

(はじめに)

ラクダミルクは、多くの病気に対する治療効果があることで知られている。それはリゾチーム、ラクトペルオキシダーゼおよびラクトフェリンのような免疫活性タンパク質を含むので殺菌性および免疫刺激性を有すると報告されている。ラクダ抗体は独特の構造を有しており、通常の軽鎖が欠けていて重鎖で結合している。この特別な機能は彼らの組織浸透を高める。ラクダタンパク質は非常に高度の熱安定性を有し、酸加水分解に対して耐性がある。ラクダミルク成分は、アリアル炭化水素受容体に対する配位子のように作用する。それらはいくつかの癌活性化遺伝子の誘導を有意に阻害し、そしてまた腫瘍抑制遺伝子を誘導する。アリアル炭化水素受容体の調節は、癌治療において極めて重要な役割を果たすことが現在認識されている。本レビューは特に癌に関連してラクダミルクの臨床的意義を扱う。また、人の母乳と比較してラクダミルクの独特の組成、他の疾患との関連性も説く。

何千年にもわたって、有害な環境および病気に対して多様な種の生存を確実にするために、自然が進化してきました。哺乳動物の場合、母乳は、癌を含む多種多様な疾患に対する最善の予防的作用を持っています。多数の研究では、ひとの母乳の免疫学的可能性を証明しています。(Davanzo et al., 2012; Davis, 1998; Harikrishnan, 2006; Mathur et al., 1993; Newman, 1995; Parodi, 2007; Shamsia, 2009; Singh et al., 2012) 世界的な癌の流行により、結核、エイズ、およびマラリアを合わせた数よりも世界中でより多くの人々を殺しています。GLOBOCANによると、2012年には推定1,410万件の新たながん症例と820万件のがんによる死者が出ました。これは全死亡の13%近くに相当します。2030年までに、世界における癌を持つ人はここからさらに全体の約75%増加し、2,140万人の新たな症例に増加し、1320万人の死亡をもたらすと予想されている(Bray et al, 2013)。癌の治療は依然として世界的な課題となっています。

ラクダミルクは人間に必要な栄養素だけでなく殺菌性と免疫刺激性を持っています。(El - Agamy et al., 1992; El - Fakharny et al., 2008; Hamad et al., 2011; Shabo et al., 2005; Yagil, 2013) ラクダミルクは癌に対する予防と治療の両方の可能性がある中東諸国で伝統的に信じられてきました。最近、この信念を支持するのに役立つ多くの科学的証拠があります。(Korashy et al., 2012a; Korashy et al., 2012b; Magjeed, 2005). ラクダミルクは保存プロセスで失われる様々な生物学的および免疫学的特性を維持するように、一般的には煮沸せずに消費されます。(Agrawal et al., 2007). ラクダは、高温や水分欠乏などのストレスの多い状況に適応した哺乳類です。そのタンパク質は熱安定性が高く、酸加水分解に耐性があります。高温に耐えるラクダの能力は、病原性の感熱性感染物質を殺すのに有用です。これが、ラクダミルクのいわゆる病原体のない状態の背後にある推定原因である可能性があります。したがって、ラクダミルクは通常生で消費されていても病気を引き起こすことはめったにありません。ラクダミルクは薬効があるとされています。癌を含む多くの疾患に対して治療の可能性があるかと期待されています。それはインスリン依存性糖尿病、下痢児(Yagil, 2013)、肝炎(El-Fakharanyら、2008年)、アレルギー、乳糖不耐症(El-Agamyら、2009年; Konuspayevaら、2009年; Cardosoら、2010年)およびアルコール誘発性肝障害(Ahmed et al., 2011)のような広範囲の疾患におけるその効能のために長い間利用されてきました。ラクダミルクの利点は、リゾチーム、ラクトフェリン、ラクトペルオキシダーゼなどの免疫学的に重要な多くの分子の存在が起因しています(El-Agamy et al, 1996)。ラクトフェリンのレベルは牛乳に匹敵しますが、その生物活性はやや高くなっています(Konuspayeva et al., 2006; Conesa et al., 2008)。それは異常に高レベルのインスリン様分子を含みます(Agrawal et al., 2002; 2003; 2005)。これに加えて、その抗体は非常に特殊化された構造および機能を有し、それは免疫調節を調節することによってその治療上の利益につながります。ラクダは他のすべての種(サメを除く)とは異なり、軽鎖を含まず、抗原に完全に結合できる非常に特殊な抗体を生産します。(De Genst et al., 2006; Desmyter et al., 2001; Hamers - Casterman et al., 1993; Harmsen et al., 2000; Harmsenand DeHaard, 2007; Muylldermans et al., 1994; Nguyen et al., 2000; Spinelli et al., 1996; Van der Linden et al., 1999; Vu et al., 1997; Yoo et al., 1967) 重鎖抗体は微生

物中で発現させることができ、そして高い安定性および溶解性を有します。さらに、ラクダミルク IgG は、より大きな分子の構築に非常に適しています。ファージ、酵母、またはリボソームディスプレイなどの選択系にも使用することができます (Harmsen and DeHaard, 2007)。それ故、これらの抗体の特別な特徴ならびに他の生物学的に重要な分子およびそれらの誘導体の存在は、ラクダミルクに独特の薬効を付与しています。

タンパク質とポリペプチドがそれらの同化の前に完全にアミノ酸に酵素的に分解されるという事は一般に想定されている概念です。タンパク質と大きなポリペプチドを傷つかせずに運ぶ細胞メカニズムが存在することが観察されています。これらの分子は、共輸送体および促進輸送体の域を超えています。いくつかの大きなペプチドまたはタンパク質は、トランスサイトシスによって細胞を横切って運ばれます。これは、腸管が完全に発達しておらず、胃の pH が成人ほど低くない乳児に特に当てはまります。それは母乳の免疫グロブリンがそのすべての免疫学的性質と共に子供へ運ばれるメカニズムです。これを行う腸細胞はおそらくリーベルキューン腺小窩にあります。このメカニズムは成人でも機能しますが、子供ほどではありません。実際、乳児ではピットへの開口部は年長の子供および成人よりもはるかに広いことが観察されています。(Gullberg, 2005; Ziv and Bendayan, 2000)

