

ラクトフェリンと体温

腸溶性ラクトフェリン研究会

常務理事 安藤 邦雄

最近、肥満の増加にともない体温が低い方が増えています。厚生労働省の調べによると「メタボリック症候群」該当者数は、40～74歳(対象人口約5700万人)で約940万人、予備群を合わせると、約1960万人に達しており、国民の健康増進にとって、大きな障害となっています。メタボリック症候群の定義は、肥満、脂質異常、高血糖、高血圧などの異状が併存するので、別名「死の四重奏」とも呼ばれています。肥満はほとんどが幼少時からの食習慣に起因しているため、四つのうちでも薬物による治療は甚だ困難です。

55年前、筆者は肺結核におかされ、1年半ほど病院の大部屋で入院生活を送りました。日に3回の体温測定がありましたから、自分の体温はもとより周囲の人々の体温も熟知しておりました。ほとんどの患者の平熱は36～37でしたが、肺結核が悪化すると微熱が出ます。鮮明に記憶していることは、消耗性の肺結核ですから肥満した患者は絶無で、体温が低い35台の方はみられなかったことです。

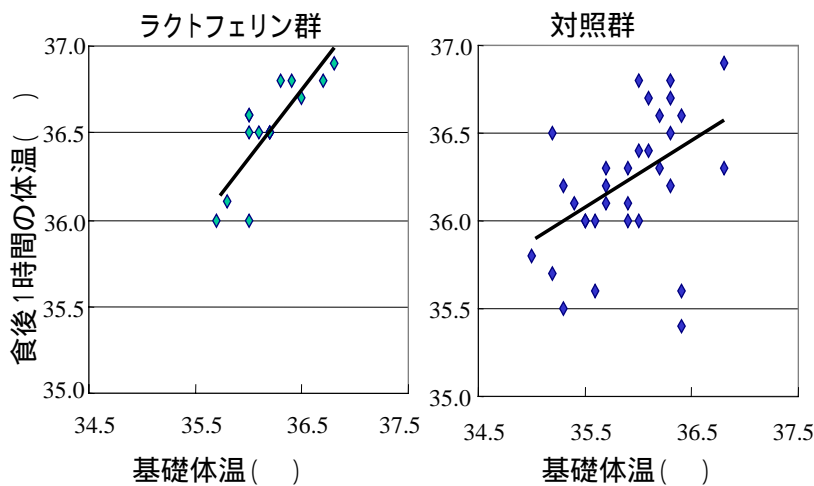


図1. ラクトフェリンの体温上昇効果

ところが、2001年に永津会斎藤病院の木本博史院長からラクトフェリン(LF)腸溶錠の臨床試験成績をいただき、体温変化の図を見て驚きました(1)。図1右に示すように、かなりのボランティアの基礎体温は35台であり、さらに昼食1時間後の体温はほとんど上昇しなかったからです。ちなみに、体重が正常領域の健常人であれば、食後に一過性の体温上昇で身体がほてってきます。昼食1時間後の体温は、体の熱産生が正常かどうかを示すよい指標なのです。肥満すればするほど、食後の体温上昇は鈍化します。概して肥満者は基礎体温が低く、体温上昇に使われるはずのエネルギーは、脂肪となって身体に沈着します。アザラシ、鯨のような海獣は、分厚い皮下脂肪層が身体を取り巻いています。脂肪層は熱の伝導が悪いので、冷たい水中で生活する彼等にとって体温を維持するのに都合がよいからです。ところが、海獣とは生息環境が異なるヒトは、肥満すると代謝の悪循環が起こり、肥満が肥満を呼ぶのです。

昭和20年代後半と比べると、日本人の平均寿命と健康寿命は30歳以上も伸びています。それとともに、著しい体位向上がありました。手足が長くなり、身長も体重も史上最高の

レベルに到達したのです。戦後 60 年のあいだに、昔の日本人に多かった胴長短足は影を潜め、スタイルがとてよくなりました。この試験に参加したボランティアは 50 歳以下で、幼少時から飢えを知らず豊かな社会で飽食して成人した世代です。肥満傾向があるボランティアが含まれていて当然です。

一方、12 名のボランティアには腸溶性ラクトフェリン錠を LF として 1 日 300 mg を食間に 100 mg ずつ三回に分け 8 週間摂取してもらいました。左の図に示すように、基礎体温が 36 以下のボランティア 2 名は、食後 1 時間の体温が 0.3~0.4 上昇しました。また、基礎体温が 36 を正常だった 9 名も揃って食後 1 時間の体温が 0.3~0.4 上昇しました。LF 摂取により食後の体温上昇が回復したのです。これは対照群には見られなかった変化でした(P<0.01 in paired t-test)。

