

## 眼の加齢とラクトフェリン

動物のセンサーである“視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚”を五感と呼んでいます。どのセンサーも正常な生活を営むうえで必須ですが、視覚の喪失は日常生活にもっとも大きな被害を与えることは確かです。聴覚を喪失した場合を考えてみましょう。ベートーベンとスメタナが、不朽の名作「第九交響曲」と交響詩「我が祖国」を作曲したのは、聴覚を喪失してからでした。加えて、聴覚を失ったスメタナは、弦楽四重奏の傑作「我が生涯より」と同第二番を残しました。これらの曲に表現された“聴覚を失った悲しみ”は聴くものの魂を揺さぶります。音が聞こえなくても、大作曲家は心に刻んだ音のイメージだけで作曲することができたのでしょう。ところが盲目の画家が傑作を残したと云う話は聞いたことがありません。それどころか、中年期以降に視覚を失うと、他人の援助なしには生活もままなりません。一挙に身体障害者に転落するのですから、中年期以降に盲目になった人々の悲痛は察するにあまりあります。

### 糖尿病網膜症と加齢黄斑変性症

ところで、わが国でも年間に数千人が視覚を喪失していることをご存知でしょうか。しかも、医学の進歩が寿命の延長に追いつけないため、中途失明率は日米などの先進国で増大しています。わが国では中途失明の原因として最も多いのが糖尿病性網膜症(DME)、厚生労働省の統計によると年間 2500~3000 人が失明しています。米国に目を転ずると、DME にも増して猛威を振るっている眼病があります。加齢黄斑変性症(AMD)、特に滲出型 AMD (wet AMD)です。AMD 治療薬を開発している米国 Eye Tech 社のホームページによると、全米の AMD 患者は 1500 万人、診断確定の数ヶ月~2 年以内に深刻な視力損失ないし全盲に見舞われる滲出型は 160 万人です。50 才以降に発症するので、ベビーブーマー世代が



図1. 正常者の像(左)とAMD患者の像(右)

AMD を好発する年齢に達したため、毎年 20 万人の新しい wet AMD 患者が加わります。

糖尿病が多発する欧米では DME も深刻な失明原因です。全米の患者数は 50 万人、毎年新に 7 万 5 千人が網膜症を発症します。ヨーロッパ・ユニオンも米国と同様な状況にあると言われているので、wet AMD と D

ME は社会的に大問題なのです。さらに悪いことに、wet AMD と DME に対しては有効な治療手段がありません。

wet AMD と DME は、ガン、アテローム性動脈硬化、関節炎等とならんで血管新生病に分類されています。つまり、網膜の炎症に栄養と酸素を供給するため、炎症巣に向かって血管が新生します。この新生血管は出来損ないで、血管壁からの血漿成分の漏出、さらに、

容易に破綻して出血が起こります。その結果、周囲の細胞が壊死して深刻な視力障害が起こり、最悪のケースでは失明します。前記、Eye Tech 社は、血管内皮細胞の選択的な増殖因子である VEGF を捕捉して受容体との結合を阻止する低分子量の RNA を wet AMD と DME の治療薬として研究開発しているベンチャー企業です。

## 加齢と眼疾患

慶應義塾大（医）眼科の坪田一男教授は、眼疾患のかなりの部分が加齢によると次のように述べています。「加齢黄斑変性、緑内障、白内障、ドライアイ、老視などは、加齢が最大のリスクファクターである。加齢が原因であれば、加齢そのものに干渉することによって眼の病気を発症させないようにできないものか、誰でも思う。実は、加齢黄斑変性症において活性酸素のスキャベンジャーといわれるビタミン A、C、E と亜鉛の組合せにより進行が抑制できることが、最近、大がかりな研究でわかってきた」。

加齢による老化の大きな原因として酸化ストレスがあげられています。酸化ストレスとは活性酸素による生体組織の障害をいい、活性酸素とは「酸素原子を含む反応性の高い化合物の総称」と定義されます。具体的には、スーパーオキシド、ヒドロパーオキシル、過酸化水素、ヒドロキシラジカル等ですか、さらに、窒素と硫黄を含むラジカルを含みます。生体内には活性酸素を消去し無毒化する防御系として、スーパーオキシド・ディスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ等があります。

