【解説】

カロテノイドが免疫系に及ぼす影響 アレルギーとの関係を中心に

山西倫太郎

国民の健康志向とともに、食品に対する免疫調節への期待は高まっている。そして、近年は衛生仮説や Toll-like receptor を介した自然免疫系の研究の進展を背景に、プロバイオティクスによる免疫調節の研究が盛んであり、知識の集積が進んでいる。一方、 β -カロテンなどのカロテノイドによる免疫系への作用の研究も比較的古くから行なわれており、報告されている作用の種類も多岐にわたっている。ここでは、免疫に関するカロテノイド研究のこれまでの振り返り、その中から β -カロテンが抗原呈示細胞に及ぼす影響に関する研究についてその背景・現況を紹介するとともに、カロテノイド研究の今後の課題に言及する。

カロテノイド

カロテノイドは植物界において生産される脂溶性の暖色色素成分であり、植物体では光合成と光遮蔽の両方での役割を担っている。緑色の野菜であっても、数種類のカロテノイドは例外なく存在している。植物界で生産されたカロテノイドは、食物連鎖により動物界へと移行する。ヒトが通常の食生活において食品から摂取するカロテノイドには、 β -カロテン、 α -カロテン、リコピン、

ルテイン、ゼアキサンチン、 β -クリプトキサンチン、アスタキサンチン、カンタキサンチン、カプサンチンなどが挙げられる。現在、600 種類以上知られているカロテノイドのうち約 50 種だけが、ビタミン A（レチノール）の供給元となるプロビタミン A である。

カロテノイドは一重項酸素を消去する活性をもつ物質として知られているが、動物の体内においてカロテノイドが実際に抗酸化的な働きをしているかどうかについては確定的な見解は得られていない。したがって、現在のところ、動物におけるカロテノイドの生理作用としてコンセンサスが得られているのはビタミン A 活性だけである。

免疫系

免疫系は、大きく自然免疫と適応免疫に分類される。このうち、自然免疫が非特異的に物質を処理する仕組みであるのに対して、適応免疫はヘルパー T (Th) 細胞に導かれる抗原特異的な免疫応答である。異物の体内への侵入に際しては、自然免疫が早期に対応し、その後に適応免疫が続く。抗原を非特異的に取り込み分解するマクロファージや樹状細胞は、自然免疫の中心的役割を担うが、同時に分解した抗原の一部を MHC class II との複

Effects of Carotenoids on Allergy-related Immunity
Rintaro YAMANISHI, 徳島大学大学院ヘルスサイエンス研究部

合体として細胞膜上に表出し Th 細胞に提示する抗原呈示細胞としての役割を担っており、適応免疫の出発点となる細胞である。Th 細胞には 2 種類のタイプがあることが知られており⁽¹⁾、1 型の Th 細胞 (Th1) はインターフェロン (IFN)- γ を分泌し細胞性免疫を、2 型の Th 細胞 (Th2) はインターロイキン (IL)-4 を分泌し液性免疫を導く。Th1 と Th2 は互いに牽制し合う関係にある。これらの間のバランスが崩れ、Th2 優位に傾いた状態になると、B リンパ球において IgE 抗体の産生が誘導されやすくなるので、I 型アレルギー（以後、「I 型」は省略する）になるリスクが高くなる。なお、今日では CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg} をはじめ、いくつかの種類の「制御性 T 細胞」が生体内に存在し、免疫調節に働いていることが知られている⁽²⁾。したがって、適応免疫に関するすべてを Th1 と Th2 のバランスのみで説明することができるというわけではないことを付け加えておく。

免疫に対するカロテノイドの影響

カロテノイドと免疫との関係は、1930 年にラットで、その翌年にヒト（幼児）で、それぞれ β -カロテンの感染症予防効果について報告されたのが最初である⁽³⁾。ただし、これらの β -カロテンの効果はプロビタミン A としてのものであった。カロテノイドとしての作用に関しては 1950 年代の終わりに、プロビタミン A ではないリコピンを腹腔内投与したマウスが細菌感染や抗原性の高い腫瘍細胞の接種に対して抵抗性を示すことが報告されている⁽⁴⁾。カロテノイドが生体の免疫系に及ぼす影響を検討した研究の例を表 1 に示す⁽⁵⁻¹³⁾。

