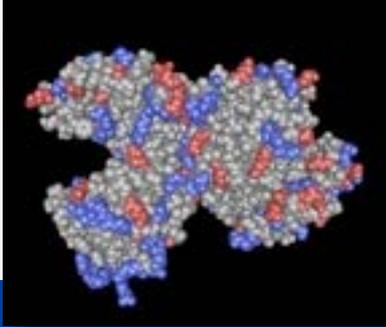


Lactoferrin NEWS

日本ラクトフェリン学会ニュースレター 第 28 号

2024 年9月



1 巻頭言

日本ラクトフェリン学会第 11 回学術集会の開催

竹内 崇

2 特集記事

ミルク中ラクトフェリン濃度と成長速度

島崎 敬一

3 学会報告

ラクトフェリンフォーラム 2024 開催報告

高山 喜晴

巻頭言

日本ラクトフェリン学会第 11 回学術集会開催のご案内

竹内 崇

Takashi TAKEUCHI

鳥取大学農学部

獣医臨床検査学・教授

ラクトフェリンはミルクに含まれる鉄結合性の糖タンパク質であり、自然免疫として機能する可溶性因子です。免疫賦活、抗菌、抗炎症作用をはじめ、近年では骨代謝改善、脂質代謝改善、抗がん、神経保護など様々な作用が発見され、多機能性生理活性タンパク質として注目されています。本質的には母乳に含まれる活性物質として乳児への作用が挙げられますが、多機能タンパク質の特性を生かして食品(サプリメント)としての開発も進められております。

多機能であるが故に、ラクトフェリンの機能解析には、医学、歯学、薬学、農学など幅広い分野の研究者、さらに、研究成果の実用化には産業界も深く関わっております。このため、2004年に「ラクトフェリンフォーラム」が設立され、2010年からは「日本ラクトフェリン学会」へと発展的に改組し、その学术交流の場として、隔年で学術集会を開催してきました。

2024年の第11回学術集会は11月9日(土)に、とりぎん文化会館(鳥取市)で開催いたします。本学術集会では、「ラクトフェリンがつなぐ架け橋」をテーマに掲げ、母と子の関わりのみならず、人と人、人と動物、さらには国境を越えて様々な形で「絆」としての存在感を増しておりますラクトフェリンについて議論を深めたいと考えております。特別講演では、イタリアからPaolo Manzoni先生をお招きし、小児感染症への臨床応用に関するご講演を予定しております。またシンポジウムでは、「ラクトフェリンの多様性」と題し、単独のタンパク質でありながら、体内環境の変化に応じて異なる活性を発揮するラクトフェリンの素顔に迫れることを期待しております。さらに、最新の研究成果の発表の場として一般演題を募集いたします。

開催地となる鳥取市は、山陰海岸国立公園など自然豊かな場所であり、新鮮な海の幸を堪能できることも特徴です。この機会に、都会の喧騒から離れた場所で、ラクトフェリンについて語り合い、皆様との交流を深めることができますと幸いに存じます。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

特集記事「ミルク中ラクトフェリン濃度と成長速度」

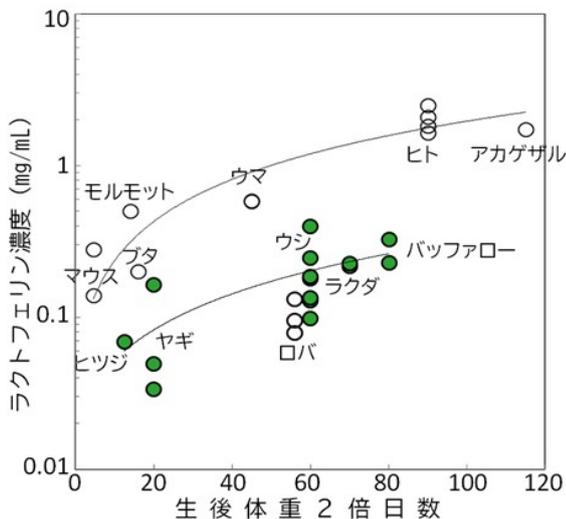
島崎 敬一

Keiichi SHIMAZAKI

北海道大学名誉教授

はじめに

ミルクに含まれるラクトフェリン濃度については、Masson & Heremans (1971)の報告に、ウサギ、ラット、イヌでは $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、ウシ、ヤギ、ブタでは $20\text{--}200 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、モルモット、マウス、ウマでは $0.2\text{--}2 \text{mg}/\text{mL}$ と記載されています。ほぼ 40 年後、ラクトフェリン国際会議の重鎮だった Prof. J. H. Brock (グラスゴー大学) による総説「Lactoferrin - 50 years on」(Brock 2012)に、7種類の哺乳類のミルクに含まれるラクトフェリン濃度と、生後体重が2倍になる日数をプロットした図が掲載されています。



