

## チーズとラクトフェリン

腸溶性ラクトフェリン研究会

常任理事 安藤邦雄

ここ数年、特定保健用食品を含む健康食品(サプリメント)は、われわれの生活に広く浸透してきました。数年前から日の出の勢いで市場を席捲し、量販店、チェーン薬局などに大きな売場を確保するようになったのです。しかし、いまその健康食品業界に異変が起こっています。昨年あたりから急に勢いを失い、倒産する健康食品メーカーも出てきたのです。なぜ健康食品業界が力を失ったのか、その理由を探ってみました。健康食品の代名詞であるサプリメントは米国生まれの概念です。医療費の高騰に悩む米国議会は、病気を予防する目的で食品補填物(サプリメント)と後に呼ばれることになった概念を創出し、法制化して普及につとめたのです。お国柄と言いますか、米国はサプリメントの有効性を大規模な二重盲検試験により検証しようとしてきました。西欧で死亡原因の第一位である虚血性心疾患をはじめ、癌を含む殆どの慢性病を発症・悪化させるのは酸化ストレスと認識されるようになり、その原因である酸素ラジカルを体内で消去する作用があると信じられていた抗酸化剤、すなわち、ビタミン C、ビタミン E、カロチノイドを含むサプリメントが注目をあびることになりました。

### 抗酸化サプリメント

臨床試験の結果は、2005年、一斉に医療専門誌に発表されましたが、惨憺たる結末でした。抗酸化剤の有効性を確認するため、1992年～2004年にわたり3万9876人の女性が参加して二重盲検試験が行われました。心臓病と発ガンの予防効果を確認するためです(1)。この試験の参加資格は、45歳以上の健康な女性で、一群が約1万人、12年にわたる空前の

規模でした。2005年に発表されたその結果によると、抗酸化剤は偽薬と比べ虚血性心臓病の発症と発ガンに対し何らの好影響もありませんでした。さらに、1993年にスタートし、2003年に終了した慢性病患者が参加した二重盲検試験の成績も同様でした(2)。心臓冠動脈硬化症とⅡ型糖尿病患者9,541名が参加し、7年間ビタミンEを内服しましたが、偽薬と比べ何らのメリットもないどころか、かえって心不全のリスクを増大させました。本誌で度々述べたように、認知症は脳に