タンパク質薬物の分解が胃の中で消化液の作用を受けるのを防ぎそしてそれらの吸収をさらに増強するために、種々の薬剤および技術が開発されてきました。膵臓阻害剤、大豆トリプシン阻害剤およびアプロチニンのようなある種の酵素阻害剤は、種々のタンパク質分解酵素によるタンパク質薬物の分解を最小限にするために使用されてきました (Laskowski ら、1958; Yamamoto ら、1994)。腸壁を通してのタンパク質薬物の吸収は、界面活性剤、胆汁酸塩および Ca²⁺キレート剤を含む吸収促進剤を使用して改善されます (Aungst, 2000 年; LeCluyse および Sutton, 1997 年)。研究者らはまた、それらの吸収部位でのタンパク質薬物の滞留時間を延長することができる粘膜炎付着性ポリマー系を設計しました (Hejazi and Amiji, 2003; Peppas, 2004)。同様の線上で、経口経路を介してタンパク質薬物を送達するために様々な粒子状担体を使用されてきました。これらの担体には、ナノ粒子、ミクロスフェアおよびリボソームが含まれます。それらは、消化管の過酷な環境におけるタンパク質薬物の分解を防止するのに重要な役割を果たします (Okada ら、1998 年; Singh ら、2008 年; Behrens ら、2002 年)。

母乳による生存値

乳は母乳を直接与えられている乳児の生存値を高める、という様々な免疫学的な分子を有しています。これらの分子の多くは広く哺乳類に存在します。ヒトの乳も免疫調整性、抗菌性、抗悪性腫瘍性、そして・またはそれらの複合物など様々な成分からできています。さらに制癌作用のある生理活性をもった様々な成分も含まれています。乳に存在するいくつかの主要な生物学的活性分子を表 1 に示します。

表 1：人乳中の生理活性成分

分子の種類	存在する生体分子	自然生化学	重要な財産	参照
免疫調節性フィブロネクチン	フィブロネクチン	糖タンパク質	マクロファージの抗癌作用を高めます	Goldsby et al., 2003; Han et al., 2006
	ホルモンと成長因子	ペプチドとタンパク質	微生物に対する幼児GITの開発	ニューマン,1995
	インターフェロン	タンパク質	免疫適格細胞の抗菌活性を高め、予防的措置を講じるためにウイルス感染していることに隣接する細胞に信号を送る	渡辺、2004
	ラクトフェリン	玉状糖タンパク質	鉄をバクテリアに利用できないようにし、それによってその成長を阻害する	El - Fakharany, et al., 2008; Cardoso et al., 2010; Conesa et al., 2008.
抗菌剤	分泌免疫グロブリンA	糖タンパク質	侵入を阻止することで組織内の微生物の侵入を防ぐ	Harmsen et al.,2007; Cortez et al.,2002
	B12結合タンパク質	タンパク質	利用可能なビタミンB12の量を減らすことによってバクテリアの成長を遅らせる	Newman,1995
	脂肪酸	脂質	いくつかのウイルス膜の破壊	Newman,1995
	ピフィズス因子	メチル-N-アセチルD-グルコサミン	無害なL. Bifidustoの増殖を促進し、競合する病原性株を排除	Newman,1995
	リゾチーム	タンパク質	壁を破壊してバクテリアを殺す	El - Agamy et al., 1992
	ムチン	グリコシル化タンパク質	粘膜表面への細菌やウイルスの付着を防ぐ	Newman, 1995
	オリゴ糖	炭水化物	微生物に付着することにより、微生物が年バク表面に結合するのを防ぐ	Newman, 1995
抗がん剤	ラクトフェリン	玉状糖タンパク質	アポトーシスの誘導、血管新生の阻害および発がん物質代謝酵素の調節	El-Agamy et al., 1996

ヒトの乳における制癌作用のある分子は共役リノール酸 (CLA s) ラクトフェリン、TRAIL (tnf 関連アポトーシス誘導リガンド)、HAMLET (腫瘍にとって致命的になるヒト・アルファ・ラクトアルブミン) です。抗癌性を有する構造的機能的に同様な分子は様々な哺乳類の乳にみられる (zhang ら. 2009) 例えば HAMLET、すなわちアルファラクトアルブミンとオレイン酸の抱合型ですが、それは、細胞株だけでなくヒトのある腫瘍に対して効きめがあると知られる抗腫瘍分子です。神経膠芽腫皮膚乳頭腫と膀胱がんの際立ってよい結果を示しています。興味深いことに、他の哺乳類の乳から HAMLET のような様々な物質が見つかっています (Zhanget al 2009)。これらの抗癌作用のある分子は、一般的に XAMLET と称します。

近年、腫瘍にとって致命的になるウシアルファラクトアルブミン (BAMLET) も細胞株に対して研究が行われています。生の牛乳の毒性はオレイン酸に左右され、がん細胞株の死を引き起こします。しかしながら現在までヒトの乳のみ卓越して研究されています。進化的に近い種の分子が保存されており、同族の分子は他の哺乳類にもみられるでしょう。私達はらくだの乳 (CAMLET) に似たような分子の存在を推測しています。なぜならラクダ乳もかなり高濃度のオレイン酸とアルファラクトアルブミンを含有していることで知られているからです (Konuspayeva ら 2008)。