ミルク中ラクトフェリン濃度」と「生後体重が2倍になる日数

ラクトフェリン濃度は mg/mL で、対数で示した。●は反芻動物、○はそれ以外の動物のデータを示す。それぞれの回帰式は、反芻動物で $y=0.003x+0.0218$ 、それ以外の動物で $y=0.0192x+0.0458$ であった。なお、非反芻動物の回帰式を求め

る際には、ロバの値は除外した。

その図に示されているのは、ヒト、ウマ、モルモット、マウス、ブタ、ヒツジ、アシカ/アザラシ(図中では seal と記載)のデータです。その後さらにデータが蓄積されているのではないかと思い検索したところ、ヒトも含めて 12 組のデータが揃いました。まだまだ十分なデータ数ではありませんが、興味深い結果となったので、ここに報告いたします。

図から推察できること

現時点で入手できた 12 組のデータをプロットしたところ、成長の遅い動物ほど、ミルクに含まれるラクトフェリン濃度が多い傾向がみられました。さらに、ウシなどの反芻動物とそれ以外の動物との2つのグループに分けて分析すると、2つのグループの間には傾き、切片ともに有意の差が認められました。図に示したデータは、反芻動物と反芻しない草食動物、雑食性動物の値です。肉食動物についてのデータは見つかりませんでした。前述の Brock (2012) の総説に掲載されている図では、seal が唯一の肉食獣ですが、ラクトフェリン濃度は限りなくゼロに近いところにプロットされています。このデータの根拠となる文献は、本稿執筆時点で見つからなかったため省いてあります。今後さらに多くのデータが集積して、「成長速度とラクトフェリン濃度をプロットすると、反芻動物とそれ以外の2つのグループに区分できる」という現象の生物学的意義が解明されることを期待します。なお、この図で用いた全デー

とそれらの出典を、最後に記載しました。

試料の調製方法

ミルクから酸沈殿でカゼイン画分を除いた上澄み(ホエイ)を対象として、ラクトフェリン量を測定した例が多く見られました。ミルク中のラクトフェリンは、ホエイ中に遊離して存在する他に、カゼインに結合しているラクトフェリンもあります(Groves, 1960)。そのため、全ラクトフェリン量を得るには、脱脂乳を測定試料とするか、あるいはカゼインに結合しているラクトフェリンを遊離させて測定しなければなりません。未加熱の牛乳では、結合型ラクトフェリンは遊離型の 1/2 程度存在する(島崎 1988)ので、無視できる量ではありません。ロバの値を報告している文献を見ますと、酸沈殿で得たホエイで測定しており、それが非反芻動物のカーブから外れた理由と思われる。本稿の図では、各データの測定試料の調製法の違いについては無視して表示してあります。

ラクトフェリンの測定方法

測定方法については、抗ラクトフェリン抗体を用いる免疫化学的方法が主でした。一元放射免疫拡散法(SRID)、ロケット免疫電気泳動法(Laurell 法)、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)です。さらに、免疫センサーや表面プラズモン共鳴(SPR)による測定法もありました。物理化学的方法では、SDS-電気泳動や逆相クロマトグラフィーのピーク面積からラクトフェリン量を求めた文献もありました。全く異なる手法としては、ミルクタンパク質をトリプシン分解し、ヒトラクトフェリンに特有な配列を持ったペプチド(VPSHAVVAR, 269-277)を超高速液体クロマトグラフィー/質量分析(UPLC/MS)で定量するという報告(Yang 2018)がありました。

最近はあまり見かけませんが、抗血清含有寒天を用いる SRID やロケット法は、ELISA に比べて多量の抗血清(抗

ラクトフェリン抗体)を必要とするのが欠点です。しかし、有効数字が2桁で十分な場合には、ミルク試料を希釈する必要もなく、機器も必要としないメリットがあります。一方、近年はラクトフェリンを何らかの疾患と関係するバイオマーカーとしての観点から、非常に高感度で、かつ短時間で結果が得られる測定方法、例えば電気化学発光法(ECL 法)を用いた装置も市販されています。このような高感度の測定法を用いる場合、試料の希釈誤差を小さくするため自動分注装置を用いています。

