

超高齢社会のラクトフェリン活用



座長

美島 健二 Kenji Mishima

昭和大学歯学部 口腔病態診断科学 口腔病理学部門 教授

現在わが国は超高齢社会に突入し 2025 年には 65 歳以上の高齢者が人口の約 30%、75 歳以上の後期高齢者が約 18%に至ると見られている。その中で、日本老年医学会は、高齢になり筋力や活力が衰えた段階を「フレイル」（虚弱）と呼び、風邪などの小さなきっかけでも寝たきりになり要介護状態に陥る可能性の高い状態として位置付けました。したがって、要介護状態に至らないためには、フレイルを予防することが必要であり、そのためには運動療法や通常の食事以外に栄養補助食品の摂取などが有効となります。

ラクトフェリンは、これまで生体防御作用、腸内細菌の調整作用、抗炎症作用、脂質代謝改善作用などの健康維持・増進作用を有することが報告され、その活用がフレイルの予防につながるものと期待されます。

本シンポジウムでは 4 人の演者に御登壇頂き、超高齢社会におけるラクトフェリンの活用方法についてお話し頂きます。

【座長略歴】

1991 年 徳島大学歯学部 卒業
同 年 奈良県立医科大学大学院医学研究科 入学（病理学専攻）
1995 年 奈良県立医科大学病理学講座 助手
1998 年 米国公衆衛生研究所（NIH）に visiting fellow として留学（～2000 年）
2001 年 徳島大学歯学部口腔病理学講座 助手
2005 年 鶴見大学歯学部口腔病理学講座 准教授
2011 年 昭和大学歯学部口腔病態診断科学口腔病理学部門 教授

【社会活動】

日本病理学会学術評議員、日本臨床口腔病理学会理事、日本再生医療学会評議員、歯科基礎医学会評議員

① ラクトフェリンは歯周病や関節リウマチなどの慢性炎症と炎症性骨破壊を抑制する



高田 隆 Takashi Takata

広島大学 医歯薬保健学研究院

超高齢化社会における健康長寿の維持には慢性炎症の制御が重要である。我々はラクトフェリン（LF）の抗炎症作用に注目し、慢性炎症やそれに伴う組織破壊に対する効果を検討してきた。その結果、LF は歯周病や関節リウマチなどの慢性炎症と炎症性骨破壊を抑制することを明らかにした。講演では研究結果の一端を述べる。

1. 基礎研究

- ① LF は炎症性サイトカインの産生と破骨細胞の出現を減少させる：LF は内毒素（LPS）刺激による炎症性サイトカインの発現を抑制するとともに、炎症性サイトカインによる破骨細胞誘導を減少させた。
- ② リポソーム化 LF（L-LF）は歯周組織の炎症と骨破壊を抑制する：小腸からの LF の効果的吸収を図るために開発したリポソーム化 LF（L-LF）をラットに経口投与すると、LPS 投与によって引き起こされる歯周組織における炎症と骨破壊が抑制された。
- ③ L-LF の経口投与は関節リウマチ（RA）の進行を抑制する：RA モデルマウスに L-LF を経口投与すると、関節の腫脹が著明に改善され骨破壊も有意に軽減した。

2. 臨床研究

歯周炎患者に L-LF を経口投与すると、ポケット浸出液中の炎症性サイトカインの量が減少し、統計学的に歯周ポケットの深さが減少した。また、RA 患者でも L-LF の経口投与により、血清中の炎症性サイトカイン量が減少し、約 4 割の症例で関節所見が改善された。

以上の結果から、LF は抗炎症性作用と破骨細胞誘導抑制作用があり、L-LF の経口投与が歯周炎や関節リウマチなどの慢性炎症とそれに伴う骨破壊の進行制御に有用であることが示された。

【略歴】

1978 年 広島大学歯学部 卒業
1982 年 広島大学大学院 修了、広島大学 助手
1984 年 広島大学 講師
1993 年 広島大学 助教授
2001 年 広島大学 教授
2008 年 広島大学 歯学部長
2015 年 広島大学 理事、副学長
この間に、ハンブルク大学（1985～86 年）、
ミシガン大学（1995-96 年）に留学

【客員教授】

パレルモ大学（イタリア）、台北医科大学（台湾）、
ホーチミン市医科薬科大学（ベトナム）、アイルランガ大学
（インドネシア）、ヤンゴン歯科医学大学（ミャンマー）、
桂林医学院（中国）、マラヤ大学（マレーシア）など

