



腸の健康と免疫機能(1)～「腸の健康」の再整理

はじめに

「腸の健康(gut health)」は人の健康番組でよく紹介され、家畜分野でも、養豚・養鶏雑誌、学術論文においてもよく見かけるようになった一般用語です。Pig Progress誌電子版で最近関心の高そうなキーワードを直近1年間で検索したところヒットした件数(2019年2月7日現在)は、アフリカ豚コレラ(98)、腸の健康(89)、PRRS(29)、豚コレラ(16)、PEDV(7)、PCV2(7)であり、「腸の健康」の投稿件数は明らかに上位で、関心の高さが伺えます。「腸の健康」は、欧州で抗菌性飼料添加物が使用禁止になる前後から、代替品研究の過程でにわかに関心が高まってきたように思われます。

「腸の健康」は、免疫機能との関連性について随分と研究が進み、人用でさまざまな補助食品が開発・市販されるようになりました。弊社のフロアでも、ヨーグルトドリンク愛飲後、「風邪をひかなくなった」「インフルエンザにかかっていない」などの声が聞かれ、健康志向の高まりとメーカーからの商品提供がマッチして、健康増進に寄与していそうです。

本誌45号で「腸管の健康状態と免疫能に関しては別の機会にご紹介できればと思います」と書いておきながら、長らくお待たせすることになりました。ここでは、「腸の健康」について改めてまとめ直し、免疫機能との関連性についてご紹介致します。

「腸の健康」の定義

豚の「腸の健康」については、学術的に明確には定義されていません。ヒトでは、WHOの「健康」の定義を発展させて、「腸の愁訴・疾病リスク・疾患がなく、肉体的、精神的に良好な状態」と提案されています⁽¹⁾。家畜では、異常を訴えることができず、また、病的状態でも生産性に影響することがあり、上記のヒトにおける定義は適用できないとの指摘もあります⁽²⁾⁽³⁾。例えば、離乳直後、病的状態でもストレスや食滞で腸管の形態変化が起こり、腸の機能低下は「腸の不健康」と言わざるを得ない、などがあるからです。

そのほか、家畜(豚)の腸の健康の定義に関して、「外的、内的ストレスに抵抗するために生理機能を

発揮して(腸管の)疾病を予防/回避できる状態⁽⁴⁾、もう一つはこれに同意しながら、腸管の恒常性の状態をもっと一般化した表現(例えば「顕在的な疾病のない状態」とか)にしたかどうか⁽³⁾などの提案がなされています。

細部において意見の相違はあるものの、ヒトにおける以下の評価項目⁽¹⁾は、獣医学領域の専門家にも概ね好意的に受け入れられているようです⁽²⁾⁽³⁾。

- ①消化吸収が正常(嘔吐、下痢、便秘、ガス異常貯留がない)
- ②腸管が病的状態でない(酸消化性病変、不消化性便、炎症性病変がない)
- ③腸の形態・機能が正常(絨毛/陰窩の形態、粘液分泌、腸管バリア機能(タイトジャンクション*)が正常、免疫機能が正常(IgA産生、免疫細胞数・活性、免疫寛容(過敏でないこと))
- *上皮細胞同士の横の密着性のこと。上皮細胞は横一面に広がって増殖、細胞同士が密着しないと病原体などの異物の透過性が増し、感染・アレルギーが起こりやすくなる。
- ④腸内細菌叢が正常で安定(特定菌種の異常増殖がない)
- ⑤全身の健康状態が良好(適正なセロトニン産生、腸-神経系の正常機能)

獣医学領域の「腸の健康」が明確に定義づけられていないので、ふわっとしたなかで、この5つの項目を念頭に置きながら、③④を中心に腸の健康と免疫機能について、整理したいと思います。

腸の形態と機能

免疫との関連に入る前に、腸の形態と機能についておさらいしておきたいと思います。

「形態が正常」とは、絨毛の高さ、陰窩の深さ及びその比が一定レベル以上を指します。具体的に数値が定められていないので何とも言えませんが、不健康状態では絨毛高が短い、陰窩が深い、絨毛高(VH)/陰窩深さ(CD)の比が小さいなどについて数多く報告されています⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

