

日本ラクトフェリン学会「ラクトフェリン・フォーラム」概要報告

健康インフォメーション No.7

2021年10月号

浜松塩業株式会社 ヘルスケア事業部

日本ラクトフェリン学会は、毎年5月、ifia JAPANのイベント会場でセミナーを開催しています。 昨年は新型コロナウイルスの影響により中止されましたので今回は2年ぶりの開催です。 昨年10月、日本ラクトフェリン学会の学術集会在開催されましたが、その際に「ラクトフェリンと脳機能」をテーマとしてシンポジウムが行われ、それに登壇された4名の発表者の講演を今回聴講することが出来ました。 ここ近年、ラクトフェリン研究は脳機能をテーマとして取り上げられることが多くなってきており、これからの注目分野となっています。 今号では、これら脳機能に関する4つテーマについて概要を紹介します。

ifia JAPAN2021: 第26回 国際食品素材/添加物展・会議、HFE JAPAN2021: 第19回ヘルスフードエキスポ 主催者セミナー

日本ラクトフェリン学会 ラクトフェリンフォーラム2021

開催日：2021年5月14日（金） 開催場所：パシフィコ横浜 アネックスホール

■ 内容

13:00～13:15 **新理事長のご挨拶と日本ラクトフェリン学会のご紹介**

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 本部 上級研究員

高山喜晴

■ ① 13:15～13:45 **唾液ラクトフェリンの新たな可能性**

神奈川県歯科大学 副学長 大学院歯学研究科長 口腔科学講座 環境病理学 教授

槻木恵一

■ ② 13:45～14:15 **アルツハイマー病の記憶障害と病因に対するラクトフェリンの効果**

名古屋市立大学大学院 医学研究科 神経生化学 准教授

鄭 且均

■ ③ 14:15～14:45 **脳機能の生後発達とラクトフェリン**

鳥取大学 農学部 獣医臨床検査学 教授

竹内 崇

■ ④ 14:45～15:15 **視交叉上核の光同調シグナル伝達増強作用を介したラクトフェリンの体内時計の光環境適応機能強化作用の解析**

奥羽大学 薬学部 機能形態学分野 教授

守屋孝洋

15:30～15:45 **腸溶性ラクトフェリンの内臓脂肪低減効果とその作用メカニズムについて**

ライオン(株) 研究開発部 ウェルネス研究所 副主任研究員

山口 翼

15:45～16:00 **ラクトフェリンの身体を守る働きについて**

森永乳業(株) 研究本部 素材応用研究所 マネージャー

織田浩嗣

16:00～16:15 **日本発 機能性表示 腸溶性ラクトフェリンの舌苔除去効果について**

(株)NRLファーマ ヘルスケア研究開発部 部長

大野 恵

16:15～16:30 **ラクトフェリンとソホロースリピッドの皮膚への作用**

サラヤ(株) バイオケミカル研究所 ナチュラルプロダクツグループ

竹岡寛子

■ ① 唾液ラクトフェリンの新たな可能性 / 槻木恵一

唾液腺自体からさまざまな物質が産生しており、上皮成長因子(EGF)や神経栄養因子(NGF)が発見されノーベル賞の受賞につながった。ラクトフェリンも唾液中に含まれる物質の一つであり、ラクトフェリンの多彩な生理作用を考えると、口腔内だけでなく他にも何らかの影響を及ぼしている可能性がある。本研究ではラットを使って脳への移行を調べたものである。そもそも、舌下部(舌の裏)は、その粘膜表層においた舌下錠の成分を速やかに吸収し、血液中に移行したあと心臓へ到達することが知られている。この経路は肝臓を通過しないことから代謝を受けづらく即効性が高いというメリットがある。また、唾液中の物質は、大部分が飲み込まれて終わるが、一部は舌下部や口腔底から血中に移行することはあまり知られていない。

実験はラットの舌下に粉末のウシラクトフェリン5mgを静置し、5分後、15分後、30分後の大脳のラクトフェリン濃度の状態を調べたものである。5分、15分ではコントロール群と比べて優位に増加するが、30分後では有意差は無かったことから、脳への移行は速やかに行われることが示された。多臓器でも肺、胃、肝臓、腎臓などを調べたが、有意差は認められなかった。さらに、大唾液腺を除去したモデルラットでは、脳ラクトフェリン量と血液中ラクトフェリン量の有意な減少が生じる。このことから、唾液腺からのラクトフェリンは、脳内のラクトフェリン濃度に影響を及ぼしていることが示唆された。一方、ヒトでの血液中ラクトフェリン濃度と唾液腺との関連の検証については進んでいない。唾液中のラクトフェリン濃度は血液中のそれよりも濃度は高く、どれくらい血液中に移行するかは興味深い。今後検証する価値が高いと考えられ、ヒト試験の実施が望まれる。舌下部から脳への移行経路の生理学的意義の解明は、脳科学的にも意味があると考えられる。

