

## 脳神経系とラクトフェリン

腸溶性ラクトフェリン研究会

常務理事 安藤邦雄

ライフサイエンスの世界では、21世紀は“脳の世紀”、脳研究は広大なフロンティアと言われています。前号で(1)ラットにウシ・ラクトフェリン(LF)を静注する、すなわち、異種動物のLFを投与しても、急速に脳神経に取り込まれる、(2)マウスの半数が致死するX線量を照射した後、LFを投与すると死亡が2%程度に抑制されることを報告しました。ヒトの赤ん坊は一日当たり5~7グラムのラクトフェリンを母乳から摂取しています。母乳のLFは、かなりの量が小腸から吸収されていることがわかっています。その一部は“血液脳関門”を越えて脳神経に取り込まれ、何らかの役割を果たしているのではないかと考えられるのです。中枢神経系の血管は、タンパク質のような高分子を通さない血管壁を持つ点で、他の血管と異なります。血管は外表面を強固に結合した星状グリア細胞によってお

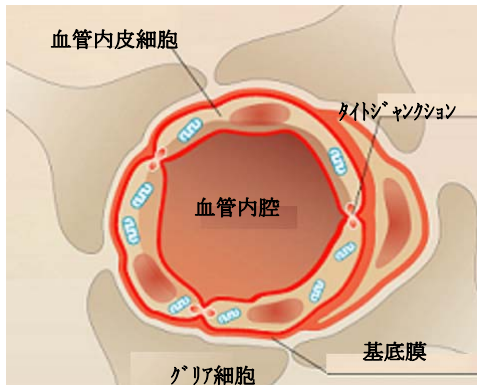


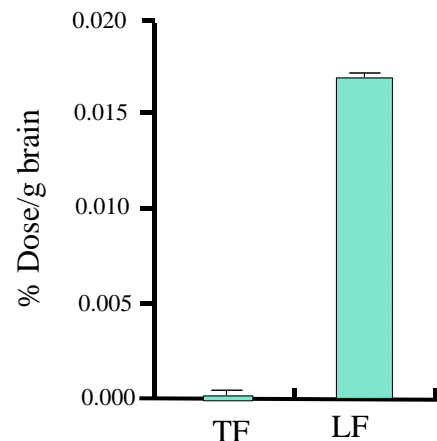
図1. 毛細血管の血液・脳関門

おわっていて、脳から隔離されています。このような構造によって、血流から脳内に入る物質を主に血液ガスとグルコースや必須アミノ酸などの低分子だけに制限しているのです(図1)。

常識的には考えられないことですが、分子量が8万ダルトンを越えるLF分子が速やかに“血液脳関門”を越えて脳神経に取り込まれるのです。LFと構造が類似している血中の鉄輸送蛋白、トランスフェリン(TF)も、かねてから血液脳関門を越え脳に取り

込まれることがわかっていました。TFが脳に取り込まれることを利用して抗癌性タンパク質を結合させ、脳腫瘍の治療を治療しようという試みまであったほどです。低分子量のクすりさえ、すべてが血液脳関門を越えるわけではないので、LFのような高分子が血液脳関門を越えるのは、脳内で何らかの役割を果たしているのではないかと考えるのが自然です。(独)放射線医学総合研究所の須原等によると、LFの取り込み速度はTFと比べ50倍以上速やかでした。つまり、LFは常識をはるかに超えた速度で脳血液関門を越えて脳脊髄液に取り込まれるのです。

LFが脳神経に取り込まれると、どのようなことが起こるかを(2)が示唆しています。マウスに大量のX線を全身照射することによる死亡は、これまでは腸管吸収上皮の母細胞が死

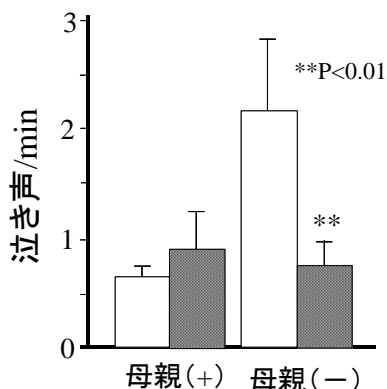


放射性ヨード標識体をラットに静注後、60分の分布率。半減期は約8分、肝臓(1.6%)、脾臓(1.3%)への分布が多い。Ji, B et al., Life Sciences 78: 851-855 (2006)

図2. TFとLFの脳内取り込み速度の比較

滅するためと考えられてきました。しかし、今日では脳死のためと修正されています。酸化ストレスによりネットワークが破壊され、ニューロンが死滅するからです。したがって、このデータは脳に取り込まれた LF が、ニューロンの死滅を防いだためなのです。数年前の東海村における事故は、放射線が徐々に、しかも、不可逆的に生体を破壊してゆくことを明らかにしました。ニューロンは死滅すると、二度と再生しません。LF がニューロンの死滅を防いだのは、なぜだろうと思うのは当然の成り行きです。

