

第二回ラクトフェリンフォーラムに参加して（その1）

ラクトフェリンとオーラルケア

腸溶性ラクトフェリン研究会

理事 安藤 邦雄

第二回ラクトフェリンフォーラムは、11月26日に国際フォーラムで開催されました。今回のフォーラムで発表された注目すべき研究を2回に分けてご紹介します。最近、ラクトフェリンのオーラルケア領域における研究が活況を呈してきました。3年半前に清水等（昭和大（歯））が歯科ラクトフェリン研究会を創設した頃と比べると、この分野における活発な研究の広がりには隔世の感があります。

歯科LF研究会は臨床歯科医の研究会ですから、発足と同時に腸溶性ラクトフェリンカプセルおよびラクトフェリン口腔貼付錠の臨床効果をテストしました。牛乳から抽出されたラクトフェリン(LF)は食品であり、患者の同意があれば腸溶性LFカプセルの摂取およびLF口腔貼付錠の使用は、倫理的にまったく問題がなかったからです。研究会を開始して1年もたたないうちに本誌2005年7月号と9月号に掲載した歯周病と口臭に対するラクトフェリンの改善効果を始め、幾つかの効果・効能が分かってきました。それらは次のように要約されます。

歯周疾患：LF腸溶剤は歯茎の慢性炎症改善

口内炎、口角炎、抜歯後のドライソケット：LF貼付錠は鎮痛効果と治癒促進効果を示す

ドライマウス：LF腸溶剤はシェーグレン症候群のドライマウスおよび他の原因による多飲多尿に有効。

舌痛症：舌面にLF貼付錠を貼付して就寝すると疼痛が改善される

口臭：LF腸溶剤は舌背部で過度に伸張する舌苔を正常化し、口臭を抑制する。舌苔が過度に伸張するのは一種の角化現象（エイジング）なので、経口摂取したLFが角化を抑制するメカニズムは興味あるところです。

今回のフォーラムでも、歯科ラクトフェリン研究会から（1）口臭抑制効果（清水等（昭和大（歯））、（2）口腔粘膜への応用（高柴等（昭和大（歯））、（3）歯周疾患への応用（小川等（歯科LF研））等、ラクトフェリンの改善効果について発表がありました。

特筆すべきことは、他にオーラルケア領域へLFの応用を目指す研究発表が6題あったことです。ライオン㈱の鈴木等は歯周病で通院している患者の歯肉結合組織から歯肉線維芽細胞を分離し、培養線維芽細胞に及ぼすLFの影響を検討しました。ジーンチップによる解析からLFは細胞増殖に影響していることが明らかになりました。その結果から予想されたとおりLF存在下に歯肉線維芽細胞を培養すると、細胞増殖を有意に促進しました。つまり、LFは歯周病により破壊された歯周組織の修復を促進する効果が示唆されました。

広島大医歯薬総合研の山野等はサンスター㈱と共同でリポソーム化したLFをラットの

歯周病モデルに投与した際の作用について報告しました。大腸菌リポ多糖 (LPS) をラット歯肉溝に投与すると、局所的な TNF- α 産生誘導を介し破骨細胞性の歯槽骨吸収が起こります。ラットにリポソーム化 LF を連日 500 mg/kg 経口摂取させ、1 週間後に歯肉溝に LPS を投与すると、リポソーム化 LF 群は LF 群及び対照群と比べ破骨細胞 (図 1) の増加を有意に抑制しました。歯周病による歯の喪失は、歯肉への細菌感染により歯槽骨が溶けることが原因といわれます。この研究により LF は全身投与しても歯槽骨が溶ける骨吸収を抑制することが明らかになりました。

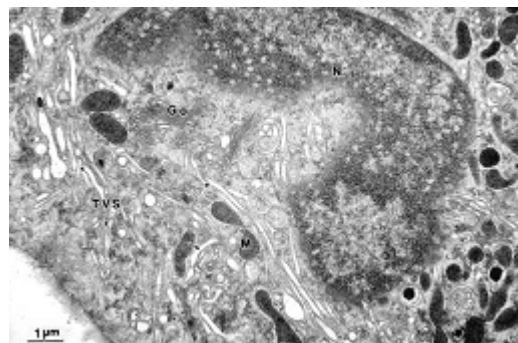


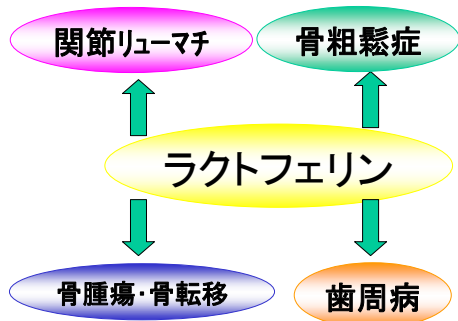
図 1. 急速凍結による分離破骨細胞

骨吸収と云えば最初に想起されるのは骨粗鬆症です。オーストラリアとニュージーランドの研究グループは、LF が強力な骨形成の調節因子であり、動物実験レベルで骨形成を促進することを証明しています (1, 2)。勝沼等 (徳島文理大) は LF がカテプシン K および L を阻害することを発見しました。カテプシン K は破骨細胞選択的で骨吸収に関係し、カテプシン L はさまざまな組織に広く分布しています。LF が骨粗鬆症を改善するメカニズムの一つは、カテプシンの阻害にあるのではないかと考えられるからです。注目すべきことは、

in vitro の反転腸管法を使って検討すると、牛乳のような脂肪懸濁液に溶存する LF は腸管からリンパ経由でよく吸収されるが、LF 水溶液からはほとんど吸収されないことです。

