

ラクトフェリンと補完代替療法

腸溶性ラクトフェリン研究会
常任理事 安藤 邦雄

誰が医療費を負担するのか！

2008年10月24日、我が国政府の社会保障国民会議は、2025年度における医療・介護費が現在の2.2～2.3倍の92～94兆円に達するという財政試算を公表した。2025年には第一次ベビーブーム世代が後期高齢者である75歳に達する。これで健康皆保険と介護保険により病者並びに高齢者等の社会的弱者を相互扶助する制度が整ったかのように見える。

社会的弱者のための相互扶助は、人類発祥の頃からあったようだ。例えば、150万年前に亡くなった女性の頭蓋骨化石には、肉食獣の肝臓を食べたためレチノイン酸中毒の痕跡が残されていた。当時の人類はホモサピエンスの遠い祖先で、言語による意思疎通もままたらなかつたはずだが、仲間達は病臥する慢性中毒の彼女に付き添い、肉食獣の襲撃から守り、食物を与え看病していたのである。介護なしには、骨病変が石灰化するほど彼女は長生きできなかつたろう。骨折、関節リウマチによる骨の変形、あるいは老齢等の社会的弱者が生き延び長命を保った痕跡も幾多の人類化石から読み取ることができる。つまり、人類は有史以前から社会的弱者を扶助する共同体をつくりあげていたのである。

我が国の江戸時代も医療は村落共同体により支えられていた。江戸、大阪等の大都市あるいは藩医のように貨幣経済で生活していた医師は例外だが、町医者的大部分は、貧乏な庶

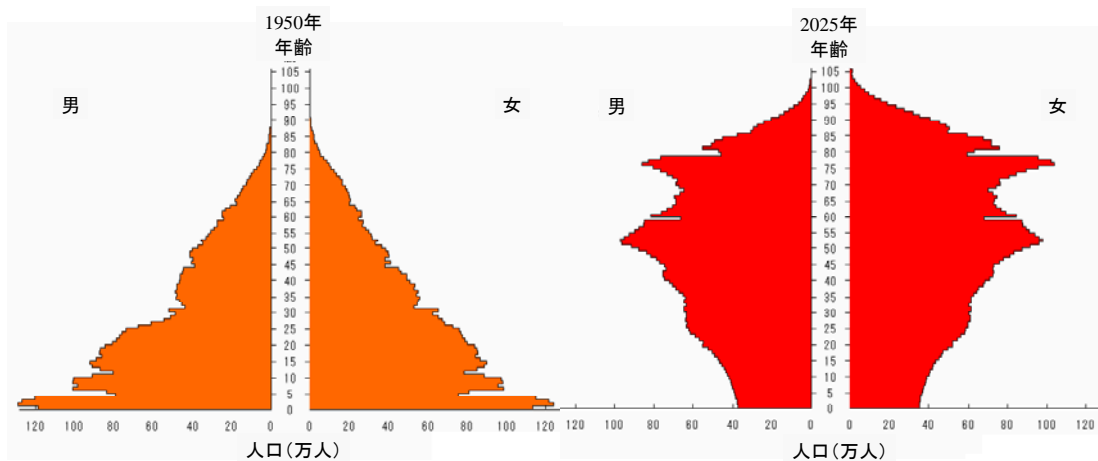


図1. 1950年（左）と2025年（右）の人口ピラミッド

1950年の人口は典型的なピラミッド構造。男性の25～40歳代が少ないのは戦死したため。2025年になると典型的な“小産少子型”に移行し、高齢者を支える現役世代が激減する。国立社会保障・人口問題研究所ホームページより引用

民を無料で診療した。黒澤明が描く“赤髭”はフィクションではなく現実だったのである。町医者たちは正月に地主等の有力者を訪問して寄付を募り、寄付を医療活動の財源としていたのである。

