総 説

栄養条件と細胞性免疫に関する研究†

岸 野 泰 雄

徳島大学医学部栄養学科実践栄養学教室

Effects of Nutritional Factors on Cellular Immune Function

Yasuo KISHINO

Department of Nutrition, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima 770

外界からの侵入物（病原体やがん原物質）とか生体内にできたがん細胞や抗体産生細胞からのクローンに対して崩壊作用を行う一連の生体防御機構のなかで、免疫反応は最も重要な役割をはたしている。免疫能の障害をおこすものとして先天の免疫不全症候群とか HIV 感染にみられる AIDS などがあるが、世界全体における頻度からみると、後天的免疫障害の代表としての栄養の異常状態によるものがあげられる。開発途上国の乳幼児に多くみられる protein energy malnutrition (PEM) では種々の感染症を誘発し、低栄養をさらに進行させるとともに病状を悪化し、死亡率の増加を招いている¹⁾。一方、先進国では低栄養状態の入院患者とか未熟児、社会的には増加しつつある肥満、糖尿病などの過剰栄養と生体防御との関係が研究課題の一つとなっている。とくに最近の高齢化社会に向かい老化にともなう生体防御能の低下でおこる感染症（肺炎）やがん（肺がん）を克服することが大きな課題をなしており、この際みられる免疫能の減退は必ずしも加齢の不可避の部分でなく、栄養欠乏が深く関係していて、その改善により免疫応答の好転をみる。このように宿主側の条件から免疫能をみた場合、そこには栄養状態が基礎として大きな要素となっていることは確かであり、感染症などを免れるために免疫能を最適に維持する栄養条件をいかに確保すべきかを解明しなければならない。そこで今回、栄養と免疫との相関関係、とくに呼吸器系における細胞性免疫能との関係を中心にわれわれの実験でえた結果を参考にしながら解説する。

1. 免疫応答のしくみならびに実験に用いた検索方法とその意義

ヒトの免疫反応にはγ-グロブリンを中心とした体液性免疫と感作T細胞をとりまく細胞性免疫とに古くから分類され、いずれも生後は骨髄の幹細胞から分化・成熟した細胞に関連している。リンパ球系の細胞は Fig. 1 のように胸腺内で影響（教育）をうけ免疫に関する機能を獲得、Tリンパ球として末梢血とか組織にでてくる。これらの細胞には亜型があり、遅延型過敏反応に効果を示すエフェクター細胞、がん細胞などを殺傷するT細胞（NK細胞）、免疫応答を調節する調節性細胞に区別される。この調節性細胞にはB細胞やT細胞の機能を補助するヘルパー細胞と、逆に抑制するサプレッサー細胞があり、それぞれの機能を分担している。これらの機能はリンホカインなどの液性因子を介して行われ、ヘルパー細胞からは IL-2 がでて T, B 細胞の増殖を促進する。インターフェロン（INFr）やマクロファージ活性化因子（MAF）などもだされる。

一方、血中の単球から成熟してきたマクロファージ（Mφ）は各組織において抗原を処理し、細胞表面に抗原を表現させ、T細胞による抗原認識を可能にする抗原提示能がある。また、IL-1 を産生してT細胞を活性化したり、異物を特異的または非特異的に貪食・消化するとか、さらに成熟し、リソゾーム酵素などを放出して異物の処理にあたる。B細胞は胸腺の影響をうけないで分化し、免疫グロブリンの分泌にあずかる。

その他、白血球とか補体などの生体防御の諸因子によって最適の、しかも効率的な免疫反応をおこすべくバランスのとれた協調作用が行われている。これら一連の免疫反応過程を念頭にいれながら種々の栄養条件下の変化を検索した。免疫応答を担うこれら多くの細胞のうち、

† 本総説は平成2年度学会賞の受賞の対象となったものである。

〒770 徳島市蔵本町3丁目

Fig.1 . Differentiation of cellular components of host defense.

今回実験材料として用いたおもな細胞はフィッシャー系ラットからえたリンパ球と肺胞 Mφ である。肺胞 Mφ は気管支肺胞洗浄で高率 (95% 以上) にえられ、また生体内では外界から吸入した病原体やがん原物質に直接さらされ、それを捕捉、貪食すると同時に、全身ならびに肺内に広く分布している T リンパ球と影響し合いながら肺での効率のよい免疫能を発現し、展開していると考えられる (Fig. 2)。そのため肺胞 Mφ については貪食能、MAF による活性化能、IL-1 やプロスタグランジン (PGE₂) 産生、活性化された肺胞 Mφ の殺腫瘍効果ならびにそれらサブセット間の相異性を機能や形態の面から追究した。リンパ球では胸腺とか脾臓での細胞数、リンホカイン産生能、NK 細胞活性、マイトジェンとして用いた PHA, Con A による T リンパ球、LPS による B リンパ球の幼若化能などを検索した。また吸収された栄養素の循環動態からみると、腸管から吸収されリンパ管・胸管をへて運ばれる脂肪成分とか脂溶性ビタミンは肝臓に入る前に肺循環系を通過するわけで、その間にこれら各栄養素が肺組織の各種細胞と接触し、一部は摂取され代謝される。また臨床的に頻繁に利用されている中心静脈栄養補給時にも各栄養素が肺循環系をはじめに通過することを考えれば、これら栄養補給時の肺における免疫応答に対する影響を見逃がすわけにはいかない (Fig. 3)。

2. 欠乏実験

食物摂取の減少で総体的栄養欠乏状態になると、感染症にかかりやすくなったり、さらに悪化させるという栄

養と感染との間に複合的相互作用がみられる¹⁾。この相互作用をきたす生物学的基礎について明確な答えはえられていない。その際みられる低栄養が引き金となって二次的に免疫能の低下を誘発していることは明らかで、その根拠の発端となったのは中央アフリカで PEM となり死亡した小児に著しい胸腺の萎縮をみた報告²⁾ である。その後の疫学調査とか動物実験によって胸腺が発育成長期の栄養欠乏に最も影響を受けやすい臓器の一つであることが確かめられてきた³⁾。著者らの実験でも 5% 低タンパク食で 4~8 週間飼育したラット胸腺の重量が有意に減少し、組織学的に胸腺皮質が萎縮し、リンパ球は髄質よりも皮質において著しく減少した。脾臓でも重量が減少し、おもに旁皮質部や胚中心部が減少した^{4)~7)}。この胸腺依存性リンパ球の欠如は生後早期からおこる PEM の程度に直接関係し、それらの持続期間によっても影響をうけるために、免疫応答の発達過程での胸腺の重要性を物語るとともに発育期の栄養状態がいかに大切であるかを意味している。この発育期 PEM にみられる免疫機能不全の発生機序として、胸腺や脾臓におけるヌクレオチドとヌクレオシドの代謝異常、すなわち胸腺細胞と脾細胞内での ATP, ADP, cAMP, 5'AMP, アデノシンの細胞内含量は変化し、発育期に必要な必須栄養素の欠如のためとした⁸⁾。この際、各臓器からのリンパ球について *in vitro* で検索したところでは不完全な分化を示す未熟 T リンパ球が増加し、表面標識のない T および B 細胞、すなわち null 細胞の数の増加がみられる⁹⁾。これら未熟リンパ球の PHA, Con A による刺激後の幼