リコピン、ルテイン、カンタキサンチン、アスタキサンチンなどプロビタミン A ではないカロテノイドにも免疫賦活作用が報告されたことなどから、免疫賦活作用はビタミン A 作用に依存しないカロテノイド固有の性質であると考えられるようになった。それどころか、カロテノイドとレチノイドとの間で、免疫系に対してまったく異なる作用を示した研究結果さえも報告されている⁽¹⁴⁾。

β -カロテンを含むカロテノイドは抗酸化物質である。紫外線は生体内において活性酸素を発生させるが、 β -カロテンは紫外線照射による障害から遅延性過敏症応答を保全する⁽¹⁵⁾。活性酸素は、好中球やマクロファージなどの食細胞がその免疫機能である殺菌作用を発揮する局面においても産生される。したがって、カロテノイドは、生体内で生じた活性酸素の消去により免疫担当細胞を保護し、その機能を保全することを介して、免疫賦活に関与していると考えるのが一般的である。Hughes は、活性酸素による転写因子 NF κ B の活性化との関係から、 β -カロテンのような抗酸化物質が NF κ B の活性を阻害することにより細胞膜を保護し細胞表面因子の発現を向上させている可能性について言及し、さらに β -カロテンがアラキドン酸代謝物（たとえばプロスタグランジン E₂）の産生を阻害することで、免疫応答を向上させるというメカニズムを提案している⁽¹⁶⁾。しかし、これは確定的なものではない。

ここまで紹介したように、カロテノイドの免疫系への作用についてのこれまでの研究報告は様々であり、そのメカニズムについて解明されたとは言い難い状況である。

表 1 ■ 生体に投与されたカロテノイドが免疫系に及ぼす影響を検討した研究例

作用対象	カロテノイドの種類	観察された影響	備考	文献
単球、マクロファージ（ヒト）	β -カロテン	活性酸素による HLA-DR 発現減少を予防		5
同上	β -カロテン	HLA-DR, ICAM-1, LFA-3 発現単球の割合が増加, TNF- α 分泌増加	被験者は非喫煙者	6
マクロファージ（ハムスター）	β -カロテン	発がん部位で TNF- α 陽性マクロファージ数が増加, がんのサイズも縮小		7
リンパ球（ラット）	β -カロテンまたはカンタキサンチン	T 細胞, B 細胞とも増殖		8
リンパ球（マウス）	β -カロテンまたはアスタキサンチン	細胞傷害性 T 細胞が増殖（抗腫瘍作用）		9
リンパ球（ヒト）	β -カロテン	ヘルパー T 細胞が増加		10
NK 細胞（ヒト）	β -カロテン	NK 活性亢進	菜食主義者（ β -カロテン高摂取群）とコントロール群との比較	11
同上	β -カロテン	NK 細胞増加	被験者は高齢者	12
同上	β -カロテン	NK 活性亢進	被験者は高齢者（男性）	13

β-カロテンによる抗原呈示細胞への影響と Th1/Th2 バランス

1. β-カロテン摂取と Th1/Th2 バランス

BALB/c マウスに抗原物質を皮下投与して人為的にアレルギー感作する実験系において、α-トコフェロールとβ-カロテンを添加した試験飼料を与えたマウスでは、コントロール飼料（生育に必要な量のα-トコフェロールは含む）で飼育したマウスと比較して、抗原特異的 IgE 抗体力価が抑制された⁽¹⁷⁾。また、同様の試験飼料を与えた卵白アルブミン特異的 T 細胞受容体遺伝子トランスジェニックマウス DO11.10 の脾臓細胞を採取し、*ex vivo* で抗原である卵白アルブミンで刺激する実験において、IL-12 および IFN-γ の分泌量が亢進した⁽¹⁸⁾。IL-12 は抗原呈示細胞から分泌され、ナイーブ Th 細胞 (Th0) を Th1 へと導くサイトカインであり、IFN-γ はその Th1 から分泌されるサイトカインである。上記の実験結果は、試験飼料中のα-トコフェロールとβ-カロテンが、それらを摂取したマウスの Th1/Th2 バランスを Th1 側にシフトさせたことを示している。