医療費が少なくてすむ社会に向けての提言

世代間の軋轢を解消するには、医療費がかからない社会、つまり、各々の世代がなるべく病気にかからないよう予防医学を発達させるのが望ましい。誰しも、「そのようなことが可能だろうか？」と疑問に思われるだろう。しかし、先進諸国の寿命が 18 世紀から 21 世紀にかけて劇的に延長したのは事実である。さらなる健康寿命の延長に挑戦したのが、1980 年代の米国だった。医療費が対 GDP 比で 20%を越えると、国家財政は破産に瀕するといわれている。医療費増大で破産を危惧した米国は、健康を増進する健康補助食品（サプリメント）なる概念を創出した。抗酸化ビタミンを摂取すれば“酸化ストレス”が制御され、老化とそれに伴うがん・動脈硬化を始めとする慢性病が減少し、医療費が削減できると考えたのである。そこで数万人のボランティアを集め、10 年以上をかけて抗酸化ビタミンの有用性を検証する大規模な二重盲検試験を行った。結果は幾多の論文⁽¹⁻³⁾が証明するように、挑戦は見事な失敗に終わった。抗酸化ビタミンは、条件によっては逆に発がんを促進し、糖尿病と虚血性心疾患の発症増加を招くことがわかったのである。

健康な社会をつくるため、我々は手を拱いて“西洋医学”の進歩だけを待つてはいればよいのだろうか。それはあまりにも無策である。“西洋医学”から無視されてきたが、幾多の優れた代替補完療法があるからだ。最近、米国にも注目すべきうねりが起こっている。1990 年代、米国における補完代替療法の調査結果が発表された⁽⁴⁾。この調査対象は、米国補完代替医療研究センター（NCCAM）が研究している 16 種類の代替医療に限定されていたが、利用状況は予想をはるかに超えていたのである。1990 年時点で、これらの代替医療を受けた米国人は、全国民の 34%に達していた。代替医療の機関への外来回数はのべ 4 億 2700 万回に達し、かかりつけ開業医の受診回数 3 億 3800 万回を上回るものだった。当時、保険会社はまだ代替医療に保険適用していなかったため、利用者は代替医療の費用を自己負担していたのである。1997 年の調査では、代替医療への外来回数は 6 億 2900 万回になり、90 年の調査時のおよそ 1.5 倍に増加した。調査前、医師の大半は、「代替医療の利用者は教育水準の低い人たちだろう」と予想していた。ところが判明したことはその逆で、代替医療は大卒以上の教育水準の高い人たちに支持されていたのである。つまり、高学歴・高収入で健康保険に加入している階層が代替医療を積極的に活用していたのである。彼らの行動は、西洋医学と同等かあるいはそれを凌駕する代替医療の存在を示唆していた。

代替医療は、概して患者にとって副作用が少なく、低侵襲の治療法であり、これまで改善を諦めていた難病患者にも福音をもたらす可能性がある。補完代替医療は、医薬品の副作用、環境汚染、所得格差、医師に対する不信任など、今後 21 世紀において噴出するであろう医療の問題点を解決し、かつ医療の質の向上に大いに貢献するのではなかろうか。何より重要なのは補完代替療法剤が、マイルドだが確実な病態の改善効果があり、副作用が無いことである。

クスリのリスク

製薬会社の研究所では日夜いろいろな化合物をクスリの候補として研究開発しているが、リスク（副作用）がないとクスリにならないというぬきがたい固定観念がある。クスリはもともとベネフィットとリスクとで成り立つ外来物質である。“副作用の心配がまったくなく、健康改善のベネフィットだけを持つ物質はないだろうか？”という考えこそが、われわれが長期にわたってラクトフェリンに執着した原動力だった。

1968年、筆者は、ミコフェノール酸という抗生物質が抗ウイルス活性、抗がん活性、免疫抑制作用を示すことを発見した⁵⁾。この物質は100年以上も前に発見されていたが、用途もないまま放置されていたのである。その生理活性がどれほど魅力的であったかは、蓋をあけると米、英、デンマークの製薬会社が抗がん剤として秘密裏に研究開発していたことでもわかる。ある大手製薬会社と東京大学医科研は1969年に、ミコフェノール酸がユニークな免疫抑制作用を示すことも発表した。当時の我が国は臓器移植がほとんど実施されていなかったため、免疫抑制剤のニーズがなかった。1981年、メガファーマであるロシュが、ミコフェノール酸誘導体を免疫抑制剤として開発を始め、1995年に腎臓、心臓及び肝臓移植時の免疫抑制剤として、米国を始めとする先進諸国で行政の承認を取得した。いま、その誘導体（商品名：セルセプト）は移植臓器の免疫的拒絶反応を防ぐ標準的な治療薬の一つで、ロシュの主力製品になっている。それを真似て同じスイスの大手製薬企業、ノバルティスもミコフェノール酸の徐放製剤を「ミフォルティック」なる商品名で製造販売するようになった。

