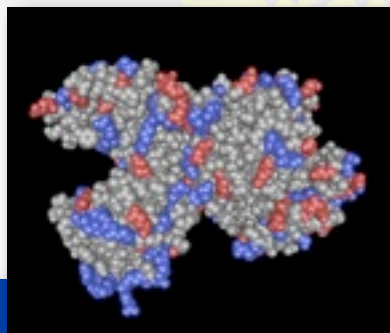


Lactoferrin NEWS

日本ラクトフェリン学会ニュースレター 第5号

2012年5月



巻頭言

研究者の一つの心得ること

三輪 正直

Masanao MIWA

長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部

1 巻頭言

研究者の一つの心得ること

三輪 正直

2 農芸化学技術賞受賞研究の紹介

腸溶加工技術に注目したラクトフェリン含有機能性食品の

開発 村越 倫明

3 研究紹介

ラクトフェリンによるプリオン複製阻害機構 岩丸 祥史

4 研究会開催報告

第3回臨床ラクトフェリンシンポジウム開催される

玉置 幸道

第5回学術集会

開催のご案内

ラクトフェリンは、アミノ酸が約700個からなる鉄結合性タンパク質で、母乳、涙液、唾液などの分泌液、白血球の顆粒などに存在し、体内の余分な鉄を結合して無駄な活性酸素種の発生を防いだり、増殖に鉄を必要とする細菌、ウイルス、真菌などに対する抗微生物作用が報告されています。免疫抑制や抗腫瘍作用、生活習慣病の予防の効果についても、基礎研究から臨床研究への発展が大いに期待されることです。乳汁から得られたラクトフェリンは、副作用が極めて少ないとされることもあり、薬剤として臨床応用されやすい特質があると思います。Lactoferrinというキーワードが入った学術論文は、PubMedで見ると本年5月末までで、6200編あまり検出されることからわかるように進歩の著しい研究分野であります。

一般に薬剤は、開発に20年以上かかっているものが少なくないようです。薬剤の開発において、ある物質の無細胞系や細胞レベルの実験で見られた効果が動物実験ではみられないとか、毒性のために開発が中断することはよくあることです。ところが、逆にある物質の作用が細胞レベルでは期待できないはずなのに動物に投与することで期待以上の作用が出る場合があります。よく実験に使用する培養細胞は体の中にある特殊な細胞集団に過ぎないために個体における複数の細胞の相互作用を見ることが難しいからでしょう。この意味でも実験動物を用いた動物実験の重要性があります。

一方、動物実験に関しては動物愛護団体からは常に廃止の動きがあります。動物の愛護及び管理に関する法律(動愛法)への5年おきに行われるパブリックコメントを基に改正される可能性があり、動物実験を行う研究者にはまた一段とハードルが高くなる可能性が危惧されています。私ども研究者は、自分のやっている研究の意味や重要性を常に社会にわかりやすく説明する態度が今後一層大事になって来ると考えられます。

農芸化学技術賞受賞研究の紹介

腸溶加工技術に着目した

ラクトフェリン含有機能性食品の開発

村越倫明

Michiaki MURAKOSHI

ライオン株式会社 生命科学研究所長

はじめに

このたび、ライオン(株)および(株)NRLファーマは、「腸溶加工技術に着目したラクトフェリン含有機能性食品の開発」により、日本農芸化学会が授与する「2012年度 農芸化学技術賞」を受賞しました。そこで今回は、この受賞対象となった研究について、ご紹介したいと思います。

受賞者

ライオン株式会社 常務取締役 杉山圭吉

ライオン株式会社 生命科学研究所長 村越倫明

ライオン株式会社 生命科学研究所主任研究員 小野知二

株式会社NRLファーマ 取締役研究開発本部長 星野達雄

研究の背景

2008年の厚生労働省の調べによると40～74歳(対象人口約5,800万人)におけるメタボリックシンドローム該当数は約1,070万人、予備群者数は約940万人、併せて約2,010万人にも達しており、日本人男性の2人に1人、日本人女性の5人に1人が、メタボリックシンドロームが強く疑われる者、あるいは予備群と考えられています。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満に高血糖・高血圧・脂質異常症のうち2つ以上を合併した状態を指し、メタボリックシンドロームを予防、改善するためには、その成因基盤である内臓脂肪の蓄積を抑制することが重要であると考えられています。

ライオン(株)では、2003年よりラクトフェリン研究を開始し、今日に至っています。ラクトフェリンの内臓脂肪低減効果に注目した機能性健康食品の研究開発過程を振り返ると、①内臓脂肪低減効果の発見、②腸溶加

工技術の導入、③臨床試験による有効性の立証、④作用メカニズムの解明、という4つのポイントがあったと思われます。以下、この4点に沿って、開発経緯をご紹介します。

1. 内臓脂肪低減効果の発見

ライオン(株)では、歯周病原菌が産生する内毒素LPS(リポ多糖)を不活性化する食品素材を探索し、ラクトフェリンに強い解毒作用があることを見出し、歯周病予防を目的としたラクトフェリンを含有する機能性ガムを開発・上市しました。一方、歯周病は全身健康にも影響を与える可能性が示唆されており、歯周病患者は血中のLDLコレステロール(悪玉コレステロール)や中性脂肪が高く、HDLコレステロール(善玉コレステロール)が低いことが報告されていました。ライオン(株)に属する受賞者らは、歯周病が全身健康に与える影響の原因因子がLPSではないかと考え、歯周病菌由来のLPSをマウスに投与