作図するにあたって

動物種にはさまざまな品種があり、その成長速度とミルク中のラクトフェリン濃度も異なりますが、品種の違いを考慮するほどのデータはウシ以外には集まりませんでした。なお、生理的異常乳(初乳、末期乳)と乳房炎乳のラクトフェリン値は省きました。また、試料の調整方法や測定方法の違いは無視したほか、濃度単位が容量当り(mg/mL)と重量当り(mg/g)がありましたが、これも比重による換算操作などはしないでそのまま用いました。生後体重が2倍になる日数が範囲で示されている場合には、中間値でプロットしました。

ウシでは乳用種、乳肉兼用種、肉用種のミルク中ラクトフェリン濃度にそれぞれ差はありましたが、その差が有意かどうか検証するにはさらに多くのデータが必要です。肉用種としては、黒毛和種系統の比婆牛の値を採用しています。ほかの黒毛和種と褐毛和種については、初乳中のラクトフェリン濃度のデータしか見つかりませんでした。不思議なことに、ホルスタイン種などでは、初乳中ラクトフェリン濃度が非常に高い値を示すのですが、黒毛和種と褐毛和種では初乳でも低い値となっています(Tsuji 1990)。

おわりに

本稿の図を見て「なぜ成長速度と乳中ラクトフェリン濃度に相関があるのか」という疑問が湧いてきますが、現時

点で答は思いつきません。以下に、ミルク中のラクトフェリンについて再認識したことなどを列挙しました。

○ ほぼ全ての動物(種)に当てはまりますが、成長速度については品種によって大きな違いがあります。例えばロバの生後体重が2倍になる日数は、マルチナ・フランカ(イタリア)で56日、ペガ種ロバ(ブラジル)で86日、德州ロバ(中国)で140日でした。ラクトフェリンのデータが得られたのは、マルチナ・フランカと血統が近いラグサナ種だったので、56日を採用しました。

○ 初乳と末期乳に含まれるラクトフェリンの濃度も、ほぼ全ての動物種で高い値を示すものと思われましたが、前述したように黒毛和種と褐毛和種のような例外も見られました。

○ ブタには左右6対の乳房がありますが、乳房間でラクトフェリン濃度に差がないことが報告されています(Elliot 1984)。

○ 乳質が悪いとラクトフェリン濃度が高いことが、ウシとヤギで確かめられています。搾乳目的で飼育されている家畜以外では、このようなデータを得るのは非常に困難です。

○ 筆者はイヌのミルクにラクトフェリンが無いことを知らずに、何とか分離しようとしてできなかった苦い経験があります。しかし、ウサギ、ラット、イヌではそれぞれ、クロモソーム 9、8、20 にラクトフェリン(LTF)の遺伝子を持って

います。また、泌乳期のラット乳腺から精製した mRNA から作成した cDNA ライブラリーに、ラクトフェリンは見つからなかったという報告もあります(Pierce 1997)。

謝辞

本稿を作成するにあたって欠かせない各種動物の成長速度のデータは、湯 祥彦(日本獣医生命科学大学・付属動物医療センター)および高谷敦子(奈良育英学園)両氏の協力によって得ることができました。また、解析に当たっては鈴木三義氏(帯広畜産大学名誉教授)に助言を仰ぎました。

引用文献

- Brock, J.H., (2012) *Biochem. Cell Biol.*, 90(3) 245–251.
doi:10.1139/O2012-018.
- Elliot, J.I. et al.,(1984) *J. Animal Sci.*, 59(4) 1080–1084.
- Groves, M.L., (1960) *J. Am. Chem. Soc.*, 82: 33–45.
- Masson, P.L., and Heremans, J.F., (1971) *Comp. Biochem. Physiol. B*, 39(1) 119–129.
- Pierce, A., et al., (1997) *Exp. Biol. Med. ser.28*, 125–134, Humana Press Inc., N.J., ISBN: 0-89603-366-X.
- Tsuji, S., et al., (1990) *J. Dairy Sci.*, 73:125–128.
- Yang, Z., et al., (2018) *Nutrients*, 10(9): 1235. doi: 10.3390/nu10091235.
- 島崎、吉本、(1988) *酪農科学・食品の研究*, 37(3) A105–108.

