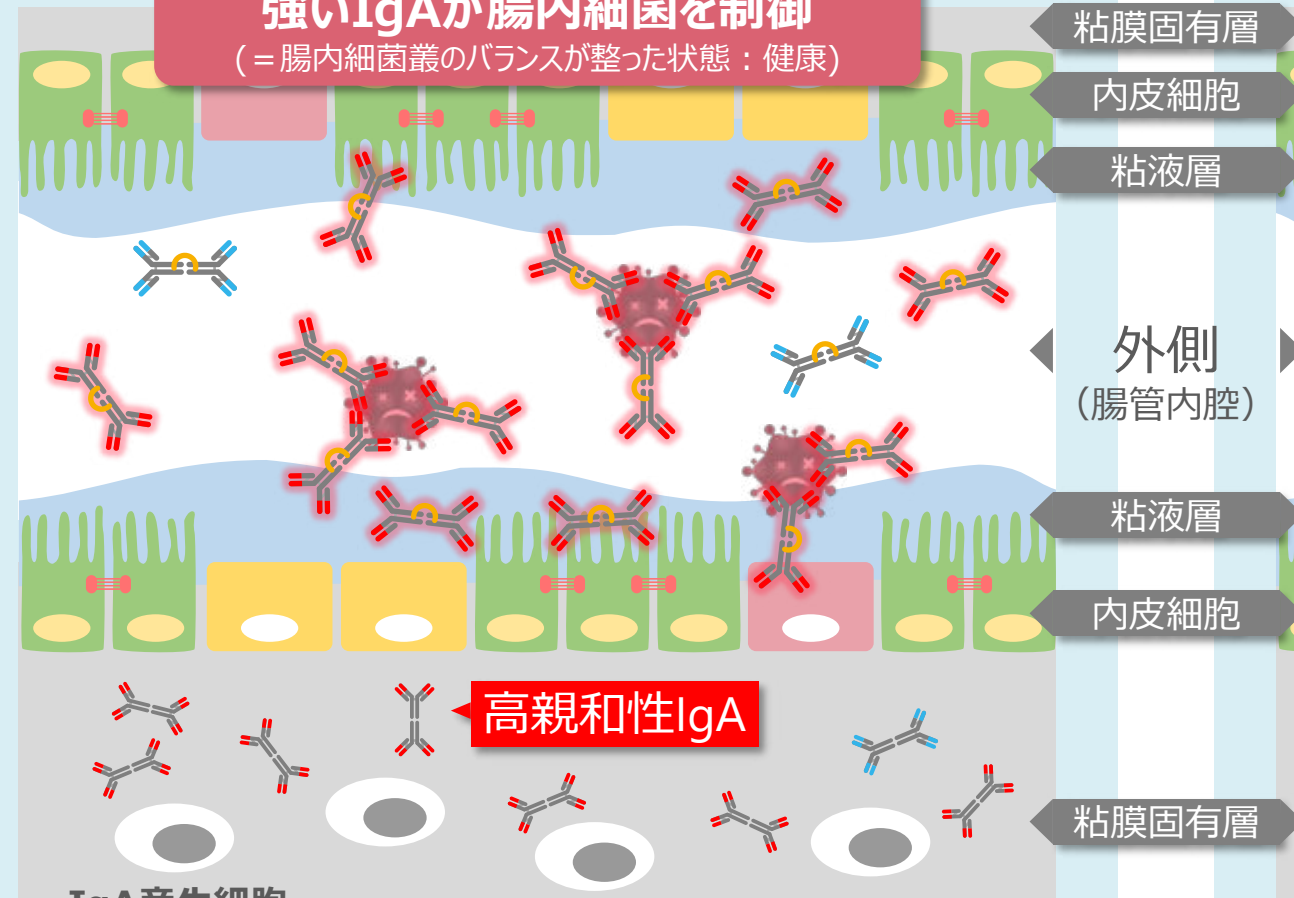
多くのバリエーションから強く抗原に結合する抗体が選択される。



IgAには、“強いIgA”と“弱いIgA”がある

強いIgA：高親和性IgA

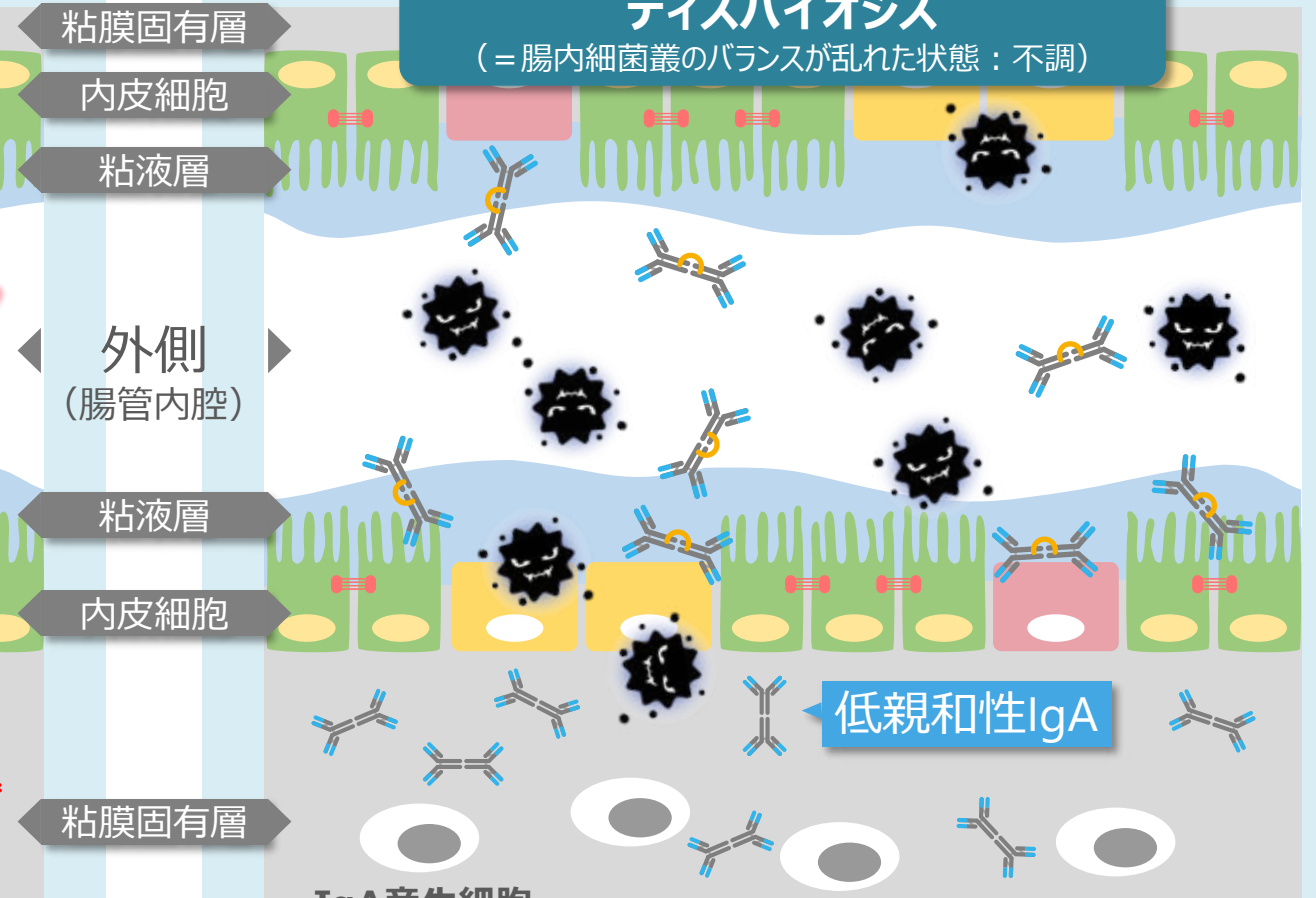
強いIgAが腸内細菌を制御
(=腸内細菌叢のバランスが整った状態：健康)



<野生型マウス>

弱いIgA：低親和性IgA

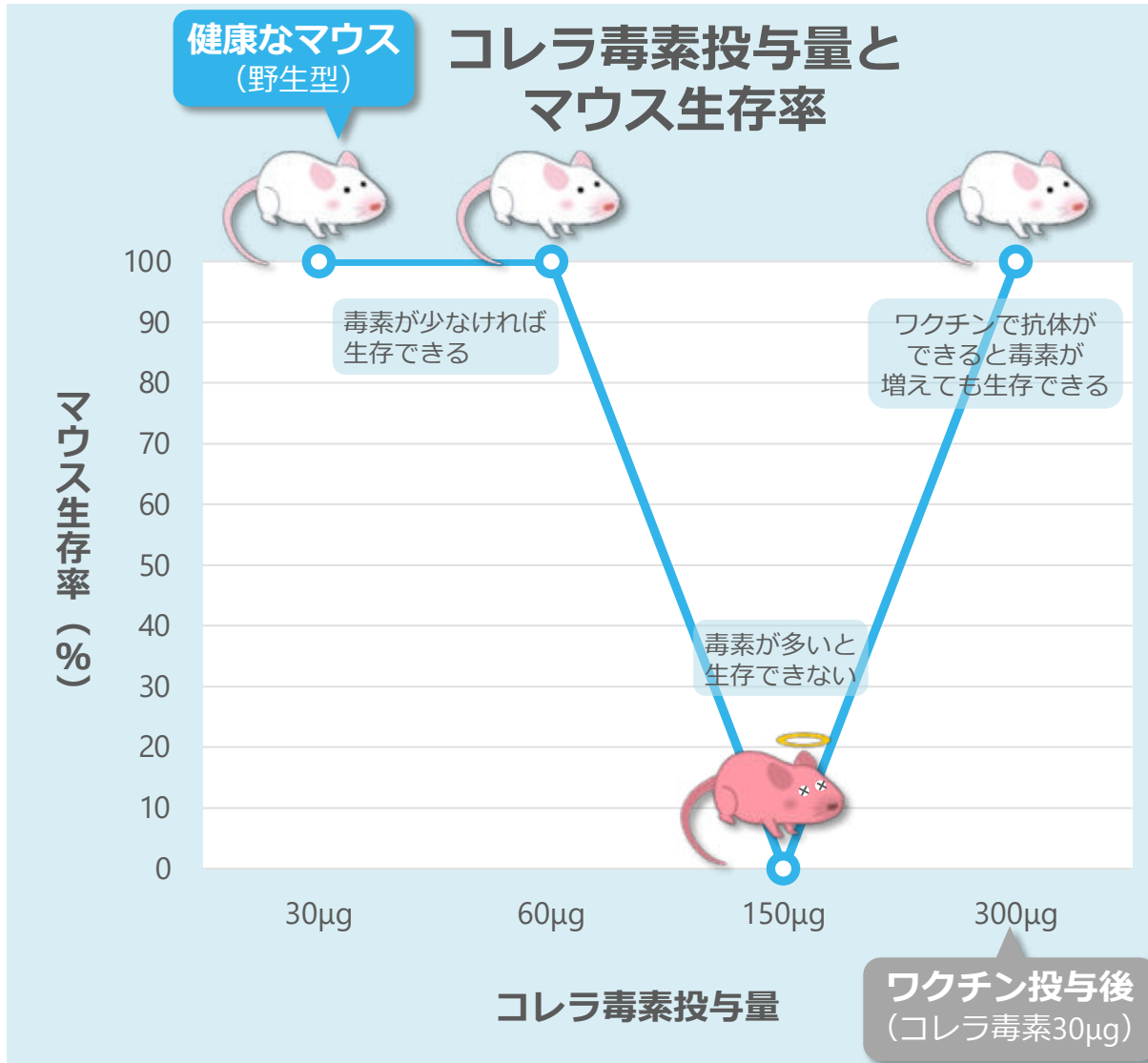
ディスバイオシス
(=腸内細菌叢のバランスが乱れた状態：不調)



