

ラクトフェリンと自然免疫

牛乳から抽出したラクトフェリンが育児用調製粉乳に添加され、健康食品として出回ってから既に15年以上経過しています。ラクトフェリンに関しては膨大な論文の集積があり、隔年開催の国際シンポジウムが第七回を迎えることでもわかるとおり、研究者にとって魅力あるテーマの一つであることも確かです。それを裏付けるように、素晴らしい動物実験の成績も数多く発表されています。一方、動物実験の成績がヒトの臨床治験に外捜できないことが問題でした。この号では第一に基礎研究の成果を社会に還元するにはどうしたらよいか、第二に基礎研究の成果が臨床試験で再現された場合にどのようなことが起こるかを考えてみます。幸いなことに思わぬところから援軍があらわれました。イタリー・パドバ大学の研究者達は、*Helicobacter pylori* を胃から除菌する二重盲検臨床試験で、従来の三剤併用療法にラクトフェリンを付加するとほぼ100%除菌できることを発見したのです。

表1. 標準治療法に付加されたラクトフェリンの除菌率に及ぼす影響

薬剤	投与期間	除菌率 (%)	統計上の有意差
3剤+ラクトフェリン	7日間	95.9	-
3剤	7日間	72.5	<0.005
3剤	10日間	75.0	<0.005

Dig Liver Disease. 2003. Oct; 35(10): 706-10 から抜粋。150名の *H. pylori* 感染者が参加した二重盲検臨床試験。(PPI, ラベプラゾール)、(抗生物質、クラリスロマイシン)、(駆虫剤、ティンダゾール) 3剤併用。(ラクトフェリン、牛乳由来)。投与8週後に ¹³C-urea breath test ないし糞便中の *H. pylori* 抗原テストで除菌を判定

この治験は腸溶性のラクトフェリンは使っていませんが、胃酸産生を強力に阻止するプロトンポンプ阻害剤が治験薬に含まれています。患者の胃 pH は高くペプシンは作用しないので、内服したラクトフェリンは胃で分解されません。*Helicobacter pylori* は典型的な弱毒性の病原菌で、βラクタム、テトラサイクリン、マクロライドなどの抗生物質に高い感受性を示しますが、いったん感染すると、これらの抗生物質を大量に長期間内服しても除菌することはできません。感染すると、一部のヒトに消化性潰瘍を発症させるのに加え、疫学研究は胃ガン、心臓の動脈硬化等の慢性病との相関を指摘しています。このような弱毒の病原菌あるいは病原性ウイルス（これ以降は弱毒病原体とといいます）は、未発見のものを含め多数あるであろうと予測されます。人体に寄生している弱毒病原体を免疫的に排除するか、あるいは、それらの増殖に由来する炎症を免疫的に抑え込むことができれば、高齢社会の健康にどのような影響があるのでしょうか？

なぜ微生物およびウイルス等の弱毒病原体が問題かを考えてみましょう。見逃せないのは弱毒病原体（日和見病原体）が老化および癌を始めとする各種の慢性病と無関係ではな

いことです。1960年代、無菌操作の技術が発展して無菌動物が作りだされ、完全な無菌条件で無菌動物を飼育継代できるようになりました。とりわけ、狭い場所に多数を飼育できるマウスを使い、無菌条件の寿命に与える影響が研究されました。

無菌マウスとそれが得られた SPF マウスとの寿命を比較すると、無菌マウスは SPF の少なくとも 1.3 倍長寿であり、加齢による老衰もなく一斉に揃って死ぬことがわかりました (図 1)。SPF は specific pathogen free の略で、急性で激しい感染症を起こす潜伏病原体は除去されていますが、腸内細菌を始め弱毒の病原体は寄生しています。無菌マウスの死因は腸死でした。腸死とは小腸吸収上皮細胞の幹細胞が死滅するので、栄養物を吸収できず餓死するという意味です。小腸の吸収上皮細胞は寿命がもっとも短い細胞の一つで、24 時間で絨毛から腸管腔に脱落死滅します。その幹細胞はもっとも頻りに分裂を繰り返し酷使されるので、身体を構成する 200 種あまりの細胞のなかで一番早く寿命が尽きるのです。SPF は無菌と比べ老化が促進され、癌を始めとする腎障害、肺炎等の慢性病を比較的早い時期に発症し、だらだらと死んで行きます。使われた無菌マウスと SPF マウスは、一卵性双生児と同様に完全に同じ遺伝子をもっています。また、双方とも温度 22°C、湿度 50%、無菌空気を送り込む清浄な環境で、食物繊維を含む完全栄養飼料を与えられ、飼育環境は理想的です。