図に用いたデータと出典

附表 図の作成に用いたミルク中ラクトフェリン濃度と、生後体重が2倍になる日数

(図に用いたラクトフェリン濃度の数値を太字で示した)

反芻動物		
	ミルク中ラクトフェリン濃度(mg/mL)	生後体重2倍日数
ヒツジ	0.07 mg/mL (3週目) ⁽¹⁾ 、0.74 mg/mL(初乳) ⁽¹⁾	10～15日 ⁽²⁾
ヤギ	0.167±0.049 mg/mL ⁽³⁾ 、 0.034～0.052 mg/mL (ザーネン) ⁽⁴⁾ 、0.2226±0.04157 mg/mL(ザーネン初乳) ⁽⁴⁾	19～22日 ⁽²⁾ 、 約14日(シバヤギ) ⁽⁵⁾

ウシ(乳牛)	0.10 mg/g⁽⁶⁾、0.169 mg/mL(平均値)⁽⁷⁾、0.1824 mg/mL⁽⁸⁾、0.1884±0.0132 mg/mL⁽⁹⁾、0.1306 mg/mL⁽¹⁰⁾、0.404±0.25 mg/mL⁽¹¹⁾、0.809±0.45 mg/mL(初乳)⁽¹¹⁾	50日 ⁽²⁾ 、60日 ⁽¹²⁾
ウシ(兼用種)	0.1364 mg/mL⁽¹⁰⁾ (シンメンタール)	
ウシ(肉用種)	0.25 mg/mL(比婆牛)⁽¹³⁾、0.56±0.31 mg/mL(黒毛和種、初乳)⁽¹⁴⁾、0.40±0.30 mg/mL(褐毛和種、初乳)⁽¹⁴⁾	60日 ⁽¹³⁾
ラクダ	0.220 mg/mL⁽¹⁵⁾、0.229±0.135 mg/mL⁽¹⁶⁾、0.95-2.5 mg/mL⁽¹⁷⁾、0.81 mg/mL(初乳)⁽¹⁸⁾	70日 ⁽¹⁹⁾
バウファロー	0.232 mg/mL⁽⁹⁾、0.332±0.165 mg/mL⁽²⁰⁾、1.2-2.0 mg/mL⁽²¹⁾	11-12週 ⁽²²⁾
草食・非反芻動物、雑食動物		
	ミルク中ラクトフェリン濃度(mg/mL)	生後体重2倍日数
マウス	0.14 mg/mL(平均値)⁽²¹⁾、0.28 mg/mL⁽²¹⁾、0.05-0.8 mg/mL⁽²¹⁾	4-5日 ⁽²³⁾
モルモット	0.4-0.6 mg/mL⁽²⁴⁾	2週 ⁽¹⁶⁾
ブタ	約 0.200 mg/mL(7日以降)⁽²⁵⁾、1,300-1,100 mg/mL(初乳)⁽²⁵⁾	14~18日 ⁽²⁾
ウマ	0.58 mg/g⁽⁶⁾、0.589 mg/mL(5週)⁽²⁶⁾、0.462 mg/mL(10週)⁽²⁷⁾、0.428 mg/mL(15週)⁽²⁶⁾	60日 ⁽²⁾ 、 30-45日 ⁽²⁷⁾
ロバ	0.080±0.035 mg/mL⁽²⁸⁾、0.097±0.01 mg/mL⁽²⁹⁾、0.133±0.0129 mg/mL⁽⁹⁾	56日 ⁽³⁰⁾
アカゲザル	1.73±0.22 mg/mL⁽³¹⁾	110-120日 ⁽³²⁾
ヒト	1.65 mg/g⁽⁶⁾、1.82±0.12 mg/mL⁽³¹⁾、2.1±0.5 mg/mL⁽³³⁾、2.5±2.2 mg/mL⁽³⁴⁾、4.9±0.6 mg/mL(初乳)⁽³³⁾、10.5±8.1 mg/mL(初乳)⁽³⁴⁾	90日 ⁽³⁵⁾

