

花粉症とラクトフェリン（その1）

安藤邦雄

今年も花粉症の季節がやってきました。日本人の六人に一人が花粉症と言われ、シーズンになると花粉の飛散状況がテレビで速報されます。花粉症は生命にかかわる病気ではありませんが、国民の16%が花粉症と聴けば、まさに国民病と云う名に相応しい病気です。われわれは特に意識していませんが、日本は国土の約七割が森林に覆われた森林国です。急峻な山岳地帯が多いためでしょうが、これほどの面積が森林に覆われている国は世界でも珍しいそうです。大半の花粉症の病因は、春先に花粉をまき散らすスギ、ヒノキなどの針葉樹なので、それらは目の敵にされ、植栽面積を減らす努力、あるいは、花粉が少ない品種の開発なども進んでいます。日本の山林はこれらの樹種が大きな面積を占めているからです。しかし、いっこうに事態が改善されたようには見えません。

一方、チマタには花粉症に関する情報が氾濫しています。「こうすれば花粉症は必ず治る」と豪語するクリニックのホームページから、「草根木皮を煎じて飲めば治る」と云った民間療法まで、数え上げればきりがありません。なかにはアレルギーを起こす鼻粘膜を焼ききる焼灼法まで現れ、治療法は百花繚乱と言った有様です。もちろん、人間には大きな個体差がありますから、個々人で治療法が異なっても不思議ではありません。それにしても、これほど多数の人々が花粉症でQOLを低下させ、患者数がいっこうに減る様子がないのは何を物語っているのでしょうか。それはアレルギー学会が推奨する標準治療法があっても、それが必ずしも治療の決め手になっていないからだと思います。今回はラクトフェリンと花粉症の関係を考察してみました。

1. 花粉症の疫学

スギが植えられていない北海道北部や沖縄では、花粉症はほとんど見られません。花粉症

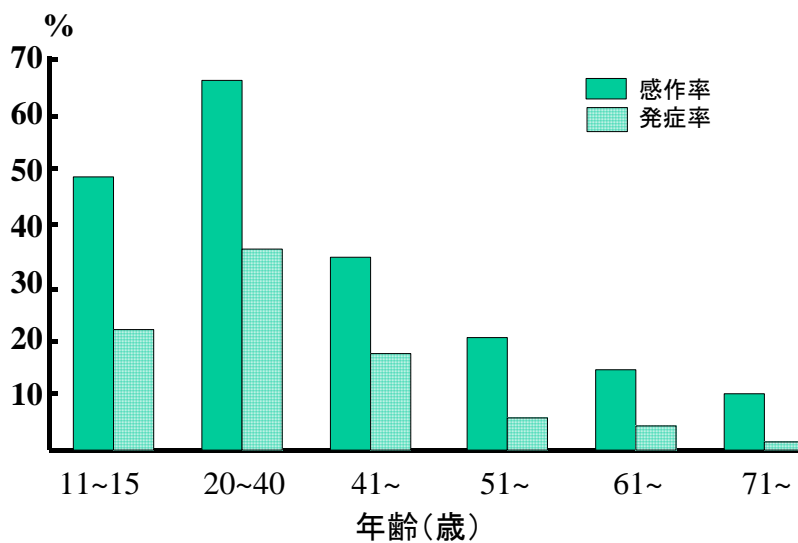


図1. 千葉県下におけるスギ花粉感作率と発症率(平成7年)

の大半は、目に見えないスギ花粉に対する免疫反応が引き金であることは間違いありません。花粉症患者の実数は、平成12年度の奥田・馬場等の調査によると上述のように国民のおよそ16%が花粉症患者と推定されています。花粉に対して感作された人の割合を感作

率といい、発症した人の割合を発症率と言います。感作率と発症率を環境省のデータから説明してみましょう。図1は、平成7年度における千葉県の結果です。検診時の11歳～15歳までの小中学生並びに20歳以上の住民ボランティアの協力を得て、スギ花粉に対する感作率と発症率を調査しました。それによると11歳～15歳でも感作率は40%を超え、発症率も20%に達していますが、20歳～40歳までのグループは感作率が70%、発症率が60%を超えてピークになりました。しかし、年齢があがると感作率・発症率とも減少しています。これにより小学生の時から花粉に対する抗体が作られ発症するようになり、20歳～40歳代にかけて最も多くの方が花粉症になりますが、高齢になるにつれて患者数は減少するといった傾向がわかります。一方、くり返しの調査から、40～50歳代の感作されたヒトは、5年・10年経過しても①抗体価は簡単には減少しない反面、②自然に改善したり治ったりする割合も決して少なくないことがわかりました。高齢になると患者数は減少しているように見えますが、これはその当時の環境の影響なども加わっているためで、40歳代・50歳代の方が単に年を重ねると改善するものではないようです。わが国とは抗原は異なりますが、欧米でもアレルギー性鼻炎は人口の約20%を数えるほど多発しています²⁾。花粉症は先進国が共通して悩まされている病気であることは確かです。

