

ラクトフェリンの鎮痛・抗不安作用

5-1. 21世紀最大のフロンティア脳科学

現在、脳はもっとも活気に満ちた研究分野、脳科学はライフサイエンスに残された最大のフロンティアと呼ばれています。ラクトフェリンは大きな糖蛋白質ですから、脳研究に一役かうことになるとは、正直なところ考えてもみませんでした。話しは15年前に遡ります。たまたま、口内炎に悩まされ、食事がとれない末期ガン患者にラクトフェリンの顆粒を差し上げたことがありました。思いもかけず「痛みが緩和され食事がとれるようになった」と泣いて感謝されたのです。それ以来、ラクトフェリンの鎮痛作用は、筆者にとって大きなテーマになりました。

1960年代、脳にモルヒネの μ 受容体が発見され、オピオイド研究は大きな変貌を遂げま

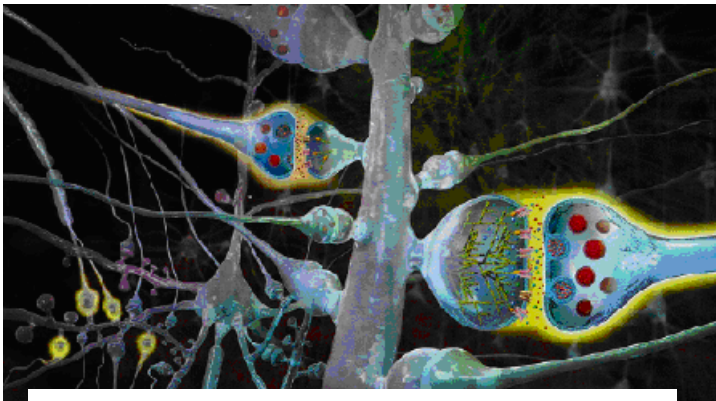


図1. シナプスの模式図

Newton 24: 29 2004 から転載

した。モルヒネが神経節の μ 受容体に結合すると、疼痛シグナルの伝達が遮断され、痛みが緩和されるのです。末梢で生じた痛みのシグナルは神経細胞を脳へリレーされるのですが、電線と違って神経細胞のあいだには隙間（シナプス、図1）があります。シナプスはラクトフェリンの脳・神経作用に重要な役割を果たしていることがわかって

きました。

一方、この研究には大きな副産物がありました。われわれの脳も、エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィン等と呼ばれ、モルヒネ受容体と結合する鎮痛ペプチドを合成していたのです。ここではモルヒネ、コデインのように植物性麻薬を外因性オピオイド、脳内で合成される鎮痛物質を内因性オピオイドと呼ぶことにします。麻薬は多幸感、恍惚感を生み出すので、耽溺して依存性に陥る悲惨な中毒患者があとを絶ちません。「生体内でつくられる内因性オピオイドなら、中毒しないだろう」と考える方もおられるでしょう。皮肉なことに、内因性オピオイドにも耽溺性があるのです。母乳をのんでいる赤ちゃんは、満腹すると満ち足りた表情ですぐに寝入ります。この現象は乳中に内因性オピオイドの存在を暗示します。事実、カゼインの酵素分解物には、オピオイド受容体に結合するペプチド（カゼモルフィン）が含まれていました。しかし、カゼモルフィンが母乳の快楽物質ではありません。“血液・脳関門”を越え脳脊髄液に取り込まれないからです。ラクトフェリンこそ乳の快楽物質だったのです。

5-2. ラクトフェリンの鎮痛効果とオピオイド

表1にラクトフェリンの鎮痛効果をスクリーニングした動物実験の結果を要約します。いずれの方法でもラクトフェリンは、鎮痛効果を示しました。そこでラットのフォルマリン・テストを使い鎮痛効果をさらに検討されました。図2の縦軸は第二相の足振り回数、すなわち、鎮痛の度合いを示します。ラクトフェリン（経口投与）は、用量依存性に鎮痛効果を示しました。

表1. ラクトフェリンの鎮痛効果スクリーニング

試験法	動物種	方法の概要	鎮痛効果
酢酸 writhng・テスト ¹⁾	マウス	酢酸を腹腔内投与、身を振る回数	+
ホットプレート・テスト ²⁾	マウス	53℃の熱板上においたマウスが飛び上がる回数	+
フォルマリン・テスト ³⁾	ラット	フォルマリンを footpad に注射、痛がって足を振る回数	+

¹⁾マウスの腹腔内に酢酸を注射し、単位時間に痛がって身を振る回数を数える方法。

²⁾単位時間に飛び上がる回数を数える

³⁾第一層（フォルマリン注射1～10分）と第二相（10～60分）に分かれる。第一層は物理的あるいは化学的な痛覚刺激が加わった直後に感ずる痛み、第二相は刺激が加えられた局所が炎症を起こした際に感ずる痛み。

