

ラクトフェリンとレスベラトロール

腸溶性ラクトフェリン研究会

常務理事 安藤 邦雄

不老長寿は、人類の夢でした。中国を統一した始皇帝は、不老長寿の薬を求めて徐福を当時蓬萊と呼ばれていた日本に派遣しました。それかあらぬか、日本は男女を総合した平均寿命と健康寿命は WHO によるとで世界のトップです(表 1)。総合月刊誌“文芸春秋”に“寿命 150 歳の時代が来る”というエキサイティングな記事が発表されました(浜田和幸; 2007 年、3 月号)。「再生医療、ナノテクノロジーの進歩により来世紀に産まれるヒトの平均寿命は 200 歳に達するだろう。全身的な老化を防止するのは、ミトコンドリアの酸化ストレスを抑制する物質、例えば、フレンチパラドックスの原因と

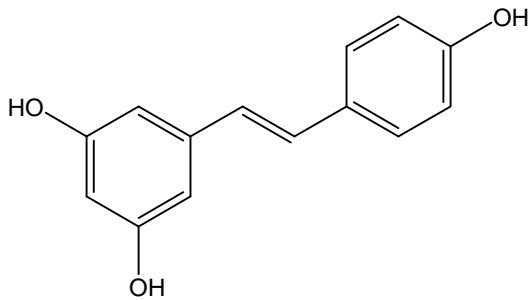


図 1. レスベラトロール

目される赤ワインの抗酸化剤レスベラトロール(図 1)だろう」というのです。レスベラトロールは分子全体が共役 (conjugate) した構造の簡単なポリフェノールで、意外なことに無色です。「フランスで心筋梗塞が少ないのは、ワインを飲みすぎ、肝疾患で死ぬ人が多いから、相対的に心疾患で死ぬ人が減るのだ」と皮肉る識者、「心臓疾患の発症率がアメリカ人の 1/3 なのは、単にアメリカ人に比べて 1 回の食事量が少ないからだ」と主張する人もいたのです。

表 1. 各国の平均寿命と健康寿命

国家	平均寿命	健康寿命
日本	81.9	75.0
スイス	80.6	73.0
オーストラリア	80.4	72.6
スウェーデン	80.4	73.3
カナダ	79.8	72.0
フランス	79.7	72.0

WHO Core Health Indicators から引用

足らずで 208 報を数えます。これまでの総論文数が 1768 ですから、92%の論文が昨年から今年にかけて発表されたのです。このひとつをとっても、この物質がいかに注目を集めているかご理解いただけることでしょう。

「腹八分目」の言葉通り、動物実験ではカロリー摂取を制限すると寿命が延長することは以前からわかっていました(図 2)。しかし、カロリー制限による寿命延長は、その機作が分子レベルで十分解明されていなかったのです。ところが、インスリン、インスリン様成長因子受容体に変異があり、それらの受容体を介したシグナル伝達経路が抑制されると、寿命が延びることがわかってきたのです。つまり、カロリー制限によりインスリン分泌を抑え気味すると、インスリンはフル稼働せず寿命が延長するのです。この経路を介したシグナル伝達が寿命とリンクしていることは、この経路に関係する他の遺伝子に変異があっても、同様に寿命が延長することからみて確度が高いのです。さらにこの経路に平行して

均寿命と健康寿命は WHO によるとで世界のトップです(表 1)。総合月刊誌“文芸春秋”に“寿命 150 歳の時代が来る”というエキサイティングな記事が発表されました(浜田和幸; 2007 年、3 月号)。「再生医療、ナノテクノロジーの進歩により来世紀に産まれるヒトの平均寿命は 200 歳に達するだろう。全身的な老化を防止するのは、ミトコンドリアの酸化ストレスを抑制する物質、例えば、フレンチパラドックスの原因と

フランスで心筋梗塞が少ないのは、ワインを飲みすぎ、肝疾患で死ぬ人が多いから、相対的に心疾患で死ぬ人が減るのだ」と皮肉る識者、「心臓疾患の発症率がアメリカ人の 1/3 なのは、単にアメリカ人に比べて 1 回の食事量が少ないからだ」と主張する人もいたのです。

ところが、その研究は、大発展を遂げました。メドラインでしらべたレスベラトロールの論文数は、2006 年が 1418 報、2007 年も三ヶ月

シグナル伝達を調節する因子として、Sirt1 が注目されています。Sirt1 はヒストンからアセチル基を外す酵素の一つで、NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) により活性化されます。カロリー制限をすると、細胞内の還元型 NADH が減少し NAD/NADH 比が

