

## ラクトフェリンとガン

### 4-1. ガンと免疫

わが国における死因の第一位は癌であり、癌の発生、転移、再発に対する予防法の確立は重要な課題です。そこで今回はラクトフェリンとガンとの関係を探りあげることになりました。前号の“ラクトフェリンと自然免疫”では感染実験の結果からラクトフェリンは(1)自然免疫の賦活因子と考えられること、(2)単に自然免疫を賦活するだけでなく獲得免疫の活性を増幅していること、(3)その結果、実験動物における弱毒性の病原微生物及びウイルス(病原体)による感染症を防御すること、(4)無菌マウスの寿命を親であるSPFと比較した実験から、生体における弱毒病原体の増殖に伴う炎症は、老化、発ガンと慢性病発症の原因と考えられること等々をご説明しました。ラクトフェリンはヒトに持続感染している弱毒病原体(日和見病原体)による炎症を抑制すると考えられるので、老化を抑制し健康で働ける期間を延長する可能性があります。

図1はラクトフェリンが感染防御にどうかかわっているか、実験データから考察して示

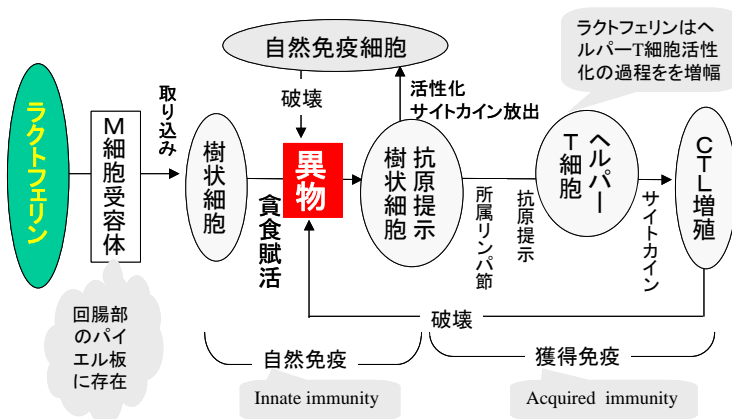


図1. ラクトフェリンの感染予防効果

しました。図に示す異物は、病原微生物あるいは病原ウイルスが感染した細胞です。どうやら、ラクトフェリンは抗原提示細胞の抗原認識を賦活し、異物を貪食する際に放出するインターロイキン-18、インターフェロン- $\gamma$ により好中球、ナチュラル・キラー細胞(NK)を活性化し、さらに所属リンパ節に流入した抗原提示細胞が抗原情報をヘルパーT細胞に提示

し、キラーT細胞が増殖する過程を強化しているようにみえます。それではラクトフェリンがガン抗原の異物認識を高めるでしょうか。

ラクトフェリン研究のなかでもっとも進んでいるのは、国立がんセンターによる“ガンの化学予防”といわれる領域です。ガンが免疫的に異物かどうかについては議論が分かれるとことです。もちろん、同系(syngenic)マウスの移植ガンが、免疫的に排除されたという論文はたくさんあります。同系マウスは一卵性双生児と同様お互いに遺伝子が同じですから、免疫系は自己から生じたガンも異物として認識している、つまり、ガンには異物として認識される抗原があるという証拠になっています。しかし、抗原認識を受け持つ樹状細胞の受容体(Toll-Like Receptors: TLR)が認識できる抗原は決まっています。ガンのように自己から発生し、抗原が千変万化する自己の細胞を異物として認識できるかどうかについては疑問があります。

#### 4-2. ラクトフェリンはガンの化学予防に有望

ラクトフェリンを使って“ガンの化学予防”と言われる領域を開拓してきた国立がんセンターは、動物実験で経口投与したラクトフェリンが化学発ガン剤による発ガンを抑制すること、ガン転移を予防することを確かめています。ガンの化学予防とは、ある物質を食物に加えて積極的に発ガン予防を成功させようと云う試みです。これまでも魚油に含まれる多価不飽和脂肪酸、人参・トマトなどの赤い色素カロチノイド、お茶の渋みカテキン、植物のポリフェノールなどが動物実験で発ガン予防効果があることがわかっています。しかし、それらは発ガン予防の有効量を動物に与えると毒性が出る、標的以外の臓器に発癌プロモーション作用などがあらわれる等々のリスクが払拭できませんでした。例えば、カロチノイドに関する大規模な二重盲検試験でも、決定的な発ガン予防効果は認められず、