2. 花粉症とラクトフェリン

本誌で14回にわたってご紹介してきたように、ラクトフェリンは「生体恒常性」を維持するため母親が愛児に与える多機能タンパク質です。その機能は“自然免疫の賦活³⁾”、“免

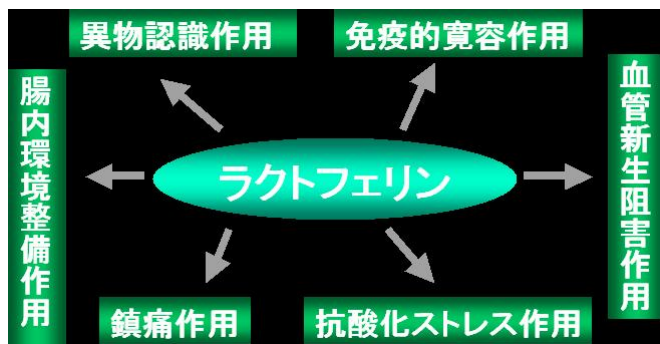


図2. 多面的なラクトフェリンの作用

疫的寛容の導入”、“酸化ストレスの緩和⁴⁾”、“血管新生の抑制⁵⁾”、“ μ -オピオイド作用の増強⁶⁾”および“腸内環境の改善”等々、多岐にわたっています。特徴はクスリあるいは一般の健康食品成分とは異なり、ラクトフェリンのベネフィットはリスクを伴わないことです。多量にラクトフェリンが与えられる新生児期は、

獲得免疫が成立していないので病原菌あるいは病原ウイルスの感染に対してもっとも危険率が高い時期です。その時期に与えられるラクトフェリンにベネフィットの反作用として正常な機能を抑制するリスクが存在したとすると、どうなっていたでしょうか。そもそも哺乳動物は誕生しなかったか、誕生したとしても早期に絶滅していた、のいずれかの運命を辿ったことでしょうか。ラクトフェリンは“ノー・リスク”で身体に“ベネフィット”を与える特性があるのです。

花粉症に対しても腸溶性ラクトフェリンが改善効果を示した例が、幾つか報告されてい

ます。航空機の操縦士は、一瞬の油断も許されない職業で、乗務に際し遵守すべき幾つかのルールが定められています。そのなかに、花粉症に罹患していても、乗務に際し服薬を禁ずるルールがあります。アレルギー性鼻炎の内服薬はほとんどが眠気をもたらすからです。航空乗員の花粉症について、(財)航空医学研究センターの石井等⁷⁾は次のように報告しています。

「航空機会社にも多くの花粉症の患者さんがいます。花粉症の患者は、1963年にはじめてスギの花粉症が報告されてから、この30年間で急激に増加しました。現在、成人の約10～20%は春に花粉症の症状を示すといわれています。航空機乗員の身体検査をすると、花粉症症状を訴える方が少なくありません。航空医学研究センターは乗員におけるスギ花粉症の現況を把握する目的で、アンケート調査を実施しました。調査は、J社およびA社の航空機乗員2379名を対象に、1995年8月15日より1996年1月12日までアンケート調査を行いました。そのときの方法としては、航空医学研究センターの身体検査受診時にアンケート用紙を配布し、希望者に記載を依頼しました。アンケート回答者の総数は2335名でした。回答者は、全員男性であり、**有効回答率は98.5%**とかなり高い回答率です。アンケート回答者2335名の年齢は24歳～61歳で、47歳が最も多く平均年齢は44.0歳でした。その結果、航空機乗員には春の花粉症シーズンに症状を有する人が**約4人に1人の割合(約25%)**で認められました。この割合をスギ花粉症の有症率とするならば、一般の集団(10～20%)と比較しても決して少なくはありません。花粉症の症状の程度には個人差がありますが、治療を必要とする者が少なからずいると思われました。ここで注意すべきことは、アレルギー性鼻炎の内服薬はほとんどのものが眠気をきたすことです。したがって、当然、搭乗24時間以内のアレルギー性鼻炎薬の内服は、服薬制限の対象になります」

