

歯周病ラクトフェリンフォーラムの開催にさいして

腸溶性ラクトフェリン研究会

常任理事 安藤邦雄

第1回「歯周病ラクトフェリンフォーラム」は、日本歯周病学会春季総会に引き続く4月27日、大宮のソニックシティにおいて開催された。ラクトフェリンが歯学界に本格デビューしたのは2006年の歯周病学会からだったので、歯学の世界では馴染みがない名前である。当初、20人も参集すれば大成功と考えていた。しかし、蓋をあけると会場は立ち見が出るほどの盛況で、おそらく3~4百人の歯科医が参加していただろう。長年、ラクトフェリンの研究開発に携わった者にとって、この日は記念すべき日になった。数年前、フォーラムに参集した歯学者の何人がラクトフェリンの名前を知っていたのだろうか。また、ラクトフェリンがオーラルケアの有力な手段になりうると認識していた歯学者が何人いたろうか？その名前はほとんど口の端にも上らなかったに違いない。今日ではラクトフェリンが歯周病治療をはじめ、オーラルケア分野で口腔のトラブルを改善する大きな潜在力があると急速に認識されるようになった。今回はそれが歯学の世界で潜在力を評価されるに至る経緯について紹介したい。当然のことながら、それまでには幾多の紆余曲折があった。

パイオニアは岩手県歯科医師会の佐藤保専務理事

ドイツ語に「Anfang ist schwer」と言う諺がある。何事にせよ絶対に安全ということはありません。万一の事故を考えると、最初に臨床治験を行うのは勇気がいるのである。ラクトフェリンのオーラルケア分野への応用を世界で最初にこころみたのは、現岩手県歯科医師会専務理事の佐藤保博士で、1994年のことであった。当時、“限外濾過”、“逆浸透”等の膜処理技術と工業的なカラムクロマトグラフィ技術が乳業界に普及し、牛乳からの工業的なラクトフェリン生産技術が確立しつつあった。近ごろ入手するラクトフェリンの純度は90%を越えているが、当時のラクトフェリンは牛乳に微量に含まれる強塩基性蛋白質の混合物で純度はせいぜい65%程度であった。東邦大（医）細菌学教室の宮崎等は、当時の標品が nutrient broth agar 上では殆どの病原菌に対し抗菌活性を示さないが、肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae* をマウスの腹腔内に感染させて惹起する敗血症モデルに対しβラクタム系抗生物質の抗菌活性をラクトフェリンが相乗的に増強することを明らかにした⁽¹⁾。彼等はラクトフェリンを経口投与してもβラクタム系抗生物質の吸収・体内分布・排泄・代謝には影響がないこと、好中球の病原菌貪食能が有意に増強されるので、ラクトフェリンの作用機作は宿主の感染防御能を強化するためではなかろうかと述べている。また、ラクトフェリンはマウスの膀胱に *Proteus morgani* を感染させ発症させる上行性尿路感染モデルでもβラクタム系抗生物質の抗菌活性を10~100倍増強し、マウスに肺炎桿菌を経鼻感染させる実験的肺炎でも単独投与で感染防御効果を示す⁽²⁾。つまり、ラクトフェリンは日和見病原菌に対する感染防御能を増強することにより実験的感染を抑制する作用を示すのである。表1に示すように歯周病の病原菌の一つで標準菌株の *Porphyromonas*.

gingivalis ATCC33236 に対し最高濃度の 50mg/ml でもまったく抗菌活性を示さない⁽³⁾。

表 1. ラクトフェリンの P. gingivalis ATCC 33236 に対する最少阻止濃度

ラクトフェリン							
濃度(mg/ml)	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6	0
生育	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

ラクトフェリン (50 mg/ml) 含有のヘミンとメナジオン添加 Brain Heart Infusion 培地を調製した。ラクトフェリンの希釈系列は最高濃度を培地で 2 倍希釈して作成した。菌を移植し、96 時間グローブボックスで培養したのち、菌の成長を観察した。

最初の臨床研究は、このような時代のおよび研究上の背景の下で行われた。佐藤は開業歯科医であったが、学究生活を送った経験があり夫人がラクトフェリン研究者の岩手大学獣医学科の佐藤れえ子教授なので、ラクトフェリンに関する情報を的確に把握できる立場にあった。彼は盛岡市内で開業する数名の歯科医を語らい、一緒に歯周炎患者を対象にラクトフェリン顆粒の臨床治験を実施したのである。

