

アンチエイジングとラクトフェリン

アンチエイジング

今年の敬老の日にちなんで総務省がまとめた人口統計によると、全国 65 歳以上の高齢者は 2556 万人となり、初めて総人口の 2 割に達しました。男女別の内訳は、男性 1081 万人（男性全体の 17.4%）、女性は 1475 万人（同 22.5%）となったそうです。また、生産年齢人口（15～64 歳）に対する高齢者の比率は 30.2 で、ほぼ 3 人で 1 人の高齢者を支えている計算になります。これは人類が初めて体験する事態です。

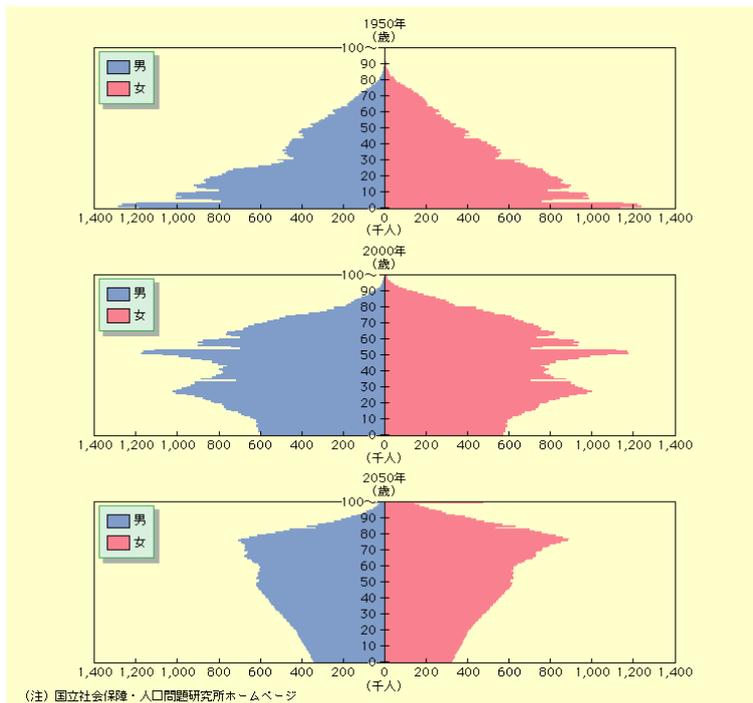


図1. 人口ピラミッド

国立社会保険・人口動態研究所ホームページより

ではどうでしょうか。古希はまだしも、還暦に至っては多くの人が気にもかけない死語になりました。60 歳はまだ若いのです。しかし、これはわが国に特異な現象ではありません。西欧諸国は軒並み人口減少社会になっており、お隣の韓国も出生率が 1.1 台に落ち込み人口減少が懸念される事態になってきました。人口大国の中国とインドがどうなるか、気が揉めるところです。この二国が人口増加を続け世界中の資源を消費し尽くし人類滅亡を招来させるのか、あるいは、循環社会を維持できる程度の人口で止まってくれるのか、今その岐路に立っています。

高齢者が「若々しく活力を維持」するため、わが国でも抗加齢医学（アンチエイジング）の研究が盛んになってきました。2000 年にわが国でも日本抗加齢医学会が発足し、活動を始めましたが基礎研究と臨床の両面にわたって専門家が不足し、心細い状態にあります。

これは人類が初めて体験する事態です。

中年以降になると誰でも「活力を維持したい」と願うようになりますが、社会的にも「若々しい活力を維持する」ことが、要請される時代になりました。人生 50 年と言われた半世紀前は、人口構成が若年層を底辺とする幅広いピラミッド型で、職場の停年も 50 歳だったので（図 1 上）。50 歳に達すると仕事から引退し、悠々自適の隠居が習慣でした。60 歳で「還暦」、70 歳を越える人は古来稀であったので「古希」と称し、周囲が盛大にお祝いする習わしもありました。ところが現在

抗酸化ビタミンと酸化ストレス

「酸化ストレス」が老化をひきおこすことが明らかになっていますが、活性酸素は必ずしも悪玉ではありません。それは生命活動を正常に維持するため、生体内で常時発生しており、生命の維持に必須です。本来、生体内でエネルギーを産生する際や、マクロファージが病原菌など外来異物を攻撃する、生体内で不要になった細胞を処理するときに発生し、また、異常時など迅速な情報伝達が必要な場合の情報伝達手段としても発生します。活性酸素の生成量は、ひとつの細胞が一日 1,000 回以上の攻撃を受けると計算されるほど多いのです。危険なのは生体に備わっている抗酸化システムで捕捉しきれない活性酸素や、炎症時に発生してくる活性酸素です。第3回「ラクトフェリンと自然免疫」で無菌マウスと SPF マウスの寿命比較から、老化、癌と慢性病は、日和見感染とそれに続く炎症→酸化ス

