

## 脳神経系とラクトフェリン（その1）

常務理事 安藤邦雄

筆者はここ数年、“腸溶性ラクトフェリン研究会”の理事として、腸溶性ラクトフェリン製剤の愛用者にお目にかかり、数多くのご意見を集めてきました。ラクトフェリン(LF)は副作用がない乳たんぱく質ですから、病者、未病者、健常者を問わず、どなたが服用されても倫理的な問題はありません。そのため、愛用者からご意見を聴取することができたのです。筆者は50年まえから“新しい抗生物質(微生物の代謝産物)”を拾い上げ……スクリーニングと申します……動物実験を含む各種試験を経て新規のクスリを創る研究をしてきました。新しいクスリを創造する研究開発(創薬)は、平均すると13年の歳月と数百億円の投資が必要なビッグサイエンスです。ライフサイエンスはフロンティアなので、創薬には試行錯誤と巨額の研究開発投資が必須です。ところで、クスリの研究開発は100%行政規制ビジネスで、手順はガイドラインにより決められています。規制でがんじがらめのなかであって、病者、未病者(健康不安者)の方々からいただいた体験談は実に貴重でした。効能・効果に関する限り、ユーザーから聴取した情報は、動物実験から得られる情報と比べ質量ともに圧倒的に優れていました。ネズミは口をきいてくれません。動物実験で得られる情報には限界があるのです。新薬開発ガイドラインに則り、何万匹の実験動物を犠牲にしても得られない貴重な情報が集まったのです。情報を与えてくださったユーザーは、ライフサイエンスから縁遠い方々なので、ユーザーの声を自然科学に翻訳する作業が必要でした。今回はこの作業を通じわかったことを集大成し、“LFとは何か”について仮説をまじえてご説明し、読者のご批判を仰ぎたいと思います。

LFの効能・効果は、それが乳由来であることと関係しています。中生代は約2億5000万年前から6500万年前までの期間で、恐竜と哺乳類の両方が出現した時代でした<sup>(1)</sup>。この時代に生きた哺乳類の化石は、奇妙な動植物で有名なマダガスカル島と中国東北地方で発見されています。中国東北地方の2億2500万年の地層から発掘された哺乳類の化石は、イヌくらいの大きさで、未消化の恐竜の雛を胃袋に詰め込んだ状態でした。いずれにせよ、ヒトは2億数千年前に地球に出現した哺乳類の末裔で、気が遠くなるほど永い進化の歴史を背負っているのです。この間、いろいろな生物が環境に適応できずに絶滅してゆきました。約6400万年前、恐竜等の大型爬虫類は絶滅しましたが、哺乳類はなぜ生き残れたのでしょうか？

哺乳類は名前のお通り、母親は赤ん坊に乳を与えて育てるという特徴を持っています。その特徴こそ、哺乳類が絶滅を免れ今日の繁栄をもたらすことになったのではないのでしょうか。そうだとすると、2億年以上にわたり生命をリレーしてきた乳の研究は、ライフサイエンスにとって重要な課題です。乳はいろいろな生理活性物質を含みますが、特に興味深いのはLFです。恐竜の子孫である鳥類の卵にも、コンアルブミンと呼ばれるLF様蛋白が多量に含まれています<sup>(2)</sup>。この事実は哺乳類と恐竜との共通の祖先が、子育てのためLF様

蛋白をつくっていたことを示唆するのです。LFの役割は単に“自然免疫を賦活して、異物の侵入から赤ん坊を護る”だけではありません。脳神経系と内分泌系にも影響を及ぼして

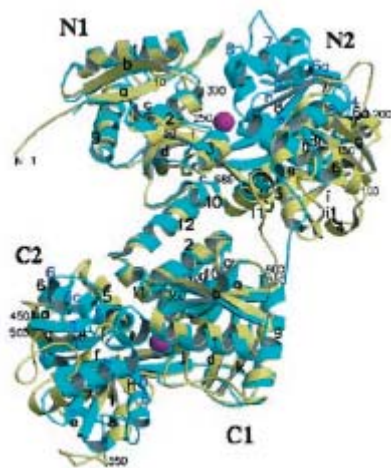


図1. コンアルブミンの構造

青で書かれた部分は、2個の $Fe^{3+}$ をキレート結合したホロ・コンアルブミン。黄色は $Fe^{3+}$ フリーのアポ・コンアルブミンを重ね合わせて表示。 $Fe^{3+}$ フリーでも分子全体としての構造は保たれている。