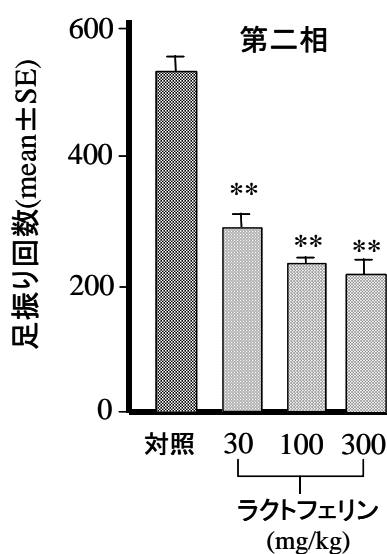


図2. ラクトフェリンの鎮痛効果
Brain Res. 965: 239, 2003 から転載

次に第二相に対するモルヒネの鎮痛効果を調べました。図3は横軸がモルヒネ投与量、縦軸は単位時間に足を振った回数を示します。投与法はラットの頭蓋骨にあけた穴から椎骨までカニューレを通し、それを通して投薬する髄腔内投与です。モルヒネ 10,000 ng を椎骨に注入すると、痛がって足を振る回数は第一相で 1/3, 第二相で 1/5 に抑制されます。ラクトフェリンを 1.25 pmol 注入しても、少量ですから鎮痛効果を示しません。ところが、鎮痛効果を示さない 100 ng のモルヒネにラクトフェリン 1.25 pmol を混合すると、鎮痛効果は再び極大になります。つまり、ラクトフェリンはモルヒネの鎮痛効果を相乗的に高めるのです。ラクトフェリンは μ オピオイド受容体に結合しないので、どのようなメカニズムで鎮痛作用を示すのでしょうか。モルヒネの拮抗物質、ナロキソンはラクトフェリンの鎮痛作用を用量依存性に阻害します。また、内因性オピオイドの拮抗物質、CTOP(D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-NH₂)もラクトフェリンの鎮痛効果を阻害します。したがって、その鎮痛効果は、内因性オピオイドの作用を増強するためであることがわかりました。さらに一酸化窒素 (NO) の合成阻害剤である NG-nitro-L-arginine-methyl ester

作用を用量依存性に阻害します。また、内因性オピオイドの拮抗物質、CTOP(D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-NH₂)もラクトフェリンの鎮痛効果を阻害します。したがって、その鎮痛効果は、内因性オピオイドの作用を増強するためであることがわかりました。さらに一酸化窒素 (NO) の合成阻害剤である NG-nitro-L-arginine-methyl ester

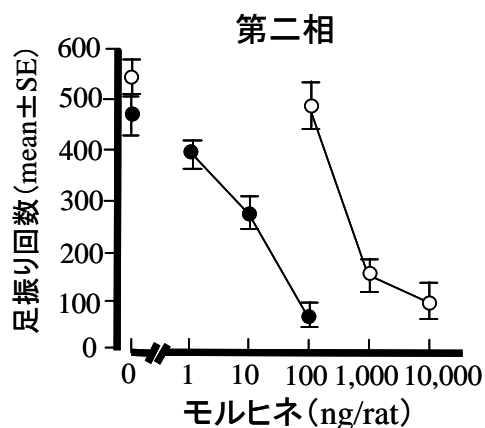


図3. ラクトフェリンによるモルヒネの鎮痛効果増強
Am J Physiol. 285: R306, 2003 から転載

(L-NAME)と与えると、ラクトフェリンの鎮痛効果は阻害されます。つまり、ラクトフェリンの鎮痛作用は、シナプスにおいてNO産生を増量し、オピオイドの効果を高めていることがわかります。

図4は持続点滴して身体が常にモルヒネあるいはラクトフェリンにさらされた場合、鎮痛効果がどのくらい持続するかを tail-flick test で調べた結果です。この試験法はラットの尾を50°Cの温湯に浸し、熱さを我慢できず尾を跳ね上げるまでの時間を調べます。対照ラットが尾を浸しておける時間は、ほぼ4秒くらいです。

モルヒネを持続点滴すると一日目は14秒も我慢できますが、それ以降、耐えられる時間が次第に短縮し、4日目ですら効果がなくなりました。一方、ラクトフェリン点滴群は、12秒前後とほとんど一定しており、耐薬性を生じませんでした。われわれの脳・神経は内因性オピオイドをつくって

いますが、自分自身は特に意識することはありません。しかし、強い痛みやストレスを受けると、内因性オピオイドが脳下垂体から放出され、疼痛やストレスを緩和すると云われています。例えば、分娩中には血液中のエンドルフィン濃度は通常の2~3倍に増加し、ピークでは6倍になると報告されています。出産の痛みもある程度は脳内麻薬物質で緩和することができるのです。

