



乳タンパク質の健康機能に関する研究

株式会社 明治 柳 樂 明 佳

はじめに

乳タンパク質は、牛乳・乳製品に含まれるタンパク質の総称であり、一般的な普通牛乳では約3.3%含まれている。最大の特徴は栄養価の高さと消化の良さがあげられる。これら特徴に加えて様々な機能性も報告されている。さらに乳タンパク質はカゼインとホエイというタンパク質に大きく分類され、各々異なる消化・吸収性、機能性を有している。

本稿では筆者らが取り組んできたホエイタンパク質中に含まれる α -ラクトアルブミンが肝機能へ及ぼす影響に関する研究、乳タンパク質の暑熱馴化に与える影響に関する研究、乳タンパク質強化乳飲料の摂取がアスリートのコンディションに与える影響に関する研究について紹介する。

1. 乳タンパク質 α -ラクトアルブミンが肝機能に与える影響に関する研究

1-1. 急性肝炎に対する影響

ホエイタンパク質中の約20%を占める α -ラクトアルブミンは分子量約14,000の球状タンパク質である。筆者はD-ガラクトサミン(GalN)およびリポ多糖(LPS)をラット腹腔内に投与することで惹起した急性肝炎に与える α -ラクトアルブミンの影響について検討した。 α -ラクトアルブミン含有飼料は対照飼料と比較して、GalN/LPS投与後の血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、肝インターロイキン(IL)-6、腫瘍壊死因子(TNF)- α の上昇を有意に抑制した¹⁾。この結果より、 α -ラクトアルブミン含有飼料摂取群は抗炎症作用によってGalN/LPS惹起急性肝炎を抑制することが示唆された。さらに α -ラクトアルブミンの抗炎症作用メカニズムについて検討するために、マウスマクロファージ細胞であるRAW 264.7に及ぼす影響を網羅的遺伝子解析により検討した。その結果、 α -ラクトアルブミン処置群と対照群間に、合計84個の遺伝子の発現差が見られた。またGene ontology (GO) 解析の結果、GO termsとして“LPSに対する応答”、“白血球分化の調節”が検出された¹⁾。以上より、 α -ラクトアルブミン混餌投与がGalN/LPS誘発肝炎を抑制するメカニズムとして、肝臓マクロファージのLPSに対する応答性やマクロファージの分化能の変化が関与する可能性が示唆された。

1-2. 慢性肝炎および肝線維化に対する影響

ラットへのジメチルニトロソアミン(DMN)投与により惹起した慢性肝炎および肝線維化に対して、 α -ラクトアルブミンが与える影響について検討した。 α -ラクトアルブミン含有飼料摂取群は対照群と比較して相対肝臓重量の低下と相対脾臓重量の増加を抑制し、血漿ALT、AST、総ビリルビン、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)-2の上昇を抑制した。さらに肝組織像において α -ラクトアルブミンの摂取により肝線維化

の程度が有意に低減した。また、一酸化窒素(NO)合成阻害剤であるN-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル(L-NAME)の飲水摂取により α -ラクトアルブミンのALT、AST上昇抑制作用、脾臓重量増加抑制作用が有意に減弱した²⁾。これらの結果により、 α -ラクトアルブミンはNO産生を介して炎症を抑制し肝血流を改善することによって、慢性肝炎および肝線維化を抑制することが示唆された。

1-3. 腸肝軸を介した機能不全に対する影響

小腸と肝臓が連携して生体防御に関わる密接な関係を腸肝軸: gut-liver axisと呼ぶ。小腸透過性が亢進しエンドトキシン血症が発症すると肝硬変が悪化し、炎症状態が亢進するとさらに小腸透過性が亢進するという悪循環が発生する。この悪循環を断ち切ることが腸管バリアの維持および肝疾患発症・進展の防止につながる。そこで筆者らは α -ラクトアルブミンがチオアセトアミド(TAA)の投与により惹起した腸肝軸機能不全に与える影響について検討した。 α -ラクトアルブミン含有飼料は、TAA投与による血漿中ALT、AST、ヒアルロン酸の上昇を有意に抑制した(図1)。また、 α -ラクトアルブミン含有飼料群では対照群と比較してTAA投与後の血漿中LPS値が有意に低く、腸管上皮細胞のタイトジャンクションを構成するタンパク質であるOccludinのmRNAレベルが有意に高かった。肝・小腸組織像において α -ラクトアルブミンはTAA投与による組織像の変化を抑制した(図2)。 α -ラクトアルブミンは肝炎、肝線維化を抑制することにより、腸管バリア機能を維持すること、腸肝軸機能不全を改善することを明らかにした³⁾。

