

ラクトフェリンとレチノイン酸

腸溶性ラクトフェリン研究会

常任理事 安藤邦雄

ラクトフェリンは動物実験において発がん抑制⁽¹⁾、抗がん効果⁽²⁾、感染防御⁽³⁾、鎮痛・抗ストレス効果^(4,5)、抗炎症効果⁽⁶⁾、口臭抑制⁽⁷⁾、活性酸素ヒドロキシルラジカルの産生抑制⁽⁸⁾、遺伝子内及び遺伝子外での突然変異抑制⁽⁹⁾等々、多彩な効果を呈することがわかってきた。特に、ヒドロキシルラジカル発生の抑制に伴う「遺伝子レベルでの突然変異抑制⁽⁹⁾」は、酸化ストレスがあらゆる病態の発症・悪化、特にエイジングと発ガンと密接に関連しているだけに注目される。ラクトフェリンは 1939 年に発見された古いタンパク質だが、2008 年 9 月 25 日現在、“メドライン”の研究論文数は 5,279 報、月間約 100 報の速度で増え続けている。これほどのスピードで論文が増え続けている理由は、研究者のアカデミックな興味もさることながら、臨床における unmet ニーズに応えようとする実用的な研究が多いからである。ラクトフェリンは数ある健康食品素材のなかでも、2 年ごとの国際学会、国内ではラクトフェリン・フォーラム、臨床ラクトフェリン・シンポジウム等が開催され、研究の国際的広がり厚味は他に類を見ない強みを持っている。BLF の実用化における最大の問題点は、実験動物において発現した“効能・効果”をどうやってヒトで再現させるかに尽きる。低分子量の医薬品とは異なり、BLF の場合、実験動物における“効能・効果”をヒトで再現させるのは至難の技なのである。このミニレビューにおけるラクトフェリンは、ほとんどが牛乳から抽出したラクトフェリン (BLF) を指している。

今回は“ラクトフェリン”と“美容(レチノイン酸)”に焦点をあててみた。筆者は半世紀以上にわたり新薬の研究開発、いわゆる創薬事業に携わってきた。創薬研究者のほとんどは、大学あるいは大手企業の研究所に所属するので、薬効関連の研究は分子生物学、細胞培養および動物実験に偏りがちである。創薬研究者が”自己の創造物(クスリ候補)を摂取する患者”のもとに出かけ、病気にどのような改善効果を及ぼすか聴き取り調査し、情報を収集する機会は殆どない。ネズミを使って薬理実験は可能だが、ネズミは口をきいてくれないので得られる情報には限界がある。幸いなことに、腸溶性ラクトフェリン製剤は、まったく毒性がなく摂取に何らの制限もない食品である。開発中だった 10 年前から、「使用感、体感効果」をユーザーから直接に聴くことができた。何の生物学的な教育を受けていない老女でも、自己の体感効果を語ってくれたのである。腸溶性ラクトフェリン製剤の体感を語ってくださった方々の中でも多かったのが、美容に関する効果である。つまり、“化粧ののりがよくなった”、“老人斑が薄くなった”、“ニキビ・吹き出物が治った”、“かかとのひび割れがなくなり、素足でサンダルが履けるようになった”等々、美容に関係した効果が多かったのである。今回は当研究会が得た経験の一端を披瀝し、広く皮膚科医、化粧品企業に所属する研究者の方々に“ラクトフェリンによる美容”に興味を喚起していただくために本稿を執筆した。

レチノイン酸 (ATRA) とラクトフェリン

レチノイン酸 (ATRA) は遺伝子発現を制御する核内受容体のリガンドであり、皮膚の分化増殖の制御にも関与している。ATRA を有効成分とする外用薬は“皮膚の若返り”、“しみ・そばかす”、“肝斑”、“ニキビ”、“老人斑”等の特効薬として四半世紀前から海外で広く使われている。興味深いことに、経口摂取させた BLF も、皮膚に対し表 1 に示すように ATRA に似た作用を呈することがわかってきた。