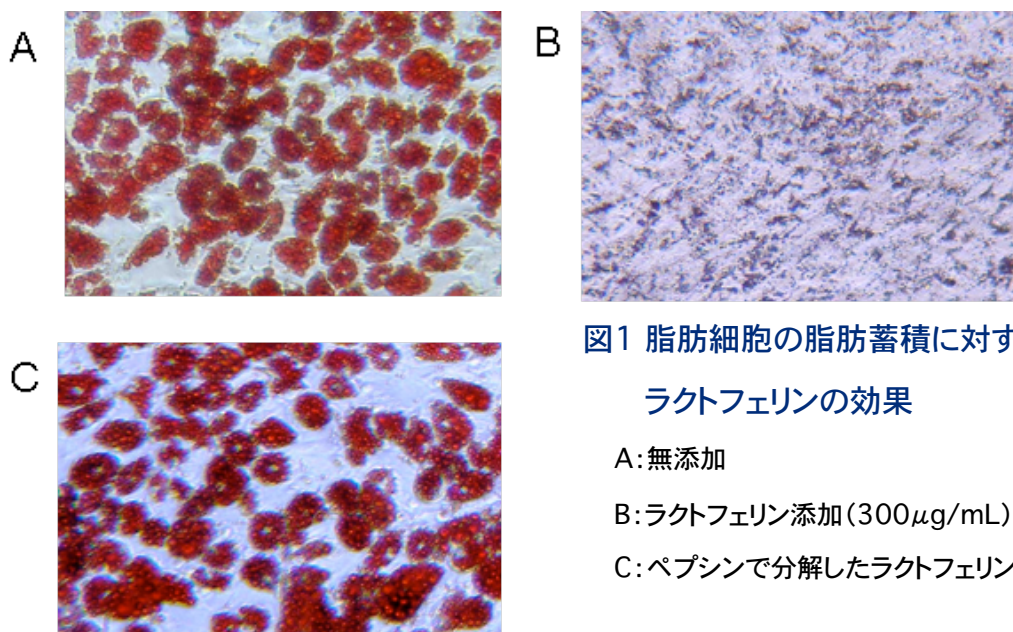


図1 脂肪細胞の脂肪蓄積に対する
ラクトフェリンの効果

A: 無添加

B: ラクトフェリン添加 (300 μ g/mL)

C: ペプシンで分解したラクトフェリン添加

した結果、血中の総コレステロール、中性脂肪が上昇することを明らかにしました。さらにこれらのマウスに予めラクトフェリンを摂取させておくと、前述の脂質異常が予防できることも見出しました。そして興味深いことに、ラクトフェリンを投与したマウスは、投与していないマウスと比べてなぜか内臓脂肪の蓄積が少ないことを偶然、発見したのです。当時、厚生労働省より、メタボリックシンドロームのリスクを計る新しい診断基準が発表されており、メタボリックシンドローム予防の重要性が社会的に認識されつつありました。内臓脂肪を減少させる機能性健康食品を研究開発することは国民の健康増進に貢献できるものと考え、この発見を端緒としてラクトフェリン研究の新たなターゲットを「内臓脂肪低減効果を有する食品の開発」に設定しました。

2. 腸溶加工技術の導入

内臓脂肪低減効果の発見を契機に、ラット腸間膜脂肪由来の前駆脂肪細胞の初代培養系を導入し、ラクトフェリンが脂肪細胞における脂肪の合成を抑制するという新しい知見を見出し、動物実験の結果を裏付けるデータを取得しました。しかしながら、胃の消化酵素であるペプシンで分解したラクトフェリンではその活性が消失することも明らかとなりました(図1)。感染防御作用等におけるラクトフェリンの活性本体は、ラクトフェリシンに代表さ

れるペプチドであることが報告されていたことから、脂肪細胞での知見は予想外の結果であり、かつ重要なデータでした。こうしたことから、ラクトフェリンを経口摂取して内臓脂肪低減効果を発揮させるためには、ラクトフェリンが胃で分解されずに腸まで届く腸溶加工技術が必要となったのです。

一方、(株)NRLファーマではラクトフェリンの腸溶加工技術の開発を行っていました。ラクトフェリンを腸溶化する技術は想像以上に困難で、ラクトフェリンを乾燥状態のまま打錠、成型することは、ほとんど行われていませんでした。また、食品や栄養補助食品を腸溶化するという考えがそもそも一般的ではなく、当然ながら腸溶化の基材としては医薬品用基材しかありませんでした。そのような中、医薬品(錠剤)のマスキングや艶出しを目的としたコーティング剤や結合剤として利用され、食品添加物としても認められ広く使用されている天然高分子シェラックに着目し、これを用いた腸溶加工技術の検討を進めました。一般的な処方や剤型、打錠、コーティング方法では満足する結果は得られませんでした。試行錯誤を重ねた結果、日本薬局方崩壊試験をクリアできる(医薬品と同等の結果が得られる)ラクトフェリン含有腸溶錠の加工技術の開発に(株)NRLファーマは成功しました。従来とは違い、pH依存型の皮膜を成型し、胃では崩壊せず、小