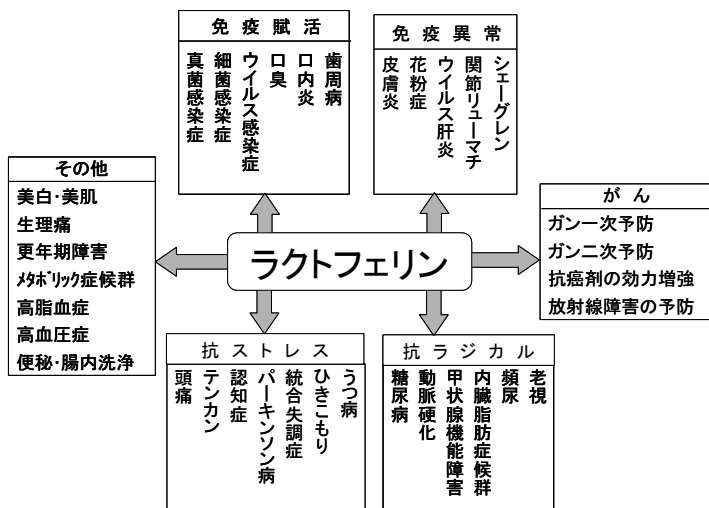


図1.ラクトフェリンが有用性を示す疾病の一例

における酸化ストレスが原因と考えられています。769名の中度認知症患者が参加し、ビタミン E がアルツハイマー病の悪化にどのような影響を及ぼすかしらべる二重盲検試験が行われました(3)。認知症は放置すれば確実に悪化します。2005年に発表された論文によると、ビタミン E 群は、偽薬服用群と比べてなんら変わるところがなく、認知症の悪化を阻止する効果はないと判定されました。さらに衝撃的だったのは、放射線治療直後の頭頸部癌患者が参加したビタミン E の二重盲検試験でした(4)。偽薬群と比べビタミン E 内服群のほうが、治療後3年間における新規発癌と癌の再発が有意に多かったのです。つまり、健常人、慢性病患者を問わず長期的な視野に立つと、ビタミン E をはじめとする抗酸化剤は、「老化を遅らせる」、「発癌を予防する」、「認知症の進展を抑制する」効果はないと申し上げられます。期待された抗酸化剤が無効とわかったのですから、健康食品市場が落ち込んだのは当然でした。そのような状況にあって大きく期待されている健康食品素材があります。それがラクトフェリン (LF) です。

LFは図1に示すように「免疫賦活作用」、「鎮痛・抗アレルギー作用」、「抗がん作用」「鎮痛・抗ストレス作用」「脂質代謝改善と基礎代謝昂進」等々、優れた効能・効果を示し、副作用はいっさいありませんが、その素晴らしさは、1/100も世の中に認識されていません。それはLF製剤を巡り混乱した状態が続いているからです。流通しているLF製剤の大部分は、従来型の胃で崩壊するタイプです。このタイプの製剤を使って行われた大規模な二重盲検試験は、動物実験から予想される効能・効果を再現することにことごとく失敗しました(5-7)。腸溶製剤ではなかったからです。

### レンネット (凝乳酵素)

乳児が嘔吐すると、吐瀉物に白い塊 (カード) が混じります。乳のカゼインにレンネットが作用しκ-カゼインと呼ばれるペプチドを切り離すと、残りの部分は乳脂肪を巻き込みながら凝集してカードを形成するのです。この現象は、われわれの食生活と大きな関係を持っています。

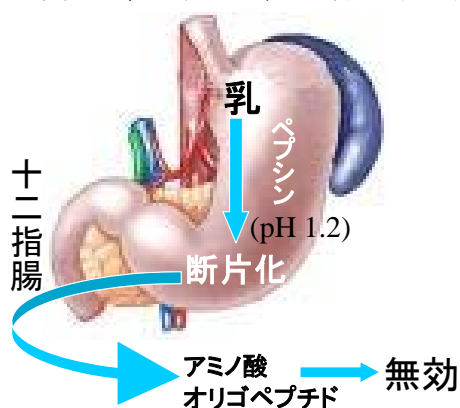


図 2.胃におけるラクトフェリンの加水分解

蛋白質が加水分解されたフラグメントは、十二指腸で急速にアミノ酸とオリゴペプチドに分解される。

酪農では牡獣は常に厄介物でした。発情期の牡は雌を巡って激しく闘争し、群が制御不能になるので、出生直後に屠殺され食用にされる運命なのです。ところが、人類はいつの頃からか多量のレンネットを含む幼獣の第四胃を乾燥保存し、チーズづくりに使うようになりました。乳に第四胃の粉末を加えると、豆腐状の黄白色の塊 (カード) と黄色い半透明の液体 (乳清) に分かれ、LF は大部分が乳清に移行します。赤ちゃんの胃でも同じで、レンネットを分泌して乳をカードと乳清に分け、LF を小腸に送り込むのです。このことはLF が作用する場が、胃ではなく小腸以下の消化管であることを示唆しています。LF は小腸では比較的安定で、

トリプシン、キモトリプシンが作用しても簡単に分解することはありません。また、乳児の糞便にヒト-LFを加え、嫌気的な条件下で37℃に保温し1週間ほど放置しても、LFはほとんど分解されません。

