

2. 腸溶製剤の開発

腸溶性ラクトフェリン研究会

タンパク質医薬

ラクトフェリン(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・効果を示します。なによりも素晴らしいのは、老化と発ガンに関係するミトコンドリアの損傷を防ぐ「抗ラジカル作用」を持っていることです。その割には素晴らしさが世の中に認識されていません。それは経口投与した LF の吸収・代謝を巡り混乱した状態が続いているからです。この章では混乱の原因と腸溶製剤の必要性をご説明します。

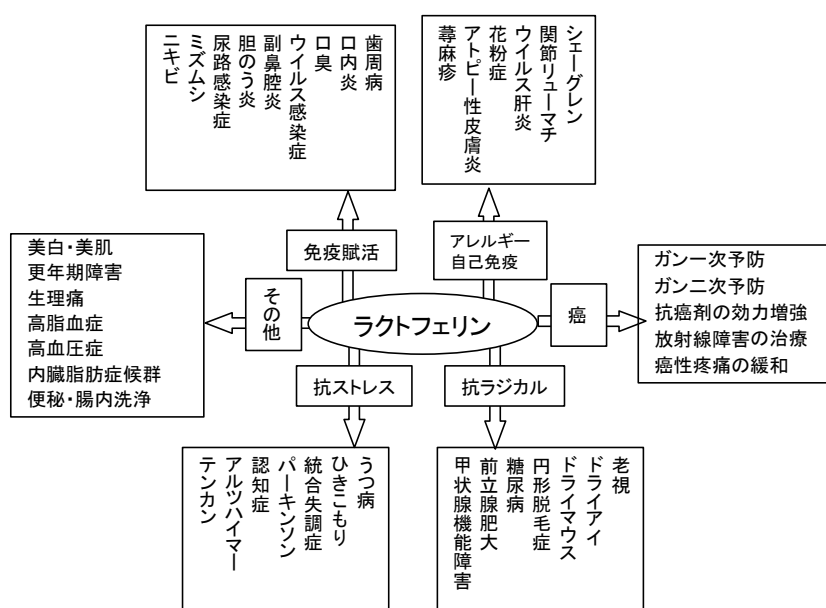


図1. ラクトフェリンが有効な疾病の例

昔から日本には清酒、醤油、味噌など発酵食品製造の伝統があります。これらの食品が如何に優れていたかは、醤油が欧米の食文化に定着していることからわかります。その源流が中国南部の照葉樹林地帯にあったとしても、現在のような洗練された食品に仕上げたのは、我が国固有の文化的伝統でした。この発酵食品の伝統は、医薬品産業

にも生かされています。古くは滞米中の高峰讓吉博士が着目したのは、清酒醸造に使われる麴の消化酵素でした。清酒醸造は麴カビがつくる消化酵素を巧みに利用する産業で、米飯に多量のアミラーゼ、プロテアーゼを含む麴を混ぜデンプンとタンパク質を分解します。消化剤として一世を風靡したタカジアスターゼは、清酒醸造の伝統なしには考えられませんでした。伝統は現在でも生きています。例えば、世界でもっとも売上が大きい医薬品は、人体用が血清コレステロール低下剤“スタチン類”，動物用がイヌのフィラリア治療に使う“イベルメクチン”ですが、双方の起源が日本で発見された発酵生産物にあることは意外と知られていません。また、臓器移植時における拒絶反応を抑制する“タクロリムス”、“ミコフェノール酸”も、国産の発酵による薬剤です。

一方、我が国ではタンパク質を広義のクスリとして活用してきました。例えば、昔は風邪をひくと清酒に生卵を混ぜた“月見酒”を呑む習慣がありました。これは今日から見て

も驚くほど合理的です。アルコールは体を温めてくれますし、卵白は溶菌酵素であるリゾチームと LF に相当するコンアルブミンを多量に含んでいるからです。今日、多くの総合感冒薬にリゾチームが含まれていることから月見酒の有効性は明らかでしょう。それでは LF ではどうでしょうか？成人が LF を経口摂取し、赤ちゃんと同じ効果効果を発揮させるための前提を考えてみることにします。