米国 FDA は ATRA 外用剤をシワ・ニキビ改善の治療用医薬品として認可しており、非常に多くの人々、特に、容貌が重視される俳優、政治家等の多くが皮膚の若返り薬として愛用していると云われる。本剤は日本では認可されていないが、東大医学部形成外科⁽¹⁰⁾では従来の製品に改良を加えた院内処方を公開し、ATRA 製剤を患者に提供している。ビタミン A は ATRA の前駆物質であり、体内で生理活性の本体である ATRA に転換されるのである。その生理活性はビタミン A の約 50-100 倍と云われ、我が国で販売されているレチノールやレチニールエステル配合のクリームをはるかに凌ぐ効果がある。なぜ、我が国だけ ATRA が普及しないかといえ、強烈な蓄積性の毒性並びに催奇性のため、製薬会社、化粧品会社が事業化をしり込みしているからである。

表 1. ATRA と BLF の皮膚に対する作用比較

作用	ATRA(外用)	BLF (腸溶製剤の内服)
表皮角質のピーリング	あり	あり
表皮細胞の分裂・増殖を促進	あり	あり
皮脂の分泌抑制	あり	不明
真皮コラーゲン合成促進	あり	あり ⁽¹¹⁾
皮膚の張り、小じわの改善	あり	あり
粘液性物質の分泌亢進、皮膚をみずみずしくする	あり	あり ⁽¹²⁾
皮膚の修復促進	あり	あり ⁽¹³⁾

表皮を構成する 95% の細胞は、ケラチノサイトである。ケラチノサイトは図 1 に示すように基底層の母細胞が分裂・増殖し、ゆっくりと角層細胞に変化する過程をへて、最終産物の角層(垢)となって皮膚から脱落する。皮膚角層の肥厚は、ケラチノサイトの分裂・増殖が抑制される条件、例えば、武道家の膝と肘のような皮膚関節における過度の摩擦、日焼け、サンダルによるかかとの摩擦、乾燥時における寒冷刺激等に起こるようである。表 1 のピーリング効果は、ATRA とラクトフェリンがケラチノサイトの分裂・増殖を促進するためであろう。ATRA 外用剤は皮脂の分泌を抑制するので、脂漏性皮膚炎の治療に使われる。一方、腸溶性ラクトフェリン製剤の内服は、アトピー性及び脂漏性皮膚炎を臨床的に改善するという情報があり、ATRA と同様の効果があると推定される。ATRA は試験管内で培養したケラチノサイトに加えると、細胞は角化せず粘液細胞のように粘液を分泌する細胞

に分化させる。一方、BLF はシェーグレン症候群患者の眼粘膜で粘液分泌細胞を増加させる作用があり⁽¹²⁾、この面でも ATRA の作用に似ている。皮膚の“張り”は真皮コラーゲンの合成速度に依存している。両者とも真皮のコラーゲン合成を促進することが報告されている。

重要なことは、両者が糖尿病動物における皮膚の創傷治癒を促進することである。吉村等は ATRA 軟膏が遺伝性肥満糖尿病マウス (db/db) の皮膚における創傷治癒を促進することを報告している^(13a)。ヒト遺伝子組換えラクトフェリンのゲル軟膏も、臨床治験において糖尿病の足壊疽の治癒を明らかに促進するので、極めて難治性の糖尿病足壊疽の治療薬として有望視される^(13b)。

ケラチノサイト以外の 5% の細胞は、ケラチノサイトの隙間を埋めるように、樹状の突起を伸ばした二種類の樹状細胞からなり、均等にばらまかれたように分布している。母親の胎内にいた頃、他の臓器から移り棲んだ二種類の樹状細胞である。一つは神経組織からや