米国で実施された無作為で偽薬を対照とする AMD の治療・予防に関する二重盲検試験で、抗酸化物質が加齢性疾患の進行を遅らせることが明確に証明されました。3,600 人の患者をプラセボ群 903 名、ビタミン服用群

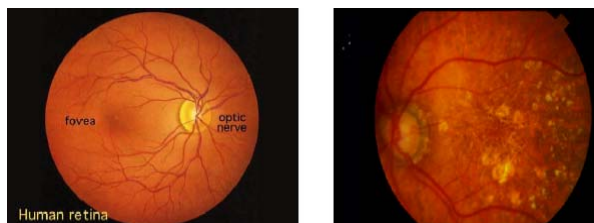


図 2. 健常者 (左) と AMD 患者の網膜 (右)

945 名、ビタミンと亜鉛服用群 888 名にわけ、進行および視力の推移を経過観察したのです。平均経過観察期間 6.3 年におよび、脱落者は 2.4%でした<sup>1)</sup>。その結果、ビタミンと亜鉛服用群はプラセボ群と比較して視力低下及び進行が抑制されました。ちなみに、亜鉛は、銅、鉄などの重金属イオンが腸管から吸収されるのを阻害するのでウイルソン病の治療薬としても使われています。

## 三価鉄イオンは酸化ストレスの元凶か？

鉄は生体にとって必須の元素ですが、一方では強力な活性酸素発生源です。生体内の鉄イオンは、フェリチンやトランスフェリンと結合し活性がマスクされていますが、遊離の三価鉄イオンは過酸化水素から細胞障害性の強いヒドロキシラジカル発生反応を触媒する猛毒です。最近、AMD 患者の網膜に鉄が過剰に沈着していることが報告されています<sup>2)</sup>。また、鉄の輸送をつかさどる遺伝子をノックアウトしたマウスで、AMD 様の網膜萎縮発症、加齢にともない体内に重金属が蓄積することが報告されました<sup>3)</sup>。つまり、遊離の三価鉄イオンが酸化ストレスの元凶であることが示唆されたのです。加齢にともなって重金属が体

内に蓄積することも知られています。ラジカルの発生源である三価鉄イオンと錯化合物（キレート）を形成して除去する安全無害な化合物があれば、網膜の酸化ストレスを減らすことができるかと誰でも考えるでしょう。最近、米国ではキレーションセラピーと称して二価金属イオンと錯化合物を形成し、体外に排泄させる作用がある低分子化合物が加齢の治療に使われ話題になっています。低分子化合物はカルシウムイオンと錯化合物を形成することで有名な EDTA ですから三価鉄イオンをキレートして排泄させることはできません。三価鉄イオンと錯化合物をつくり、体外に排泄させるキレート剤はないのでしょうか？

### ラクトフェリンは老齢ラットの涙腺を若返らせる

東京医科歯科大歯学部山下靖雄教授等は<sup>4)</sup>、2年齢を越える雌の老齢ラットを無作為に2群にわけ、一方を対照群、他方をラクトフェリン群としました。ラットの寿命はほぼ2年半ですから、2年を越える個体は、人間では70~80才の高齢者に相当します。ラットは粉末飼料を与えて4週間飼育し、ラクトフェリン群には粉末飼料に2%のラクトフェリンを添加して飼育しました。これらとは別に、5頭の生後10週令雌ラットに粉末飼料を与えて飼育し、若齢対照群としました。4週間後、

涙腺の光学顕微鏡写真を対比したのが図3です。図3から明らかなように、若齢と老齢対照群のあいだには、分泌顆粒のサイズについて大きな差異が認められません。若齢群の涙腺細胞には大きさがまちまちの小型(A顆粒)、中型の顆粒(B顆粒)が認められ、涙の成分を活発に生合成している様子がうかがえます。ところが、老齢対照群には小型顆粒しか存在しません。