牛乳にセレンを加えると、牛乳中のセレンタンパク質の含有量が増加します。これらの単離セレンタンパク質はラットの結腸腫瘍形成を抑制することができます (Parodi, 2007)。伝統的なインドの医療システム (アーユルヴェーダ) では、生の牛乳とその派生物は様々な病気に対する医薬品の成分としても使用されています (Harikrishnan, 2006)。

人乳の抗癌性の疫学的証拠

疫学的証拠は、ヒトの癌に対する母乳の利点を強く示唆しています。定性的な乳児の栄養摂取と小児がんとの関連性を示唆する批評は、1998年に Davis らによって行われました。その結果は、母乳による栄養補給を短期間 (6ヶ月以下) または全くしなかった子供がホジキンリンパ腫を発症するリスクは高いことを示唆しました。別の研究では、母乳育児の期間と専属母乳育児の期間の合計が、99の小児がん症例と90の対照で比較されました。その結果は、授乳が小児がんに対する予防効果があることを示唆していました。この研究はまた、専属の授乳が人工授乳よりも有益な免疫学的効果を持たせることができると示しました (Mathur et al., 1993)。インドの高い母乳育児率は、イスラエルなどの多くの国々と比較してインドの小児がんの発生率が低いことの要因になっているのではないのでしょうか。(それぞれ6/100,000対18/100,000)。人間以外の哺乳類では、母乳の代用品はありません。動物では、母乳を奪われた乳児は栄養不良や病気のため死んでしまう可能性があります。ヒトで行われた研究は、ミルクの重要な免疫学的因子の存在を示しています。多くの研究は行われていないが、同様の利点がある他の哺乳動物種にもあり得ます。母性乳汁の利点は、多様な種にわたって必要な生命分子の保全を促進させ

ると推定されます。母乳中に存在する分子は、免疫系の機能を最適化し、急速に成長している新生児細胞における腫瘍発生を回避するために細胞増殖を調節しています。

人乳中に存在する抗癌分子

母乳の抗がん作用は、他のどの種よりもはるかに優れています。ラクダミルクの抗癌特性を強調する前に、抗癌特性を有する人乳からのいくつかの進化的に保存された関連分子を理解することが適切でしょう。後で見るように、これらの多くはラクダミルクにも含まれています。

HAMLET (ヒト α - ラクトアルブミンは腫瘍に致命的になります)

ハムレットは人乳由来の非常に有望な抗がん剤です。それは正常組織にいかなる損傷も引き起こさずに様々な種類の癌において大量の細胞死を誘発します。in vitro で、Jurkat、L1210 (白血病細胞株)、A549 (肺癌細胞株)、A-498 (腎臓癌細胞株) などの多くのヒトおよびマウス細胞株でプログラム細胞死を誘導することができました。それはまた、肺、のど、腎臓、結腸、膀胱、前立腺、卵巣の癌腫に及ぶ多種多様な腫瘍細胞を効果的に破壊する。黒色腫、脳の膠芽腫および白血病を含みます (Svensson et al., 2000; Spolaore et al., 2010)。

Mossberg et al. (2007) は、腫瘍細胞から得られた原形質膜小胞 (PMV) に対する HAMLET の効果を調べました。小胞内 HAMLET 送達による膀胱腫瘍の治療は、治療を受けた 9 人の患者のうち 8 人において有意な減少をもたらしました。HAMLET は、ヒト神経膠芽腫を異種移植したラットモデルにおいて著しい効果を示しました (Fischer, 2004)。HAMLET 処理細胞は、プログラム細胞死の特徴である収縮、核凝縮、カスパーゼ活性化および DNA 断片化を受けました (Håkansson ら、1995)。HAMLET 誘発性の細胞死は p53 非依存性であり、それは自食作用反応も引き起こします (Aits et al., 2009)。HAMLET は腫瘍細胞に転座するだけでなく、細胞死経路を活性化するだけでなく、in vitro で接着細胞の剥離を誘導します (Trulsson et al., 2011)。それはまた、膀胱癌患者においてインビボで腫瘍細胞剥離を引き起こします (Mossberg et al., 2007)。

腫瘍細胞原形質膜と HAMLET との相互作用は、脂質二重層の流動性の変化をもたらし、膜の伸長をもたらします (Mossberg et al., 2010)。

腫瘍細胞の膜は脂質組成と流動性が変化しています。これは膜結合型受容体やエンドサイトーシス経路を変化させ、それによって腫瘍細胞と正常細胞を区別するように細胞死の活性化に影響を与える可能性があります。原形質膜の最初の障壁を通過した後、HAMLET は細胞質に入り、そして核内に移動します (Düringer et al., 2003)。部分的に折りたたまれていないタンパク質である HAMLET は、細胞質において小胞体ストレスシグナルを誘発し、分解のために 20S プロテオソームに向けられます。ここでそれはプロテオソームの構造の変化を引き起こし、タンパク質分解酵素によるそれ自身の分解に抵抗します (Gustafsson et al., 2009)。核ヒストンタンパク質において、主に H3 および H4 は HAMLET の核内受容体として作用します。2007 年の彼らの研究において、Brest らは、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が HAMLET の殺腫瘍効果を増強することを示した。彼らは、クロマチン構造を破壊する高アセチル化反応を増強することによって行動しました。

TNF 関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL)

TRAIL は、サイトカインの腫瘍壊死因子 (TNF) スーパーファミリーの一員です。それは膜貫通形態で存在するか、または可溶性タンパク質として細胞質中に存在し得ます。非常に高レベルの TRAIL がヒト初乳および乳汁中に検出されています (Davanzo et al., 2012)。TRAIL は免疫応答および炎症の調節において重要な機能を有する多面的サイトカインである。それは様々な臓器や組織における細胞死や細胞増殖の制御に重要な役割を果たしています。TRAIL の最も特徴的な活性は、インビトロおよびインビボの両方で癌細胞を死滅させるその能力である。それは現在、多種多様なヒト癌に対する多くの臨床試験において組み換えタンパク質として使用されている。さらに、特定のラクタバチルス株が TRAIL の産生を誘導することが最近示された。これは癌細胞に対するナチュラルキラー活性をさらに促進する (Horinaka et al., 2010)。内因性の可溶性 TRAIL 自体が、母乳育児の癌に対する全体的な生物学的影響を説明するための強力な候補となります。

