

食品の生体調節機能に関する研究の現状と将来展望

京都大学農学部 吉川正明

昭和59年に発足した文部省特定研究「食品機能の系統的解析と展開」において、人間にとって真に望ましい食品とは何かという議論の中から、食品の評価は物質としての「特性」ではなく、それを摂取する側に対して及ぼし得る効果、すなわち「機能性」によって評価すべきであるという立場が明確にされ、食品機能という概念が生まれた。また、栄養性に関わる一次機能、味覚や食品物性に関わる二次機能、および生体調節に関わる三次機能が定義され、さらに、食品機能、特に生体調節機能を有効利用するための形態として機能性食品という用語が定義された。機能性食品とは食品中に含有されてはいるが、微量であったり、潜在型であったりするために、通常の摂取方法では十分にその機能を発揮し得ないような機能性因子を有効利用するための食品形態である。

昭和62年8月に厚生省は機能性食品を数年内に認可するという方針を打ち出し、そのための作業を進めて来ており、特定保健用食品という名のもとに来年の認可を目指して、申請受け付けを近々開始するという。

昭和63年から発足した文部省重点領域研究「食品の生体調節機能の解析」研究班では、

- 1) 食品に由来する生体調節因子の構造解明
- 2) 食品に由来する生体調節因子の作用機作の解明
- 3) 食品に由来する生体調節因子の機能の開発

という三つの面からの研究が展開されてきた。すなわち、近い将来に実現可能な第一世代の機能性食品と定義する一方、多くの未知因子の解明と新しいバイオテクノロジーの利用を前提とし、21世紀をめざした第2世代以降の機能性食品開発のための基礎研究が展開されてきた。

食品中の生体調節因子はきわめて多様であり、物質としては、蛋白質、ペプチド、糖質、脂質およびその他の物質にわたり、また作用部位としては消化吸收系、循環系、生体防御・免疫系、内分泌系、細胞分化・増殖系、神経系などに及んでいる(表1)。本日はこれら食品由来の生体調節因子のいくつかを紹介すると共に、演者らのペプチドの場合を例にとって食品の由来生体調節機能に関する研究の現状と問題点を述べる。(参考資料:「大学と科学」公開シンポジウム「食品のもつ生体調節機能 -機能性食品の未来像-」予稿集)

表1 食品中の生体調節因子

作用部位	たんばく質, ペプチド	糖質	脂質	その他
消化吸収系	プロテアーゼ, アミラーゼ, リパーゼ, 消化酵素阻害物質, Ca吸収促進ホスフォベプチド, 胃液分泌抑制ペプチド, 胆汁酸吸収阻害ペプチド	ビフィズス菌活性オリゴ糖, 食物繊維	大豆ステロール	大豆サポニン
循環系	アンジオテンシン転換酵素阻害ペプチド, 血小板凝集阻害ペプチド, 毛細血管透過性昂進ペプチド 繊維活性化因子		リノール酸, エイコサペンタエン酸, パルミトレイエン酸, レシチン	植物フラボノイド, タウリン, S-アルキルシステインスルフォキサイド, レンチシン, メチルアリルトリスルフィド
生体防御・免疫系	免疫グロブリン, トランスフェリン類, リゾチーム, バーオキシダーゼ, カタラーゼ, プロタミン, 各種レクチン, ファゴサイトーシス促進ペプチド, オリザシスタチン	抗腫瘍多糖類, トリオースレダクトン	抗エンテロトキシソングリオシド, リノール酸, オレアノール酸	アリシン, リグニン, タニン
内分泌系	乳汁中の各種ホルモン (TSH, TRH, GRH, PRL, ACTH, ホルモンベシンなど), 植物由来の動物ホルモン様活性 (LH-RH, TRH, ソマトスタチン様活性), インスリン増強ペプチド, グルカゴン様ペプチド			
細胞分化・増殖系	上皮増殖因子, 血小板由来増殖因子, 神経増殖因子, コロニー刺激因子, トリプシンインヒビター		ビタミンA, ビタミンD	ニコチン酸アミド, フラボノイド
神経系	オピオイドアゴニスト, オピオイドアンタゴニスト		α-リノレン酸	カフェイン, テオフィリン, テオプロロミン, カバサイシン

参考資料：「大学と科学」公開シンポジウム

「食品のもつ生体調節機能－機能性食品の未来像－」予稿集)

食品蛋白質起源の機能性ペプチド

京都大学農学部食品工学科 助教授

吉川 正明 よしかわ まさあき

はじめに

ペプチドはアミノ酸がペプチド結合によって重合した物質であり、通常は蛋白質が加水分解されることによって生成する。ペプチドの持つ食品機能としては、ジペプチドやトリペプチドが示すアミノ酸よりもすぐれた腸管吸収性という一次機能、食品物性や呈味性への寄与という二次機能とともに、生体調節機能という三次機能がある。食品由来の生理活性ペプチドには、食品中に最初から活性型で存在する顕在的なものと、食品蛋白質の加水分解によって派生する潜在的なものがある。後者のような存在形態のものがあることは、食品の生体調節機能を一次機能（栄養機能）から独立した三次機能として定義させる大きな動機の一つになったのである。以下では食品蛋白質起源の生理活性ペプチドについて述べる。

