

## 6. ラクトフェリンと動脈硬化

### 6-1. ラクトフェリンによるマウスのエネルギー代謝調節

これまで説明したようにラクトフェリンの役割は、単に乳児に栄養を補給するだけではありません。母親が新生児に与える生体防御物質であり、その効果は単に病原微生物の感染防御に止まらず、病原性ウイルスからガンの防御にまで広がっています。さらに、脳・神経系に働いて疼痛を鎮め、母子のキヅナを強める、ストレスに抗して体温を維持する働きまで持っています。最終的には良質蛋白質として栄養源になるのですから、その役割は実に多面的です。

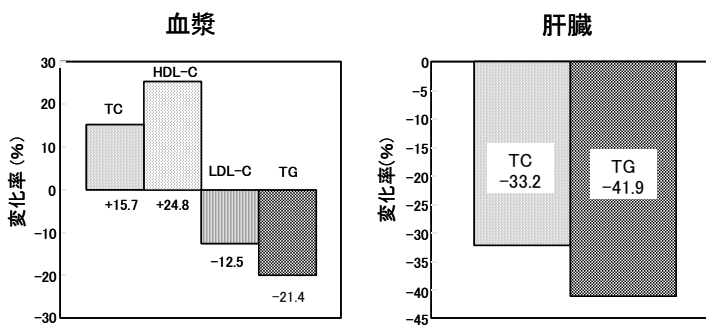


図1. ラクトフェリン投与によるマウスの血漿及び肝臓脂質の変化

ICR系マウス(♂, n=6)にラクトフェリンを1%混合した粉末標準飼料(日本クレアC E-2)を4週間摂取させ、血漿の総コレステロール、中性脂肪と肝臓の総コレステロール及び中性脂肪を測定した。図は対照と比べた変化率を示す。TC; total cholesterol, TG; triglyceride, HDL-C; HDL-cholesterol, LDL-C; LDL-cholesterol. 原田等、Brit. J. Nutrition 91: 533, 2004から引用

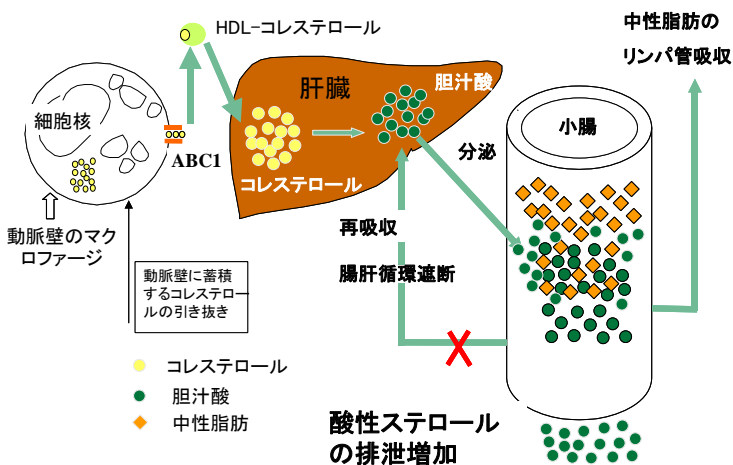


図2. ラクトフェリンによる血清コレステロール低下の作用機作

図1右に示す肝臓の脂質含量は、ラクトフェリン投与により対照群と比べ中性脂肪が41.9% (P<0.01)、総コレステロールが33.2% (P<0.01)減少しました。この変化に呼応するように、図1左に示す血漿HDLコレステロールが24.8%(P<0.01)増加し、血漿中性脂肪は21.4%減少しました

内因性オピオイドが体温調節に働いているとすれば、その作用を増幅するラクトフェリンも乳児の代謝に何らかの影響を及ぼしているはずですが、急速に発達する乳児の脳は、乳の乳糖だけではその発育に必要なエネルギーを賄いきれません。成人の脳重量は体重の2%にすぎませんが、全代謝エネルギーの20%を消費しています。脳はエネルギー浪費型組織なのです。脳成長が活発な乳児では、脳のエネルギー消費は60%にも達します。