表 2. 歯周炎に対するラクトフェリンの改善効果

症例数	臨床症状		自覚症状	
	改善数	改善率 (%)	改善数	改善率 (%)
28	23	82.1	17	60.7

投与方法：ラクトフェリン (120 mg/袋) 含有顆粒を1日2回、水を口に含んでから内服し、顆粒を水に溶かしながら口腔内を30~60秒往復させた後、飲み込む方式で5~7日間投与

併用薬剤：なし

臨床結果に関するコメント：歯周炎は発症原因を除去することなしには、自然治癒は見られない。症状改善はラクトフェリンの効果である。

無なので、倫理的な制約なしに治験を実施できたのである。当時の純度がせいぜい 65% くらいであったが、不純物も牛乳由来の強塩基性蛋白質なので、安全性面での不安はなかった。治験はラクトフェリン 120mg を含有する顆粒を一日二回の 5~7 日間、口中に含んだ水で顆粒を溶かしながらウガイの要領で 30~60 秒間口中を往復させた後、飲み下してもらう方法を採用した。治験に際してはβラクタム抗生物質の全身投与およびテトラサイクリンの局所投与は併用しなかった。臨床的な評価は、ラクトフェリン治療前後における歯肉の炎症および浮腫の程度である。結果は表 2 に示すように、ラクトフェリンは歯周炎患者における炎症および浮腫などの臨床的な他覚症状を明らかに改善した。歯周炎は発症原因であるバイオフィルムを除去することなしに自然治癒しない。認められた改善効果は、ラクトフェリンに由来するものと思われる。さらに、予想の通り副作用は皆無だった。“局所の疼痛” “歯茎の腫れ” “浮腫による歯のぐらつき” などの自覚症状も、僅か 1 週間以内に過半数で改善されたことは注目に値する。

この臨床治験は小規模なオープントライアルである。ラクトフェリンの歯周病に対する

牛乳から抽出したラクトフェリンは、当時でも育児用調製粉乳に添加されて市販されているだけでなく、健康食品としても全国的に普及していた。つまり、ラクトフェリンは用法・用量に制限がない食品であり、これまでに事故は皆

効能・効果を医療の世界で認識させ、病苦に悩む患者を救済するためには、広汎な二重盲検試験が必須である。彼等は歯周病学会でその成果を発表し研究を継続するため同調者を募ったが、時期尚早だったためか研究を進展させることはできなかった。この治験は二重盲検試験でなかった不備はあるにせよ、彼等が観察した歯周病に対するラクトフェリンの改善効果は今日でも正確だった。歯周炎は免疫能が低下した際に起こる日和見感染症であるからには、この時点でも免疫賦活による治療のアプローチがなされてしかるべきだったのである。

歯科ラクトフェリン研究会の結成

2003年、腸溶性ラクトフェリン研究会は歯科の臨床家にお願ひし、歯科ラクトフェリン研究会を組織して腸溶性ラクトフェリン製剤とラクトフェリンの局所添付用錠について臨床評価をお願いすることになった。2004年頃の歯科ラクトフェリン研究会における主要メンバーは、表3に示すとおりであった(敬称略)。

表3. 歯科ラクトフェリン研究会主要メンバー

氏名	所属	氏名	所属
清水 友	代表、昭和大(歯)専任講師	原 好秋	心和会新八千代病院歯科部長
玉置 幸道	事務局、昭和大(歯)准教授	杉山和孝	杉山歯科医院(静岡市)
小川 博章	小川歯科医院(千葉県)	小川和男	愛恵歯科医院(千葉県)
末田 武	鹿児島大名誉教授	佐藤恩重	東京医科歯科大名誉教授
高柴 重幸	高柴歯科(川崎市)	北村政昭	北村歯科医院(神奈川県)

その成果は本誌に掲載順に第7回目「歯周病とラクトフェリン」、第9回目「口臭とラクトフェリン」、第19～20回「バイオフィルムとラクトフェリン」、第23回「ラクトフェリンとオーラルケア」、第25回「ラクトフェリンの口臭抑制効果」、第34回「ラクトフェリンによる口臭治療；腸溶製剤と非腸溶製剤の二重盲検試験」等など七つの記事にまとめられている。この研究会においてラクトフェリンのオーラルケア分野の有用性はほぼ確立したと言っても過言でない。

