岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

# 牛乳蛋白質の腸細胞成長調節作用と感染予防・治療への応用に関する基礎研究



| メタデータ | 言語: Japanese |
| --- | --- |
| | 出版者: |
| | 公開日: 2008-03-12 |
| | キーワード (Ja): |
| | キーワード (En): |
| | 作成者: 金丸, 義敬 |
| | メールアドレス: |
| | 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12099/644 |

# はじめに

生命活動の一つの結果としてつくり出される天然の食べ物である”乳”というものに興味を覚え、研究を開始してからすでに３０年以上が経過しようとしている。当初は牛乳免疫グロブリンの構造に関する物理化学的な面からの研究に終止した。しかし、いつしか興味の対象は生体防御上の乳タンパク質の機能そのものに移っていた。偶然、現在も共同研究者としてご協力をお願いしている海老名卓三郎博士から牛乳抗体分離・分析の依頼を受けたことが、本研究も含め、これまでさまざまに展開してきた課題「牛乳タンパク質による生体防御の解析とその応用に関する研究」に取り組み始めた契機となった。その後十数年、一貫してこの課題に関連する研究を続けてきている。

人間も含め新生ほ乳動物にとって、乳は、成長に必要な栄養素の供給ばかりでなく、感染等の主として環境からの悪影響を排除するための防御機能が未熟な時期に、それを補完するための多様な物質を供給する役割も担っている。乳を分泌するように分化・成熟した母親の乳腺組織の分泌上皮細胞が、我が子のための食べ物として一生懸命分泌したものが乳タンパク質である。その中には、分泌上皮細胞自身がつくり出したものばかりでなく、他の細胞がつくり出したものではあるけれども、我が子にとって不可欠と判断したものを細胞内通過させて、乳として分泌したものもある。そういった乳タンパク質の感染防御上の働きを分子レベルで解明し、得られた知識を機能性食品素材開発のために応用しようというのがこの課題の趣旨である。

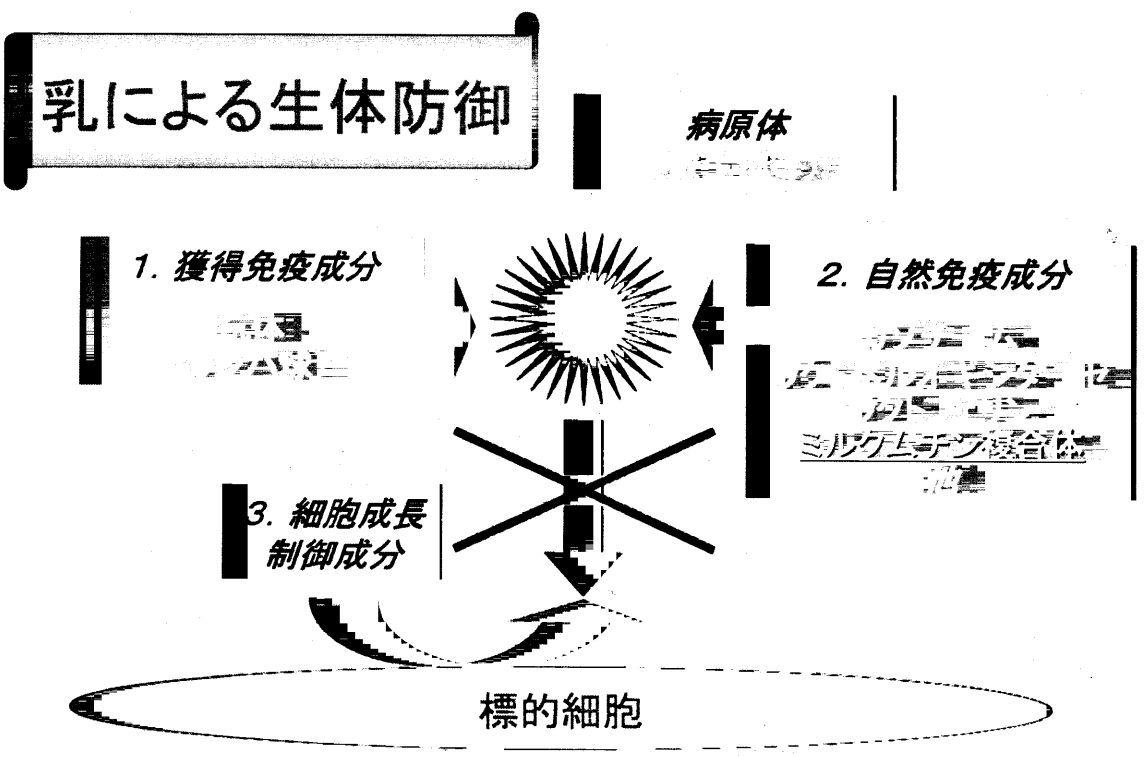
幸いなことに、これに関連して、文部科学省からこれまでいくつかの科学研究費補助金をいただくことが出来た。すなわち、平成５年度から３年間にわたって展開した**「牛乳抗体による経口受動免疫　ー感染症予防機能を持つ畜産食品創製の基盤—」（一般研究(B)）（研究代表者　金丸義敬）**では、過免疫ウシ初乳抗体のヒトロタウィルス感染阻害作用の特性を明らかにするとともに、正常初乳もしくは常乳中の抗体の利用性について考察した。その研究の過程で、牛乳高分子量タンパク質複合体[1]が特異抗体と同様の強力なヒトロタウィルス感染阻害作用を示すことを偶然見出した。平成９年度からの２年間は、**「動物実験系及び培養細胞系を用いた牛乳ムチンの生理機能評価」（一般研究(B)）（研究代表者　金丸義敬）**によって、生物活性という観点から、この複合体の持つ様々な生理機能について検討することが出来た。その結果、この複合体が非常