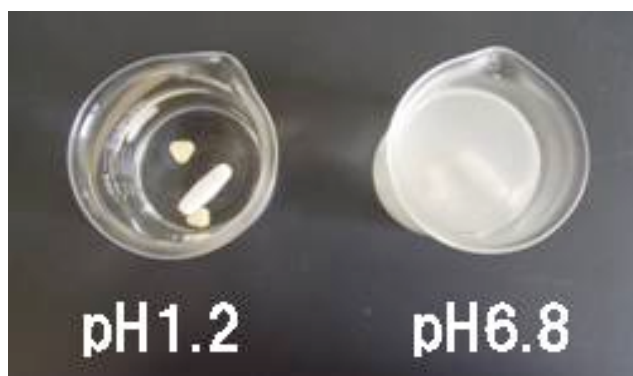


図2 日本薬局方崩壊試験の結果

ラクトフェリン腸溶錠は酸性では2時間以上崩壊せず中性では1時間以内に崩壊

腸に到達してから皮膜が溶解し、ラクトフェリンが溶出される設計になっています(図2)。

以上の背景をもとに、ラクトフェリンの内臓脂肪低減効果を発見したライオン(株)と、ラクトフェリンの腸溶加工技術を開発した(株)NRLファーマが、内臓脂肪低減効果を有する機能性健康食品の研究開発を共同で進めました。

3. 臨床試験による有効性の立証

こうして得られたラクトフェリン腸溶錠について、ライオン(株)において社内臨床試験を実施したところ、8週間の摂取により、初期値と比較して有意な体重減少効果を見出し、とりわけ内臓脂肪の減少が顕著であることを確認しました(図3)。この結果に自信を得て、ラクトフェリン腸溶錠の有効性を科学的に証明するため、外部の臨床試験機関による二重盲検群間比較試験を実施しました。肥満傾向の日本人男女(内臓脂肪面積平均 100cm^2 以上)に対して、ラクトフェリン腸溶錠群及びラクトフェリンの代わりに乳糖を配合した群(プラセボ群)の2群(各群 $n=13$)を設定し、1日に 300mg 、8週間摂取してもらいました。その結果、ラクトフェリン群では、プラセボ群と比較して、体重が 2.5kg 有意に減少し($P=0.013$)、CT撮影による腹部内臓脂肪面積が、 12.8cm^2 有意に減少($P=0.0089$)することを明らかにし、ラクトフェリン腸溶錠の内臓脂肪低減効果を科学的に立証しました。また、社内試験においても外部の試験においても有害事象は認められませんでした。

Effect of enteric-coated lactoferrin (300mg/day) on body fat areas of Prof. Dr. K. S.

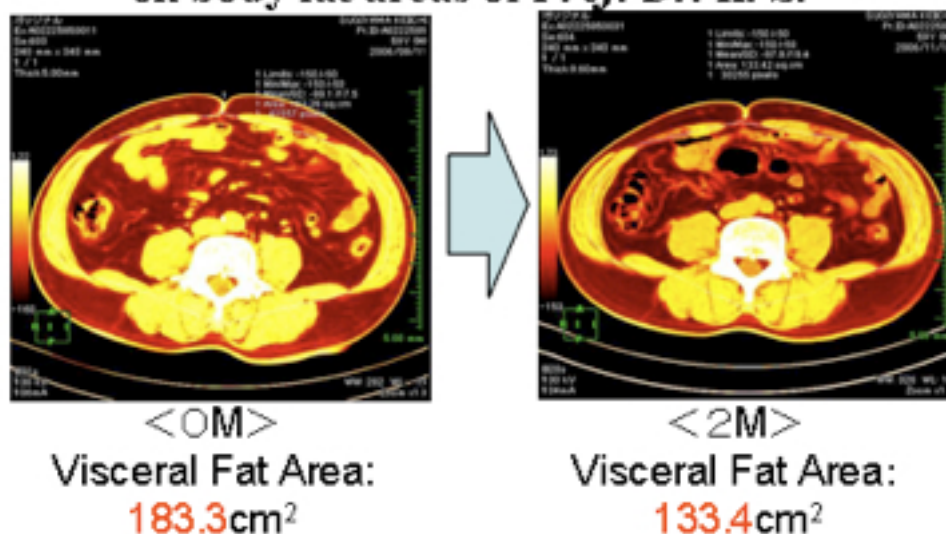


図3 ラクトフェリン腸溶錠の内臓脂肪低減効果(腹部CT画像、社内試験結果の著効例)

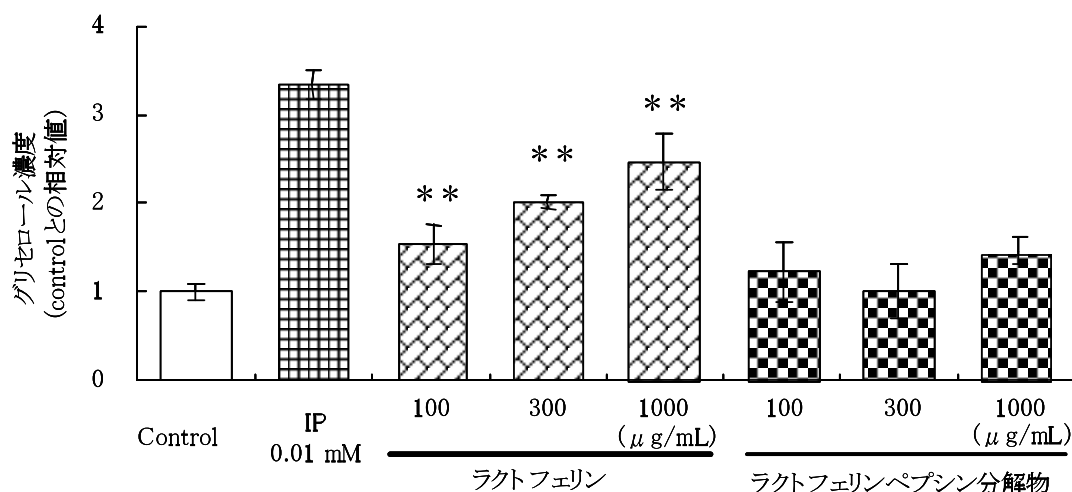


図4 ラクトフェリンの脂肪分解促進作用 Control: 無添加、IP: イソプロテレノール (陽性対象)