<AIDG23Sマウス>

強い抗体ができないマウス

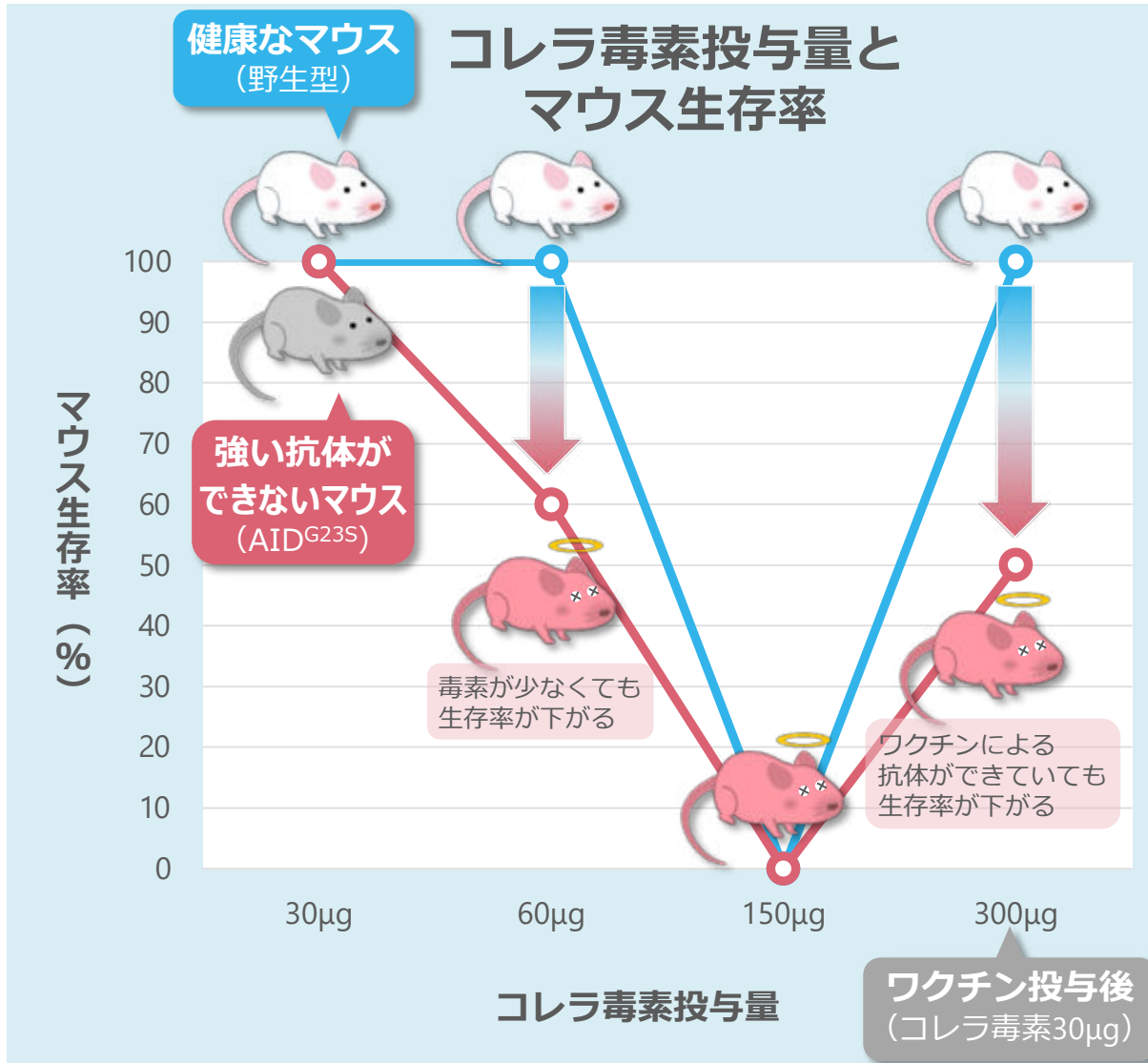
強いIgAを持つことが重要な理由



Wei et al. Nature Immunology, 2011

- 毒素投与量が少なければ (30~60μg) もともと持っている抗体で対抗できる
- 毒素投与量が多いと (150μg) 防御できない
- ワクチンによって抗体ができるとより多くの敵にも対抗できる

強いIgAを持つことが重要な理由

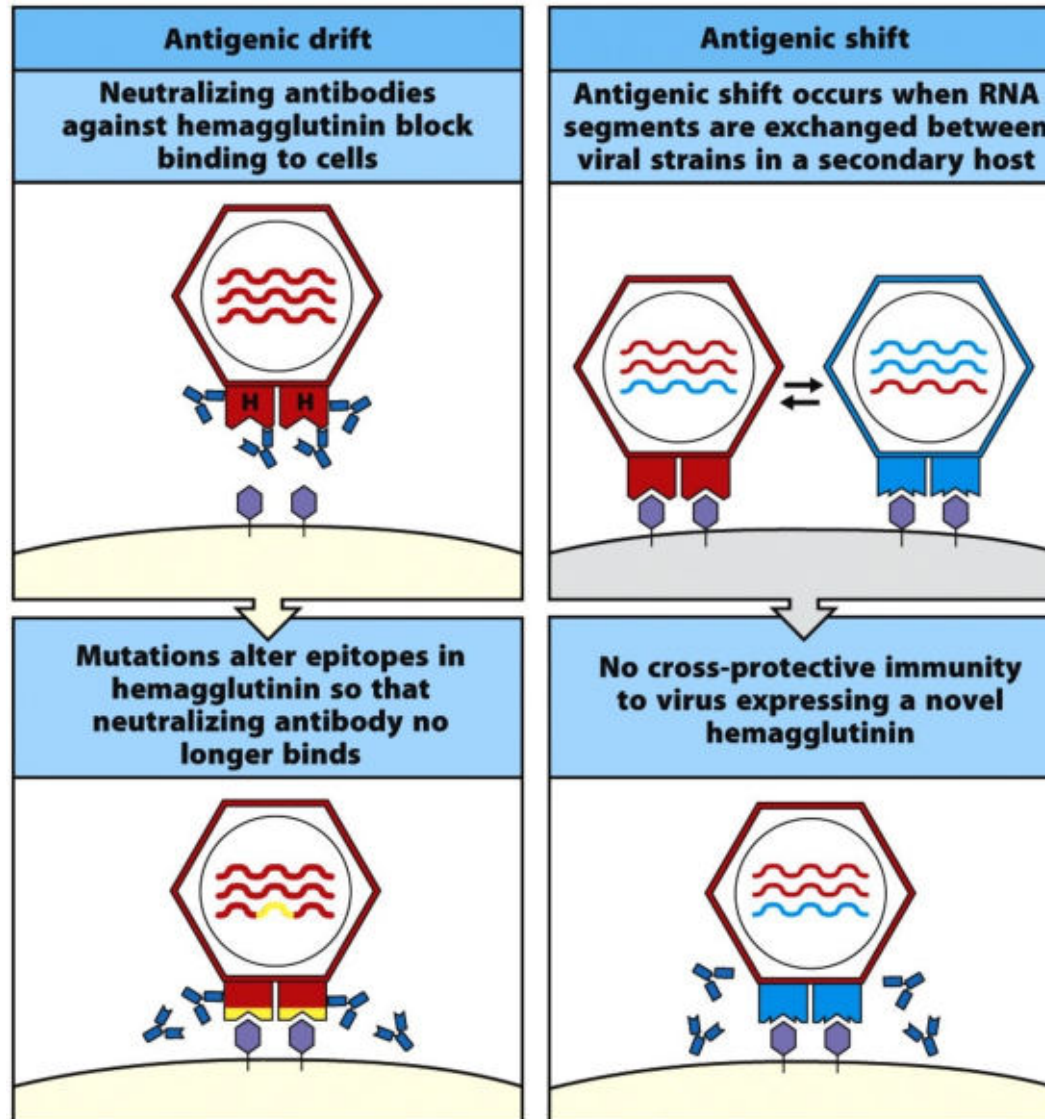


Wei et al. Nature Immunology, 2011

- 毒素投与量が少なくてももともと持っている抗体が弱いと対抗できない
- ワクチンによって抗体ができてても抗体が弱いと防御できない
- もともと持っている抗体を自分の体の中でしっかり教育して、強くすることが大事
- 健康なマウスはコレラ毒素に反応する抗体を検出できなくても抵抗力がある。交差反応する強い抗体ができています