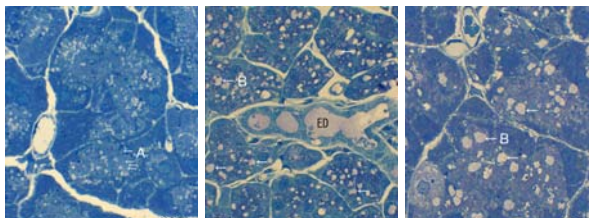


図3. ラットの涙腺細胞 (X250倍)  
左; 老齢対照、中央; 老齢ラクトフェリン群、右;  
若齢対照群

表1. 涙腺細胞のB顆粒出現頻度

対照群		ラクトフェリン群	
個体番号	B顆粒	個体番号	B顆粒
C4	-	L4	++
C5	+	L6	++
C6	-	L7	++
C7	+	L8	+++
C8	-	L9	++
C9	++		

導管構造も認められます。

表1はこの実験結果を要約して示しました。老齢ラットは個体差が大きく、例外的に若齢対照と同様に活発な涙液成分を合成している個体もありますが、大部分は涙液成分の合成が大きく低下していることがわかります。対照的にラクトフェリンを投与すると、若齢群と同じように涙液成分を活発に合成するようになります。

つまり、老齢対照群の涙腺は涙の成分を合成する機能が著しく衰えていることを示唆します。一方、老齢ラットにラクトフェリンを与えると、若齢ラットと同様に大きさがまちまちのAおよびB顆粒が出現します。それに加え若齢群と同様に涙液成分を送り出す

図 4 に示す透過型電子顕微鏡写真は、ラクトフェリンの涙腺機能回復効果を裏付けてい

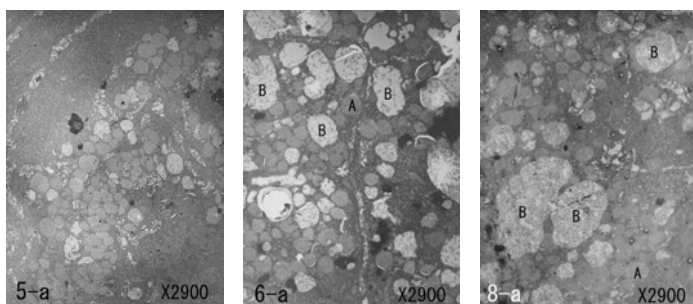


図 4. 涙腺細胞の透過電顕写真

左；老齢対照、中央；老齢ラクトフェリン群、右；若齢対照  
わかりました。

ます。光学顕微鏡による観察と同様に、A 顆粒だけがみられた涙腺細胞は、ラクトフェリンを投与すると B 顆粒、B 顆粒が融合した像、成分を涙管に送り出す導管構造などが認められるようになります。この結果からラクトフェリンは 4 週間与えただけで、老齢ラットの涙腺を若返らせることがわ

それではラクトフェリンによる涙腺の若返りは、どのようなメカニズムで起こるのでしょうか。筆者は三価鉄イオンと強固な錯化合物を形成するラクトフェリンの性質が、眼の酸化ストレスを緩和したためであろうと考えています。1987 年、ニュージーランド、マッセイ大のベーカー教授等は、母乳ラクトフェリンから調製した 3 価鉄イオンをキレートしたヒト・ホロラクトフェリン炭酸塩の結晶構造を X 線回折により解明しました。その構造は図 5 に示すように蝶番に相当するペプチド鎖を介してほぼ均等な二つの球状部分から成り、カルボキシル末端を C-ローブ、アミノ基末端を N-ローブと呼ぶこと

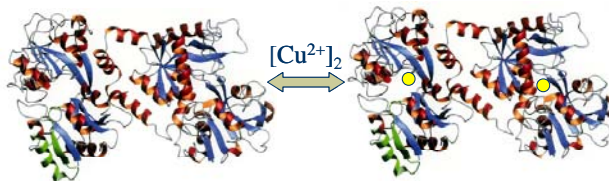


図 5. ラクトフェリンの銅錯化合物形成

になりました。中空の各ローブ内には 3 価鉄イオンがイオン結合、水素結合とイオン・ダイポールなどの静電的結合によりローブ内に固定され、錯化合物を形成するのです。ラクトフェリンは 3 価鉄イオンに対する親和性が非常に高く、結合恒数は  $10^{22}\text{M}$ 、つまり、ラクトフェリン共存下では遊離 3 価鉄イオンは  $10^{-18}\text{M}$  以上の濃度では存在できません。