図 2 に LF 腸溶錠を内服したボランティアのウエストと体重の変化を示しました。ちなみに、ボランティアは LF 腸溶錠の摂取期間に「運動療法」と「食事療法」の指示は受けていませんでした。皆さんが多忙な病院職員ですから、特殊なことをする余裕はなかったからです。体重は、5 名が変化なく、7 名の方に 3 kg 以内の体重減少が認められ、体重増加例はありませんでした (P<0.05 in paired t-test)。一方、腹囲(ウエスト)は 1 名がごく僅かに増加

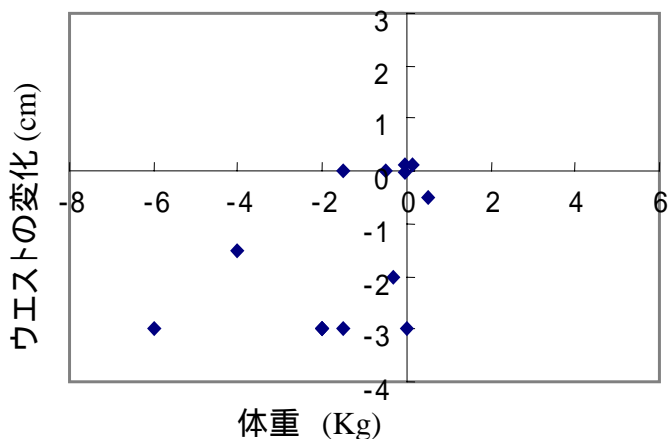


図 2 .ラクトフェリン内服による腹囲縮小と体重減少

(0.4 cm) し、4 名が持ち合い、残りの 7 名は縮小しました(P<0.05 in paired t-test)。この試験期間中に LF 腸溶錠摂取によると思われる副作用はいっさいありませんでした。

体温及び体重と腹囲に及ぼす影響を簡略化すると図 3 になります。図に示すように肥満者は、基礎体温が低く食後の体温上昇が少ないのが特徴です。標準体重の健常者は、肥満者と比べて基礎体温が若干高く、食後の体温上昇が大きい特徴があります。両者が同一の食事を摂取しても、肥満者は標準体重の健常者と比べ斜線で示した発熱のためのエネルギーが消費されず脂肪として蓄積されるため「肥満が肥満を呼ぶ」悪循環に陥るのです。

に、ボランティアは LF 腸溶錠の摂取期間に「運動療法」と「食事療法」の指示は受けていませんでした。皆さんが多忙な病院職員ですから、特殊なことをする余裕はなかったからです。体重は、5 名が変化なく、7 名の方に 3 kg 以内の体重減少が認められ、体重増加例はありませんでした (P<0.05 in paired t-test)。一方、腹囲(ウエスト)は 1 名がごく僅かに増加

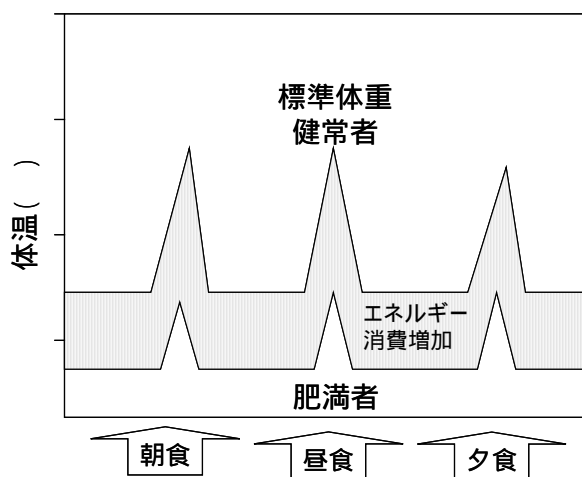


図 3 . 標準体重健常者と肥満者における体温変化曲線

ところで、LFのように母乳に含まれる蛋白質が、なぜ体温を正常化する作用を示すのでしょうか？それは前号で触れた幼少時に飽食すると多発するミトコンドリアの退行性変性と関係がありそうです。ミトコンドリアは好氣的 ATP 産生の場合ですが、消費する酸素のうち 0.4 ~ 4%が酸化的リン酸化に共役せず活性酸素になると言われています。この活性酸素がミトコンドリアに傷害を与え、細胞の機能低下やアポトーシスによる細胞数の減少を招き、老化を引き起こすと考えられています。以前は好氣的なエネルギー産生の場合と考えられていたミトコンドリアが、実に多彩な面を持つオルガネラであり、また近年それぞれについての研究が目覚ましい展開を遂げました。ミトコンドリアを巡ってはタンパク質による分子認識、エネルギー共役、膜のダイナミクス、シグナル伝達、ストレス