れば母親と一緒に走りだします。一方、対極にある人類の脳では軸索と樹状突起のかなりの部分が、出生後に形成されると考えられます。

ヒトの母乳は牛乳と比べ、乳糖とLFを多量に含む特徴があります。脳は他の組織とは異なり消費できるエネルギー源はブドウ糖に限定されます。しかも、赤ん坊の脳は急速に成長するため、摂取エネルギーの約半分を消費しています。ちなみに、体重比で2%しかない成人の脳は、摂取エネルギーの20%を消費し<sup>(5)</sup>、多量の活性酸素を作り続けます。これはエネルギー多消費型の脳を発達させた人類の宿命です。

います。LF研究のなかでも立遅れている脳神経分野に焦点を絞ってみましょう。原田らが示すとおり、LFは脳神経系に作用して、 $\mu$ オピオイドの効果を増強します<sup>(3)</sup>が、筆者はLF作用の本質が「脳の酸化ストレスを防御」する点にあると考えています。

脳神経系は動物が生存する上で必要な行動を指令する器官です。哺乳類のニューロン(神経細胞)は、生まれた時には細胞分裂が完了しています。ところが赤ん坊の脳は成人と比べ25%の重量しかありません。出生後に脳重量は急速に増加し、6ヵ月後に成人の50%に達し、2歳までに75%になります。成人の脳では、一つのニューロンはシナプスを通じ約1万のニューロンと連結しているので<sup>(4)</sup>、脳の重量増は、ニューロンのあいだで軸索と樹状突起が形成されるからです。軸索、樹状突起がほとんど完成に近い状態で産まれてくる仔馬は、産まれ

て3時間もす

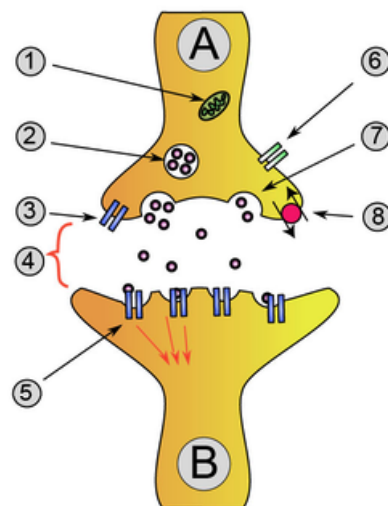


図2. シナプスの模式図

神経細胞Aから同じに化学シナプスを経由して神経インパルスが伝わる様子(1)ミトコンドリア、(2)神経伝達物質が詰まったシナプス小胞、(3)自己受容体、(4)シナプス間隙を拡散する神経伝達物質、(5)後シナプス細胞の受容体、(6)前シナプス細胞のカルシウムイオンチャンネル、(7)シナプス小胞の開口放出、(8)神経伝達物質の能動的再吸収

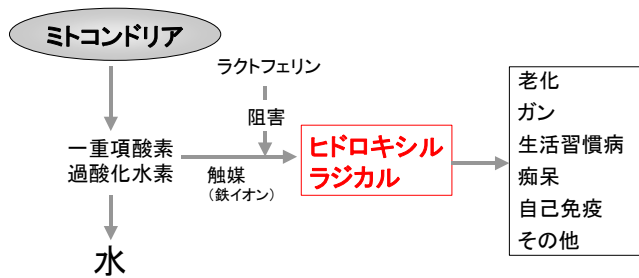


図 3.ラクトフェリンによるラジカル生成阻害

ことがわかっています。LF は 1 回投与するだけでラジカルによる脳の損傷を防いだのです。西村等によると、この病態モデルにおける脳死は、キトサンのような鉄キレーター投与により防御できるとのことでした。つまり、本誌の 2005 年 10 月号に解説した“LF はラジカルを連鎖反応で生成させる触媒、Fe<sup>3+</sup>をキレートすることによりラジカル生成を阻害し、酸化ストレスを予防する”作用が“マウスの脳内”で起こっていることを意味します<sup>(7)</sup>。読者