Fig. 2. Light micrograph of the lungs of rat. Note the lymphoid tissues (arrows) in peribronchiolar area and alveolar macrophages (double arrow in inset). H E stain, $\times 40$ and $\times 400$ (inset).

Fig. 3. Diagram of transports of fat and fat soluble vitamins.

Following digestion, the major fat and fat soluble vitamins are directly transported to the lungs through thoracic duct and may activate alveolar macrophages ($M\phi$) and lymphocytes (T cell) within the lungs, which are useful for the prevention of development of pneumonia or lung cancer. Inset: Following high fat diet, transient deposit of many fat droplets (arrow) in the vascular endothelium near alveolar macrophage ($M\phi$). E : erythrocyte, bar : $3 \mu m$.

Fig. 4. Phagocytic activity of rat alveolar macrophages following various food restrictions.¹¹⁾

Fig. 5. Phagocytic activity of alveolar macrophages fractionated by Percoll gradients (I-IV) in starved rats.²¹⁾

Control rats were fed on Purine chow diet *ad libitum*. Each bar represents the mean $\pm$ SE of four rats. $\circ$: control, $\triangle$: starvation for 2 days, $\square$: starvation for 4 days, $\bullet$: starvation for 6 days.

若化能は低下しているが、栄養改善によって機能の回復または亢進さえみられる¹⁰⁾。

制限食実験で数日間は脾細胞の幼若化能の亢進をみる。その後、日数が経過するとともに低下した。しかもその制限の程度にも大いに関連して変動した¹¹⁾¹²⁾。制限食下での胸腺や脾臓の経時の変化をみると、その条件に適応するには2相性の変化があり、第1週までは再循環していないリンパ球がまず選択的に減少し、その結果、より成熟した再循環リンパ球 (T_2 細胞) が比較的に増加した状態となる。これはすでにのべた胸腺萎縮の所見と一致するもので、この段階で移植拒絶反応とか腫瘍拒絶反応が一時的に増加するということを説明するのに適

Fig. 6. Scanning electron micrographs of alveolar macrophages (AM ϕ) fractionated by Percoll gradients (a, b). Transmission electron micrographs of AM ϕ fractionated by Percoll gradients (c, d). a: AM ϕ of high dense fraction (IV) showed slender microvilli adhered on glass. b: AM ϕ of low dense fraction (I) are large and spherical in shape. Their microvilli are short or lost. Many blebs or knobs along and at the tips of them are seen. c: AM ϕ of high dense fraction (IV) have numerous microvilli and lysosomes at peripheral area of the cells, but less phagocytic vacuoles. Arrow: Golgi complex, Double arrow: phagocytosed cell debris. d: AM ϕ of low dense fraction (I) have numerous phagocytic vacuoles and lysosomes, but less microvilli. Bar: 1 μ m.

している。Cooper ら¹³⁾はタンパク欠乏によっても PHA に対する脾リンパ球反応の亢進することを報告し, *graft versus host* テストで 4% タンパク食マウスで対照の 20% のそれよりも有意に亢進した。この反応の変化は胸腺の変化による結果とし, このエフェクター細胞としての T 細胞は B 細胞よりも長いライフスパンをもち, そのために特殊な栄養状態になっても反応する能力があるとした。

さらに欠乏の時間が経過し, 代謝的にも宿主が適応してくると, 胸腺とか脾臓における分布パターンは逆となり, その時期にはマイトジェンに対するリンパ球の反応が低下する。また同時に低栄養動物での副腎皮質ホルモンの分泌増加にともなう細胞分布の変化または栄養欠乏による細胞分裂の障害が考えられる。他方, T リンパ球の分化の障害, 血清中胸腺ホルモンの低下と関連していることが指摘され, そのホルモンの添加で機能の回復がみられている¹⁴⁾。このように T リンパ球が PEM により

著しく変化することに反し, 血清グロブリンに関連した B リンパ球の機能は比較的正常に維持されていることが示唆されている。これは細胞表面の免疫グロブリンにより固定されうる循環 B リンパ球の比率が一般に正常であったことによる。これらリンパ球の機能を検討するにあたって, PEM でのリンパ球からの放出因子に対する影響, たとえば *in vitro* の実験ではインターフェロン産生低下¹⁵⁾, リンホカイン産生の欠如¹⁶⁾, M ϕ に対する MIF 産生能の抑制¹⁷⁾, MAF の産生増加など, また *in vivo* の実験では種々の抗原に対する免疫反応, とくに BCG に対するツベルクリン反応にみる細胞性免疫反応の抑制または障害のみられることがすでに明らかにされている¹⁸⁾。PEM にみるこれらの免疫能の欠陥は特殊な抗原として認識する能力の障害から始まり, リンパ球サブセットの増殖反応の欠如, 平行してみられる急性炎症反応の抑制などの組合せの結果であろう。これら PEM における反応は当然, その程度と特殊な栄養素の欠乏に加わるに