コロナワクチン・インフルエンザワクチンの難しさ RNAウイルスは変異する

インフルエンザウイルスAの場合



ウイルスの変異:
シフト/ドリフト

左 抗原性ドリフト 抗原連続変異

ウイルス遺伝子の小さな変異により生じる

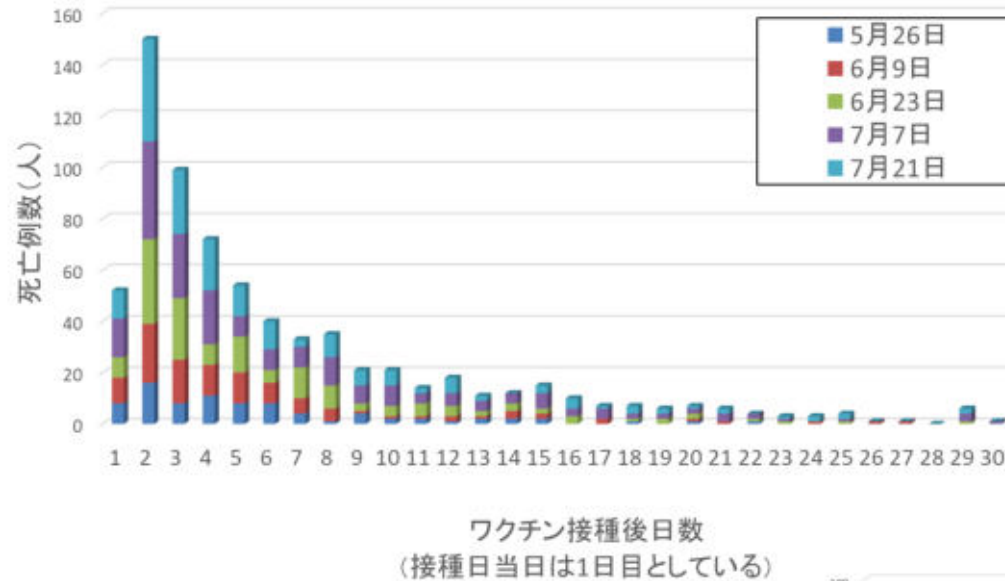
抗体は反応できない
IgAやIgMはある程度対応できる

右 抗原性シフト: 抗原不連続変異

RNAセグメントの入れ替え (トリとブタなど) により全く別のヘマグルチニンが発現する
抗体は反応できない

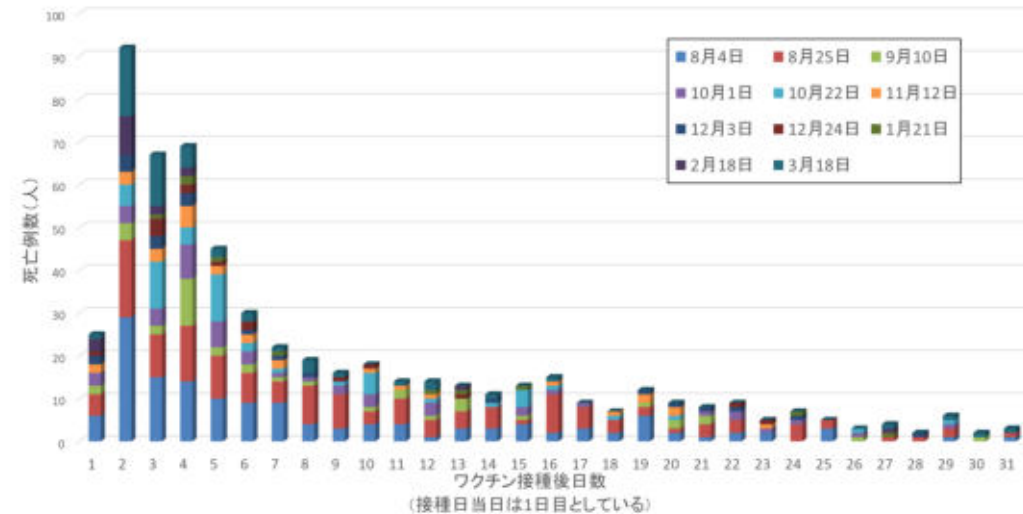
Figure 12-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

mRNAコロナワクチン後の死亡数と死亡時期



厚生労働省：「新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要」
2021年5月26日～2021年7月21日の各時点報告の集計

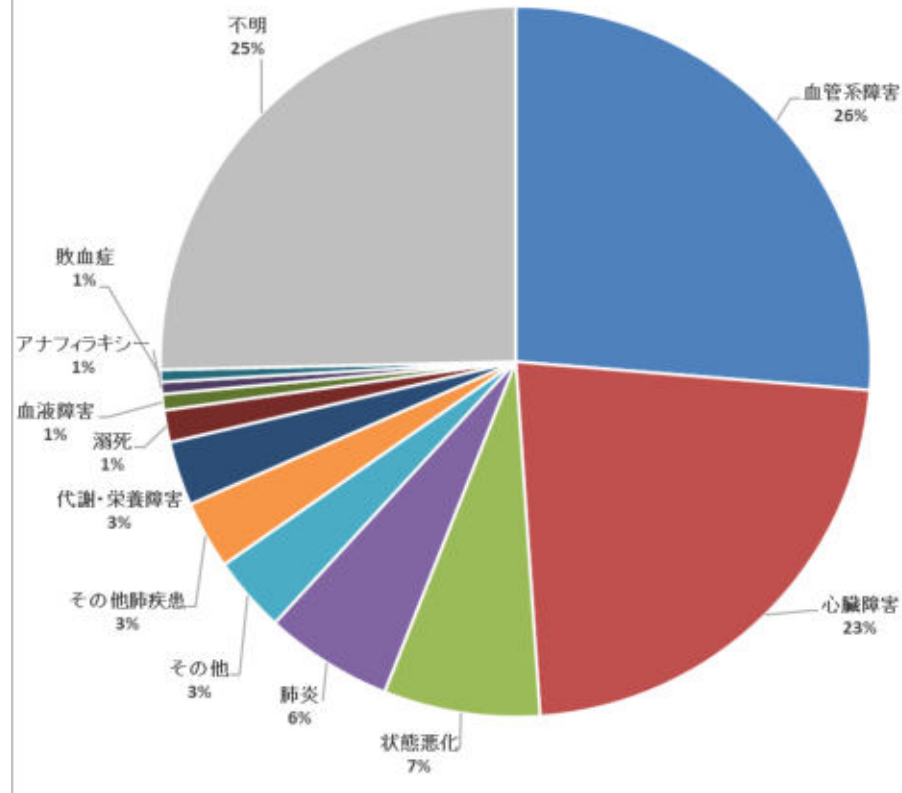
厚生労働省：「新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要」
2021年8月4日～2022年3月18日の各時点報告の集計



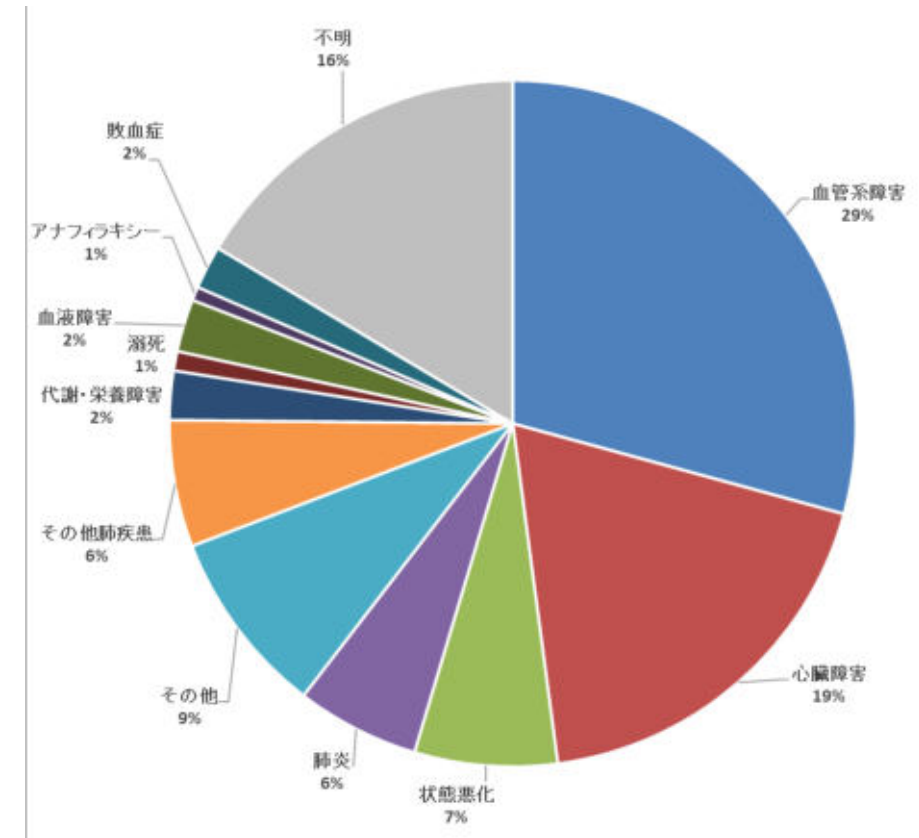
http://cont.o.oo7.jp/50_4/p507-42.pdf

mRNAコロナワクチン後の死因

厚生労働省：「新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要」
2021年5月26日～2021年7月21日の各時点報告の集計：単一死因のみ



厚生労働省：「新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要」
2021年5月26日～2022年3月18日の集計（ファイザーのみ、複数死因）