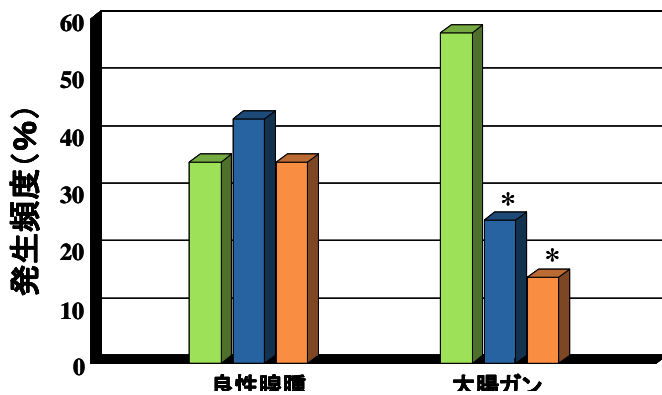


図2. ラクトフェリンの大腸ガン発ガン予防効果

津田等(国立がんセンター)、Mutation Res. 462: 227-233, 2000年から引用  
 腺腫は良性腫瘍。\*P<0.0001 in Armitage's trend test  
 ■ 対照 (n=40) ■ LF 0.2% (n=20) ■ LF 2% (n=40)

動物実験で示された効果がヒトの臨床試験で再現されていません。したがって、実際面での応用まで進められている例は少ないのが実状です。

国立がんセンターが報告しているヘテロサイクリックアミンによる大腸ガン発ガンに対するラクトフェリンの予防効果を要約すると図2のとおりです。図右に示すように50%を越える対照群のラットが大腸ガンを発ガンするのに対し、

飼料にラクトフェリンを0.2~2%添加して飼育した群では、発ガン率は半分から1/4以下に抑制されています。ラクトフェリンは、化学発ガン剤による大腸、膀胱、胃、食道、舌、肝臓、乳腺、肺等々の発ガンを抑制するので、予防効果は臓器特異的ではありません。また、ヘテロサイクリック

アミンだけでなく、4-ニトロソキノリン-N-オキサイドのように機作が異なる発ガン剤による発ガンを抑制しますから、その発ガン抑制は、発ガン剤の種類を問わず非特異性と思われま。化学発ガン剤の種類を問わず臓器非特異的

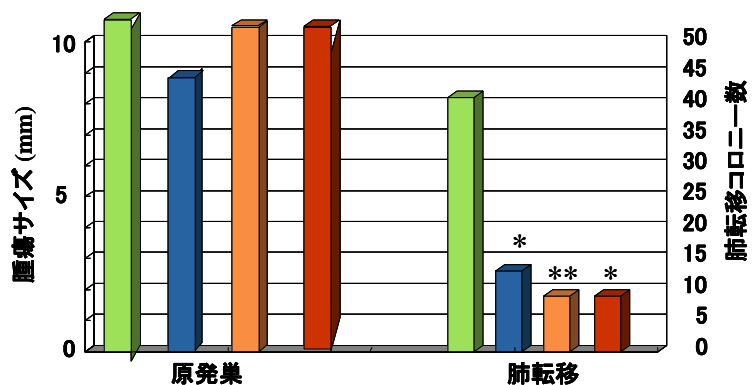


図3. ラクトフェリンのB-16メラノーマ肺転移予防効果

■ 対照 ■ apo-LF, 1 mg/mouse, 移植1, 4, 7日後に皮下投与 ■ apo-LF, 1 mg/mouse, 移植22, 25, 28日後に皮下投与 ■ apo-LF, 0.3 mg/mouse, 移植22, 25, 28日後に皮下投与  
 腫瘍: B16-BL6マウス黒色腫瘍等、Jpn. J. Cancer Res. 88: 184-190, 1997年から引用  
 \*P<0.05, \*\*P<0.01 and \*\*\*P<0.001