脳がエネルギー源として利用できるのはブドウ糖だけです。乳児には脳を成長させるため、ブドウ糖を脳に優先的に供給する仕組みが備わっているはずですが、そこで、幼若マウス(5週令)にラクトフェリンを4週間摂取させ、脂質代謝へ及ぼす影響を調べました(図1)。その結果、ラクトフェリン群も対照群とほぼ同等の体重増加がありました。

図1右に示す肝臓の脂質含量は、ラクトフェリン投与により対照群と比べ中性脂肪が41.9% (P<0.01)、総コレステ

( $P < 0.05$ )。

体表面積/体重比が大きいマウスは、単位容積あたりの熱産生が大型哺乳類の10倍以上に達します。熱の放散による体温低下は代謝の恒常性を損ない、最悪の場合には死に至るので、ブドウ糖と脂肪酸を燃料とするマウスのボイラーを常に焚きっぱなしです。両群の摂取エネルギー量は同じですから、ラクトフェリン群は蓄積脂肪が減った分だけエネルギー

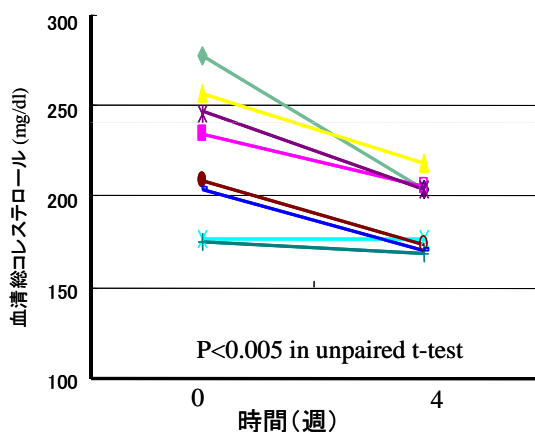


図 3. ラクトフェリン腸溶錠の血清コレステロール低下効果

8名の女性ボランティアがラクトフェリン50mg含有の腸溶錠を2錠ずつ食直後に内服。実験期間；4週間。P<0.005 in unpaired t-test

を他に振り向けたこととなります。振り向け先の一つとして、エネルギー消費増大による体温上昇があります。ラクトフェリン摂取により体温が僅かに上昇する可能性があるのです。ヒトでの試験でラクトフェリン内服群は、対照群と比べ起床時と食後一時間の体温が有意に高いからです。ラクトフェリンの脂質代謝に及ぼす影響について作用機作を推定してみました(図2)。マウスにラクトフェリンを摂取させると、肝の脂質含量が大きく低下します。ラクトフェリンはブドウ糖利用を節減するため、もっぱら脂肪酸を燃焼させているようです。一方、強塩基性蛋白であるラクトフェリンは、胆汁酸とキレートをつくります。キレートは回腸部における再吸収を免れ便に排泄されますから、胆汁酸の損失が増加します。損失は肝臓におけるコレステロールから胆汁酸への変換が増加させて補うことができますが、損失が日々重なると、原料のコレステロールは肝臓で生合成されるだけでは賅いきれなくなります。そこで、末梢組織に貯蔵されていたコレステロールを高比重リポ蛋白(HDL)に取り込んで肝臓に逆輸送死、不足分を補うようになります。ラクトフェリン群の血漿HDL-コレステロールが有意に増加するのは、肝臓におけるコレステロール消費が合成を上回ったためです。つまり、ラクトフェリンは、コレステロールの排泄を促進するのです。