1. 食品起源生理活性ペプチドの特徴

我々の体内にはホルモン、神経伝達物質など多数の内因性生理活性ペプチドが存在し、生体調節に広く関与している。これらペプチド性の生理活性物質は他の物質と比較して、①構造および活性が多様である、②種々の修飾（酵素的、化学的、および遺伝子操作的）により構造および活性が変化する、③プロテアーゼ類により分解される。④分子量や電荷の増加につれて腸管吸収され難くなる、等の特徴がある、食品蛋白質起源の生理活性ペプチドにはこれらに加えて、⑤比較的低分子（10残基以下）のものが多い、⑥比活性はさほど大きくないが、安全性が期待できる、⑦起源が多様である（動物：乳、卵、肉、血液、および植物：穀類、豆類等）、⑧多機能性ペプチドが多い、⑨内因性生理活性ペプチドと比較して、意外な構造活性相関を示すものが多い、等の特徴がある。食品起源の生理活性ペプチドに関する研究や利用はこのような特徴を十分に踏まえてなされねばならない。

機能性食品という概念は、食品中に含まれるが、通常の食品形態では有効性を発揮し得ないような微量あるいは潜在的な因子の有効利用をも図るという立場から生まれたものである。従って、食品起源の生理活性物質を探索する場合には、通常の摂食の際に有効に作用している物質のみならず、作用が微弱であったり、微量であるために、通常の経口摂取ではその有効性を示し難いような活性物質をも検出し得るような鋭敏なアッセイ方法を採用する必要がある。

以下で紹介するペプチドの多くは *in vitro* の鋭敏なアッセイ系によって見いだされた生理活性ペプチドである。なお、カゼイン由来のミネラル吸収促進ホスホペプチドや大豆由来の胆汁酸吸収阻害ペプチドのように、分子量が大きく、ペプチド自身は吸収されることはないが、消化管内でそれらの機能を発揮するものもある。

2. オピオイドペプチド

生体内には約 20 種類のオピオイドペプチドと呼ばれる物質群があり、モルヒネ等の鎮痛物質と同一レセプターに結合して、鎮痛はじめ多様な生体調節に関与している。これら内因性オピオイドペプチドは N 末端にエンケファリン配列 (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu) を含んでいるという共通性がある。食品蛋白質（乳、血液、小麦）からも同様な作用を持ったペプチドが派生する。食品蛋白起源のオピオイドペプチドはそれらの構造が内因性のものと著しく異なっているが、同様な生理活性を発現する。例えば、牛乳 β -カゼイン由来の β -casomorphin (Tyr-Pro-Phe-Pro-Ile)、 α_{s1} -カゼイン由来の α -casein exorphin (Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu)、ヘモグロビン由来の hemorphin (Tyr-Gly-Gly-Trp-Thr) などがある。最近、我々が見いだしたオピオイドペプチドとしてはウシ血清アルブミン由来の serorphin (Tyr-Gly-Phe-Gln-Asn-Ala)、小麦グルテン由来の Gly-Tyr-Tyr-Pro がある。これら食品蛋白質起源のオピオイドペプチドはホルモン分泌、消化管の運動性等の調節に関与していると考えられている。オピオイドレセプターに結合はするが、それ自身はオピオイド作用を持たず、他のオピオイドがレセプターに結合するのを阻害する物質はオピオイドアンタゴニストと呼ばれるが、我々は多数のオピオイドアンタゴニストが食品蛋白質から派生することを見いだしている。オピオイドアンタゴニストは過剰の内因性オピオイドペプチドを抑制する効果を持っている。

3. 平滑筋作動性ペプチド

生体内には腸管および動脈平滑筋の収縮または弛緩を誘起する作用を持った平滑筋作動性ペプチドが多数存在する。我々はモルモット回腸摘出標本を用いて、このようなペプチドが食品蛋白質の酵素分解物中に多数存在することを見いだしている。これらのペプチドはいずれもモルモット回腸に対しては収縮作用を有するが、動脈平滑筋に対しては収縮作用を示すものと弛緩作用を示すものに大別される。人乳 α_{s1} -カゼイン由来の casoxin D (Tyr-Val-Pro-Phe-Pro-Pro-Phe) および牛血清アルブミン由来の albutensin A (Ala-Leu-Lys-Ala-Trp-Ser-Val-Ala-Arg) は内皮細胞依存性の動脈弛緩を誘起し、高血圧ラットに対し血圧降下作用を示す。これらの弛緩反応はアスピリンによりブロックされることから、プロスタノイド介したものであると考えられる。一方、牛乳 κ -カゼイン由来の casoxin C (Tyr-Ile-Pro-Ile-Gln-Tyr-Val-Leu-Ser-Arg) は内皮依存性の動脈収縮を誘起するが、この収縮にはトロンボキサン A_2 が関与することが示唆された。

