

牛乳タンパク質による腸細胞増殖阻害と その感染予防及び治療への応用

岐阜大学農学部生物資源利用学科 金丸 義 敬

要 約

ヒトロタウィルスの経口接種によって引き起こされる乳飲みマウスの下痢症において、感染後の牛乳 α -ラクトアルブミン (α -LA) の経口投与が回復期間の短縮をもたらすことが示された。 α -LAの作用は、不都合な状態に陥った腸細胞の速やかな除去にあると推察される。一方、もう一つの主要牛乳乳清タンパク質である β -ラクトグロブリン (β -LG) は、ラット小腸由来培養細胞であるIEC-6の増殖に関して促進もしくは阻害の作用を示した。促進作用は無血清培養条件下で、また、阻害作用は高濃度FCS含有条件下で、それぞれ顕著に認められた。促進作用は生理条件下で二量体化する β -LGに起因し、一方で、阻害作用は、生理条件下でさらに会合し、SDS-PAGEでは37 kDaバンドを示す成分を含むオリゴマー化した β -LGに起因すると考えられた。この β -LGオリゴマーの細胞増殖阻害作用は、増殖の一時的停止であり、細胞の殺傷ではなかった。

キーワード： α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン、IEC-6細胞、ロタウィルス下痢症、乳飲みマウス実験モデル

1. 目 的

① 研究の背景 牛乳に含まれる種々のタンパク質が腸培養細胞の成長や機能発現に及ぼす影響を調べてみたところ、 α -LAと β -LGという二つの主要な乳清タンパク質がいずれも腸培養細胞の増殖を強力に阻害するという意外な性質を示すことが浮き彫りとなった。さらに興味深いことは、この二つのタンパク質の示す細胞増殖の阻害が作用上それぞれ全く異なっており、細胞の運命を反対方向へと決定付けるらしいことである。すなわち、 α -LAは細胞を傷害し、細胞死（アポトーシス）を誘導するのに対して、 β -LGは細胞の増殖を停止させる一方で、機能上の分化を誘導する働きを持つらしい。新生動物の腸細胞は機能的に未熟で、成長に伴って徐々に成熟へと向かうと考えられるが、その過程での乳タンパク質の影響は重大である。乳タンパク質は一方で未熟な細胞を速やかに成熟状態へと分化させる働きを持つことも要求されるであろうし、他方で未熟細胞が感染やがん化といった不都合な状態に陥った場合、それらを速やかに排除する働きを示すことも要求されるだろう。そういった観点から眺めた場合、我々が新たに見出した二つの主要牛乳タンパク質による腸細胞の成長調節は乳成分の作用としてきわめて合理的なものと考えられる。従来 α -LAや β -LGの乳における存在意義は、前者がすでによく知られているように乳糖合成における補助タンパク質として、後

者は不明な点が多いものの脂溶性成分の輸送体として位置付けられている。我々の発見はこの二つの乳タンパク質の機能に細胞成長調節作用という新たな側面を付加する必要性を強く示唆しており、乳タンパク質の生物機能を正しく理解する上できわめて重要と考えられる。

② 研究の目的 本研究は α -LAと β -LGという二つの主要牛乳タンパク質の腸細胞成長調節作用を主として次のような二つの観点から検討しようとするものである。

1) 培養細胞系における活性・分子構造相関の検討：電気泳動やクロマトグラフィーなどのタンパク質分離技術や種々の生化学的手法を用いて分子レベルで、また共焦点レーザー顕微鏡やフローサイトメトリーといった手法を用いて細胞レベルで、腸細胞成長調節作用の特性を分子構造との関連から明らかにする。

2) 動物実験系における感染の予防及び治療に対する効果の評価：ヒトロタウイルス感染の動物実験系を用いて、感染前後の経口投与が下痢の発症及び下痢からの回復に及ぼす影響を具体的に評価する。

平成15年度は、 α -LAに関しては、ヒトロタウイルスの経口接種により引き起こされる乳飲みマウスの下痢症における回復促進作用について検討し、また、 β -LGに関しては、腸細胞増殖に及ぼす作用についての生化学的検討を行うことを目的とした。

2. 材料及び方法

2.1 材料

(1) 細胞

ATCCより購入し、液体窒素中に保存されていたラット小腸由来株化細胞IEC-6を使用した。

IEC6細胞は、10%ウシ胎児血清（FCS）を含むDMEMを用いて、37°C、5%CO₂の条件下で培養した。継代は、3～5日毎に行った。すなわち、コンフルエントに達した細胞表面を10mlのPBSで洗い、上清を吸引除去した後、5mlのPBSで細胞表面を再び洗った。4mlのトリプシン-EDTA-2Na溶液（0.25%のトリプシンと0.3%のEDTA-2Naを含むPBS溶液）を入れ、dishを静かに揺らして均一になるように攪拌し、細胞が円球化するのを顕微鏡で観察してから、DMEMを4ml添加した。メスピペットで繰り返し攪拌し、細胞懸濁液を50mlの遠心チューブに移した。再びメスピペットでよく懸濁した後、1000 rpmで5分間遠心分離した。上清を吸引除去し、10%FCSを含むDMEMを10ml加えて懸濁した。攪拌後すぐに200 μ lをとり、Neubauer型血球計算盤を用いて細胞数を計算した。細胞の生死はトリパンブルー染色で調べた。

(2) タンパク質

α -LA及び β -LGはSIGMA社より購入した。

2.2 方法

(1) WST-1法

10cm dish中でコンフルエントになったIEC-6細胞をトリプシン処理し、10%のFCSを含むDMEMに懸濁した。1000 rpmで5分間遠心して上清を吸引除去した後、 1×10^4 cells/cm²になるように細胞懸濁液を調製し、96穴プレートに100μlずつ播いた。5% CO₂、37°Cで5時間前培養し、細胞が接着したことを確認した後、100μlの試験培地に交換した。一日おきに培地交換した。測定日に試験培地を吸引除去し、10%FCSを含むDMEMを各ウェルに100μl、WST-1試薬（和光純薬工業株、Cell Counting Kit）を10μlずつ加え、37°Cで2時間、5% CO₂インキュベーターで培養した後、マイクロプレートリーダーにより450 nmで吸光度を測定した。

(2) 乳飲みマウスを用いたロタウイルス経口接種による下痢の発症

本実験で用いた方法は、一匹の母親マウスから生まれた同腹マウスを一群とし、生後5日齢の乳飲みマウスへのヒトロタウイルスMO株 (2×10^7 FCFU) の経口接種によって引き起こされる下痢の発症に関して、ウイルス接種前1時間の時点で経口投与したサンプルの感染予防効果を調べるために開発された方法に基づいている。その方法をFig. 1に模式的に示している。

