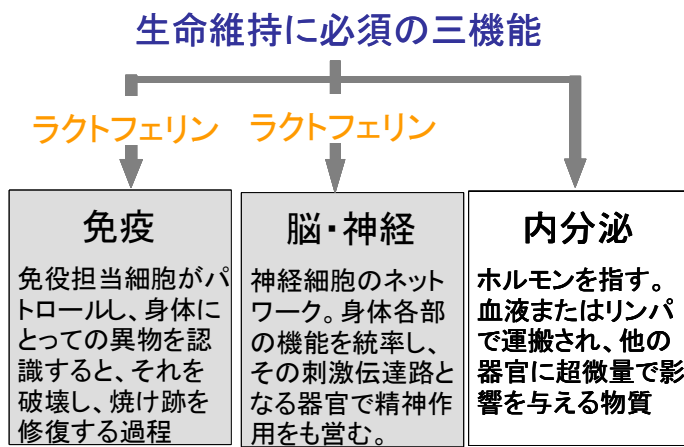


1. ラクトフェリンとは？

腸溶性ラクトフェリン研究会

今なぜ代替医療か

昨今、“健康食品”という名の代替医療が花盛りです。国民皆保険制度の我が国にあって、なぜ代替医療が隆盛を極めるようになったのでしょうか。一般の人々が西洋医学に基礎をおく西洋薬の限界を感じ始めたからのようです。さらに、医学とまったく縁がない人々ばかりか、ライフサイエンスの最先端に行く医療の専門家までもが代替医療を始めたのだから驚きです。“自分の健康は自分で護る”が現代の風潮になってきました。



腸溶性ラクトフェリン (LF) 研究会の発起人達は、健康食品としての LF の生理活性に興味を抱き研究を始めてきました。なかには 20 年以上も研究した者もいます。なぜ、興味を持ったか、少し長くなりますが理由を説明します。それは図 1 に示すように LF が “①異物認識に始まる自然免疫発動から②獲得免疫の発動へと連鎖

反応する免疫カスケード”を賦活する……あるいは正常化すると云った方がよいかもしれません……ことが、まだ頼りないレベルですが動物実験及び分子生物学的に証明されているからです。世をあげて免疫ブームですが、このような作用を持った物質は知られていません。さらに素晴らしいことに経口投与された LF は腸管吸収を経て血液脳幹門を越え、内因性オピオイドの作用を増強します。つまり、疼痛とか不安など諸々のストレスからわれわれの神経を守ってくれます (図 1)。

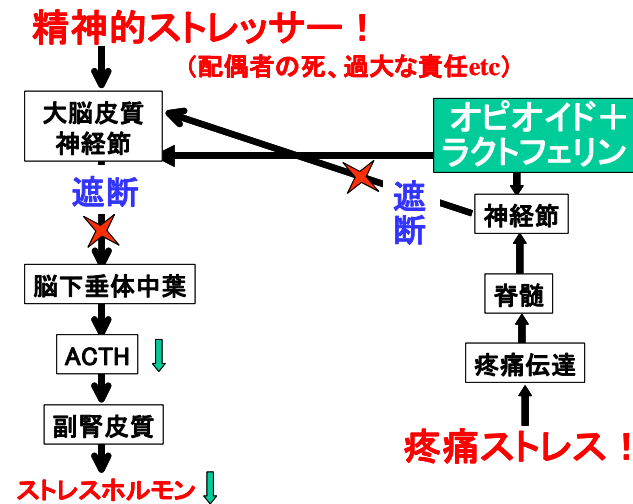


図 1. ラクトフェリンの神経作用

したマウスの行動を通じ、従来はつきりしなかったオピオイドの作用が、単に疼痛を緩和するだけでなく哺乳類の精神活動にまで及ぶことが明らかにされようとしているのです。

クスリのリスクとベネフィット

1968年、筆者が属する東京大学と某大手製薬会社の研究グループは、ミコフェノール酸という抗生物質が抗ウイルス活性、抗ガン活性、免疫抑制作用を示すことを発見しました。この物質は100年以上も前に発見されていたのですが、これといった用途もないまま放置されていたのです。この物質がどれほど魅力的であったかは、秘密裏の研究が蓋を開けてみると、世界で同時に米、英、デンマーク、日本の製薬会社が抗ガン剤として開発していたことでもわかります。1968年のことでした。その大手製薬会社と東京大学医科研は、ミコフェノール酸がユニークな免疫抑制作用を示すことも発表しましたが、当時の我が国は臓器移植用の免疫抑制剤を必要としていませんでした。その後、世界的な大製薬会社であるロシュが、ミコフェノール酸誘導体を免疫抑制剤として開発し、1995年、腎臓、心臓及び肝臓移植時の免疫抑制剤として、米国を始めとする先進諸国で行政から許可を取得しました。いま、その誘導体（商品名：セルセプト）は移植臓器の免疫的拒絶反応を防ぐ標準的な治療薬の一つで、ロシュのドル箱製品になっています。その製薬会社は、2001年にロシュに株式の51パーセントを渡し、その傘下に入りました。不思議な因縁を感じ