ところで、細胞内の抗酸化物質グルタチオン (GSH) 量の多寡が、抗原呈示細胞の機能に影響することが報告されている⁽¹⁹⁾。この場合、IL-12 産生能力が高いのは GSH が多い抗原呈示細胞であった。GSH 量が少ない場合を酸化型、多い場合を還元型の抗原呈示細胞と定義することにより、抗原呈示細胞であるマクロファージの還元型/酸化型のバランスが Th1/Th2 バランスに影響するというモデルが提唱されている^(20, 21)。そのモデルをアレルギーとの関係から、筆者なりにまとめ直して図 1 に示す。

BALB/c マウスのアレルギー感作実験で餌に添加されたα-トコフェロールやβ-カロテンは抗酸化物質として知られている。そこで、これらの物質が抗原呈示細胞内の酸化還元状態に及ぼす影響について、マクロファージ培養細胞 RAW264 細胞の培地に添加する実験系により検討された⁽²²⁾。その結果、β-カロテンの添加は RAW264 細胞内の GSH 量を増加させたが、α-トコフェロールにはこのような効果は検出されなかった。このことは、細胞酸化検出のプロブ di-chlorofluorescein diacetate を用いて細胞質の抗酸化性を測定する実験においても確かめられている。

培養細胞におけるこの研究結果は、抗原呈示細胞の細胞内 GSH の状態に影響を及ぼし、ひいてはマウスの Th1/Th2 バランスに影響を及ぼした本体が、α-トコフェロールではなくβ-カロテンであることを示唆している。はたして、マウスの脾臓細胞ではβ-カロテン摂取量

図 1 ■ 抗原呈示細胞の還元型/酸化型バランスと Th1/Th2 バランス

抗原呈示細胞 (APC) が還元状態にある場合、IL-12 産生能力が高く、ナイーブヘルパー T 細胞 (Th0) を Th1 へと誘導する。APC が酸化状態にある場合、IL-12 産生能力が低く、Th0 を Th2 へと導く。Th2 が優勢である場合には、リンパ球 B 細胞において IgM 抗体から IgE 抗体への産生抗体アイソタイプスイッチが起こりやすい。つまり、酸化型 APC は I 型アレルギーを導きやすい。

に依存して細胞内 GSH 量の増加することが明らかとなった⁽²³⁾。既述のモデルに従って分類すると、このときの脾臓細胞は還元型に分類されよう。したがって、β-カロテンを摂取させたマウスの脾臓細胞において、抗原呈示により惹起される IL-12 産生・分泌が増強されたという結果は、提唱されているモデルに矛盾しない。マウスの餌に対して、β-カロテンのみの添加で、血液中の IgE 抗体値の減少・Th2 サイトカイン分泌能の低下、さらに血液中の IgG2 抗体値の上昇・Th1 サイトカイン分泌能の亢進を検出した論文も出されている⁽²⁴⁾。この研究グループでは、ニンジンジュースを用いた場合にも似た傾向の結果を得ている⁽²⁵⁾。なお、レチノイドについては、逆に IgE 抗体産生の亢進や Th2 誘導作用が報告されている^(26, 27)。

2. β-カロテンがなぜ Th1/Th2 バランスに影響するのか

還元型の抗原呈示細胞において IL-12 産生・分泌が高くなるのは、なぜか。その理由の一つとして、細胞内プロテアーゼ活性との関係が推測された⁽¹⁹⁾。カテプシンはリソソーム内に局在するプロテアーゼ類であり、抗原呈示に関与する。カテプシン類には活性中心にシステイン (Cys) 残基をもつ Cys-カテプシン類が含まれている。この酵素が活性を発揮するためには抗酸化的な保護が必要である⁽²⁸⁾。IL-12 は、抗原呈示が成立することにより抗