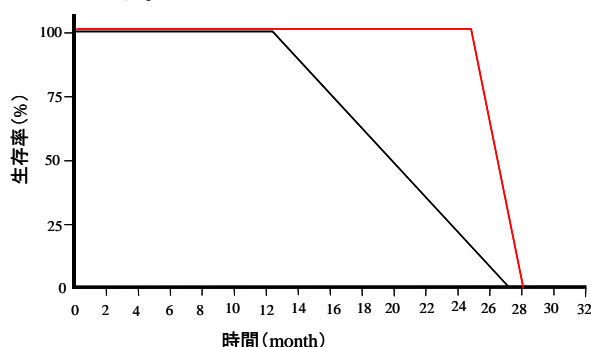


図 1. 無菌マウスと SPF の寿命比較

両者がおかれている条件は同じですから、SPF マウスの老化促進と慢性病による早期死亡は、明らかに寄生している弱毒病原体と関係があります。弱毒の病原体は、強毒の病原体のように激しい感染症を起こしませんが、身体の処々々に定着し増殖する過程で炎症をひきおこします。限局されているので直ちに命取りになることはありませんが、炎症が繰り返されると、臓器・組織に癌を始めとする慢性病を発症させるのではないのでしょうか。SPF が無菌マウスと比べ有意に短命で、無菌マウスにはない癌及びその他の慢性病に罹るのは、弱毒病原体による炎症が原因と考えられます。

人間は無菌マウスと違うという反論は当然です。しかし、われわれの身体には 100 種以上で 150 兆個に達する腸内微生物を始め、皮膚、気道等のいろいろな臓器に多種多様な微生物・ウイルスが寄生しています。そうだとすれば、弱毒病原体が身体に侵入するのを防ぎ、既に体内にコロニーをつくっている場合には、増殖して炎症を起こさせないように抑え込むことが老化を防ぎ、慢性病発症のリスクを軽減するのではないのでしょうか。

細菌、真菌、原虫およびウイルスなどの弱毒病原体が体内に侵入するのを防御し、定着したコロニー内の病原体が暴れ出すのを抑え込むのは innate immunity の役割です。Innate immunity には幾つかの訳語がありますが、ここでは獲得免疫 (acquired immunity)

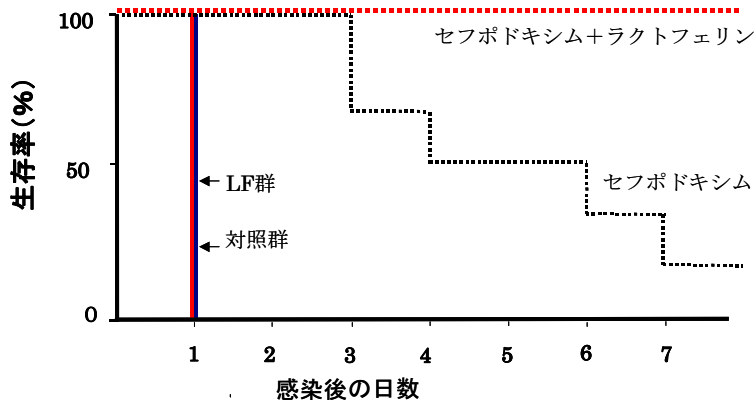
に並立する概念として自然免疫とっておきます。ラクトフェリンは、この自然免疫を賦活する数少ない物質の一つです。これまでのラクトフェリン研究が陥った陥穽の一つは、有効性が直接作用に由来すると考えたことにありました。昔からラクトフェリンは抗菌活性物質といわれてきたことが先入観になり、解釈を誤らせたのでしょう。実際にはラクトフェリンが生育を抑制する病原体でも、抗生物質あるいは抗ウイルス物質と比べると、抑制する濃度は数万倍から数百万倍です。しかも、ラクトフェリンの抗菌作用は静菌作用であり、大腸菌などは一定時間を経過すると何事もなかったように増殖してきます。実験動物の感染実験で認められるラクトフェリンの感染防御作用は、自然免疫から獲得免疫にいたるカスケードを賦活したためと考えるのが妥当です。