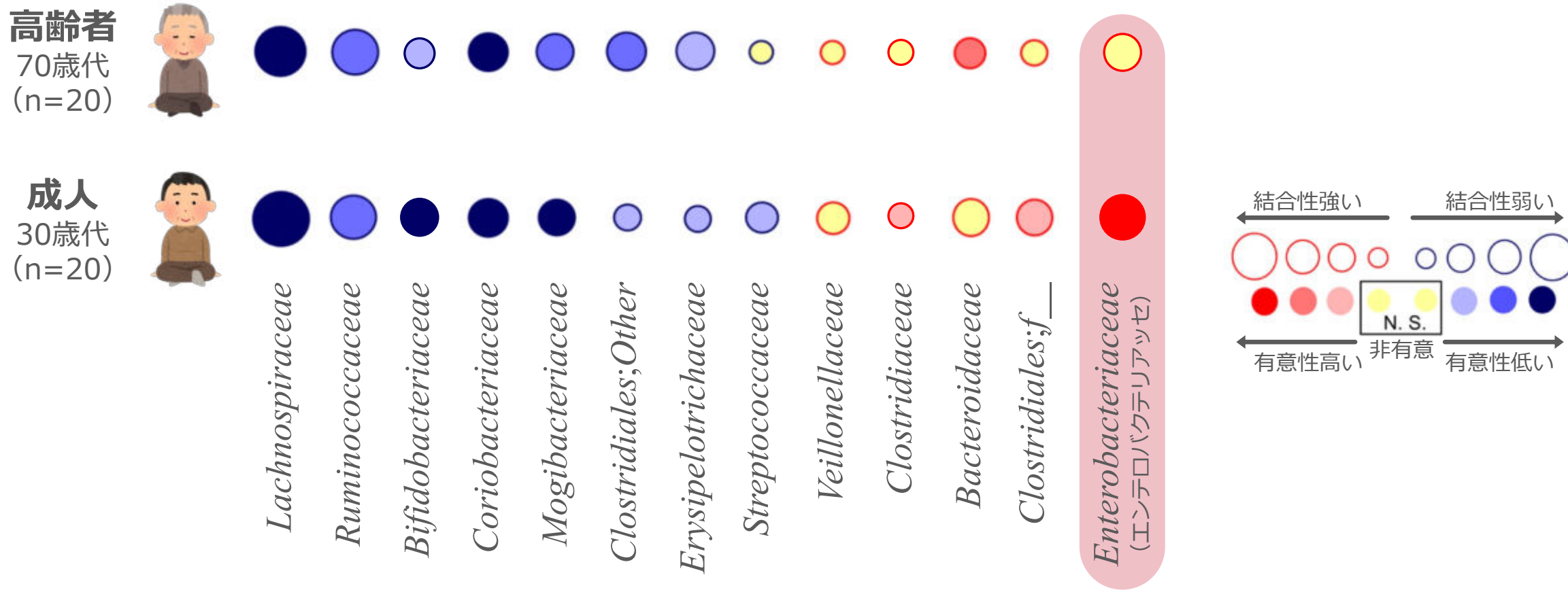


http://cont.o.oo7.jp/50_4/p507-42.pdf

RNAウイルスに対するワクチンは完璧ではない
ワクチンだけに頼らずに、自分で自分を守る行動が必要

加齢に伴いIgAの反応性が低下 粘膜を守る行動が必須！

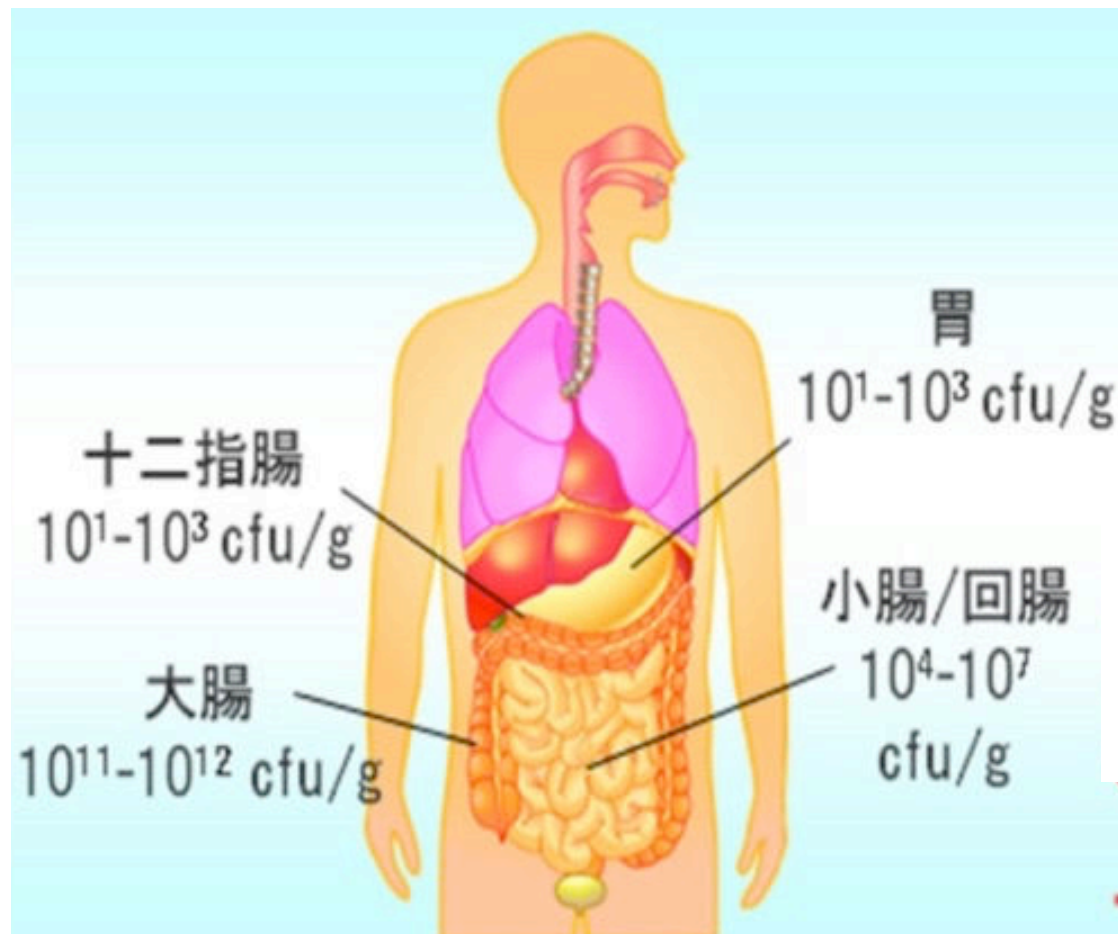
高齢者の腸管IgA抗体は、病原性や炎症性を起こす細菌が属しているエンテロバクテリアッセへの反応が弱い
(=IgAにより制御されず、増殖しやすい状況になっている)



Sugahara et al., Front. Immunol. 2017

腸内細菌が なぜ重要か？

ヒトの腸内細菌叢



- 4つの大きな
phylum (門)
1. Firmicutes
 2. Bacteroidetes
 3. Proteobacteria
 4. Actinobacteria
- プラスアルファ

世の中には70ぐらい門があるのに、ひとの腸に住み着くのは限られた種類だけ

培養できない腸内細菌叢を 解析する手段は？

1. 16S rRNA遺伝子解析
2. メタゲノム解析

見えないけれど、お腹の中を想像しよう

1. 腸内細菌が食べたものを代謝する。
2. 私たちは腸内細菌の代謝物を取り込む。
3. 悪玉菌の代謝物が病気の原因になることがある。

Lactobacillus casei
Bifidobacterium
bifidum

E. coli
Clostridium difficile



人間は昔から乳酸菌を好んで
食べてきた。

動物性乳酸菌により 作られた食品



植物性乳酸菌により 作られた食品



動物は皆、腸内細菌の助けを借りて生きている。
(積極的に良い腸内細菌を口から取り入れている。)

セルロースを分解する腸内細菌



あかちゃんが
おかあさんの
便をなめる。

ねずみの糞食

ビタミンなどの補給



ユーカリの毒を
消す腸内細菌

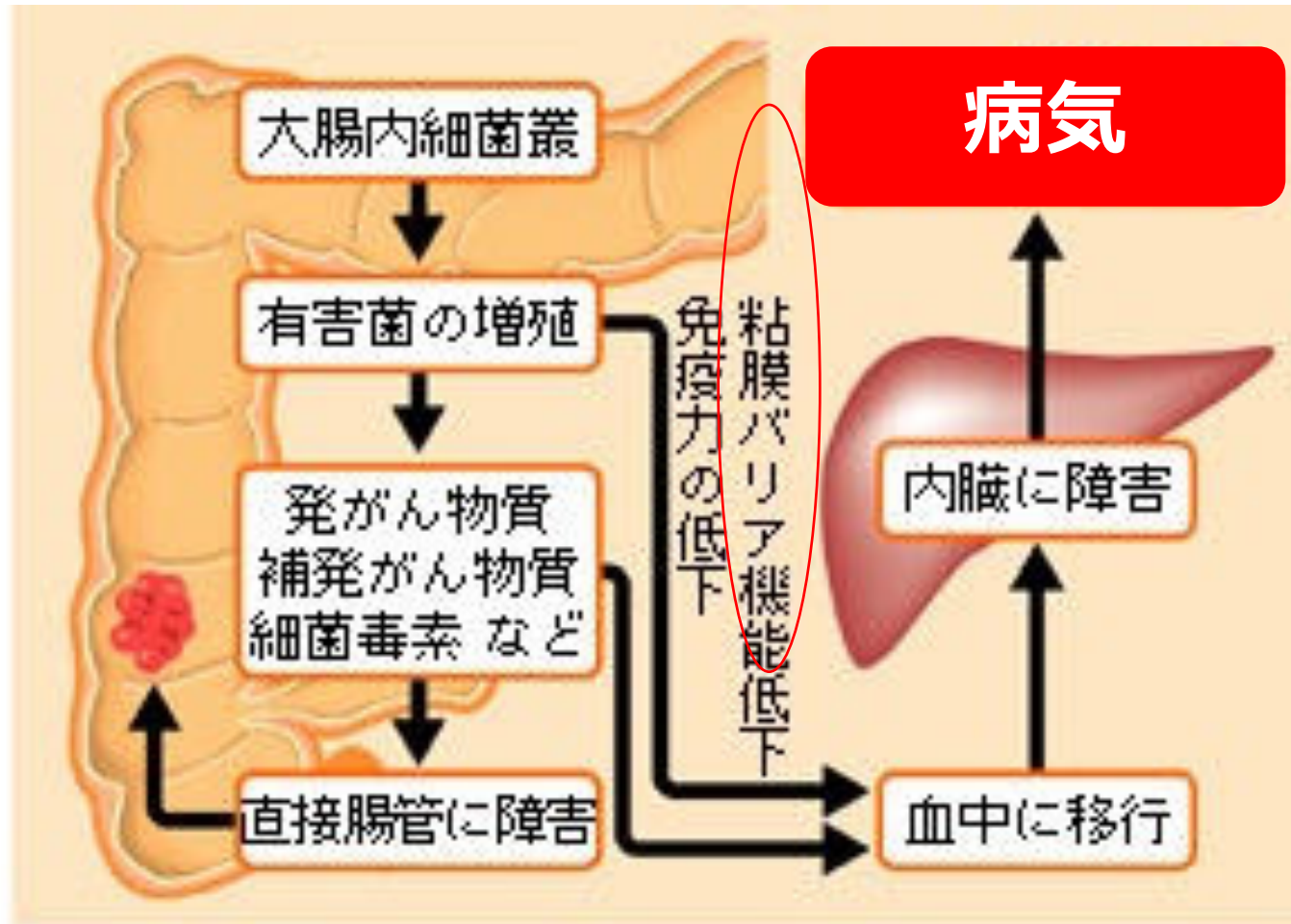


腸内細菌叢の成立



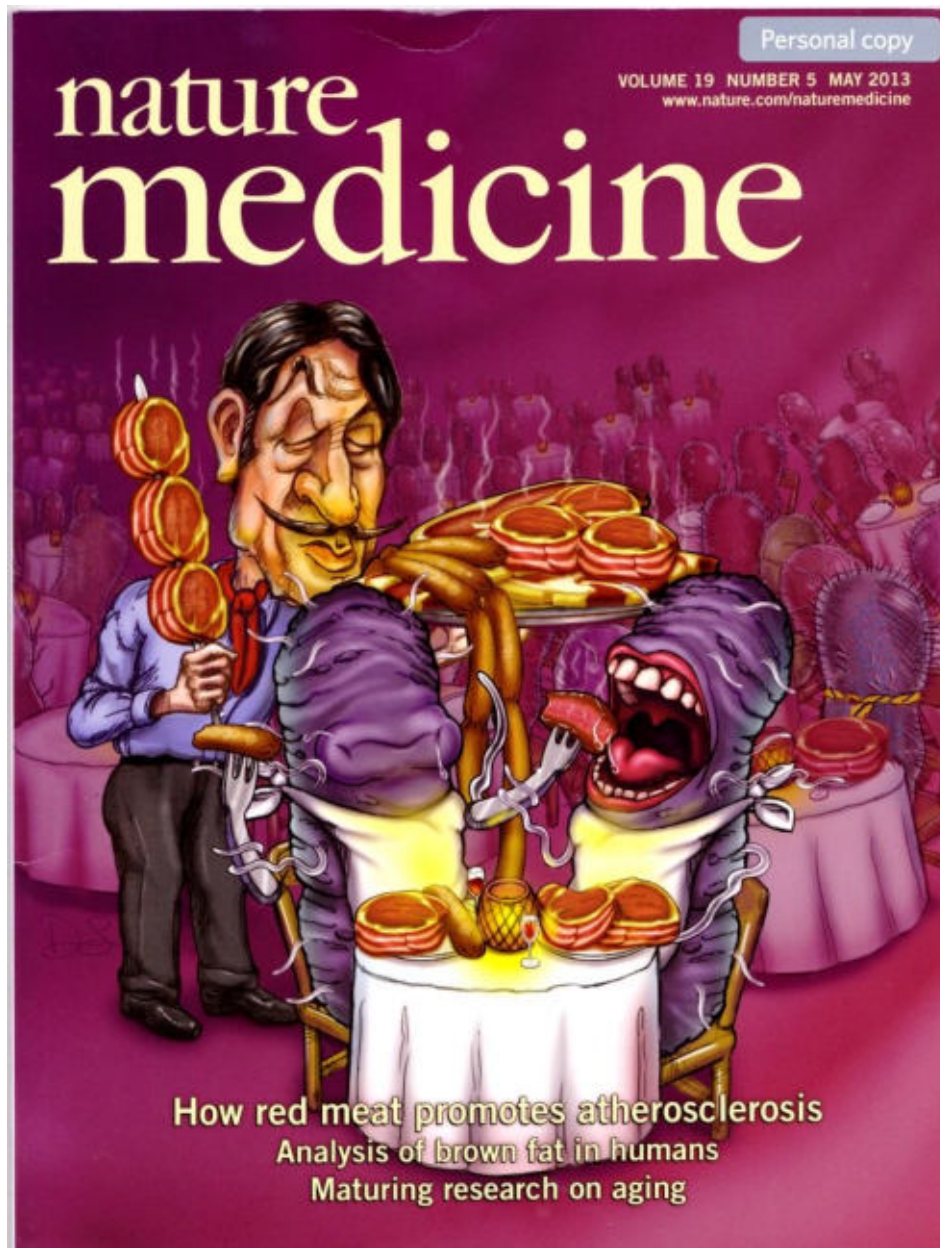
- ヒトは、生まれた瞬間から細菌の洗礼を受ける。
- 最初の洗礼が、母親の産道内細菌、空気中の細菌、母親・看護婦さんの手指、ベッドのシーツなどの附着菌
- これらが自分の好きなところに住みつき増殖し、生涯を共にする。
- 腸内細菌叢は安定で、通過菌（口から入れただけ）では定着できない。