ヒトの赤ん坊は脳重量が成人の 1/4 しかありません。出産の際に骨盤を抜け出すことができ



12週齢の Orpm+/+ (n=8) 及び Orpm-/- (n=14) の子マウスが泣く回数を、母親がいる場合(左側)と母親を引き離した場合(右側)で比較した。1分間あたりの泣く回数を試験前と比較。Moles A, et al: Science 304: 1983-1986 (2004)

る頭蓋骨の直径は決まっているためようです。母乳保育中に赤ん坊の脳は猛烈な勢いで成長し、生後半年で大人の 1/2、2年で 75%に到達します。ニューロンは母親の胎内で分裂が終了しており、出生後にニューロンが増えることはありません。脳の重量増加は、ニューロンが軸索、樹状突起をのぼし、グリア細胞が増加したためです。赤ん坊の脳が基礎代謝エネルギーの 60%を消費しているのは、脳・神経系を発達させるためだったのです。出生直後における赤ん坊の脳は、未配線のコンピューターに相当します。この時期に多量の LF が脳に取り込まれることは、それが脳・神経系の発達を促進するためではないでしょうか。1個のニューロンが約1万のニューロンとシナプスでつながっている場合もあるほどですから、配線はコンピューターも遠く及ばないほど複雑なことでしょう。

図 3.  $\mu$  オピオイド受容体ノックアウトマウスの泣き声変化

7年前、腸溶性ラクトフェリン製剤を摂取して下さった C 型肝炎の患者さんが「元気が出る」と言われたのには本当に驚きました。当時は LF が迅速に脳・神経に取り込まれるなど、夢にも考えられない時期だったので、全身状態が改善されたためだろうと軽く考えていました。しかし、そうではなかったのです。患者さんはインターフェロン  $\alpha$  の治療を受け、深刻な鬱状態にありました。追い討ちをかけたのが、手首をカットし自殺を図る習癖がある鬱病患者のニュースでした。その方が正常に戻ったのです。5年前、名古屋でお目にかかった母子連れの話はさらに衝撃的でした。15歳の笑顔が可愛い娘さんは、2ヶ月前まで外出もできない「ひきこもり」でした。「回復したのは腸溶性ラクトフェリン錠のおかげです」と最敬礼され、呆気にとられ言葉を返すこともできませんでした。その後、テンカン、パーキンソン病、痴呆などの改善例が相次いで判明し、LF が脳・神経機能の修復にはたらいっていると考えるようになったのです。

精神障害の分野で LF の改善効果を考察するうえで重要なことは、原田らが LF の抗ストレス作用を明らかにしたことです。彼等は生後 10 日の仔ラットを母親から引き離し、ストレスを与えました。母親の失踪は仔ラットの生存にかかわる一大事ですから、大声で泣き

叫び探索行動を起こします。しかし、あらかじめ LF を投与しておく、仔ラットの泣声と探索行動は有意に抑制されたのです<sup>1)</sup>。この研究は、翌年、イタリアのグループが *Science* に発表した論文で支持されました。イタリアの A. Moles らは、母仔分離における仔の不安行動に内因性オピオイドが関与していると推定し、 $\mu$  オピオイド受容体をノックアウトしたマウスを作成したのです。推定どおり、 $\mu$  オピオイド受容体ノックアウトの仔マウスは、母親から分離されても平然としていました。しかし、マウスの天敵であるラットの体臭がしみ込んだ布を近づけると、恐怖のあまり大声で叫んだのです。

原田らはさらに研究を進め、一日 5 時間、母仔分離を頻回行った場合の行動に及ぼす影響を検討しました<sup>2)</sup>。分離は母仔にとって大きな精神的ストレスです。頻回の分離により母仔とも行動に異常が認められました。しかし、行動異常は LF を投与すると抑制されます。これらの実験は精神的なストレスに関し、次のような示唆を与えてくれます。

(1) LF は内因性オピオイドの効力増強により「精神的なストレス」を緩和する。

(2) 脳は限度を越えた精神的ストレスに耐えることができない。精神的ストレスが加算されると、正常状態に復帰しなくなる不可逆的な変化が起こる。

筆者のように精神医学のエトランゼが見ても、精神障害は悲惨な病気です。LF がそれらの障害に有効であれば、治療のオプションが大幅に拡大するでしょう。LF にはまったく副作用がありません。精神医学の専門家が LF 研究に参加され、基礎実験あるいは体験談で起こった事柄が臨床的に再現される日が近いことを願って終わりいたします。

#### 引用文献

- 1) Takeuchi T, Hayashida K, Inagaki H, Kuwahara M, Tsubone H, Harada E. Opioid mediated suppressive effect of milk-derived lactoferrin on distress induced by maternal separation in rat pups. *Brain Res.* 2003;979(1-2):216-24.
- 2) Kamemori N, Takeuchi T, Hayashida K, Harada E. Suppressive effects of milk-derived lactoferrin on psychological stress in adult rats. *Brain Res.* 2004;1029(1):34-40.

以上