

## 自然免疫とラクトフェリン

腸溶性ラクトフェリン研究会

常任理事 安藤邦雄

若い頃の筆者は新規抗生物質のハンターでした。ハンティングは、土壌、植物、動物、その他の天然素材から微生物を単離することから始まります。なかでも土壌はもっとも豊かな微生物資源で、今日でも微生物の宝庫なのです。土壌を培養すると実に多種多様な微生物が分離できますから、「土壌に生息するあらゆる微生物を拾い上げているのだ」と自惚れていました。ところが、そうではなかったのです。土壌から単離され培養可能な微生物 DNA と土壌から抽出した微生物 DNA を比べると、我々が培養して性質をしらべることが

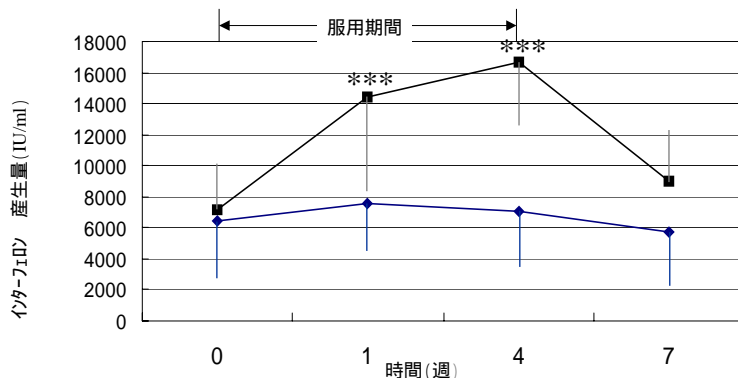


図 1. 10 名の健常人男性によるクロスオーバー二重盲検試験

曲線：平均値 + or - 標準偏差、n=10 \*\*\*P<0.001 in paired t-test. 10 名のボランティアがラクトフェリン:319 mg/day を一日に 3 回に分けて 4 週間服用。曲線上：リポソーム化ラクトフェリン錠剤、曲線下：ラクトフェリン素錠。服用直前、1 および 3 週間後、服用終了 3 週間後に採血して、IFN $\gamma$  産生能を測定。リポソーム化ラクトフェリンは腸溶剤化されている。リポソームは胃内では安定、小腸に流入し胆汁酸と接触すると崩壊しラクトフェリンが放出される。したがって、完璧な腸溶剤である。図から明らかなように ec-LF は有意に IFN $\gamma$  産生能を増大させるが、LF 素錠は IFN $\alpha$  を増大させない。

できる微生物は高々 1% で、残りの 99% は今日でも生きてまま分離することができないのです。同じようなことが人体に寄生している微生物についても言えます。皮膚から微生物 DNA を抽出してみると、試験管内に培養できない微生物が多数見つかりました。つまり、我々の身体に寄生、ないし、共生している未知の微生物とウイルスは、相当な数に上ると見てよいでしょう。ライフサイエンスは大きく進展したと言いながらも、未だ

わからないことの方が圧倒的に多いのです。これらの共生微生物と共生ウイルスは、免疫能が健全である限り悪さはしません。しかし、高齢、外科手術後、ガン、抗がん剤治療のように自然免疫能が低下すると、とたんに暴れだします。自然免疫を正常に維持するのはとても大切です。

一方、獲得免疫を持たずに産まれる新生児は、免疫的に成熟するまでに長い時間がかかります。乳幼児は、病原性の微生物およびウイルスの感染に対し高感受性のはずです。しかし、乳幼児の感染症は成人と比べても、それほど多いとは云えません。そこで、母親から子供へと命をリレーしてきた母乳は、愛児を感染症から守る自然免疫の強化因子を含んでいると考えられてきました。それを見事に証明したのが図 1 のラクトフェリンによる白血球のインターフェロン $\gamma$  産生能の亢進です(1)。

この臨床試験は、10 人の健常人男性ボランティアが参加するクロスオーバー二重盲検方式で行われました。個々のボランティアは 1 日に 319 mg のラクトフェリンを含む錠剤