4. アンジオテンシン転換酵素阻害ペプチド

アンジオテンシン転換酵素 (ACE) は不活性なアンジオテンシン I から動脈収縮ペプチドであるアンジオテンシン II への転換を触媒するとともに、動脈弛緩ペプチドであるブラジキンの分解に関与する酵素である。したがって、本酵素を阻害する物質は血圧降下作用を示すことが知られている。自然界で最初に見いだされた ACE 阻害ペプチドは蛇毒中のものであるが、ゼラチン、カゼイン、魚肉蛋白等の多くの蛋白質の加水分解物中に見いだされている。我々も乳および卵蛋白質由来の新しい ACE 阻害ペプチドを多数見いだしているが、それらの中には他の生理活性を兼ね備えたものが多い。

5. ファゴサイトシス促進ペプチド

マクロファージや白血球による異物のファゴサイトシス (貪食) は重要な生体防御反応である。生体内では免疫グロブリンの分解によって生成した tuftsin (Thr-Lys-Pro-Arg) がファゴサイトシスの促進を介して、抗感染および抗腫瘍に関与しているとされている。食品蛋白質由来のファゴサイトシス促進ペプチドとしてはカゼインおよび乳清蛋白質由来のものが報告されている。我々は大豆グロブリン由来の Gln-Arg-Pro-Arg がファゴサイトシス促進活性を持つことを見いだしている。

6. その他の生理活性ペプチド

カゼインからは胃液分泌抑制ペプチド（構造未決定）、血小板凝集阻害ペプチド、細胞増殖促進ペプチド等が派生することが報告されている。また、これら以外にも種々の食品蛋白質から新しい生理活性ペプチドが発見されつつあり、この分野には新物質のスクリーニングの場としても興味深いものがある。

おわりに

このように食品蛋白質からはきわめて多様な生理活性ペプチドが派生し、しかもそれらのいくつかについては複数の機能性を兼ね備えていることが判明した（表 I）。今後、これらの生体調節因子を有効利用するためには効率的な生産方法を検討する必要がある。そのためには既存の蛋白資源からの生理活性ペプチドの生成を最大ならしめる条件を確立するとともに、有用なペプチド配列を遺伝子操作的に他の蛋白質に移植して生産することも考慮せねばならない。さらにこれら生理活性ペプチドの機能が十分発揮されるような合理的な食品形態を検討する必要がある。

表 I 食品蛋白質起源の生理活性ペプチド

ペプチド	構造	他の生理活性
ミネラル吸収促進ホスホペプチド		
α -casein phosphopeptide	α s1-casein(43-79)	
β -casein phosphopeptide	β -casein(1-25)	
胆汁酸吸収阻害ペプチド	大豆蛋白フラグメント	
オピオイドペプチド (アゴニスト)		
β -casomorphin 5 (ウシ)	YPPFG	
β -casomorphin 5 (ヒト)	YPFVE*	
morphiceptin	YPPF-NH ₂	
α -casein exorphin	RYLGYLE	
hemorphin	YPWPT	
serorphin	YGFQNA*	
gliadin fragment	GYYP*	
(アンタゴニスト)		
casoxin 4	YPSY(-OCH ₃)*	
casoxin A	YPSYGLNY*	ACEI
casoxin B	YPYY(-OCH ₃)*	
casoxin C	YIPIQYVLSR*	平滑筋作動性 ACEI
casoxin D	YVPFPFF*	平滑筋作動性
lactoferroxin A	YLGSGY(-OCH ₃)*	

表 I (続き)

ペプチド	構造	他の生理活性
平滑筋作動性ペプチド		
albutensin A	ALKAWSVAR*	ACEI
β -lactotensin	HIRL*	
アンジオテンシン転換酵素阻害ペプチド (ACEI)		
gelatin fragment	GPAGAP	
α_{S1} -casein fragment	FFVAPFPEVFGK TTMPLW	
β -casein fragment	AVPYQR SFQPQLIYP VVPYQR*	細胞増殖、glucagon増強 細胞増殖、glucagon増強
tuna muscle peptide	PTHIKWGD	
sardine peptide	PEEHPVL YKSFIKGYPVM	
krill peptide	LKY	
bonito peptide	IVGRPRHQG*	
chiken muscle peptide	FKGRYYP*	
γ -zein fragment	VHLPP	
ovalbumin fragment	FFGRCVSP*	
ファゴサイトシス促進ペプチド		
β -casein fragment	VEPIPY LLY	
glycinin fragment	QRPR*	
細胞増殖促進ペプチド		
β -casein fragment (ヒト)	RETIESLSSEESIPEYK GPTIPFFDPQIPK	
血小板凝集阻害ペプチド		
κ -casein fragment	PHLSF MAIPPKKNQDK	
lactoferrin fragment	KRDS	

アミノ酸は一文字表記した。P はヒドロキシプロリンを指す。
* は演者らの研究による。