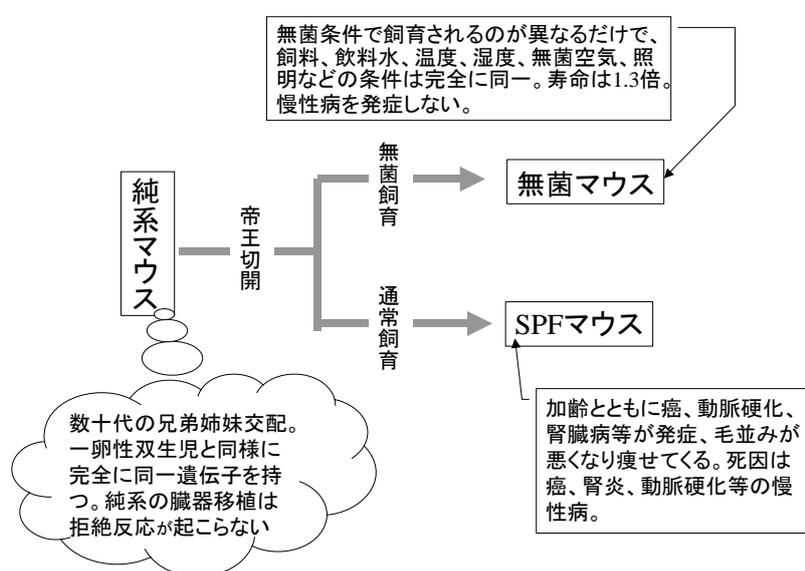


図2. 無菌マウスと SPF マウスの寿命比較

レスが最大の危険因子ではないかと問題提起をしました。無菌的に飼育し続けた無菌マウスは、同じ遺伝子を持ち同一飼育環境で飼育された SPF マウスと比べ癌や動脈硬化のような慢性病が起こらず 1.3 倍も長生きします。さらに重要なことは、無菌マウスは老化しません。小腸の吸収上皮にある幹細胞が細胞分裂を重ねて寿命が尽きると一斉に揃って死ぬのです。したがって、死因は身体に水と栄養を補給できなくなったための腸死です (図2)。両者間における唯一の違いは、寄生・共生している微生物およびウイルスの有無だけです。それらが惹起する日和見感染症と、それに続く炎症、酸化ストレスが SPF マウスにおける老化と慢性病の原因と考えられます。炎症が起こると生成した過酸化水素と一重項酸素は、遊離した鉄イオンが触媒になって速やかに毒性が強いヒドロキシラジカルに転換され、DNA、脂質と蛋白質等と反応して過酸化します。それらの過酸化物により細胞が損傷を受け、それが引き金になって老化、発癌と慢性病が起こるのです。日和見病原菌とウイルスが住み着いていない無菌マウスは、感染症が起こりませんから老化、発癌と慢性病に無縁です。人間は無菌ではありませんが、免疫能を正常に維持し日和見感染症を起こさないこと、鉄イオンを始めとする重金属イオンを身体に蓄積させないことが、高齢でも活力を維持する秘訣と思われれます。

抗酸化剤と酸化ストレス

最近の研究から老化と癌・生活習慣病のような慢性病は「酸化ストレス」が引き起こすことが明らかになっています。酸化ストレスを防ぐと称するビタミン A、ビタミン C、ビタミン E、カロチノイド、コエンザイム Q₁₀、 α リポ酸、お茶のカテキン、ブルーベリーのアントシアニン等々、抗酸化サプリメントがチマタにあふれています。抗酸化剤は自分自身が活性酸素により酸化されることで、酸化ストレスを防ぐ作用があると言われていました。ところが、今年になって抗酸化剤の効能・効果に疑問を呈する衝撃的な論文が幾つか発表されました(表 1)。それを受けて、国立がんセンター予防研究部の津金昌一郎部長は「ビタミン E のリスクとして高用量で死亡率が上昇する。ビタミン E 不足のひとが少量摂取するベネフィットは否定できないが、むやみに高用量を摂取することは推奨できない」と述べています(1)。ここで、抗酸化剤の横綱ビタミン E について大規模な二重盲検試験の結果を紹介しましょう。二重盲検というのは投薬する医師とクスリを服用するボランティアの双方が、本当のクスリか偽薬かを知らずに臨床試験に参加する方式で、思いこみによる偏りを避ける最善の薬効評価法とされています。