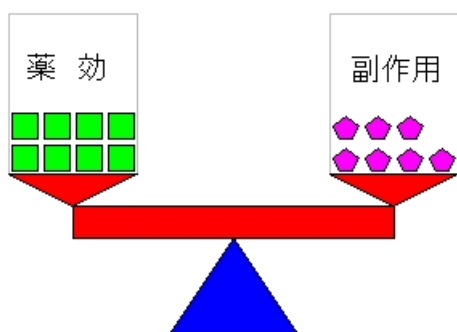


図2. クスリの特効(薬効)とリスク(副作用)

緊急度が高い薬、たとえば、抗がん剤、ほど副作用が大きい傾向がある。

なければ患者は死ぬという状況下では、免疫抑制剤は必要悪である。しかし、健康寿命を長期にわたって延長させるために摂取する物質は、このようなリスクとは無縁でなければならない。

ミコフェノール酸は、イノシン酸リン酸をグアニル酸リン酸に変換する反応に関与する酵素、IMP dehydrogenase の阻害剤で、GTP の合成を阻害する。拒絶反応に関与するリンパ球が適応的に生合成する IMP dehydrogenase II を特異的に阻害することで選択的に拒絶反応を防いでいる。当然のことながら、このクスリは移植臓器を拒絶反応から守るだけでなく、感染症から身体を守る免疫系も抑制する。つまり、移植臓器を拒絶反応から守るベネフィットと、感染症にかかるリスクとが背中合わせになっているのだ。免疫抑制剤が

慢性病治療薬の限界

西洋医学に限界を感じずもう一つの理由は、慢性病の治療薬である。人体を構成する諸組織には、もともと「大きな余力」と「恒常性を維持するための復元力」がある。それにもかかわらず慢性病が発症するのは、余力を使い果たし耐えきれなくなって、身体が悲鳴を上げている状態ではなかろうか？増加の一途をたどっているがん、Ⅱ型糖尿病と動脈硬化の成人病御三家は、数十年もかかって発症する典型的な慢性病である。

ところが、医療が提供するクスのりのはほとんどは、比較的短時間で結論が出る細胞培養と実験動物の病態モデルで選ばれてきた。多国籍で巨大化したメガファーマですら、治療薬が慢性病患者の"生活の質 (QOL)"を改善し、病態を治癒に向かわせていることを確認できるほど十分な時間を臨床試験にかけられる余力はないのである。

このような過程を経て選ばれた治療薬を長年フォローしてゆくと、病を治すどころか、むしろ重くする悪循環をもたらす可能性さえあるのではなかろうか。関節リウマチ治療薬を例にとると、胃粘膜から出血させる非ステロイド系鎮痛消炎剤 (NSAIDs) は、胃のクスリとの併用が必須とされている。さらに、画期的な治療薬と評される抗 TNF- α 抗体、インフリキシマブ[®]は、病原菌に対抗する免疫を抑制するので、結核菌の感染症を防ぐため抗結核薬が併用投与されている。これは非常に不思議な現象である。胃粘膜から出血させない NSAIDs、病原菌感染症を起こさせない抗体医薬はできないのだろうか。これでは、ますます多額の薬剤費が必要となるのは当然である。

なぜラクトフェリンか

われわれがラクトフェリンに着目したのは、新生児が環境変化に適応することを可能にした母乳成分の一つではないかと考えたからである。

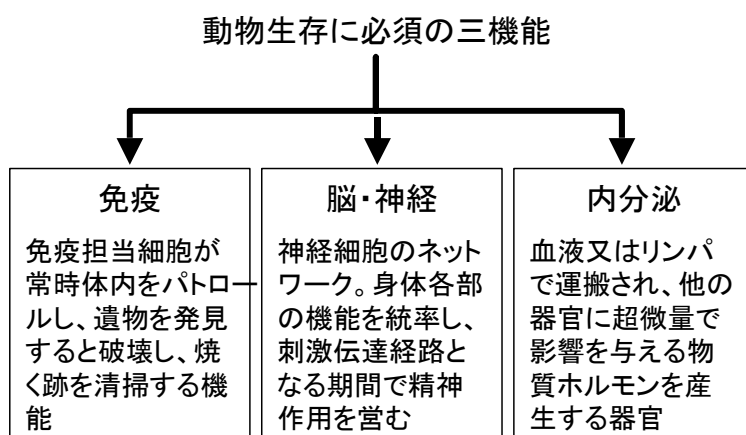


図 3. 動物生存に必須の三機能

地球に生物が誕生したのが 37 億年前、哺乳類があらわれてから 1 億 6 千万年から 2 億 2500 万年が経過したと言われている。このあいだ、地球環境が幾度か激変したため、生物種の絶滅が繰り返されてきた。もっとも最近では 6500 万年前、巨大隕石が地球に激突し、それがもたらした地球環境の大変動によ

