

癌の化学予防とラクトフェリン

安藤 邦雄

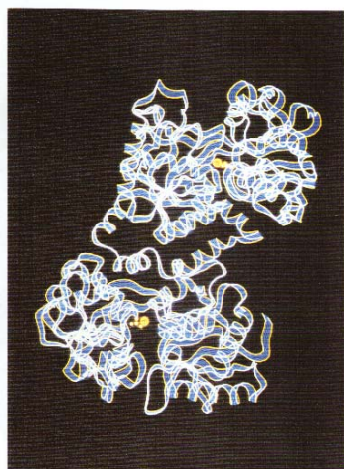


図1. X線回折によるヒト・ラクトフェリンの構造

ニュージーランド、マッセイ大
ベーカー教授提供

国立がんセンターは、わが国最高のガン研究機関の一つです。同センター研究所化学療法部の津田等は、10年にわたり牛乳から抽出されたラクトフェリンを使って癌の化学予防に関する研究に集中しました。多数の優れた研究者等が10年間も癌の化学予防というテーマにかかり切りになることは従来なかったことです。癌の化学予防に関する研究に、わが国として空前の集中が行われたと云ってもよいでしょう。これから紹介するように、そこで多くの新発見が生まれました(1)。

云うまでもなく日本人の死因第一位は癌です。発癌、転移、再発に対する癌予防法の確立は、重要な課題です。ガン予防に関して、ある物質を食物に加えて積極的に予防を成功させようと云う試みが化学予防(chemoprevention)と呼ばれる領域です(2)。これまでの動物実験から、魚油あ

るいは植物油に多量に含まれる多価不飽和脂肪酸、果実の赤い色素・カロチノイドおよびお茶の渋みのポリフェノールなどに発ガン予防効果があることが示されてきました。しかし、それらの多くは有効な投与量で毒性発現があったり、標的以外の臓器に発癌プロモーション作用などの副作用が観察され、実用面での応用まで進められている化合物は殆どないのが現状です。津田等は哺乳動物の初乳に高い濃度で存在するラクトフェリンが経口投与で種々の臓器において発ガンを抑制することを見いだしたのです。しかも、ラクトフェ

リンは発癌を抑制する有効量での毒性発現、標的以外の臓器における発癌プロモーション等の副作用はいっさいありませんでした。この事実は従来から知られていた癌化学予防物質と比べ画期的なことです。

ラクトフェリンはヒトの乳ではカゼインと並んで多量に含まれている糖タンパク質で、鉄輸送タンパク質であるトランスフェリンと進化系統上で同じファミリーに属する起源が古い蛋白質です。表1に示すように、初乳中

表1. ヒト体液中のラクトフェリン濃度

| 体液 | ラクトフェリン濃度(μg/ml) |
|-------|----------------------------|
| 初乳 | 10,000 |
| 涙液 | 400~1,200 |
| 子宮分泌液 | 500~1,000 |
| 鼻汁 | 100 |
| 唾液 | 5~10 |
| 羊水 | 2~32 |
| 尿 | 1 |
| 血液 | 0.28 |
| 好中球 | 0.08 μg/10 ⁶ 細胞 |

に多量に存在します。

他の哺乳動物と比べ人乳の大きな特徴は、ラクトフェリンが多量に含まれていることです。乳の主要タンパク質であるカゼインを除去した液を乳清（ホエイ）と呼びますが、ホエイに含まれるタンパク質は動物種ごとに特徴があります。人乳にはラクトフェリンが際だって多く含まれ、ヒトの新生児は産まれて1週間一日あたり7~10グラムのラクトフェリンを摂取します。乳は単に栄養を充足するだけでなく、個々の成分はそれぞれ機能を持っています。他の哺乳動物と比べ、ヒトの新生児は極めて未熟な状態で産まれてきます。多量に摂取されるラクトフェリンは、新生児の免疫系、脳神経系および内分泌系の健全な発育を促す作用が予測されますが、まだ機能は完全に解明されていません。これまでのところ、ラクトフェリンの生理学的機能として抗菌活性、抗ウイルス活性、腸管の成長促進作用、抗ストレス作用(3)、脂質代謝改善作用(4)、降圧作用(5)、鎮痛作用(6)および免疫系細胞に対する調節活性などが報告されているだけです。

