

母乳栄養と酸化ストレス

腸溶性ラクトフェリン研究会

常任理事 安藤 邦雄

今回は“母乳栄養”に焦点を絞り、ラクトフェリンと酸化ストレスとの関係を説明します。酸素を吸って生きているわれわれは、酸素に毒性があるとは考えてもみませんでした。20年ほど前、某大学病院の高圧酸素室が火事になり、治療中の患者さんが焼死されたことが大きく報道されたことがありました。高圧酸素療法は一酸化炭素中毒、ガス壊疽、減圧症、突発性難聴、網膜中心動脈閉塞症、脳梗塞等の治療に使われてきたのです。酸素の毒性として最も早く知られたのは、酸素分圧を高めた保育器で育てられた低体重未熟児の網膜症でしょう。今日でも毎年300人くらいが網膜症で失明するのですから、「少産少子」社会では低体重未熟児を健全に育て上げることが非常に重要です。その予防は、深刻な医療上の課題なのです。

低体重未熟児を育てる保育器は、透明な箱で温度や湿度、酸素濃度のコントロールができるようになっています。保育器が使われる前には未熟児死亡原因の第1位は、体温調節が出来ないことに起因する凍死でした。そのため、保育箱は未熟児が最小のエネルギー代謝で体温を保てるよう、温度を自動調節できるようになってきています。一方、低体重の未熟児は免疫系が成熟していないので、無菌空気を送入する環境下で感染を防ぐ注意も必要です。さらに、酸素を供給するため、酸素流量計から保育器内に酸素を流し酸素濃度をコントロールするようになっています。このような保育器が普及するにつれ、多くの低体重未熟児が健全に育つようになりましたが、網膜症による失明が高い頻度で発生するようになりました。今日では未熟児網膜症は「必ずしも高濃度の酸素が原因とはいえないが、保育

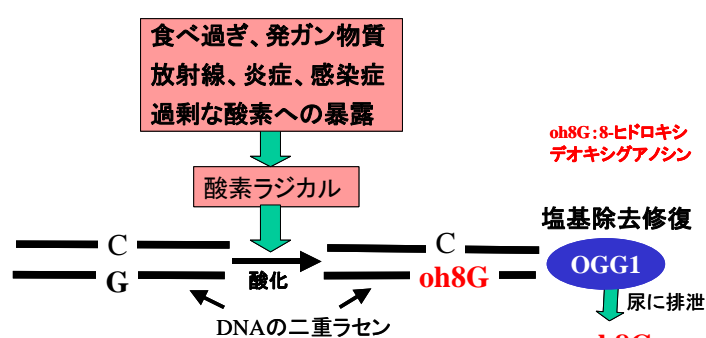


図1.酸化ストレスによるDNAグアニンの8-OHdGへの酸化と修復酵素による除去・尿排泄

器への酸素供給を減らしたところ、発症率が激減したので“酸素供給と因果関係”があり、発生を防ぐには血中の酸素濃度をモニターし、酸素の供給を調節しなければならない」とされています。眼は薄い角膜で大気と接触しているのですから、酸素の毒性を受けやすいのです。この例のように、未熟児でさえ酸化ストレスを免れられないので

す。

遺伝子DNAの核酸塩基が酸素ラジカルにより酸化されると、4種の塩基はすべて酸化的修飾を受けます。その中でも安定な8-ヒドロキシ・デオキシグアノシン(8-OHdG、図では8-ohdG)が酸化ストレスのマーカーとして使われるようになりました(図1)。順天堂大学(医)

小児科の東海林等は、低体重未熟児が受ける酸化ストレスについて、母乳保育と育児用調製粉乳(育粉)保育の場合について結果を公表しています(1)。

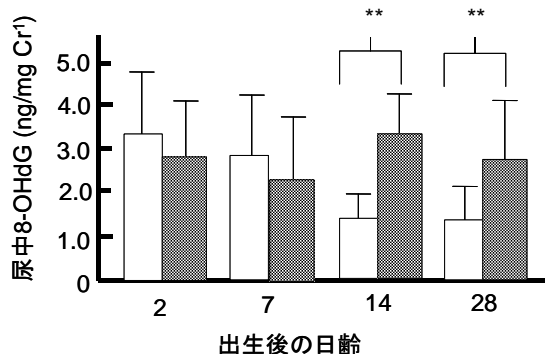


図 2. 母乳保育児(白バー)と育粉保育児(縞バー)の経時的な 8-OHdG 排泄の比較
Mean±SD.縦軸は尿排泄されたクレアチニン 1mg あたりの 8-OHdG 量を示す。母乳群: n=15, 育粉群: n=14 **P<0.01