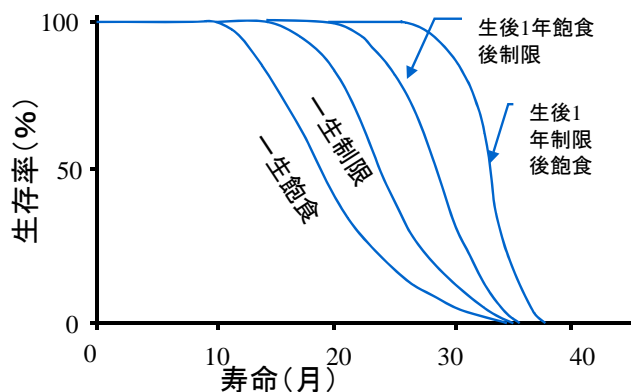


図 2. 食事制限と寿命との関係

ラットを標準飼料を飽食させて飼育した場合、飽食時の 60%を与えた飼育した場合の生存曲線を示す。

様々な障害を改善すること証明しました。この研究には世界最高峰の医学研究機関であるハーバート・メディカル・スクール所属の何と 27 名の研究者が名を連ねています。現状は世界中の代謝性疾患研究者が、いっせいにレスベラトロール研究に向かって走り始めたと言っても過言ではありません。実験はヒトでは中年にあたるマウスを 3 群に分け、標準飼料、脂肪を多く含む高カロリー飼料、あるいは高カロリー食に 0.04%のレスベラトロールを含む飼料の何れかを摂取させました。高カロリー食では寿命の短縮が見られましたが、レスベラトロールの摂取により標準飼料群とほぼ同様の寿命となりました。両高カロリー飼料群の間で体重には差がなく肥満は改善しなかったが、レスベラトロール摂取によって肥満に随伴する症状も標準飼料群に近いレベルまで改善されていました。レスベラトロールは代謝改善におけるマスター調節因子である AMP 依存性キナーゼを活性化させ、心筋や大動脈の状態も改善しました。運動やカロリー制限による寿命の延長にはミトコンドリア数の増加が関わっているとされていますが、レスベラトロールにはミトコンドリアを増加させる効果もあり、それには上流の因子である PGC-1 α の活性変化を伴っていました。この研究では、各グループのマウスの肝臓を用いて、DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析も行っています。代謝経路や情報伝達系路など様々なパスウェイごとに解析をすると、高カロリー飼料群は寿命の短縮に関連するパスウェイの遺伝子発現が増加、寿命延長に関係のあるパスウェイの遺伝子発現が低下します。レスベラトロールは遺伝子発現の弊害を打ち消しました。その健康増進効果が、遺伝子発現解析からも裏付けられたということになり、高脂血症、動脈硬化、糖尿病等の代謝性疾患を軽減する効果が期待されています。

ところでラクトフェリン (LF) とレスベラトロールは、一方がたんぱく質、他方は低分

上昇するので、Sirt1 が活性化するので。ヒストンからアセチル基が外れると、DNA のヒストンへの巻き付きがきつくなり、脱アセチル化された領域の遺伝子発現が低下します。Sirt1 活性化はインスリンシグナルに関連する遺伝子発現を抑制し、寿命を延長するというのです。

驚いたことに、レスベラトロールは、Sirt1 を活性化させることがわかりました。さらに Baur らは、脂肪を加えた高カロリー飼料で飼育したマウスにレスベラトロールを与えると、肥満に伴う

子でありながら、実によく似た生物活性を呈します（表 2）。

表 2. ラクトフェリンとレスベラトロールの生理活性比較

	ラクトフェリン	レスベラトロール
高脂肪飼料飼育マウス	標準飼料飼育マウスで血清 HDL コレステロール増加、LDL コレステロール減少、肝臓コレステロールと中性脂肪の著しい減少。高脂肪飼料飼育時でも、同様な効果がある。	高脂肪飼料摂取で起こるインスリン感受性の低下、血中グルコースの上昇、血中 IGF-1 の上昇、肝脂肪の蓄積などを標準飼料摂取群に近いレベルまで回復させた。
発癌	国立がんセンター化学療法部による膨大なデータの蓄積がある。発癌の一次および二次予防が期待され、大腸がんで治験中。	NFκB の発現抑制、IκB のリン酸化と崩壊を減少させる。臨床治験中だが、劇的な効果はないらしい。
脳の酸化ストレス	血液能関門を急速に越え、脳・神経に取り込まれる。前号に示すようにラクトフェリンは放射線傷害を阻止する。	血液能関門を越え、脳・神経に取り込まれるかどうか不明。細胞培養レベルでは神経細胞の酸化ストレスを明らかに抑制する。
一酸化窒素の産生	ラット動脈リングの弛緩作用、ラットにおける血圧降下作用、オピオイドμ受容体を通じて効果を増強するので NO が関与していることは確か。	片側の腎臓を摘出したラットで、血圧の上昇を阻止し、高血圧ラットにおける心肥大を抑制するので、血管平滑筋において NO 産生増大を誘発していることは確か。
ミトコンドリア機能	酸化ストレス下にある丸ごとの動物で肝臓ミトコンドリアの変性を防ぎ、機能を保全する。	ミトコンドリアを増加させる効果もあり、それには上流の因子である PGC-1α の活性変化を伴う。
抗肥満作用	人では一日当たり 300mg~450 mg の経口摂取で、血清総コレステロール低下、体温上昇、内臓脂肪の減少とウエスト縮小が観察されている。	いまのところ高カロリー食で体重増加を抑制する効果は認められない。

前号でもふれたように、ラクトフェリンは健康産業の二大課題である「老化」および「発癌」にブレークスルーをもたらす可能性があります。しかも、その可能性を証明したのは、ほとんどがわが国の研究者でした。赤ぶどう酒に含まれるとは言え、レスベラトロールは副作用とは無縁でない低分子物質です。ネズミの実験から推定すると、効能・効果を発現させるには、肝障害を必発する毎日 3 リットルの赤ワインを飲む必要があるそうです。それに引き換えラクトフェリン腸溶製剤は、一日あたり 300 mg~450mg も内服すれば充分です。ラスベラトロールの研究は欧米に任せ、わが国ではラクトフェリンが「老化」および「発癌」にブレークスルーをもたらすのが一日も早いことを願って終わります。

引用文献

1) Lagouge M, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha.

Cell. 2006 Dec 15;127(6):1109-22.

2) Baur JA, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature. 2006 Nov 16;444(7117):337-42

以上