レンネット（凝乳酵素）

皆さんは乳児が嘔吐すると、吐瀉物に白い塊があることを記憶されていると思います。白い塊はカードと言います。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。

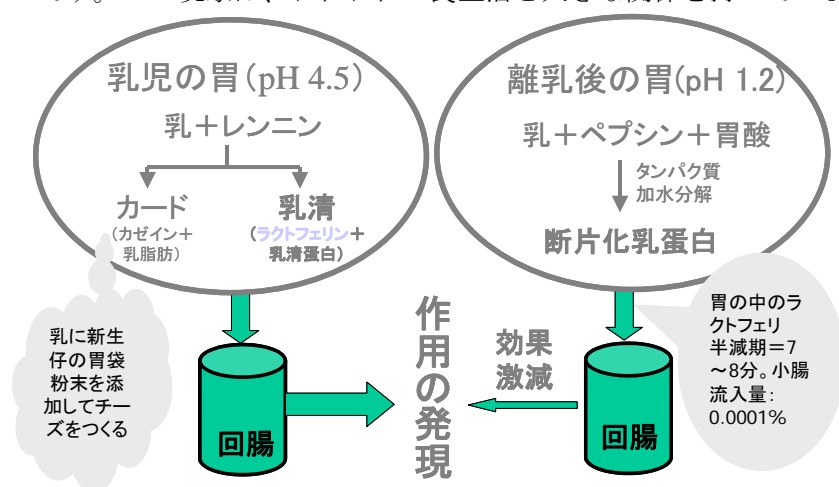


図2. 乳児の胃と離乳後の胃

遊牧あるいは酪農と呼ばれる乳利用の食糧生産にとって、牡畜は常に厄介物でした。種付けは優秀な牡1頭でこと足りますし、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す。ウシ、ヤギの牡は出生直後に食用になる運命にありま

した。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牡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ったのです。乳に乳酸菌を加えて軽く発酵させ、頃合いを見計り第四胃の粉末を加えると、乳は豆腐のような白色の塊（カード）と黄色い半透明の液体（乳清）に分かれます。その際、LFは大部分が乳清に残存します。赤ちゃんの胃でも同じで、乳児の胃はレンネットを分泌して乳をカードと乳清に分け、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意味しています。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ほとんど分解されません。

離乳後の胃のタンパク質分解システム

ところが離乳後は胃における消化システムが全く異なってきます。胃酸が分泌され pH は 1.2 に低下します。また、レンニンに代わり強酸性で蛋白質を分解するペプシンがはたらくようになります。ペプシンは食物蛋白を断片化し、小腸における消化吸収を助けますが、同時に食物を殺菌する役割を担っています。微生物の胞子は例外ですが、食物に含まれる

ほとんどの微生物は強酸性でペプシンが作用すると死滅します。LFは蛋白分解酵素に対して抵抗性がありますが、唯一の例外はペプシンです。胃の中におけるLFの半減期は7~8分、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 $1/2^{15}$ 、つまり0.0001%以下しか残存しません。また、空腹時に水溶液として呑むと、溶質は比較的分解を受けずに空腸に到達することが知られています。その場合でも、分解を受けずに小腸に到達するLFは、摂取量の半分以下です。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？