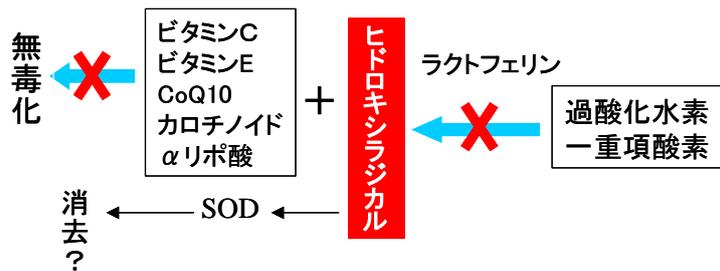
表 1. 2005 年に発表されたビタミン E の主要な二重盲検試験成績

目的	掲載誌	ボランティア	結果
VE による女性の心臓病と発癌予防	JAMA. 2005; 294 :56	39876 名、最低年齢 45 歳、1992~2004 年まで	偽薬と全く差がなかった
VE による認知症のアルツハイマーへの進展予防	N Engl J Med. 2005; 352 :2379	769 名の中度認知症が参加。	VE は全く効果なし
放射線治療頭頸部癌の新規発癌と再発	J Natl Cancer Inst. 2005; 97 :481	放射線治療から 3 年 VE 400U/day 内服	3 年間の再発と新規発癌は VE 群が高い
VE 長期内服による心臓病と発癌予防	JAMA. 2005; 293 :1338	93 年~99 年、さらに 2003 年まで延長。心臓病と II 型糖尿病患者 9541 名参加	7 年間服用したが、完全に無効。VE は心不全のリスクを増大。

1992 年から 2004 年にかけて 45 歳以上の健康な米人女性 39,876 人が参加した二重盲検試験は、被験者を隔日にビタミン E (600 IU) 摂取群と、偽薬摂取群の二つに無作為に分けました(2)。試験期間は 10.1 年です。残念なことに、これほど長期間ビタミン E を摂取しても、①癌の発症率、死亡率、②心臓病の発症率と死亡率、③全死亡率について偽薬群とのあいだに全く差がありませんでした。つまり、ビタミン E は 45 歳以上の女性が毎日内服しても、心臓病と癌の発症を防ぐことはできないのです。

アメリカ国立がんセンターが発表した頭頸部癌に対するビタミン E の影響はさらに衝撃的でした。この二重盲検では、放射線照射を受けた頭頸部癌の患者は、その後の 3 年間、ビタミン E (400 IU/day) を服用し、対照は偽薬を服用しました。偽薬群とビタミン E 群とのあいだで①新規発癌と、②癌の再発を比較すると、ビタミン E 服用群は新規発癌と癌再発を促進する結果に終わりました。つまり、ビタミン E は「発癌と癌の再発」を促進したのです(3)。

また、55歳以上の循環器疾患あるいは糖尿病の患者を9541名集め7年間かけた二重盲検試験でも、ビタミンE群と偽薬群とのあいだに発癌率、癌による死亡率では差がなく、心不全は偽薬群と比べビタミンE群の罹患率が有意に高く、心不全による入院期間も有意に長かったのです(4)。ちなみに、循環器疾患のなかでも虚血性心疾患はアメリカ人の主要な死因です。また、認知症の769名が参加した二重盲検試験でも、3年の観察期間内で認知障害が悪化しアルツハイマー病へ進展する割合は、ビタミンE群と偽薬群のあいだで差がありませんでした(5)。



これらは多数のボランティアが参加し、長い時間と多額の費用をかけた試験です。素直に承認しなければなりません。つまり、ビタミンE、ビタミンC、βカロチンは、多量に摂取しても活性酸素を吸収してくれません。

図3. 抗酸化剤、SOD およびラクトフェリンの特徴

ショックアブソーバーとして可能性が残っているのは、スーパーオキシド・ディスムターゼ (SOD)、コエンザイム Q₁₀、αリポ酸、アントシアニン、カテキンくらいです。このうち SOD は細胞内で働く酵素ですから、経口投与しても必要とされる部位に到達するかどうか疑問です。コエンザイム Q₁₀ 以下の抗酸化剤も必要とときに必要な場所に分布するかどうかわかりません。

