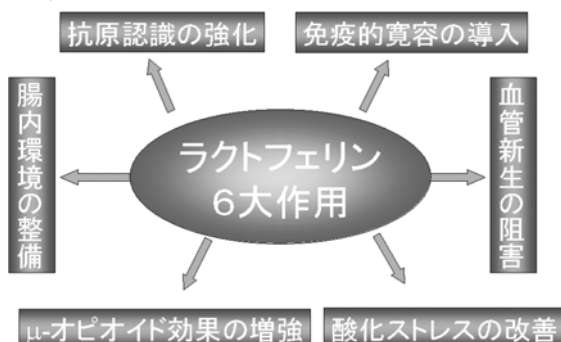


ラクトフェリンとインフルエンザ

安藤 邦雄

ラクトフェリン (LF) は母親が新生児に与える生体防御物質の一つであり、自然免疫 (innate immunity) の賦活因子である。自然免疫は感染症を水際でくい止め、さらに選択性と効率が高い獲得免疫へ橋渡しして異物を排除する役割を担っている。ヒトの新生児は、胎盤経由で母親から抗体を受け取るが、獲得免疫は未成熟のまま産まれてくる。獲得免疫が成熟するまでのあいだ、母乳の LF は自然免疫強化因子の一つとして乳児を感染から護っているのである。LF の役割はそれに止まらない。オピオイドの効果を増強することにより、乳児の脳をストレスから護り成長を促している(1)。このような観点からすれば、成人に投与した LF が図 1 に示すように、多彩な生理活性を持つのは当然であり、新生児をウイルス感染症から守るはたらきを持っているとしても何ら不思議ではない。



昨今、A 型のトリ・インフルエンザ、H5N1 がニワトリに感染し養鶏業に打撃を与えている。飼育中のニワトリに大規模なインフルエンザ感染症を起こした養鶏業者が、自殺に追い込まれた悲惨な出来事も記憶に新しい。そればかりでなく、東南アジアと中国で家禽の A 型インフルエンザに感染したヒトが高率で死亡したことが報道されパニックにな

っている。家禽の H5N1 型が変異してヒトからヒトへ感染するようになると、1918 年に大流行し数千万人の死者を出したスペイン風邪のように爆発的に流行する懸念が高まっている。なぜ鳥類のインフルエンザウイルスが問題視されるようになったのだろうか。それは次の表 1 & 2 をみれば明らかである。

表 1. A 型インフルエンザ・ウイルスの赤血球凝集素の分布

H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H12
トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ
ヒト	ヒト	ヒト				ウマ						
ブタ	ブタ	ウマ										

表 2. A 型インフルエンザ・ウイルスのノイラミニダーゼの分布

N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9
トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ	トリ
ヒト	ヒト					ウマ	ウマ	
ブタ	ブタ							

つまり、あらゆるタイプの A 型インフルエンザ・ウイルスを保有する水禽類は、ウイルスの最初の宿主であり、水禽類から他の鳥類と哺乳動物に感染するようになったと考えられるからである。研究の進展につれ、インフルエンザ・ウイルスの変異しやすい性質が明

らかになり、不連続変異が生じたときに大流行することがわかってきた。

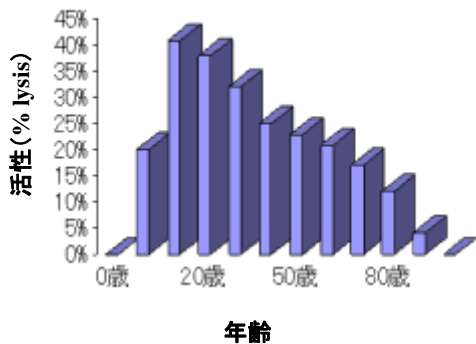


図2. NK活性の加齢による低下

流行が始まったら、免疫能が低下している高齢者はひとたまりもない(図2参照)。常在する日和見病原菌との相互作用により、インフルエンザ感染が重篤な症状を引き起こし、防御力の低下した高齢者に致命的な結果をもたらすからである。最悪の事態に備え、各国はインフルエンザ予防薬の備蓄に乗り出した。現状ではリン酸オセルタミビル(タミフル)あるいはアマンタジン、リマンタジンを予防的に服用するしか防ぎようがないと考えられているからである。リン酸オセルタミビルは体内で活性化されるプロドラッグで、その活性体はヒトA型、及び、B型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し、新しく形成されたインフルエンザウイルスが感染細胞から遊離することを阻害する。特異な籠型化合物であるアマンタジンとリマンタジンは古い抗インフルエンザ剤で、A型インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。感染初期に使用すると、発熱の期間が1~2日短縮され、治癒が早まる効果がある。小規模で局所的な流行を起こすBおよびC型インフルエンザウイルスには無効だが、大規模に流行するのはA型インフルエンザなので欠点とはならない。

インフルエンザウイルスが感染しても、潜伏期が数日あり、その間は何の症状もない。ウイルスが感染部位で無数に増殖して、初めて症状が現れる。感染が成立するかどうか、それが発病にまで進むかどうかは、潜伏期間に起こる複雑なプロセスで決まるのである。端的に言えば、潜伏期に起こっているのは、免疫系とウイルスとの壮絶な闘いである。免疫系の第一陣(自然免疫)が突破されると、症状が現れてくると言ってもよい。