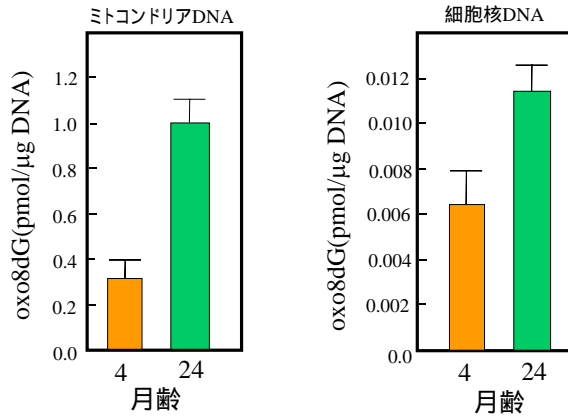


図4. 加齢によるDNAの8-OH deoxyguanosine 量の変化

Ames BN et al.: Proc Natl Acad Sci USA 90: 7915-7922, 1993 (2)

応答、アポトーシス、さらに病気との関連などきわめて興味深く、複雑な生物化学反応の課題が数多く含まれています。LFが最初に作用する場がミトコンドリアであることは、その多機能の説明を可能にしました。これまでに我々が得てきたデータからLFは体内に取り込まれると、危険な酸素ラジカルである「ヒドロキシルラジカル」の発生を抑制すると推定できます。幼少時の飽食による酸化ストレスが、ミトコンドリアDNA (mtDNA)の変異を増加させることは、図4のラットのデータからも明らかです。左側の図からわかるように、ラットから抽出したmtDNAを用いグアノシンの8位が水酸化された8-OH dG量を測定すると、4ヶ月齢と比較して24ヶ月齢では3倍に増えています。ミトコンドリアが飽食して酷使されるので、時間の経過とともにmtDNAの酸化が急速に進行するのです。右の図で示した核DNAの8-OH dG量は、mtDNAと比べて約1/50であり、24ヶ月を経過しても2倍弱しか増えていません。ミトコンドリアにおける8-OH dGの増加は、ヒドロキシルラジカルによる酸化が生体膜を構成する多価不飽和脂肪酸、t-RNA及び蛋白質にも起こっていることを示

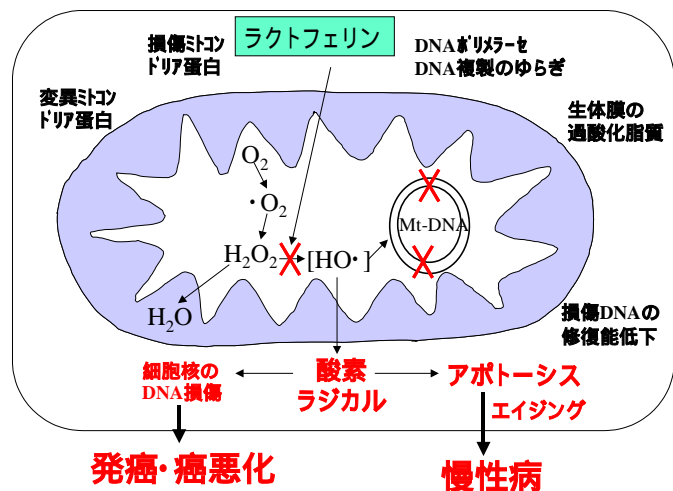


図5. ヒドロキシルラジカルによるミトコンドリアの傷害蓄積(3)

唆しています。

この酸化ストレス抑制が、ミトコンドリアの機能を正常化するとすれば、ヒドロキシルラジカルによるミトコンドリア諸成分の酸化(錆付き)は、不可逆的な変化ではなく、部分的には回復可能な変化のはずです。肥満して体温が低いヒトは、幼少時からの飽食により酷使されたミトコンドリアが、錆付いた状態なのではないでしょうか(図 5)。錆付けば、機能が不完全で熱の発生も抑制された状態になることは当然です。LF がミトコンドリアの錆を落とし、修復して熱の発生を健全な状態に戻しているのではないのでしょうか？我々は「老化が不可逆的な過程」であり、それを逆転させることは不可能だと思い込んでいました。このミニレビューでご紹介した事実は、限界はあるものの老化が可逆的なプロセスであることを教えているように思われます。

引用文献

- (1) Shimizu H. *Biometal*. 2004; **17**: 343-347.
- (2) Loeb LA, Wallace DC, Martin GM.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; **102**:18769-70.
- (3) Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1993; **90**:7915-22.