牛乳のカゼインおよびホエー成分の免疫学的および抗癌性

多くの乳成分は栄養素として作用するだけでなく、非常に重要な免疫学的および抗癌特性も持っています。カゼイン分解生成物は突然変異を防ぐ能力があります。シスチン/システインおよび γ -グルタミルシス (e) インジペプチドの高含有量は、この活性に関係しているとされてきました。ジペプチドはグルタチオンの合成のための効率的な基質です。グルタチオンは、直接またはその関連酵素を介して活性酸素種 (ROS) を破壊する、広く知られている細胞内抗酸化剤です。それはまた発ガン物質を解毒し、タンパク質を還元状態に維持しそして免疫能力を確実にする。血清および組織中のグルタチオンレベルの上昇は、食事性乳清タンパク質による腫瘍予防に伴います。増強されたグルタチオンレベルは、増強された脾細胞増殖および食作用と関連していることがわかった。それはまた、Tヘルパー細胞による免疫調節、ナチュラルキラー細胞により媒介される細胞毒性およびCTLにも関与している。マイナーホエー成分、ラクトフェリンは、腸の腫瘍を抑制します。それはアポトーシスを誘発し、血管形成を阻害しそして発癌物質代謝酵素を調節することにより作用する。それはまた鉄スカベンジャーとしても作用する (Parodi, 2007)。

ラクダミルクの薬効価

ラクダミルクは、糖尿病患者のインスリン投与量を減らすのに役立つことができる強力な代替治療法として浮上しています。糖尿病の管理における確立された役割は、それを「砂漠のホワイトゴールド」の称号にしました。疫学調査は、ラクダミルクを摂取している地域社会における糖尿病の有病率が低いことを強く示唆しています。 (Agrawal et al., 2013)。ラクダミルクの世界市場の可能性をさらに活用する必要があります。

ラクダミルクは、糖尿病 (Agrawal et al., 2002; Agrawal et al., 2005)、肝炎 (El-Fakharany, 2008)、アレルギー (El Agamy et al., 2009) などのさまざまな疾患の治療に使用されています。前述の人乳と同様に、ラクダミルクにもリゾチーム、ラクトペルオキシダーゼ、ラクトフェリン、ポリペプチド認識タンパク質、N-アセチル- β -D などの保護タンパク質が含まれています。 - グルコサミダーゼ (Shamsia, 2009年; El-Agamy et al., 1996年)。

ラクダミルクは素晴らしい免疫学的プロファイルを持っています。それはVHH (可変重鎖) 抗体またはナノボディと呼ばれる非常に特別なタイプの免疫グロブリンを含みます。ラクダ抗体は、正常抗体に存在する典型的な軽鎖を欠くので、正常抗体と比較してはるかに小さいサイズである。これは特異性を保持しながらそれらの組織浸透を増加させる (Harmsen and De Haard, 2007; Cortez et al., 2002)。CamelIgG (これは血液中に存在する以外に乳中にも存在する) はヒトIgGとは異なり組織内に浸透することができる。したがって、彼らは肝臓や腎臓のような臓器に入ることができます。さらに、それらは細胞内に入ることができ、そこで病理学的条件下で様々な機能を果たすことができる (Al-Fartosi ら, 2011; Mohamed, 2010; Jadambaa ら, 2000; Hamad ら, 2011; Sharmanov and Kadyrova, 1978)。) 先に述べたように、ラクダミルクラクトフェリンは抗ウイルス性と抗細菌性も持っています (El Agamy, 1996; Konuspayeva et al., 2006)。

ラクダミルクの特別な構成

機能性食品およびそれらの食事成分は健康増進において十分に確立された有益な役割を果たしており、そして癌の化学予防の補助剤として浮上してきた (Kontou et al., 2011)。ラクダミルクはより健康的であるだけでなく、骨形成において特にうまくいくという信念のために、病気の、年配の、そして非常に若い人に与えられます。高含量の不飽和脂肪酸 (オレイン酸など) は、その全体的な食事の質をさらに改善する (Konuspayeva ら, 2009年; Jadambaa, 2000年; Nikkhab, 2011年; Shabo ら, 2005年; Shamsia, 2009年; El-Agamy ら)。他, 2009年)。ラクダミルクは、主にインドのいくつかの先住民族コミュニティによって新鮮で生のまま消費されます。このように、その薬効は、沸騰、低温殺菌などの保存技術によって破壊されることはありません。また、酸性環境では凝塊を形成しません (Wangoh et al., 1998)。この凝塊形成の欠如は、ラクダミルクが腸での吸収に利用可能なタンパク質と共に胃を急速に通過することを可能にする。ラクダミルクのpHは6.5~6.7です。キャメルミルクは、コレステロール、