に発ガン予防効果があることは、ラクトフェリンを発ガン予防のために実用化するに際し、とても都合がよい性質です。大腸ガンは非常に再発しやすいガンです。したがって、外科手術でガンを摘出した後にラクトフェリンを与えると、再発が予防できるのではないかと誰でも考えます。事実、国立がんセンターは、ラクトフェリンを使った大腸ガンの二次予防を目的とする二重盲検試験が発足していることをホームページで報じています。

#### 4-3. ラクトフェリンはガンの血管新生を抑制する

抗ガン剤とは異なりラクトフェリンはガン細胞に対して何らの細胞毒性も示しません。分量が 8 万ダルトンを越える巨大分子ですから、経口摂取しても体内に取り込まれないと

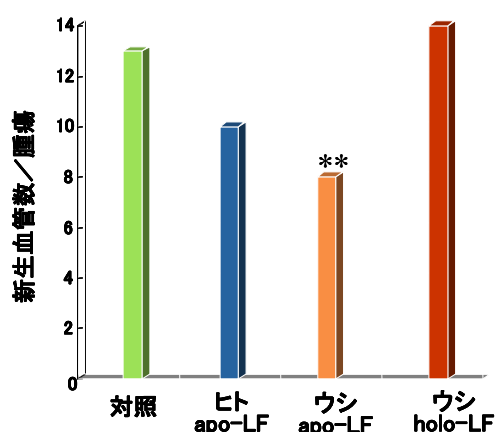


図4. ラクトフェリンの血管新生阻害効果

腫瘍:B16-BL6マウス黒色腫、腫瘍を背部皮下に2カ所移植  
 移植8日後に皮下のガンに向けた血管数を数えて図示した。  
 LF:移植の1日後に1 mg/kgを皮下に投与  
 \*\*P<0.01 in Student t-test, holoLF:鉄飽和LF, apoLF:除鉄LF  
 東等、Jpn. J. Cancer Res. 88: 184-190, 1997年より引用

云うのが従来の定説でした。なぜ発ガンを抑制するのでしょうか？図3に示すマウスのB16-BL6メラノーマに対するラクトフェリンの作用にヒントが隠されています。この実験では皮下注射したラクトフェリンは、移植したメラノーマの生育を阻害していません。それにもかかわらず、投与スケジュールの如何にかかわらず肺への転移は有意に抑制しています。この他にもメラノーマ細胞をマウスに静脈から移植し、肺に定着して生じたコロニーを数えたアジェニクス社のデータでも、遺伝子組替ヒト-ラクトフェリンを移植1日前ないし同時に投与するとコロニー数は1/50から1/100に激減しています。容易に肺転移を起こすマウスの大腸ガン Colon26 を使った実験でも、ラクトフェリンは移植ガンの増殖には影響を与えないが、肺転移の数を劇減させる効果が認められます。したがって、ラクトフェリンは原発巣や時間がたってある程度の大きさに達した転移ガンに生育抑制効果を示さないが、ガンの転移は抑制するだろうと予想できます。事実、これまで末期ガン患者が腸溶性ラクトフェリンを内服した例でも、原発巣を縮小させる効果はないが、小さな転移巣は消失させる効果が認められています。

ラクトフェリンの転移を抑制する効果は、どのような作用に由来するのでしょうか？図4にマウスに移植されたB16-BL6メラノーマが誘導する血管の数に及ぼすラクトフェリンの影響を示します。ガン細胞は自己を宿主に養わせるため、血管新生を命令することができます。図4に示すように、牛乳から抽出したラクトフェリン (apo-LF) は、メラノーマが誘導する血管新生を有意に抑制する効果を示しました。apo-LF は、キレート結合している三価鉄イオン(Fe<sup>3+</sup>)を完全に除去したラクトフェリン、holo-LF は Fe<sup>3+</sup>を 100%飽和させたラクトフェリンです。血管新生を阻害されたガンのコロニーは、栄養と酸素の供給を断たれ、生育が停止し死滅します。つまり、ラクトフェリンはガンの泣き所である血管新生