津田等は臓器標的性が異なるさまざまな発ガン物質をラットに投与する発癌モデルを用い、牛乳から抽出・精製したラクトフェリン（ウシラクトフェリン：bLF）を経口投与して広範囲に発癌に及ぼす影響を調べました。発癌は三段階仮説がとらえられており、発癌準備段階であるイニシエーションと、発癌に至る過程のモディフィケーションとプログレーション（ポストイニシエーション）に分かれます。

表2. bLFの発癌予防効果の要約

| 動物 | 臓器 | 投与時期 (2%または0.2% ^注) | | 効果判定病変 |
|-----|----|-----------------------------------|----|-------------|
| | | イニシエーション後 | 同時 | |
| ラット | 大腸 | ○ | ○ | 腺癌 異常腺窩巢 |
| | 肺 | ○ | | 腺癌 |
| | 食道 | ○ | | 扁平上皮乳頭腫+癌 |
| | 舌 | ○ | ○ | 扁平上皮癌 |
| | 膀胱 | ○ | | 移行上皮乳頭腫+腺癌 |
| | 肝 | | ○ | 酵素変異前癌病巣 |
| マウス | 空腸 | ○ | ○ | 腺腫 |

^注 飼料に2%または0.2%を添加、自由に摂取させました。○：有意な抑制効果あり。

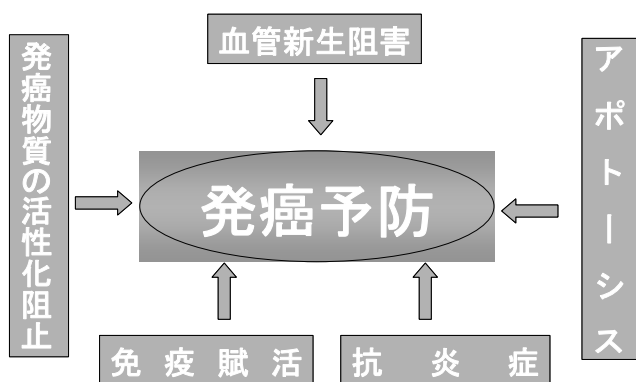


図2. ラクトフェリンによる発癌阻止の作用機序

表2に示すように、津田等はbLFがポストイニシエーション、または発癌剤と同時投与すると、大腸において顕著に発癌を抑制し、さらに肝、膀胱、食道、舌でも発癌をある程度抑制することを見いだしました(1)。ラクトフェリンはラットおよびマウスにおいて種々の発癌物質による様々な臓器・組織の発癌を有意に抑

制します。これまでラクトフェリンほど広範囲に有効な発癌抑制物質は知られていませんでした。津田等の研究によるラクトフェリンの発癌予防メカニズムは、図1と表3に示すとおりでした。ラクトフェリンによる発癌予防効果は、五つの作用が重なった結果と思われます(1)。

癌細胞は宿主に対し新しい血管を造成して癌を育てよう命令するはたらきがありますが、ラクトフェリンはこの命令に逆らって血管新生を阻害するのです(7)。つまり、ラクトフェリンをのませると、癌は糧道を断たれ飢え死にすることもありえます。癌の血管新生を阻害して治療しよう

とする試みは1960年代に始まりました。未だに新規誘導体合成の研究に使われるリード化合物、フマギリンは、その当時、すでに血管新生阻害作用が発見されていました。この物質は麹カビ *Aspergillus fumigatus* の代謝産物で、孵化鶏卵を使うスクリーニング法で容易に単離されます。しかし、毒性が強く効果も思ったほどでなかったので実用化されませんでした。癌の化学療法研究者にとって、癌の血管新生を阻害する物質は、それ以来の悲願