この研究会における限界は、臨床家の集まりだったことである。そのため“重箱の隅を楊枝で突く”アカデミックな研究は最初から期待していなかった。小児のむし歯が激減したので、歯科診療は歯周病をはじめとする成人性口腔疾患の治療予防に移行している。成人性の歯科疾患では糖尿病、高血圧症、膠原病など成人病を併発しているケースがあまりにも多いからである。現代の科学はあまりにも細分化され過ぎているので、ニーチェが“ツァラトストラかく語りき”で喝破しているように「ミミズの目玉」を研究する専門家ばかり増え、新しい治療法の開発にはものの役に立たないことが多い。歯科ラクトフェリン研究会は、アカデミアに属さないからとは言え、診療に20～30年のキャリアをつんだ臨床家の集まりである。治療の有効性評価を間違はずはない。この研究会からオーラルケアにおけるラクトフェリンの役割について幾つかの興味ある新知見が生まれたのである。新知

見が生まれたとあれば、“重箱の隅を楊枝で突く”ことが得意のアカデミア専門家の出番である。

ラクトフェリンは舌苔を正常化し口臭を減少させる

2004年秋、歯科ラクトフェリン研究会の清水友代表は、腸溶性ラクトフェリンの内服が分厚く舌面を覆う舌苔を正常化し、同時に口臭を改善することを発見した。以前にも、それを摂取した方々から「口の中がすべすべになる」、「舌がつるつるになる」等と表現は違うが本質的には同じ意味の意見が寄せられていた。このようなことをねずみの動物実験で発見することは不可能に近い。第一にねずみは口をきいてくれない。また、生後4～10週くらいの弱齢動物が舌苔を伸ばし口臭に悩むなどということは聞いたことがない。この発見は、まさにトランスレーショナルな医学研究の成果の一つになった。口臭研究の大家といわれる某教授に本件の研究をお願いしようと連絡したところ「既に数社から共同研究の申込がありお断り」というツレナイ返事であった。裏をかえすと、本家が頼みもしないのに幾つかの企業がラクトフェリンの舌苔正常化作用と口臭改善効果の再現性を認め、それを事業化しようとしていたのである。



図1. 糸状乳頭の顕微鏡写真
舌面に寄生する細菌がオレンジ色の球として存在する。

「舌は全身の健康状態を映す鏡である」と云われ、中国医学では舌診が重視されてきた。口臭と舌の関係は、日本歯科医師会のホームページを始めとし、口臭を扱う書籍では必ず解説されている。それでは舌苔とは何かと言うと、病態生理的な成因が今ひとつはっきりしない。一般的に云えば「胃が悪くなると舌苔が伸びる」という人が多いが、胃が悪くなるという実態が今ひとつはっきりしない。また、胃が悪くなると舌苔が伸長するのは、防衛反応の一つとする説があるが、これまた“因果関係”が不明確である。舌苔が付着しやすい誘因として、胃腸障害、糖尿病、腎疾患、血液疾患、喫煙、抗生物質連用、飲酒などが挙げられているが、これらと舌苔との関係も必ずしも明確なものではない。これらは糸状乳頭の過度の角質化を促す要因となるか、あるいはこのような背景因子のある人はあまりよく噛まずに食物を食べることが多いのかも知れない。しかし、この舌苔があまり長期間にわたって多量に付着していると、種々の細菌が増殖しやすく、舌の違和感、味覚異常、痛みなどを生ずることもある。

舌と口臭を結び付ける治療体系についての記載は、舌苔をかき取ること以外は皆無に近い。西洋医学では、舌の病変は局所的な治療が主体になる。しかし、このように姑息な手段は、口臭治療に即した理論や、治療体系ではない。口臭の七割は舌背に棲息する偏性嫌気性細菌による舌苔の分解に基づくとされている。含硫アミノ酸が豊富に含む舌苔は分解

されて揮発性硫黄化合物を生ずるのである。揮発性硫黄化合物の一つ硫化水素は猛毒である。また、腐敗したキャベツが放つ臭気のメチルメルカプタンも強い毒性を持っている。強い口臭を放っている人の口腔は、このような毒ガスに常時さらされているので、甚大な

健康被害を毎日受けているのだろう。若年で強い口臭を放っている人の顔色には一つの特徴がある。それは何となく精気がなく黄ばんで見えることである。



図 2 は厚い舌苔を持った 62 歳の女性が腸溶性ラクトフェリン製剤を内服した場合における舌苔の経時的な変化を示す。投与前には舌背中央部を厚く覆っていた舌苔が 1、2 及び 3 週と経過するにつれ薄くなってゆくのわかる。この間、被験者は舌苔をかきとるスクレーパーなどの指導は受けておらず、朝食抜きで早朝に来院して写真撮影した。