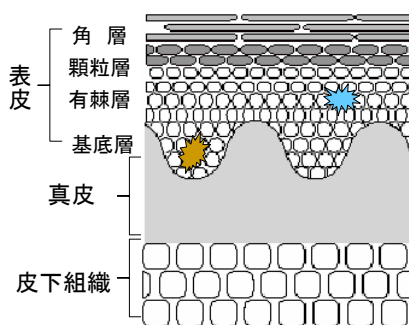


図 1. 皮膚の断面図

褐色はメラニン細胞、青はランゲルハンス細胞を示す

ってきて表皮の一番下の基底層にいる、褐色の色素をつくるメラノサイトで、もう一つは、骨髄からやってくる、もっと上の層に住むランゲルハンス細胞である。ラクトフェリンによる抗腫瘍効果は、パイエル板に遊走した樹状細胞がラクトフェリンを取り込んで活性化されるためと推定されている。腸溶性 BLF 製剤を摂取すると、皮膚の免疫能が明らかに賦活されるので、皮膚から遊走したランゲルハンス細胞がパイエル板で BLF を受け取り、活性化されて所属リンパ節に戻るメカニズムが考えられる。メラノサイトは表皮の一番下

にあつて、伸ばした細胞の枝で褐色のメラニン色素を周りのケラチノサイトに配り、太陽の紫外線から表皮を防御している。

分子生物学的な研究によりラクトフェリンは細胞膜と角膜をそのまま通過し、DNA に結合し遺伝子の転写を制御する転写因子であることがわかってきた⁽¹⁴⁾。一方、ATRA も核内受容体のリガンドであり、核内受容体と結合した後、遺伝子の転写を制御することが知られている。すなわち、表 1 に示す美容効果は、ATRA 核内受容体のスイッチがオンになった結果である。両者の相互作用について重要な研究が発表されている⁽¹⁵⁾。無血清培地で培養細胞にラクトフェリンを加えると、ラクトフェリンは細胞膜を通過するが、核膜を通過しない。しかし、無血清培地に ATRA を添加するとラクトフェリンは核膜を通過する。ATRA は血清を始め体内に超微量存在するので、血清を添加した培地ではラクトフェリンは核膜を通過するのである。ラクトフェリンの核膜通過が ATRA に依存するのであれば、両者の遺伝情報発現あいだには密接な関係があることを示唆する。ラクトフェリンはことによると ATRA 作用の増幅因子である可能性がある。

BLF は過度の舌苔の肥厚を抑制する

舌苔は舌の表面奥を覆っている上皮細胞である糸状乳頭上皮が角化して生ずる。ヒトの糸状乳頭は柔らかいが、猫の糸状乳頭はヤスリのようにざらざらしている。図 2 は BLF 腸溶製剤と非腸溶製剤の口臭抑制二重盲検試験において 4 週間摂取前後における舌苔の状態を示した。非腸溶製剤を 4 週間内服した症例(左)は、内服前後における舌苔の面積と厚みが殆ど変化していない。一方、腸溶製剤を内服した症例(右)は、舌背奥の舌苔が 4 週間後に著しく減少している。口臭の 70%以上は舌背奥に生息する偏性嫌気性細菌が、舌苔を分解して生ずる揮発性硫黄化合物に由来することがわかっている。つまり、口腔の悪臭を防ぐには舌苔を正常化することが必須である。この二重盲検試験では、非腸溶製剤群 (n=7) における呼気の揮発性硫黄化合物濃度は、摂取 4 週後もまったく変化しなかった。また、ブラインドをかけた評価者が、写真の舌苔面積と厚みを点数化したが、非腸溶群は摂取前