図 2 ■ Th1/Th2 バランスに対する β-カロテンの影響

筆者らの得ているデータとそれらを基に構築した仮説を紹介する。(A): 図に示した 4 種類の餌 (コントロール餌, α-トコフェロール添加餌, β-カロテン添加餌, α-トコフェロール+β-カロテン添加餌) を摂取したマウスの皮下に抗原タンパク質を投与し, IgE 抗体を産生させた。そのマウス由来の血清をラットの背部皮内に注射し, 一方で色素とともに抗原タンパク質を投与することにより, アレルギー反応を再構成した。その結果, β-カロテンと α-トコフェロールを添加した餌を摂取した場合に, アレルギー反応 (色素斑の形成で検出) が抑制された*。(B) および (C): (A) と同様の餌を摂取したマウスの脾細胞を採取し, *in vitro* で抗原タンパク質との培養後, 上清に放出されたサイトカインをサンドイッチ EILSA 法により測定した。その結果, β-カロテンと α-トコフェロールを添加した餌を摂取した場合に, IFN- γ (B) と IL-12 (C) の分泌量が増加した。(D) および (E): 一定量の α-トコフェロール, および様々な量の β-カロテンを添加した餌を摂取したマウスの脾細胞を採取した。その結果, 脾細胞の GSH 含有量 (D), 粗抗原呈示細胞画分の Cys-カテプシン活性 (E) は, β-カロテン用量依存的に増大した。以上のデータから, 筆者らは「摂取された β-カロテンが抗原呈示細胞に蓄積すると, 細胞内 GSH 量が増加して抗酸化性が高まるため Cys-カテプシン活性が亢進する。その状態下に抗原タンパク質が到来すると, 抗原呈示により誘導される IL-12 の産生が増大し, Th1 (IFN- γ 分泌) への誘導が優勢となる。その結果, IgE 抗体の産生は抑制される」との仮説を立てている (右下に図説)。なお, (A)~(C) のデータは, α-トコフェロールが少ない状態では β-カロテンの効果がないことを示している。両成分が協調して作用するケースは珍しくはないが, 仮説図に対して α-トコフェロールがどのように関与してくるのかについては今後の検討が必要である。

*すべての餌に含まれるビタミン混合に α-トコフェロールが含まれており, α-トコフェロールは増量されたことになる。一方, ビタミン混合には β-カロテンは含まれていない。

抗原呈示細胞内で産生され分泌されるサイトカインである⁽²⁹⁾。また, 抗原呈示細胞側の呈示抗原密度が高いほど, Th2 よりも Th1 のほうが誘導されやすいことも報告されている^(30,31)。したがって, 還元型の抗原呈示細胞では Cys-カテプシン活性が高く, 高い抗原呈示能を保持するがゆえに, IL-12 産生・分泌が活発になるとの仮説が成り立つ。

β-カロテンを摂取したマウスでは, 餌組成における β-カロテン含有量と Cys-カテプシン活性との間に正の相

関が認められた⁽²³⁾。つまり, β-カロテン摂取は還元型抗原呈示細胞を導き (細胞内 GSH 量を増加させ), そして, そこでは Cys-カテプシン活性が亢進しているのである。このことが, β-カロテン摂取による IL-12・IFN- γ 分泌増加・IgE 抗体産生抑制の原因ではないかと考えられる。以上のことについて, 図 2 にまとめた。

なお, Cys-カテプシンの活性調節以外に, 細胞内 GSH 量が抗原タンパク質内のジスルフィド結合プロセッシングに関係するとの報告もある⁽³²⁾。

3. β -カロテン摂取の効果が見込まれる状況とは

実験動物においては、比較的少量の抗原物質を投与した場合に IgE 抗体産生が誘導される。たとえば、筆者は大豆アレルゲン（大豆トリプシンインヒビターや Gly mBd 30 K）を 60 μ g ずつマウスに数回投与することにより、大豆アレルゲン特異的 IgE 抗体含有血清を作製した^(33,34)。卵白アルブミンの場合には、さらに少ない 1~10 μ g の 2 回投与で特異的 IgE 抗体をつくらせることができる⁽³⁵⁾。しかし、投与する抗原量を増やした場合には IgE 抗体産生は少なくなり、もっぱら IgG 抗体が産生されるようになる^(35,36)。体内での抗原の存在が稀薄であると、必然的に呈示される抗原量は少なく、呈示密度が小さくなり、IL-12 産生刺激は弱いものと考えられる。