ます。

ミコフェノール酸は、イノシン酸リン酸をグアニル酸リン酸に変換する反応に関与する酵素、IMP dehydrogenase の阻害剤で、GTPあるいは deoxyGTP の合成を阻害します。毒物ですが、拒絶反応に関与するリンパ球が適応的に生合成する IMP dehydrogenase II を特異的に阻害することで選択的に拒絶反応を防いでいると云われています。当然のことながら、このクスリは移植臓器を拒絶反応から守るだけ

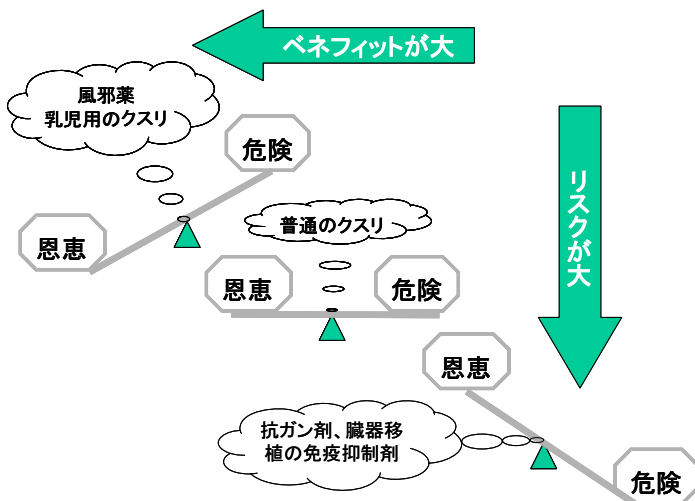


図2. 医薬品のリスクとベネフィット

だけでなく、病原微生物の感染から身体を守る免疫系も抑制します。つまり、移植臓器を拒絶反応から守るベネフィットと、感染症にかかるリスクとがバランスしているのです。免疫抑制剤がなければ患者は死ぬという状況下では、免疫抑制剤は必要悪です。この例が示すように、末期ガンとか臓器移植のように生命維持が危機に瀕したときに使われるクスリほどリスクが高い傾向にあります。製薬会社の研究所では日夜いろいろの化合物をクスリの候補として研究開発していますが、リスク、つまり、副作用がない化合物はクスリにならないというぬきがたい固定観念があります。もともと、クスリはベネフィットとリスクとで成り立つ外来物質です。“副作用の心配がまったくなく、病気を治療するベネフィットだけのクスリはないだろうか？”が長期にわたって LF に執着させた原動力でした。

全体像の俯瞰を困難にするもの

自然科学は年々細分化して精緻になり、同じ領域でも少し専門が違くと“隣は何をする人ぞ”と相互に没交渉になりがちです。細分化された研究から出てきた真理を総合し、疾病に対する一つの治療あるいは予防体系を確立することはますます難しくなっています。誰もが西洋薬に限界を感じない理由の一つに慢性病の治療薬があります。人体を構成する諸組織には、もともと「大きな余力」と「恒常性を維持するための強い復元力」があるはずで、慢性病の発症は、余力が使い尽くされた身体が、耐えきれなくなって悲鳴を上げている状態ではないでしょうか？増加の一途をたどっている動脈硬化、Ⅱ型糖尿病、高血圧の成人病御三家とガンは、数十年もかかって発症する典型的な慢性病です。ところが、現代医療が提供するクスのほとんどは、比較的短時間で結論が出る実験動物の病態モデル