高ミネラル（ナトリウム、カリウム、鉄、銅、亜鉛、マグネシウム）、高ビタミンC、B2、A、E、低タンパク質、高濃度のインスリンを含んでいるため、他の反芻動物のミルクとは異なります。様タンパク質（Konuspayeva et al.、2009; Shamsia, 2009; Faye et al.、2015）。1リットルのラクダミルクには、カルシウムとリンについての日々の人間の要求量の100%、カリウムについては57.6%、鉄、銅、亜鉛とマグネシウムについては40%、そしてナトリウムについては24%を満たすのに十分な量のミネラルがあります。それは免疫力を高めることに加えて、肝臓の問題を治療するのを助け、ビリルビンの排出量を下げ、ビタミンの不足と栄養素の欠乏を軽減します。ラクダミルクは、牛乳と比較して、実質的に少ないビタミンAとB2、同様のビタミンE含有量と約3-10倍高いビタミンCを含みます（Nikkhah, 2011; Konuspayeva et al.、2011）。中東諸国では、ラクダミルク由来のフレッシュバターが多くの医薬品のベースとしてよく使用されています。アレルギーの性質が全くないだけでなく、食物アレルギーや腸の問題も治癒します。それはラクターゼ欠乏の人々によってそして弱い免疫システムを持っている人々によってさえも便利に消費されることができます。ラクダミルクの低アレルギー作用は、低レベルのベータカゼインとベータラクトグロブリンの欠乏に関連しています。このミルクは、そのコレステロール値のせいでラクダミルクのに起因する瘦身特性も明らかにありますが、それでも議論の余地があります（El-Agamy et al.、2009; Faye et al.、2015）。

表2：さまざまな病気におけるラクダミルクの応用

S	病状に対する治療	関与する分子	参照
1	糖尿病	インスリン様分子	Agrawal, et al., 2013; Agrawal, et al., 2002; Beg et al., 1986; Singh, 2001
2	C型肝炎ウイルス	アミラーゼとラクトフェリン	El - Fakharany, 2008
3	アレルギー	低レベルのβカゼインとβラクトアルブミンの欠如	El Agamy et al., 2009; Shabo et al., 2005
4	腎臓	アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Hamad et al.、2011; Jadambaa et al.、2000; Sharmanov et al.、1978
5	スリミング特性	低タンパク質含有量と妥当なコレステロール含有量	Yasin and Wahid, 1957 Faye et al.、2015
6	細菌感染	リゾチーム、ラクトペルオキシターゼ	El Agamy et al., 1992
7	栄養補助食品	不飽和脂肪酸	Konuspayeva et al., 2009
8	イムノエンハンサー	ペプチドグリカン認識タンパク質	El Agamy et al., 1992
9	ラクターゼ欠乏症と容易な同化	L-乳酸	Cardoso et al., 2010; Baubekova et al., 2015
10	骨形成	高レベルのカルシウム	Riad et al., 1994
11	下痢	高レベルのナトリウムとカリウム	El Agamy et al., 2009

S	分子の名前	機能・働き	参照
1	重鎖抗体（HCAb）または可変重抗体（VHH）	抗原の免疫優性が低い部分と相互作用することができる さらなる組織浸透 ヒトにおける急速な腎クリアランス	Hamers - Casterman et al. (1993); Muydermans, 2013
2	ペプチドグリカン認識タンパク質（PRP）	免疫反応を刺激し、抗菌作用を持たせる	El Agamy et al., 1992
3	ラクトフェリン	病原性侵入と微生物の過剰繁殖を防ぐ	El Agamy et al., 1992; Konuspayeva et al., 2006
4	ラクトペルオキシダーゼ	抗腫瘍作用 大腸菌のようなグラム陰性菌に対する抗菌剤 グラム陽性菌に対抗するサルモネラ菌およびシュードモナス静菌性	El Agamy et al., 1996
5	リゾチーム	グラム陽性菌	El Agamy et al., 1992
6	N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAGase）	抗菌および抗ウイルス作用	Jassim and Naji, 2001

ラクダミルク中の免疫学的に重要な分子（表3）
ラクダミルクに存在する薬効は、その中の広い範囲に存在する免疫学的に重要な保護タンパク質に起因しています。ラクダミルクでは、ペプチドグリカン認識タンパク質（PRP）のレベル

が非常に高くなっています。PRP は宿主の免疫反応を刺激するだけでなく、抗菌作用も持っています (El-Agamy et al., 1992)。それは、微生物の過剰増殖を防ぎ、そして病原性の侵入を阻害することによって作用する。最近の研究は、ラクトフェリンの量は牛乳の量とほぼ同じであることを示していますが、その生物活性はより高いのです (Konuspayeva ら、2006; Conesa ら、2008)。ラクダミルクは同量の糖 (ラクトース) を含んでいますが、唯一の違いは消費者にとってより良いラクトース耐性です (Cardoso et al., 2010)。ラクダミルクに含まれるラクトペルオキシダーゼは、グラム陰性菌に対して殺菌作用を示します。その抗腫瘍活性も示唆されています。リゾチームは自然免疫系の可溶性成分の一部で、グラム陽性菌を標的にしています。N - アセチル - ベータ - D - グルコサミダーゼは、それが抗菌活性を持っている人乳の中と同じ量で見られます。ラクトフェリン、ラクトペルオキシダーゼ、リゾチーム、免疫グロブリン G、分泌型免疫グロブリン A はラクダミルクから抽出されました (El-Agamy, 1992)。これらの保護タンパク質の活性を、ラクトコッカスラクティス、大腸菌、黄色ブドウ球菌、ネズミチフス菌およびロタウイルスに対して測定検査し、そして卵白リゾチーム、ウシリゾチームおよびウシラクトフェリンと比較した。ラクダミルクリゾチームの抗菌活性のスペクトルは卵白リゾチームのそれと類似していたが、ウシミルクリゾチームとは異なっていた。ラクダミルクのラクトペルオキシダーゼはグラム陽性菌に対して静菌性であり、グラム陰性菌に対しては殺菌性であった。免疫グロブリンは細菌に対してはほとんど効果がなかったが、ロタウイルスに対する高力価の抗体がラクダミルクに見出された。ラクトペルオキシダーゼ系はロタウイルスに対して効果がなかった (El-Agamy et al., 1996)。