引き続きラクトフェリンの構造研究は、動物種の違いにもかかわらず驚くべき構造的な相同性を示すことが明らかになりました。今日では牛乳から得たウシラクトフェリン、バファロー・ミルクのラクトフェリンおよび馬乳ラクトフェリンが、X 線回折により構造が決定されており、それらの三次元構造はヒトのラクトフェリンと同じであることが確定しています。さらに、興味深いことに、ラクトフェリンは 2 価銅イオンとも強固な錯化合物を形成し、その構造は 3 価鉄イオンとの錯化合物とほとんど同じであることも分かっています。ラクトフェリンは 3 価鉄イオンだけでなく、銅、ニッケル、コバルト、クロム、マンガン、水銀などの重金属イオンとも錯化合物を形成するのです。

眼は角膜を介して外気と接触しているので、もっとも酸化ストレスを受けやすい組織です。ラクトフェリンは酸化ストレスを緩和する作用があることは以前からわかっていました。しかし、なぜ酸化ストレスを緩和するのかは不明です。単純ですが容易に受け入れら



れる仮説は、経口投与したラクトフェリンが遊離の 3 価鉄イオンと錯化合物を形成し、3 価

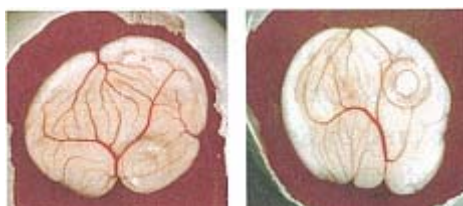


図. ウシ・ラクトフェリンによる  
血管新生阻害

(CAM 法、左; 対照、右; ラクトフェリン、  
100  $\mu\text{g}/\text{egg}$ )

鉄イオンを胆管経由で体外に排出するメカニズム  
です。かなり乱暴ですが、丸ごとのラクトフェリン  
がパイエル板 M 細胞から吸収され、M 細胞に包  
み込まれた単球とリンパ球の受容体と結合して循  
環系に入り、涙腺に到達し遊離の 3 価鉄イオンと  
錯化合物を形成して胆管経由で体外に排出する  
という仮説は非常に魅力的です。

さらに、ラクトフェリンは血管新生を抑制する  
作用を示します。国立がんセンターの津田等<sup>5)</sup>は、

CAM 法および DAS 法でウシ・ラクトフェリンおよびラクトフェリシンが強い血管新生阻  
害効果を示すことを認めています。CAM 法は、6~10 日の孵化鶏卵胎児を使い血管新生阻  
害効果をアッセイする方法として使われています。一方、彼らはラクトフェリンが培養ウ  
シ血管内皮細胞 BPAE の管腔形成を阻害すること、VEGF 刺激によるマウス血管内皮細胞  
の増殖をラクトフェリンが阻害することを報告しています。筆者も腸溶性ラクトフェリン  
製剤を服用した末期ガン患者のガン転移巣が消失し、患者の主治医が不思議がった経験を  
数回持っています。

本章で報告したようにラクトフェリンが体内で酸化ストレスを緩和し、慢性炎症に伴う  
血管新生を抑制することもほぼ確実です。このような素材が、臨床的に検討され、中途失  
明を予防できる日が来ることを願って終わりとします。

#### 引用文献

- 1) Age-related Eye Disease Study Research Group: ARES report no. 9. Arch. Ophthalmol., 119: 1439-1452, 2001
- 2) Hahn, P. et al.: Arch. Ophthalmol. 121: 1099-1105, 2003
- 3) Hahn, P. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: 13850-13855, 2004
- 4) 山下靖雄等、日本解剖学会講演、2005 年
- 5) 津田洋幸等、ミルクサイエンス 53 : 271-272, 2005 年