今回の実験ではこれを修正し、ウイルス接種による下痢の発症後、すなわちウイルス接種後1

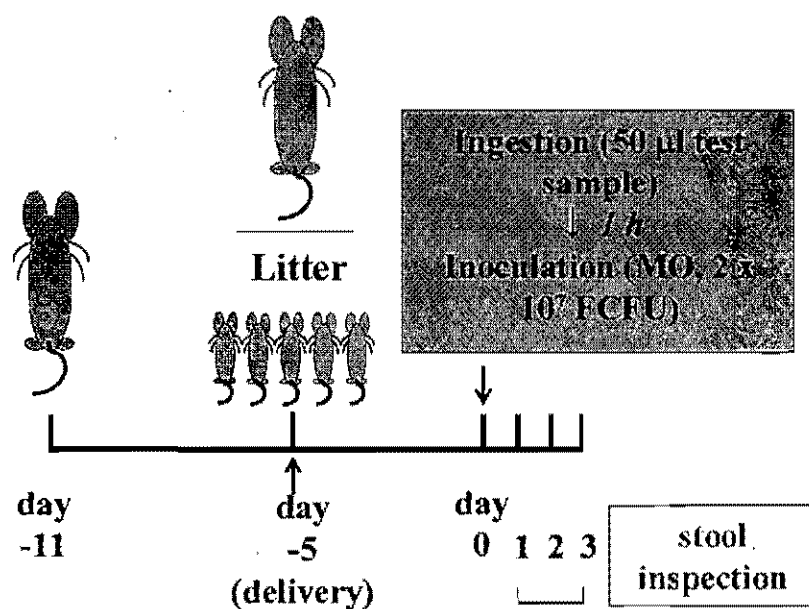


fig. 1 ヒトロタウイルスが引き起こす下痢の予防を評価するための動物実験モデル

日目、感染を確認してから、サンプルを経口投与することによる下痢からの回復期間の短縮について、毎日の糞の観察によって評価可能なものとした。Fig. 2にその方法を模式的に示している。

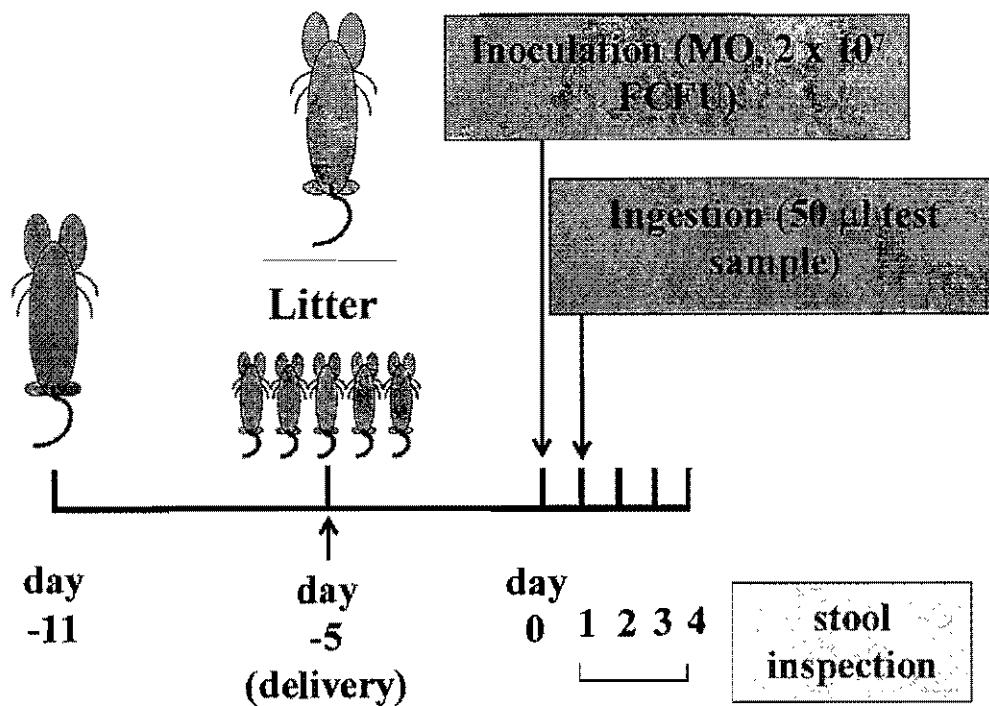


fig. 2 ヒトロタウィルスが引き起こす下痢からの回復を評価するための動物実験モデル

(3) クロマトグラフィー

Superdex 75ゲル濾過クロマトグラフィーによる分画はAKTA Explorer 10Sによって自動処理した。

(4) 電気泳動

電気泳動には、Laemmliの方法に従ってSDS-PAGEを用いた。

3. 結果と考察

1. ヒトロタウィルスの経口接種による下痢症からの回復に及ぼす α -LA経口投与の影響

3回の独立した実験をまとめたかたちでFig. 3に結果を示している。高濃度の α -LAの投与が下痢からの回復期間を明らかに短縮することが示された。 α -LAの投与量を低下させるとこの効果は認められなくなった。

2. 無血清及び10% FCS含有培地でのラット小腸由来培養細胞IEC-6の細胞増殖に及ぼす β -LGの影響

無血清培地(Fig. 4上)、10% FCS含有培地(Fig. 4下)それぞれに4つの β -LG標品、114H7055、20k7044、81k7026、052k7018(以下、それぞれ114H、20k、81k、052kとする)を10 mg/mlの濃度となるようにそれぞれ添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法を用いて比色することにより増殖を評価した。データは、コントロール培地中の細胞増殖を100%とした場合のサンプル培地での増殖の割合で示している。