PEM の継続期間が免疫応答の変化に著しく影響することを念頭におかなければならない¹¹⁾。

管腔を形成する臓器としての消化管の防御機構はパイエルリンパ装置と IgA 産生のリンパ芽球が重要視されているが、同じく外界と直接接していて防御が行われている呼吸器系においても、低栄養状態下の鼻咽腔における IgA 分泌は著しく低下し、抗体価も低く¹⁹⁾、繊毛を有する気管支粘膜上皮の配列も著しく乱れている²⁰⁾。病原体の種類にもよるが、その際の免疫応答において肺胞 Mφ は気腔内での貪食、殺菌、リソゾーム酵素の放出、抗原提示など多彩な機能を示す細胞であり、同じ気管支壁に密着して存在するリンパ装置 (Fig. 2) とともに肺内防御能を評価する上でその機能の変化を知ることの意義は大きい。たとえば、ウイルスとか *Listeria monocytogenes* などの排除には活性化された肺胞 Mφ に負うところが大きく、PEM でもかなりの機能を発揮し、PEM の初期の段階ではむしろ Mφ 貪食能の亢進していることがうかがわれ、軽度の食餌制限下ではその亢進が長期にわたって持続し (Fig. 4, 5)、それと平行してリンパ球機能を変化させる IL-1 とか PGE₂ の Mφ からの産生も相応して変動した¹¹⁾。

これら機能亢進時の肺胞 Mφ にみられる形態上の特徴として、微絨毛の増加、ガラス面への付着性の増強、貪食空胞の増加とともにリソゾームとの融合像が目立つが、細胞比重比によって各分画に分けた肺胞 Mφ では低比重 Mφ においてリソゾーム酵素活性がより高く、Mφ 成熟過程の推移をも念頭にいれながら検討する必要がある (Fig. 6)²¹⁾。これらある程度の制限食下での抵抗性の亢進は飢餓動物でのウイルス性疾患に対して飽食時より抵抗が強く²²⁾、同種属の腫瘍移植でもエネルギー欠乏動物においてその増殖が抑制されている²³⁾。これらの結果は個々の必須栄養素の欠乏というよりも細胞性免疫の亢進によるためと解析された。それを裏付ける Fernandes ら²⁴⁾の報告は CsH/Umc マウスを用いた自然発生乳がんでエネルギー以外の他の栄養素を十分補給したにもかかわらず、その発生、増殖を阻止しえた。4週齢から対照群のエネルギー量の 60% を与え、免疫能として脾リンパ球に対する Con A, PHA に対する幼若化能でみると、2ヵ月後にはエネルギー減少群に亢進を示した。しかし、B細胞に対する LPS での幼若化能は正常値を維持した。よってその機序はサプレッサー細胞の活性化と内分泌機能の低下によるものと考察された。

Walford ら²⁵⁾もエネルギーのみを対照群の 60% とし、タンパク質、ビタミン、ミネラルなどを十分に補給した食餌で離乳期からマウスを飼育しておく、幼若期間中は B, T 細胞のいずれもマイトジェンに対する幼若化能は低下したが、20~22ヵ月間の飼育では著しく亢進し

た。制限食下の動物にみられる脾 T 細胞の PHA 反応亢進はそれに反応する T 細胞の比率が増加しているためとも考えられ²⁶⁾、Ledbetter ら²⁷⁾によると、PHA 感受性の高い T リンパ球は T 細胞成熟過程での未成熟なものであり、加齢とともに胸腺からの T 細胞の遊出率が低下し、胸腺の皮質/髄質の比の減少することに対応していた²⁸⁾。制限食での PHA 反応性を示す T リンパ球の比率は上昇するが、Con A に対してはあまり変動を示さないことから、マウスでの免疫能の亢進は特異的 T 細胞のサブセットの変化によることが考えられる。NK 細胞でも YAC-1 腫瘍細胞に対する反応が年齢とともに減少し、制限食で 14~15 ヶ月間飼育マウスで NK 活性は著しく低下した。しかし、poly I:C による活性化により制限食マウスで対照のそれより強く反応し、幼若マウスにみられる現象と類似していた²⁹⁾。換言すれば、制限食下にみられる腫瘍に対する高い抵抗性は NK 細胞サブセットの変化、インターフェロンに対する反応の変化、または胸腺を介しての影響が関与しているものと思われる。

このようにある程度の制限食が離乳期より開始されると、飽食の対照群に比べ免疫系細胞は急激に成熟せず、長期にわたって機能的分化を示さず、若さを維持しているものと考えられる。低エネルギー食で、しかも他の栄養素に欠乏のないときには延命効果を示すという事実と関連して、われわれ人間の日常生活における食事内容の重要性をあらためて強調しなければならない。一方、12~17ヵ月齢の成長した動物による制限食の影響として、対照の体重 60~70% に維持した場合には離乳期からの制限食実験と同じく脾細胞数は著しく減少するが、PHA 刺激後の幼若化能は著しく亢進²⁶⁾、これら免疫能の維持と平行して自然発生腫瘍の発生率は低下し、平均寿命も 10~20% 延長した³⁰⁾。要するに、飢餓、制限食、異常栄養状態にみられる細胞性免疫能は欠乏している栄養素の質や量のみでなく、その発生年齢、欠乏期間によっても大いに支配されることを念頭におかなければならない。

つぎに、タンパク欠乏による影響をみるに、高度なタンパク欠乏食では食餌摂取量が減少し、体重増加が停止するために全エネルギーとか広範な各栄養素の欠乏をきたした PEM とか異常栄養状態との鑑別が困難となり、pair-fed 実験が必要となる。タンパク欠乏と感染症との関連は古くから論ぜられ、とくに結核とか上気道感染において Mφ の病巣部への移動は遅く、リンパ節旁皮質部にみられる免疫機能不全のためにリンパ系細胞の増殖阻止があり、病原菌が病巣部に長期間とどまりうる。病原菌の種類によって免疫応答は異なり、概して細胞外細菌感染の場合には体液性免疫機構を介して行われ、タンパク欠乏時には感染は増悪する。他方、ウイルスとか真菌の感染における細胞性免疫能は低タンパク食飼育

でむしろ亢進し、生存率は増加する³⁹⁾³¹⁾。BALB/c マウスのタンパク欠乏食における脾臓への影響をみた実験で、20% タンパク食群に比べ5% タンパク食群では脾小動脈周辺のT細胞依存領域に局在する成熟リンパ球はタンパク欠乏に陥っても長期間生存しうる再循環T細胞の機能を維持している。胸腺とか脾臓の重量はタンパク欠乏食で著しく減少するが、同系の胸腺細胞の注入によりSRBC免疫化は回復する。このことは抗原に対する胸腺依存性のあることを物語るもので、ヘルパー細胞機能の欠如によることを示唆している³²⁾。ヘルパー細胞のように胸腺依存性のものはIgGなどの抗体産生に関連して重要である。