人乳と比較して、ラクダミルクはより高い比率の免疫グロブリンを有するが、より低い比率のリゾチームおよびラクトフェリンを有する。脂質プロファイルと比較すると、短鎖脂肪酸 (C4 ~ C12) は少量だが、ヒトの乳脂肪よりも高かったことがわかりました。それどころか、C14 : 0、C16 : 1、C18 : 0 などの高級鎖脂肪酸の濃度は、ヒトの乳脂肪と比較して、ラクダの乳脂肪では比較的高かった。相当量の必須脂肪酸もラクダミルクに含まれていた (Shamsia, 2009; Konuspayeva et al., 2009)。

Ahmed らは、2011 年に、アラギとして広く知られているスーダン酒によって引き起こされた肝障害の再活性化におけるラクダミルクの役割を研究した。彼らの研究は、対照と比較して、酒を与えられた群において肝臓酵素マーカーの統計的に有意な増加を示した。ラクダミルクは重要な肝酵素のレベルを下げるのが観察されました。したがって、ラクダミルクはアルコール依存症や他の肝疾患の治療薬として使用できることが示唆されました。

ラクダミルクの摂取が糖尿病に有益であるかどうかを調べるための研究が行われました。グリコシル化ヘモグロビン (HbA1c) および空腹時血糖値の有意な改善が観察された。ラクダミルクを摂取している患者におけるインスリン要求量の有意な減少もまた認められた。患者の 92% でインスリンの投与量が 30% 減少したが、脂質プロファイル、血漿インスリンおよび c ペプチドに統計的に有意な変化はなかった (Agrawal et al., 2003; Agrawal et al., 2007)。その乳タンパク質の 1 つはインスリンと同様の多くの特徴を有することが報告されている (Beg et al., 1986)。

ラクダタンパク質は、高度の熱安定性を維持することができ、そして高温でも機能性を維持することができる。それらの並外れた安定性は主に化学的または熱変性後のそれらの効率的なリフォールディングに起因する。より少ない程度ではあるが、変性に対する増大した抵抗性がその原因であり得る (Maliheh et al., 2011)。

ラクダ抗体の特徴

構造的には、哺乳動物に存在する古典的な抗体は、ジスルフィド結合によって相互連結された 2 本の重鎖と 2 本の軽鎖からなる。ヒトや他のほとんどの哺乳動物種に存在する抗体は、本質的に Y 字型のタンパク質であり、さまざまな抗原排除メカニズムにおいて重要な役割を果たして

おり、癌に対しても作用します。古典的な抗体には、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、補体依存性細胞溶解 (CDC) などの抗体エフェクター機能、および保持に不可欠な 2 番目の重鎖定常ドメイン (CH2) に結合した N 結合型オリゴ糖が含まれています。血清半減期が長い。単離後でさえ、抗体の重鎖 (Utsumi and Karush, 1964) および軽鎖 (Yoo et al., 1967) はそれらの抗原結合特異性を保持することができる。しかしながら、それらの親和性および溶解度の低下がしばしば観察される (Ward et al., 1989)。

ラクダ抗体の特徴

構造的には、哺乳動物に存在する古典的な抗体は、ジスルフィド結合によって相互連結された 2 本の重鎖と 2 本の軽鎖からなる。ヒトや他のほとんどの哺乳動物種に存在する抗体は、本質的に Y 字型のタンパク質であり、さまざまな抗原排除メカニズムにおいて重要な役割を果たしており、癌に対しても作用します。古典的な抗体には、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、補体依存性細胞溶解 (CDC) などの抗体エフェクター機能、および保持に不可欠な 2 番目の重鎖定常ドメイン (CH2) に結合した N 結合型オリゴ糖が含まれています。血清半減期が長い。単離後でさえ、抗体の重鎖 (Utsumi and Karush, 1964) および軽鎖 (Yoo et al., 1967) はそれらの抗原結合特異性を保持することができる。しかしながら、それらの親和性および溶解度の低下がしばしば観察される (Ward et al., 1989)。

ラクダ科 (フタコブラクダ、ヒトコブラクダ、ラマと同様) は、軽鎖を欠く抗体を生成する (Hamers-Casterman et al., 1993)。これらの重鎖抗体の単一の N 末端ドメインは、抗原と完全に結合することができます。

これらの抗体の他の特徴は、古典的な抗体の場合には、それらが軽鎖ならびにある程度 VH ドメインと会合したままである CH1 ドメインを欠くことである。これらの特別な抗体の他に、ラクダ科動物は通常タイプの哺乳動物抗体も持っています。VHH の親和性は一般に従来の抗体断片の親和性と同等である (Malihet et al., 2011)。専用免疫グロブリン重鎖遺伝子は、ラクダで重鎖抗体を生産するために使用されます。従来の抗体遺伝子と同様に、ヒトコブラクダ遺伝子は、免疫グロブリンのエクソンおよびイントロンなどの関連領域の構成において同一性を有する (Muyldermans, 2013)。

配列研究 (Hamers-Casterman ら、1993) および結晶構造の解明 (Desmyter ら、2001; Spinelli ら、1996) はラクダ抗体の VHH ドメインの様々な構造的特徴を明らかにしている。VHH ドメインの構造構成は、一緒になって免疫グロブリンのコア構造配置を形成する 4 つのフレームワーク領域 (FR) および抗原との相互作用に参与する 3 つの相補性決定領域 (CDR) からなる。古典的な抗体の V H ドメインは、FR 2 の 37、44、45 および 47 位 (カバット番号付け) に保存アミノ酸配列を含む。これらのアミノ酸は、VH ドメインと VL ドメインとの疎水性相互作用に参与している。しかしながら、VHH は上記 4 つの FR2 位に置換アミノ酸を有し、それによりそれらは親水性の増加を達成する。また、CH1 と接触する古典的な抗体の VH ドメインの疎水性パッチを形成する位置のいくつかのアミノ酸 (Lesk and Chothia, 1988) も、VHH の親水性残基で置換されています。VHH の CDR の場合には、CDR 1 の N 末端部分の多様性の増大、および CDR 1 または FR 2 中の余分のジスルフィド結合によってしばしば安定化される多くのヒトコブラの VHH の場合の伸長 CDR 3 を含むさらなる特徴も存在する。(Muyldermans et al., 1994)