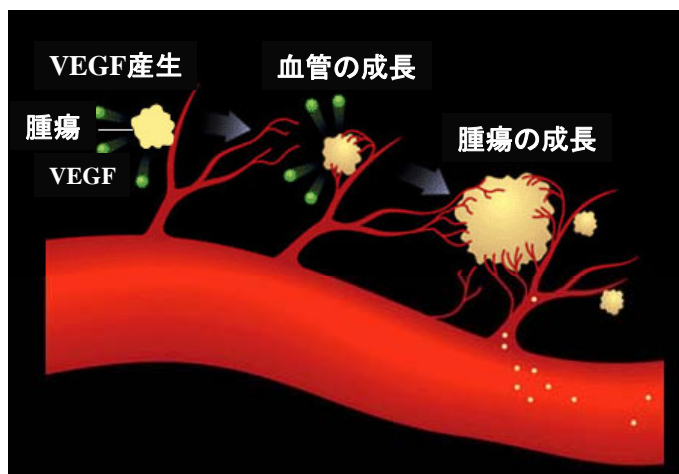


図4. 癌による血管新生の誘発

腫瘍細胞は VEGF を産生し、宿主に己を養う血管を造成させる。血管新生により十分な栄養の供給を受けた腫瘍細胞は右に示すように大きく増殖し、近傍に転移巣をつくると同時に血中に腫瘍細胞を送り出す。

臨床的に癌に有効だったという論文がたくさん発表されています。ラクトフェリンは経口投与すると、関節リュウマチのモデルであるラットのアジュバント関節炎を抑制し、血清の抗炎症サイトカインであるインターロキン-10の濃度を上昇させ、炎症性サイトカインの代表格である腫瘍壊死因子 (TNF- α) の濃度を低下させます(10)。つまり、慢性炎症を抑制していることは間違いありません。さらに、齧歯類動物に経口投与すると、ガン細胞を殺傷するナチュラルキラー細胞の活性を上昇させ、腸管壁におけるインターロイキン-18の合成を誘発させ、小腸上皮に存在する T リンパ球が癌を攻撃しやすいように変化させます。さら

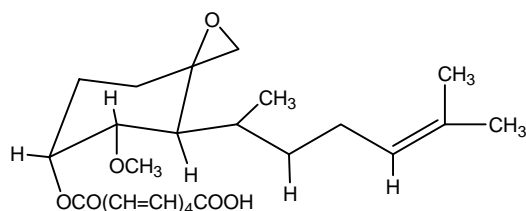


図3. フマギリンの構造

麹菌、*Aspergillus fumigatus* が産生するテルペン系抗生物質。抗原虫作用があるので養殖漁業に使われている。

だったのです。ラクトフェリンは新生児が多量に摂取しますから、正常な血管新生を抑制しないことは明らかです。ラクトフェリンの血管新生阻害作用が癌あるいは慢性炎症により誘導される血管に限定されるとすれば素晴らしい発見です。

さらに、ラクトフェリンはガン細胞に自殺を強要するはたらき、アポトーシス誘発作用、があることもわかっています(8,9)。癌は炎症の一種です。ある種の非ステロイド系鎮痛消炎剤が動物実験および

に、ある種の潜在的な発癌物質が、体内で発癌物質に変化する過程を抑制します。これらのはたらきが重なって発癌が抑制されるのです。

一方、米国ではヒトのラクトフェリン遺伝子をカビに導入して生産される遺伝子組替ヒト・ラクトフェリン (rh-LF) の臨床試験が進行中です。今年4月の発表によると、肺ガンのなかでもたちが悪い小細胞癌の患者を標準的な治療法である白金錯体とタキソール系抗ガン剤で治療した成績が発表されています。標準治療に加え rh-LF を併用したところ、rh-LF を含まない偽薬をのませた対照群と比べ、有効率が大きく向上したのです。rh-LF による副作用はいっさいありませんでした。この臨床試験は二重盲検法という客観的な効果判定法を使いましたから、その結果は信頼できます(11)。