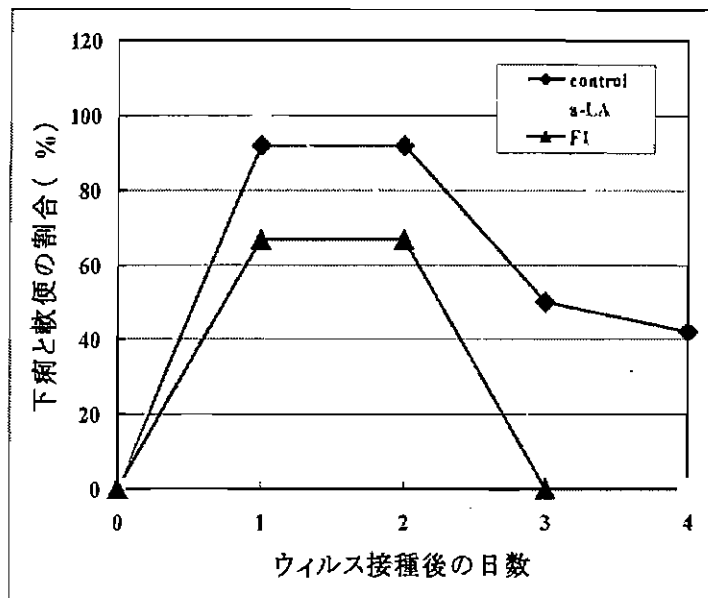


fig. 3 ヒトロタウイルスが引き起こす下痢に対する α -LAの回復促進効果

5日齢の乳飲みマウスにヒトロタウイルスを経口摂取してから1日後に α -LA (50mg/ml) を50 μ l 経口投与した。糞を毎日観察し、下痢もしくは軟便で判定される感染状態を記録し、ウイルス接種マウスの総数に対する感染マウスの割合を示した。F1はヒトロタウイルス接種1時間前に牛乳ムチン複合体 (F1) を経口投与した時の下痢予防実験の結果を示している。この場合、軟便は観察されたが、下痢の発症は全く観察されなかった。

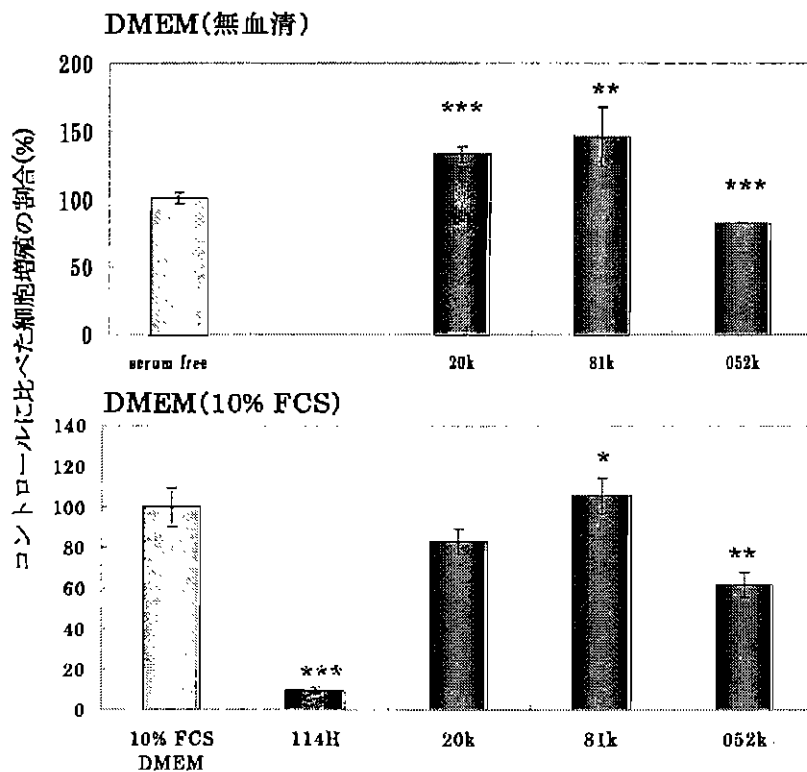


fig. 4 無血清、10%FCS含有培地における β -LG標品の細胞増殖に及ぼす影響

無血清 (上) 及び10%FCS含有DMEM培地 (下) に異なる4つのLotの β -LG標品を10mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。*、**、***、はそれぞれ $p < 0.1$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$ を示す。

114H=114F7055、20k=20k7044、81k=81k7026、052k=052k7018のLot.No.を持つ β -LG標品

無血清培地 (Fig. 4上) では、20k 及び81kをそれぞれ添加した場合、2日目のWST-1法による測定値はコントロールと比較して有意に高く、細胞増殖を促進したことが示された。しかし、052kではコントロールと比較して測定値が有意に低く、細胞増殖を阻害していることが示された。

10%FCS含有培地 (Fig. 4下) においては、114Hを添加した場合、細胞増殖がきわめて顕著に阻害を受けた。これに対し、81kでは細胞増殖を促進する傾向が見られたが、20kでは増殖への影響がほとんど認められない結果となった。さらに、052kでは、114Hほど強いものではなかったが、有意に増殖が阻害された。114Hについては、量的な制限からこれ以降の研究に用いることは出来なかった。

以上のように、無血清及び10%FCS含有培地のどちらの条件においても、細胞増殖に及ぼす β -LGの影響は標品によって変動した。この変動をさらに詳しく検討するために、細胞増殖に及ぼす β -LGの作用に関して、用量依存性を検討した。

3. 細胞増殖に及ぼす β -LGの作用の用量依存性

無血清培地に3つの β -LG標品、20k、81k、052kを5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により細胞増殖を評価した。