ところが離乳後は胃における蛋白質の消化システムは一変します(図2)。胃酸が分泌されてpHは1.2に低下し、レンニンに代わり強酸性下で蛋白質を分解するペプシンが作用するようになります。LFは蛋白分解酵素に対して抵抗性がありますが、唯一の泣き所はペプシンに弱いことです。強酸性のペプシン存在下における胃内での半減期は7~8分で、急速に加水分解され断片化するのです。食物は胃に2時間以上滞留しますから、消化された食物塊が幽門から小腸に流下する頃には、LFは最初の1/2<sup>15</sup>、投与したLFの0.0001%以下しか残存しません。これまで実施されたLFの二重盲検試験がことごとく失敗したのは、このような生理学の常識を無視して胃で崩壊する通常型の錠剤を使ったからでした。これではビーフステーキを食べるのと大差ないのです。一方、空腹時にLFを水溶液として呑むと、比較的分解を受けず摂取量の半分程度が空腸に到達することが知られています。それでも、空腹時にLF水溶液を飲むのは実用的ではありません。毎日断食しては、日常生活に支障をきたすからです。成人でも胃における分解を回避し、LFを小腸に送り込むことはできないのでしょうか？解決策は腸溶剤化することです。

### 腸溶剤

腸溶剤はアスピリンのように胃壁を荒らす薬物あるいは胃の中で破壊される薬物から胃壁を保護し、小腸に到達して始めて薬物が溶け出すように設計したDDS技術の産物です。皮膜は胃の酸性では溶けず、小腸に到達して始めて崩壊する基剤が使われます。我が国では腸溶性皮膜をつくるセルローズ誘導体を食品分野に応用することは禁じられているので、貝殻虫のロウであるシェラックあるいはトウモロコシの穀粒に含まれる酸性タンパク質、

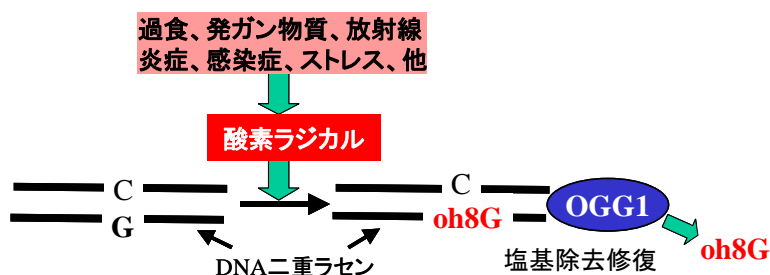


図3. 酸素ラジカルによるグアニンの酸化とOGG1による除去

oh8G; 8-hydroxydeoxy-guanosine. OGG1; DNAから酸化物oh8Gを除去し、新しいdeoxyguanosineを嵌め込んでDNAを修復する。

ツェインが基剤として使われています。LFの腸溶剤はこれまで圧倒的に少数派でした。ところが、ここに来て風向きが変わってきたのです。完璧な腸溶剤であるリポソーム化されたLFは、健常人男性10名のクロスオーバー二重盲検試験で、一日投与量が319mgであつても、

白血球のインターフェロン-α産生能を数倍上昇させること(8)、同量のLFを含む従来型錠剤は無効であること、毎日300mgのLF腸溶剤を毎日2ヶ月投与すると、メタボリック症候群の内臓脂肪を減少させ、ウエストを縮小させる効果があること(9)がわかったからです。

従来の医薬品ないしサプリメントに認められない LF 作用の素晴らしい効果は、ミトコンドリア DNA の損傷を防ぐ「抗ラジカル作用」です。その結果、経口投与した LF は①遺伝子の変異を防ぐ genetic な効果(図 3)と②遺伝子プロモーター部位の CpG island におけるシトシンのメチル化を防ぐ epi-genetic な効果を示すことがわかってきました(10)。このことは、LF の腸溶製剤が超高齢社会の大きな課題である「老化」と「癌」にブレークスルーをもたらす可能性を秘めていることを示唆しているのです。

以上

#### 引用文献

- (1) JAMA, 2005; 294: 56
- (2) JAMA, 2005; 293: 1338
- (3) N Engl J Med, 2005; 352: 2379
- (4) J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 481
- (5) Hepatol Res. 2004; 29: 9
- (6) Hepatol Res. 2005; 32: 218
- (7) Cancer Sci. 2006; 97: 1105
- (8) Biofactors. 2004; 21: 69
- (9) 第 61 回 日本栄養・食糧学会大会; 2007;
- (10) “ラクトフェリン 2007 “ 94, 日本医学館