やたらに抗酸化ビタミンを服用しても、老化を阻止できません。ラクトフェリンのように鉄イオンをキレートし触媒能を失わせ、ヒドロキシラジカル産生を停止させる方が効果的なのではないでしょうか。

ラクトフェリンによる涙腺の若返り

ラクトフェリン腸溶製剤を内服して下さったモニターの方々から「芝のアンジュレーションが読めるようになり、ゴルフのスコアが上がった」「視力 1.0 から 1.2 に回復した」「目薬を点眼する回数か減った」「早朝起床時でも眼の焦点が合って、新聞が読めるようになった」などの声を頂戴しました。

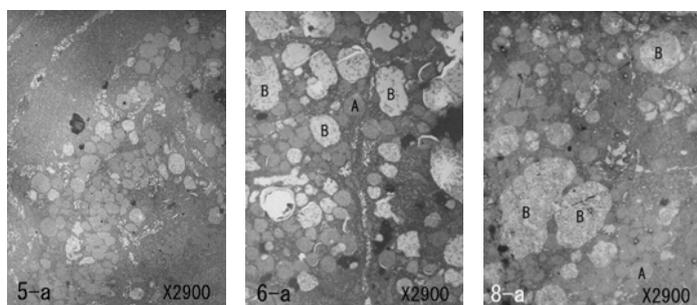


図4. 涙腺細胞の透過電顕写真

左; 老齡対照、中央; 老齡ラクトフェリン群、右; 若齡対照

正直なところ、ラクトフェリンが加齢による眼の老化を改善するとは想像もしませんでした。そこで、臨床家としては慶應義塾大(医)眼科の坪田一男教授、基礎の研究者として東京医科歯科大歯学部病理の山下靖雄教授に研究

科の坪田一男教授、基礎の研究者として東京医科歯科大歯学部病理の山下靖雄教授に研究

をお願いしました。坪田一男教授は、眼疾患のかなりの部分が加齢に伴う老化によると述べています。「加齢黄斑変性症、緑内障、白内障、ドライアイ、老視などは、加齢が最大のリスクファクターである。加齢が原因であれば、加齢そのものに干渉することによって眼の病気を発症させないようにできないものか誰でも考える」(6)。つまり、サプリメントにより加齢をくい止めれば、眼疾患のかなりの部分は阻止できると予測しています。

山下靖雄教授等は2年齢を越える雌の老齢ラットを無作為に2群にわけ、一方を対照群、他方をラクトフェリン群としました。ラットの寿命はほぼ2年半ですから、2年を越えた個体は、人では70~80才の高齢者に相当します。ラットは粉末飼料を与え、ラクトフェリン

表2. シェーグレン症候群に対する有効性

投与全例で自覚症状(QOL)の改善が認められた。

全例で人工涙液の点眼回数が減少した

全例で涙液層破壊時間の延長が認められた

全例でフルオレセイン染色スコアの改善が認められた

全例でローズベンガル染色スコアの改善が認められた

全例で涙液油層厚の増加が認められた

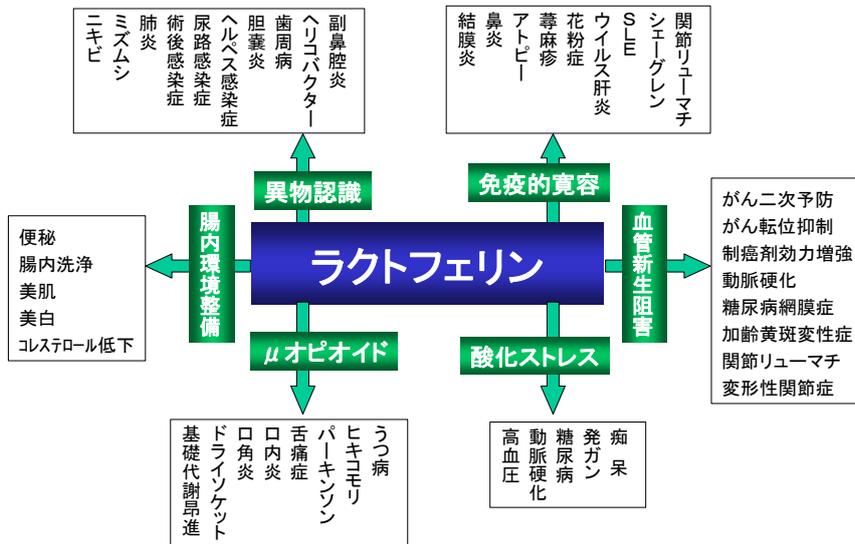
群には同じ飼料に2%ラクトフェリンを添加して4週間飼育しました。これらとは別に、5頭の生後10週令雌ラットに粉末飼料を与えて飼育し、若齢対照群としました。4週後、涙腺の透過型電子顕微鏡写真(図3)を対