筆者は昨年三月に千葉県四街道の友人を訪問したことがあります。その席に花粉症に悩む国際線の機長が同席しておられました。実際、正視するのもはばかりほど眼は充血し、鼻は厚いマスクで覆われ、QOLの低下は一目瞭然でした。機長は世界中を股に掛けて飛び回る職業ですから、南米～欧州など行く先々で花粉症に有効と称する健康食品を買い漁ることができます。しかし、有効なものは何一つありません。ラクトフェリンも半信半疑でしたが、ほどなくパリから「眼も鼻も改善し、苦しみはなくなった」と国際電話してこられました。このような例が重なるにつれ、ラクトフェリンの花粉症に対する有効性はほぼ確かという段階にさしかかっています。

3. ラクトフェリンはマスト細胞からのヒスタミンとトリプターゼ遊離を阻害する

そこでラクトフェリンが花粉症に有効な理由を考察してみました。マスト細胞は、アレ

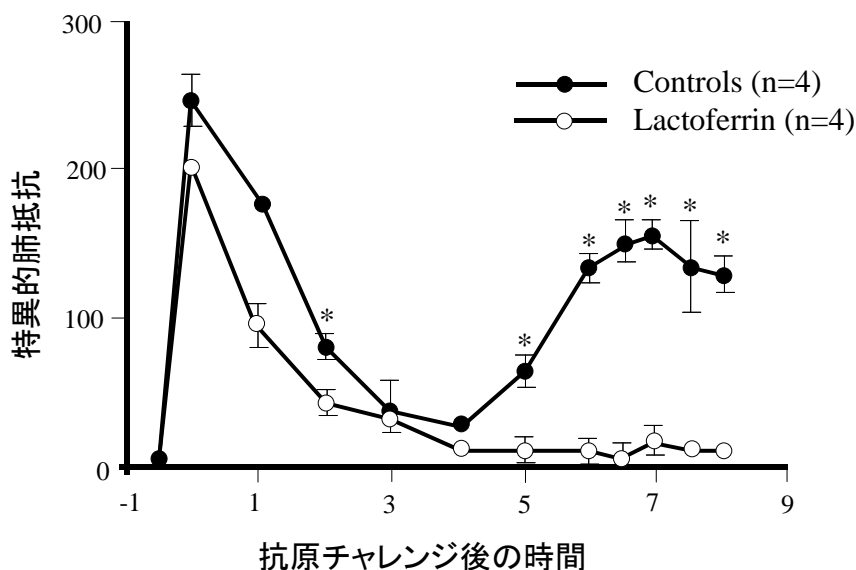


図3. ヒツジの実験的喘息に対するラクトフェリン吸入の効果

Ascaris suum の抗原で感作し実験的喘息を誘発するヒツジ8頭を無作為に2群に分け実験に用いた。ヒト・ラクトフェリン (10 mg) は3mlのPBSに溶かし、抗原投与30分前、4時間ならびに24時間後に吸入させた。特異的肺抵抗性は、Abraham等の方法により食道に留置したバルーンカテーテルによりモニターして図示した (Abraham et al.: Am. Rev. Respir. Dis. 128:839-844, 1983)。*P<0.05

ギー反応で中心的な役割を持つ細胞です。この細胞は殆んど全ての臓器に分布していますが、特に外界に接触する皮膚や粘膜に多数定着しており、自然免疫の受容体 (TLR) を介して活性化され、本来は自然免疫による感染防御に働く生理的な役割をもっています。一方、マスト細胞は高親和性 IgE レセプター (FcεRI) を高度に発現しており、IgE・抗原複合体によってレセプターが架橋されると活性化され、アレルギー反応を惹起します。この反応は二相性で抗原暴露 30 分以内の短時間で起こる即時相 (immediate phase) と、6~8 時間以降に起こる遅発相 (late phase) に分かれます。即時反応は、脱顆粒により予め細胞内顆粒に貯えられていたヒスタミンなどのケミカルメディエーターが放出され、さらに細胞膜リン脂質のアラキドン酸からロイコトリエンやプロスタグランジンが産生・放出され標的臓器が反応します。マスト細胞上の IgE 受容体からの刺激により遺伝子の転写が起こり、多くの Th2 型サイトカインやケモカインが産生される結果、炎症局所に動員された好塩基球やリンパ球が活性化されて遅発反応が起こります。マスト細胞はこのアレルギー炎症局所において単に炎症の実効細胞として働いているだけではなく、炎症の指揮者としてアレルギーの増悪回路の中心に位置することが明らかになってきています。