タンパク欠乏によっておこる抗体反応の抑制はMφの機能、とくに抗原提示とか抗原プロセッシングを変化させる可能性があり、IgGに関与する細胞分布はタンパク欠乏食で大いに変化することになる。Kramer と Good³³⁾もタンパク摂取量の減少にともない抗体反応は減少したが細胞性免疫能は正常に維持されるか、またはむしろ亢進することを報告した。Watson と Haffer³⁴⁾のライフサイクルを考慮にいれたタンパク欠乏と細胞性免疫能との関連をみた実験で、未熟(6週齢)と成熟(35週齢)のマウスに4%タンパク食を与えた場合、未熟マウスではθ担細胞の比率が低下し、PHAに対するリンパ球幼若化能も低下した。このことは2週から8週にかけて飼育した場合にみられた。それに反し、成熟マウスではタンパク制限7週間ではじめて幼若化能の低下をみとめ、さらに6週間継続した。このことはタンパク欠乏食を投与し始めた週齢により異なった免疫反応を示すことになり、免疫系の未熟なときには成熟したものよりタンパク欠乏により敏感であるといえよう。しかし、これらは免疫応答の永久障害を意味するものでなく、成熟遅延による結果であると解釈している。著者ら³⁵⁾³⁶⁾の行った肺胞Mφの貪食能の変化を追究した研究からも、タンパク単独の欠乏時にも初期の段階において亢進し、実験的腫瘍細胞に対しても増殖抑制効果がみられた。しかし、正常にみられるようなリンホカインによる*in vitro*での刺激によっても機能の亢進はみられず、このことは生体内ですでに刺激され、極限の状態に達しているものと考察した。さらにその後の研究で、安静時よりも自発的運動を負荷した後、これら免疫能を上昇させるには20~40%の食餌タンパクレベルに増加させることが必要であった。しかも、より高いタンパクレベルにしてもそれ以上の亢進はみられず、むしろ低下した³⁷⁾。

個々のアミノ酸に関連して、必須および非必須アミノ酸の欠乏とか過剰、アミノ酸インバランスにおける免疫能の変化について動物実験の結果が報告されているが、ヒトに関する研究は少ない。個々のアミノ酸の影響をみ

る際に注意すべき点は宿主のタンパク欠乏の有無によっても左右され、さらにそれらがホルモンの合成にも影響を及ぼす結果、間接的に免疫能を変化させるということである³⁸⁾。タンパク質や核酸の生体内合成に関連してビタミンB₆の関与が重要であり、長期にわたって体内貯留のできない水溶性ビタミンの欠乏によっても強い影響を及ぼすことが報告されている³⁹⁾。ビタミンB₆欠乏で抗体産生能の低下することは栄養免疫の分野では一致した意見であるが、パントテン酸の欠乏が加わるとさらに増強され、ビタミンB₆は核酸、タンパク質の生合成に、パントテン酸は新たに形成されたタンパク質の細胞外への分泌に関与するとした⁴⁰⁾。ビタミンB₆欠乏で胸腺、脾臓やリンパ組織などのリンパ系細胞の発育障害がおこり、リンパ球数の減少、Tリンパ球の機能が低下し、*in vivo*でも同種移植片に対する拒否反応の抑制、BCGによる遅延型皮膚反応の低下、さらにPHAとかCon Aによるリンパ球幼若化能の低下がみられる⁴¹⁾。この際、Tリンパ球のサブセットには差がみられず、すべての細胞性免疫反応に影響を及ぼすためと考えられる⁴²⁾。著者らの実験でビタミンB₆欠乏時の肺胞Mφ貪食能の亢進をみたが、脾リンパ球からのリンホカイン産生能はむしろ低下していることから、リンパ系各臓器の成熟遅延を示唆するものとした⁴³⁾。

脂溶性ビタミンの代表ともいえるビタミンAやEの欠乏時の宿主免疫能に及ぼす影響についての報告がいくつかみられる。ビタミンA欠乏時には感染にかかりやすく、過剰投与では予防効果を示すという報告が多い。ビタミンA欠乏に陥ると免疫系各臓器の重量は低下し、胸腺では髄質がよく保持されるが皮質と胚中心は著しく萎縮し⁴⁴⁾、それにともなう他のリンパ系臓器の細胞密度の低下がみられる⁴⁵⁾。ビタミンE欠乏においても同時に投与された高度不飽和脂肪酸とかセレンの量、発症年齢にも関係するが、肺胞Mφに対するリンホカインの活性化能の低いことが観察されている⁴⁶⁾。

3. 過剰実験

先進国でみられる異常栄養状態として頻々みられる肥満とか糖尿病、さらに健康増進という名目のもとに一部栄養素の過剰摂取の結果、免疫反応が障害され、感染症とかがんなどになりやすい危険性もち、死亡率の増加につながる事が報告されている⁴⁷⁾。その際、循環器系の障害、活動能力の低下、呼吸運動に制限が加わることも肥満時の感染率を増加させることに影響するが、免疫能が低下することも無視できない。Chandra と Kutty⁴⁸⁾は120%の肥満者で体液性免疫に関するIgG, IgM, IgA、さらに補体は正常に保たれたが、細胞性免疫を代表する皮膚遅延反応とかPHAによるT細胞幼若化能は低下

し、鉄とか亜鉛との関連性をも重視している。遺伝的肥満マウス (ob/ob) を用いた実験でも、肥満にともない脾臓とか胸腺重量は減少し、脾細胞の *in vivo* での cytotoxicity は低下する。これら免疫能の変化についての機序は明らかでないが、遺伝的に代謝とかホルモンの異常がある結果、調節性細胞に影響を及ぼし、免疫異常をおこすものと解析している。これら肥満マウスでは肝細胞とか脂肪細胞と同じように胸腺リンパ球のインスリンレセプターの減少していることが明らかにされている⁴⁹⁾。

糖尿病マウス⁵⁰⁾とか実験的糖尿病ラット⁵¹⁾においても細胞性免疫能の低下がみられる。また、インスリンそのものも cytotoxicity など細胞性免疫反応に影響することが報告されている⁵²⁾。

