

食品たんぱく由来のペプチドによる生活習慣病の予防  
～ 機能性食品に求められるもの～

京都大学大学院農学研究科教授  
吉川 正明

# 食品タンパク質由来オリゴペプチドの 機能探索と展開

吉川正明



食品タンパク質など、生理活性ペプチドの前駆体とは見なされていなかったタンパク質の酵素消化によって、多様な生理活性を示すオリゴペプチドが派生する例が数多く見だされており、これらの機能を生活習慣病を予防するための食品として利用することが期待されている。ここでは、経口投与の際に、記憶増強、抗不安、免疫促進、抗脱毛、育毛促進、血圧降下等の興味深い作用を示すペプチドについて述べる。

キーワード：生理活性ペプチド、記憶増強、抗不安、育毛促進、血圧降下

## はじめに

食品タンパク質から派生する生理活性ペプチドの最初の例は、カゼインペプトンから単離された $\mu$ オピオイドペプチド $\beta$ -casomorphin(Brantl *et al.*, 1979)にまで遡る。その後、種々の生理活性ペプチドが各種タンパク質の酵素消化物から単離されており、それらは、①レセプターリガンド、②酵素阻害ペプチド、③吸収調節ペプチド、④抗菌ペプチド、および⑤抗酸化ペプチド、に分類される<sup>1)</sup>。

筆者らは回腸、輸精管、動脈等の摘出標本、各種細胞、および酵素等を用いた *in vitro* のアッセイ系を用いて、食品タンパク質の酵素消化物から数十種類のペプチドを単離してきた。以下ではそれらの中から、興味深い生理作用を示すものや、新しい作用機構を介して作用するオリゴペプチドの例を紹介する。

### 1. $\beta$ -ラクトグロブリン由来の $NT_2$ アゴニスト $\beta$ -lactotensin

牛乳 $\beta$ -ラクトグロブリンのキモトリプシン消化物

から、モルモット回腸収縮活性を指標にして、筆者らが単離したペプチドは、His-Ile-Arg-Leuという構造の第146-149残基に相当するテトラペプチドであった<sup>2)</sup>。本ペプチドを $\beta$ -lactotensinと命名した。 $\beta$ -lactotensinは13残基の内因性ペプチドであるニューロテンシンとはホモロジーが低いにもかかわらず、共通のレセプターに結合することがわかった。ニューロテンシンレセプターサブタイプ( $NT_1$ および $NT_2$ )のうち、ニューロテンシンが $NT_1$ レセプターに対して約50倍選択的であるのに対し、 $\beta$ -lactotensinは逆に $NT_2$ レセプターに対して約50倍選択的であった。 $\beta$ -lactotensinは $NT_2$ レセプターに選択的な天然リガンドとしては最初の例である。ニューロテンシンは種々の生理作用を示すが、回腸収縮および血圧降下作用は $NT_1$ レセプターを介するのに対し、鎮痛作用は $NT_2$ レセプターを介することが知られている。 $\beta$ -lactotensinは $NT_2$ レセプターを介する非オピオイド性の鎮痛作用を示し、下流でドーパミン系とカップルしていることがわかった<sup>3)</sup>。 $\beta$ -lactotensinはまた、マウスへの経口投与の際に記憶増強作用を示し、この作

表1 食品タンパク質から派生するオリゴペプチドの生理作用

ペプチド(構造)	起源	レセプター	生理作用
$\beta$ -lactotensin (HIRL)	$\beta$ -ラクトグロブリン	NT <sub>2</sub>	記憶増強、抗不安作用 血清コレステロール低下、胆汁酸分泌促進
rubiscolin-6 (YPLDLF)	各種植物 Rubisco	$\delta$ -opioid	記憶増強、抗不安作用
soymetide-4 (MITL)	$\beta$ -コングリシニン	FPR	ファゴサイトーシス促進、抗脱毛
Gly-Leu-Phe (GLF)	$\alpha$ -ラクトアルブミン	C1q関連R	ファゴサイトーシス促進、抗脱毛
ovokinin (FRADHPFL)	卵白アルブミン	B <sub>1</sub>	動脈弛緩、血圧降下
ovokinin(2-7) (RADHPF)	卵白アルブミン	?	動脈弛緩、血圧降下
novokinin (RPLKPW)	ovokinin(2-7)の構造を基にして設計	AT <sub>2</sub>	動脈弛緩、血圧降下、育毛促進

用も NT<sub>2</sub> レセプターを介していることを見いだしている。

一方、 $\beta$ -lactotensin は末梢作用として、経口投与の際に胆汁酸分泌促進作用および血清コレステロール低下作用を示した<sup>3)</sup>。これらの作用もまた NT<sub>2</sub> レセプターを介したものであることがわかった。以上のように、 $\beta$ -lactotensin の生理作用の解析を通じて、NT<sub>2</sub> レセプターの新しい機能を見いだすことができた。