---

[1] 現在のところ正確な定義はない。本報告ではアピールしやすい簡単な呼び名としてこの複合体全体を”牛乳ムチン”と呼んだが、むしろ”ミルクムチンを含む高分子量タンパク質複合体”とするのが正しいかも知れない

に多様な生理活性を示すことが明らかとなった。特に、感染性病原体の阻害に関してこの高分子量複合体の活性は驚くほど顕著なものであった。抗体とは異なり、組成や構造面での化学的解明は遅れたものの、生体防御機能面からの有用性を指摘することが出来た。平成１１年度からの２年間は、「牛乳を利用した消化管感染症予防機能を持つ畜産食品の開発」（基盤研究(B)）（研究代表者金丸義敬）によって、ヒトロタウィルスとピロリ菌という二つの病原体に対する防御上の抗体とミルクムチン複合体という二つの牛乳タンパク質の有用性を動物実験によって具体的に検討した。

乳タンパク質を介した生体防御の概念は次のようまとめることが出来るだろう。病原体（バクテリアやウィルスもしくはそれらがつくり出した毒素等）が標的細胞（主として消化管の上皮細胞）に定着もしくは侵入することがきっかけとなって感染は成立するが、いずれの場合も、その最初のステップは病原体の細胞への吸着である。乳タンパク質の感染防御作用はこの吸着をブロックすることによって成立する。




教科書に必ず記述があるが、生体防御のための中心的な身体システムである免疫系は、記憶の有無と特異性の違いから、獲得免疫系と自然免疫系という二つのカテゴリーに大別される。受動免疫といわれる乳を介した新生動物への免

疫の伝達にもこれら二つのカテゴリーに基づく成分が関与する。それらはいずれも病原体に直接作用することによって役割を果たす。主役は何といっても抗体（図中の１に示している獲得免疫系の成分で、免疫グロブリンと呼ばれるタンパク質）である。母親は環境中の病原体に対して特異抗体を産生して自らを防御するが、乳にもまったく同じ抗体を多量に含ませることによって、同一環境中に生きる我が子を病原体から守ろうとする。病原体に直接作用するもう一つの分子群は一般に自然免疫系成分と呼ばれるもの（図中の２に示している）で、病原体に対する記憶とは無関係であり、作用の特異性や効果の点で一般に抗体より劣る。しかし、抗体は、様々な要因によって必ずしも十分につくられない場合がある一方で、自然免疫系成分は一定のレベルで必ず乳中に含まれているから、抗体作用を補完する働きを持つ。繰り返すが、科学研究費補助金をいただくことの出来た上述の研究によって、獲得免疫成分としての牛乳抗体と自然免疫成分としてのミルクムチン複合体の感染防御機能上の有用性を明確に示すことが出来た。

一方、こういった免疫系成分の働きとは全く異なるメカニズムで感染防御作用を発揮すると考えられるものが乳にある。病原体が標的とする細胞に働く結果として間接的なかたちで防御機能を発揮するもので、ここでは細胞成長調節成分として表している（図中の３に相当する）。それらの役割は、増殖促進もしくは阻害あるいは分化誘導といったかたちで消化管細胞の成長をコントロールすることによって、感染等の不都合な状態から組織としての消化管を防御することと考えられる。平成１２年度からの二年間、「牛乳蛋白質によるアポトーシス誘導とその感染予防・治療における役割」（萌芽研究）（研究代表者　金丸義敬）で科学研究費補助金をすでにいただいた。病原体自体に対する直接作用においては全く無力である牛乳タンパク質が、腸細胞の成長を制御することによって、腸組織を感染から防御している可能性が指摘された。本研究は、そういった牛乳タンパク質の生体防御上の有用性についてさらに発展的に検討した結果をまとめたものである。