腸の表面の細胞は上皮細胞ですが、元は陰窩の底

に親玉である幹細胞が鎮座しており、そこから絶え間なく上へ上へと分化増殖が起こって常に形態・機能が保持されています。絨毛の高さは「吸収の表面積を稼ぐのに重要」は簡単に理解できますが、陰窩が深いことがなぜよくないのか素朴な疑問です。推測するに、陰窩が深いということは絨毛への増殖・展開が相対的に不十分という意味でもあり、結果的に消化・吸収にとってはマイナス、ということなのかもしれません。

上皮細胞は機能によっていくつかの種類に分けられており⁽⁸⁾、それぞれの特徴・役割は以下のとおりです。

- 吸収細胞 ; 栄養成分の吸収担当。細胞表面に乳糖分解、アミノペプチダーゼなどの消化酵素を発現。
- 内分泌細胞 ; 消化管ホルモンの分泌。管腔の食品成分を感知して、ホルモン分泌を通して体内に消化促進のシグナル伝達。腸の健全性維持にも寄与。
- 杯(さかずき)細胞 ; 粘液分泌。2層の粘液層を構成して細菌の侵入を防ぐ物理的バリアの役割を担う。内側は細菌が入り込めないほどの強固な層で、大腸で厚く、小腸で薄い。
- パネート細胞 ; 陰窩の底に局在。複数の抗菌ペプチドを放出し、細菌の侵入阻止などを通して幹細胞を支援する役割を担う。
- タフト細胞 ; 寄生虫感染応答に関与。
- M細胞 ; パイエル板と呼ばれるリンパ球の袋の上部(管腔側の表面)にのみ存在し、異物認識のドアの役割を担う(後方に控える樹状細胞に異物を渡し、パイエル板内のリンパ球に異物情報が伝えられる)。免疫細胞の60-70%が腸に集中しており、パイエル板は共通粘膜免疫系の総本山としての役割を果たす。

これらの上皮細胞群ががっちり結び合って隙間なくひしめき合う状態(タイトジャンクション(TJ);密着接合)が健康な腸の状態です。

腸の健康の破綻

「健康な腸」はちょっとしたことで「不健康」になります。腸の「不健康」の評価項目のうち、「形態変化」と「細菌叢変化」は観察しやすいためか報告も多く、以下にまとめてみました。

(1)腸の形態変化

腸の形態変化については、離乳直後のストレス・飼料摂取量低下、暑熱ストレス、カビ毒、妊娠豚の栄養不足などで起こるようです(離乳後の絨毛萎縮については、本誌45号にまとめておりますので合わせてご参照ください)。おさらいすると、まず、離乳や飼料切替、群編成によるケンカ、飼養環境変化などのストレスで交感神経支配となり、粘液分泌低下が考えられます。また、栄養不足が絨毛高やTJに悪影響を及ぼして、バリアの鉄壁性が崩れて、細菌の侵襲を受けやすくなることが考えられます(leaky gut; “漏れやすい”腸)。加えて、絨毛が短くなることは、消化吸收に時間がかかり、腸内細菌叢のバ

ランスが崩れて病原菌が異常増殖する機会となります。さらに、上皮細胞の新陳代謝が低下するとM細胞の数も少なくなっているはずであり、免疫応答低下が懸念されます。実際、低蛋白飼料(CP19.7%を8.0%に落とした飼料)を18%少なく摂取した離乳豚では、小腸のIgA分泌量が有意に少なかったとの報告があります⁽⁹⁾。

暑熱ストレスも絨毛高、TJに影響し、LPSなどの侵襲を受けやすくなるとの記述があります⁽¹⁰⁾。暑熱により飼料摂取が少なくなるからなのか、ストレスそのものでなるのかはわかりませんが、結果として腸上皮細胞の透過性が増し(横の密着接合はゆるゆるになり)、LPSの流入を許して血中濃度が上がるそうです⁽¹¹⁾。

