

インフルエンザに対する免疫力の検証 ビタミン D と先天性免疫とインフルエンザの関連

On the epidemiology of influenza

(John J Cannell ら、*Virology Journal* 2008, 5: 29) より抜粋

ビタミン C が風邪の予防に効果のあることは、過去の研究でも確認されている。ビタミン C を摂るグループと摂らないグループに分け、それぞれライノウイルスに感染させ、風邪の程度に違いがあることを確認した。ビタミン C だけでなく、ビタミン D においてもウイルス性の感染に対し、効果があることを米国 Atascadero 州立病院の John J Cannell 氏らが、*Virology Journal* (2008, 5:29: On the epidemiology of influenza) でビタミン D と先天性免疫とインフルエンザの関連として報告しているので一部ご紹介いたします。

最近の研究では、先天的に人間が持っている免疫力に不可欠な抗菌ペプチド (AMP) システムに必須である 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D] が季節的に大幅に変動 (図 1) し、インフルエンザの流行に何らかの影響を持つ事が示唆されている。また、ビタミン D が先天的な免疫力に著明な効果を持つことを示す研究報告が急速に増加している [24]。

Aloia & Li-Ng は無作為比較試験 (RCT) を実施し、ビタミン D の顕著な予防効果を報告している [25]。Aloia & Li-Ng は、3 年間行なわれた試験の解析を行なったところ、ビタミン D を投与した閉経後のアフリカ系米国人女性 104 名は、プラセボを投与された被験者 (104 人) 比べ風邪の諸症状を報告する率は、1/3 に減少していることを発見した。ビタミン D の低用量投与群 (800 IU/day) は、風邪の諸症状の発生を軽減しただけでなく、発症の季節性も無くなっていることを発見した。また、3 年間の試験の最後の 1 年間に高用量投与 (2000 IU/day) された群からは、風邪の諸症状の報告は完全に無くなっていた。(図 2) これらのビタミン D の感染抑制の報告に伴い [26]、*Science News* 誌では、免疫力の増強効果により、ビタミン D は「ビタミン抗生物質」と言う事ができるとしている [27]。

後天的な免疫とは異なり、先天性免疫は遺伝的に組み込まれた免疫であり進入してきた微生物に対してすばやく対応する宿主防衛の一部である。これらの免疫力は、生体が抗原に遭遇する以前から備わっているものであり、感染したことの無い抗原に

も対応する。先天性免疫の活性化因子に含まれるのは、感染した事の無い微生物、病原体の産出する各種化学物質 (PAMP)、組織損傷時に放出される宿主細胞成分である。これらの中で最も研究が進んでいるのは抗菌ペプチド (AMP) である [28]。

上皮組織と血中の食細胞が AMP を産生する；AMP は、細菌、真菌、ウイルスに対して広域スペクトルを持ち素早い抗菌作用を発揮する [29]。一般的に、AMP は、インフルエンザウイルスのような外膜を持ったウイルスを初めとする各種微生物のリポタンパク質膜を急速かつ非可逆的に損傷する働きを持つ [30]。また、AMP の一つであるヒト・ベータ・デフェンシン 3 は、インフルエンザ血球凝集素 A に対し血液型判定に使用されるレクチンと同様な様作用を持ちインフルエンザ血球凝集素 A の炭水化物と結合することにより、その作用を阻止する [31]。

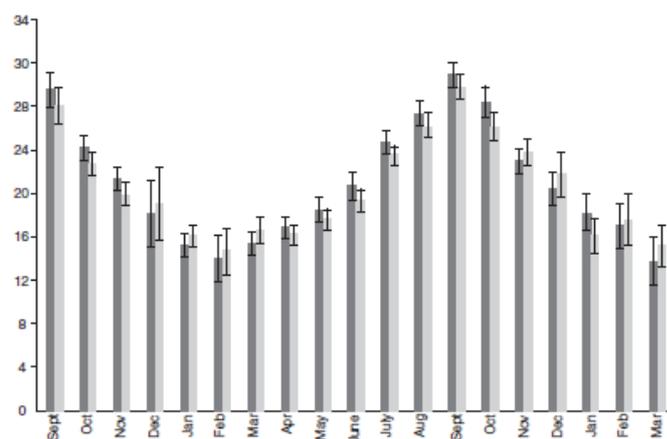


Figure 1
Geometric mean monthly variations in serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration in men (dark shade, n = 3723) and women (light shade, n = 3712) in a 1958 British birth cohort at age 45. 25(OH)D levels are in ng/ml; to convert to nmol/L, multiply by 2.5. Adapted from: Hypponen E, Power C: Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007, 85: 860–868. Reproduced with kind permission of the American Society for Nutrition.