注) 文献中に範囲で示されていた日数は、中間値でプロットした。初乳、末期乳のラクトフェリン濃度はグラフから除いたが、参考のために初乳の数値を掲載したものもある。

附表に記載したデータの出典

1. Navarro, F., et al., (2018) Small Ruminant Res., 168(11), 12-18. doi: 10.1016/j.smallrumres.2018.09.002
2. 畜産食品-科学と利用-文永堂(1986、第6版)、Abderhalden, E., (1898-1899) Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 26, 487-497.
3. Chen, P.-W. et al., (2004) J. Vet. Med. Sci., 66(4) 345-350. doi: 10.1080/09712119.2018.1453818
4. Wang, J., et al., (2018) J. Appl. Animal Res., 46(1) 1032-1035. doi: 10.1080/09712119.2018.1453818
5. こども牧場だより-シロヤギさんのメール- 旭川市旭山動物園季刊誌、モユク・カムイ No.67 p.7 (2004) <https://www.city.asahikawa.hokkaido.jp/asahiyamazoo/2200/p008794.html>

6. Uniacke-Lowe, T., et al., (2010) *Int. Dairy J.*, 20(9), 609–629 doi:10.1016/j.idairyj.2010.02.007
7. Hagiwara, S., et al., (2003) *J Vet Med Sci* 65(3):319–323
8. Campananella, L., et al., (2009) *Sensors*, 9(3), 2202–2221. doi: 10.3390/s90302202
9. Tsakali, E., et al., (2019) *J. Dairy Res.*, 86(2) 238–241. doi: 10.1017/S0022029919000189
10. Niero, G., et al., (2023) *Italian J. Animal Sci.*, 22(1) 230–238. doi: 10.1080/1828051X.2023.2180440.
11. 鈴木隆ら、(1977) 栄養と食糧 30(5) 317–322.
12. 崎浦誠治・鈴木省三(監修)「酪農大百科」p.279、デーリイマン社(1990)
13. 三笥好治、(2022) 県立広島大学令和3年度重点研究事業 研究の概要 <https://www.pu-hiroshima.ac.jp/site/research/juten03seikanogaiyou.html>
14. Tsuji, S., et al., (1990) *J. Dairy Sci.*, 73(1) 125–128. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(90)78654-7
15. Kappeler, S.R., et al., (1999) *Int. Dairy J.*, 9 (7) 481–486.
16. Konuspayeva, et al., (2007) *J. Dairy Sci.*, 90(1) 38–46. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(07)72606-1
17. Oselu, S., et al., (2022) *Int. J. Food Sci.*, Article ID 1237423, doi: 10.1155/2022/1237423,2022
18. Ashraf, M.F., et al., (2023) *Biol. Trace Element Res.*, doi: 10.1007/s12011-023-03658-4,2023
19. Zhao, X.X. et al., (2000) *Revue Élev. Méd. vét. Pays trop.*, 53(2) 201–208.
20. Giacinti, G., et al., (2013) *Italian J. Animal Sci.*, 12(1) e23, 139–143. doi: 10.4081/ijas.2013.e23
21. Neville M.C. et al., (1998) *Adv. Exp. Med. Biol.* 443, 141–153, Plenum Pub. Co., ISBN 0–306–45926–4
22. K.J.Kantharaja et al., (2018) *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 7(5) 723–733 Online ISSN: 2319–7706.
23. Spangenberg, E.M.F. et al., (2014) *Lab. Animals*, 48(3) 193–206. doi: 10.1177/0023677214531569
24. Neville M.C. & Zhang P., (2000) *J. Animal Sci.*, 78(Suppl. 3):26–35,
25. Elliot, J.I. et al., (1984) *J. Animal Sci.*, 59(4) 1080–1084. doi: 10.2527/jas1984.5941080x
26. Cieslak, J., et al., (2016) *J. Sci. Food Agric.*, 97(7) 2174–2181. doi: 10.1002/jsfa.8026.
27. JRA馬の資料室(日高育成牧場). <https://blog.jra.jp/shiryoushitsu/2019/02/post-6979.html>,
28. Vincenzetti S., et al., (2012) *Biochem. Anal. Biochem.*, 1(2) 1000109. doi: 10.4172/2161-1009.1000109.
29. Ozturkoglu-Budak, S., (2018) *Int. J. Dairy Technol.*, 71(1) 36–45, doi: 10.1111/1471-0307.12380
30. Carluccio, A., et al., (2021) *Large Animal Review* 27: 165–173.
31. Davidson, L.A. & Lönnerdal, Bo, (1986) *Pediatric Res.*, 20(2)197–201.
32. Hoppwer, K.J., et al., (2008) *Comp. Med.*, 58(6) 597–603. PMID: 19149417
33. Nagasawa, T., et al., (1972) *J Dairy Sci* 55(12):1651–1659.
34. 河方則裕、(1984) 日医大誌 51(4) 426–440.
35. 厚生労働統計協会、(2023)国民衛生の動向 2023/2024、厚生 の 指 標 増 刊 70(9)、書 籍 コー ド 03854–08