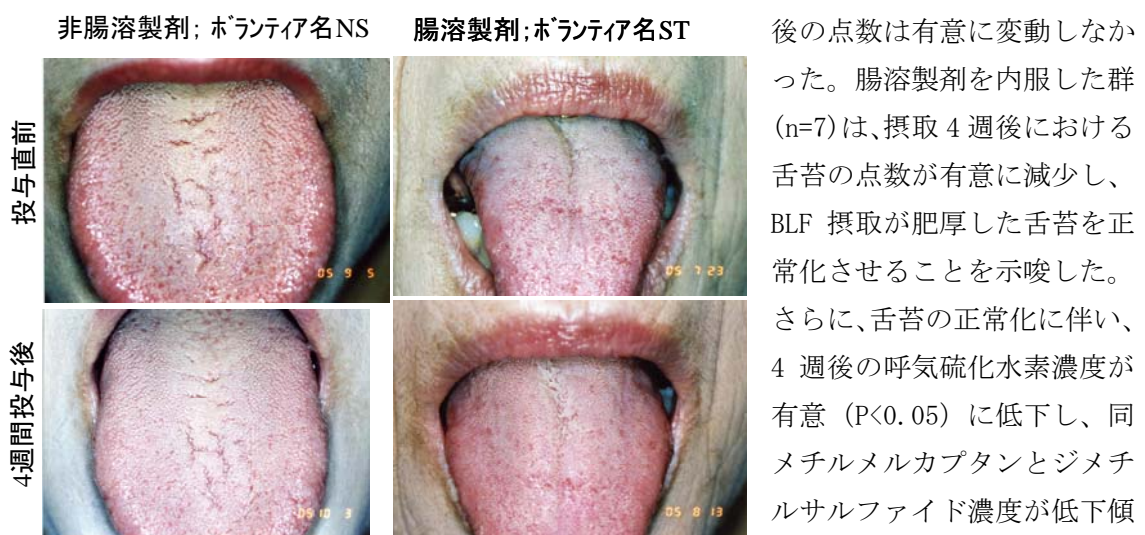


図 2. 舌苔に及ぼす腸溶性ラクトフェリン製剤の効果

右は BLF を 100mg 含有する腸溶性カプセル(右)と非腸溶性カプセルを一日当たり 3 個内服したボランティア舌面の比較。左側の非腸溶性カプセルを 4 週間内服したボランティアは、投与前と比べ、ほとんど舌苔が減っていない。右側の腸溶性カプセルは舌面に厚く付着した舌苔が 4 週後に大きく減少している。

後の点数は有意に変動しなかった。腸溶製剤を内服した群 (n=7) は、摂取 4 週間後における舌苔の点数が有意に減少し、BLF 摂取が肥厚した舌苔を正常化させることを示唆した。さらに、舌苔の正常化に伴い、4 週後の呼気硫化水素濃度が有意 ($P < 0.05$) に低下し、同メチルメルカプタンとジメチルサルファイド濃度が低下傾向 ($P < 0.1$) を示した。つまり、BLF は腸溶製剤として摂取すると、肥厚した舌苔を正常化し、それに伴って口腔の悪臭発生を抑制することがわかる。

舌苔の肥厚がなぜ起こるのかは不明であるが、上部消化管粘膜の障害に伴う一種の防衛反応とされている。中国医学は舌疹による舌の状態を重視するのは、上部消化管粘膜における障害の度合いを示唆しているからであろう。このデータが示唆することは、腸溶性 BLF を摂取すると糸状乳頭の上皮細胞は、分裂・増殖が活発化し舌苔の肥厚が改善されることである⁽⁷⁾。

にきびの改善

青春のシンボル、ニキビは、若者を悩ませる皮膚の病気である。現在、膨大な数のニキビ治療用医薬品及び化粧品が販売されているが、画期的な効果がある ATRA は我が国では販売されていない。残念なことに、昔からニキビに有効とうたわれている“硫黄剤”あるいは“過酸化ベンゾイル”等の外用剤は、気長に使わないと気休め程度の効果しかない。ニキビは表 2 に示すように複雑な成因から成り立っているためであろう。

表 2. ニキビの成因と治療物質の比較

	ATRA外用剤	BLF腸溶製剤
皮脂分泌	+	+
角質の肥厚	+	+
感染症	間接的に+	+
炎症	+	+

ニキビは毛穴を取り巻く上皮細胞の角層が肥厚し、毛穴を塞ぐ「コメド」と呼ばれる非炎症性の皮疹から始まる。ハイ・ティーンから 20 歳代前半の若者は、毛穴に開口する皮脂腺の活動が旺盛で、活発に皮脂を合成・分泌する。コメド