表3. ラクトフェリンの発癌予防に関する推定メカニズム

| | |
|----|--|
| 1. | 小腸上皮におけるインターロイキン-18 とカスパーゼの誘導 |
| 2. | 小腸上皮固有層におけるNK細胞、CD8+、CD4+、インターフェロン γ 産生 T 細胞の誘導 |
| 3. | 発癌性ヘテロサイクリックシを活性化する CYP1A2 誘導の阻害 |
| 4. | Fas とカスパーゼ-8、カスパーゼ-3 の活性化による発癌剤誘導腸上皮のアポトーシス誘導 |
| 5. | 癌の血管新生阻害 |

ここでラクトフェリンの今後を予測してみましょう。rh-LF と並んで b-LF が癌の化学療法、放射線療法および外科手術を補助するために使われる日が来るでしょう。上述したようにラクトフェリンは抗ガン剤の効力増強および放射線療法のやけどを防御する性質があるからです。また、日和見感染症の防御効果があるので、外科療法の術後感染症予防に使われることになるでしょう。7割の癌患者は疼痛に悩まされ、モルヒネに救いを求めます。ラクトフェリンは腸管から吸収され、血液・脳関門を越えることも証明されていますから、モルヒネと併用あるいは単独で鎮痛のために使われる日も来るでしょう。さらに、9割以上の末期ガン患者は、口内炎に悩まされ食事の摂取もままなりません。少量のラクトフェリンを含むディスクを口内炎の局所に貼付すると、疼痛を軽減し治癒を促進することも分かってきました。

クスリあるいはサプリメントは「有効性」と「安全性」の二本柱から成り立っています。経口投与の安全性に関する限り、ラクトフェリンは他に類を見ないほど高度の安全性を持っています。厚労省が定めた毒性試験法で、上限の量をラットあるいはイヌに投与しても何ら異常を呈しません。また、これまでのところ、育児用調製粉乳に添加したラクトフェリンも安全であることが分かっています。したがって、近いうちにサプリメントとして癌の化学予防、あるいは、癌治療を補助するために使われることになるでしょう。研究が進展し、これらの予言が的中する日が来ることを願っています。

以上

引用文献

(1) Tsuda H., et al.: Cancer Prevention by Natural Compounds. Drug Metab.

Pharmacokin. 19: 245-263, (2004)

- (2) 藤田健一、津田洋幸; ラクトフェリンの癌化学予防効果とその機序。医学のあゆみ 204: 101-104, (2003)
- (3) Kamemori N., et al.; Suppressive effects of milk-derived lactoferrin on psychological stress in adult rats. *Brain Res.* 1029: 34-40, (2004)
- (4) Takeuchi T., et al.; Bovine lactoferrin reduced plasma triacylglycerol and NEFA accompanied by decreased hepatic cholesterol and triacylglycerol contents in rodents; *Brit. J. Nutri.* 91: 1-7, (2004)
- (5) Hayashida K., et al.; Lactoferrin has a nitric oxide-dependent hypotensive effect in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*; 286: R359-R365, (2004)
- (6) 原田悦守、竹内崇: ミルクに含まれるラクトフェリンの脳内移行とその新規鎮痛作用。ペインクリニック 26: 359-368, (2005)
- (7) Shimamura M., et al.; Bovine lactoferrin inhibits tumor-induced angiogenesis. *Int. J. Cancer*: 111: 11-116, (2004)
- (8) Fujita K-I., et al., Lactoferrin enhances Fas expression and apoptosis in the colon mucosa of azoxymethane-treated rats; *Carcinogenesis* 25: 1961-1966, (2004)
- (9) Iigo M., et al.; Orally administered bovine lactoferrin induces caspase-1 and interleukin-18 in the mouse intestinal mucosa: a possible explanation for inhibition of carcinogenesis and metastasis. *Cytokine* 15: 36-44, (2004)
- (10) Hayasida K., et al.; Oral administration of lactoferrin inhibits inflammation and nociception in rat adjuvant-induced arthritis. *J. Vet. Med. Sci.* 66: 149-154 (2004)
- (11) Agennix home-page: <http://www.agennix.com/>