

## 花粉症とラクトフェリン（その3）

腸溶性ラクトフェリン研究会

専務理事 安藤邦雄

花粉症は日本人の5人に1人が悩む厄介な病気である。16歳以上の成人では、表1に示すようにアレルギー性鼻炎と結膜炎に悩む割合が20%を越えている。花粉症は、I型アレルギーに分類される疾患の一つで、植物の花粉が、鼻や目などの粘膜に接触することによって引き起こされる。日本の花粉症は大多数がスギ花粉により感作され発症するので、単に花粉症といった場合、スギ花粉症のことを指す。

茨城県在住のHSさんは、学齢前からひどい花粉症だった。春先になると、外出時にはマスクとゴーグルが手放せず、抗ヒスタミン剤なしには過ごせなかった。ところが腸溶性ラクトフェリン（LF）製剤を服用するようになって2年たった春先から、物心ついて始めてマスクもゴーグルもつけず、外出できるようになった。さらに4年目を迎えた2007年春には、遂に抗ヒスタミン剤をのまなくても症状が出なくなった。30年以上も花粉症と付き合い、たいへんな辛酸を嘗められたわけである。彼女は38歳になるまで「お花見」が大嫌いだった。お花見頃に症状がピークを迎えるからである。抗ヒスタミン剤ものまず、マスクもゴーグルもなしに外出できることが、どれほど嬉しかったか察するにあまりある。幼少時に発症した花粉症は、治癒しないと言われているが、筆者が知る限りでも腸溶性LF製剤の愛用者で花粉症が治癒した方が数人ある。なぜ、このような奇跡に近い出来事が起こったのだろうか？理由を考えてみたい。

表1. 成人（16歳以上）におけるアレルギー発症率(%)

	ぜんそく	アトピー性 皮膚炎	アレルギー性 鼻炎	アレルギー性 結膜炎	何等かのア レルギー疾患
男	2.0	1.7	20.6	11.3	28.2
女	2.3	1.9	23.3	16.7	32.8
全体	2.2	1.8	22.0	14.2	30.6

厚生省アレルギー総合研究事業疫学班。

厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー疫学班の研究より

ポーランド科学アカデミー免疫研究所のジメッキイ博士は、1980年代からラクトフェリン研究を開始し、200以上の論文を発表しているLF研究の大家である。グループに属したクルーゼル博士は、米国テキサス州に移ってラクトフェリンの研究を続けている。今回は同博士等が実験動物の花粉症モデルを使って行った研究を紹介したい<sup>(1)</sup>。ブタクサは北米で花粉症を起こすことで知られた植物である。その花粉は還元型 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)を含み、粘膜表面と接触するとスーパーオキシド・アニオン ( $O_2^{\cdot-}$ ) を発生させる。そこに遊離の鉄イオンが存在すると、スーパーオキシド・アニオンは反応性が高い過酸化水素あるいはヒドロキシル・ラジカル ( $OH\cdot$ ) に転換され、

気道の炎症を増悪させる。クルーゼル博士等は、ATCC 由来の気道上皮培養細胞 (A549) とブタクサ花粉抗原で感作したマウスを使い、花粉抽出液 (RWE) で刺激するとどのようなことが起こるか研究した。前者では気道上皮の細胞が産生する過酸化水素、後者では炎症細胞の気道への浸潤及び粘液産生細胞(杯細胞)への化生に対し、ラクトフェリンがどのような影響を及ぼすかをしらべたのである。A549 細胞を RWE で刺激した際に産生される過酸化水素に対し LF がどのような影響を及ぼすかを図 1 に示す。RWE で刺激すると、産生される過酸化水素は 4 倍に上昇する。3 価鉄イオンが完全に飽和したホロ LF は、過酸化水素の産生上昇を抑制しない。強力な鉄キレーターであるデフロキサミンは、上昇を有意に抑制するが、LF ほどの抑制効果はなかった。

