

8 予防医学としてのビタミンDの免疫及び感染防御作用

金城 雄樹

【目的】ビタミン D は生体のみでは合成することができず、食事から摂取する、あるいは紫外線を介して皮膚で合成することで生体での利用が可能となる。食事や皮膚での合成で得られたビタミン D は不活性型であり、血中のカルシウム濃度に応じて腎臓で活性型ビタミン D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) へと変換される。活性型ビタミン D はカルシウム吸収を促進させることで骨の恒常性を維持しており、その欠乏は小児ではくる病、成人では骨軟化症や骨粗しょう症の原因となる。活性型ビタミン D の核内受容体である vitamin D receptor (VDR) は骨組織の細胞のみならず免疫系細胞全般に発現が認められ、その作用を介して様々な免疫応答に関与することが知られている。とりわけビタミン D は T 細胞からの $\text{IFN}\gamma$ や IL-17 産生を負に制御することが報告されており、病態形成において種々の炎症性サイトカインが重要とされる様々な疾患の予防に重要であることが示唆されている。しかし、感染症を予防するワクチンの免疫応答におけるビタミン D の重要性に関しては明らかになっていない。

【方法】これまでに私たちは、生体内のナチュラルキラーT 細胞 (NKT 細胞) というリンパ球の活性化を利用した新規肺炎球菌ワクチンを樹立している。そこで、当該ワクチン経鼻投与によって誘導される抗体産生応答においてビタミン D の作用を明らかにする目的で、ビタミン D 欠乏飼料を長期摂取させたマウスを用いて解析を行った。また、活性型ビタミン D であるカルシトリオールを経鼻投与することで、ワクチン効果への影響を調べた。

【結果】長期のビタミン D 欠乏飼料摂取により、当該ワクチン効果の指標であるワクチン抗原特異的な胚中心 B 細胞 (GC B 細胞) の誘導が有意に低下することがわかった。また、この低下は当該ワクチンの効果をもたらすキープレーヤーである濾胞性ヘルパーNKT 細胞 (NKTfh 細胞) 分化が損なわれていることによる可能性が示唆された。一方で、活性型ビタミン D であるカルシトリオールの過剰摂取は NKTfh 細胞分化誘導を促進することにはなかった。そのことから、ビタミン D は NKTfh 細胞分化に重要な役割を担うものの、過剰量投与により NKTfh 細胞分化の増強効果をもたらすものではないことが示唆された。実際に、所属リンパ節ではビタミン D 欠乏飼料摂取により NKTfh 細胞分化の基盤となる NKT 細胞サブセットバランスが乱れており、このことが当該ワクチン効果を損なう一つの原因となっている可能性が考えられた。これらの結果は、NKT 細胞が介在する当該ワクチンの作用におけるビタミン D の重要性を示すのみならず、ビタミン D が末梢の NKT 細胞サブセットバランスに影響を及ぼすことが示唆された。今後のワクチンへの応用及び免疫学的に重要な知見に繋がる可能性が示唆される。

ビタミン D 欠乏飼料接種マウスにおける抗原特異的 GC B 細胞の誘導低下