悪玉菌優勢な状態はいろいろな病気の原因になる。
腸内に住み着いた細菌の種類によって代謝物が異なる。



大腸がん
炎症性腸疾患
アレルギー
花粉症
喘息
糖尿病
高脂血症
自己免疫
パーキンソン病
アルツハイマー
など

何を食べるか？と、どんな腸内細菌を飼っているか？の両者が健康に影響する



赤身の肉

L-carnitine



悪玉菌が
代謝物TMAを産生
(Trimethylamine)



肝臓でTMAが
TMAOに代謝される
(Trimethylamine N-oxide)

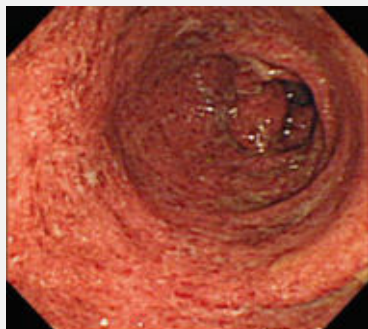


動脈硬化

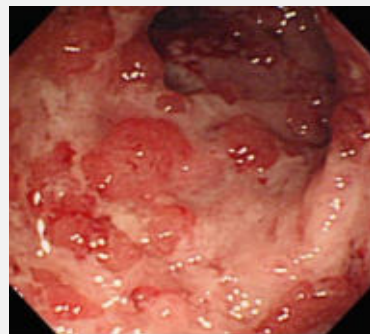
炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD)

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: UC)

軽症・中等症

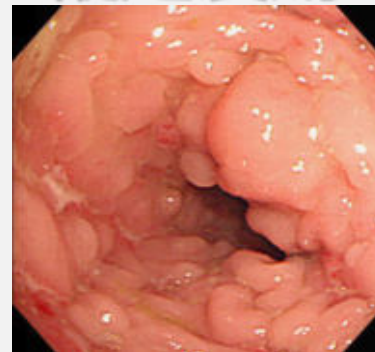


重症

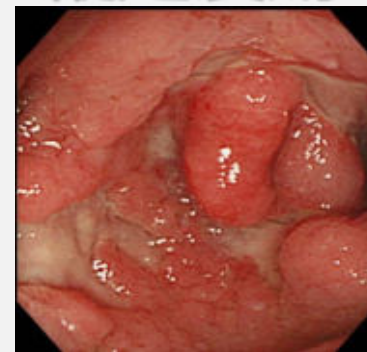


クローン病 (Crohn's Disease: CD)