比してみると、若齢と老齢対照群のあいだには、分泌顆粒のサイズについて大きな差異が認められます。若齢群の涙腺細胞には大きさがまちまちの小型(A顆粒)、中型の顆粒(B顆粒)が認められ、涙の成分を活発に生合成しています。ところが、老齢対照群には小型顆粒しか存在しません。つまり、老齢対照群の涙腺は涙の成分を合成する機能が著しく衰えていることを示唆します。一方、老齢ラットにラクトフェリンを与えると、若齢ラットと同様に大きさがまちまちのAおよびB顆粒が出現します。それに加え若齢群と同様に涙液成分を送り出す導管構造も認められます。この結果からラクトフェリンは4週間与えただけで、老齢ラットの涙腺を若返らせることがわかりました(6)。

シェーグレン症候群と言う自己免疫疾患は主として45歳以上の女性(男女比は1:14)に起こり、眼の乾燥(ドライアイ)、口腔の乾燥(ドライマウス)が特徴で、厚労省から難病に指定されています。ほぼ1/3の患者に関節炎が起こるのを始め多彩な症状があらわれます。ドライアイに有効なクスリはありません。重症ドライアイの患者は、テレビを見ることはおろか、あけていられないほど目が痛く、頻繁に人工涙液を点眼しています。坪田教授はドライアイ治療の第一人者で、全国から重症のドライアイ患者が集まってきます。腸溶性ラクトフェリンの臨床治験も重症シェーグレン症候群の患者(10症例;20眼)を対象として行われました。その結果を要約したのが表2です。結論として「ラクトフェリン投与によって自覚症状、眼表面上皮障害、涙液安定性、眼粘膜上皮を被覆する油層厚の増加等の改善が認められたことより、シェーグレン症候群のドライアイ治療に腸溶性ラクトフェリン製剤の内服が有効である」と述べています(7)。

まとめ

これまで1年間ラクトフェリンに関する情報を提供してきました。あらためて乳由来のこのタンパク質が驚くほど多岐にわたる作用を示すことがわかります(図4)。筆者のように半世紀近く西洋医薬の研究開発に携わってきた者にとっても、これはにわかには信じ難いことです。それには二つの理由があるからではないかと思われます。一つはラクトフェリン



が乳由来だと言うことです。乳は単に栄養を充足するだけではなく、生理活性があります。育児用調製粉乳の組成が年ごとに母乳に近づいているにもかかわらず、母乳保育児と調製粉乳保育児とのあいだには、罹病率と死亡率で大差があります。ヒトの新生児は他の哺乳動物と比べ非常に未熟な状態で産

図5. ラクトフェリンの生理活性

まれてきます。ヒト母乳のラクトフェリンはカゼインに次いで多量に含まれるタンパク質ですから、いろいろの生理活性を持っていても何ら不思議ではありません。

今一つの理由は、ラクトフェリンが鉄をはじめとし、銅などの遷移金属イオンを強くキレートするタンパク質だからです。鉄はヘモグロビン、ミエロパーオキシダーゼ、チトクロームCなどの構成要素であり生存に必須ですが、繰り返し説明したように、遊離の遷移金属イオンは、毒性が強いヒドロパーオキシドを連鎖反応で生成させる触媒です。ラクトフェリンが、過剰にヒドロパーオキシドが生成しないよう身体を護るはたらきを持っているのも当然です。

前号で鉄が沈着しているアルツハイマー病患者の脳を示しました。沈着したアミロイド斑を免疫染色すると、ラクトフェリンが存在しています。アルツハイマー病の脳ではアミロイド重合物の蓄積による慢性炎症が鉄を蓄積させます。ラクトフェリンはそこに割り込んで、鉄をキレートして無毒化しようとしているのです。トランスフェリンとラクトフェリンは血液脳関門を越えて脳に取り込まれる性質があります。前者の鉄結合能は後者の300倍も強力で、BBBを越える速度も速いのです。言い換えると、ラクトフェリンの役割は救急隊で、炎症部位に駆けつけ消火活動していると云ってもよいでしょう。

しかし、離乳後ではラクトフェリンを経口摂取しても、生理作用は発現しません。消化酵素により急速に加水分解されるからです。しかし、腸溶製剤として摂取すれば、作用が発現することは次の実験からもわかります。リポソーム化されたラクトフェリンは完璧な