AMP は、粘膜上皮表面に抗菌シールドを形成することによって細胞を保護する。粘膜上皮細胞から分泌された AMP はその頂端表面上方で粘膜層下方に位置する薄い液体層の構造全体にいきわたる。インフルエンザウイルス等の微生物が上皮に効果的に接近するためには、粘膜バリアを通過しなければならない。さらに、上皮表面に密着している液体中に含まれる AMP によって引き起こされる障害を回避しなければならない。この構造的バリアが破壊された場合、微生物と上皮の結合および/または局所組織損傷により、「バックアップ」の抗菌シールドを提供するヒト・ベータ・デフェンシン 2 やカテリシジン等の特異的に誘導された AMP の高濃度による発現が直ちに惹起される。これらの誘導された AMP も微生物による損傷発生部位の近傍に存在するマクロファージや好中球の走化性因子として作用する [28-30]。さらに、カテリシジンは、上皮成長および血管形成を誘導することにより、上皮修復作用も発揮する [32]。

先天性免疫系におけるビタミン D の重要な役割が発見されたのはごく最近のことである [33,34]。上皮細胞とマクロファージの両方で、微生物暴露時における抗菌カテリシジン発現の増大が認められる。この抗菌カテリシジン発現は、ビタミン D の存在に依存性がある。上気道に生息する片利共生微生物とよく似た病原性微生物は、25(OH)D をセコ・ステロイドホルモンである 1,25(OH)2D に変換するヒドロキシラーゼの産生を促進する。これに伴い、防衛に関与する一連の遺伝子が急速に活性化される [35]。

マクロファージにおいても、ビタミン D の存在により、炎症誘発性サイトカイン、インターフェロン γ 、TNF α 、IL12 が抑制され、複数の PAMP 受容体の細胞発現がダウンレギュレートされるものと考えられる。表皮では、ビタミン D がさらに多くの PAMP 受容体を誘導し、ケラチン生成細胞による微生物の認識およびこれらの微生物に対する反応が可能となる [36]。したがって、ビタミン D は、上皮が内因性抗生物質を産生する局所能力を強化すると（同時に）一部の適応免疫反応、とくにインフルエンザウイルスが破壊力を急速に発揮した場合に発生するサイトカイン・ストーム等の急性炎症の徴候や症状を惹起する適応免疫反応を緩和しているものと思われる。

先天性免疫回路のビタミン D への依存は、全ての動物に当てはまるわけではない可能性があり、この点に注意しなければならない。マウス、ラット、イヌのカテリシジン遺伝子には、ビタミン D 受容体結合部位が欠如しており、発現にはビタミン D を必要としない [34]。したがって、これらの動物を用いた研究

から、ヒトの感染においてビタミン D が果たす役割を推測することはできない。

アフリカ系米国人における血漿ビタミン 25(OH)D レベルは、白人の血漿レベルを下回ることが知られている。このように低い血漿ビタミン 25(OH)D レベルでは、先天性免疫系内部で機能するビタミン D 依存性抗菌回路を十分に刺激することができない。しかしながら、25(OH)D を補給すると、依存性回路が修復されて AMP 発現が著しく強化された [37]。暗色の皮膚をもつ人々の場合、メラニン濃度が高いため、皮膚内でビタミン D を産生するのに必要な紫外線放射からケラチン生成細胞が保護される [38]。さらに、皮膚内におけるビタミン D 産生量は加齢に伴って減少する [39]。このため、多数の暗色の皮膚をもつ高齢者には、とくに冬季において、相対的ではあるが、先天性免疫不全が存在している可能性がある。