縦走潰瘍

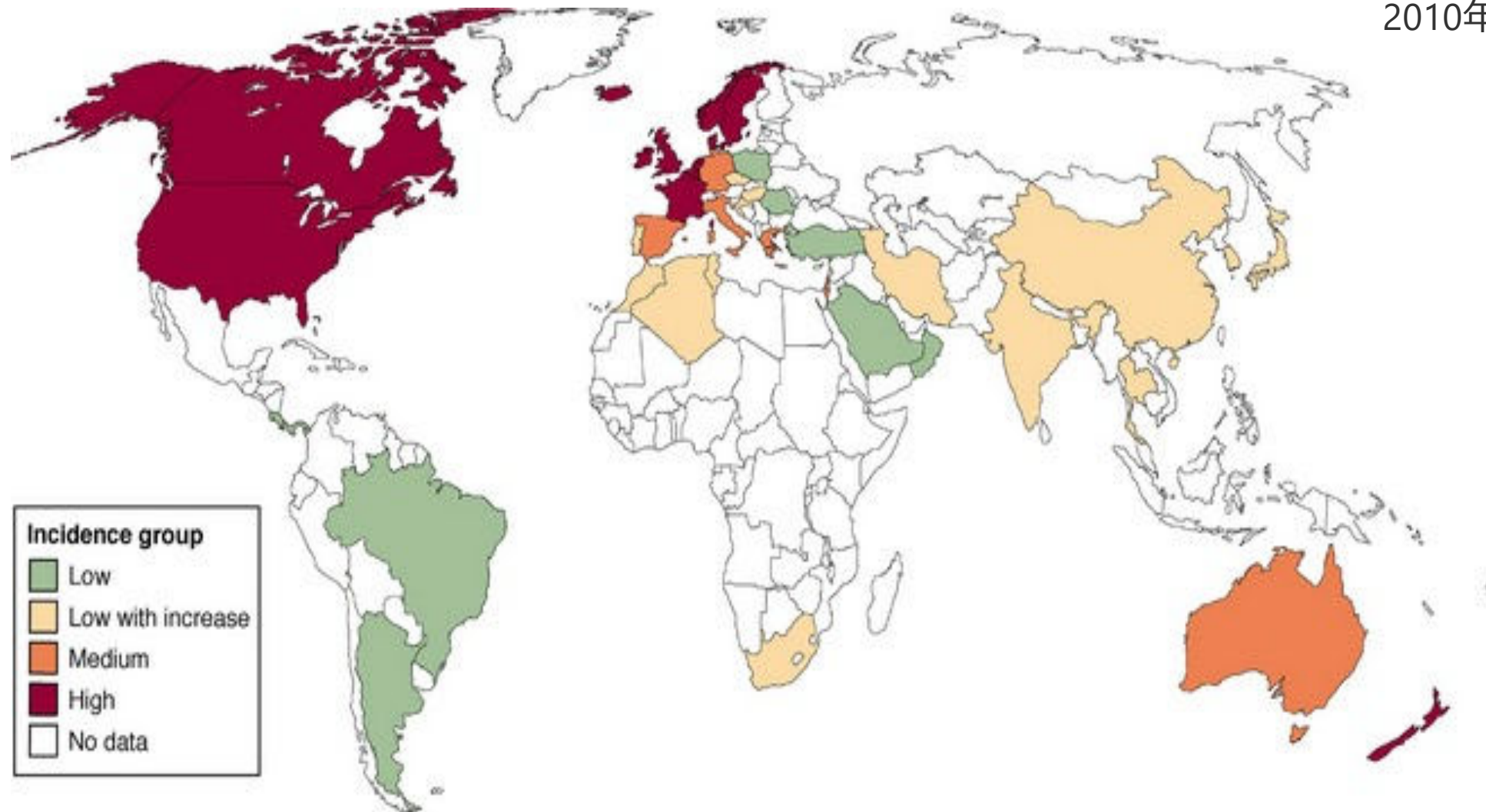


縦走潰瘍



IBD患者は欧米諸国に多い 人種（遺伝的背景）か、生活スタイル（食生活）か

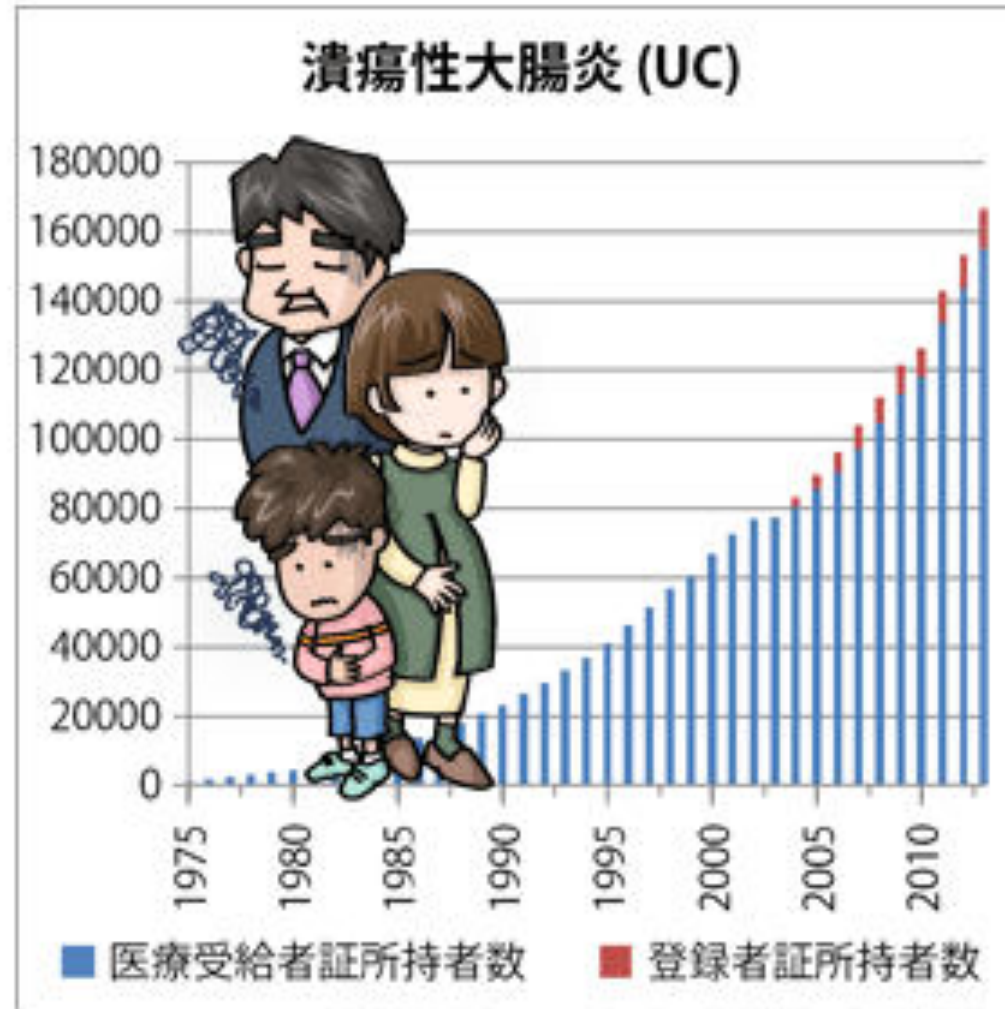
2010年のデータ



The Oncofertility Consortiumのホームページより

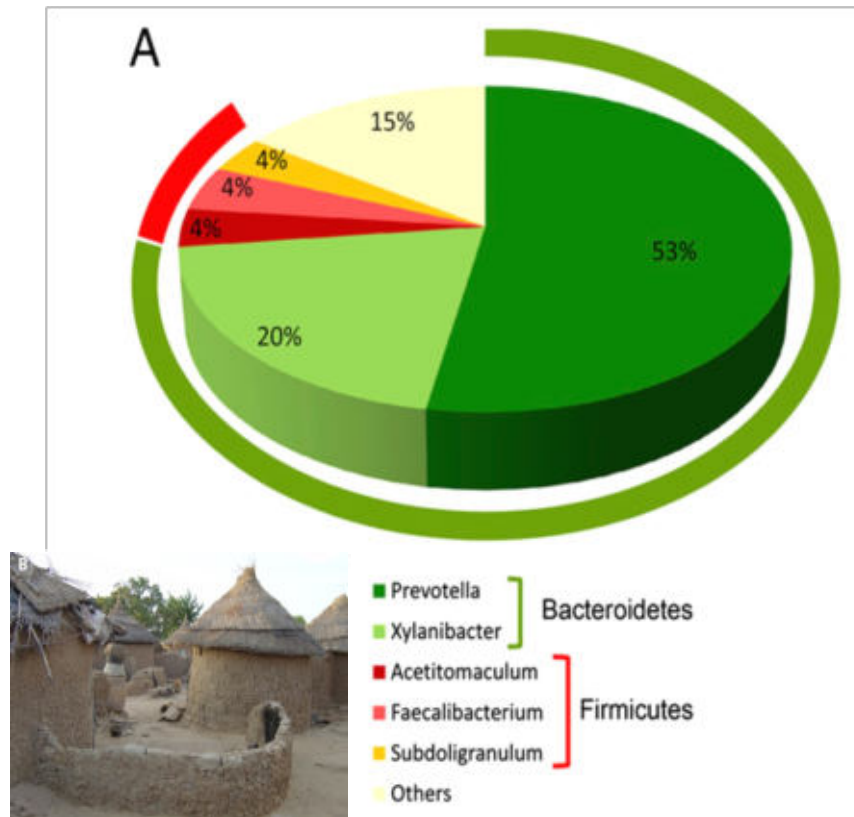
IBD患者数は日本でも急激に増大 現在、20~30万人

食生活の変化と抗生物質が大きい要因

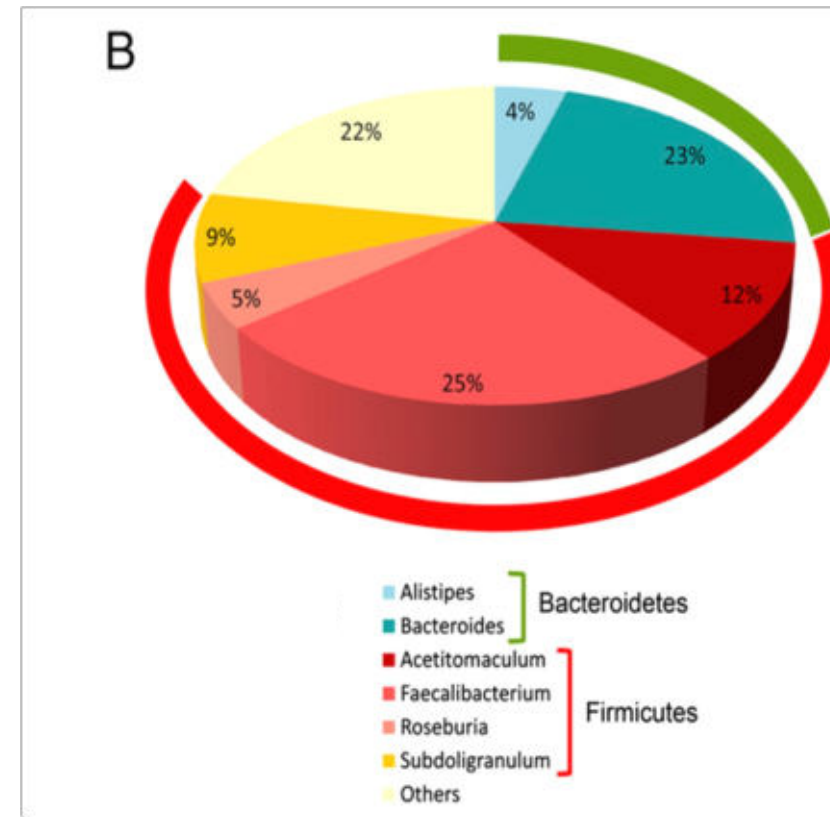


厚生労働省 平成25年度衛生行政報告例

ヨーロッパとアフリカの子供の腸内細菌叢は大きくちがう。 しかも、アフリカにはIBD患者はほとんどいない。



アフリカの子供
痩せ型



ヨーロッパの子供
肥満型

乳化剤（増粘剤）が腸炎やメタボの原因になる。

これも腸内細菌が大きく関与する。



及ぼす生きた微生物やそれを含む食品のことです。

栄養成分(100g当たり)			
エネルギー	71kcal	炭水化物	11.1g
たんぱく質	3.3g	ナトリウム	38mg
脂質	1.5g	カルシウム	96mg

種類別: はっ酵乳 無脂乳固形分: 8.0%
乳脂肪分: 1.3% 原材料名: 乳製品、砂糖、
果糖ぶどう糖液糖、水飴、ゼラチン、
寒天、酵母エキス、香料、乳化剤、
増粘剤(キサンタンガム)
内容量: 375g 賞味期限: 容器下部
に記載 保存方法: 要冷蔵10℃以下
製造者: 那須グリコ乳業株式会社
栃木県那須塩原市下厚崎247