■ ② アルツハイマー病の記憶障害と病因に対するラクトフェリンの効果 / 鄭 且均

日本では超高齢化社会に突入し、アルツハイマー病(AD)の患者は増えているが、AD病態発症の分子機構はいまだに明らかにされず、有効な治療法は確立されていない。AD病態を促進させる鍵分子であるアミロイドβ蛋白(Aβ)は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)がβ-およびγ-セクレターゼによって切断されることにより産生され、細胞外に蓄積し、神経細胞死や認知機能障害が起こると考えられている。脳内Aβを減少させることが、AD治療の基本戦略として、Aβ産生調節薬や分解促進薬開発のアプローチが取られてきたが、AD発症後からの治療介入では根本的な治療効果は認められていない。発症時期にはすでに脳内病態が進行し、原因分子を除去あるいは低減させても効果が見られないと考えられている。以上から、発症前からの予防は、発症後の治療が困難な現状を踏まえると重要な戦略である。

分泌タンパクであるApolipoproteinE(ApoE)は細胞外において脂質付加され、HDL-ApoEになる。HDL-ApoEはAβと結合することで、細胞外でのAβ分解促進やアストロサイトに貪食されることでAβは除去される。一方、乳由来の成分であるラクトフェリンは、活性酸素形成の阻害や酸化ストレスなどから神経細胞を保護する作用を持つことが報告されている。また、AD脳の老人斑やADモデルマウス脳にラクトフェリンが多く存在していることが報告されている。しかし、AD脳の病態におけるラクトフェリンの役割やその意義はわかっていない。

本研究では、ADモデルマウスであるAPP-KIマウスに9ヶ月齢から17ヶ月齢までラクトフェリンを与え、認知機能解析や、脳内Aβ量、Aβ代謝に関わるタンパク質発現、分泌ApoEレベルなどについて解析した。また、ラクト初代培養アストロサイトを用いて、細胞内ApoEおよび分泌ApoEにおけるラクトフェリンの効果を検討した。

本研究の結果、ラクトフェリンの摂取によって、①認知機能改善、②Aβ沈着の減少、③可溶性および不可溶性Aβレベルの減少、④Aβ産生酵素であるBACE1レベルの減少、⑤APPの代謝産物である、sAPPβやCTFβレベルの減少が求められた。この結果から、ラクトフェリンはBACE1レベルを減少させることによって脳内のAβ産生やAβ沈着を抑制し、認知機能を改善させると考えられる。また、ラクトフェリンは、ApoE分泌促進やABCA1発現を増加させることによってHDL-ApoEレベルを増加させ、Aβ分解を促進させることも認められた。この結果から、ラクトフェリンはADの予防物質として働く可能性があると考えられる。

■ ③ 脳機能の生後発達とラクトフェリン / 竹内 崇

ラクトフェリン(Lf)は初乳中に多く含まれる物質であり、出産後1日目の人の初乳では12.9mg/mlと極めて高濃度に存在している。げっ歯類は脳機能が未発達の状態でも出生し、出生後10~14日の期間に劇的な脳機能の発達を遂げるが、これには髄鞘形成を伴う神経ネットワークの構築、神経伝達物質の合成および受容体発現、各種ニューロンおよびグリア細胞の発達などが総合的に関与しており、また、脳由来神経栄養因子(BDNF)はそれらに影響を及ぼす代表的な因子である。

成熟ラットあるいはマウスで、Lfは脳の血管内皮細胞あるいは脈絡叢上皮細胞を通過することが報告されており、バリア機能が未発達の新生子においては、経口摂取したLfが脳発達に何らかの影響を及ぼすことが容易に想像される。そこで、新生子を用い、生後間もない授乳期にLfを経口投与することで、脳の生後発達へのLfの影響を解析した。