LFのペプシン分解物

LFを細胞生物学あるいは動物実験で評価すると、往々にして素晴らしい効果が認められます。しかし、動物実験の成績がヒトの臨床

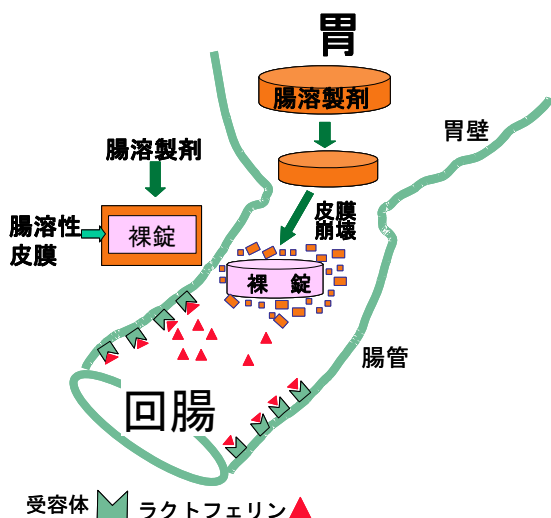


図3. 腸溶製剤の原理

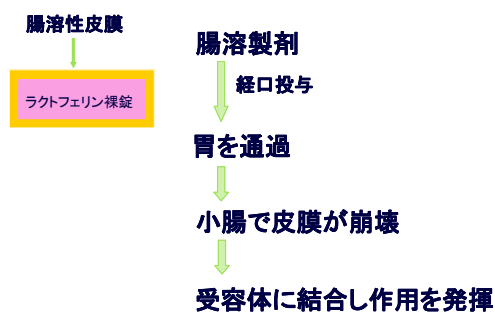
に反映されるかといえ、必ずしもそうとは云えないのが現状です。自然科学は、時にとんでもない陥穽に陥ることがあります。LFもどうやら迷路に迷い込んだようです。一部の専門家は、LFのペプシン加水分解により生ずるラクトフェリンが、生物活性の本体と主張しているからです。LFN末端から切り出されるラクトフェリンは、塩基性アミノ酸に富む強塩基性ペプチドです。L-リジンの有機合成による重合体、 α -ポリリジンも強塩基性のペプチドで、1960年代、*in vitro*で強い抗菌、抗ウイルス活性を示すことが知られていました。興味深いことに、ある種の放線菌は22~23個のリジンが ω -アミノ基を通じて重合したポリリジンを生産します。 ω -ポリリジンはコンビニエンスストアのオニギリ用防腐剤として実用化されていますが、コンビニのオニギリを食べて「免疫能が賦活された」、「感染症が治癒した」と言うことは聞いたことがありません。

百歩譲って、LFのペプシン水解物が、実験動物の癌転移モデル並びに化学発ガンモデルでLFと同等の効果を示すとしても、それはマウス、ラットでのことで、ヒトでの臨床に外推できるかどうか疑問です。経口投与したLFあるいはペプシン水解物が効能・効果を発揮するのは、小腸粘膜への結合を介してであることに関しては誰も異論がありません。問題は幽門から十二指腸に流下したペプシン水解物が、効率よく空腸下部と回腸に到達できるかどうかです。断片化されたLF由来のペプチドはLFと比べ、小腸では速やかに消化分解され吸収されます。マウス、ラットの小腸は、たかだか数センチ~数十センチに過ぎません。その程度の移動距離であれば、ある程度のラクトフェリンが消化を免れて空腸下部と回腸部に到達するでしょう。ところが人の小腸はラットの10倍6メートルもあり、ペプシン水解物が分解吸収されずに下部の回腸まで到達できるとは考えられません。ラクト

フェリシンが活性本体と主張する専門家は、乳児がなぜ LF を分解せずに小腸に送り込んでいるのか説明する必要があります。経口投与した LF に効能・効果を発揮させるためには、腸溶製剤として投与することが絶対条件です。

腸溶製剤

腸溶製剤とは何か？



腸溶製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。経口製剤の錠剤、カプセル剤、顆粒剤などは、腸溶性皮膜で被覆されます。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セルローズ誘導体が使われています。ところが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タンパク質、ツェインが使われています。シェラック、ツェインは天然物ですから品質にばらつきがあり、完璧な腸溶製剤をつくるには“名人芸”が必要です。

以上