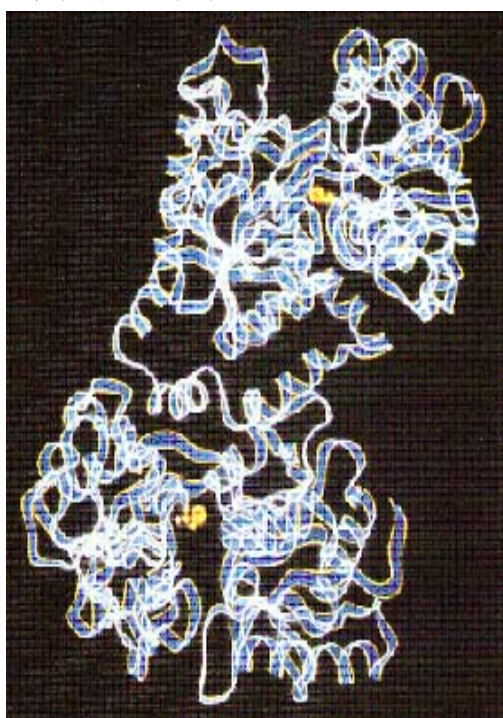


図3. ヒト・ラクトフェリンの構造
1986年、ニュージーランド、マッセイ大E. ベーカー教授提供

で選ばれてきました。新薬の臨床試験にしても、慢性病に苦しむ患者の“生活の質 (QOL)”を改善し、病態を治癒に向かわせていることが分かるほど十分な時間をかけて結論を出す余裕は、多国籍で巨大化したメガファーマにもありません。そんなことをしている経済的な余力がないからです。このような過程を経て選ばれた治療薬を長年フォローしてゆくと、病を治すどころか、むしろ重くする悪循環をもたらすことがありえるのではないのでしょうか。慢性病治療薬の現状が必ずしも満足すべきものでないことは、最先端をゆく人工心臓の研究者が、代替医療にのめり込んでいることから明らかでしょう。筆者がLFの研究開発に執着した理由も、LFがまったくリスクなしに“免疫”と“神経”という動物の生命維持にとって必須の機能に影響を及ぼしているように思われたからです。

LFとは

“LF”という用語のなかにはご存知の方も多と思います。LFは、1939年に「牛乳の赤いタンパク質」として、スウェーデンの学者が発見しました。ヒトを含む哺乳類の乳、分泌液、成熟好中球の顆粒に含まれる分子量約8万ダルトンのタンパク質で、2~3個のシアル酸からなる糖鎖(分子量の10%程度)を持っています。LFは血液中の鉄蛋白であるトランスフェリンと同様、 Fe^{3+} を二個分子内にキレートする性質があります。原始的な生命が誕生した地球は、現在と比べると酸素濃度が低く、環境に多量の Fe^{3+} イオンが存在したと云われています。 Fe^{3+} は不飽和脂肪酸、糖類と共存すると急速に連鎖反応を起こし脂肪酸の過酸化することからも分かる通り猛毒ですが、ヘモグロビンに含まれる鉄は生命維持に必

須です。トランスフェリン-LF 群タンパク質は、鉄の毒性と妥協し、それを飼い慣らすために生まれた古い起源を持つタンパク質と思われます。その証拠には母乳の鉄飽和度は 5~7%、牛乳では 11~15%、成熟好中球の LF は 0-2%で、我々の身体には遊離の Fe³⁺が生体内の微少環境に放出されるや否や、即刻 Fe³⁺をキレートして有害な影響をマスクする体制が整っています。いつ頃、トランスフェリンと LF の分化が起こったのかは明らかではありません。Fe³⁺に対する親和性はトランスフェリンと比べて 300 倍強く、両者を一緒にイン

表 1. ラクトフェリンの濃度

ヒトにおける濃度		乳中のラクトフェリン濃度 (mg/ml)		
唾液	5-10 μ g/ml	ヒト	初乳	6~8
涙	0.7-2.2 mg/ml		常乳	2~4
胆汁	10-40 μ g/ml	ウシ	初乳	< 1
膝液	0.5 mg/ml		常乳	0.02~0.35
尿	1 μ g/ml			
血漿	0.1-2.5 μ g/ml			
好中球	3.45 μ g/10 ⁶ cells			

キュベートするとトランスフェリンの Fe³⁺はすべて LF に移行します。したがって、感染局所のように Fe³⁺が病原微生物の増殖を促し致命的に作用する場合、Fe³⁺をキレートして有害な影響を除去するのはトランスフェリンでは

なく LF と考えられます。すでに、ヒト、ウシ、ラクダ、ウマの LF は、結晶 X 線回折により構造が決まっています (図 3)。それによると、LF は 700 以上のアミノ酸が結合した一本鎖のポリペプチドで、ほぼ同じ数のアミノ酸からなる C 末端と N 末端はジスルフィド結合 (-S-S-) で球状に丸まり、二つの球体が団子状にくっついた構造をしています。LF には 34 から 36 のシステインが含まれているからです。各球体の中心には、キレート結合により Fe³⁺が固定されています。

LF は哺乳動物の乳、粘膜を被覆する粘液に含まれており、とくにヒトの赤ちゃんが生まれた直後に摂取する初乳に多く含まれています。赤ちゃんが母乳から摂取する LF 量は、一日あたり 5~7g にも達します。この量は乳の主要蛋白であるカゼインに次いで多いのです。出生直後の人類は LF にもっとも依存度が高い動物種と申しあげることができます。このことは LF が単に栄養を充足するタンパク質として母親から与えられるだけでなく、何らかの機能を持っていることを示唆します。また、涙や子宮の分泌液などのように直接的に外界の異物と高い頻度で接触する最前線の粘液に多量に含まれています。好中球 10⁶ 個あたり 3-5 μ g も含まれているとする論文もあり、好中球は毎日 10¹² 個入れ替わっていますから、成人は一日あたり 3-5 g くらい合成している勘定になります。つまり、人体の LF 合成量は、血清アルブミンに次ぐと申しあげてよいでしょう。それにもかかわらず役割については、ほとんど分かっていません。これから膨大な広がりを持った LF 研究開発の状況をご説明することにします。

以上