

バイオブランの肝障害抑制効果

真田宏夫氏（千葉大学園芸学部生物生産科学科教授）に聞く

肝障害の症状を改善する目的として、現在オリゴ糖のラクチュロースが臨床的に使われている。そのため、オリゴ糖類が肝障害発症の予防にも活用できるのではないかと考えられてきた。実際、ラットを用いて実験的に検討が進められたところ、オリゴ糖類の肝障害抑制効果が明らかにされている。こうした中、真田宏夫氏（千葉大学園芸学部生物生産科学科生物化学教授）は、植物由来の多糖類であるヘミセルロースの主成分アラビノキシランに着目し、米ぬか由来のアラビノキシランにシイタケ菌の酵素を作用させ、生物学的に修飾したアラビノキシラン誘導体であるバイオブランの肝障害抑制効果について研究を進めてきている。まだ機序は不明であるものの、これまでにガラクトサミン肝障害については、予防的な抑制効果が認められており、今後も異なる種類の肝障害抑制効果を調べていく考えである。バイオブランと肝障害への影響について、真田氏に話を聞いた。



真田氏

異なる実験的肝障害で効果を確認

—なぜバイオブランと肝障害への影響に着目されたのでしょうか。

真田 理由は主に2つあります。第1には、私の前任者の綾野雄幸先生（千葉大学名誉教授）が、植物由来の多糖類で

あるヘミセルロースにD-ガラクトサミン肝障害の発症抑制効果が見られる例があることを明らかにしていたことです。これは今から15年も前ですが、再現性が悪く、科学的に確かな現象かどうか

が明確でなかったことから、しばらくそのままになっていました。

第2には、既に二糖類のラクチュロースが臨床的に肝障害の症状を改善するために使用されており、オリゴ糖類が肝障害発症の予防に利用できる可能性が考えられたことです。実際にラットを用いて、種々のオリゴ糖についてガラクトサミン肝障害の発症抑制効果を調べ、

効果があるのではないかと推定しました。

—実際のバイオブランの肝障害に対する作用についてお聞かせください。

真田 私どもの研究室では、あくまでも治療ではなく、食による病気の予防という観点から、実験的肝障害への食品成分の予防効果を中心に研究を進めてきました。ですから、最初はバイオブランも他のオリゴ糖の場合と同様に飼料に入れて1週間ほど食べさせてから、ガラクトサミンによる肝障害の発症程度を観察しました。その結果、バイオブランを与えた群では、血清トランスアミナーゼ活性の抑制がみられませんでした。

その頃、既にバイオブランにはNK細胞を活性化させる作用があることが知られていましたので、おそらくガラクトサミン投与時にNK活性が高まっており、ガラクトサミン投与による細胞傷害が助長されたものと考えました。

そのため、次にガラクトサミン投与の1時間前にバイオブランを投与してみたところ、ガラクトサミン肝障害の発症が有意に抑制されました（図1）。この条件では、ガラクトサミン投与時にまだNK活性が高くなっていません。従って、この場合のバイオブランの作用は、NK活性を高める働きとは異なると考えられます。しかも、このときバイオブランを経口的に投与しても腹腔内投与しても、抑制効果が認められました。