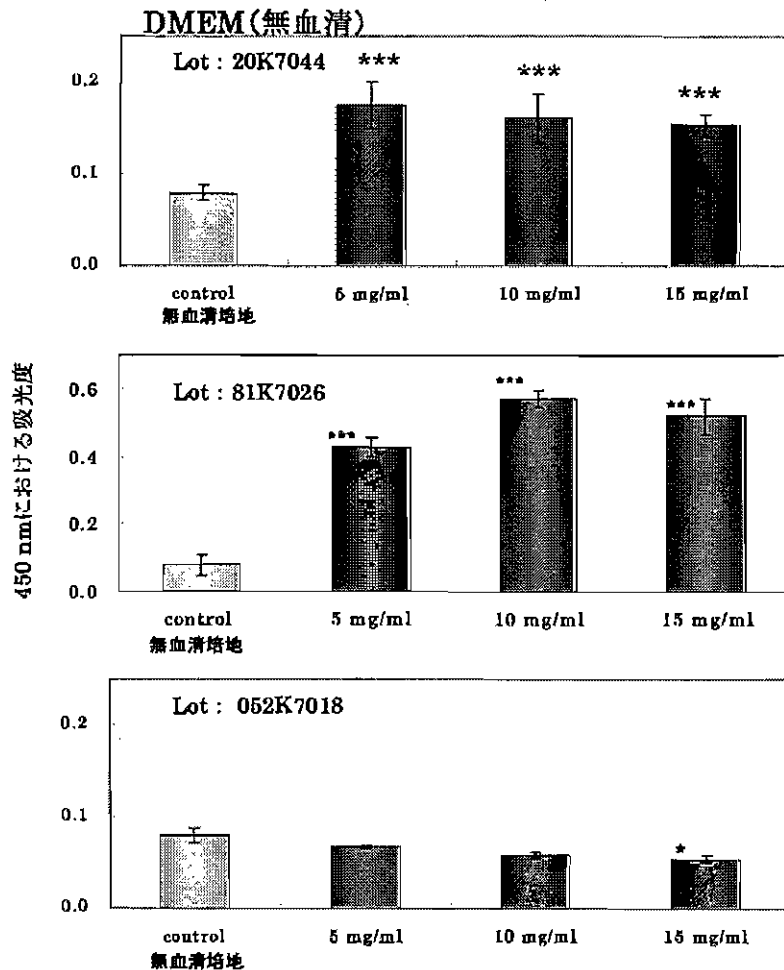


fig. 5 無血清培地における β -LG標品の細胞増殖に及ぼす影響

無血清DMEM培地に β -LG標品20k、81k、そして、025kを5、10、15mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

Fig. 5に示しているように、20kを添加した場合、いずれの濃度でもコントロールと比較して有意に細胞増殖を促進することが示された。この場合、5 mg/ml濃度で既に増殖への影響が明瞭に認められたが、さらに濃度を増やしても、増殖がそれ以上に促進されることはなかった。81kでは、より顕著な細胞増殖促進活性が見られた。また、5 mg/mlよりも10 mg/mlの濃度で強い促進活性が認められたが、それ以上の濃度で促進活性が強まることはなかった。052kでは、5 mg/ml、10 mg/mlにおいてはほとんど影響が見られず、15 mg/mlにおいてコントロールと比較してわずかに増殖が阻害される結果となった。

10%FCS含有培地での細胞増殖に及ぼす β -LGの影響の用量依存性を調べるため、同様に3つの β -LG標品、20k、81k、052kを5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により細胞増殖を評価した。Fig. 6に示しているように、20kではどの濃度でもコントロールと比較して有意な影響は認められなかった。一方、81kでは、10 mg/ml及び15 mg/mlの濃度で有意な細胞増殖の促進が認められた。一方、052kではどの濃度でもコントロールと比較して有意な影響は認められなかった。

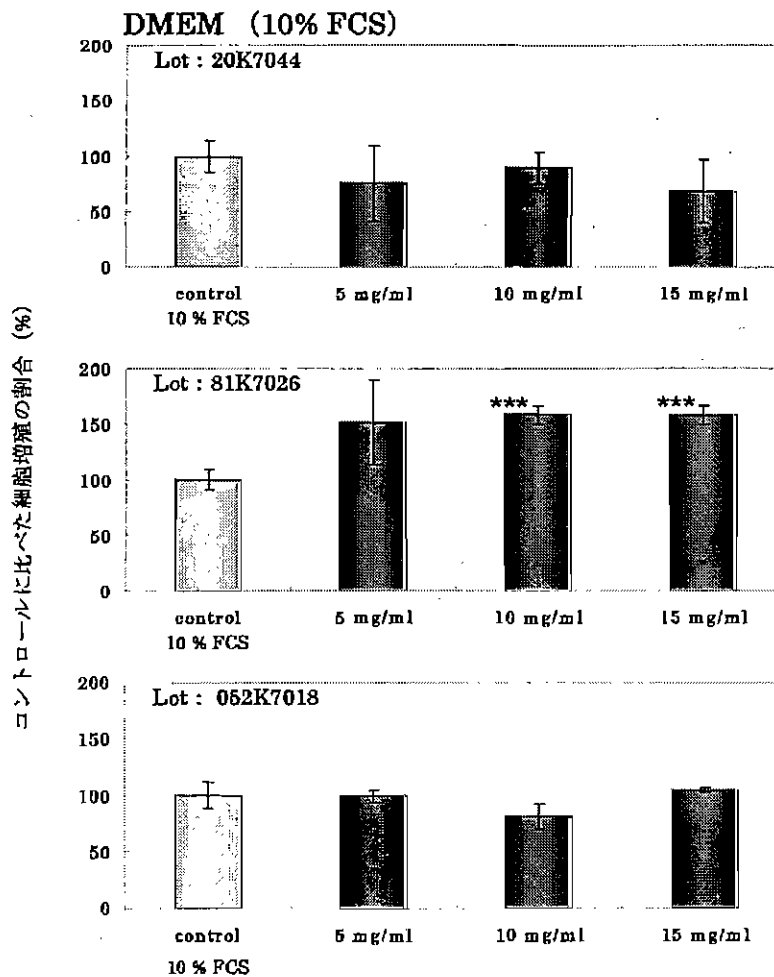


fig. 6 10%FCS含有培地における β -LG標品の細胞増殖に及ぼす影響

10%FCS含有DMEM培地に β -LG標品20k、81k、そして、025kを5、10、15mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

以上をまとめると、20k及び81kは細胞増殖を促進し、特に無血清培地で顕著な作用が認められたことから、これらの標品には細胞増殖促進活性を持つ成分が多く含まれると考えられた。また、052kには増殖を阻害する傾向が見られ、細胞増殖阻害活性を持つ成分が多く含まれるのではないかと考えられた。すなわち、IEC-6細胞の増殖に及ぼす β -LGの影響に見られた標品間の変動は、それぞれの標品中の増殖促進成分と増殖阻害成分の含有量の違いに基づく可能性が示唆された。また、細胞増殖に及ぼす β -LGの作用には、培地に添加する血清濃度もまた影響することが示された。