4. 作用メカニズムの解明

ラクトフェリンの内臓脂肪低減メカニズムは、これまで全く知られておらず、これを解明することは学術的にも意義が大きいと考え、さらに研究を進めました。まずラットを用いてラクトフェリンを強制胃内投与し、体内動態を解析しました。その結果、未分解のラクトフェリンが一部小腸に到達し、血中や他の臓器にはほとんど検出されず、腸間膜脂肪に局在していることを明らかにしました。そこで、先に見出した脂肪細胞に対するラクトフェリンの脂肪合成抑制作用に対する作用メカニズムの検討に着手しました。前述の実験系についてDNAマイクロアレイ解析を行った結果、ラクトフェリンが脂肪合成に関与する酵素群の遺伝子発現を抑制するのみならず、PPAR γ 等の脂肪細胞の分化調節因子の発現を抑制することを見出しました。一方、成熟脂肪細胞を用いて、脂肪の分解過程に対するラクトフェリンの作用を検討した結果、ラクトフェリンが脂肪分解促進作用をも有することを新たに見出すと共に、本作用についてもペプシンで分解したものは活性が消失することを見出しました(図4)。本実験系においてもDNAマイクロアレイ解析を実施した結果、脂肪滴の周囲に存在し、リパーゼによる脂肪分解を防御するペリリピンの発現がラクトフェリンにより減少し、また脂肪分解に重要な経路であるcAMPシグナリングパスウェイの変動も認められました。ペリリンについては、Real time PCR法やWestern

Blotting法により遺伝子・タンパク質レベルでラクトフェリンによる発現抑制効果を検証しています。またcAMPシグナリングパスウェイの変動については、細胞内cAMP濃度を測定し、ラクトフェリンが脂肪細胞のcAMP濃度を上昇させるという新たな知見も得ています。

以上の結果から、経口摂取したラクトフェリン腸溶錠は、胃で分解されずに小腸で吸収され、短時間のうちに内臓脂肪まで到達し、脂肪の合成抑制と分解促進の両作用により、内臓脂肪を低減することが推察されました。

おわりに

本研究開発の成果は、社内はもとより、多くの研究機関との共同研究によって生まれたものです。生活習慣病の予防・改善を通して、一人でも多くの人々の健康の維持・増進に貢献できれば、これに勝る喜びはありません。

謝辞

本研究開発に当たっては、京都府立医科大学 西野輔翼名誉教授、名古屋市立大学 飯郷正明先生、京都市立病院糖尿病代謝内科部長・京都府立医科大学臨床教授 吉田俊秀先生、北海道大学 宮下和夫教授、東京大学 加藤久典特任教授のご指導を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。また本開発に携わった、ライオン(株)、(株)NRLファーマの関係者の皆様に深謝申し上げます。

ラクトフェリンによるプリオン複製阻害機構

岩丸 祥史

Yoshifumi IWAMARU

動物衛生研究所 プリオン研究センター

プリオン病は、致死性の神経変性疾患であり、その病原体“プリオン”の主要な構成成分は、異常構造を持つ宿主のプリオン蛋白質と考えられている。プリオン病の病因は、正常型プリオン蛋白質が異常型プリオン蛋白質に変換し、生体内に凝集体あるいはアミロイドとして蓄積することが中心となっている。ラクトフェリンは抗菌・抗ウイルス活性などの幅広い生物活性のほかに、いくつかの神経変性疾患においてアミロイドに結合することが報告されているが、その生物学的な意義は不明である。我々はウシラクトフェリンのプリオン複製に及ぼす効果について、プリオン持続感染培養細胞を用いて検討した。その結果、ラクトフェリンはプリオン複製阻害活性をもつことが明らかとなり、その作用機構としてラクトフェリンが正常型プリオン蛋白質のエンドサイトーシスを阻害、あるいは正常型と異常型プリオン蛋白質との結合を阻害することが示唆された。

1. はじめに

プリオン病はヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病、ヒツジとヤギのスクレイピー、牛海綿状脳症に代表される一群の致死性・伝達性の神経変性疾患である。感染個体の中枢神経系では、神経網や神経細胞の空胞化と異常型プリオン蛋白質(PrPSc)の蓄積、グリオーシスを特徴とする病理像が観察される。PrPScは宿主に発現している正常型プリオン蛋白質(PrPC)の構造異性体で、プリオン病においては唯一の疾病特異的マーカーであり、病原体「プリオン」の主要な構成成分と考えられている。PrPScはPrPCに結合し、PrPCの立体構造を変換することにより複製・増幅すると考えられているが[1]、その詳細な機構については不明な点が多い。