が毛穴を塞ぐと、出口を失った皮脂は毛穴に蓄積するようになり、皮脂をエネルギー源とする皮膚の常在菌プロピオニバクテリウム・アクネ (*P. acne*) が異常に増殖し、局所が赤く腫れて炎症を起こす。これがニキビである。したがって、ニキビの予防・治療は表 2 に示す四つを改善する治療薬が必要とされてきた。ATRA はこの四つの異常を改善する特効薬と考えられてきたのである。当研究会に寄せられた情報によると、これに加えて腸溶性 BLF 製剤も四つの異常を改善することがわかってきた。発端は腸溶性 BLF 顆粒が、ニキビを改善すると云う「口コミ」が中部のある地域で爆発的に広がったことである。この場合、腸溶性顆粒に含まれる BLF は一日当たり僅かに 50mg だが、ニキビ、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎に明らかに有効とのことだった。

この情報が確実視されるようになったのは、BLF 製造企業の DMV インターナショナルが発表したプラヴェンチンの臨床試験成績⁽¹⁶⁾である。同社は BLF を 80%含有する粗製ラクトフェリン「商品名；プラヴェンチン」をチュアブル錠としてインドでティーンエイジャーのニキビを対象とした臨床試験を行った。結果は図 3 及び 4 に示すように、プラヴェンチン 100mg を含むチュアブル錠を一日あたり 2 錠摂取すると、全 44 人のボランティアの平均で 2 週目の改善率

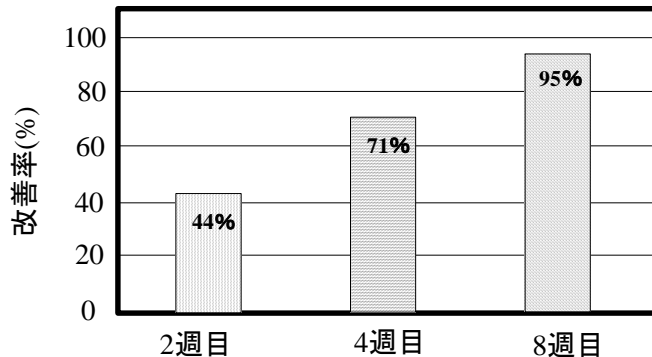


図 3. プラヴェンチンのニキビ改善効果

44 人が錠剤を 200mg/day で 8 週間内服。写真撮影：Giovanni, R. Treadwell。ティーンエイジャーの日常における内服パターンとにきびの状態を観察した。

- ・ 皮膚科学からみたニキビ度合いの記録 (Clark, J., P.A., Oneonta LaserDerm)
- ・ 統計解析 (Dawson, J., Iowa State University).
- ・ DMV international 資料より

この情報が確実視されるようになったのは、BLF 製造企業の DMV インターナショナルが発表したプラヴェンチンの臨床試験成績⁽¹⁶⁾である。同社は BLF を 80%含有する粗製ラクトフェリン「商品名；プラヴェンチン」をチュアブル錠としてインドでティーンエイジャーのニキビを対象とした臨床試験を行った。結果は図 3 及び 4 に示すように、プラヴェンチン 100mg を含むチュアブル錠を一日あたり 2 錠摂取すると、全 44 人のボランティアの平均で 2 週目の改善率

は 44%、4 週目 71%、8 週目 95%の優れた改善効果を示した。図 4 から見て取れるように、ニキビの消失もさることながら、ニキビが治癒した後に生じた赤い斑点が 8 週後にはほとんど消失している。BLF はメラニン細胞の異常に対しても改善効果を示すことが示唆され



図 4. 男性ボランティアのニキビ改善

プラヴェンチン 200mg を含むチュアブル錠を 8 週間投与。左は投与 1 週間後、右は 8 週の投与終了直後。大きな特徴は、赤いはんてん (blemish) まで消失していること。

るのである。

腸溶製剤でないチュアブル錠が、何故このように高い有効率を示したのかは明らかでない。DMV の説明によると、プラヴェンチンには胃内における BLF のペプシン分解を防ぐ成分が含まれているからとのことである。