食品添加物を避けることはほぼ不可能である。

Nature 519:92, 2013

腸内細菌が存在すると、 ノンカロリー人工甘味料で耐糖能異常が起こる。

0

11週

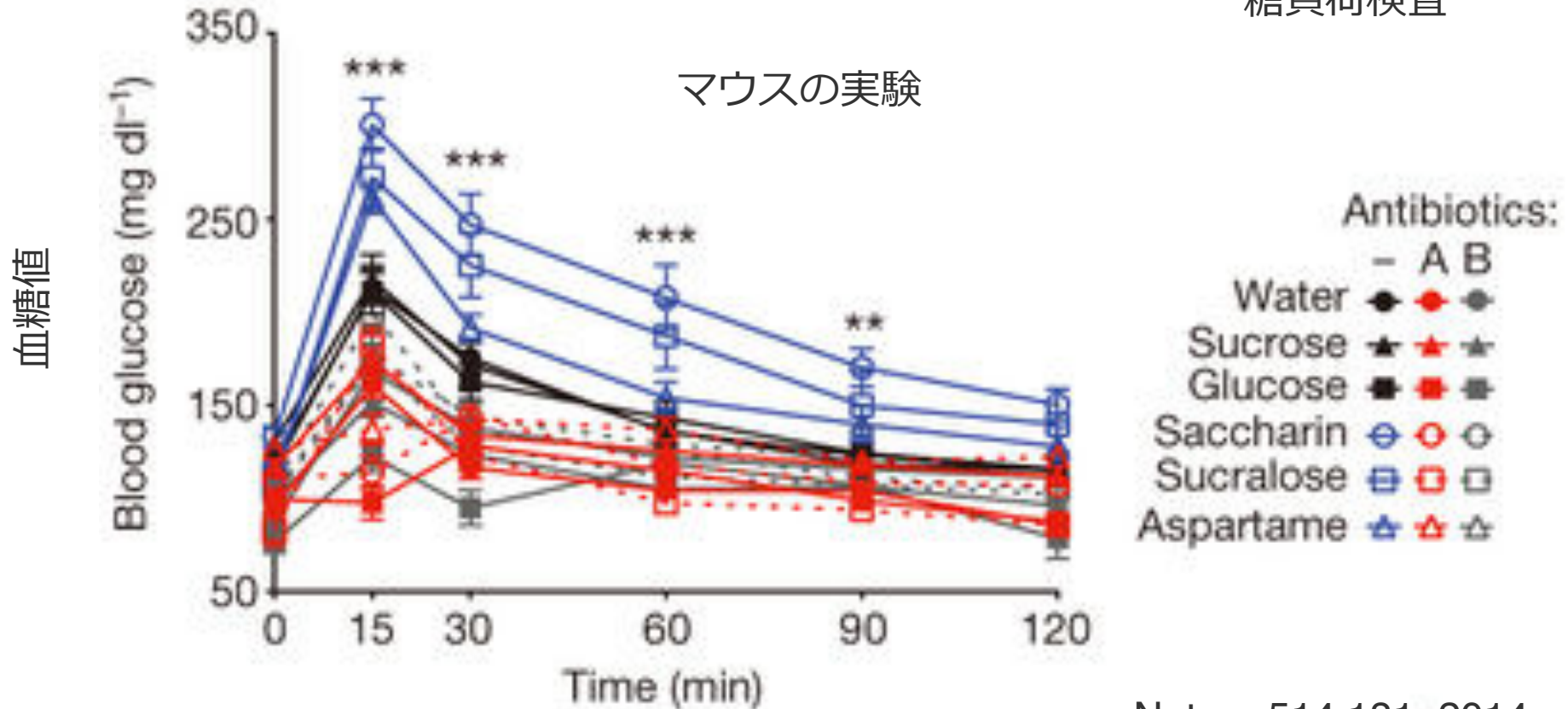
15週

人工甘味料or水だけ

抗生物質あるなし



糖負荷検査



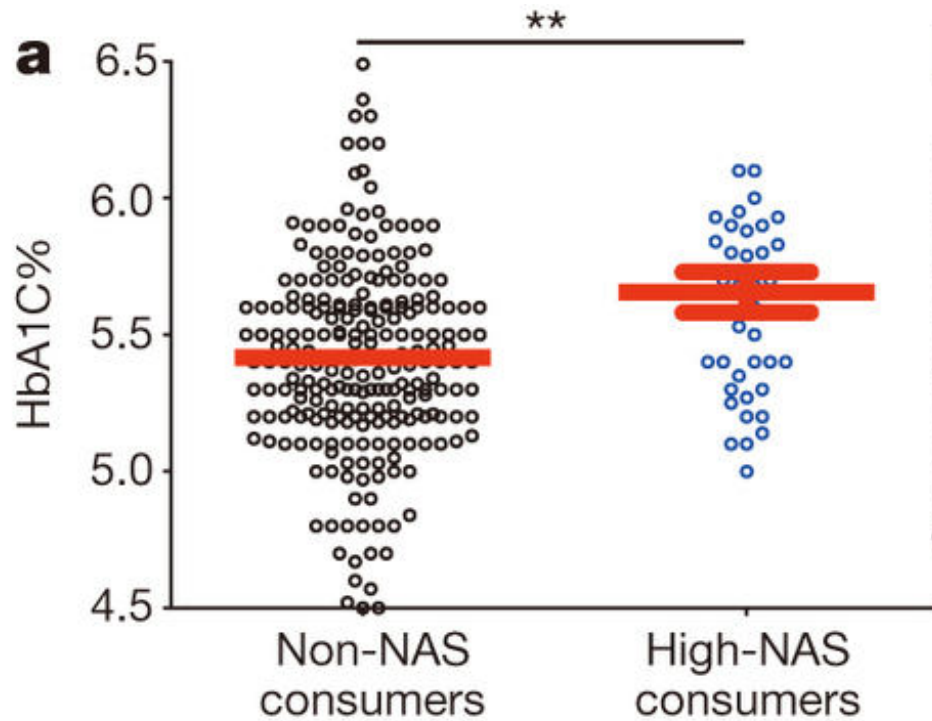
Nature 514:181, 2014

腸内細菌の違いが影響するが、ひとでも人工甘味料は有害である。

人工甘味料を常用すると耐糖能異常が起こる危険が増大する。

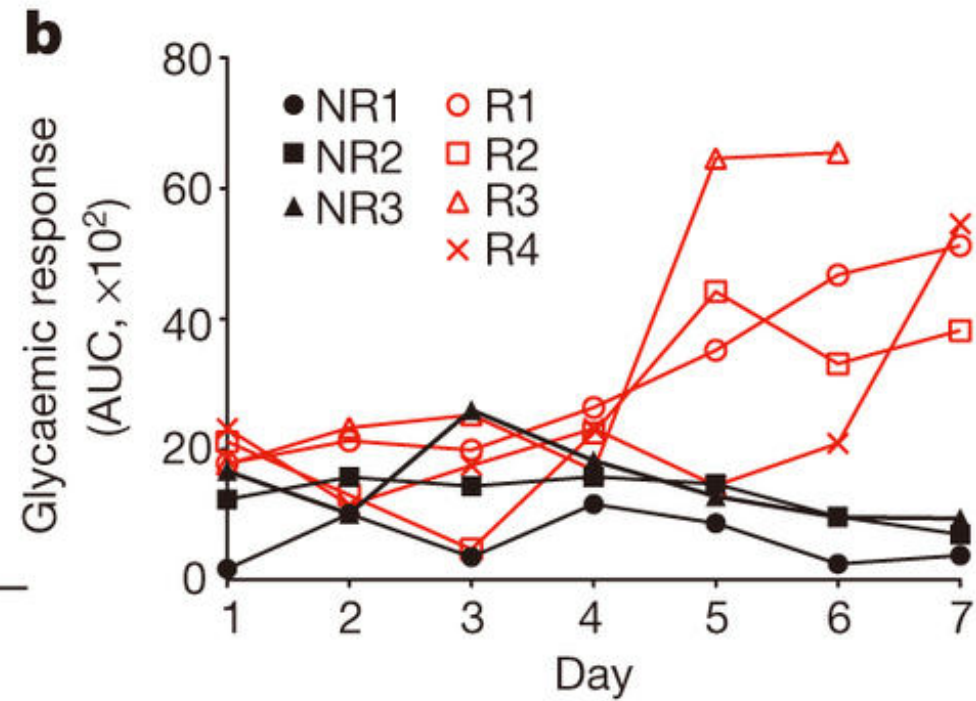
人工甘味料を常用すると半数の健常人が耐糖能異常を示した。

糖尿病の前段階を示す指標



人工甘味料
非常用者

人工甘味料
常用者



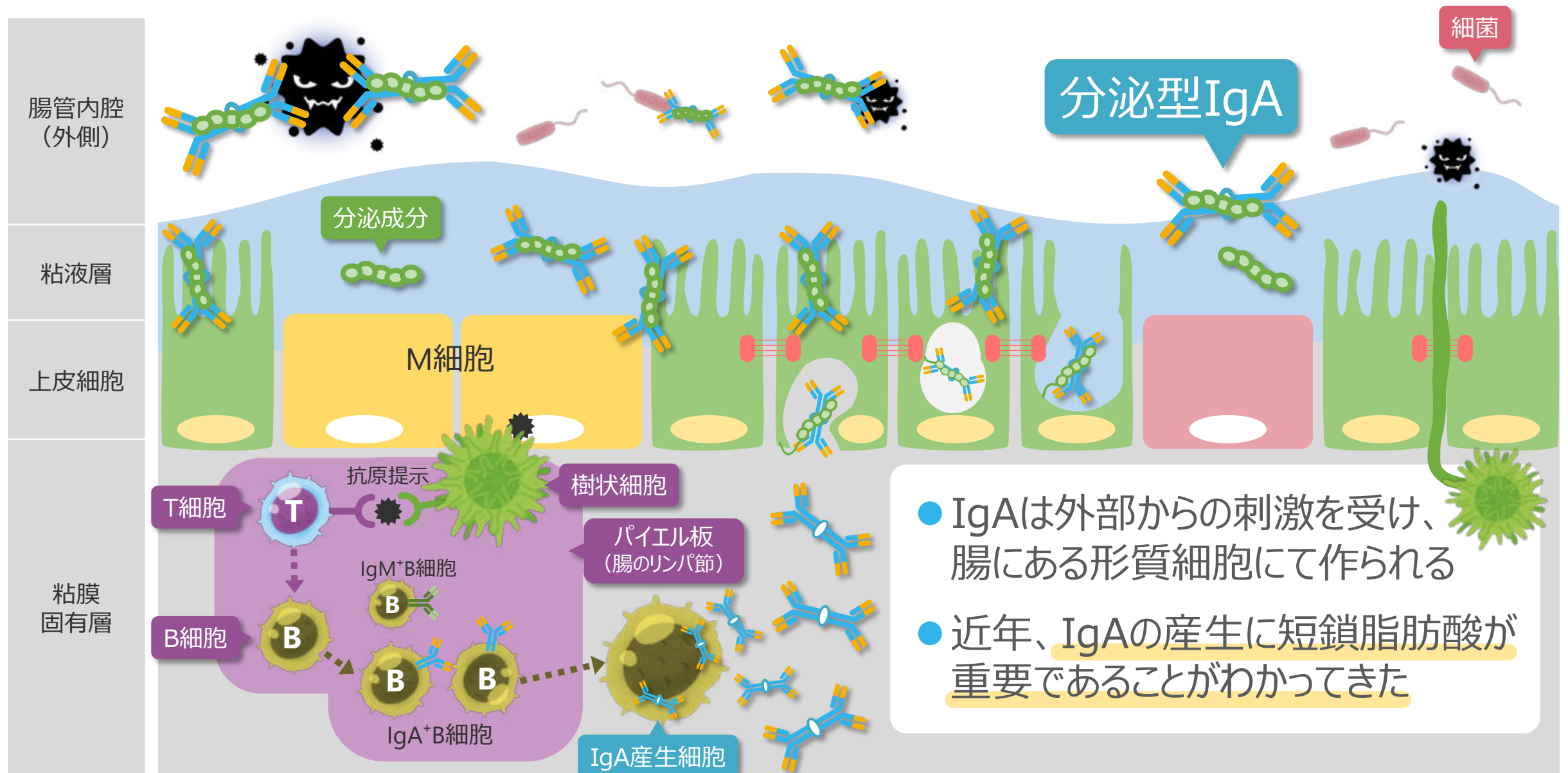
“健康長寿”のために
私たちができること

腸内細菌を意識する



- 私たちが食べたものが腸内細菌のエサとなる
- 腸内細菌はエサを食べて代謝物を出す
- 悪玉菌の代謝物が病気の原因になることもある

IgA産生量を増やすのに重要な「短鎖脂肪酸」は腸内細菌が食物繊維から作る



伝統発酵食には理由がある



ヨーグルト



チーズ



鮎ずし



ぬか漬け



キムチ



ザワークラウト

- マスク、手洗い、うがいをしよう！
- 見えない敵を意識して、**粘膜を守ろう！**
- 強い "IgA" を作って、**腸能力を高めよう！**
- **バランスの良い食事を摂ろう！**

※伝統発酵食を活用、お腹の声を聴いて、**自分に合うものを選ぶ**

例：



ヨーグルト



善玉菌

(ビフィズス菌など)



チーズ



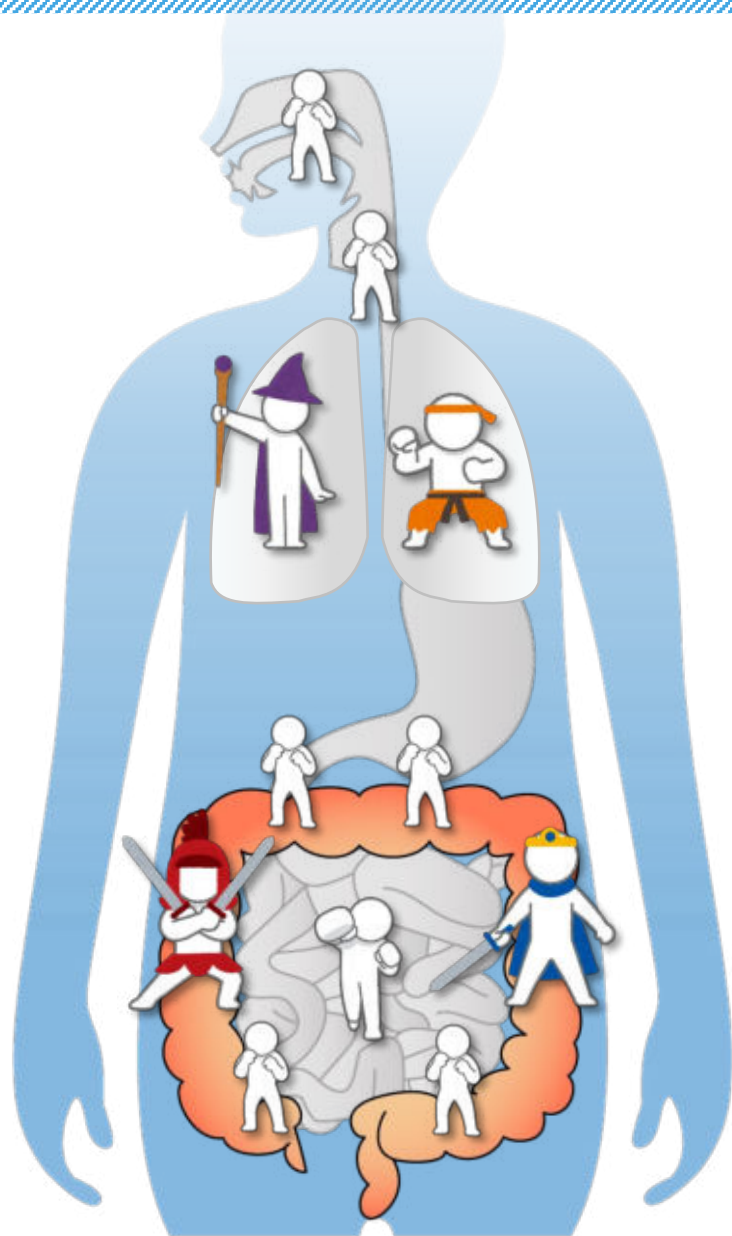
ザワークラウト



キムチ



ぬか漬け



- 喉、肺、腸などでは
ミクロの戦士たちが外敵と戦っている
※IgA、樹状細胞、T細胞、B細胞など
- 普段、私たちが意識することなく、
腸管の IgA は腸内細菌を
コントロールしている
- ミクロの戦士たちが元気で働けるように、
(食) 生活を見直そう！ (良い睡眠)

IgA抗体の研究



Our Story:

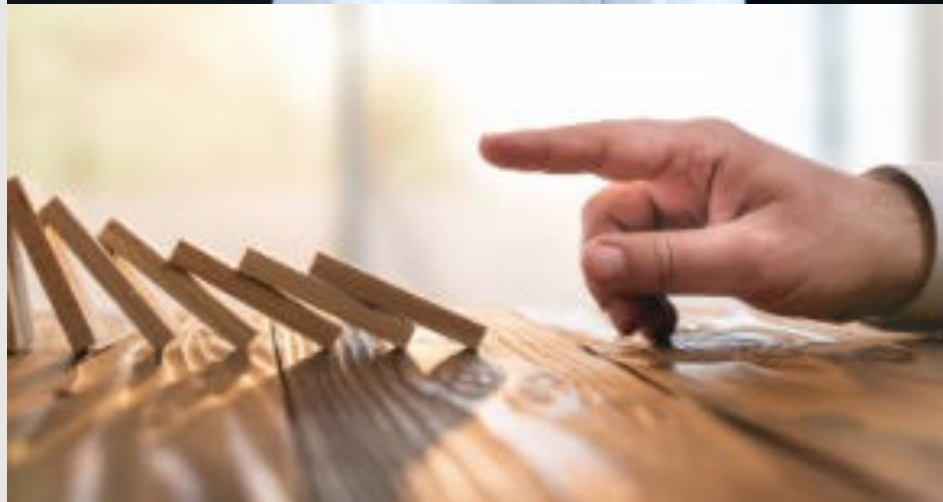
Discovering the Road to True Health



1、共生微生物制御のための
IgA抗体医薬の開発

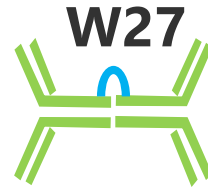
2、Polyreactive **IgA**を誘導する
粘膜ワクチンアジュバントの開発

3、**IgA**への選択的クラススイッチを利用した
アレルギー治療薬の開発



多種類の腸炎惹起菌に結合するIgA抗体は
腸内細菌叢改善のための経口抗体医薬候補である

JSTさきがけ H24-28、AMED ACT-MS H28-29、AMED CREST H29-R4



経口投与



Dysbiosis

IgAによる細菌の選択
腸内細菌叢の改善

異なる概念による
新規細菌制御法

他の腸内細菌制御法との比較

- 1、抗生剤と異なり、善玉菌を殺さない
- 2、免疫抑制剤と異なり、免疫を抑制しない
- 3、静注ではなく、経口なので副作用は少ない
- 4、菌製剤や便移植に比べて、未知の感染リスクが低く、医薬品として規格生産が可能である
- 5、ファージ療法と異なり、多種類の細菌を制御

↓
免疫系の正常化

↓
腸炎の抑制

良い菌を足す
菌移植
便移植

悪い菌を減らす
飲むIgA抗体

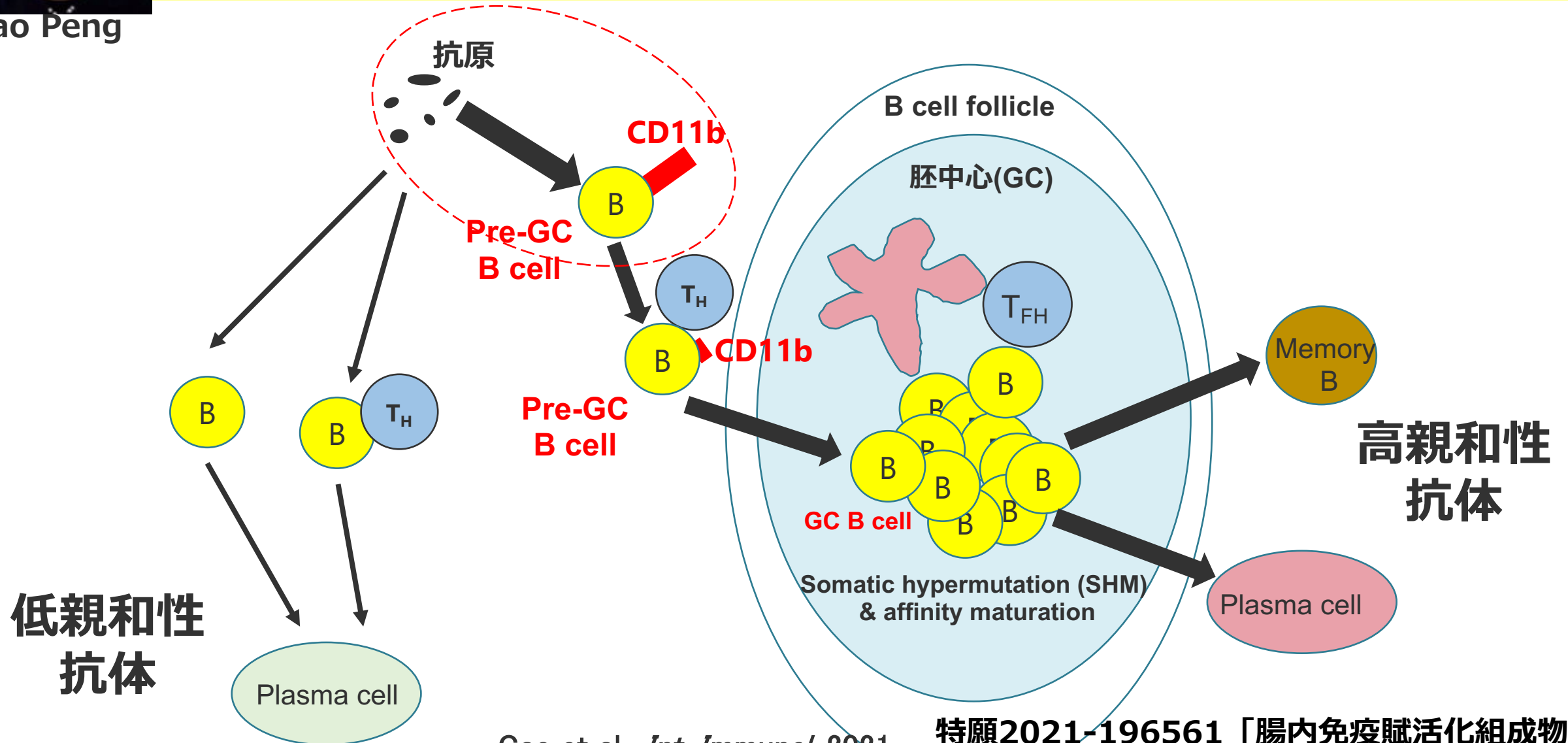
Okai and Usui *et al.* Nature Microbiology, 2016
Okai and Usui *et al.* Gut Microbes, 2017
Xiong *et al.* PNAS, 2019
Sasaki *et al.* Sci. Rep., 2021

Polyreactive IgAを誘導する粘膜ワクチンアジュバントの開発

オートクレーブした大腸菌菌体はpre胚中心B細胞 (CD11b+)を誘導する



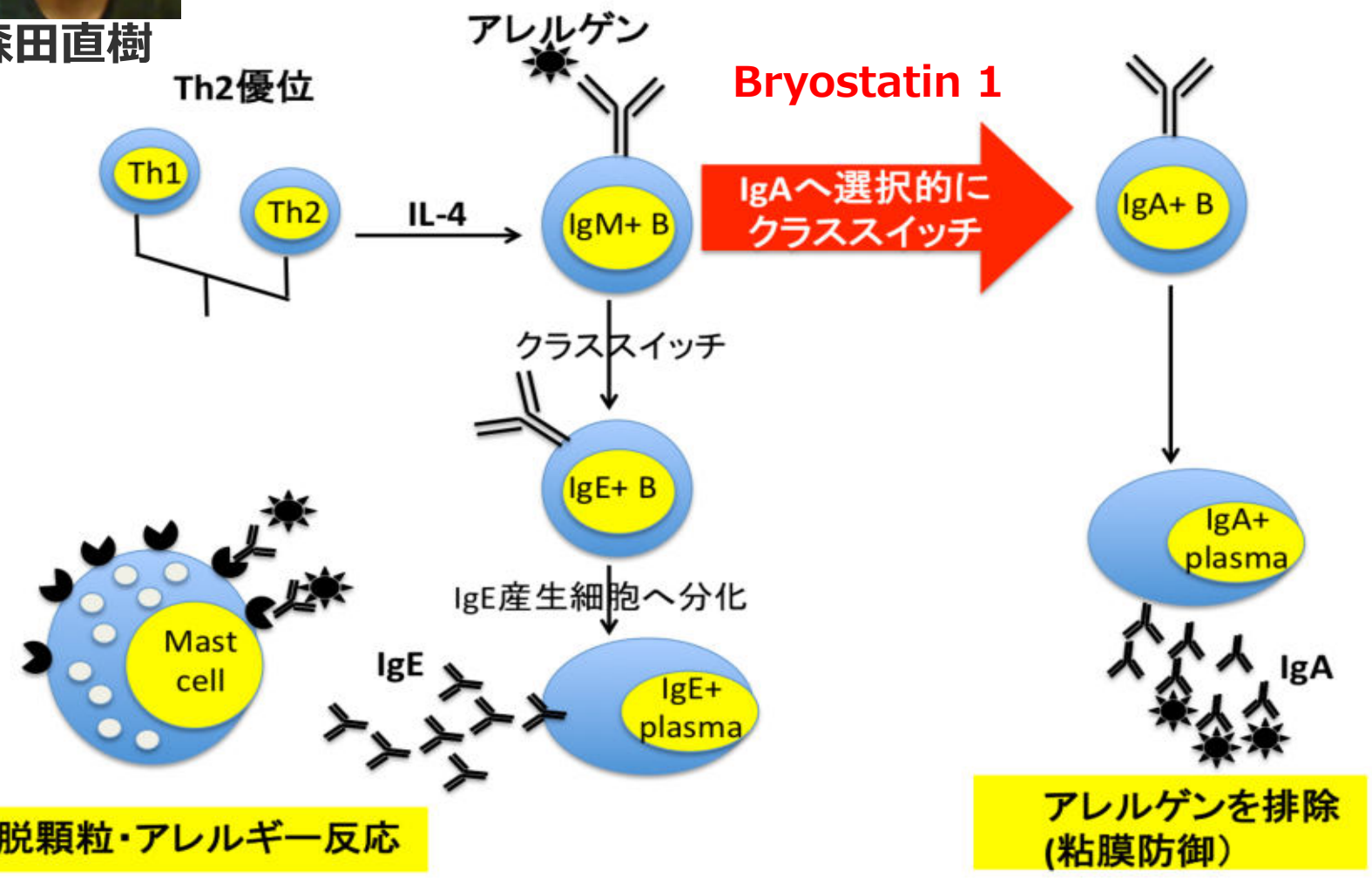
Gao Peng



IgAへの選択的クラススイッチを利用したアレルギー治療薬の開発



森田直樹



スギ花粉マウスモデル

- 1、鼻炎、結膜炎の改善
- 2、肺胞洗浄液中のIgEと炎症細胞数減少
- 3、縦隔リンパ節細胞によるTh2サイトカイン産生の抑制

「免疫調節剤」US11123324(米国特許権成立), 特願2018-534421 (特許査定済)、3501519A (EP) , 109982695A (CN)

Manuscript in preparation

関連ウェブサイト

大腸劣化対策委員会

<https://daicho-rekka.jp/measures/07/>

朝日新聞Reライフ.net

<https://www.asahi.com/relife/article/14045685>

東大TV

https://tv.he.u-tokyo.ac.jp/lecture_5915/?interface_language=en

Wedge ONLINE

<https://wedge.ismedia.jp/articles/-/29236?layout=b>



siat.site

IgA抗体医療学会 Society of IgA Antibody Therapies

代表理事：新藏 礼子

当法人は、IgA抗体による人と微生物との共生系制御機序を科学することによって、
人間の健康を維持増進し疾病を予防する医療の推進と普及
並びに恒常的革新に資することを目的とする。

同じプラットフォームで話しませんか？

基礎研究者

臨床医・研究者

獣医

製薬

食品