典型的なアレルゲンであるスギ花粉やダニは、我々の体内に侵入する“病原体”ではなく、本来は我々を取り巻く環境中に留まるべき物体である。これがあまりにも多くなった状況下で、その一部が体内に入り込んでしまい免疫系に認識されてしまったものと考えられる。このようなとき、体内のアレルゲン分子はごく微量であり増殖もしないため、マクロファージ・樹状細胞などによる非特異的捕捉を介した抗原呈示では IL-12 産生刺激が弱いと予想される。

リンパ球 B 細胞は抗体を産生する細胞であるが、同時に細胞上に MHC class II を発現する抗原呈示細胞でもある。ただし、B 細胞は IL-12 を産生しない。この細胞は、細胞膜に発現した抗体を利用して抗原を特異的に捕捉するので、B 細胞による抗原呈示は効率的である^(37,38)。微量のアレルゲン侵入時には、このような B 細胞の抗原呈示の寄与率が高いと考えられる。

アレルゲン侵入時には、IL-12 産生力が弱い状態のマクロファージ・樹状細胞などと IL-12 を産生しない B 細胞により、十分な IL-12 産生を伴わずに抗原が呈示されるという状況が起こりやすく、Th2 誘導・IgE 抗体の産生をもたらすと考えられる。対照的に、一般的な病原微生物は、生体内において増殖して絶対量が高レベルとなり、IgG 抗体産生や細胞性免疫などの強い免疫応答をひき起こす。アレルギー減感作療法としてアレルゲンを何回も注射する方法があるが、この方法は増殖性のないアレルゲンを外部から何回も投与して、人為的に強い免疫応答をひき起こすことによってその効果を発揮するものととらえることができる。

卵・牛乳による食物アレルギーは免疫系を含め体が未熟な乳幼児に多く、成長するに従って寛解しやすい。逆に、体が衰え始めるような年齢になってから喘息を患う高齢者喘息という疾患がある。それ以外にも Th2 優位

図 3 ■ Th1/Th2 バランスが Th2 側に傾きやすい状態

マウスに投与される抗原物質の量が比較的少ないときに、IgE 抗体が産生されやすい (Th2 優位な状態である)。また、種々の要因により免疫系が低調な状態 (≡抗原呈示細胞が酸化型るとき?) にあるヒトやマウスにおいて、Th2 優位な状況にあることが知られている。

な状態は、ヒト免疫不全ウイルス感染者・麻疹感染初期の患者、さらには低レベルの放射線を照射されたマウスなどでも見られている^(39~42)。すなわち、「抗原量が少ない」という抗原側の事情に起因して免疫系への刺激が弱い場合だけでなく、生体側の原因のため免疫系そのものの働きが旺盛でない場合にも Th2 優位な状態が生じるのである (図 3)。したがって、アレルギーについては、「免疫系の過剰反応」ではなく「不十分な免疫応答」の結果として理解するべきであろう。

β -カロテンの摂取は、抗原呈示細胞を還元側に導き、抗原量が十分でない状況下で、それを効率よく呈示させることにより IL-12 産生能を高めて、より強い免疫応答を誘導すると考えられる。カロテノイドの一つであるアスタキサンチンには IgG 産生 B 細胞の数を増加させる作用があると報告されており、抗原量が多いときよりも少ないときのほうが、その効果は顕著である⁽⁴³⁾。抗原の量が多く存在する場合や、すでに完璧な抗原呈示能力を備えた個体には β -カロテンの免疫増進効果もないと予想される。そのためか、健康な成人男女に対して β -カロテンが免疫機能改善に寄与したということを示す結果は得られていない⁽¹⁵⁾。