「ラクトフェリンフォーラム 2024」開催報告

高山 喜晴

Yoshiharu TAKAYAMA

日本ラクトフェリン学会 理事長

農業・食品産業技術総合研究機構

食品研究部門 主席研究員

本会は 2013 年より「ifia JAPAN(国際食品素材/添加物展・会議)」に協賛し、毎年「ラクトフェリンフォーラム」を開催しております。このフォーラムは隔年に開催されている学術集会とは趣を変え、食品機能研究の専門家のみならず、一般の方にもラクトフェリンに関する知識を深めていただく事を目的としています。2024 年は 5 月 21 日から 23 日まで、ifia JAPAN 2024 が東京ビッグサイトで開催されました。本学会は最終日の 21 日に第 11 回目となる「ラクトフェリンフォーラム 2024」を開催いたしました。

冒頭に、理事長から「理事長ご挨拶と日本ラクトフェリン学会の紹介」がありました。引き続き、本会理事の島崎敬一先生(北海道大学名誉教授)から「ミルク中のラクトフェリン濃度と成長速度」、平橋淳一先生(慶応大学医学部)から「ラクトフェリン由来抗炎症ペプチド-白血球細胞外トラップ抑制-」、小林美智代先生(奥羽大学歯学部)から「ラクトフェリンとポリイノシン-ポリシチジル酸によるヒト腸管上皮細胞への SARS-CoV-2 感染の阻害」についてご

講演をいただき、内容をわかりやすくご紹介いただきました。なお、島崎先生のご講演については、その内容を本ニュースレターにご寄稿いただいておりますので、ぜひお読みください。

最後に国際ラクトフェリン会議委員でもある本会副理事長の大槻克文先生(昭和大学江東豊洲病院)より、2023 年 11 月にローマ開催された第 16 回国際ラクトフェリン会議の概要について報告を頂いた後、本年 11 月に鳥取市で開催される本会の第 11 回学術集会について、大会長の竹内崇先生(鳥取大学農学部)からご紹介いただきました。

食品関係企業の関係者を中心に約 100 名の方からご参加いただき、ラクトフェリン研究に対する関心を再認識しました。また、ifia JAPAN2024 に学会としてブースを出展し、協賛企業のラクトフェリンを用いた製品サンプル、ラクトフェリン学会プロシーディング、ニュースレターバックナンバーの展示を行いました。

編集後記

ニュースレター第 28 号をお届けいたします。発行が遅くなりましたこと
をお詫び申し上げます。

さて今回お届けする第 28 号では、巻頭言として今年開催予定の第 11
回学術集会の実行委員長である鳥取大学の竹内 崇先生にご執筆いた
だきました。「ラクトフェリンの多様性」に注目し、これまでの研究の変遷と
今後の展望に関する講演となるものと期待されます。また、北海道大学
名誉教授の島崎敬一先生には、様々な動物種の母乳中ラクトフェリン濃
度と成長速度に関する特集記事をご執筆いただきました。初乳に多く含
まれるラクトフェリンの本質的な役割の解明に繋がるレビューかと思いま
す。そして、農業・食品産業技術総合研究機構食品研究部門 主席研究
員の高山喜晴先生(日本ラクトフェリン学会理事長)には今年 5 月に開催
されましたラクトフェリンフォーラム 2024 の開催概要をご報告いたしまし
た。

ご多忙の中、快くご執筆いただきました各先生には、心から感謝申し
上げます。そして、今後もラクトフェリン研究が益々発展するとともに、会
員の皆様のご健勝をお祈り申し上げます。

日本ラクトフェリン学会ニュースレター

第 28 号

(2024 年 8 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

竹内 崇
高山 喜晴
島崎 敬一
佐藤 淳
鈴木 靖志

日本ラクトフェリン学会
事務局

〒135-8577

東京都江東区豊洲 5-1-38
昭和大学江東豊洲病院 産婦人
科内

担当：鈴木 麻央

TEL:03-6204-6000 (代表)

FAX: 03-6204-6588

E-mail:

lacto@med.showa-u.ac.jp