#### フェントン反応の触媒: Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>+</sup>

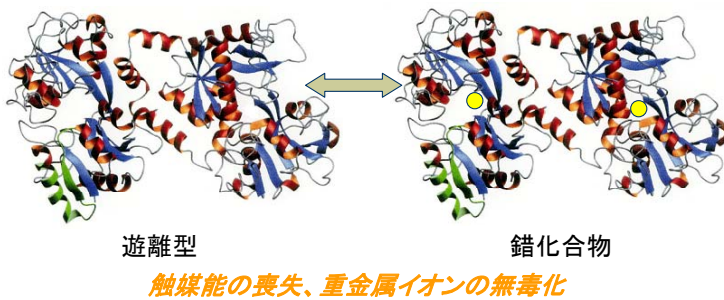


図 4. LF による Fe<sup>3+</sup>と Cu<sup>+</sup>とのキレート形成による無毒化

は「それなら数多ある鉄キレーターが、脳神経系の酸化ストレスを抑制できるのでは」と思われるかもしれませんが。しかし、脳には“血液・脳関門”があり、限られた化合物しか関門を通過しません。さらに、既知の鉄キレーターはほとんどが毒物で臨床的に使用できません。LF は経口摂取するだけなら異種蛋白であってもほとんど毒性がなく、さらに、トランスフェリンより 50 倍も急速に血液・脳関門を越えます<sup>(8)</sup>。ちなみに、トランスフェリンは構造が LF に類似した蛋白で、血液・脳関門を越えて脳に取り込まれることがわかっています。

痴呆は脳の酸化ストレスに起因し、進化の過程でエネルギー多消費型の大脳を獲得した人類の宿命です。LF が脳における酸化ストレスを緩和すると、どのようなことが起こりうるかは、次号に譲ります。

#### 引用文献

(1) フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

<http://ja.wikipedia.org/wiki/%E4%B8%AD%E7%94%9F%E4%BB%A3>

(2) Kurokawa H, Dewan JC, Mikami B, Sacchetti JC, Hirose M. Crystal structure of hen apo-ovotransferrin. Both lobes adopt an open conformation upon loss of iron. J

今年の放射線生物学会で放医研の西村等<sup>(6)</sup>は、X 線照射後に LF を 1 回投与しただけで、半数が致死する線量を照射したマウスの死亡率を 2% に低下させることを報告しました。マウスの全身に X 線を照射する病態モデルは、酸化ストレスが脳を致命的に損傷するため「脳死」を起こす

は「それなら数多ある鉄キレーターが、脳神経系の酸化ストレスを抑制できるのでは」と思われるかもしれませんが。しかし、脳には“血液・脳関門”があり、限られた化合物しか関門を通過しません。さらに、既知の鉄キレーターはほとんどが毒物で臨床的に使用でき

- Biol Chem. 1999 Oct 1;274(40):28445-52.
- (3) Hayashida K, Takeuchi T, Ozaki T, Shimizu H, Ando K, Miyamoto A, Harada E.  
Bovine lactoferrin has a nitric oxide-dependent hypotensive effect in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Feb;286(2):R359-65.
- (4) フロイド・E・ブルーム他著、中村克樹他監訳. 脳の探検、上巻、171-172、2004、講談社
- (5) 河合信和著、ネアンデルタールと現代人、172、1999、文芸春秋
- (6) 西村義一他、ラクトフェリンの放射線防護効果についてⅡ、第49回日本放射線影響学会(札幌)、2006年9月
- (7) Lactoferrin protects against UV-B irradiation-induced corneal epithelial damage in rats. *Cornea*. 2000 Mar;19(2):207-11.
- (8) Ji B, Maeda J, Higuchi M, Inoue K, Akita H, Harashima H, Suhara T.  
Pharmacokinetics and brain uptake of lactoferrin in rats. *Life Sci*. 2006 Jan 18;78(8):851-5.

以上