以上の研究から、乳タンパク質 α -ラクトアルブミンを用いることにより急性肝炎、慢性肝炎、肝線維化、腸肝軸不全の発症・悪化を抑制することができることを示した(図3)。本研究は、肝疾患予防のための機能性食品の開発において α -ラクト

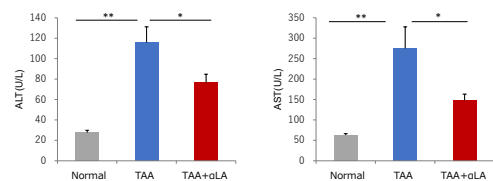


図1. TAA投与腸管軸機能不全モデルラットにおける剖検時の肝炎指標(α LA: α -ラクトアルブミン)

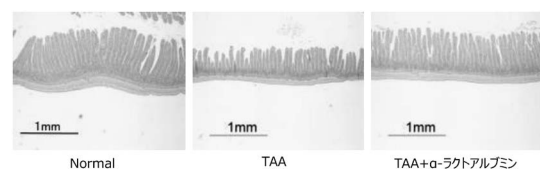


図2. TAA投与腸管軸機能不全モデルラットにおける剖検時の小腸組織像

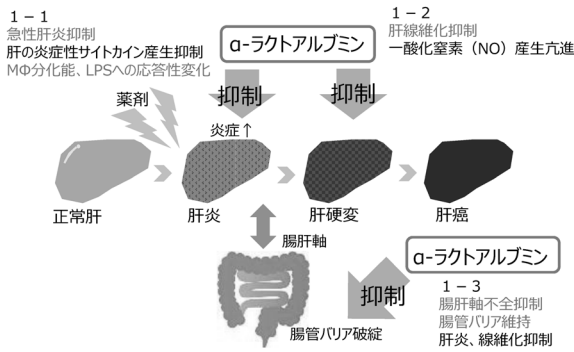


図3. 本研究で示した α -ラクトアルブミンの肝疾患抑制作用

アルブミンの有益な知見を提供するものである。

2. 乳タンパク質およびビタミン強化食品の介入による暑熱馴化に与える影響に関する研究

近年、地球温暖化およびヒートアイランド現象の影響で猛暑日や熱帯夜が増加しており、日常生活においても暑熱環境への暴露は避けられない状況にある。しかしながら、熱中症予防のための食生活に関する科学的根拠を示す研究結果の報告はいまだ少ない。

身体を暑熱環境に順応させる可能性のある栄養素として、タンパク質・ビタミンB群が知られている。そこで我々は、動物実験により乳タンパク質強化乳飲料の体水分保持効果について検討し、水や市販のスポーツドリンクよりも体水分保持効果が高いことを明らかにした⁴⁾。続いて、運動負荷を加えずにタンパク質およびビタミンB群を強化した介入食を大学生に7日間摂取させ、遠赤外線サウナによりつくりました暑熱環境下における身体の順応性を検討した結果、主観的評価では介入食により暑熱環境への順応性が高まることが示された。また、介入前のタンパク質摂取量が50g/日以下の対象者においては皮膚血流量変化量および発汗量変化量が有意差はないものの対象食群より介入食群のほうが高値で推移した⁵⁾。これらの検討結果を元に開発した乳タンパク質・ナトリウム・ビタミンB群を配合した熱中症対策飲料「明治 AQUA BODY (430 mL)」が2019年7月に上市された。

3. 乳タンパク質強化乳飲料の摂取がアスリートのコンディションに与える影響に関する研究

アスリートにとって良好なコンディションを維持し、競技パフォーマンスを向上させるためには、トレーニング、食事、健康管理が大切である。その中で食事が非常に重要であることは古くから認識されているものの、実際にはトップアスリートでも十分な栄養素が摂取されていないことも多くある。