最近、ビタミン、アミノ酸ならびにミネラル (セレン、鉄) の過剰摂取が免疫能に影響を及ぼすという報告を多くみるようになった。なかでもビタミンAとその関連物質は細胞性および体液性免疫能に対し活性化作用をもつということがその摂取量を多くするとがん増殖を抑制する事実と関連して注目されている⁵³⁾⁵⁴⁾。経口的に高単位のレチノイドを摂取するとか非経口的に体内に注入した場合におこるTリンパ球の機能亢進ががん増殖抑制機序の主役をなしているとした⁵⁵⁾。臨床的にがん患者に投与した場合リンパ球幼若化能の亢進がみられる。これら幼若化能の亢進もレチノイドの種類とかその濃度によって差がみられ、あまり高濃度にした場合には *in vitro* でヒトのT細胞幼若化能の阻止がみられる⁵⁵⁾。*in vitro* における高濃度での抑制効果はその中毒作用によるもので、 10^{-4} ~ 10^{-5} M でリンパ球の生存率は減少している⁵⁶⁾。この生存率の減少はビタミンE、亜鉛とかタンニンで予防されることから膜安定性と関連するものと考えられ、合成したレチノイド (13-シス-レチノール酸) では毒作用が少なく、実験的発生腫瘍の増殖抑制効果のあったことをのべ⁵⁷⁾、ヒトの単球についても同じ効果をみている⁵⁸⁾。胸腺細胞のサブセットの増殖が PHA とレチノール酸と一しょに培養することで観察される⁵⁹⁾が、脾細胞とか末梢血リンパ球にはその効果はみられず、このことは成熟胸腺細胞とかT細胞のサブセットにおける PHA に対する感受性の亢進したためと考えられる⁶⁰⁾。実際 Mori-guchi ら⁵⁷⁾は *in vitro* でレチノール酸と前培養した末梢血リンパ球は PHA による幼若化能が阻止され、その影響の程度はリンパ球との接触時間、マイトジェンレセプターの変化の有無、さらに処理した細胞の成熟度にも関係するとした。

一方、ビタミンAの多量摂取でみられるホルモン産生や分泌の変化が免疫能に影響したとも考えられ、とくにグルココルチコイドの役割を重視した報告が多い⁶¹⁾。免

疫学的にみた発がん予防にはTリンパ球やNK細胞の働きが注目されるが、さらにMφの活躍も無視できない。ヒトの単球はレチニールパルミテートによる刺激で感受性が増し、ラットの肺胞Mφにおいて機能の亢進がおこる⁵⁹⁾。すなわち、レチニールパルミテートを経口投与することでMφのIL-1産生は上昇し、SRBCを貪食する能力の亢進、これら活性化されたMφは強い腫瘍細胞融解作用をもつことが *in vitro* の実験で観察された。その際の形態学的変化として特徴づけられたことは腫瘍細胞とMφとの接触に引続いて活性化されたMφからのリソゾーム酵素の放出亢進であり⁶²⁾、レチニールパルミテートを過剰に投与した動物からのMφはMAF刺激によっても殺腫瘍効果の追加亢進作用を示さなかった⁵⁶⁾。マウスのバビローマ増殖に及ぼす影響をみた実験で、その増殖抑制はレチニールパルミテートの食餌中含有量に左右され、Mφの貪食能亢進とも相関性を示した。同じ変化はセレンを添加した場合にもみられ⁶³⁾、程度は弱い。13-シス-レチノール酸にもみられている⁶⁴⁾。この投与期間は4日という短期間でも肺胞Mφに殺腫瘍効果があらわれている⁵⁹⁾。このように高ビタミンA食によってがん患者の低下した免疫能の回復をはかたり、さらに亢進させることが注目されているが、その他、火傷によって低下した免疫能を亢進させたり⁶⁵⁾、外科的手術後の低下した免疫能を回復させるのに役立つという報告もみられる⁶⁶⁾。

ビタミンEと免疫能との関係についてその欠乏時の影響⁴⁶⁾よりも高ビタミンE食での宿主抵抗性を亢進させるという報告が多い⁶⁷⁾⁶⁸⁾。ビタミンE大量投与で大腸菌によるニワトリの感染後死亡率が低下し、体液性免疫の亢進によるとした。細胞性免疫のうちT細胞に対する幼若化能は食餌中の不飽和脂肪酸の量によっても左右され、高度不飽和脂肪酸が多ければ免疫は抑制され、それに反し少なければビタミンEの影響がより効果的となる⁶⁹⁾。ビタミンEはPHA/Con A 反応比を上昇させるが、このことはビタミンEがT細胞の成熟に影響を及ぼしているとも考えられる。LPS に対するB細胞の反応も亢進するが、胸腺摘出マウスにおける脾細胞は反応せず、このことからビタミンEがB細胞の幼若化能を刺激するには胸腺の関与を必要としていることが示唆される。

作用機序として抗酸化剤であるビタミンEが膜脂質の酸化でおこるフリーラジカルから膜を保護するという点から考えると、脂肪酸化で細胞膜の流動性が減少し、その流動性の変化がリンパ球の幼若化能に影響すると考えれば、ビタミンEはリンパ球の幼若化に必要な膜流動性を保持するために重要であると考えられる⁷⁰⁾。膜流動性の変化は膜レセプター、アラキドン酸代謝をかえることにも関連している⁷¹⁾。その際、食餌中の脂肪源が飽和度

の高いものより不飽和度の高い脂質であると, T, B リンパ球のマイトジェンに対する幼若化能とか *in vitro* での抗原に対する抗体産生は抑制される。換言すれば, 免疫抑制の程度は直接, 食餌中の不飽和脂肪酸の多寡に関係することになり, 高ビタミンE食であると, たとえ不飽和脂肪酸の多い食餌であっても免疫抑制を防止できることになる⁷²⁾。

また, 細胞内におけるアラキドン酸の酸化で生ずるプロスタグランジンの形成はビタミンE量によっても影響をうける。そのため不飽和脂肪酸の多い場合にはプロスタグランジン形成も増加し⁷³⁾, 生じたプロスタグランジンにより免疫は抑制される。細胞内での脂質の過酸化に関連して, その過酸化値を減少させるグルタチオンペルオキシダーゼが重要な役割をしているが, この金属酵素の一部を構成しているセレンの役割も検討され⁷⁴⁾, セレンとビタミンEと置換することはできないが, ビタミンEを含む基礎食にそのセレンの最高値を添加し, T, B リンパ球の幼若化能を亢進させることができたという⁷⁵⁾。その他ビタミンE値を維持するのを補助するものとしてビタミンCがあり, ビタミンE欠乏であるが高ビタミンC食で飼育することにより, 両ビタミンの低い食餌で飼育したものよりT, B 幼若化能を亢進させることができ, また両ビタミンとも多く摂取することで体重の増加のみならず, 免疫反応は最も強く亢進した⁷⁶⁾⁷⁷⁾。高ビタミンE食で肺内および肺胞洗浄液中のビタミンE量は著しく増加し⁶⁸⁾, また肺におけるビタミンE含有量は高ビタミンC食で最高値を示した。このことから *in vivo* での肺胞 Mφ の機能が肺循環により入ったビタミンEにより直接活性化される可能性を示唆している。