そこで、次にアセトアミノフェン肝障害の発症に対する抑制効果についても、同じ方法で試してみました。その結果、

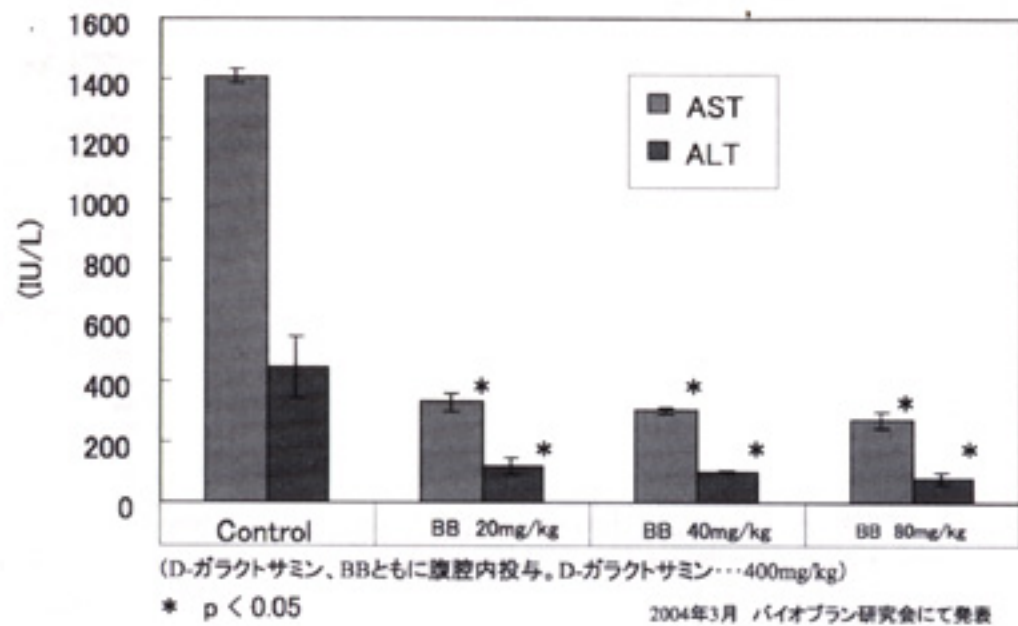


図1. ラットのD-ガラクトサミン誘発肝障害に対するバイオブラン(BB)の効果

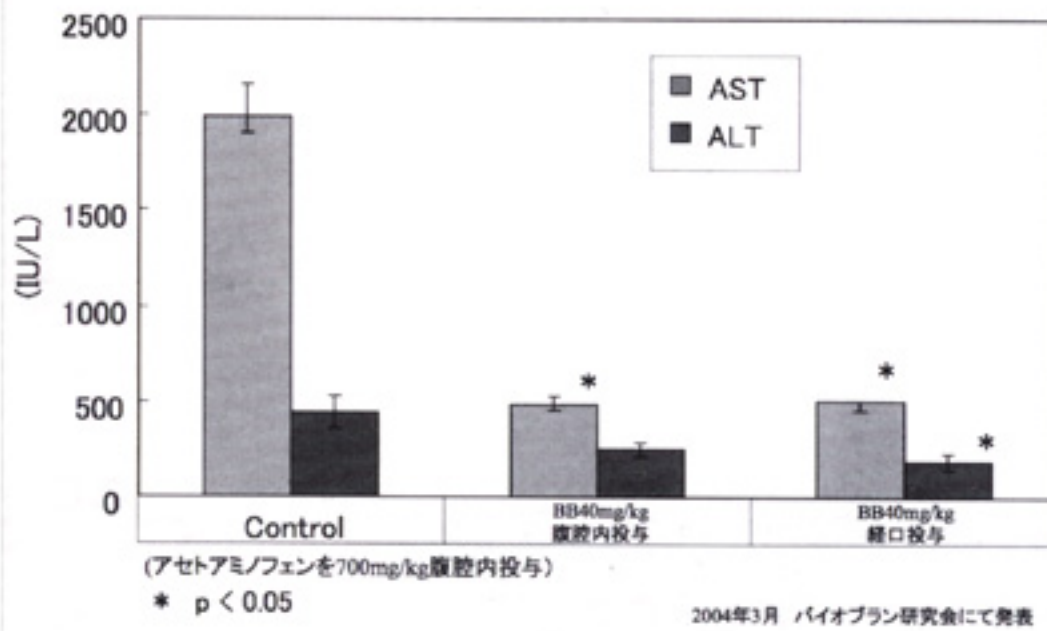


図2. ラットのアセトアミノフェン誘発肝障害に対するバイオブラン(BB)の効果

ラクチュロース、ガラクトオリゴ糖、ラフィノースなどに抑制効果があることを明らかにしました。バイオブランは穀類ヘミセルロースの主成分と同じアラビノキシランの誘導体、またはアラビノキシランに由来するオリゴ糖が主成分と考えられますので、バイオブランにもガラクトサミン肝障害の抑制

アセトアミノフェン肝障害に対しても同様の抑制効果が認められました(図2)。また、胆汁うったい型の肝障害を起こさせる α -ナフチルイソチオシアネートを用いて同様の実験を行いました。この型の肝障害に対しては抑制効果が認められませんでした。また、四塩化炭素肝障害については現在解析中です。

急性肝障害を予防できる可能性も

—これまでの実験結果をどのように捉えていらっしゃいますか。

真田 ガラクトサミン肝障害は、病理組織や病態がウイルス性の急性肝障害に似ており、そのモデルとして実験に使われていますから、このような急性肝障害の発症を予防できる可能性があると考えています。

一般的に、ウイルス性の肝障害には免疫系の関与が大きな役割を持つことが知られています。ガラクトサミン肝障害もマクロファージの活性を抑えると、ある程度抑制されることから、免疫系が関与していると考えられています。

これに加えてガラクトサミンもアセトアミノフェンも肝臓における肝細胞の重要な成分の不足、あるいは不活性化を起こすことにより、肝細胞の脆弱性を惹起するものと考えられています。

バイオブランのどのような成分が、どのような機構で肝障害の発症を抑制するのかは不明のままです。通常、肝炎ウイルスに感染した初期には、NK活性が高い方が感染した細胞を破壊することで感染細胞内のウイルスの増

殖を抑制するため、肝障害の予防には有利と思われる。

種々の成分組み合わせ効果的な予防へ

—今後の展望についてお話しいただけますか。

真田 肝障害の発症予防の観点から考えると、バイオブランにはNK細胞を活性化して肝炎ウイルスの増殖を抑制する成分と、NKの活性化とは関係なく肝障害の発症、肝細胞の脆弱性を抑制する成分があるのではないかと考えられます。もちろん、この両成分が同じ成分である可能性もあります。

われわれの最近の研究では、穀類ヘミセルロースを酵素で加水分解して調製したオリゴ糖は、飼料に入れてラットに与えることによってガラクトサミン肝障害の発症を抑制することが分かりました。この場合は、おそらくNK細胞の活性化は起こっていないと思われます。これらの成分をうまく利用することで、異なるタイプの肝障害を効果的に予防できるのではないかと考えています。