Scientific American, 2002年5月号から引用

図 4. 粥腫の血管内血管破綻による血栓形成

## 6-2. ラクトフェリンはヒトの血清総コレステロールを低下させる

図3はボランティアにラクトフェリン腸溶錠を4週間投与した際における血清総コレステロールの変動を示します。血清総コレステロールのレベルが200 mg/dlを越えた6人では4週後には低下しました ( $P < 0.005$ )。つまり、ラクトフェリンは血清コレステロールが正常域の場合には低下させないが、高値の場合には有意に低下させます。余談ですが、白人

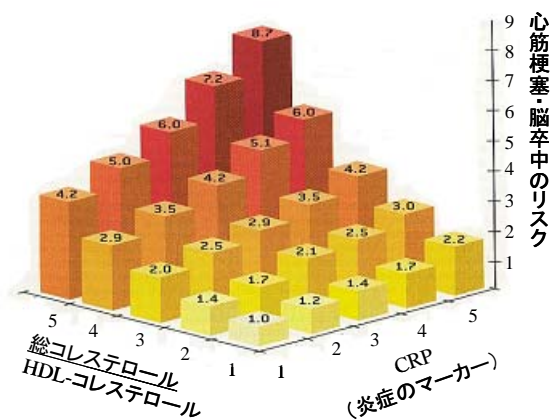


図5. 危険因子の重複による血管障害の相乗的なリスク増大  
(Scientific American, 2002年、5月号から引用)

内血管が炎症のために破綻・出血し、血液が凝固した血栓が動脈を閉塞するために起こる”と修正されたのです。図5に血管障害の危険因子である高コレステロール血症をX軸、慢性炎症の指標であるCRPをY軸、心筋梗塞・脳卒中などの血管障害が発症するリスクをZ軸にとり、三者の相関を示したのが図5です。正常値のリスクを1として、危険因子が単独の場合、血管障害のリスクは最高の高コレステロール血症で4.2倍、CRPが最高の場合でも2.2倍に高まるだけです。しかし、両者が重複すると危険率は8.7倍に急上昇します。もともと欧米では冠動脈硬化による虚血性心疾患の治療・予防にアスピリンに代表される血小板凝集阻害剤が用いられてきました。図5は米国における疫学調査がもとにしているもので、脳卒中のリスクも高コレステロール血症、慢性炎症と相関しています。昔の日本のように低蛋白食、食塩の多量摂取が脳卒中を多発させていた頃は、高血圧が脳卒中の最大の危険因子でした。

人のコレステロールに対する恐怖心は、われわれの想像を絶しています。北欧人の約七割が冠動脈硬化による心臓病で死亡するのですから、彼らの子孫であるアメリカ人がコレステロールを怖がるのも無理ありません。そのためスタチン系と言われる血清コレステロール低下剤は、予防薬でありながら米国だけで年間売上が二兆円を超えるクスリの王様です。20年ほど前まで動脈硬化は“コレステロール蓄積により動脈壁に生じた粥腫(アテローマ)が盛り上がり動脈を閉塞するために起こる”と考えられていました。ところが最近になって図4のように“粥腫の血管

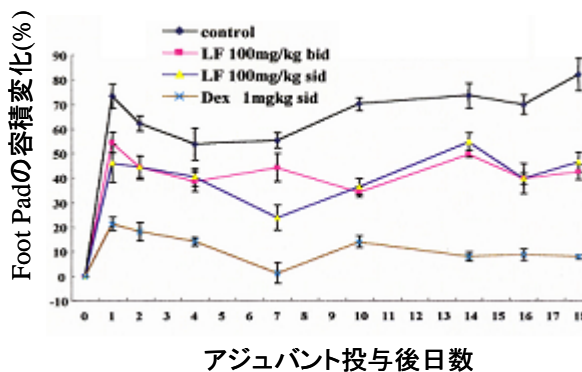


図6. ラクトフェリンによる関節炎の抑制

体重約250gのウイスター・イマミチ系ラットの右foot padにアジュバントを注射し、翌日からラクトフェリンを経口投与した。対照薬剤デキサメサゾン(DEX)は皮下注射した。Foot padの腫脹は容積を測定して示した。  
J. Vet. Med. Sci. 66: 149, 2004から引用