単一アミノ酸の欠乏とか過剰, さらにアミノ酸インバランスによって免疫能がどのように変化するかをみた研究は主として動物実験を通じて行われている。PEM ではB細胞とか免疫グロブリンよりもT細胞の機能が強く障害をうけることをすでにのべたが, アミノ酸欠乏実験では細胞性免疫よりも抗体の合成の障害を強くうける。たとえば, トリプトファンとかフェニールアラニンの欠乏で特殊抗体の産生は低下し, 両者を同時に欠乏させると, 抗体産生はさらに低下してくる⁷⁸⁾。

Chevalier と Aschkenasy⁷⁹⁾ は軽度のタンパク欠乏食に加えてロイシンのみを過剰に与えた場合, 脾臓での抗体 plaque 形成細胞の数は著しく減少したとのべ, 細胞性免疫能を維持するための各栄養素のバランスの重要性がうかがわれる。Harper ら⁸⁰⁾ はアミノ酸の過剰とかそれにとまなうアミノ酸インバランスの研究の必要性を唱え, 種々の条件下におけるアミノ酸の利用は一樣に比例的に減少するのではなく, アミノ酸代謝における質的变化をとまなっているとした。外傷, 火傷とかがん発生時

には一般に免疫能は抑制され, その原因として多くのことが考察されているが, 不明な点が多い。

Barbul ら⁸¹⁾ はアルギニンを食餌または輸液として一定量加えることにより外傷時にみられる胸腺への悪影響を最小限にとどめ, 免疫能の低下を予防しようとした。ときには胸腺重量は増加し, 胸腺内におけるリンパ球量の著しい増加に基づくことを証明し, マイトジェンに対してもこれらリンパ球の幼若化能は著しく上昇した。この際, 下垂体を摘除したあとではアルギニンの胸腺指向性効果はみられず, 下垂体を介しての作用機序が示唆された。著者ら⁸²⁾ の中心静脈栄養補給実験でもアルギニンの免疫亢進効果はかなり早くから現われ, 量的にも 3~5% のアルギニン濃度において最適であることが確かめられた。先天的無胸腺マウス (nu/nu) の脾臓でもアルギニン添加でT細胞数は増加し, 遅延型過敏症でもT細胞機能の亢進を招いた。このことからアルギニンはT細胞の活性を高め, T細胞の形成, 成熟を誘導するものと示唆されている。アルギニンは元来, 多様性の生物学的作用をもち, 下垂体成長ホルモンの分泌亢進, 経腸, 経口, または経静脈補給により, アミノ酸の中では最も強いインスリン分泌効果をもち⁸³⁾, 同時に膵β細胞からのグルカゴンの分泌をも亢進させる。また脾からのソマトスタチン, カテコールアミンの分泌亢進も報告されているが, いずれもアルギニンのインスリン分泌に対する反応と解釈される。アルギニンのこのような胸腺ならびにTリンパ球に対する作用は種々の条件下における宿主免疫能を改善することに役立つもので, 実際火傷モルモットの生存日数を延長したり⁸⁴⁾, 細菌性腹膜炎をおこさせたラットの死亡率を減少させうる。外傷時にみられる免疫低下に対して中心静脈栄養補給時に一定濃度のアルギニンの添加で免疫能改善に好結果がえられたり⁸⁵⁾, 移植性腫瘍における増殖や転移の抑制効果がみられ, 生存率の向上によい結果をえている⁸⁶⁾。その際にみられる肺胞 Mφ の貪食能の亢進との相関性から免疫能亢進との関係が示唆された。さらに脾細胞を用いた Con A に対する幼若化能とか IL-2 産生の増加などから担がん動物の特異的, 非特異的両方の免疫反応の亢進によることが immunogenic 腫瘍を用いた実験で示されている⁸⁶⁾。しかし, タンパク欠乏による免疫不全とか immunogenic の弱い腫瘍では効果はみられていない。他方, 活性化された Mφ の cytotoxicity をアルギニンディミナーゼにもとめ, これが腫瘍細胞の DNA 合成を阻止し, ミトコンドリア呼吸を阻害するとした報告もある⁸⁷⁾。Kriegbaum ら⁸⁸⁾ は Mφ 内でのアルギニンからのオルニチン産生が直接免疫発現に関係するとし, Droge ら⁸⁹⁾ はインターフェロンが Mφ のアルギニンからオルニチンに変換させる能力を亢進させるとした。ヒト単球を用いた *in*

Fig. 7. Effects of nutritional factors on the lymphocytes and alveolar macrophages (AMφ).

vitro の実験では培地内にアルギニンを一定量加えると NK 細胞活性や cytotoxicity の亢進がみられ、これら細胞に対する直接効果も否定できない⁹⁰⁾。

4. まとめ (Fig. 7)

以上のように、ある一定の栄養条件下において細胞性免疫能を高めることが明らかとなったが、これら全身の栄養条件と平行して、循環動態の面から腸管吸収後、直接肺を通過する各種脂質成分や脂溶性ビタミン、また中心静脈栄養補給剤による肺内防御能への影響が注目される。今回の研究で、これらを評価する上で主役を演ずる肺胞 Mφ とカリンバ球の活性化がみられたことは、今後高齢化社会に向かって肺炎と肺がんの増加が懸念されている現在、全身および肺の防御能をつねに高めておくために、運動とともにバランスのとれた栄養摂取の必要なることをあらためて強調したい⁵¹⁾⁹¹⁾⁹²⁾。