。それに加え、免疫能がピークのティーンエイジャーは、表皮ランゲルハンス細胞が少量の BLF にも反応しやすいからではなかろうか。つまり、BLF はニキビにおける「皮脂分泌」「角層の肥厚」「P. acne による感染症」「炎症」を改善するのである。この情報は、当研究会に寄せられた腸溶性 BLF 製剤が「ニキビを始めとする皮膚疾患に有効である」という情報を強力に支持する結果になった。

Cumberbatch 等⁽¹⁷⁾は、ラクトフェリン外用剤が皮膚の炎症を治療する新規治療薬になりうるのではないかと述べているので紹介する。ラクトフェリンが正常な皮膚の成分としてケラチノサイトに存在し、皮膚免疫機能の恒常性を維持しており、ラクトフェリンによる皮膚の抗炎症作用は、TNF- α 産生の阻害と関係しているらしいと報告している。つまり、IL-1 β はヒト表皮の LC 遊走を促進するが、TNF- α 産生を阻害するラクトフェリンは LC の遊走を抑制し炎症の悪化を阻止するからである⁽¹⁸⁾。先に述べたようにラクトフェリンが核膜を通過するには、ATRA の存在が必須なので、ラクトフェリンは皮膚に超微量しか存在しない ATRA の作用を増強する増幅因子として働いている可能性がある。また、13-cis retinoic acid は ATRA とほぼ同様の効果をもつ転写因子であり、さらに、9-cis retinoic acid⁽¹⁹⁾にいたっては核内受容体 RXR に結合し、PPAR, LXR, FXR 等の核内受容体とヘテロダイマーをつくって、広範な遺伝子発現の調節を行うリガンドである。ラクトフェリンが ATRA のみならずレチノイン酸誘導体と相互作用して効果を増強するというのであれば、その多機能性を説明できるかもしれない。

一方、多くの人々が顔面の皮膚に劣等感を持ち、現代の医療に満たされない思いを抱きながら有用性が定かでない民間療法に頼っている。BLF がニキビ、アトピー性皮膚炎など

の難治性皮膚疾患に有効か否か早急に二重盲検試験を行って決定すべきだろう。

引用文献

- (1) Tsuda H et al. Drug Metab Pharmacokinet. 2004; 19: 245-63. Review
- (2) Spadaro M et al. Cancer Res. 2007; 67: 6425-32.
- (3) 宮崎修一他. Chemotherapy, 39: 829-835 (1991)
- (4) Hayashida K et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; 286:R359-65.
- (5) Takeuchi T et al. Brain Res. 2003; 979: 216-24.
- (6) Hayashida K et al. J Vet Med Sci. 2004; 66: 149-54.
- (7) Satoh T. VII Inter. Conference on Lactoferrin. Abstract
- (8) Ab Kuizenga et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 28:305-313, 1987
- (9) Tsubota A et al. J Hepatol. 2008; 48: 486-93.
- (10) <http://www.cosmetic-medicine.jp/tre-hq/index.html> 東大医学部形成外科ホームページ
- (11) 森田 如一 外3名、皮膚コラーゲン産生促進剤; 特許公開 2004-331564
- (12) Dogru M et al. Ophthalmology. 2007; 114: 2366-7.
- (13a) Kitano Y et al., Arch Dermatol Res 2001; 293:515-521
- (13b) Lyons TE et al. Am J Surg. 2007; 193: 49-54. 糖尿病足壊疽の治療薬
- (14) He J et al. Nature. 1995; 373: 721-4.
- (15) Baumrucker CR et al. Domest Anim Endocrinol. 2006; 30:289-303.;
- (16) <http://www.workswithwater.co.uk/downloads/Presentations%20and%20Brochures/News%20Praventin%20Presentation3.pdf>
- (17) Cumberbatch M et al. Immunology. 2000; 100: 21-8.
- (18) Cumberbatch M et al. Clin Exp Immunol. 2003; 132: 352-9.
- (19) Soprano DR et al. J Nutr. 2003; 133: 277S-281S. Review.