カビ毒のひとつ、デオキシニバレノール(DON)の低濃度汚染(0.9ppm)でも絨毛高が短くなり、陰窩が深くなるのが再現されているようです⁽⁷⁾。また、TJ蛋白減少(特に空腸)、炎症反応促進(*IL-1 β ↑)が確認されています。0.4ppmで同様の影響があった⁽¹²⁾との報告もあります。さらに、別の報告では、1ppm未満のDONの投与でサルモネラ感染の感受性が増加したとの話もあり⁽¹³⁾、基準値1ppm未満でも影響がありそうです。

そのほか、母豚の妊娠期間の栄養不足も子豚の腸の健康に影響があるようです。栄養不足(エネルギーだけ低い;ME3.4→3.0MCal/kg)の産子の絨毛高は、栄養充足母豚の産子に比べて低く、生後直後だけならまだしも離乳時(4週齢)でも栄養充足母豚の産子に追いつかないとのこと⁽⁶⁾。その結果ゆえか、生時体重が小さい子豚は小さいなりの発育です⁽⁶⁾。さらに、腸の健康に関与する分泌ホルモン(GLP-2)の量も栄養不足母豚由来産子で生まれながらにして少なく、妊娠期間の母豚栄養の重要性が再認識されます。離乳時にLPSで強制攻撃してみると、発熱は両群の子豚で認められたものの、栄養不足母豚由来産子でLPS感受性が増加している結果が得られています(*具体的にはIL-1 β などのサイトカイン産生、TLR4やNF- κ BなどLPS反応に関与する蛋白遺伝子の発現量増加)。子豚の腸の健康に対し、母豚の栄養充足=大きく産まれることの重要性が示唆されます。生時体重と絨毛高の相関についても見ておきたいところですね。

*IL(インターロイキン);IL-1 β は炎症性サイトカインの一つ、TLR;トル様受容体(自然免疫応答を司る受容体群;TLR4はLPS受容体として知られる)、NF- κ B;免疫反応において中心的役割を果たす転写因子(炎症反応などに関与)

(2)腸内細菌叢変化

離乳前後の健康豚の腸内細菌叢変化についてまとめられた総説⁽¹⁴⁾がありますので、かいつまんで抜粋します。「離乳」のイベントでこういう腸内細菌叢の変化がダイナミックに起こるということだけご理解ください。細菌叢の変化にどういう意味があるかについては、次号でご紹介致します。

- ・離乳2日後に乳酸菌が1/161に減少
- ・乳酸菌減少、大腸菌・腸球菌増
- ・プレボテラ属(グラム陰性)が増加
- ・離乳後にレンサ球菌10⁷コピー検出(離乳前は不検出)
- ・フィルミクテス門減少、バクテロイデス門増加

※「フィルミクテス門、バクテロイデス門」はなじみのない名前です

すが、ヒトの肥満との関連で必ず出てくる日和見菌群です。前者が“肥満菌”、後者が“ヤセ菌”として紹介され、畜産動物における「肥育」にも活かせるか興味もたれます。

(次号につづく)

参考文献

- (1) Bischoff, BMC Medicine, 9:24, 2011
- (2) Celiら, J. Anim. Sci., 94(suppl.5), 214, 2016
- (3) Pluskeら, Anim. Nutr., 4, 187-96, 2018
- (4) Kogutら, Frontiers Vet. Sci., 3, 71, 2016
- (5) SDI45号表1
- (6) Chenら, Nutrients, 9, 1115, 2017
- (7) Alizadehら, Toxins, 7, 2071-95, 2015
- (8) 岡本ら, 日本臨床免疫学会会誌, 39(6), 522-7, 2016
- (9) Renら, Asian Australas. J. Anim. Sci., 28(12), 1742-50, 2015
- (10) <https://www.pigprogress.net/Health/Partner/2019/2/Heat-stress-trace-minerals-and-gut-health-388911E/>
- (11) Pearceら, PLoS ONE, 8(8), e70215, 2013
- (12) Liら, Anim. Sci. J., 89(8), 1134-43, 2018
- (13) Vandenbrouckeら, PLoS ONE, 6(8), e23871, 2011
- (14) Gresseら, Trends Microbiol., 25(10), 851-73, 2017