ラクトフェリン(LF)は牛乳の乳清画分から発見された、分子量約8万の鉄結合性糖蛋白質である。LFは乳汁以外にも涙液・鼻汁・唾液に含まれており、感染に対する生体の防御機構に重要な役割を果たしていると考えられている。LFは抗菌・抗ウイルス活性、免疫調整活性、鉄吸収調節作用など、幅広い生物活性のほかに、神経変性疾

患においてアミロイドに結合することが報告されている[2,3]。またLFは、誤って折り畳まれたいくつかの蛋白質の凝集を防ぐことが示されている[4]。PrPScは凝集体を形成し、アミロイド様構造をとることから、我々はウシLFのプリオン複製に及ぼす効果について、プリオン持続感染培養細胞(ScN2a58細胞)を用いて検討した。

2. ラクトフェリンは異常型プリオン蛋白質の複製を阻害する

ScN2a58細胞の培養液中にLFを添加したところ、濃度依存的にPrPScが減少した(図1A)。一方、LFと60%のアミノ酸相同性があるトランスフェリン(TF)の添加では、PrPSc減少は認められなかった。また、LF存在下で感染細胞を10代継代し、PrPSc量がウエスタンブロット法の検出限界以下となった細胞を、マウスに脳内接種したところ、LF非処理細胞脳内接種マウスと比較して、生存日数が大幅に延長した(図1B)。LF処理によりプリオン持続感染細胞のPrPScならびに感染価が減少したことから、LFはプリオン複製阻害能を持つことが示された。

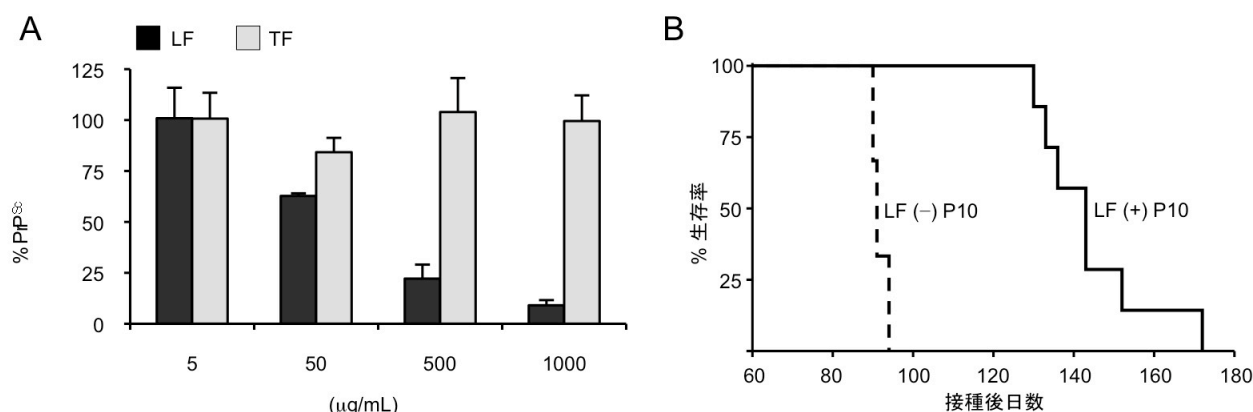


図1:ラクトフェリン(LF)はプリオン感染細胞の異常型プリオン蛋白質(PrPSc)と、感染価を減少させる。記載された濃度のLFならびにトランスフェリン(TF)を細胞に添加3日後、プロテイナーゼK処理した細胞ライセートから、PrPScをウエスタンブロット法で検出し、未処理細胞のPrPScを100%として示した。LF処理により、濃度依存的にPrPScの減少が観察される(A)。LF存在下で10代継代した細胞のライセートを脳内接種されたマウス(LF+ P10)は、非処理細胞を接種されたマウス(LF- P10)に比較して、生存日数が延長している(B)。

3.ラクトフェリンは非切断型プリオン蛋白質を細胞表面に蓄積させる

次に我々は、LFがプリオン複製阻害を示す機構について調べた。小胞体で合成されたPrPC(非切断型PrPC)は、C末端側に付加されたグルコシルフォスファチジルイノシトール(GPI)により細胞膜表面に係留され、その後エンドサイトーシスにより細胞内にいったん取り込まれる。未同定のプロテアーゼによりほぼ中央部で切断された後、C末端側の断片(切断型PrPC)が細胞膜表面へ再度輸送されることが知られている。PrPScは非切断型PrPCのみを基質にして複製されることから、我々はLFにより非切断型PrPC量が減少している可能性をはじめに検討した。非感染のN2a58細胞をLF処理/非処理後に、PrPC量をウエスタンブロット法で比較したところ、総PrPC量(切断型+非切断型PrPC)にはほとんど変化がみられなかったが、総PrPC量に占める非切断型のPrPCの割合が増加していた(図2A)。この結果は、LFのプリオン複製阻害は非切断型PrPCの減少に起因していないことを示唆している。

総PrPC量に占める非切断型のPrPCの割合が増加していたことから、細胞表面の非切断型PrPCのエンドサイトーシス障害がLFのプリオン複製阻害機構に関与する可能性を検討した。これは非切断型PrPCからPrPScへの変換は細胞表面あるいは細胞内輸送経路上で生じることから、LFが非切断型PrPCの輸送サイクルを障害する場合、PrPSc複製阻害が生じると予想されたためである。非切断型PrPCの局在をフローサイトメトリー、共焦点レーザー顕微鏡により解析すると、LF処理した細胞の表面に、非切断型PrPCが集積していた(図2B)。更に細胞表面のPrPCをビオチン標識し、非切断型PrPCのエンドサイトーシス効率を観察すると、LF処理によりエンドサイトーシスが抑制された。これらの結果から、基質となるPrPCのエンドサイトーシス障害がLFのプリオン複製阻害機構の一端を担っていることが考えられた。