高血圧により誘発された脳卒中も、血圧上昇による脳血管内皮の **tight junction** 破綻、それに伴う血漿成分の動脈壁しみ込みにより誘発される炎症が引き金になっているので、脳卒中発症に血管炎症が関与していることも確実です。

### 6-3. ラクトフェリンによる慢性炎症の改善

ラクトフェリンによる血清コレステロール低下はどのような意味を持っているのでしょうか。図6に関節リウマチの病態モデルであるアジュバント関節炎に対するラクトフェリンの抗炎症作用を示します。アジュバントをラットの **foot pad** に注射すると、足の関節が腫れ上がり典型的な慢性炎症が起こります。しかし、特効薬であるデキサメサゾン

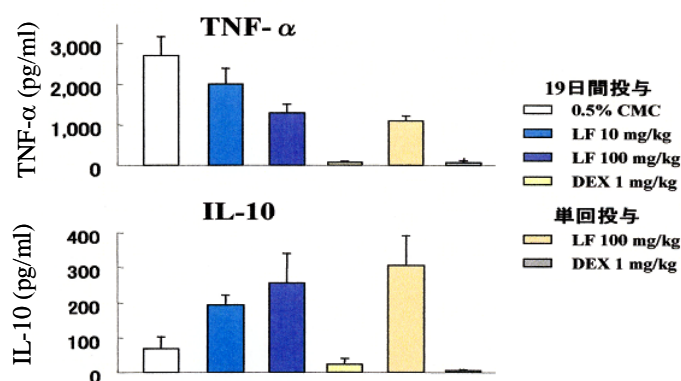


図7. ラクトフェリンによる **TNF-α**の産生抑制とインターロイキン 10の産生亢進  
J. Vet. Med. Sci. 66: 149, 2004 から引用

と、足の炎症は軽度に抑制されます。ラクトフェリンを経口投与しても関節の腫脹は有意に抑制されますが、その効果はデキサメサゾンには及びません。しかし、デキサメサゾンは強力な免疫抑制剤なので長期投与は困難です。また、関節炎ラットにグラム陰性菌のリポ多糖を投与し、炎症性サイトカインの代表として **TNF-α**、抗炎症性サイトカインとして **IL-10** を選び、両者の血中濃度をしらべ

ました。図7に示すように強力な免疫抑制剤であるデキサメサゾンは、両サイトカインの血中への出現を完全に抑制しました。ラクトフェリンは用量依存性に **TNF-α**を抑制、**IL-10**を増加させ、その効果は単回の経口投与でも認められました。つまり、ラクトフェリンは消炎性に働くのです。スタチンは白人の心臓病に対する恐怖心を緩和することに成功しました。しかも、メカニズムは不明ですが動脈炎症を軽減するという論文まであらわれ、血清コレステロール低下だけでなく慢性炎症も抑制すると主張しています。さらに、血清中性脂肪まで同時に低下させる新型スタチンも出現しました。数千から数万人が参加する大規模な二重盲検試験の結果が報告されており、大規模な臨床試験は現在も進行中です。それらの結果を見ると、その効果は心筋梗塞死を 1/3~半分に減少させるほど劇的ではなく、せいぜい 30~40%程度減少させるにすぎません。しかも全死亡率の比較では、実薬群と偽薬群のあいだに差異がないのが普通です。つまり、心筋梗塞死を免れた参加者は、他の病気で亡くなっているのです。それではラクトフェリンはどうでしょうか？本章で説明したようにラクトフェリンは、血清総コレステロール低下作用、同 **HDL**-コレステロールの上昇作用、慢性炎症に対する抗炎症作用を示し、スタチンとは異なりコレステロールの排泄を促進するのが作用機作です。腸溶性ラクトフェリンが動脈硬化の救世主になる日が来るかもしれないのです。