稿を終るにあたり、学会賞の機会を与えていただいた日本栄養・食糧学会の皆様へ心から感謝の意を表します。

なお、本研究の成果は、森口 寛助教授をはじめ教室員の努力による賜であり、また本学栄養学科の諸先輩の暖いご指導のお陰であることを付記させていただき、厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Scrimshaw, N.S., Taylor, C.E. and Gordon, J.E.: *Am. J. Med. Sci.*, **237**, 367 (1959)
- 2) Chandra, R.K.: *Nutrition and Immunology*, (1988), Alan R. Liss, Inc. (New York)
- 3) Dubos, R., Lee, C.J. and Costell, R.: *J. Exp. Med.*, **130**, 962 (1969)
- 4) 森口 寛, 戸羽正道, 岸野泰雄: 大豆たん白質栄養研究会会誌, **6**, 38 (1985)
- 5) Chandra, R.K.: *Immunology of Nutritional Disorders*, (1980), Year Book Medical Pub-

- lishers (Chicago)
- 6) Smythe, P.M., Schonland, M., Brereton-Stilles, G.G., Coovadia, H.M., Grace, H.J., Loening, W.E.K., Mafoyan, A. and Parent, M.A.: *Lancet*, **2**, 939 (1971)
- 7) Douglas, S. and Schopfer, K.: *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **5**, 21 (1976)
- 8) Scrivastava, U.S., Rakshit, A.K., Seebag, M., Omoloko, C. and Thakur, M.L.: *Nutr. Rep. Int.*, **23**, 1035 (1981)
- 9) Chandra, R.K.: *Pediatrics*, **59**, 423 (1977)
- 10) Suskind, R.M.: *Malnutrition and Immune Response*, (1977), Raven Press (New York)
- 11) Moriguchi, S., Toba, M. and Kishino, Y.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **35**, 49 (1989)
- 12) Moriguchi, S., Sone, S., Tachibana, K. and Kishino, Y.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **29**, 323 (1983)
- 13) Cooper, W.C., Good, R.A. and Mariani, T.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**, 647 (1974)
- 14) Jackson, T.M. and Zaman, S.N.: *Clin. Exp. Immunol.*, **39**, 717 (1980)
- 15) Schlesinger, L., Ohlbaum, A., Grez, L. and Stekel, A.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**, 758 (1976)
- 16) Whittle, H.C., Mee, J., Werblinska, J., Yakubu, A., Onuouura, C. and Comwalk, N.: *Clin. Exp. Immunol.*, **42**, 144 (1980)
- 17) Chandra, R.K. and Au, B.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 736 (1980)
- 18) Harland, P.S.E. and Brown, R.E.: *East Afr. Med. J.*, **42**, 233 (1965)
- 19) Watson, R.R. and McMurray, D.N.: *CRE Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **12**, 113 (1979)
- 20) 岸野泰雄, 森口 寛: 免疫と栄養 (西岡久壽彌, 坂本元子編著), (1984), 第一出版 (東京)
- 21) Sakai, K., Moriya, H., Ueyama, A. and Kishino, Y.: *Nutr. Res.*, **10**, 1141 (1990)
- 22) Rous, P.: *J. Exp. Med.*, **13**, 397 (1911)
- 23) Jose, D.G. and Good, R.A.: *Cancer Res.*, **33**, 807 (1973)
- 24) Fernandes, G., Yunis, E.J. and Good, R.A.: *Nature (London)*, **263**, 504 (1976)
- 25) Walford, R.L., Liu, R.K., Gerase-Delima, M., Mathies, M. and Smith, G.S.: *Mech. Ageing Dev.*, **2**, 447 (1973)
- 26) Weindruch, R.H., Gottesman, S.R.S. and Walford, R.L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 898 (1982)
- 27) Ledbetter, J.A., Rouse, R.V., Spedding, H., Micklem, S. and Herzenberg, L.A.: *J. Exp. Med.*, **152**, 280 (1980)
- 28) Walford, R.L., Gottesman, S.R.S. and Weindruch, R.H.: *Ann. Rev. Gerontol. Geriatr.*, **2**, 3 (1981)
- 29) Weindruch, R.H., Devens, B.H., Raff, H.V. and Walford, R.L.: *J. Immunol.*, **130**, 993 (1983)
- 30) Weindruch, R.H. and Walford, R.L.: *Science*, **215**, 1415 (1982)
- 31) Britton, W.M., Hill, C.H. and Barber, C.W.: *J. Nutr.*, **82**, 306 (1964)
- 32) Mathur, R., Ramalingaswami, V. and Deo, M.G.: *J. Nutr.*, **102**, 841 (1972)
- 33) Kramer, T.R. and Good, R.A.: *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **11**, 212 (1978)