LPS 刺激によるサイトカイン産生に対する β -カロテンの影響

1. β -カロテンは炎症を抑制する可能性がある

疫学研究により、血液中の炎症マーカーとカロテノイド濃度は逆相関することが示されている⁽⁴⁴⁾。しかし、これは血液中のカロテノイド濃度が高いヒトにおいて炎症

図4 ■ 抗原呈示細胞における IL-12 サブユニット産生のバランス
IL-12 p35 サブユニットの産生に対して p40 サブユニット産生が過剰である状況は、p40 ホモダイマーが形成されやすく、IL-12 活性発現の妨げになっていると推定している。

が少ないことを意味するのか、炎症によりカロテノイドが消費されたことを意味するのか不明であった。リポ多糖 (LPS) 刺激は細胞内において活性酸素を発生させ、NF κ B による転写調節を誘導し、炎症性のサイトカインの産生をもたらすが^(45, 46)、 β -カロテンを添加した RAW 264 細胞においては、LPS 刺激による炎症性サイトカイン IL-1 β ・IL-6 の mRNA 発現が減少することが見いだされた⁽⁴⁷⁾。この実験結果は、 β -カロテンが炎症の発生を抑制する物質であることを示唆しており、疫学研究の結果を補完するものである。

生体において過度の炎症反応は、発がんのきっかけとなるなどの悪影響をもたらす。カロテノイドの摂取が、体内における過度の炎症を抑制する可能性が示された。なお、この実験では、 β -カロテンのみならず β -クリプトキサンチンでも同様の効果が得られている。一方、ルテインは細胞への蓄積が著しく劣り、ほとんど影響を示さなかった。

2. IL-12 p40 サブユニットの発現にもブレーキをかける

IL-12 は p40 と p35 の 2 つのサブユニットより成るヘテロダイマーで⁽⁴⁸⁾、そのうちの p40 サブユニットは NF κ B により転写調節を受ける⁽⁴⁹⁾。RAW 264 細胞の LPS 刺激実験において β -カロテンを添加した場合、IL-1

β や IL-6 の場合と比較するとその程度は穏やかではあるものの、IL-12 p40 の mRNA 発現も抑制された⁽⁴⁷⁾。このことは、これまで述べてきた β -カロテンの効果と一見矛盾する結果である。しかし、そうではない。p40 は IL-12 受容体への結合サブユニットであるが、ホモダイマーの存在が知られており、これは IL-12 の作用を阻害する^(50, 51)。したがって、 β -カロテンは、過剰な p40 産生を防ぐことにより、IL-12 の作用発現を助けるとも考えられる。実際に、 β -カロテンを摂取したマウスから採取した脾細胞を抗原で刺激した場合では、IL-12 ヘテロダイマーの分泌量は高まったものの、p40 のみの分泌量を測定すると高まっていなかった⁽¹⁸⁾。このことは、Th1 と Th2 のバランス・還元型抗原呈示細胞と酸化型抗原呈示細胞のバランスに続いて、IL-12 の p40 と p35 のバランスを考慮する必要があることを示唆しているのかもしれない (図 4)。

おわりに

Alpha-tocopherol beta-carotene (ATBC) trial あるいは β -carotene and retinol efficiency trial (CARET) といった大規模臨床投与試験は、 β -カロテンの摂取が一部で肺がんなどのリスクを高めるという、不本意な結果に終わっている。その他でも、prospective な疫学研究

の多くにおいて、 β -カロテンやその他のカロテノイドの摂取によるがん抑制効果を支持する明確な結果は得られていない^[52]。これらは、過去の retrospective な疫学研究（がん患者と健康者との間で、日常のカロテノイド摂取量 and/or 血清カロテノイド値を比較した研究）から想定された試験開始時の期待を裏切るものであった。「 β -カロテンやその他のカロテノイドが何に対してどのように影響するのか」が明らかでない状況で試験を実施したことが、その原因ではないだろうか。抗がん作用については、仮にそれがあるとしても、抗腫瘍免疫の活性亢進によるがん細胞の除去、炎症の抑制によるがんの阻止、DNA などへの酸化傷害の回避による細胞のがん化阻止その他のいずれでの貢献が大きいのかという問題もあり、詳細な検討が必要である。