り恐竜を始めとする多くの動植物が絶滅している。哺乳類がそのような環境の大変動に耐え、生き残ったのはなぜだろうか？

哺乳類の胎児は生まれ出るとき、環境が激変する。産まれたとたん、新生児は自力で呼吸、体温維持、乳を飲み消化管を機能させエネルギーをつくらねばならない。また、無菌の胎内と違い、外界には無数の病原微生物、病原ウイルスが充満し、侵入の機会を狙っている。さらに、産まれるや否や、消化管、皮膚、呼吸器粘膜には種々の日和見微生物が寄生し、新生児の体内に縄張りをつくって共生するようになる。このような環境の激変は、新生児にとって大きなストレスのはずである。したがって、乳は、単なる食物ではありえない。図3に示す「免疫」「脳・神経」「内分泌」へのストレスを緩和し、新生児を健全に発育させる機能を持っているはずである。

実際に、ラクトフェリンは(1)異物認識に始まる自然免疫発動から(2)獲得免疫へと連鎖反応する自然免疫カスケードを賦活することが、動物実験及び分子生物学的に証明されている。このような作用を持った物質は他に知られていない。

素晴らしいことに、経口投与されたラクトフェリンは腸管吸収を経て急速に血液脳幹門を越え、脳・神経に取り込まれ内因性オピオイドの作用を増強することもわかっている(7・8)。つまり、従来の常識を覆し、ラクトフェリンは脳・神経系にも直接的な影響を及ぼすことが明確になった。

ラクトフェリンは、1939年に「牛乳の赤いたんぱく質」として、スウェーデンの学者が発見した。それはヒトを含む哺乳類の乳、分泌液、成熟好中球の顆粒に含まれる分子量約8万ダルトンのたんぱく質で、2~3個のシアル酸からなる糖鎖(分子量の10%程度)を持っている。



図4. ヒト・ラクトフェリンの構造

186年、ニュージーランド、マッセイ大E. ベーカー教授(当時)提供

ラクトフェリンは、血液中の鉄たんぱくであるトランスフェリンと同様、 Fe^{3+} を二個分子内にキレートする性質がある。原始的な生命が誕生した地球の酸素濃度がゼロで、環境に多量のFeイオンが存在したと言われている。Feイオンは不飽和脂肪酸、糖類と共存すると急速に連鎖反応を起こし脂肪酸を過酸化する猛毒である。一方、ヘモグロビンに含まれる鉄は生命維持に必須だ。

トランスフェリン-ラクトフェリン属たんぱく質は、毒性が強い鉄イオンを飼慣らすために生まれた起源の古いたんぱく質なのであろう。その証拠には成長に必要な鉄を乳児に与える母乳は、鉄飽和度が5~7%、牛乳でも11~15%であるに対し、成熟好中球のラクトフェリンは0%で、感染症や組織の壊死で遊離の Fe^{3+} が体内の微少環境に放出されるや否や、即刻、好中球顆粒から放出され Fe^{3+} をキレートして有害な影響をマスクする体制が整っている。ラクトフェリンの Fe^{3+} に対する親和性はトランスフェリンと比べて300倍強く、両者を一緒にインキュベートするとトランスフェリンの Fe^{3+} はすべてラクトフェリンに移行する。したがって、感染局所のように

Fe³⁺が病原微生物の増殖を促し致命的に作用する場合、Fe³⁺をキレートして有害な影響を除去するのはトランスフェリンではなくラクトフェリンの役割である。

すでに、ヒト（図4）、ウシ、ラクダ、ウマのラクトフェリンは、結晶 X 線回折により構造が決まっている。それによると、ラクトフェリンは 700 以上のアミノ酸が結合した一本鎖のポリペプチドで、ほぼ同じ数のアミノ酸からなる C 末端と N 末端はジスルフィド結合（-S-S-）でほぼ同じ大きさの球状に丸まり、二つの球体が団子状にくっついた構造をしている。ラクトフェリンには 34 から 36 のシステインが含まれているためである。二つの球体の中心には、キレート結合により Fe³⁺が固定される。