4. Superdex 75を用いたゲル濾過による β -LGの分画

β -LG標品の分子サイズに関する均一性を調べるためにSuperdex 75を用いてゲル濾過を行った。

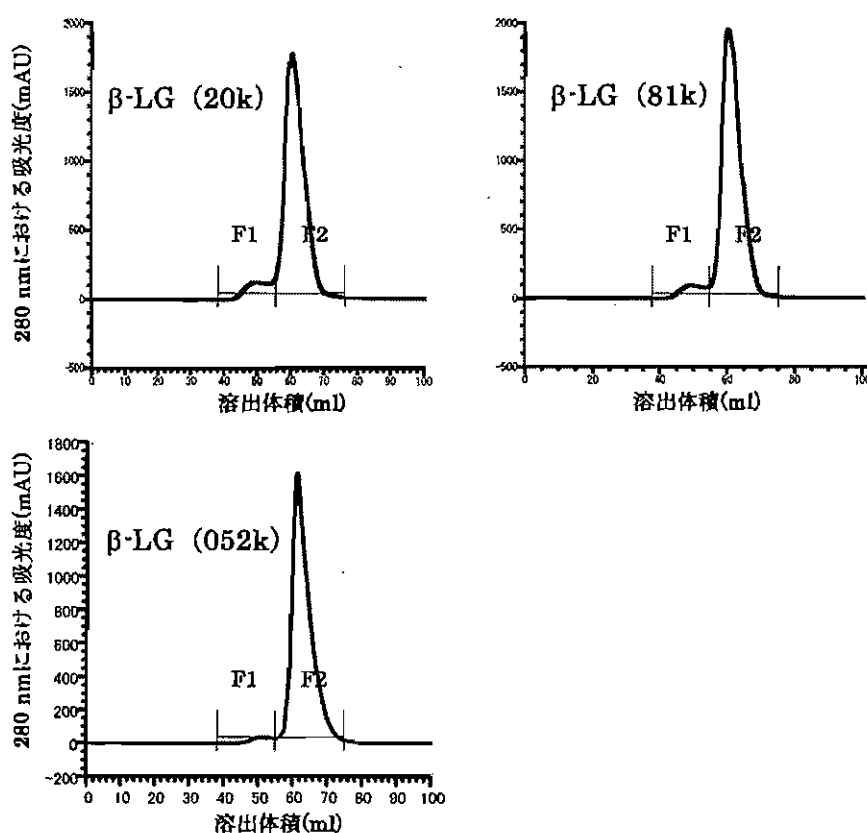


fig. 7 Superdex75を用いたゲルろ過による β -LG標品の分画

20 mg/mlに調製した2.5mlの β -LG標品をSuperdex 75カラムにアプライし、50 mMリン酸バッファー (pH 6.0) を用いて溶出した。Fig. 7に3つの標品で得られた溶出パターンを示している。いずれの標品においても、先に溶出する小さなピークF1と後から溶出する大きなピークF2とを分画した。

pH 6.0では β -LGは一般に37 kDaのダイマーとして存在するから、大きなピークを示したF2はダイマーの β -LGであり、一方、F1のピークはオリゴマー化した β -LGが含まれると考えられた。

5. 細胞増殖に及ぼす β -LG分画物F2の影響

β -LG標品052kから得た分画物F2を5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/mlの濃度となるようにDMEM培地に添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により細胞増殖を評価した。

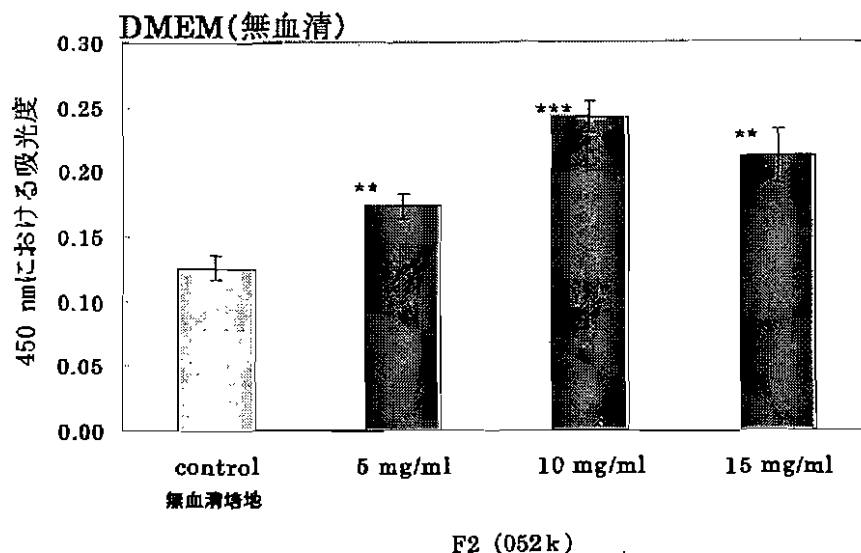


fig. 8 無血清培地における β -LG標品分画物F2の細胞増殖に及ぼす影響

無血清DMEM培地に β -LG標品025kからの分画物F2を5、10、15mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

Fig. 8に示しているように、無血清培地に5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/mlの濃度でF2を添加し、IEC-6細胞を培養した場合、いずれの濃度においても有意な細胞増殖促進活性が見られた。未分画標品の場合、052kは増殖促進活性を示さず、むしろ阻害の傾向が見られたが、ゲル濾過で分画したF2を細胞に添加した場合には、顕著な増殖促進作用が観察されるようになった。このことから、 β -LGに含まれると考えられる細胞増殖促進活性を持つ成分は、生理条件下でダイマーとなる β -LGに起因する可能性が示された。052k以外の他の標品でも同様の結果が得られた。

さらに、10%FCS含有培地でのIEC-6細胞の増殖に及ぼす β -LG標品分画物F2の影響についても調べた。

10%FCS含有培地に20kより調製した β -LG標品分画物F1を5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

Fig. 9に示しているように、5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/mlいずれの濃度においても有意な影響は認められなかった。無血清培地においては有意な細胞増殖促進活性を示したF2であったが、10%FCS含有培地においてはその活性が見られなかった。このことから、F2の細胞増殖促進活性は、無血清培地での培養という細胞にとって増殖の困難な条件下で顕著に現れ、逆に10%FCS含有培地での培養という細胞にとって極めて増殖しやすい条件下では顕著には認められなくなるということが考えられた。