図 2. 腸溶性ラクトフェリン製剤を内服による舌苔の変化

62 歳女性、ラクトフェリン 100mg 含有の腸溶製剤を連日 3 個内服。内服前と内服 1、2 および 3 週間目に写真撮影

ラクトフェリンによりなぜこのような変化がおきるのかについてはこれからの研究に待ちたい。

上部消化管障害により舌の糸状乳頭が過形成を起し過度に角化して舌苔が長く伸長するという仮説があるが、実際はその逆らしい。なぜそのように推論したかを同じ上皮系の細胞である皮膚、爪、毛髪などを例に辿って説明してみよう。図 3 は皮膚の断面で左側が老人、右側が若者である。一見してわかるのは老人において①真皮の細胞数が著しく減少し、コラーゲンなどに置き換わっている、②角層を含む表皮も薄くなり、基底層の褶曲構造が消失していることである。

左側で起こった変化は不可逆的な加齢に伴うものではなく、ある程度に可逆的であることは化粧品塗布により皮膚の若返りが起こることからもわかる。

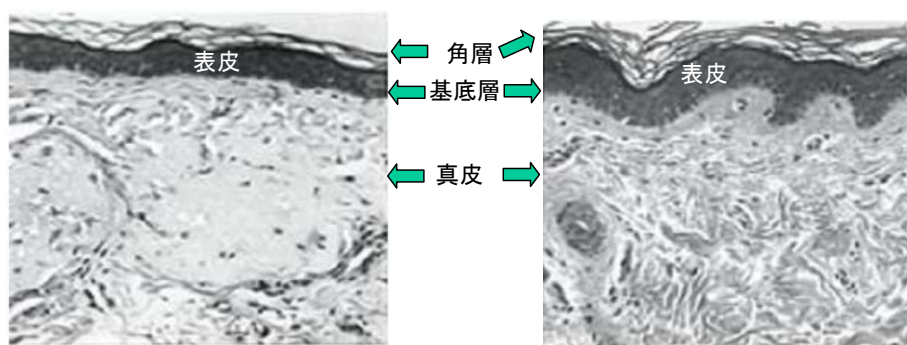


図 3. 老人(左)と若者(右)の皮膚

老人の真皮では細胞数が著しく減少している。さらに表皮でも基底層の褶曲構造の消失、角層を含む表皮が薄くなり、バリアー機能が脆弱化している。

ラクトフェリンにも「化粧ののりがよくなる」、「老人斑が薄くなる」

等の皮膚の若返り現象が認められており、それは基底層に存在する表皮細胞の幹細胞の分裂を促進していることを示唆する。皮膚の若返り現象と並び注目されるのは、皮膚における過度の角化を抑制する作用が見出されていることである。それは夏場にサンダルを履く女性を悩ます“かかとのひび割れ”、“肘、膝頭”を畳に擦り付ける武道家に起こる関節皮膚の角化である。皮膚に起こる過度の角化をラクトフェリンが抑制すると言えば、驚かれる読者も多いに違いない。一方、ラクトフェリン内服により爪、毛髪等の上皮系組織の成長が著しく促進される。さらに、内服でニキビに有効なので米国ではニキビを標的とする健康食品として流行している。つまり、ラクトフェリンの生理作用はレチノイン酸に類似するが、レチノイン酸と違って催奇性もなければ、角化層を剥離して皮膚を赤剥けさせる



図 4. 夏場に女性を悩ませるかかとのひび割れ
応用がこころみられるであろう。

作用もない。舌の糸状乳頭も上皮細胞に属するので皮膚、爪及び毛髪などと並んでラクトフェリンの作用を受ける組織である。これらの組織では、ラクトフェリンが幹細胞の新陳代謝と細胞分裂を促進していることが示唆されるのである。

これまで述べてきたようにラクトフェリンは発見されてから 60 年後の 1990 年代に量産技術が整ったおかげで医療分野での応用が進み始めた。これまで伸長した舌苔を物理的な手段によらずに正常化できる方法があるとは誰も想像もできなかったはずである。ラクトフェリンは多機能蛋白質であり、これからもいろいろな分野への

引用文献

- (1) 宮崎修一等、Chemotherapy、39 : 829-835,1991
- (2) 当研究会データ
- (3) 同上