PrPScの複製にはPrPScとPrPC結合が必要であり、この結合阻害によりPrPSc複製が阻害されることが知られている[5]。我々は、PrPCとPrPScに対するLFの結合性を、LF固相化磁性ビーズを用いたpull-down法を用いて解析した。LFは細胞溶解液、あるいは脳乳剤中のPrPCとPrPSc両者に対し結合性を示した。また、蛋白質異常折

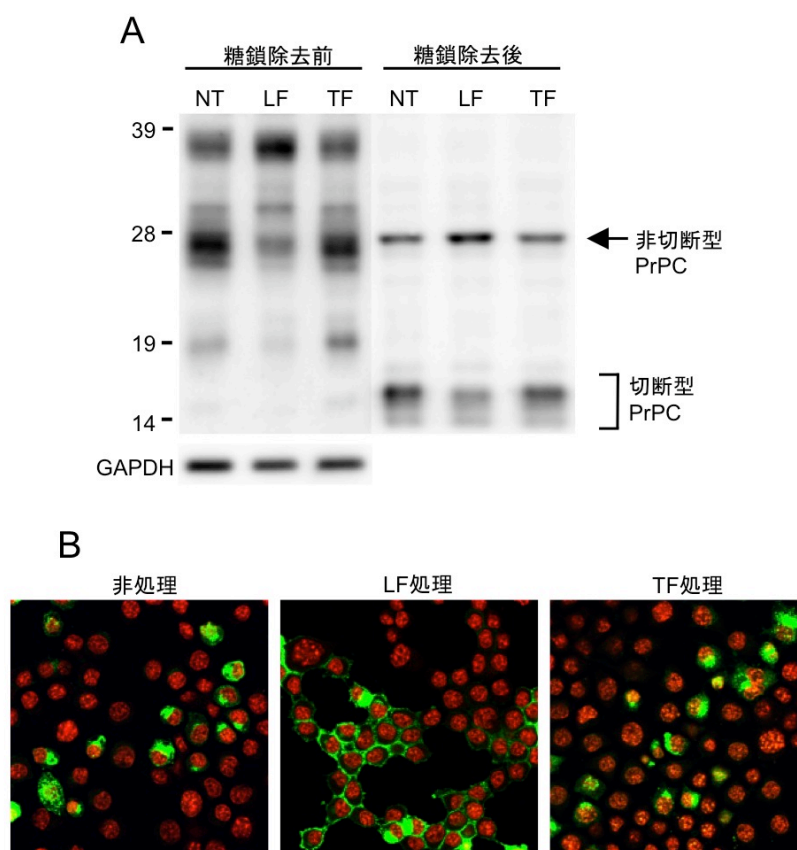


図2:ラクトフェリン(LF)存在下で培養した細胞では、非切断型の正常型プリオン蛋白質(PrPC)が増加する。非感染N2a58細胞に、非処理(NT)、LF処理、トランスフェリン(TF)処理を行った。3日後に、PrPCの糖鎖をPNGaseで除去し、ウエスタンブロット法でPrPCを検出した。LF処理細胞では、総PrPC量は変化せずに、分子量25-38kDaの非切断型PrPCの増加と切断型PrPCの減少が、観察される(A)。Green Fluorescent Protein(GFP)融合PrPCをN2a58細胞に一過性に発現させた後、非処理(NT)、LF処理、TF処理を行った。細胞をパラフォルマリンで固定後、共焦点レーザー顕微鏡でGFP融合PrPCの局在を観察した。LF処理細胞では細胞表面にPrPCが集積している(B)。

畳み循環増幅(PMCA)法を用いて試験管内でPrPSc増幅を行った際、試料にLFを添加するとPrPSc増幅が阻害された。これらの結果は、LFがPrPScとPrPCの結合を、直接・あるいは間接的に阻害することで、PrPSc複製阻害つまりプリオン複製を阻害していることを示唆している。

以上の結果から、LFはPrPCのエンドサイトーシスを阻害、あるいはPrPCとPrPScとの結合を阻害することにより、プリオン複製を阻害していることが明らかとなった(図3)[6]。培養細胞を用いたプリオン感染モデルにおいて、プリオン複製を阻害する化合物の報告は多いが、蛋白質の報告は抗プリオン蛋白質抗体を除外すると非常に珍しい。抗プリオン蛋白質抗体同様、LFがPrPCあるいは

PrPScと直接結合しているかの確認は、今後の課題である。

PrPSc複製阻害能を持つ抗体の特徴として細胞表面に発現するPrPCに結合し、PrPCのエンドサイトーシスを阻害することが報告されている[7]。我々もLFがPrPCのエンドサイトーシスを阻害することを見出したがその機構は不明である。PrPCは、LDL受容体関連蛋白質(LRP1)をはじめ、ラミニン受容体、神経細胞接着分子(NCAM)等々、様々な蛋白質と相互作用することが知られている。LRP1はPrPCのエンドサイトーシスに関与しており[8]、興味深いことにLRP1はLFの受容体としても知られている[9]。LFがLRP1に結合することで間接的にPrPCの