古典的な抗体と比較して、VHH はより高い温度でより安定している。VHH は 90°C でも高温でインキュベートしても機能的なままである (Van der Linden et al., 1999)。化学的または熱的変性後の VHH の効率的なリフォールディングはそれらに向上した安定性を与え、そして変性に対するそれらの増大した耐性のためにある程度達成される (Dumoulin ら、2002 年; Ewert ら、2002 年)。さらに、VHH のリフォールディングはドメインリフォールディングのみを含み、一方、古典的な抗体の場合には、VH ドメインと VL ドメインとの間の相互

作用もまた必要とされる。

VHH は、通常は古典的な抗体によって認識されない抗原部位、例えば酵素の活性部位 (Lauwereys ら、1998 年; De Genst ら、2006 年) および保存された潜在エピトープ (Stijlemans ら、2004 年) さえ認識することができる。従って、VHH は酵素阻害剤として利用することができる。より小さなサイズの VHH はそれらに隠れた抗原部位にアクセスしそして認識するためのさらなる利点を与える。それらの延長された CDR 3 ループでさえもそのような部位に侵入しそしてアクセスする能力を有する (Desmyter ら、1996 ; De Genst ら、2006)。

一般的な抗体 (150~160kDa) と比較して VHH のサイズが小さい (12~15kDa) ため、約 60kDa のカットオフを持つ腎臓フィルターを素早く通過することができ、それによって迅速な血液浄化が促進されます。これに加えて、サイズが小さいことは、細胞傷害性薬物と結合した VHH による腫瘍の標的化に使用することができる迅速な組織浸透も助ける (Cortez-Retamozo et al.、2004)。VHH 共役腫瘍ターゲティングは、イメージング技術と関連してインビボ診断に使用することができる。さらに、それは蛇咬傷の治療にさえ使用することができる (Harrison et al.、2006)。

ラクダミルクの抗癌性

中東諸国は伝統的に癌に対する治療上の利益のためにラクダミルクを使用してきた。癌に対するラクダミルクの潜在的な役割を示唆する今後の明確な提案がある。

ラクダミルクの抗癌作用を裏付ける証拠

Raika と呼ばれる地元の遊牧民コミュニティで糖尿病の有病率を調査するために疫学調査が行われた (Agrawal et al.、2007)。このコミュニティは日々のニーズに応じてラクダミルクに完全に依存しています。彼の全研究期間中、彼は単一の癌の症例に遭遇したことはありませんでした (私信)。ラクダミルクを摂取している地域での癌の罹患率が低いことは、実に驚くべきことです。最近、Korashy らは、2012 年に、ラクダミルクが癌活性化遺伝子である Cyp1A1 の誘導を有意に阻害する能力を有することを報告した。さらにそれはまたマウス肝癌 Hepa 1c1c7 細胞における癌化学療法予防遺伝子である NQO1 も誘導する。これら両方の機能は、転写レベルおよび転写後レベルで研究された。ラクダミルクと共にインキュベートすると、HepG2 細胞の生存が有意に減少することが観察された。さらに、ラクダミルクはカスパーゼ-3 と DR4 の mRNA 発現レベルを有意に誘導することを観察した。Casepase-3 の導入は Act-D の作用によって阻止された。この

ラクダミルクは、RNA の新規合成によってカスパーゼ-3 mRNA レベルを増加させたことを示しています。さらに、MAPK 阻害剤単独による細胞の前処理は、カスパーゼ-3 mRNA の基礎発現レベルをわずかに、しかし有意には減少させないことが観察された。さらに、HepG2 細胞におけるラクダミルクによるカスパーゼ 3 mRNA の誘導は、JNK および p38 MAPK の両方の阻害剤によって有意に減少し、ERK 阻害剤によって増強されることが報告された。

Mohamed E.M. Afifi (2010) は、マウスのシスプラチン誘発腎酸化ストレスに対するラクダミルクの保護作用を研究した。シスプラチン誘発性ストレスは、マロンジアルデヒド、血清クレアチニンおよび尿素などの肝臓組織代謝産物のレベルの上昇によって示された。このストレスはまた、グルタチオン、ビタミン C および E の濃度の減少をもたらしました。酵素レベルでは、シスプラチンはスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼグルタチオンレダクターゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼの活性と遺伝子発現の両方を減少させました。彼らの研究では、これらの動物の治療はマロンジアルデヒドならびにスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンレダクターゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼの酵素レベルを有意に増加させた。カタラーゼの増加は大した量ではなかった。ラクダミルクは、これらすべての生化学的変化の減少を引き起こし、シスプラチンの有害な影響を打ち消しました。この研究は、シスプラチンによって誘発された酸化ストレスに対するラクダのミルクの腎臓保護能力を実証し

ました。

オレイン酸と組み合わせるとアルファ - ラクトアルブミンは、腫瘍細胞を選択的に殺す複合体、HAMLET に変換することができます。ラクダミルク α -ラクトアルブミンおよびそのオレイン酸およびリノール酸との錯体の熱安定性を 60°C で調べた。これらの錯体は両方とも安定な構造を有することが観察された。それらは、60°C もの高温にさらされた後でさえも、DU145 (ヒト前立腺癌細胞株) に対して細胞傷害性効果を示すことができた (Maliheh et al., 2011)。

ラクダミルク蛋白質の作用機構

ラクダミルク成分は、アリール炭化水素受容体 (AhR) に対するリガンドとして作用する。アリール炭化水素受容体を介するシグナル伝達は明確な抗癌作用を有する。この受容体は、乳癌、肝臓癌、前立腺癌などの患者に予防的ならびに治療的利益をもたらすことが知られている内因性転写因子である (Zhang et al., 2009)。