LF の作用は歯肉破骨細胞の活性抑制に止まりません。上述のように LF は骨の成長を促進し、動物実験で骨粗鬆症を予防することが確かめられています。一方、破骨細胞は関節リウマチと骨腫瘍・腫瘍の骨転移部位にも存在し、骨吸収を促進して病態を悪化させる原因になっています。したがって、これらの病態における LF の破骨細胞抑制効果は、臨床的に有用性が確かめられれば治療・予防に広く実用化される可能性があります。

図 2. ラクトフェリンの骨吸収抑制効果と関連する疾患



兼平等 (東北大 (歯)) は歯科診療センターに来院した初診患者 351 名の同意を得て、ガムを 10 分間噛んで唾液に分泌される LF を測定しました。その結果、唾液 LF 濃度は 0.05 ~142 mg/ml と個人差が大きかったが、従来云われていたような加齢による濃度の減少は認められませんでした。逆に 60 歳代、70 歳代の唾液 LF 濃度は、10 歳代、20 歳代の濃度と比較して有意に増加していました (P<0.05)。このことは加齢とともに増加する口腔感染症、例えば、カンジダ症は、①唾液への LF 分泌が減少したため感染抵抗性が弱体化したのではない、②どの年齢層でも LF が口腔ない免疫系に関与していることを示唆しています。

経口投与した LF の挙動は、低分子のクスリの常識では律しきれないものがあります。例えば、ヒトに経口投与された LF は、小腸から吸収されて効能・効果を発揮すると主張する一派と LF が小腸粘膜に結合して起こる相互作用により腸管粘膜から放出されるメディエーターが効能効果を発現すると主張する一派があります。筆者の推定では、LF は小腸からリンパ管経由で吸収されるや否や、リンパ液に浮遊する免疫細胞表層の LF 受容体と結合し、LF を受容体に結合させた単球およびリンパ球は大循環に流入し、多彩な効果を発現させるのではなかろうかと考えています。そのような観点からすると、どの免疫細胞が LF の標的かは興味があります。中嶋等（北海道医療大（歯））は THP-1 細胞の LPS 並びにロイコトリエン B4 に対するケモタキシスが、ヒト LF 存在下でそれぞれ約 3.5 倍と 2.3 倍亢進することを明らかにしました。ラットに LF を経口投与し肝臓と脾臓を LF 抗体で免疫染色すると、マクロファージ、樹状細胞が染色されることがわかっています。これらの事実から LF の標的細胞は、単球系のマクロファージ、樹状細胞と思われます。

小林等（新潟大（歯））は、6 名の歯周炎患者の同意を得て LF を 0.3g 含む錠菓を口腔内で嘗めて溶かす方式で歯周炎の改善効果を検討しました。患者は 3 名ずつ 2 群に分け、患者は錠菓ないし偽薬 2 錠を一日 3 回 3 ヶ月間にわたり摂取する二重盲検方式です。ただし、この種の実験は動物実験レベルでは無効という結果が発表されています。スペインの Martinez-Gomis 等（Arch Oral Biol. 1999;44(11):901-6.）はラットにむし歯の病原菌、Streptococcus sobrinus ATCC 33478 を感染させ、齲蝕歯を好発する飼料を与えて 42 日間飼育し、齲蝕歯の発生に及ぼす LF の影響をしらべました。飲料水に LF あるいはリポソーム化した LF を加えた場合、対照群と比較して齲蝕歯発生を有意に抑制したのはリポソーム化 LF 群のみで、LF 群は抑制傾向もなかったと報告しています。この種の臨床試験において有意な改善効果を示すのは、リポソーム化 LF あるいは腸溶性 LF 製剤のみという筆者の見解が実証される結果に終わりました。

ご紹介したようにラクトフェリン研究は、筆者らの予想をはるかに越えた広がりを見せ、今後の素晴らしい発展が期待できる情勢になってきました。それというのもフォーラムは常識を越えた他流試合の場で、基礎の生化学、薬理学、分子生物学、放射線医学から臨床医学に至るまで、専門分野を異にする multi-disciplinary な研究者が集う研鑽の場だからです。研究を発展させた世話役の名古屋市立大学（医）の津田洋幸教授、北海道大（農）島崎敬一教授、横浜市大（医）田中克明教授等の諸先生方に感謝します。また、ラクトフェリン研究を盛り立ててこられた森永乳業㈱のご苦勞を多として本稿を終わります。

引用文献

- 1) J Cornish et al. Endocrinology. **145**: 4366-4374, 2004
- 2) D Naot et al. Clinical Medicine & Research. **3**: 93-101, 2005
- 3) 第 2 回ラクトフェリンフォーラム要旨集、2006 年 11 月 26 日、於ける東京国際フォーラム。