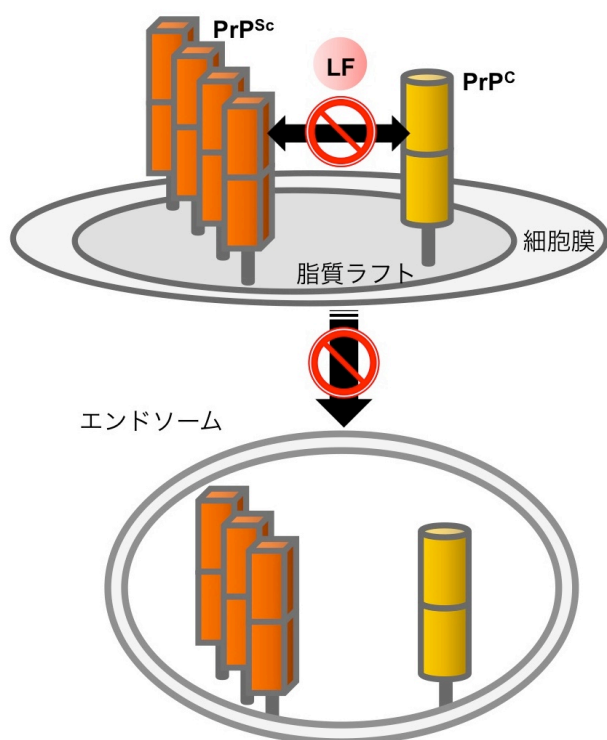


図3:ラクトフェリン(LF)のプリオン複製阻害機構

エンドサイトーシスが阻害されている可能性が考えられる。

おわりに

LFをプリオン治療薬として応用する可能性は、その有効濃度を考慮するとかなり低いと思われる。しかしながら、LF由来ペプチドのプリオン複製阻害能の検討やLFとプリオン蛋白質との相互作用の詳細な解析は、新たなプリオン治療薬あるいは診断法開発につながるものと期待される。

参考文献

1. Prusiner SB (1991) Molecular biology of prion diseases. *Science* 252: 1515-1522.
2. Leveugle B, Spik G, Perl DP, Bouras C, Fillit HM, et al. (1994) The iron-binding protein lactotransferrin is present in pathologic lesions in a variety of neurodegenerative disorders: a comparative immunohistochemical analysis. *Brain Res* 650: 20-31.

3. Kawamata T, Tooyama I, Yamada T, Walker DG, McGeer PL (1993) Lactotransferrin immunocytochemistry in Alzheimer and normal human brain. *Am J Pathol* 142: 1574-1585.
4. Takase K (1998) Reactions of denatured proteins with other cellular components to form insoluble aggregates and protection by lactoferrin. *FEBS Lett* 441: 271-274.
5. Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, et al. (2001) Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature* 412: 739-743.
6. Iwamaru Y, Shimizu Y, Imamura M, Murayama Y, Endo R, et al. (2008) Lactoferrin induces cell surface retention of prion protein and inhibits prion accumulation. *J Neurochem* 107: 636-646.
7. Kim C, Karino A, Ishiguro N, Shinagawa M, Sato M, et al. (2004) Cell-surface retention of PrPC by anti-PrP antibody prevents protease-resistant PrP formation. *J Gen Virol* 85: 3473-3482.
8. Jen A, Parkyn C, Mootoosamy R, Ford M, Warley A, et al. (2010) Neuronal low-density lipoprotein receptor-related protein 1 binds and endocytoses prion fibrils via receptor cluster 4. *J Cell Sci* 123: 246-255.
9. Takayama Y, Takahashi H, Mizumachi K, Takezawa T (2003) Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) is required for lactoferrin-enhanced collagen gel contractile activity of human fibroblasts. *J Biol Chem* 278: 22112-22118.

第3回臨床ラクトフェリンシンポジウム開催される

玉置 幸道

Yukimichi TAMAKI

臨床ラクトフェリン研究会 事務局長

昭和大学歯学部 歯科理工学教室

2011年9月4日(日)に、第3回臨床ラクトフェリンシンポジウムが開催されました。開催場所は第1回、第2回と同様、昭和大学旗の台校舎(東京都品川区)で、68名の参加者が、ラクトフェリン研究の最新のトピックスや臨床使用における新たな知見など、幅広いテーマについて意見を交わしました。

当初、このシンポジウムは3月に予定されていたが、御承知の通り言葉では簡単に表わせない未曾有の自然災害が東日本を襲ったことにより、第3回は秋の開催に変更になりました。どうにか予定通り開催できたのは、座長ならびに演者をお引き受けいただいた先生方に、日程調整でたいへんな労をとっていただいた賜であり、この場を借りて御礼を申し上げさせていただきます。

さて、今回は特別講演として、最近話題の再生医療に関するラクトフェリンの効能について、基礎的な解説を高山喜晴先生(農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所)にいただき、また研究会の看板ともなっているダイレクトな臨床応用については、木元博史先生(医療法人永津会 永津さいとう医院)に御講演をいただきました。

再生医療とは、培養細胞を用いて外傷などにより失われた組織を回復される医療ですが、これには細胞だけでなく、足場材料(Scaffold)と成長因子(growth factor)が重要な役割を果たします。しかし、いきなりこれらを生体内に投与すると、拡散、分解などにより十分な効果を発揮できないという問題があります。再生医療の手法を用いて骨組織を再生する場合、培養骨芽細胞により骨様組織を生体外で作製、移植する方法が広く用いられていることを高山先生は紹介され、この場合に、骨形成を促進する成長因子として、ラクトフェリンが効果的であることを述べ