ラクトフェリンは哺乳動物の乳、粘膜を被覆する粘液に含まれており、とくにヒトでは前記したように初乳に多く、新生児が母乳から摂取するラクトフェリン量は、一日あたり 5 ~7g にも達する。出生直後の人類は、ラクトフェリンにもっとも依存度が高い動物種の一つである。

有力な健康食品は“遷移金属イオンのキレーター”

これから少子化が進行し人口が減少する我が国が、相互扶助のためとは言え 2025 年に 85~94 兆円の医療費負担に耐えられるだろうか。社会に閉塞感が漂うなか、現行の総費用 41 兆円（対 GDP 比で 7.9%）が 2025 年度には対 GDP 比で 11.6%~11.9%になるのである。負担の限界に近いと感ぜざるを得ない。財源内訳は自己負担が 12 兆円、保険料が 41 兆円、国・地方の財政負担（税金）が 39 兆円となる。最大の問題は保険料の自己負担が 8 倍の 12 兆円、消費税率が 13.5%となることだ。2025 年の現役世代は、このような天文学的な負担増大を許容しないだろう。ではどうしたらよいだろうか。

選択肢の一つは、補完代替療法（民間療法）の活用である。最近、健康食品という名の補完代替療法は、大きな発展を遂げ既に我々の生活に定着したといってもよい。問題はそれらの予防医学的な有用性が確定していないことである。米国 NCCAM はがん、アルツハイマー病を始めとする難病の治療・予防にいろいろな健康食品が有効かどうかを二重盲検試験でしらべている。我が国は独自の健康食品について予防医学的な有用性をしらべてはどうだろう。

強力な遷移金属イオンのキレーターであるラクトフェリンは、本誌で何回か取り上げたように、劇症肝炎の病態モデル LEC ラットにおいて有意な酸化ストレス抑制作用を示す(10-12)。この作用は老化を抑制し、発ガンと慢性病の予防につながることを期待されている。驚くべきことに、我が国で広く使われるその他の健康食品、例えば、フェノール誘導体であるゴマ・リグナン（セサミン）、フラボノイド、お茶のカテキン、SH-化合物である α リポ酸(13)等も、すべてが鉄・銅などの遷移金属イオンと強固な錯化合物を形成する。つまり、これらの健康食品も程度の差こそあれ、ミトコンドリアにおける酸素ラジカル発生を制御

し、生体膜の脂質、タンパク質および核酸の酸化を抑制している可能性がある。化学構造を異にする幾つかの健康食品は、鉄・銅イオンとキレーションする共通の性質により酸素ラジカル発生を制御するらしい。

民間企業が予防医学的な二重盲検試験を実施することは、費用の面から非常に難しい。これらの健康食品について、厚労省が主として予防医学的な見地から健康食品の効能・効果を二重盲検試験でしらべてはどうであろうか。その結果、これらの健康食品が老化を制御することが証明されれば、がん、メタボリックシンドローム等の慢性病発症による医療コストが削減できて、男女とも75歳くらいまで健康に現役で働ける社会が到来するのではあるまいか。

引用文献

- (1) Bairati I et al. J Natl Cancer Inst. 2005 Apr 6;97(7):481-8.
- (2) Lee IM et al. JAMA. 2005 Jul 6;294(1):56-65.
- (3) Lonn E et al. JAMA. 2005 Mar 16;293(11):1338-47.
- (4) <http://nccam.nih.gov/>
- (5) Ando K et al. J Antibiot (Tokyo). 1968; 21: 649-52.
- (6) Choy EH et al. N Engl J Med. 2001; 344: 907-916
- (7) Ji B et al. Life Sci. 2006 Jan 18; 78: 851-5.
- (8) Kamemori N et al. J Vet Med Sci. 2008; 70: 313-5.
- (9) Kamemori N et al. Brain Res. 2004; 1029: 34-40.
- (10) Tsubota A et al. J Hepatol. 2008; 48: 486-93.
- (11) 安藤邦雄. 本誌 2008年2月号
- (12) 清水洋彦. 本誌 2007年12月号
- (13) Smith AR et al. Curr Med Chem. 2004; 11: 1135-46.