【主な学会活動】

国際口腔病理学会会長、アジア口腔顎顔面病理学会会
長、日本臨床口腔病理学会理事長、国際歯科研究学
会（IADR）アジア太平洋部会（IADR-APR）会長、
同日本部会（JADR）会長、日本ラクトフェリン学会理事
などを歴任
J Oral Pathol Med, OOOE, Arch Oral Biol, などの国
際英文学術雑誌の副編集長や編集委員を歴任

② 皮膚損傷に対するラクトフェリンの効果



鈴木 靖志 Yasushi A. Suzuki

サラヤ株式会社 バイオケミカル研究所

【背景】

ラクトフェリン (Lf) は母乳中に高濃度で分泌され、新生児の感染防御に欠かせない成分として知られている。羊水中にも含まれる Lf は生まれる前から肌と触れ合う成分であり、食品成分として長年活用されてきた安全性も高く、超高齢化社会においてメインターゲットとなる高齢者にとっても安心、安全な天然由来成分としての活用が期待される。Lf には感染防御以外にも抗肥満効果や骨吸収阻害効果、骨形成促進効果、創傷治癒促進効果など様々な生理機能が知られており、応用が進められている。我々は主に皮膚に対する Lf の効果に注力して基礎的知見を蓄積しつつ、応用活用を進めてきた。本講演では超高齢化社会での Lf の活用という切り口から我々の研究開発成果を紹介する。

【内服からの皮膚への作用と応用事例】

Lf を2カ月間服用すると健常者の皮膚バリア機能が有意に高められた。そこで、物理的な摩擦力で褥瘡様の潰瘍を自然発症するモデルを用いて褥瘡発症予防効果について評価した結果、Lf 服用群は潰瘍発症率が有意に低下し、発症した場合の創面積も有意に小さく抑えられた。これらの検討結果を踏まえて、免疫低下に伴う感染リスクに対応するための食品や周術期の栄養管理を補助するための食品への応用を試みている。

【外用剤としての皮膚への効果と作用機序の究明】

糖尿病モデルの創部にLfを塗布すると、創傷面積の縮小が促進された。このような創傷治癒過程におけるLfの皮膚組織への作用機序について研究成果を紹介する。また、創傷治癒で生じる癒痕部分にはエラスチンが少ないことから、エラスチン合成を促進することは癒痕を生じない創傷治癒に有効と考えられる。Lf はヒト皮膚由来線維芽細胞においてエラスチンの前駆体であるトロポエラスチン (TE) の発現を促進することを見出しており、TE の発現促進における分子機構についての最新の知見を紹介する。

【略歴】

1992年 京都大学農学部卒業
1992年 大手食品メーカー研究所 (鐘紡株式会社食品研究所) 勤務 (~1995年)
1995年 カリフォルニア大学デービス校栄養学科 博士課程修了 (~2002年)
2002年 サラヤ株式会社バイオケミカル研究所勤務 (~現在)
2013年より研究開発部 部長

【主な活動】

病態栄養学領域において、腸管受容体タンパク質、嚥下と食物物性、皮膚生理学等を専門に研究をしており、同時に食品加工分野において、乳化・界面化学に着目した開発研究を推進している。これらの研究成果を外用、内服の両面からの開発に応用し、臨床現場における課題へ栄養学的な視点から貢献することを目標に取り組んでいる。

③ ラクトフェリン経口投与による高齢ラット涙腺の組織学的変化に関する観察



山下 靖雄 Yasuo Yamashita

東京医科歯科大学 名誉教授

【目的】

ラクトフェリンは初乳に多く含まれているが、涙液、唾液、胆汁、唾液等にもその存在が知られている。また、近年は抗菌、抗炎症、抗アレルギーの作用や免疫調節作用などの多機能を有していることが明らかとなった。そこで我々は腺の構造と機能を形態学的に究明する研究の一端として、今回はラットにラクトフェリンを経口投与し、ラクトフェリンの涙腺細胞に及ぼす影響と腺細胞の分泌機能を組織学的に検討することを目的として観察を行った。

【方法】

Wistar系成熟ラット（10週齢）と高齢ラット（1年8ヶ月～2年6ヶ月）を用い、それぞれ対照群には通常の粉末飼料を、実験群（ラクトフェリン投与群）には通常の粉末飼料に腸溶性粉末ラクトフェリンを2～4%の割合で混ぜた飼料を与えた。実験開始4週間後に屠殺し、それぞれの試料について光学ならびに電子顕微鏡で観察した。

【試料数】

成熟ラット(対照群10匹、実験群10匹)、高齢ラット(対照群9匹、実験群9匹)

【観察結果】

高齢ラットの実験群（ラクトフェリン投与群）においては、高齢ラットの対照群と比べて全般的に腺細胞内の分泌顆粒は大きさや染色性において変化に富み、rERなどの細胞小器官の発達や機能配列の状態が認められる。また、成熟ラットにおいても実験群（ラクトフェリン投与群）は、空胞化した顆粒状構造物の出現が少なく、核をはじめ細胞小器官の配列状態からみて、顆粒の合成と分泌が亢進している傾向がみられる。

