

MBP(乳塩基性タンパク質)の消化管吸収

雪印メグミルクが骨密度を高めるとして発売している特定保健用食品(トクホ)の「毎日骨ケアMBP」の主成分は**乳塩基性タンパク質**でラクトフェリン、ラクトペルオキシダーゼ、シスタチンC、その他の塩基性タンパク質から構成された複合製品になります。頭の古い人間の私はタンパク質を飲むと分解されて効かないとつい思ってしまいますが、どうやら最近はこの限界の話が昔と違ってきているようです。

1) 今でも変わらない認識: タンパク質はそのままでは消化管吸収されない

タンパク質は胃ではペプシン、十二指腸ではトリプシン、キモトリプシンにより分解されアミノ酸、ジペプチド、トリペプチドになりアミノ酸は酸性、中性、塩基性アミノ酸別の専用の輸送体により吸収され、ジペプチドとトリペプチドはペプチドトランスポーター1 (PEPT1)により効率よく吸収されます(ちなみに全てのβラクタム系抗菌薬ではないですがアモキシシリンやセファレキシンはPEPT1を利用して吸収されます)。4残基以上のペプチドになると極端に吸収が悪くなり10残基程度までのペプチドであれば細胞間隙からやエンドサイトーシスによりなんとか吸収されます(PMID: 38787733)。

本ニュース77号(2011年2月)で消炎酵素剤であるセラペプターゼ(旧ダーゼン[®]錠)が再評価で有用性を示せず発売中止になったと紹介しましたが、セラペプターゼは分子量が約5万というタンパク質製剤でした。10残基(分子量約1,100)程度までしか吸収されないという現在の常識でもあり得ない話なのですがメーカーはそのままの形で消化管吸収され効果を示すとし、当時の富山医科薬科大附属病院薬剤部長はそのまま吸収されて効果を示すなどあり得ない話だとメーカーと論争を繰り返しました。セラペプターゼの発売中止後、塩化リゾチーム等の内服タンパク質製剤も姿を消しました。

ただ一定の効果を感じている人達もいたのも事実でしたので、後にアミノ酸の一種トラネキサム酸(εアミノ酸型)に抗線溶作用や抗炎症作用があるのだからセラペプターゼの分解産物のどれかのペプチドに抗炎症があるのではないかという話を私が出した時にはタンパク質製剤の吸収話のブームは過ぎていました。しかし現在、健康食品限界ではタンパク質を飲む食品が出回ってきています。

2) MBPとその作用とは

乳塩基性タンパク質(Milk Basic Protein)の略名で冒頭に記載したように数種類の塩基性タンパク質の混合物になります。牛乳に含まれるタンパク質はカゼインが約80%、乳清タンパク質と呼ばれるホエイが約20%でMBPはそのホエイに含まれ、MBPの一部を構成するラクトフェリンが全体の約0.1%で他のMBPの成分はそれ以下と微量しか含まれていません。

Caをいくら投与しても骨の基質に定着しないところから雪印メグミルク(当時は雪印乳業)の研究チームが牛乳に含まれる成分に骨量を増やす因子があるのではないかと目をつけ発見したのがMBPと言われています。ただMBPは牛乳中に極微量しか含まれていないので大量に精製する技術を開発した後に様々な研究を重ねて破骨細胞の作用を抑え骨芽細胞の作用を活発化させることを示しました。

MBPとプラセボを半年間服用後に比較した骨量増加に関するヒト対象の試験結果を雪印メグミルク(旧雪印乳業)がいくつか発表しています。テレビコマーシャルで使われる骨密度増加推移は**最も骨密度増加の印象が強い** PubMed 識別子:12005077の**MBP群+3.0%、プラセボ群-1.3%(P<0.05)**の結果を引用しMBPは骨密度を有意に上昇したとしています。さらに別の比較試験 PMID:

16133638 でも平均骨密度の上昇率は**MBP群1.21%、プラセボ群-0.66%(P=0.046)**とMBPで有意に上昇。PMID:11388472 では左足蓋骨骨格増加率では(平均値±SD) **MBP群+3.42±2.05%、+プラセボ群2.01±1.75%(P=0.042)**とMPBで有意に増加したとしています。さらに PMID:11471735 では骨密度が上昇する原因は**MBPが骨形成を促進し、かつ骨吸収を抑制**したためとしています。ただ比較試験の総人数の30人前後は骨量増加という小さな変化を見るのに最適な人数なのか、さらに全ての研究に雪印乳業の研究者が関与している点も気になります。

以上からMBPはエビデンスレベルが低そうですが骨量増加はあるように見えます。しかし問題はMBPがタンパク質で構成される点にあります。消化液で分解されるはずのMBPに何故効果があるのか?という1)の話題に戻ってしまいます。当時の雪印の研究者達はどのように考えていたのでしょうか?

考えられる可能性はタンパク質分解酵素で切断された消化管吸収されるMBPの特定のジペプチドからデカペプチドのどれかに骨形成や骨吸収を調整するシグナル分子があるのではないかという仮説です。そのような短いペプチドが発見されたなら、そのペプチドを化学的に合成した方が効率良く健康食品が作れそうですが、今のところどのようなペプチド成分(または全く違う成分かもしれません)が骨形成や骨吸収抑制に直接間接を問わず調整的に働いているかは分かっていないようです。

3) コラーゲンの内服について

これも本ニュース378号で取り上げた話題ですが、巨大な約30万という分子量のコラーゲンをそのまま内服したところで消化管吸収されるわけがないので意味がないという話題から特殊なジペプチドであれば吸収されて体内でコラーゲンの合成促進に作用する可能性について言及しました。コラーゲンのアミノ酸配列で特徴的な**プロリン-ヒドロキシプロリン(Pro-Hyp)**や**ヒドロキシプロリン-グリシン(Hyp-Gly)**がありますが、PubMedの識別子 PMID:20507402 と PMID:33330443 ではPro-Hypのジペプチドが線維芽細胞増殖因子として作用し間接的にコラーゲンやヒアルロン酸合成を促す因子になることが報告されています。つまり分解され吸収されたアミノ酸が血中を移動してtRNAに結合しコラーゲン合成の材料になるのではなく特殊なジペプチドがコラーゲン合成系の**スイッチ役**を果たすというわけです。現在販売されているコラーゲンペプチドを含む健康食品は上記ジペプチド等を含む11ペプチド前後までの消化管吸収される製品で上記ジペプチドのみを純粋に含む健康食品はないようです。

4) セラペプターゼを再び考えてみる。

以上のようにタンパク質そのものが消化管吸収されないのは事実でしょう。もし異種タンパク質がそのまま消化管吸収されるとアレルギー症状が起こりまくり生体にとってリスク極まりないと言えます。

それでもタンパク質が分解された時に生じる特殊な組み合わせの非抗原性の10個以下のペプチドが吸収されて、なんらかの生理活性を仲介する可能性を否定できないのが現在の状況のようです。

経口したセラペプターゼには抗炎症作用があるという前提でセラペプターゼをいくつかの長さのペプチドに分解した後で *in vitro* の炎症細胞反応系に入れて炎症性サイトカイン(たとえばTGF α など)の減少が見られれば、セラペプターゼの分解ペプチドのどれかに抗炎症システムの刺激因子としての役割を見いだせたかもしれません。さらにそのペプチドが吸収されるサイズであればセラペプターゼは世の中から消えることはなかったかもしれません。ただ解決すべき問題としてセラペプターゼをタンパク質分解酵素のトリプシン等で分解したならば分解産物の中にトリプシン自体の分解産物が含まれる点が上げられます。どうやってセラペプターゼ分解物と分離できるか、そしてそれを克服できたとしても後年の臨床試験の再評価で世の中から消えるのですから、この基礎的な実験結果は無意味になるかもしれません。それでもタンパク質分解で生じる小さく特殊なペプチドが消化管吸収されて何らかの生体反応のシグナル物質となるという結果は将来的な作用機序解決の示唆を与えてくれたかもしれません。

(終わり)