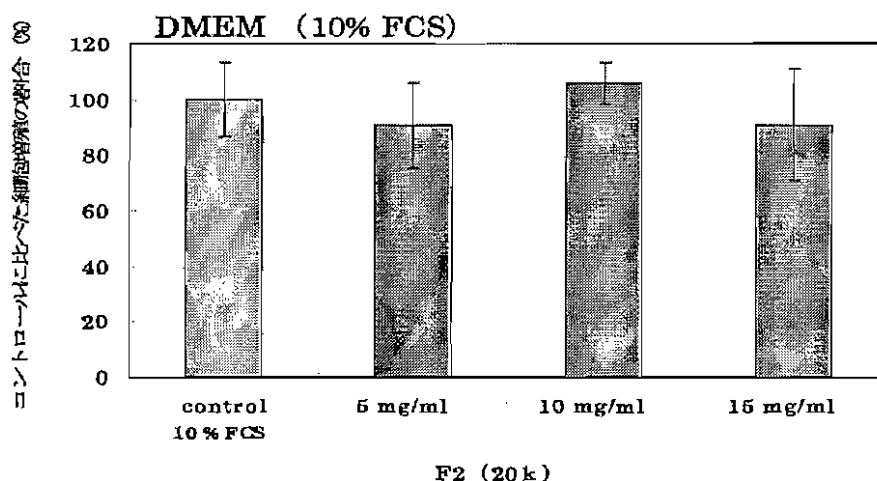


fig. 9 10%FCS含有培地での細胞増殖に及ぼす β -LG標品分画物F2の影響

10%FCS含有DMEM培地に β -LG標品20kからの分画物F2を5、10、15mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

6. 細胞増殖に及ぼす β -LG分画物F1の影響

細胞増殖促進活性を持つ成分がF2に含まれるダイマーの β -LGである可能性が強く示唆された。従って、 β -LG標品中の細胞増殖阻害活性を持つ成分はF1に含まれると推測された。そこで、F1の細胞への影響を調べることにした。

10% FCS含有培地に20 k、81k、052kより分画して得たF1を5 mg/mlもしくは10 mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

Fig. 10に示しているように、20 k、81k、052kから得たいずれのF1においても、5 mg/mlでは顕著な影響は認められなかったが、10 mg/mlではいずれのF1においても有意な細胞増殖阻害作用が認められた。

未分画標品のままでは10% FCS含有培地において有意な影響が認められなかった20 kと052k、また、有意な増殖促進活性が見られた81kを分画して得たF1を細胞に添加したところ、いずれにも同様に顕著な増殖阻害活性が認められた。このことから、F1の細胞増殖阻害活性はオリゴマーの β -LGに起因するものであると考えられた。

次に、無血清培地でF1の細胞増殖阻害活性について調べた。

無血清培地に β -LG標品052k分画物F1を5 mg/mlもしくは10 mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

Fig. 11に示しているように、5 mg/ml、10 mg/mlのいずれの濃度でも、有意な影響は見られなかった。10% FCS含有培地においては顕著な細胞増殖阻害活性が見られたが、無血清培地ではその活性が見られなかった。このことから、F1の細胞増殖阻害活性は、10% FCS含有培地での培養というような細胞にとって極めて増殖しやすい条件下で見られ、無血清培地のように増殖の困難な条件下においては現れにくくなるということが考えられた。

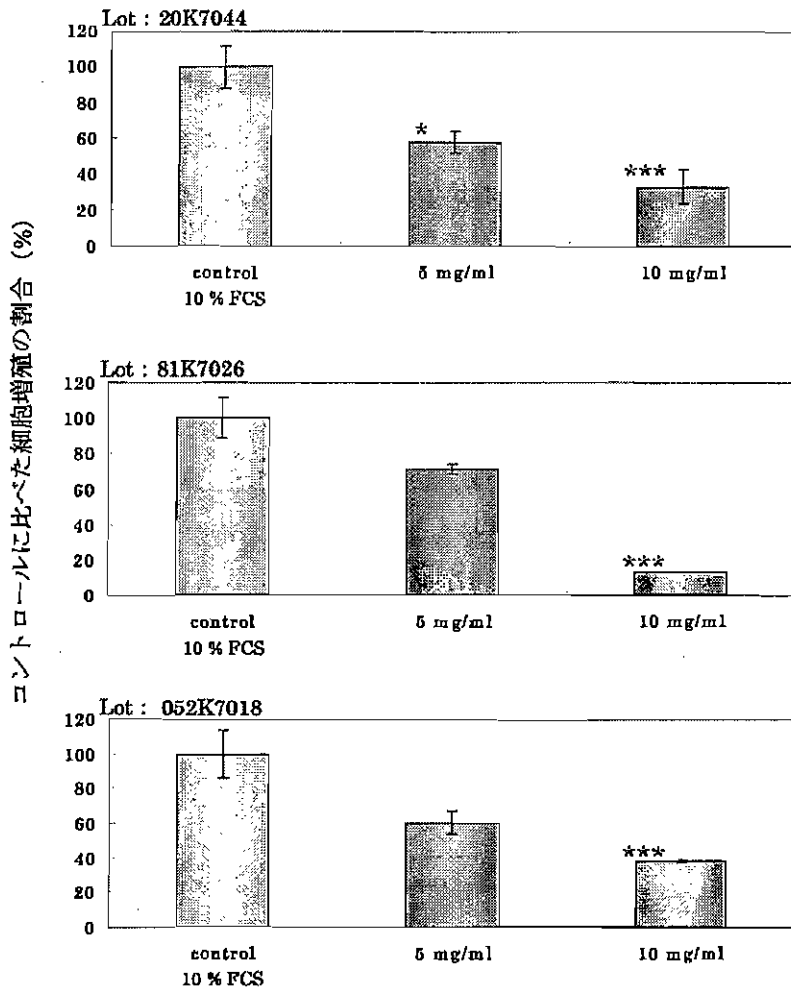


fig. 10 10%FCS含有培地における β -LG標品分画物F1の細胞増殖に及ぼす影響

10%FCS含有DMEM培地に三つの異なる β -LG標品からの分画物F1を5及び10mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

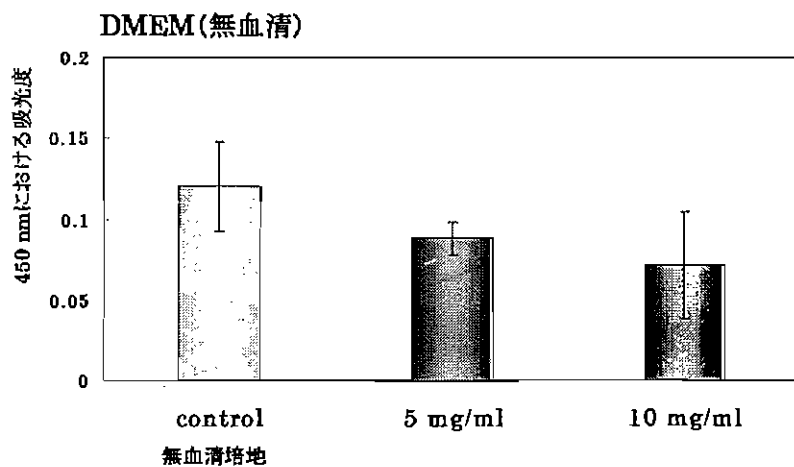


fig. 11 無血清培地における β -LG標品分画物F1の細胞増殖に及ぼす影響

無血清DMEM培地に β -LG標品52kからの分画物F2を5及び10mg/mlの濃度となるように添加し、IEC-6細胞を2日間培養後、WST-1法により増殖を評価した。