を4週間内服しました。内服した錠剤は、LFを含む素錠とリポソーム化したLFを含む腸溶錠の2種類です。二つの製剤を交換する際、先行する錠剤の影響を消し去るための休薬期間は3週間でした。リポソームは胃の消化酵素では破壊されず、小腸に流入して始めて外皮が消化され包み込まれたLFを放出します。つまり、リポソームは完全な腸溶製剤なのです。10例の平均値から明らかなように、リポソーム化LFは白血球のインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )産生能を2~3倍上昇させましたが、素錠はIFN- $\gamma$ 産生能を有意に上昇させませんでした。

表. ラクトフェリンの抗ウイルス活性

| ウイルス            | 掲載誌  | 抗ウイルス活性  |
|-----------------|--|--|
| (1) パピローマ       | Antiviral Res. 2007; 75: 258-65. <i>ibid.</i> 2004; 64:63-8. | LFは宿主細胞へのウイルス結合と侵入を阻害する  |
| (2) VSV         | J Leukoc Biol. 2007; 80:                                     | 細胞培養レベルでLFはインターフェロン $\gamma$ 産生を通じてVSVの増殖を阻害   |
| (3) インフルエンザA    | J Med Microbiol. 2005; 54:717-23.                            | マウスの感染実験で経口投与したLFがインフルエンザの症状を抑制  |
| (4) HSV-1       | Biosci Biotechnol Biochem. 2004; 68: 537-44.                 | マウスのHSV-1感染実験でLFの経口投与は体重減少を防止し、サイトカイン反応性を増大させる   |
| (5) HSV-2       | Antiviral Res. 2003; 58: 209-15.                             | LFは培養細胞に感染させたHSV-2の増殖を抑制。この効果はアシクロビールの存在で相乗的に高まる   |
| (6) サイトメガロウイルス  | Antiviral Res. 2004; 63: 197-208.                            | ラットの感染実験でLFを静脈注射すると、1週間後のウイルス・ titreは1/10以下に減少   |
| (7) Adeno-      | Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47:2688-91.               | LFは培養細胞に感染したアデノウイルスの増殖を抑制する  |
| (8) Hepatitis B | Hepatol Res. 2002;24(3):228.                                 | LFはヒト肝細胞の培養系に感染させた肝炎B型ウイルス増殖を抑制する  |
| (9) HIV-1       | Int J Antimicrob Agents. 2007; 29: 353-5.                    | 母親からHIVを垂直感染した乳児にLFを経口投与、自然免疫への影響をしらべた。食欲 P<0.01、Toll-like 受容体発現 P=0.01、IL-12/IL-10 比率 P<0.001 で非投与児と比べて改善された。 |

最近、ウイルス感染に対するLFの作用を研究した論文が増えてきました(表)。ウイルス、病原菌などの異物がわれわれの体内に侵入して増殖を始めると、局所の繊維芽細胞は異物を検知してインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )を産生します。白血球は、IFN- $\gamma$ が産生される場所に駆けつけIFN- $\gamma$ を放出し、局所で産生されるIFN- $\gamma$ と共同して異物の更なる増殖を防ぎます。それと同時にNK細胞を活性化して異物の排除につとめます。つまり、LFは間接

的ですが、自然免疫を強化する防壁なのです。細胞培養のレベルで作用機作は不明確ですが、LF が IFN- $\gamma$  / 産生を増強させることがわかってきたのです。だからといって、単に LF を内服しただけでは自然免疫は賦活化されません。自然免疫が賦活されるのは、LF が分子として完全な形を保ったまま小腸に流入した場合に限られているのです。母乳保育の乳児では、LF による自然免疫の賦活は常に起こっていると考えてよいでしょう。しかし、離乳すると胃は強酸性になり、ペプシンにより LF は急速に分解されるようになります。LF に効能・効果を発揮させるためには、腸溶製剤が必須であることは当然です。