セリン・プロテアーゼであるトリプターゼは、マスト細胞全タンパク質の 20%を占めています。この酵素は二つの理由から興味ある存在です。一つは四つの活性ユニットから構成される四量体であること、今一つは内因性のトリプターゼ阻害物質が見あたらないことでした。一方、アナフィラキシーおよびアレルギー反応において、トリプターゼはマスト細胞が抗原刺激を受けて脱顆粒したことを示す指標です。ヒツジにトリプターゼを吸入させると、気管支の収縮と気道の過敏反応を誘発しますが、Elrod 等⁸⁾はラクトフェリンを吸入させると、図3に示すように喘息の遅発相における肺抵抗性増大が阻止されることを明

示しています。一方、マスト細胞は高親和性 IgE レセプター (FcεRI) を高度に発現しており、IgE・抗原複合体によってレセプターが架橋されると活性化され、アレルギー

らかにしました (図3)。僅か 10 mg のラクトフェリンを 3 回吸入させただけで、遅発相は強く抑制されます。

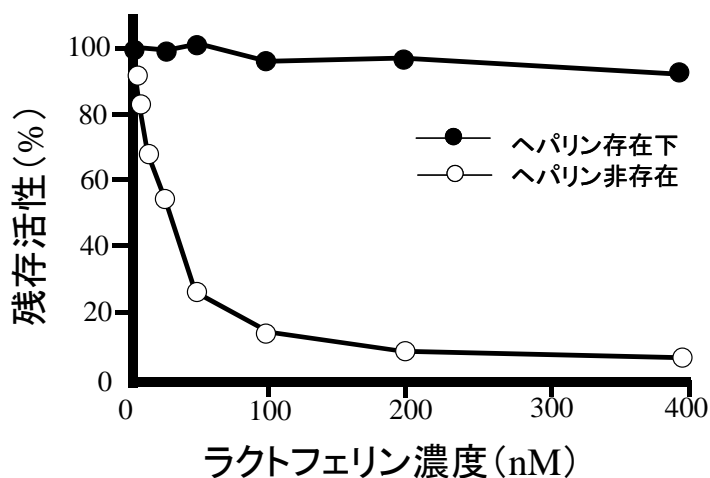


図4. ラクトフェリンによるトリプターゼの阻害
ヒト・ラクトフェリンをヒト・マスト細胞のトリプターゼ (0.5nM) とインキュベートした際における酵素活性の変化。黒丸は 25 ng/ml~500 ng/ml のヘパリン存在下で測定。

さらに、彼らはヒト・ラクトフェリン (h-LF) が強力で特異的なトリプターゼ阻害剤 ($K_i=24\text{nM}$) であることを発見しました。h-LF はトリプターゼ四量体を解離させ失活させますが、過剰のヘパリンが存在するとラクトフェリンの阻害効果は減弱します (図4)。ラクトフェリン類はヘパリンと結合する部位を持ち、トリプターゼ四量体を束ねるヘパリンと結合することによりモノマーに解離させ、酵素を失活させます。