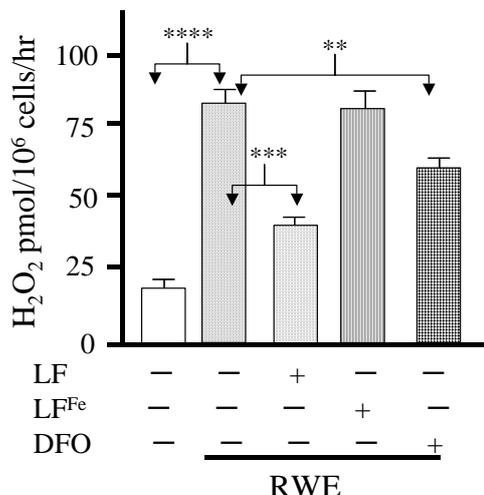


図 1. 気道上皮細胞 A549 の RWE 刺激時に産生される過酸化水素に対するラクトフェリンの影響

RWE:ブタクサ花粉抽出物、LF;ラクトフェリン、LF<sup>Fe</sup>; ホロラクトフェリン、DFO; デフロキサミン。マウスは RWE にアラムを加えて 0 日と 4 日前に腹腔内投与して感作した。試験当日は、LF、LF<sup>Fe</sup>、デフロキサミン(各 100mg)を 100mg の RWE と混合して鼻腔内に投与、15 分後に気管支・肺胞を洗浄し、過酸化水素を定量した。

RWE で感作したマウスの鼻腔内に抗原を注入して炎症を惹起した後、気道と肺胞の洗浄液に溶出される過酸化水素をしらべた結果を図 2 に示す。PBS を注入した対象と比べ、RWE で刺激すると対照群及びホロ LF 群の過酸化水素量は約 10 倍に上昇したが、LF とデフロキサミンはその上昇を有意に抑制した。

感作マウスの鼻腔内に NADPH 活性がないブタクサ花粉の主要抗原 Amb a1 を注入しても、軽度の気道炎症を起こすだけである。ところが、Amb a1 と一緒にスーパーオキシドを発生させる glucose oxidase で刺激すると、激しい気道の炎症が起こった。LF はその気道炎症

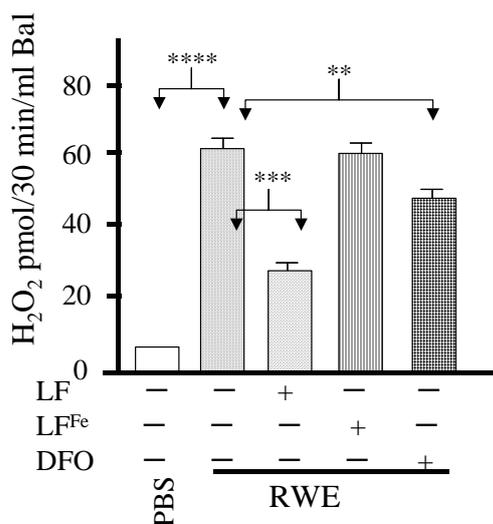


図 2. ラクトフェリンは感作マウスの気管支・肺胞におけるブタクサ花粉誘発性過酸化水素の産生を抑制する

RWE:ブタクサ花粉抽出物、LF;ラクトフェリン、LF<sup>Fe</sup>; ホロラクトフェリン、DFO; デフロキサミン。マウスは RWE にアラムを加えて 0 日と 4 日前に腹腔内投与して感作した。試験当日は、LF、LF<sup>Fe</sup>、デフロキサミン(各 100mg)を 100mg の RWE と混合して鼻腔内に投与、15 分後に気管支・肺胞を洗浄し、過酸化水素を定量した。

も有意に軽減させる効果がある。一方、図 2 の場合と同様、鉄飽和のホロ LF は、RWE、あるいは Amb a1+ glucose oxidase が誘発する過酸化水素の増加と気道炎症をまったく抑

制しない。同じ LF であって、尾 3 価鉄イオンを 2 個キレートしたホロ LF は、花粉抗原で感作したマウスにおいて、抗原が誘発する激しい炎症反応を抑制できないのである。