ヒトのビタミン D の摂取は、食事ではなく日光浴が主体となっているため、いずれの季節でも、またいずれの緯度においても、一定レベルではないもののある程度の割合の人々が常にビタミン D 欠乏状態にある。ただし、ビタミン D 欠乏者の割合は、とくに冬に上昇し、以下の条件を満たす人々でリスクが高くなっている：高齢者、肥満者、日光浴の習慣がない人々、暗色の皮膚をもつ人々、極地付近に居住する人々 [40,41]。ビタミン D レベルの季節変動は赤道付近でも発生しており [42]、赤道とほぼ等しい緯度の地域でもビタミン D 欠乏が拡大している [43]。

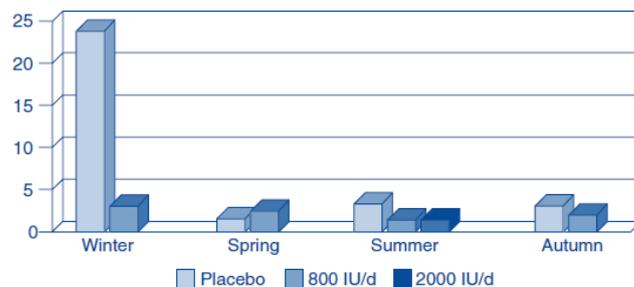


Figure 2
Incidence of reported cold/flu symptoms according to season. The 104 subjects in the placebo group (light shade) reported cold and flu symptoms year around with the most symptoms in the winter. While on 800 IU per day (intermediate shade) the 104 test subjects were as likely to get sick in the summer as the winter. Only one of the 104 test subjects had cold/flu symptoms during the final year of the trial, when they took 2,000 IU of vitamin D per day (dark shading). Adapted from: Aloia JF, Li-Ng M: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1095–1096. (Reproduced with permission, Cambridge University Press).

ビタミン D レベルの季節性変動は赤道付近でも発生しており [42]、赤道とほぼ等しい緯度の地域でもビタミン D 欠乏が拡大している [43]。その理由として、日光回避 [44]、雨季 [45]、大気汚染 [46] 等が推定される。例えば、香港の小児を対象とした研究では、冬季に 25(OH)D レベルが 20 ng/ml 以下の小児が半数を占めていた [47]。夏季でさえも、30 ng/ml を上回っていた小児はほとんどいなかったことから、今日では、多数の専門家が、小児の 25(OH)D レベルは最適な範囲の下限以下であるものと考えている [40,41,48,49]。

25(OH)D レベルが先天性免疫に影響を及ぼすため、赤道付近に居住する人々も含めた大多数の人々におけるビタミン D レベルの変動が、同レベルの著明な季節性変動と一緒にあって先天性免疫を常に障害している可能性がある。