アリール炭化水素受容体の役割

アリール炭化水素受容体 (AhR) は、サイトゾルに見られ、そのリガンドと結合した後に活性化される転写因子の塩基性ヘリックス - ループ - ヘリックス (bHLH) / Per-ARNT-Sim (PAS) ファミリーです。このファミリーの転写因子は、細胞の増殖および分化に関与する経路を調節する (Kerzeeand Ramos, 2001 年; Whitelaw ら, 1993 年)。サイトゾルでは、熱ショックタンパク質-90 (HSP90) および AhR 相互作用タンパク質 (AIP) と結合すると、AhR は不活性複合体として残ります。AhR と 2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD)、多環式芳香族炭化水素 (PAH) などの配位子との相互作用により、結合した HSP90 と AIP が解離し、その結果活性化します。これはその後核への転座を導く。核に入った後、それは AhR 核トランスロケーター (ARNT) と相互作用することによって二量体を形成し、そして次にいわゆる AhR 調節遺伝子のプロモーター領域に見られる生体異物反応エレメント (XRE) と結合し始める。結合するとこれらの遺伝子の転写と翻訳が起こります (Whitlock, 1999; Nebert et al., 2000)。AhR によって制御される遺伝子のグループには、チトクローム P4501A1 (CYP1A1)、CYP1A2、CYP1B1 などの第 I 相異物代謝酵素と、NAD (P) H などの第 II 相酵素、グルタチオン S などが含まれます。トランスフェラーゼ A1 (GSTA1)、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A6、およびアルデヒドデヒドロゲナーゼ-3 (Whitlock, 1999 年; Nebert et al., 2000 年)。上記の遺伝子のうち、CYP1A1 は、発癌物質および他の毒性代謝産物へのプロ発癌物質の生物活性化において重要な役割を果たすので、癌活性化遺伝子と考えられている (Nebert ら, 2004)。一方、NQO1 と GSTA1 は、数多くの環境汚染物質の減少を触媒し、ビタミン E やユビキノンのような最適レベルの内因性抗酸化物質も維持します。これは、突然変異誘発物質、発がん物質、および酸化ストレスによって引き起こされる損傷から組織を保護するのに役立ちます (Ross, 2004; Vasiliou et al., 2006)。

癌治療におけるアリール炭化水素受容体の調節

数種類の証拠が、CYP1A1 の誘導がヒト結腸癌、直腸癌、および肺癌の発生率の増加と強く関連することを示している (Slattery ら, 2004 年; Shah ら, 2009 年)。さらに、PAH の発がん性と変異原性に関する研究は、これらの環境毒性物質をそれらの究極の発がん性の形に生物活性化する際の CYP1A1 の誘導において重要な役割を示した (Shimada and Fujii-Kuriyama, 2004)。したがって、CYP1A1 誘導は発がん性物質へのばく露の有用なバイオマーカーと考えられている (Williams et al., 2000)。

したがって、発がん性および細胞傷害性代謝物の毒性作用からヒトの細胞および組織を保護するための戦略の 1 つは、解毒および抗酸化遺伝子の発現を増加させることによって発がん物質活性化遺伝子、CYP1A1 シグナル伝達経路を弱める、および/または適応メカニズムを強化することです。たとえば、NQO1 や GSTA1 などです。したがって、ラクダミルクは、おそらく転写レベルおよび転写後レベルでの CYP1A1、NQO1、および GSTA1 などの AhR 制御遺伝子の調節を通じて、

PAH などの多くの環境毒物および発がん物質の悪影響を保護または軽減すると仮定することができます。

異常なアリール炭化水素受容体発現および AhR 経路の活性化は発癌に関与している。 外因性 AhR アゴニストは、推定上の乳癌幹細胞株における分化を促進する。 さらに、AhR の活性化は、ヒト乳癌細胞の浸潤性および転移性の特徴を阻害することが知られている (Zhang et al., 2009)。アリール炭化水素受容体は肝臓発癌の抑制剤として機能することが示されている。 AhR 経路の活性化が c-Jun 依存的なマトリックスメタロプロテイナーゼ-9 の誘導を介して胃癌細胞の浸潤性を高めることも観察されています。

アミノフラボンやベンゾチアゾールなどの新しい抗腫瘍薬は、DNA 損傷を促進するために AhR を介したシグナル伝達を必要とします。 これらの薬剤は、陽性乳癌細胞株 MCF-7 のエストロゲン受容体に抗腫瘍作用を示します。 しかし、MDA-MB-231 のようなエストロゲン受容体陰性乳癌細胞を持つヌードマウスモデルは、これらの薬の作用を受けにくい。 この研究は、これらの薬は他の新生物剤とは異なり、DNA 損傷を引き起こすために AhR 媒介シグナル伝達を必要とすることを示しています。 これは、無傷の AhR シグナル伝達機構を有する乳癌細胞に対する新しい治療戦略です。 ラクダ乳成分は、アリール炭化水素受容体を介して同様に作用することが知られている (Callero and Loiaza-Perez, 2011)。

結論

進化的圧力は、非常に重要な免疫学および抗癌特性を有するラクダミルクを認定する上で極めて重要な役割を果たしてきました。 ラクダはストレスの多い状況下で適応するように特別に進化しました。 これらの適応の結果として、それは特別な特徴の抗体を含む異常な免疫システムを持っています。 ラクダミルクタンパク質は熱安定性および酸加水分解耐性であり、したがって非常に関連性がある。 ラクダミルクには、他の哺乳動物種で抗がん作用を示す多くの化合物が含まれていることが知られています。 したがって、ラクダミルクの可能性を十分に引き出すためには、これらの特別な特性を理解することが非常に重要です。 将来の見込みは、補助的な治療の可能性を有する栄養補助剤としてのラクダミルクの利用を含む。