実験は妊娠16日目のSDラットを導入し、得られた新生子を生食群とウシラクトフェリン群(bLf)群に分け、生後5日から14日まで1日1回ゾンデを用いて胃内投与、bLfの投与量は300mg/kgとした。生後7日、10日、14日の脳を採取し、凍結。前頭前野、海馬・視床を含む各断面について薄切り切片を作成し、Myeline Basic Protein(MBP)、BDNF、グルタミン酸受容体(GluR-1)、オリゴデンドロサイトマーカーであるOligodendrocyte transcription factor 2(Olig2)に対する免疫染色を行った。また、前頭前野、海馬・視床および関連する神経核を含む脳領域を切り出し、関連する遺伝子発現解析を行った。

生後10日、14日の前頭前野、海馬および視床領域について免疫染色を行った結果、生食群の脳組織ではBDNF、GluR-1、Olig2の発現はいずれもわずかであった。一方、Lf群の前頭前野では、生後10日においてBDNF、Olig2およびGluR-1の発現は生食群に比べて明らかに増加した。また、10日齢のLf群における各発現の程度は14日齢の個体と同レベルに達していた。なお、生後14日では両群間に大きな差異は認められなかった。生後10日の大脳皮質、内包、海馬、視索、被殻、視床網目体核、視床後腹側核のMBP発現はLf投与によって顕著に促進された。生後10日齢または14日齢において、前頭前野ではBDNF、GluR-1、Olig2の発現が有意に増強された。一方、遺伝子発現を比較すると、前頭前野ではBDNF、GluR-1、VGLUTの発現が7日齢または10日齢で有意に増加しており、背側縫線核において7日齢で5-HT1A受容体発現が有意に増加していた。

本研究では、生後間もない授乳期のラットを用いて、Lfの経口投与による脳発達への影響を検証したが、少なくとも視床領域における髄鞘形成の促進、前頭前野におけるBDNF、Olig2およびGluR-1の発現はLf経口投与によって促進された。これらLfによる影響は10日齢で顕著に認められるものの、14日齢では生食群との差が消失する傾向にあったことから、脳発達の初期段階においてLfの作用がより強く発揮される可能性が示唆された。

■ ④ 視交叉上核の光同調シグナル伝達増強作用を介したラクトフェリンの体内時計の光環境適応機能強化作用の解析 / 守屋孝洋

ヒトの身体の生理的および行動的な働きは1日の時刻によって変化しており、これらの日内リズムは「体内時計」によって自律的に生み出されていることが知られている。体内時計の中枢は脳内の視床下部に位置する視交叉上核と呼ばれる直径1mmにも満たない小さな神経核の中に存在することがこれまでのさまざまな各方面の研究によって明らかにされている。体内時計が生み出すリズムは、必ずしも正確な24時間ではないため、補正する必要がある、これは外界の光信号によってなされている。視交叉上核には網膜から視神経が入力しており、光情報が日々、体内時計をリセットしている。この光環境同調が障害されると、睡眠相後退症候群や非24時間睡眠覚醒症候群などの概日リズム睡眠障害が引き起こされ、睡眠の質は正常でも寝たり起きたりのタイミングに以上が見られるようになる。さらに光環境同調に異常が生じ、体内時計に慢性的な負荷が加わると、悪性腫瘍や生活習慣病等の発症リスクが高まることが報告されている。

これまでのマウスモデルを用いた研究により、ウシ由来ラクトフェリンの摂取が輪回し行動の日内リズムの新規明暗環境への同調を促進する作用を示すことを見出し、ラクトフェリンには体内時計の光環境適応機能増強作用を有する可能性を報告してきた。そこで、本研究では、ラクトフェリンによる体内時計の光環境適応機能強化作用が体内時計の中枢が存在する視交叉上核のレベルで生じているのかどうかを明らかにすることを目的とし、時計遺伝子の発現動態を解析した。

その結果、光照射は両群において視交叉上核の視神経投射領域における時計遺伝子Per1およびDec1のmRNAレベルの一過性の発現上昇を惹起した。そして、視交叉上核内のサブ領域毎のmRNAシグナルを定量すると、光信号二次受容領域における光照射1時間後および3時間後において有意に光によるPer1 mRNAの発現誘導がeMC-bLf群では高まっていることが観察された。以上の結果から、ラクトフェリンはマウスの体内時計の光環境適応機能の強化する作用をもつことが明らかになり、その機序の一つとして視交叉上核における光信号伝達に対する促進効果が考えられた。