References

24. Adams JS, Hewison M: **Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity.** *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4:80-90.
25. Aloia J, Li-Ng M: **Re: epidemic influenza and vitamin D.** *Epidemiol Infect* 2007, 135(7):1095-1096.
26. Zasloff M: **Inducing endogenous antimicrobial peptides to battle infections.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103:8913-4.
27. Raloff J: **The Antibiotic Vitamin.** *Science News* 2006, 170:312-317 [<http://www.sciencenews.org/articles/20061111/bob9.asp>].
28. Zasloff M: **Antimicrobial peptides of multicellular organisms.** *Nature* 2002, 415:389-95.
29. Schutte BC, McCray PB Jr: **[beta]-defensins in lung host defense.** *Annu Rev Physiol* 2002, 64:709-748.
30. Laube DM, Yim S, Ryan LK, Kisich KO, Diamond G: **Antimicrobial peptides in the airway.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2006, 306:153-182.
31. Leikina E, Delanoe-Ayari H, Melikov K, Cho MS, Chen A, Waring AJ, Wang W, Xie Y, Loo JA, Lehrer RI, Chernomordik LV: **Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins.** *Nature Immunol* 2005, 6(10):995-1001. Epub 2005 Sep 11.
32. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK, Drijfhout JW, Sørensen OE, Borregaard N, Rabe KF, Hiemstra PS: **The Antimicrobial Peptide LL-37 Activate Innate Immunity at the Airway Surface by Transactivation of the Epithelial Growth Factor Receptor.** *J Immunol* 2003, 171:6690-6696.
33. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH: **Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression.** *J Immunol* 2004, 173:2909-2912.
34. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP: **Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide Gene is a Direct Target of the Vitamin D Receptor and is Strongly Upregulated in Myeloid Cells by 1,25 dihydroxy Vitamin D3.** *FASEB J* 2005, 19:1067-1077.
35. Zasloff M: **Fighting Infections with Vitamin D.** *Nat Med* 2006, 12:388-390.
36. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, Helfrich YR, Kang S, Elalieh HZ, Steinmeyer A, Zügel U, Bikle DD, Modlin RL, Gallo RL: **Injury Enhances TLR2 Function and Antimicrobial Peptide Expression Through a Vitamin D Dependent Mechanism.** *J Clin Invest* 2007, 117:803-811.
37. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL: **Toll like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response.** *Science* 2006, 311:1770-1773.
38. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF: **Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3.** *Lancet* 1982, 1:74-76.
39. MacLaughlin J, Holick MF: **Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3.** *J Clin Invest* 1985, 76:1536-1538.
40. Holick MF: **Vitamin D deficiency.** *N Engl J Med* 2007, 357:266-281.
41. Cannell J, Hollis B, Zasloff M, Heaney R: **Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency.** *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9:107-118.
42. MacDonald D, Swaminathan R: **Seasonal variation in 25-OH vitamin D in plasma of Hong Kong Chinese.** *Clin Chem* 1988, 34:2375.
43. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, Hollis B, Roos BA: **Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:1557-1562.
44. Kung AW, Lee KK: **Knowledge of vitamin D and perceptions and attitudes toward sunlight among Chinese middle-aged and elderly women: a population survey in Hong Kong.** *BMC Public Health* 2006, 6:226.
45. Shek LP, Lee BW: **Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics.** *Paediatr Respir Rev* 2003, 4:105-111.
46. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliye JM: **The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India.** *Arch Dis Child* 2002, 87:111-113.
47. Leung SS, Lui S, Swaminathan R: **Vitamin D status of Hong Kong Chinese infants.** *Acta Paediatr Scand* 1989, 78:303-306.
48. Vieth R: **What is the optimal vitamin D status for health?** *Prog Biophys Mol Biol* 2006, 92:26-32.
49. Hollis BW: **Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D.** *J Nutr* 2005, 135:317-322.
50. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB: **Transmission of Influenza: Implications for Control in Health Care Settings.** *Clin Infect Dis* 2003, 37:1094-1101.
51. McCoy GW, Richey D: **II. Series of experiments at San Francisco, November and December, 1918.** *Hygienic Laboratory U.S.P.H.S. Bulletin* 1921, 123:42-53.
52. Rosenau MJ: **Experiments to determine mode of spread of influenza.** *JAMA* 1919, 73:311-313.
53. Rosenau MJ: **I. Series of experiments at Boston, November and December, 1918.** *Hygienic Laboratory U.S.P.H.S. Bulletin* 1921, 123:5-41.
54. Rosenau MJ: **III. Series of experiments at Boston, February and March, 1919.** *Hygienic Laboratory U.S.P.H.S. Bulletin* 1921, 123:54-102.
55. Leake JP: **The transmission of influenza.** *Boston Med Surg J* 1919, 181:675-679.
56. World Health Organization Writing Group: **Nonpharmaceutical Interventions for Pandemic Influenza, International Measures.** *Emerg Infect Dis* 2006, 12:81-87.
57. Olson JG, Ksiazek TG, Irving GS, Rendin RW: **An explosive outbreak of influenza caused by A/USSR/77-like virus on a United States naval ship.** *Mil Med* 1979, 144:743-745.
58. Taylor R, Nemaia H, Tukuitonga C, Kennett M, White J, Rodger S, Levy S, Gust I: **An epidemic of influenza in the population of Niue.** *J Med Virol* 1985, 16:127-136.
59. Blumenfeld HL, Kilbourne ED, Louria DB, Rogers DE: **Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. I. An epidemiologic,**