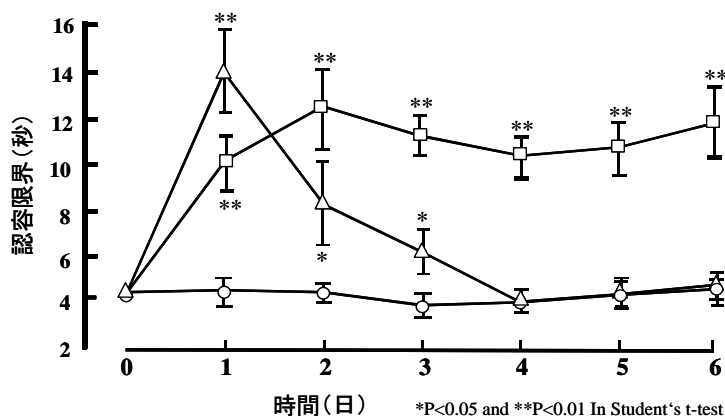


図4. モルヒネを点滴した場合における鎮痛認容度の変化
○生理食塩水点滴、△モルヒネ(27 mmol/h, n=10)、□ラクトフェリン点滴(1.25 mmol/h, n=13)。Am J Physiol. 285: R306, 2003 から転載

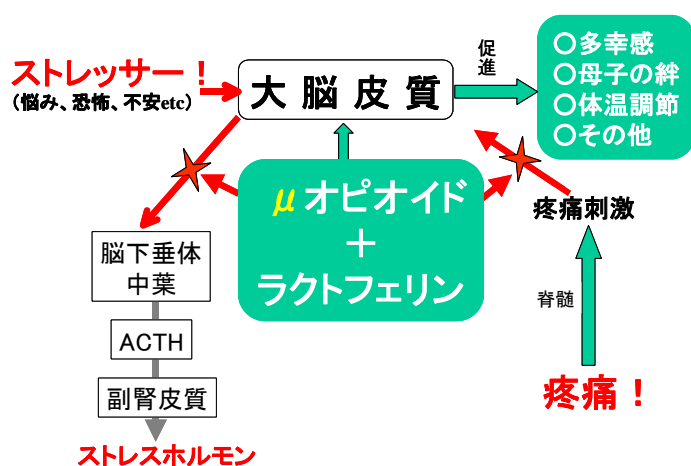
5-3. μオピオイドは母仔のキヅナ

モルヒネは鎮痛作用だけでなく、多幸感や恍惚感を醸成します。内因性オピオイドが精神活動にどのような影響を及ぼすかは、カテコールアミン、セロトニン、GABAなどと比べ明確ではありません。ラクトフェリンの鎮痛効果を発見した原田等は、内因性オピオイドが精神活動に影響を及ぼしている例証として、ラットの新生仔を母親から引き離した際の影響を報告しています (Brain Res. 25: 216-224, 2003)。母親から引き離すと、新生仔は親を捜して活発に動き回り、超音波で泣き叫び母親を呼びます。ところが、引き離す前にラ

クトフェリンを新生仔に投与すると、探索行動と鳴き声が有意に低下するのです。この行動変化はモルヒネ拮抗物質ナロキソンないし NO 産生を阻害する L-NAME の同時投与により消失します。つまり、母乳をのんだ赤ちゃんが満ち足りたりてすぐに寝入るのは、まさにラクトフェリンがオピオイド作用を増強した効果です。今年になって μ オピオイドが親子のキヅナをつくりあげている決定的な証拠が報告されました。イタリアのダマト等は μ オピオイド受容体を欠損させたマウスをつくり出し、新生仔を母親から引き離して影響を調べたのです (SCIENCE 304: 1888-1891, 2004)。結果は予想のとおり μ 受容体欠損マウスは、母親から引き離しても泣き叫ばず、母親の匂いが染みついたと床敷を恋しがりませんでした。つまり、内因性オピオイドは母親と子供のあいだの精神的な絆をつくり出していたのです。

5-4. オピオイドは容易に枯渇する

内因性オピオイドについては面白いことがわかってきました。原田等 (私信) によると、正常ラットは低温にさらしても体温低下が起こらないが、身動きならぬよう 1 時間拘束しただけで、低温にさらすと体温が有意に低下するのです。拘束ラットにおける体温低下は、ラクトフェリンを予め投与すると阻止することができます。この事実は脳内に貯えられた



オピオイド量が意外に少なく 1 時間で使い尽くされることを示唆します。神の摂理といいますか、依存性を起こさないよう、われわれの脳はオピオイドを僅かしか産生しないようです。

幸福物質とよばれるオピオイドとセロトニンの作用を比べると、その差は歴然としています。セロトニンは多量に摂取しても健常人には何の影響もありません。

ラクトフェリンによる内因性オ

図 5. 内因性オピオイドとラクトフェリンの作用

ピオイドの作用増強がヒトの精神活動、ココロにどのような影響を持っているかの研究はまだ始まったばかりです。高齢社会の大きな課題である痴呆、若年層に深刻な影響を与える統合失調症、躁鬱病、テンカン、ヒキコモリ症候群などに、ラクトフェリンがどのような影響を及ぼすかは、これから徐々に解明されることでしょう。15 年来の宿願は、徐々にではありますが解明され始めました。今は小さな流れにすぎませんが、ラクトフェリンがココロの働きを解き明かす道具として、また、精神障害者が病気から立ち直るための一助となることを願っています。

以上