写真1 開会に先立ち一同黙祷を捧げる

られました。また、ラクトフェリンを、ゲル状コラーゲンなどの高分子材料と組み合わせ、骨芽細胞による石灰化の促進や骨誘導効果向上に多大なる寄与が証明されれば、従来から知られているラクトフェリンの生体防御機能や疼痛軽減効果も併せて、硬組織再生に貢献できる可能性が高いと考えられ、今後さらなる詳細な検討が必要であるようです。

木元先生は実際にリウマチや慢性腎疾患、シェーグレン症候群に悩まされている患者さんにラクトフェリンが幅広く試用されている状況を、使用前後の症状を比較する形で紹介されました。ラクトフェリンは医薬品として認可されておらず効能を公にできないため、どうしても口コミや実践で使われた先生方の体験談に頼るしか手立てがないのが現状です。これだけ医療の現場で賛辞を集め、免疫機能亢進能が注目されている素材なので、その貴重なデータを有効活用するためにも、データベースを構築して、医療従事者が広く情報収集あるいは交換が可能な体制を作りあげることが今後につながると木元先生は言及

されました。臨床ラクトフェリン研究会でもデータベース構築に対し前向きに検討していく方針です。

ランチョンセミナーは、こばやし歯科医院の小林幸隆先生に、ラクトフェリンの簡単かつ効果的な投与方法をご紹介していただきました。小林先生は以前からラクトフェリンの秘めた能力に注目され、口腔内での各種炎症（口内炎、口角炎など）の鎮静化や重篤な歯周病、口臭への試用ばかりでなく、診療で対峙する患者の皮膚炎症に着目されて粉末ラクトフェリンを軟膏で試用すると慢性的な皮膚炎に効果があることを分かり易く報告されました。一部、若返りのような効果もみられたとも述べられました。数年前からこの研究に取り組まれ、今は条件を考慮してもっと簡単に作製可能になるよう改良を加えているとのこと。今後のさらなる成果発表が楽しみです。

午後はスクール形式で一方向的に講演を聴くのではなく、円形に椅子を配置して、登録者参加型の討論会を開催しました。はじめに東日本大震災における放射能漏れ事故に関連して、財団法人放射線影響協会の西村義一先生に「ラクトフェリン(LF)の放射線防護効果について」と題して、短い時間ではありますが基調講演をいただきました(写真2)。線量による人体への危険性についてはまったく知識がなかったのですが、ラットを用いた実験成果から、新たなラクトフェリンの効力に参加者一同驚かされました。



写真2 西村義一先生の講演の様子

また、引き続きの討論会ではHP上で集めたラクトフェリンの使用に関する幾多の質問、想定外の出来事や思いがけない使い方や効果について、1時間弱という決して長くない時間ではありましたが活発な議論がなされました。いくつかの方法論が紹介されましたが、臨床への取り組みに際しての方向性は間違っていないという認識で一致できたように考えられます。その後、懇親会で名刺交換や展示をしていただいた企業の方々と懇談した後に閉会となりました。

最後になりましたが、我が国のラクトフェリン研究の先駆者であり、本研究会の創設当初より多くのご指導をいただいた安藤邦雄博士(元NRLファーマ (株) 代表取締役)が、去る2011年7月12日に逝去されました(写真3)。また、臨床ラクトフェリン研究会の理事を務め、多くの研究成果を残された青山訓康博士も2011年3月13日に急逝されました。シンポジウムでは開会にあたり黙祷を捧げるとともに、両博士の生前の業績をパネルに掲載し、討論会場の周囲に展示して弔意を表しました。



写真3
故・安藤邦雄博士

第5回学術集会のご案内

日本ラクトフェリン学会第5回学術集会の概要が、決定いたしました。
会員の皆様方におかれましては、奮ってご参加・ご発表頂きますようご案内します。

大会ホームページを開設しました

<http://lactoferrin.jp/2012/index.html>

日時:2012年10月27日(土)9:30-18:00

会場:昭和大学 旗の台キャンパス

上條講堂(東京都品川区)

実行委員長:大槻克文(昭和大学医学部産婦人科学教室)

プログラム

招請講演:Bo Lönnerdal教授

(カリフォルニア大学 デービス校)

シンポジウム

「ラクトフェリンと女性の健康」

一般口演・ポスター発表・企業展示・懇親会

優れた演題には、学会賞(基礎)・富田賞(応用)
が授与されます。

演題登録は[こちら](#)から(8月31日締切)

<http://lactoferrin.jp/2012/toroku.html>

お問い合わせ

〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学医学部産婦人科学教室 担当:徳中、大場

TEL:03-3784-8551, FAX:03-3784-8355

E-mail:lacto2012@med.showa-u.ac.jp

日本ラクトフェリン 学会ニュースレター 第5号 (2012年5月発行)

ニュースレター編集 日本ラクトフェリン学会 広報委員会

高山 喜晴

農業・食品産業技術総合研究
機構 畜産草地研究所

吉江 弘正

新潟大学大学院 医歯学総合
研究科 教授

島崎 敬一

北海道大学名誉教授

日本ラクトフェリン学会 事務局

〒232-0024

横浜市南区浦舟町4-57

横浜市立大学附属

市民総合医療センター

臨床研究推進センター

東川 美貴

TEL: 045-261-5656

内線1871

FAX: 045-253-9902

E-mail:

lacto@yokohama-cu.ac.jp