そこで本研究では、まず陸上長距離選手の日々の食生活の中で、食事内容にまで介入することなく1日のトレーニング前後に乳タンパク質強化乳飲料(明治スポーツミルク 乳タンパク質UP 200 mL)を16週間継続摂取したときの選手への影響について評価した。その結果、乳タンパク質強化乳飲料摂取後では筋損傷の抑制や疲労感の改善、競技パフォーマンスの向上につながった⁶⁾。一方で血液中フェリチンが減少したことから食事からの鉄の摂取を増加させる必要があり、更なる栄養サポートが必要であることも示された。そこで次に、乳タンパク質強化乳飲料と微量元素およびビタミン補給飲料(明治メイバランス® ビタジクス)を介入した結果、選手のコンディション作

り、特に筋損傷抑制および貧血予防に効果的である可能性が示された⁷⁾。これらの研究の取り組みを対外的に発信することによって、当社の乳タンパク質強化乳飲料や微量元素・ビタミン補給飲料をアスリートへ活用する提言、ひいては商品力強化につながった。

おわりに

本稿では乳タンパク質画分である α -ラクトアルブミンおよび乳タンパク質の複数に渡る健康機能性に関する研究について紹介した。乳タンパク質およびその画分は、機能性の幅広さから機能性食品やスポーツ栄養補助食品など、さまざまな分野で活用されている。今後も我々は、当社企業スローガン「健康にアイデアを」を体現するべく、乳タンパク質の機能性をさらに探求し、新たな可能性を開拓することを目指していきたいと考える。

(引用文献)

- 1) Fukawa, A., Kobayashi, O., Yamaguchi, M. and Hosono, A. Anti-inflammatory Effect of Alpha-Lactalbumin on Lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 Macrophages and Galactosamine/Lipopolysaccharide-Induced Liver Injury in Rats. *J Nutr Food Sci* 11: 807, (2021)
- 2) Fukawa, A., Kobayashi, O., Yamaguchi, M. Uchida, M. and Hosono, A. Bovine milk-derived alpha-lactalbumin prevents hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine via nitric oxide pathway in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 81(10): 1941-1947, (2017)
- 3) Fukawa, A., Baba, S., Iwasawa, K., Yamaguchi, M., and Hosono, A. Dietary alpha-Lactalbumin protects against thioacetamide-induced liver cirrhosis by maintaining gut-liver axis function in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 84(1): 171-177, (2020)
- 4) Ito K, Yamaguchi M, Noma T, Yamaji T, Itoh H, Oda M. Whey protein hydrolysates enhance water absorption in the perfused small intestine of anesthetized rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 80(8):1587-93, (2016)
- 5) 谷口英喜, 牛込恵子, 岩根泰三, 遠藤咲耶, 有水友美, 府川明佳, 伊藤健太郎, タンパク質およびビタミンB群強化食の摂取による暑熱馴化への影響 女子大学生ボランティアを対象とした運動負荷をしない7日間の一重盲検法を用いた食事介入研究, 薬理と治療, 44(1), 73-83, (2016)
- 6) 武者由幸, 府川明佳, 山田成臣, 大西一政, 山口真, 山地健人, 鈴木公一, 神戸絹代, 川島一明, 小田宗宏, 小山裕三, 大学長距離選手のコンディションや競技パフォーマンスに及ぼす牛乳たんぱく質強化乳飲料摂取の影響, スポーツパフォーマンス研究, 8, 318-334, (2016)
- 7) 武者由幸, 府川明佳, 伊藤健太郎, 大西一政, 山口真, 山地健人, 鈴木公一, 神戸絹代, 川島一明, 小田宗宏, 小山裕三, 陸上長距離選手の筋損傷, 貧血に及ぼす乳タンパク質・微量元素・ビタミン摂取の影響 前後比較介入試験, 薬理と治療, 46(5), 919-925, (2018)

謝辞 本研究は、2013年から2018年にかけて株式会社明治にて、乳酸菌研究所をはじめとする関係者の方々にご指導・ご助言をいただきながら行われたものです。また1の研究は日本大学の細野朗教授、2の研究は神奈川県立保健福祉大学(現済生会横浜市東部病院)の谷口英喜教授、3の研究は日本大学(当時所属)の小田宗宏教授との研究であり、先生方にご支援・ご指導を賜りました。本研究に携わった関係者の皆様、この場を借りまして厚く御礼を申し上げます。