彼らは両群の尿に排泄された 8-OHdG/creatinine 比を対比しました。ちなみに、筋肉分解で生ずるクレアチニンは、いずれの群でも尿排泄レベルがほとんど変わりません。図 2 に示すように産れて 1 週間までは、両群の 8-OHdG 排泄には差異がありません。ところが 14 日~28 日と経過するにつれ、母乳保育児の 8-OHdG 尿排泄は、育粉保育児より有意に下降しています。酸素分圧が低い母胎から空気を呼吸するようになった未熟児は、多量の酸素と接触し酸化ストレスを受けます。母乳保育児は新しい環境に急速に適応し、酸化ストレスを受け

難くなっているように見えます。一方、育粉保育児は酸化ストレスにさらされたままです。

さらに東海林等は、月満ちて産れた新生児を対象に約 1 ヶ月後の検診時に尿を採取して 8-OHdG/creatinine 比を測定しました(2)。その結果は図 3 に示すように、90%以上を母乳に依存して発育した群は、50%~90%を育粉に依存した群、90%以上を育粉に依存した群より酸化ストレスのマーカーが有意に低値でした。

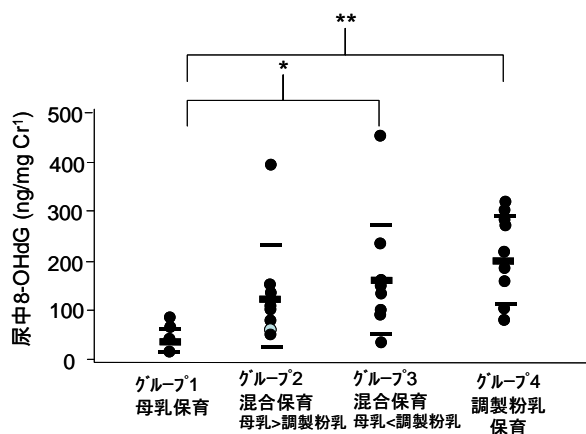


図 3. 母乳保育、混合保育および育粉保育児における 8-OHdG の尿排泄
グループ 1: n=10, グループ 2: n=10, グループ 3: n=11, グループ 4: n=10. 出生約 1 ヶ月後の検診時に尿を採取し測定。*P<0.05 and **P<0.01

育粉は乳業メーカーごとに製法は異なりますが、その組成は驚くほど母乳に近づいていると言われます。その中であって育粉が母乳に遠く及ばないのは、母乳に多量に含まれるラクトフェリン (LF) が育粉にはほとんど含まれないことです。牛乳に含まれる LF がごく僅かであるため、われわれは母乳に含まれる LF も微量成分だろうと誤解しがちですが、母乳、特に初乳に含まれる LF は多量で、新生児は一日当たり 5~7 グラムもの LF を摂取しているのです。ところが、摂取され

た LF が体内でどのような役割を担っているのかについては殆どわかっていません。LF は抗酸化剤であるかのように誤解されています。しかし、ビタミン E、ビタミン C のように自身が酸化されることによる抗酸化作用はありません。その抗酸化作用は 3 価鉄イオンあるいは 2 価銅イオンと強固な錯化合物を形成することにより、過酸化水素から強烈な酸化

剤であるヒドロキシル・ラジカルの生成を抑制するためです。上記の遷移金属イオンが還元された 2 価鉄イオン(1 価銅イオン)は、過酸化水素をヒドロキシル・ラジカルに転換する触媒で、自らは電子を 1 個失いますが、過酸化水素から補充してもとの 2 価鉄イオンに戻ります。こうして鉄イオンは 2 価と 3 価のあいだを往復することにより危険なラジカルをつくり続けるのです。