表2. ラクトフェリンの実験的感染症に対する感染防御効果

実験動物	病原体	感染経路	防御効果の内容
マウス	大腸菌群	腹腔内	β ラクタム抗生物質の効力を5~100倍増強
同上	大腸菌群	尿路	同上、病原菌の腎定着を阻止
同上	腸内細菌群	腸粘膜	5-FU投与によるBacterial translocationを阻害、敗血症死を阻止（抗菌剤を使用せず）
同上	肺炎桿菌	鼻腔	肺炎を予防（抗菌剤を使用せず）
同上、スナネズミ	Helicobacter	胃	胃における定着を阻害（抗菌剤を使用せず）
同上	I型ヘルペス	全身	感染死を予防（抗菌剤を使用せず）
同上	キャンディダ	腹腔内	感染死を予防（抗菌剤を使用せず）
ラット、家兎	大腸菌	子宮	流早産予防（抗菌剤を使用せず）

ラクトフェリンが感染防御効果を示す実験動物の感染実験は数多くあります（表2）。思い出すままにあげると、①肺炎桿菌のマウス腹腔内感染による敗血症死、②真菌の一種で典型的な日和見病原菌であるキャンディダ・アルビカンスのマウスにおける感染症、③ヘルペス・シンプレックス-I型感染によるマウスの感染死、④ヘリコバクター属細菌の胃内感染……マウスばかりでなくスナネズミでも同様の効果があることが報告されている……、大腸菌をマウスと家兎の子宮内感染等々、等があります。注目すべきは、抗菌剤を併用しなくても感染防御効果が認められることです。

図2はマウスの腹腔内に肺炎桿菌を感染させると起こる敗血症死に対するラクトフェリンの効果を説明します。肺炎桿菌を感染させると、対照群マウスは24時間以内に敗血症で死亡します。ラクトフェリンを与えても結果は同じです。一方、セファロスポリン系抗生物質のセフォポドキシムを与えると、マウスの生存期間は延長しますが、最終的には6匹のうち1匹しか助かりません。しかし、セフォポドキシムとラクトフェリンと一緒に経口投与すると、6匹すべてを救命することができました。



マウス：ICR系、雄、4週令、1群6頭、肺炎桿菌3k25株、抗生物質：セフポドキシム：5 mg/マウス、ラクtofフェリン：0.4 mg/マウス

図2. ラクトフェリンとセフポドキシムの相乗的な感染防御効果

- ① 経口投与によるラクtofフェリンの最小有効量は純品換算で 2.0 mg/kg 以下
- ② 感染の 7~10 日前に投与しなければ無効の OK-432, ペプチドグリカン、クレステチンとは異なり、感染 1 日前~感染と同時に投与しないと効果がない
- ③ 静菌的なβラクタム、テトラサイクリン、マクロライドとは相乗効果があるが、キノロン、アミノ配糖体のような殺菌的な抗菌剤とは相乗効果がない

②はラクtofフェリンの作用機作がこれまでの免疫賦活剤とはまったく異なることを意味します。③はラクtofフェリンの防御効果が抗生物質により生殺しにされた病原菌が免疫的に排除される過程を促進する点にあることを示唆しています。

さらに、ラクtofフェリンは抗菌剤を併用しなくても、肺炎桿菌の経鼻感染、bacterial translocation、ラット、家兎の早流産予防の成績から明らかなように病原体に対する感染防御効果を示します。表2はエンド・ポイントが明確になるよう致死的な実験系が選択されていますが、実は誰にでも起こりうる日和見病原体の感染症です。つまり、ラクtofフェリンは少量を経口摂取しただけで、弱毒病原体の増殖・炎症を抑え込むことが期待できます。しかも、防御効果は病原体に対し非特異的で、細菌、真菌からウイルスまでをカバーしています。実験で使われた弱毒病原体は、最終的には獲得免疫により破壊され、治癒するのですが、弱毒病原体を認識し、病原体の情報を獲得免疫系に伝達するのは自然免疫の役割です。つまり、ラクtofフェリンは自然免疫の始動を強化し、自然免疫で認識した情報を獲得免疫系に伝達する経路を増幅しているのではないのでしょうか。読者はこのことが老化と慢性病の予防・治療に大きな意義を持っていることをお気づきでしょう。かりに健康で働ける期間が 70 歳から 90 歳に延長されれば、国としての活力を再び取り戻すことになるかもしれません。

以上