7. β -LG標品及びその分画物のSDS-PAGEによる分析

これまで示してきた結果から、細胞増殖に及ぼす β -LGの影響は標品によって異なり、また、その影響は培地に添加する血清の濃度によっても異なることが示された。さらに、標品の分画物F1には増殖阻害の作用が認められ、特に10% FCS含有培地においてその作用が強く現れること、一方で、F2には増殖促進の作用が認められ、特に無血清条件においてその作用が強く現れることが示された。

β -LG標品およびその分画物中に含まれる成分の分析のために、15%アクリルアミドゲルを用いたSDS-PAGEを行うとともに(Fig. 12上)、PVDF膜に転写後、 β -LGに対するモノクローナル抗体を用いた酵素抗体染色を行った(Fig. 12下)。

Fig. 12上図より、20 k、81k、052k標品から得たF1には37 kDaと18 kDaの強く染色される2本のバンドが見られ、一方、F2には18 kDaのバンドがもっぱら存在する事が示された。Fig. 12下図には β -LGに対するモノクローナル抗体を用いた酵素抗体染色結果を示している。この場合、染色されたバンドは β -LG抗原エピトープを有する β -LGである。この結果を見ると、F1及びF2の18 kDaのバンドばかりでなくF1中に見られる37 kDaのバンドも染色され、いずれも β -LGであるとされた。

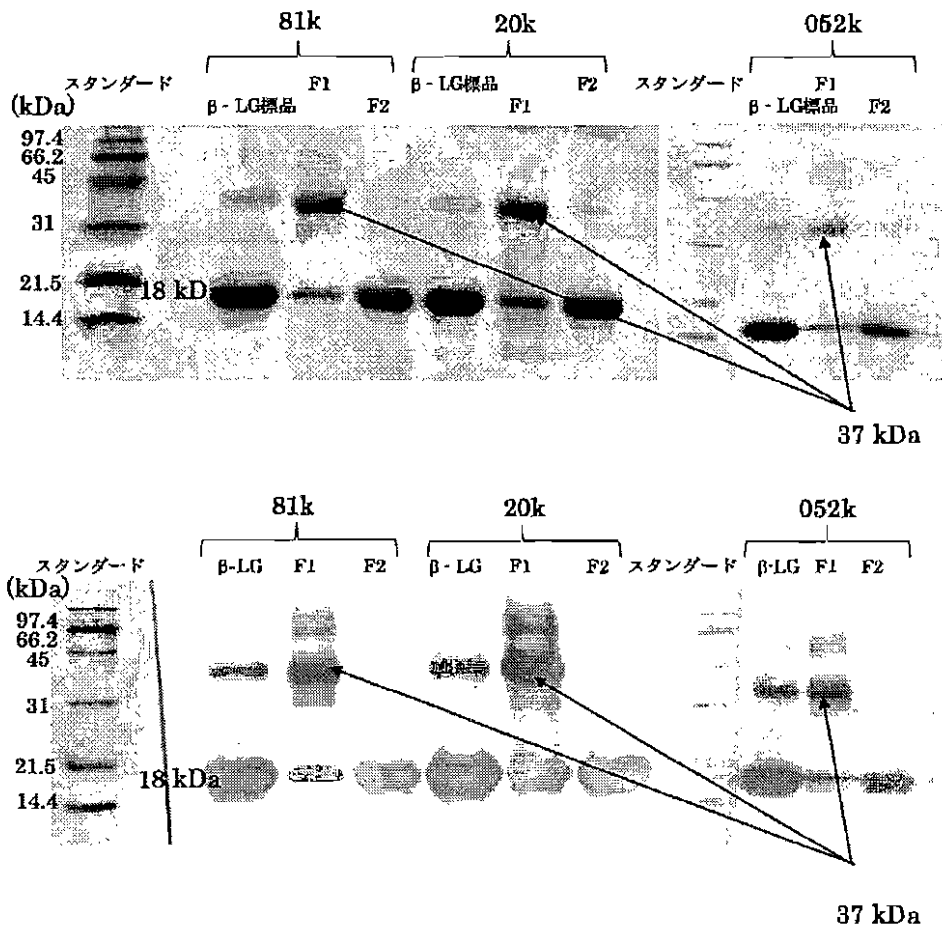


fig. 12 β -LG標品及び分画物の電気泳動 (SDS-PAGE)