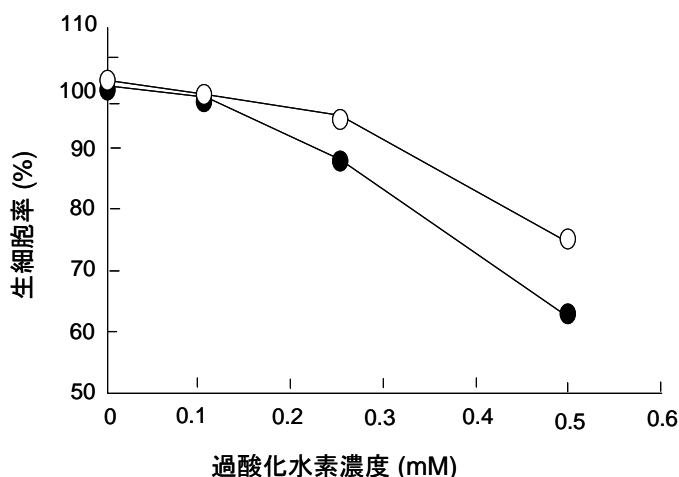


図 4. ヒトのアポラクトフェリンによる IEC-6 細胞の酸化ストレス防御効果

コンフルエントに達した IEC-6 細胞をアポ LF(50 µg/ml)を含む無血清培地で 24 時間プレインキュベートした後、過酸化水素を加えて 37°C に 30 分間インキュベートし、生細胞を計測した。

保護効果を示しましたが、鉄飽和ヒト型 LF (holo-hLF) はまったく保護効果を示しませんでした。LF と比べて鉄イオンとの親和性が 1/300 の鉄フリーウシ型トランスフェリン (apo-bTF) は、デフロキサミンおよび apo-hLF には及ばないものの、有意な細胞保護効果を示しました。つまり、酸化ストレスのモデル“過酸化水素添加による細胞毒性発現”は、遊離の鉄イオンをキレートすると完全に阻止できるのです。この事実は酸化ストレスが細胞質、おそらくミトコンドリア内に生じた遊離鉄イオンが関与する化学反応の結果であり、キレーターが“過食に起因するミトコンドリアの疲弊”、“過剰の放射線照射”、“発癌物質摂取”、“炎症”、“感染症”、“過剰のストレス”

東海林等は図 4 のようにコンフルエントに達したラット腸管上皮細胞 ICE-6 を 24 時間鉄フリーの apo-LF とインキュベートした後、過酸化水素を細胞に接触させると、ヒドロキシル・ラジカルによる細胞毒性が濃度依存性に減弱することを見出しました。しかも、この細胞毒性は、図 5 に示すように鉄イオン依存性です。強力な鉄キレート剤であるデフロキサミンは、ごく低い濃度 800 ng/ml で過酸化水素による細胞毒性発現を完全に阻止しました。一方、鉄フリーのヒト型 LF (apo-hLF) もデフロキサミンに匹敵する細胞

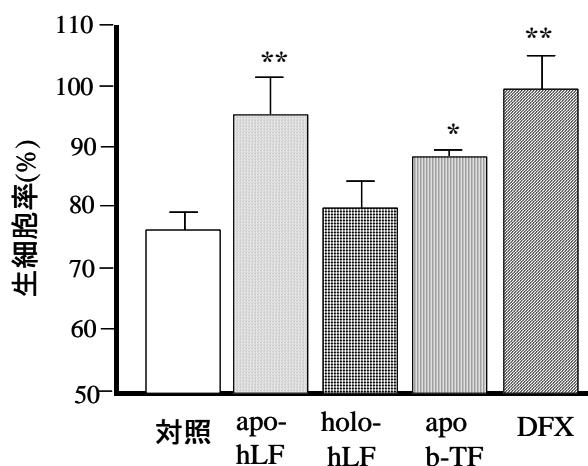


図 5. 鉄キレーションによる生細胞率の上昇 Mean±SD. *P<0.05 and **P<0.01. apo-hLF; 鉄イオンフリーのヒト LF、holo-hLF; 鉄イオン飽和ヒト LF、apo-bTF; 鉄イオンフリーのウシ型トランスフェリン (濃度; 50 µg/ml)。DFX; 鉄キレーター、デフロキサミン

等により生ずる遊離の遷移金属イオンをキレーションにより押さえ込めば、酸素ラジカルによる傷害を最小限に止められることを示唆します。

東海林等による母乳保育と酸化ストレスとの研究は、少数例の臨床研究であるにもかかわらず見事な成果を収め、母乳保育が酸化ストレス予防に重要であることを証明しました。次回はラクトフェリンが丸ごとの動物で遺伝子および遺伝子外 (epigenetic) のレベルでどのような影響を及ぼすかについて解説します。

引用文献

- (1) H Shoji et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F136-F138
- (2) H Shoji et al. Pediatr Res. 2003; 61: 89-92
- (3) H Shoji et al. ibid. 2007; 61: 89-92.