を抑制し、ガンを兵糧攻めにするのです。しかし、同じラクトフェリンでありながら  $\text{Fe}^{3+}$  を飽和した holo-LF がなぜ効果がないのかはわかっていません。癌の血管新生を阻害する物質の研究は 40 年ほどの歴史があります。現在、臨床治験中の化合物はありますが、これまでのところ失敗の連続でした。臨床的に何らの毒性もないラクトフェリンがガンの血管新生を阻害することが証明されれば、医療にとって大きな福音になることは間違いありません。血管新生はガンばかりでなく失明に至る糖尿病性網膜症、黄斑性網膜変性症などの病因だけでなく、関節リウマチ、変形性関節症を悪化させる原因となっていることが証明されているからです。

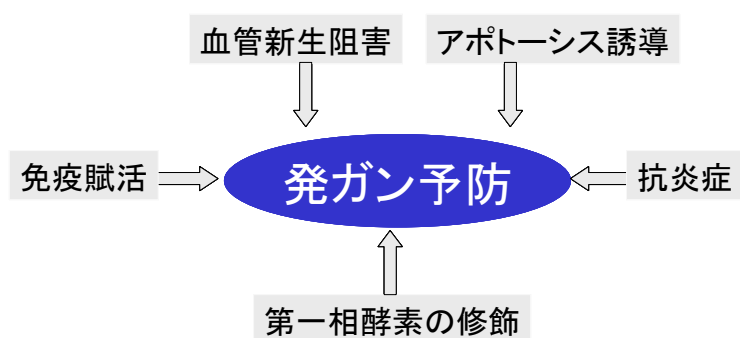


図 5. ラクトフェリンによる発ガン予防の機作  
津田洋幸等、Drug Metab. Pharmacokin. 19(4): 245-263, (2004)  
から引用。

図 5 に国立がんセンターの津田等が提唱するラクトフェリンによる化学発ガン予防に関与する因子を示します。ラクトフェリンはガン細胞が誘導する血管新生を阻害することは既に述べました。また、ラクトフェリンを経口投与すると、小腸上皮でインターフェロン 18 の産生を誘導し、小腸粘膜固

有層で NK 細胞、キラー T リンパ球、ヘルパー T リンパ球、インターフェロン γ 陽性のリンパ球出現を誘導します。これらの細胞がどのような経路をたどってガンの局所に集積し、サイトカインを放出して転移したガン細胞を死滅させるかは明らかではありません。ギリシャ語のガンは、語源がカニを意味したそうです。皮膚ガンが体表に拡がり、局所的に発熱して紅いカニのようにみえたからでしょう。ラクトフェリンは、抗炎症作用があり、ラットのアジュバント関節炎を抑制し、ヒトでは関節リウマチ及びシェーグレン症候群を改善します。したがって、その抗炎症作用が発ガン抑制の一因になっている可能性があります。ラクトフェリンは発ガン剤を肝臓で活性化する酵素の誘導を阻害したり、発ガン剤で処理した大腸上皮でアポトーシスを誘導する作用を示しますが、発ガン抑制にどのように関与しているかは不明です。

これまで申しあげたように、ラクトフェリンは他の健康食品と比べガンとの関係が多角的に検討され、動物実験で血管新生の阻害を始め免疫賦活、抗炎症作用などを呈することがわかっている数少ない健康素材です。例えば、血管新生の阻害をとっても、前述のように癌の予防だけでなく、難病である失明に至る眼疾患、関節リウマチ、変形性関節症などの治療に応用できる可能性があります。それらの研究成果を社会に還元するためには、製剤的な検討、投与のタイミングなど実地の医療に即した研究が待たれるところです。

以上