【結論】

ラクトフェリンの経口投与により、形態学的特徴からみて成熟ラット、高齢ラットともに涙腺細胞において機能の亢進傾向が認められた。

【学位】

歯学博士・東京医科歯科大学（1977年3月2日）

【略歴】

1945年1月6日生まれ

1971年 東京教育大学 大学院修士課程 健康教育学専攻（応用解剖学専修）修了

1971年 東京医科歯科大学 歯学部 口腔解剖学第一講座 助手 採用

1981年 東京医科歯科大学 歯学部 口腔解剖学第一講座 教授 昇任

1999年 東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科 顎顔面解剖学分野 大学院教授 昇任

2010年 東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科 定年退職

2010年 東京医科歯科大学 名誉教授

※1992年7月～1994年8月31日 テキサス大学客員教授

④ ラクトフェリン+ラクトパーオキシダーゼ配合食品の高齢者における口腔内細菌叢改善効果



弘中 祥司 Shouji Hironaka

昭和大学歯学部 スペシャルニーズ口腔医学講座 口腔衛生学部門 教授

口腔衛生不良による口腔内細菌叢のバランス悪化は齲蝕や歯周病だけでなく、感染症など全身疾患リスクにも関与する。高齢者は唾液分泌量が減少し、細菌叢のバランスが悪化しやすいと考えられる。ラクトフェリン（LF）とラクトパーオキシダーゼ（LPO）は唾液や乳に共通して含まれる生体防御成分である。歯周病菌に対する効果として、LF は抗菌作用や抗バイオフィーム作用、LPO は殺菌作用や口臭産生に関わる酵素への阻害作用などが報告されている。そこで、我々は LF と LPO を配合した口腔衛生食品を開発し、本食品の継続摂取が口腔内細菌に与える影響を評価した。

高齢者 46 名（男性 15 名、女性 31 名、 83.3 ± 7.0 歳）に LF+LPO 配合粉末（オーラバリア®、森永乳業）80 mg（LF 20 mg、LPO 2.6 mg を含む）を配合した試験錠菓またはプラセボ錠菓を 1 日 3 錠 8 週間舐めて摂取してもらい、摂取前、4 週、8 週に歯肉縁上プラークを採取した。総菌数と歯周病菌数は定量 PCR で測定し、細菌叢は次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析で評価した。

試験群では 8 週後に総菌数と歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* が有意に減少した。細菌叢解析の結果、試験群の細菌叢の多様性はプラセボ群と比較して有意に低値を示した。多様性と歯周ポケット深さなどの口腔衛生指標との間には相関があり、多様性が高い対象者は口腔衛生状態が不良である傾向がみられた。したがって、試験食品は細菌の多様性を抑制して口腔内細菌叢を改善することが示唆された。なお、齲蝕に関与する *Streptococcus mutans* などの細菌は増えることはなかった。

以上の結果から、LF+LPO 配合錠菓の継続摂取は、口腔衛生の悪化に関わる細菌を抑制し、口腔内細菌叢を改善することが示唆された。本錠菓の摂取は日常的な口腔衛生改善方法として期待される。

【略歴】

1994 年 北海道大学歯学部歯学科卒業
2000 年 北海道大学歯学部附属病院 助手
（咬合系歯科）
2001 年 昭和大学歯学部口腔衛生学教室 助手
2013 年 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔
医学講座 口腔衛生学部門 教授
昭和大学口腔ケアセンター長
昭和大学スペシャルニーズ歯科センター長

【学会活動】

日本歯科医学会理事、日本障害者歯科学会指導医・理事・副理事長、日本摂食・嚥下リハビリテーション学会認定士・理事、日本小児歯科学会理事、IADH（国際障害

者歯科学会）理事長、日本老年歯科医学会代議員・専門指導医、日本口腔衛生学会代議員、日本歯科医学教育学会会員・日本自閉症スペクトラム学会会員、日本小児科学会会員

【著書】

「障害者歯科ガイドブック」医歯薬出版（共著）、「小児の摂食・嚥下障害リハビリテーションの実際」全日本病院出版会（編著）、「小児の摂食嚥下リハビリテーション第 2 版」医歯薬出版（共著）、「臨床栄養」摂食・嚥下リハビリテーション 医歯薬出版（共著）、「摂食嚥下リハビリテーション 第 3 版」医歯薬出版（共著）、「歯学生のための摂食・嚥下リハビリテーション学」医歯薬出版（共著）