- 34) Watson, R.R. and Haffer, K. : *Mech. Ageing Dev.*, **12**, 269 (1980)
- 35) Moriguchi, S., Sone, S. and Kishino, Y. : *J. Nutr.*, **113**, 40 (1983)
- 36) Mutsuura, S., Sone, S., Tsubura, E., Tachibana, K. and Kishino, Y. : *Cancer Immunol. Immunother.*, **21**, 63 (1986)
- 37) Ueda, N., Kayashita, J., Moriguchi, S. and Kishino, Y. : *Nutr. Res.*, **10**, 429 (1990)
- 38) Fernstrom, J.D. : *Annu. Rev. Med.*, **32**, 413 (1981)
- 39) Stoerk, H.C., Eisen, H.N. and John, H.M. : *J. Exp. Med.*, **85**, 365 (1947)
- 40) Hodges, R.E., Beau, W.B., Ohlson, M.A. and Bleiler, R.E. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **11**, 187 (1962)
- 41) Fisher, B., Axelrod, A.E., Fisher, E.R., Lee, S.H. and Calavanese, N. : *Surgery*, **44**, 149 (1958)
- 42) Robson, L.C. and Schwarz, M.R. : *Cell. Immunol.*, **16**, 135 (1975)
- 43) Moriguchi, S. and Kishino, Y. : *J. Nutr.*, **114**, 888 (1984)
- 44) Krishnan, S., Bhuyan, U.N., Talwar, G.P. and Ramalingaswami, V. : *Immunology*, **28**, 383 (1974)
- 45) Dennert, G. and Lotan, R. : *Eur. J. Immunol.*, **8**, 23 (1978)
- 46) Moriguchi, S., Kobayashi, N. and Kishino, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **35**, 419 (1989)
- 47) Chandra, R.K. : *Lancet*, **1**, 688 (1983)
- 48) Chandra, R.K. and Kutty, K.M. : *Acta Paediatr. Scand.*, **69**, 25 (1980)
- 49) Soli, A.H., Goldfine, I.D., Roth, J. and Kahn, C.R. : *J. Biol. Chem.*, **13**, 4127 (1974)
- 50) Fernandes, G., Friend, P., Yunis, E.J. and Good, R.A. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 2888 (1978)
- 51) 森口 覚, 吉岡あや子, 戸羽正道, 岸野泰雄 : 体力研究, **65**, 167 (1987)
- 52) Strom, T., Bear, R. and Carpenter, C. : *Science*, **187**, 1206 (1975)
- 53) Tachibana, K., Sone, S., Tsubura, E. and Kishino, Y. : *Br. J. Cancer*, **49**, 343 (1984)
- 54) Watson, R.R. and Leonard, T.K. : *J. Am. Diet. Assoc.*, **86**, 505 (1986)
- 55) Watson, R.R. and Moriguchi, S. : *Nutr. Res.*, **5**, 663 (1985)
- 56) Moriguchi, S., Werner, L. and Watson, R.R. : *Immunology*, **56**, 169 (1985)
- 57) Moriguchi, S., Jackson, J.C. and Watson, R.R. : *Hum. Toxicol.*, **4**, 365 (1985)
- 58) Moriguchi, S., Kohge, M., Kishino, Y. and Watson, R.R. : *Nutr. Res.*, **8**, 255 (1988)
- 59) Sidell, N., Famatiga, E. and Golub, S. : *Exp. Cell Biol.*, **49**, 239 (1981)
- 60) Watson, R.R. and Moriguchi, S. : *Life Sci.*, **44**, 387 (1989)
- 61) Watson, R.R. : Malnutrition, Disease Resistance, and Immune Function, (1984), Marcel Dekker (New York)
- 62) Kishino, Y., Takama, S. and Kitajima, S. : *Virchows Arch. (Cell Pathol.)*, **50**, 81 (1985)
- 63) Watson, R.R., Moriguchi, S. and Gensler, H.L. : *Cancer Lett.*, **36**, 181 (1987)
- 64) Gensler, H.L., Watson, R.R., Moriguchi, S. and Bowden, G.T. : *Cancer Res.*, **47**, 967 (1987)
- 65) Fuji, S., Kupper, T.S., Green, D.R. and Ariyan, S. : *Surgery*, **96**, 330 (1984)
- 66) Cohen, B.E., Gill, G., Cullen, P.R. and Morris, P.J. : *Surg. Gynec. Obstet.*, **149**, 658 (1979)
- 67) Nockles, C.F. : *Fed. Proc.*, **38**, 2134 (1979)
- 68) Moriguchi, S., Kobayashi, N. and Kishino, Y. : *J. Nutr.*, **120**, 1096 (1990)
- 69) Erickson, K.L., McNeill, C.J., Gershwin, M.E. and Ossmann, J.B. : *J. Nutr.*, **110**, 1555 (1980)
- 70) Fountain, M.W., Dees, C., Weete, J.D. and Schultz, R.D. : *Mol. Immunol.*, **19**, 1491 (1982)
- 71) Wedner, H.J. : *Surv. Immunol. Res.*, **3**, 295 (1984)
- 72) Bendich, A., Gabriel, E. and Machlin, L.I. : *Fed. Proc.*, **44**, 934 (1985)
- 73) Erickson, K.L., Adams, D.A. and McNeill, C.J. : *Lipids*, **18**, 468 (1983)
- 74) Watson, R.R., Moriguchi, S., McRae, B., Tobin, L., Mayberry, J.C. and Lucas, D. : *J. Leukocyte Biol.*, **39**, 447 (1986)
- 75) Sheffy, B.E. and Schultz, R.D. : *Fed. Proc.*, **38**, 2139 (1979)
- 76) Bendich, A., D'Apolito, P., Gabriel, E. and Machlin, L.I. : *Fed. Proc.*, **42**, 923 (1983)
- 77) Watson, R.R., Benedict, J., Mayberry, J.C., Hicks, M.J. and Moriguchi, S. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **498**, 530 (1987)
- 78) Gershoff, S.N., Gill, T.J., Simonian, S.J. and Steinberg, A.I. : *J. Nutr.*, **95**, 184 (1968)
- 79) Chevalier, P.H. and Aschkenasy, A. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**, 1645 (1977)
- 80) Harper, A.E., Benevenga, N.J. and Wöhlhueter, R.M. : *Physiol. Rev.*, **50**, 428 (1970)
- 81) Barbul, A., Wasserkrug, H.L., Seifter, E., Rettura, G., Levenson, S.M. and Efron, G. : *J. Surg. Res.*, **29**, 228 (1980)
- 82) Tachibana, K., Mukai, K., Hiraoka, I., Moriguchi, S., Takama, S. and Kishino, Y. : *J. Parenter. Enteral Nutr.*, **9**, 428 (1985)
- 83) Dupre, J., Curtis, J.D., Waddell, R.W. and Beck, J.C. : *Lancet*, **1**, 28 (1968)
- 84) Saito, H., Trocki, O., Wang, S., Gorce, S.J., Jaffe, S.N. and Alexander, J.W. : *Arch. Surg.*, **122**, 784 (1987)
- 85) Barbul, A., Fishel, R.S. and Shimazu, S. : *J. Surg. Res.*, **31**, 328 (1985)
- 86) Reynolds, J.V., Thom, A.K. and Ziegler, M. : *J. Surg. Res.*, **45**, 513 (1987)
- 87) Hibbs, J.B. Jr., Taintor, R.R. and Vavrin, Z. : *Science*, **235**, 473 (1987)
- 88) Kriegbaum, H., Benninghoff, B., Hacker-Shahin, B. and Bröge, W. : *J. Immunol.*, **139**, 899 (1987)
- 89) Droge, W., Benninghoff, B. and Lehmann, V. : *Lymphokine Res.*, **6**, 111 (1986)
- 90) Moriguchi, S., Mukai, K., Hiraoka, I. and Kishino, Y. : *Nutr. Res.*, **7**, 719 (1987)
- 91) Moriguchi, S. and Kishino, Y. : *J. Histochem. Cytochem.*, **19**, 153 (1986)
- 92) 森口 覚, 栢下 淳, 岡田 悟, 酒井 徹, 岸野泰雄 : 体力研究, **75**, 144 (1990)

(1990 年 8 月 13 日受理)