β -LG標品およびその分画物をSDS-PAGE後にCBB染色(上)もしくは β -LGに対するモノクローナル抗体を用いた酵素抗体染色(下)を行った。

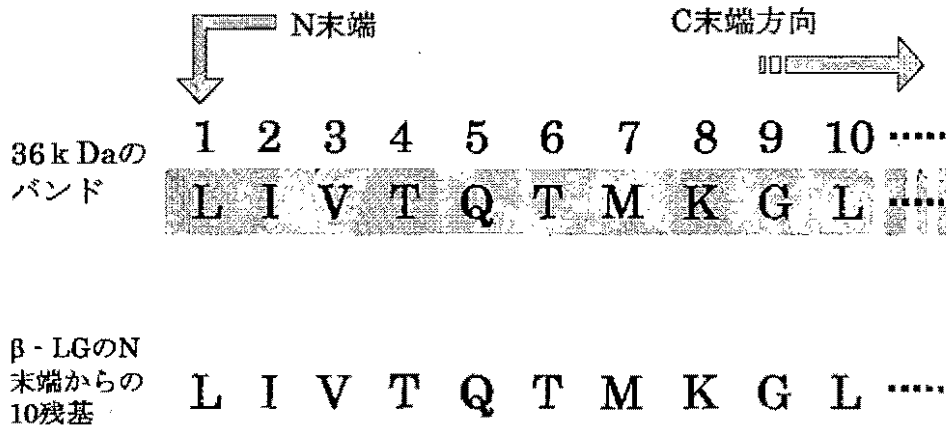


fig. 13 β-LG分画物中の37kDa成分のアミノ酸シーケンス

SDS-PAGEとウェスタンブロッティングによりF1から分離させた37kDaのバンドをPVDF膜から切り出し、N-末端アミノ酸シーケンス分析を行った。

更に、37 kDaのバンドに関してはアミノ酸シーケンス分析も行った。F1 (20k由来) の37 kDaバンドをPVDF膜から切り出し、アミノ酸シーケンサーによりN末端から10残基を解析した後、それをβ-LGのN末端からの10残基と照合した。Fig. 13に示しているように、37 kDaバンドのN末端から10残基はβ-LGのアミノ酸配列と完全に一致した。よって、F1の37 kDaのバンドはオリゴマー化したβ-LGに由来するものと考えられるが、その会合状態は不明である。通常の生理条件下ではダイマー (37 kDa) として存在するβ-LGは、SDS-PAGEではモノマーの18 kDaの分子量を示す。また、サンプルバッファーには還元剤として2-メルカプトエタノールを添加しているため、F1に見られた37 kDaバンドはジスルフィド結合 (S-S 結合) を介して会合したダイマーではないと考えられる。さらにまた、疎水性部分でタンパク質の主鎖と結合するSDSの影響で、疎水性相互作用による会合も考えにくい。

細胞増殖を阻害することが認められたF1には共通して37 kDaのバンドが認められたことより、WST-1法を用いてβ-LGの細胞への影響を評価した実験結果とともに、細胞増殖阻害活性は37 kDaのバンドとして現れるオリゴマー化したβ-LGに起因する可能性が示唆された。一方、細胞増殖促進活性の認められたF2には18 kDaのバンドがもっぱら存在する事が示されたことから、細胞増殖促進作用は生理的条件下においては37 kDaのダイマーとして存在し、SDS-PAGE 上では18 kDaのモノマーに解離するβ-LGに起因すると考えられた。

8. 10%FCS 含有培地での細胞増殖に及ぼすβ-LGの阻害作用の可逆性

β-LGによる細胞増殖阻害活性が細胞を殺傷させるものなのかどうかを調べた。

F1を10 mg/ml添加した10%FCS 含有DMEM培地でIEC-6細胞を2日目まで培養し、その後F1無添加の10%FCS 含有DMEM培地中で細胞を6日目まで培養した。0、2、4、6日目をそれぞれWST-1法により増殖を評価した。コントロールには一貫して10%FCS含有DMEM培地を用いた。

F1を10 mg/ml添加した10%FCS含有DMEM培地で2日目まで培養した細胞は、コントロールと比較して有意にその増殖が阻害された。しかし、F1無添加の10%FCS 含有DMEM培地に戻してさらに

6日目まで培養したところ、再びその増殖が認められた。このことから、 β -LGオリゴマーによる細胞増殖阻害作用は細胞を殺傷させることによるものではなく、細胞増殖を一時的に停止させた結果であると考えられた。

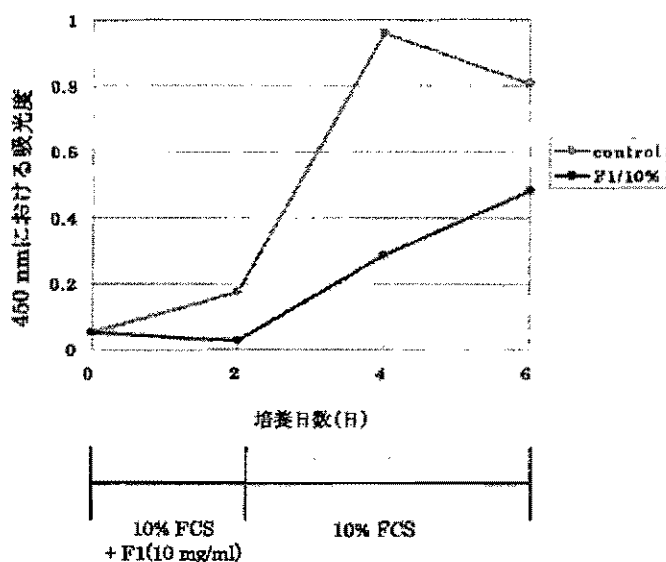


fig. 14 10%FCS含有培地中の細胞増殖に及ぼす β -LG分画物F1の影響の可逆性

10%FCS含有DMEM培地においてIEC-6細胞を6日間培養した。2日目までF1を10mg/mlの濃度で添加したDMEM培地で培養し、その後10%FCS含有DMEM培地にて6日目まで培養を続けた。0、2、4、6日目をそれぞれWST-1法により増殖を評価した。コントロールは10%FCS含有DMEM培地における細胞増殖を表す。

4. 結論

牛乳の主要乳清タンパク質である α -LAと β -LGは腸培養細胞の増殖に関して有意な影響を及ぼす。いずれの場合も、オリゴマー状態が増殖の阻害作用を示し、 α -LAはアポトーシスを誘導して細胞を殺傷させ、一方で、 β -LGは増殖の一時的停止をもたらす。また、 β -LGは、オリゴマー状態にないダイマー分子は増殖促進作用を示した。

ヒトロタウィルスの経口接種によって引き起こされる乳飲みマウスの下痢発症モデルにおいて、感染後の α -LAの経口摂取が下痢からの回復期間の顕著な短縮をもたらすことが確認されたことから、 α -LAオリゴマーのアポトーシス誘導作用が不都合となった細胞の排除にある可能性が指摘された。今後は、 β -LGのin vivoでの効果の検討が強く望まれる。

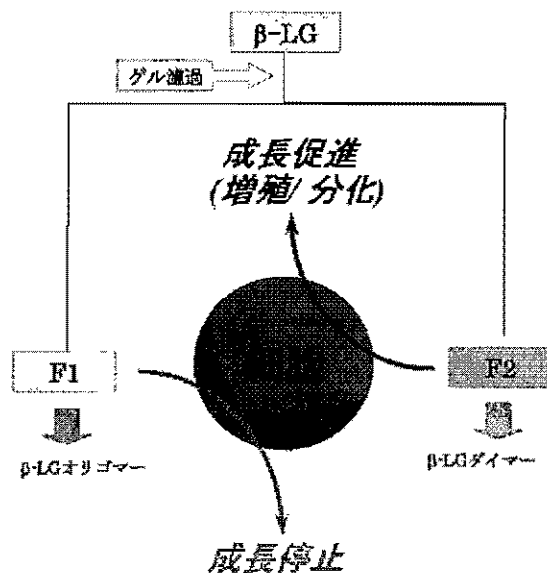


fig. 15 細胞成長に及ぼす β -LGの影響の模式図