この結果はラクトフェリンが体内におけるトリプターゼの活性調節因子であり、マスト細胞が誘発するアレルギーの対する天然の抑制因子であることを示唆します。

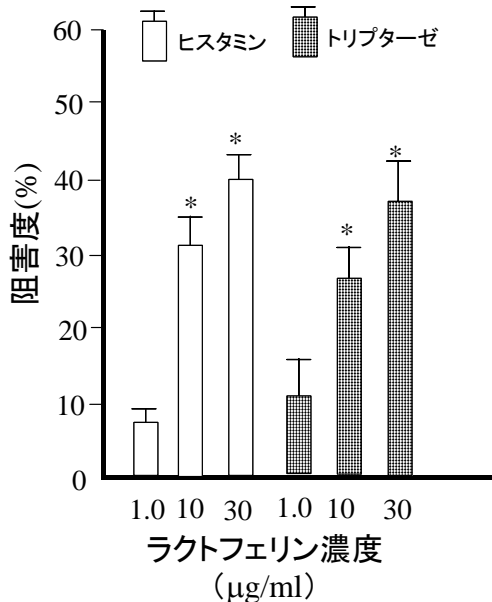


図5. 大腸マスト細胞からのヒスタミンおよびトリプターゼ放出に対するラクトフェリンの阻害効果

ラクトフェリンはヒト大腸のマスト細胞を刺激して起こる顆粒からのヒスタミン放出を阻害します (図5)。He 等^{8,10)}は手術で摘出した大腸癌組織から正常組織を切り出し、コラーゲナーゼで処理して浮遊細胞に抗 IgE 抗体を作用させ、放出されるヒスタミンおよびトリプターゼを測定しました。浮遊細胞には数パーセントのマスト細胞が含まれているからです。その結果、10 µg/ml~30 µg/ml のラクトフェリンを加えると、放出を 30~50%阻害することがわかりました。刺激を受けた大腸マスト細胞が放出する炎症性メディエーターは、潰瘍性大腸炎、クローン病および過敏性腸疾患との相関が疑われているからです。

マスト細胞をラクトフェリンで免疫染色すると、染色されるのは 4-6% だけですが、それに先だってラクトフェリンとインキュベートすると染色率は 40% に増加することが明らかになりました。したがって、炎症局所に集積する好中球が炎症性サイトカインにより刺激されて

放出するラクトフェリンが、アレルギーの遅延相における炎症を抑制し、症状を緩和している可能性があります。

4. 酸化 LDL による顆粒球活性化のラクトフェリンによる抑制

昨年の本誌 11 および 12 月号にご紹介した酸化ストレスが、アレルギー反応にかかわっている可能性が指摘されています¹¹⁾。低比重リポ蛋白 (LDL) がヒドロキシラジカルと反応して生成される酸化 LDL は、それを貪食した単球あるいはマクロファージが泡沫化して血管内皮に集簇してアテローマを形成することがわかっています。酸化ストレスの解明は、

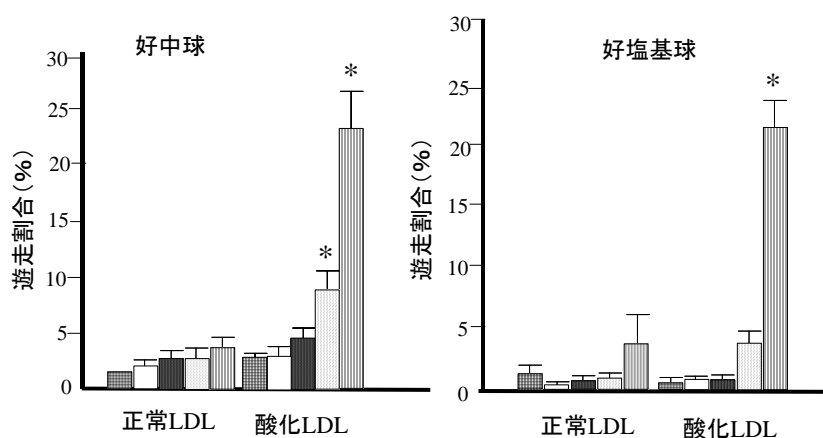


図6. 酸化 LDL による顆粒球の遊走促進

バーは10回の実験(n=2)の平均値+SE.各組の左から LDL; 0, 0.1, 1, 10 および 100 mg/ml. 縦軸は遊走細胞の割合を示す。*P<0.05

冠動脈疾患を始めとする動脈硬化性疾患の予防・治療に関し中心的なテーマの一つです。Sedwick らは LDL に *in vitro* で硫酸銅を加えて酸化した LDL が、好中球ならびに好塩基球の遊走と脱顆粒にどのような影響を及ぼすかを検討しました。図6に示すように正常 LDL と顆粒球をインキュベートしても、遊走の促進は起こりません