腸溶製剤です。胃の中では安定ですが、小腸で胆汁酸によりリポソームの膜が破壊されラクトフェリンが溶け出すからです。リポソーム・ラクトフェリンは、310 mg を毎日経口摂取

するだけで、白血球のインターフェロン α 産生能を大きく上昇させます(図6)。しかし、腸溶化していない裸のラクトフェリンにはそのような作用は認められません(8)。この実験から、ラクトフェリンをヨーグルトないし牛乳に混入して効能・効果が期待できるかという質問に対し回答が得られています。最新のデータによると、好中球 10^6 個あたりのラクトフェリン含量は、0.05~0.08mg ですから、

1日あたりの産生量は50~80mg です。腸溶化したラクトフェリンを300mg 経口摂取することは、産生量の観点からも生理的に見ても大きな意味を持っていると云えるでしょう。筆者等も腸溶化したラクトフェリンを実験動物およびヒトに投与した際の血中濃度および生理作用についてデータを保有しており、いずれ発表する予定です。

ラクトフェリンは抗菌活性、免疫賦活効果を示すだけでなく抗ストレス作用と鎮痛効果を示します。その理由は、急速に脳に取り込まれたためと思われます(9)。したがって、鉄の蓄積と因果関係があるアルツハイマー病、パーキンソン病、テンカンなどの精神障害に有効である可能性があります。さらに、癌および慢性炎症が誘発する血管新生を阻害するので、癌、動脈の粥状硬化、関節リウマチのような血管新生病に対する改善効果、シェーグレン症候群のような難病に対する改善効果も期待できます。それにも増して重要なのは、抗酸化ストレス作用です。この作用は個々人の老化を防ぎ社会の活力を維持する上で非常に重要と思われます。このように貴重な素材が、広汎に臨床検討されて、健康維持に活用される日が近いことを願って本シリーズの終わりとしします。

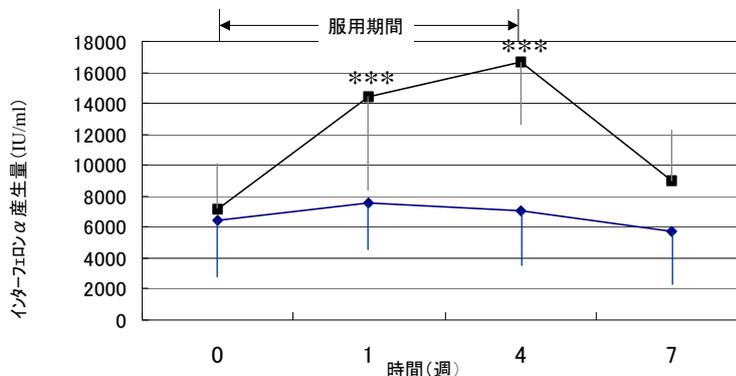


図6. 10名の健常人男性によるクロスオーバー二重盲検試験
 曲線：平均値 + or - 標準偏差、n=10 ***P<0.001 in paired t-test. 10名のボランティアがラクトフェリン:310 mg/day を一日に3回に分けて4週間服用。曲線上：リポソーム化ラクトフェリン錠剤、曲線下：ラクトフェリン素錠。服用直前、1および3週間後、服用終了3週間後に採血して、IFN α 産生能を測定。リポソーム化ラクトフェリンは腸溶製剤化されている。リポソームは胃内では安定、小腸に流入し胆汁酸と接触すると崩壊しラクトフェリンが放出される。したがって、完璧な腸溶製剤である。図から明らかなように ec-LF は有意に IFN α 産生能を増大させるが、LF 素錠は IFN α を増大させない。

引用文献

- (1) 日本経済新聞、2005年6月5日記事
- (2) Lee IM, et al.; JAMA. 2005; 295:56
- (3) Petersen RC, et al.; N Engl J Med. 2005; 352:2979
- (4) Bairati I. et al.; J Natl Cancer Inst. 2005; 97:481
- (5) Lonn E, et al.; JAMA. 2005; 293: 1338-1247
- (6) 山下靖雄、伊藤清子；日本解剖学会総会；2005年3月
- (7) ムラト・ドール、坪田一男等；シェーグレン症候群研究会、2005年9月
- (8) Ishikado A, et al.; Biofactors. 2004; 21:69-72.
- (9) Ji B, Maeda J, et al.; Life Sci. 2005 Sep 13; [Epub ahead of print]