抗原と一緒に与えた LF は、RWE 刺激で増大する細胞内の過酸化水素を低下させる効果がある。RWE で刺激すると感作マウスの気道及び鼻粘膜上皮に好酸球が浸潤し、粘液を産生する杯細胞化生を惹起するが、もっとも重要なことは、LF は浸潤と杯細胞への化生を有意に抑制することである(図 3)。

この研究は次の三つを示唆している。つまり、花粉症における気道粘膜の激しい炎症は花粉抗原との接触に加え、過酸化水素が局所的に産生され、さらに鉄イオンが介在して過酸化水素がフェントン反応によりヒドロシキル・ラジカルを発生させると起こることである。

1. 花粉症、喘息などの気道炎症は、アレルゲンが IgE 抗体と結合することで引金が引かれるが、気道粘膜が激しい炎症を起こすのは活性酸素による“酸化ストレス”が関与している
2. 炎症を増悪させるのは毒性が弱い活性酸素ではなく、それが鉄イオン存在下でフェントン反応により転換されて生ずる強毒性の酸素ラジカルである。
3. ホロ LF が RWE あるいは Amb a1+ glucose oxidase で誘発した気道炎症に対しほとんど鎮静効果がないのは、フェントン反応を触媒する 3 価鉄イオンをキレートできないからである。

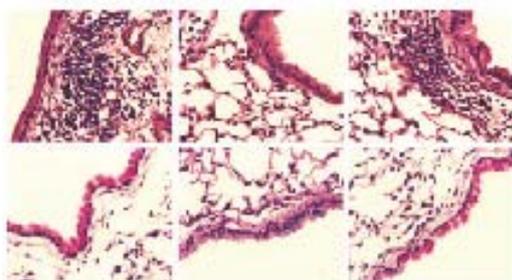


図 3 上. RWE 刺激で上皮細胞下に浸潤する炎症細胞(上; HE 染色)と粘膜上皮の杯細胞への化生(下; PAS 染色)

対照群と LF<sup>Fe</sup> 群は多数の炎症細胞が浸潤しているが、LF 群は炎症細胞の浸潤が少ない。

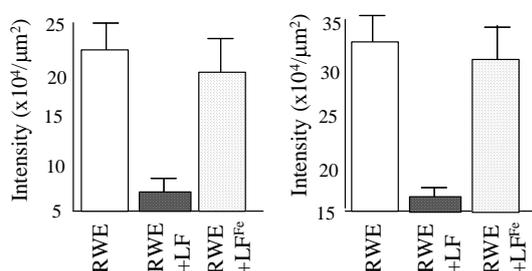


図 3. 下. 気管支における炎症細胞浸潤(左)と杯細胞への化生(右)の図示

RWE 対照群と比べ、LF<sup>Fe</sup> を同時に鼻腔内投与しても炎症細胞の浸潤と杯細胞への化生はまったく抑制されていない。一方、LF の同時投与は炎症細胞の浸潤と杯細胞への化生を強く抑制している。

このミニレビューでは、LF が花粉症病態モデルの気道粘膜上皮に直接作用して、鉄イオン介在で起こる酸素ラジカル発生を阻害し、激しい気道炎症を抑制することを説明した。すでに本誌は 3 回にわたって、LF は①in vivo で IgE 産生を抑制する、②アジュバント効果があり、BCG ワクチンの効果を増強する②、③マスト細胞の不動化とトリプターゼ活性

を阻害<sup>(3)</sup>等によって抗アレルギー効果を示すことが報告されている。花粉症は生命を脅かすことはないが、国民の約20%が悩む病気である。LFには安全性面で懸念される悪材料はないので、アレルギー性疾患制圧のために大きく期待できる素材であることは確かである。

#### 引用文献

- 1) Kuruzel M, Bacsı A, Choudhury B, Sur S and Boldpgh I.  
Immunology 2006; 119: 159-166
- 2) Hwang SA, Wilk KM, Budnicka M, Olsen M, Bangale YA, Hunter RL, Kruzel ML, Actor JK.  
Vaccine. 2007 Sep 17;25(37-38):6730-43.
- 3) 本誌、2006年、3月号及び4月号