病原ウイルスが増殖を始めると、感染局所で IFN- $\gamma$  / が産生され、ウイルス感染を報知するシグナルとなります。これらはウイルス感染に対抗して自然免疫応答を発動させる中心的なサイトカインです。しかし、IFN- $\gamma$  / は直接ウイルスを不活化しません。細胞に働きかけてウイルス抵抗性にして、ウイルスの増殖を抑制するのです。抗ウイルス状態になった細胞は、ウイルスの吸着侵入の段階を阻害しないが、それ以後のウイルス増殖を抑制します。IFN- $\gamma$  / は、種特異性がありますが、自らが産生する IFN- $\gamma$  / は、ウイルス特異性を示さず広範囲のウイルス感染に有効です。一方、ウイルス侵入のシグナルが出ると、免疫細胞のなかで真っ先に感染局所に駆けつけ、ウイルス感染細胞を排除する活動を開始するのが NK 細胞です。NK 細胞は、ウイルス感染細胞を感知して傷害し、ウイルス感染を局所にとどめ、全身に拡大するのを防ぎます。ウイルス感染に際して防御系の第一陣を活性化する LF は、ヘルペス、サイトメガロウイルスのように持続感染するウイルスばかりでなく、新型インフルエンザとかサーズ等の感染に対しても有効性が期待できるのではないのでしょうか。

IFN- $\gamma$  / の産生を増強する LF は、当然のことながら、細胞培養レベルでは種々のウイルス増殖を阻害します。それでは、ヒトのウイルス感染症ではどうでしょうか。表に示したように HIV-1 に垂直感染した未治療の幼児に LF を経口投与した臨床研究が報告されています。それによると、LF は非投与群と比べ、自然免疫を有意の亢進させます。筆者が知る限りでも、LF 腸溶製剤が明確な抗ウイルス活性を示した実例が数多くあります。LF が細胞培養でパピローマウイルスの増殖を阻害することが報告されています。パピローマウイルスが 100 種類以上に分類されるグループで、イボ、うおのめ、子宮頸がんを発症させますが、LF 腸溶製剤はこれらの病態に対し明らかに治療効果を示します。爪に食い込んだでいたため手術ができず、30 年も付き合ってきた大きなイボが、気がつかぬ間に消失した例、イボだらけだった頭皮がスムーズになり、櫛で梳かしても出血しなくなった例、うおのめが消失した例、病的に子宮頸がんと診断されたが、がんが消失した例等々、ポリオーマウイルスの感染例が完治した例が数多くあります。頑固な口内炎(HSV-1)、外陰部潰瘍(HSV-2)、帯状疱疹(HSV)等のヘルペスウイルス感染症に長年悩まされたが、LF 腸溶製剤内服により再発しなくなったケースもあります。つまり、動物実験での結果がヒトで再現されるのです。さらに興味深いのは、今年の春先に大流行した感染性が極めて強いノロウイルスのケースです。LF 腸溶製剤を内服した 60 歳前半の主婦は、三世代 7 人が同居し

ていました。一人が感染すると次々に激しい嘔吐、下痢に悩まされ、彼女は介護に忙殺されることになりました。高齢の母親、60歳代後半のご主人から、娘夫婦と二人の子供が次々に倒れたなかであって、LF腸溶製剤を内服していた当人はまったく感染しなかったのです。

最近になって、アシクロビル、ガンシクロビル等の抗ウイルス剤、HPV6,11,16,18型パピローマウイルスに対するワクチンが開発され、実用に供されるようになりました。しかし、抗ウイルス剤は毒性が強く、さらに発がん性も報告されています。また、ポリオーマウイルスに対するワクチンは予防的に作用するだけです。しかも、高価で、何度も医療機関に出かけて注射してもらう必要があります。それらに引き換え、LFはまったく副作用がなく、手軽に内服してウイルス感染症を治療・予防できる可能性を秘めています。それを実証するには、大規模な二重盲検試験が必要です。その影響の大きさからみて、LF腸溶製剤がウイルス感染症を治療・予防するために実用化される日が必ずやって来るでしょう。

#### 引用文献

Ishikado A. et al. BioFactors 2004; **21**: 69-72.