現時点では、サプリメントなどでカロテノイドを摂取することに対する科学的な意味づけは弱い。筆者らのグループが研究を行ってきた目的の一つは、カロテノイドの免疫系への作用点を明確にし、それを適切に利用する方法を創出することである。これまでの研究により、カロテノイド、特に β -カロテンの摂取が、抗原呈示細胞の細胞内 GSH 量を亢進し、抗原呈示能を引き上げることにより免疫応答（IL-12 産生）を高める可能性が示唆された。カロテノイドをヒトの健康維持のために積極的に利用するにあたっては、その生体内での作用・効果を、さらに明確にしておく必要があるだろう。

文献

- 1) T. R. Mosmann, H. Cherwinski, M. W. Bond, M. A. Giedlin & R. L. Coffman : *J. Immunol.*, **136**, 2348 (1986).
- 2) 堀 昌平 : 実験医学, **25**, 2834 (2007).
- 3) A. Bendich : *J. Nutr.*, **119**, 112 (1989).
- 4) A. Bendich : *Proc. Nutr. Soc.*, **50**, 263 (1991).
- 5) S. Gruner, H. D. Volk, P. Falck & R. Von Baehr : *Eur. J. Immunol.*, **16**, 212 (1986).
- 6) D. A. Hughes, A. J. Wright, P. M. Finglas, A. C. Peerless, A. L. Bailey, S. B. Astley, A. C. Pinder & S. Southon : *J. Lab. Clin. Med.*, **129**, 309 (1997).
- 7) J. Schwartz, D. Suda & G. Light : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **136**, 1130 (1986).
- 8) A. Bendich & S. S. Shapiro : *J. Nutr.*, **116**, 2254 (1986).
- 9) 富田純司 : “カロテノイド—その多様性と生理活性”, 高市真一編, 裳華房, 2006, p. 73.
- 10) M. Alexander, H. Newmark & R. G. Miller : *Immunol. Lett.*, **9**, 221 (1985).
- 11) M. Malter, G. Schriever & U. Eilber : *Nutr. Cancer*, **12**, 271 (1989).
- 12) R. R. Watson, R. H. Prabhala, P. M. Plezia & D. S. Alberts : *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 90 (1991).
- 13) M. S. Santos, S. N. Meydani, L. Leka, D. Wu, N. Fotouhi, M. Meydani, C. H. Hennekens & J. M. Gaziano : *Am. J. Clin. Nutr.*, **64**, 772 (1996).
- 14) J. Rhodes : *J. Natl. Cancer Inst.*, **70**, 833 (1983).
- 15) A. Bendich : *J. Nutr.*, **134**, 225S (2004).
- 16) D. A. Hughes : *Proc. Nutr. Soc.*, **58**, 713 (1999).
- 17) N. Bando, R. Yamanishi & J. Terao : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 2176 (2003).
- 18) T. Koizum, N. Bando, J. Terao & R. Yamanishi : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 3042 (2006).
- 19) J. D. Peterson, L. A. Herzenberg, K. Vasquez & C. Waltenbaugh : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 3071 (1998).
- 20) 羽室淳爾, 村田幸恵 : *Molecular Medicine*, **38**, 1372 (2001).
- 21) 宇津木光克, 土橋邦生 : 炎症と免疫, **11**, 25 (2003).
- 22) T. Imamura, N. Bando & R. Yamanishi : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2112 (2006).
- 23) S. Takeda, N. Bando & R. Yamanishi : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **72**, 1595 (2008).
- 24) Y. Sato, H. Akiyama, H. Suganuma, T. Watanabe, M. H. Nagaoka, T. Inakuma, Y. Goda & T. Maitani : *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 978 (2004).
- 25) H. Akiyama, K. Hoshino, M. Tokuzumi, R. Teshima, H. Mori, T. Inakuma, Y. Ishiguro, Y. Goda, J. Sawada & M. Toyoda : *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 551 (1999).
- 26) J. B. Barnett : *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **67**, 287 (1982).
- 27) C. B. Stephensen, R. Rasooly, X. Jiang, M. A. Ceddia, C. T. Weaver, R. A. Chandraratna & R. P. Bucy : *J. Immunol.*, **168**, 4495 (2002).
- 28) T. D. Lockwood : *Antioxid. Redox. Signal*, **4**, 681 (2002).
- 29) H. Yamane, T. Kato & H. Nariuchi : *J. Immunol.*, **162**, 6433 (1999).
- 30) S. Constant, C. Pfeiffer, A. Woodard, T. Pasqualini & K. Bottomly : *J. Exp. Med.*, **182**, 1591 (1995).
- 31) T. Schountz, J. P. Kasselman, F. A. Martinson, L. Brown & J. S. Murray : *J. Immunol.*, **157**, 3893 (1996).
- 32) S. Short, B. J. Merkel, R. Caffrey & K. L. McCoy : *Eur. J. Immunol.*, **26**, 3015 (1996).
- 33) R. Yamanishi, K. Kondo, H. Tsuji & T. Ogawa : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **59**, 1272 (1995).
- 34) R. Yamanishi, H. Tsuji, N. Bando, I. Yoshimoto & T. Ogawa : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 19 (1997).
- 35) R. Yamanishi, I. Yusa, N. Bando & J. Terao : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 166 (2003).
- 36) R. Yamanishi, I. Yusa, A. Miyamoto, I. Sato, N. Bando & J. Terao : *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **49**, 409 (2003).
- 37) A. Lanzavecchia : *Annu. Rev. Immunol.*, **8**, 773 (1990).
- 38) T. Springer, J. P. Allison, K. M. Murphy, G. Griffiths & D. M. Paulnock : “Immunobiology—The Immune System in Health and Disease, 4th ed.”, ed. by C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport and J. D. Capra, Current Biology Publications and Garland Publications, London and New York, 1999, p. 276.
- 39) E. Maggi, M. Mazzetti, A. Ravina, C. Simonelli, P. Parronchi, D. Macchia, P. Biswas, M. Di Pietro & S. Romagnani : *Ric. Clin. Lab.*, **19**, 45 (1989).
- 40) F. Imani, D. Proud & D. E. Griffin : *J. Immunol.*, **162**, 1597 (1999).
- 41) B. Bjorksten : *Allergy*, **49**, 400 (1994).
- 42) N. Chiorazzi, D. A. Fox & D. H. Katz : *J. Immunol.*, **117**, 1629 (1976).
- 43) H. Jyonouchi, S. Sun, Y. Tomita & M. D. Gross : *J. Nutr.*, **125**, 2483 (1995).
- 44) T. P. Erlinger, E. Guallar, E. R. Miller 3rd, R. Stolzenberg-Solomon & L. J. Appel : *Arch. Intern. Med.*, **161**, 1903 (2001).