冒頭に述べたようにLFは免疫系第一陣の賦活因子であり、経口投与すると種々の防御因子産生を誘発・増強する作用があらわれる。図3に示すようにウイルスが感染すると、感染局所でインターフェロン- α/β が産生され、ウイルス感染を報知するシグナルとなる。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ある。しかし、インターフェロン- α/β は直接ウイルスを不活化しない。細胞に働きかけてウイルス抵抗性にして、ウイルスの増

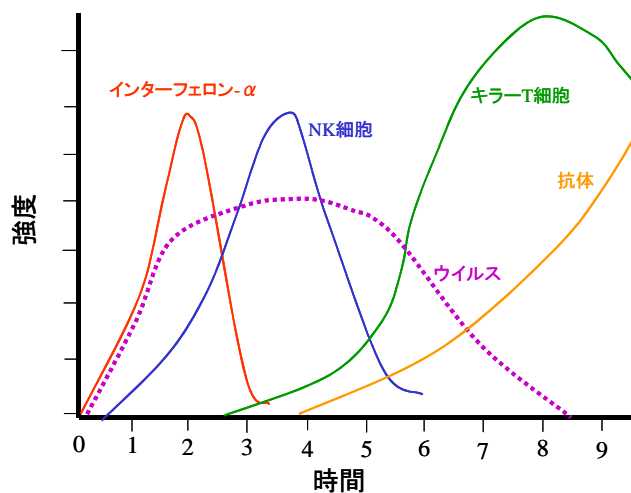


図3. インフルエンザ・ウイルス感染後における免疫機能の変動

殖を抑制するのである。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する。インターフェロン- α/β は、種特異性があるが、自らが産生するインターフェロン- α/β 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ある。

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細胞である。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ぐのである。

表2. ラクトフェリンの経口投与による感染防御因子の変動

防御因子	変動状況
インターフェロン- α	健常成人男子10名のクロスオーバー二重盲検試験で、300 mg/dayの腸溶性b-LFを1~4週間服用すると、白血球を刺激した際に放出されるIFN- α が非投与時と比べ2~3倍上昇することが報告されている。しかし、同量の非腸溶性b-LFは、IFN- α の上昇効果がない(2)。
インターロイキン-18	マウスにb-LFを一回経口投与するだけで、小腸上皮のIL-18産生が有意に増大する。連続投与しても小腸上皮のIL-18は有意に増加するが、同じ鉄タンパクのファミリーに属するトランスフェリンを投与してもIL-18の産生上昇は起こらない。また、IL-18産生の上昇と同時にプロIL-18からIL-18を生ずるカパーゼ-1の活性増大が起こる(4-5)。
インターフェロン- γ	担ガンおよび正常マウスにb-LFを経口投与すると、小腸リンパ節および粘膜固有層のIFN- γ 産生細胞の数を有意に増加させる(4-5)。
NK細胞	健常成人男子5名のクロスオーバー二重盲検試験で、300 mg/dayの腸溶性b-LFを服用すると、白血球画分のNK活性が有意に上昇する。しかし、同量の非腸溶性b-LFは、NK活性を上昇させない((株)NRLファーマ、未発表資料)。また、担ガンおよび正常マウスにb-LFを経口投与すると、小腸リンパ節および粘膜固有層のNK細胞を有意に増加させる(4-5)。
キラーT細胞	担ガンおよび健常マウスにb-LFを経口投与すると、小腸リンパ節におけるCD8+細胞(キラーT細胞)を有意に増加させる。IL-18はキラーT細胞の活性化因子なので、b-LF投与により増加したIL-18によりキラーT細胞の活性が上昇している可能性が強い(4-5)。
特異抗体	マウスにb-LFを経口投与すると、小腸粘膜固有層におけるIgMおよびIgA産生のB細胞数が有意に増加するので、ウイルス感染後の特異抗体産生が促進されている可能性が大きい(4-5)。

ラクトフェリンは新生児が1日あたり5~7gも摂取する天然の生体防御因子である。生体防御と言えば微生物感染症を連想するが、ウイルス感染症に対しても防御効果を発揮しても何ら不思議ではない。すでに実験腫瘍の分野では、担ガンおよび健常マウスにウシ・

ラクトフェリン (b-LF) を経口投与すると、血中の CD4+、CD+8T 細胞が著しく増加することが報告されている(3)。表 2 に示すとおり、経口投与したラクトフェリンがウイルス感染に関与する生体防御能を賦活するのである。

経口投与したラクトフェリンがマウスの実験的なウイルス感染症に有効であることも報告されている。b-LF はマウスに感染したヘルペス・シンプレックス・ウイルス (6) に防御効果を発揮するのである。この短文が示すように、経口投与した b-LF はウイルス感染時の初動反応である白血球のインターフェロン産生能を高め、引き続き NK 細胞の異物破壊能を強化する。つまり、腸溶性ラクトフェリン製剤は、今後蔓延が予想されるトリ型インフルエンザおよび昨年流行した新型のウイルス感染症 SARS の治療・予防に有効性が期待されているのである。

引用文献

- (1) 原田悦守、竹内崇; ミルクに含まれるラクトフェリンの脳内移行とその新規鎮痛作用。ペインクリニック、26 : 359-368、2005 年
- (2) Ishikado A, et al.; Biofactors. 2004;21:69-72.
- (3) Iigo et al.; Clin Exp Metastasis, 17: 35-40, 1999
- (4) Wang et al.; Jpn J Cancer Res.: 91: 1022-1027, 2000
- (5) Iigo et al.; Cytokine; 25: 36-44, 2004
- (6) Wakabayashi et al.; Biosci Biotechnol Biochem. 68(3):537-44, 2004