が、酸化 LDL を加えると用量依存性に遊走細胞の割合が増加します (図6)。つまり、酸化

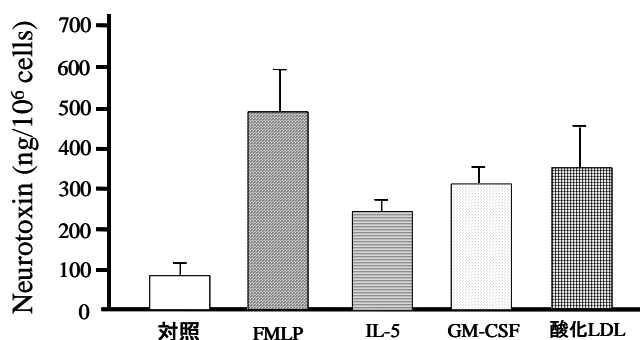


図8. 酸化 LDL による好塩基球の脱顆粒

FMLP (n-formyl leucyl phenylalanine, 100 nM), IL-5 (1 ng/ml), GM-CSF (1 ng/ml), 酸化 LDL (100 μg/ml) を添加。N=9~13 回の実験における平均値を示した。Mean±SE、*P<0.05

化 LDL は局所炎症の増悪因子です。さらに好塩基球に酸化 LDL を作用させると、遊離する好塩基球性 neurotoxin 量は、対照の4倍に増加しました。つまり、炎症局所の酸化ストレスにより生成した酸化 LDL は、顆粒球の遊走亢進と好塩基球から遊離される neurotoxin を増大させ、喘息における後期反応を悪化させている可能性があります。昨年 11~12 月号にかけラクトフェリンが鉄あるいは銅等の遷移金属

イオンの強力なキレーターであり、①*in vitro* でヒドロキシラジカルによる卵黄リポソーム

の過酸化を強く抑制すること、②in vivo ではウイルソン病のモデルである LEC ラットの劇症肝炎を阻止すること、等々から経口摂取したラクトフェリンは酸化ストレスを抑制することを解説しました。この見解はさらに強化されています。2005 年 11 月に開催された放射線生物学会で放医研の西村等¹²⁾は、マウスに準致死量の X 線を照射した後、ラクトフェリンを 0.1%含有する飼料を与えると、死亡が有意に抑制されることを報告しました。X 線を全身に浴びた動物の死因は、脳における酸化ストレスと言われています。この報告は経口摂取したラクトフェリンが消化管から吸収され、血液脳関門を越えて脳に到達し、X 線により誘発された酸化ストレスを抑制したことを示唆しています。

今回ご説明したようにラクトフェリンは、(1) マスト細胞が花粉抗原と結合して起こすヒスタミンおよびトリプターゼの放出を阻害し、アレルギーの即時相を抑える (2) 炎症局所における遷移金属のキレーションによりヒドロキシラジカル産生を抑制し、酸化 LDL 生成を減少させる……………の二つの機作が働いているように思われます。また、ラクトフェリンは、今年の新年号で解説したように異物が生体に侵入した際における自然免疫の初動反応を亢進させる作用があります。この作用は炎症局所における免疫反応を体液性免疫 (Th2) から細胞性免疫 (Th1) 主体にシフトさせます。さらに詳細なラクトフェリンの抗アレルギー作用については次号に譲ります。

参考文献

- 1) 環境省ホームページ (環境省花粉情報サイト) ;花粉症保健指導マニュアルー平成17年3月改訂版より
- 2) Evans R. I. ; Allergy: Principles and Practice (4th ed.), edited by Middleton et al., Mosby-Year Book, p.1109-1136, 1993.
- 3) Rogan M.P. et al; J Infect. Dis. 190: 1245-1253, 2004
- 4) Reghuveers T.S. et al; Pediatr. Res. 52: 964-972, 2002
- 5) Hayashida K. et al; Am. J Physiol. Regul. Integr. Compt. Physiol. ; 285: R306-R316, 2003
- 6) Tsuda H. et al. ; Drug Metab. Pharmacokinet. 19: 245-263, 2004
- 7) 石井等、 “第51回日本宇宙航空環境医学大会” 講演
- 8) Elrod K.C. et al. ; Am. J. Respir. Care Med. ; 156: 375-381, 1997
- 9) He, S-H. and H. Xie; World J Gastroenterol. 10: 332-336, 2004
- 10) He, S-H. and H. Xie; World J Gastroenterol. 10: 337-341, 2004
- 11) Sedgwick J.B. et al; Am. J Respir. Cell Mol. Biol. 29: 702-709, 2003
- 12) 西村等、 “2005年度放射線生物学会” 講演