- 45) H. S. Park, H. Y. Jung, E. Y. Park, J. Kim, W. J. Lee & Y. S. Bae : *J. Immunol.*, **173**, 3589 (2004).
- 46) J. J. Haddad & S. C. Land : *Br. J. Pharmacol.*, **135**, 520 (2002).
- 47) S. Katsuura, T. Imamura, N. Bando & R. Yamanishi : *Mol. Nutr. Food Res.*, in press.
- 48) A. Snijders, C. M. Hilken, T. C. van der Pouw Kraan, M. Engel, L. A. Aarden & M. L. Kapsenberg : *J. Immunol.*, **156**, 1207 (1996).
- 49) T. L. Murphy, M. G. Cleveland, P. Kulesza, J. Magram & K. M. Murphy : *Mol. Cell Biol.*, **15**, 5258 (1995).
- 50) S. Gillessen, D. Carvajal, P. Ling, F. J. Podlaski, D. L. Stremlo, P. C. Familletti, U. Gubler, D. H. Presky, A. S. Stern & M. K. Gately : *Eur. J. Immunol.*, **25**, 200 (1995).
- 51) P. Ling, M. K. Gately, U. Gubler, A. S. Stern, P. Lin, K. Hollfelder, C. Su, Y. C. Pan & J. Hakimi : *J. Immunol.*, **154**, 116 (1995).
- 52) 山西倫太郎 : オレオサイエンス, **7**, 433 (2007).