## 2. Rubisco 由来の $\delta$ -オピオイドアゴニスト rubiscolin

ribulose biphosphate carboxylase/oxygenase (Rubisco) は光合成の際の炭酸固定に関与する酵素であり、光合成能を持つ全生物に存在することから、地球上で最も豊富に存在するタンパク質とされている。とりわけ、その large subunit は植物タンパク質としては例外的に理想的なアミノ酸組成を有することから、優れた食品タンパク質資源として期待されている。筆者らはほとんどすべての植物の Rubisco large subunit 中に共通に存在する YPLDLF というペプチドが、3種類( $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ )存在するオピオイドレセプターのうち、 $\delta$ -レセプターに選択的なオピオイド活性を有することを見だし、rubiscolin-6 と命名した<sup>4)</sup>。1残基短い YPLDL(rubiscolin-5)も約 1/2 の活性を示した。ホウレンソウ Rubisco をペプシン、エラスターゼおよびロイシナミノペプチダーゼにより消化することによって、rubiscolin は生成することを見出している。なお、ある種の藻類の Rubisco large subunit では、rubiscolin に相当するアミノ酸配列は YPIDLF となっ

ている。相当するペプチドを合成して検討したところ、YPLDLF の場合よりも約 4 倍強力な  $\delta$ -オピオイド活性を示すことがわかった。

rubiscolin 配列がすべての Rubisco に保存されているのは、おそらく酵素活性やタンパク質の立体構造上必要なためであろう。植物タンパク質から、動物のレセプターに対して作用するペプチド

が派生する例はほかにも多く見られる。動物のオピオイドレセプターが出現するはるか以前から地球上に存在する Rubisco 中にオピオイド活性を有する配列が保存されているという事実は、これらは動物に作用するという合目的性を持って存在するのではなく、いわば偶然にレセプター親和性を示すものと筆者らは考えている。その意味で、タンパク質の酵素消化物はペプチドのランダムライブラリーの 1 種とみなすことができる。なお、これとは別に、動物の  $\delta$ -オピオイドレセプターは Rubisco 中に存在する rubiscolin 配列を認識するように分子進化してきたという仮説も魅力的ではあるが、その可能性はきわめて小さい。

以前、筆者らは小麦グルテン消化物から  $\delta$ -レセプター選択性を示す 3 種類のオピオイドペプチド gluten exorphin-A (GYPT)、gluten exorphin-B (YGGWL)、および gluten exorphin-C (YPIISL) を単離した。 $\beta$ -casomorphin (YFPGPPI) やヘモグロビンから派生する hemorphin (YPWTQ) のように、動物タンパク質から派生するオピオイドペプチドが、 $\mu$ -レセプターに対して選択性を示すものが多いのに対し、植物タンパク質である小麦グルテンや緑葉 Rubisco 消化物から派生するオピオイドペプチドは  $\delta$ -レセプターに対して選択性を示すという事実は、理由は不明であるが、注目に値する。以前、gluten exorphin-A はステップスルー装置による受動的回避実験において、マウスの記憶固定を増強するとともに、高架式十字迷宮実験において抗不安作用を示した。そこで、 $\delta$ -オピオイドとして gluten exorphin-A より約 2 倍強力な rubiscolin-6 についても検討したところ、gluten exorphin-A よ

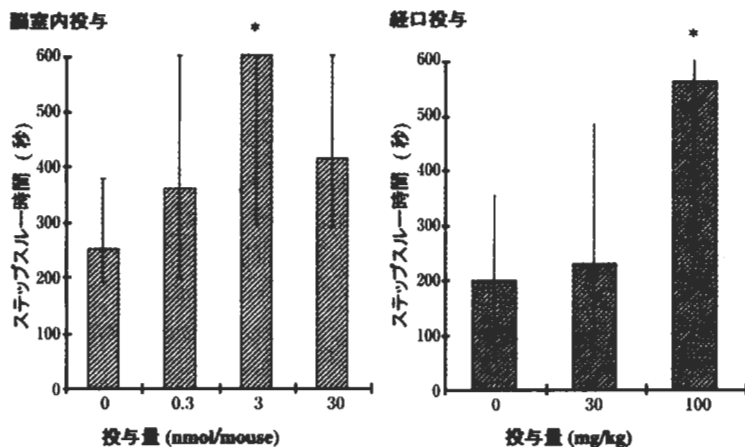


図1 ステップスルー装置による受動的回避実験における rubiscolin-6 の記憶固定増強作用

rubiscolin-6 は訓練試行直後のマウスに投与した。\* $P < 0.05$  は Mann-Whitney の U 検定による。

りも強い記憶増強(図1)および抗不安作用を示した<sup>5)</sup>。従来、 $\mu$ -および、 $\delta$ -オピオイドペプチドは記憶の固定を阻害するとされてきたが、食品タンパク質由来の $\delta$ -オピオイドペプチドが記憶増強作用を示すことは興味深い。そのメカニズムとしては、 $\delta$ -レセプターの下流で dopamine 系の関与を示唆する結果を得ている。

### 3. 免疫促進ペプチド

好中球およびマクロファージによる異物の貪食(ファゴサイトーシス)は感染初期に発動する生体防御反応であり、感染症の予防に重要な役割を果たしている。そこで、食品タンパク質消化物中にファゴサイトーシス促進ペプチドを探索した。

#### (1) ダイズ $\beta$ -コングリシニン由来のファゴサイトーシス促進ペプチド Soymetide

ヒト好中球によるファゴサイトーシス促進活性を指標にして、大豆タンパク質のトリプシン消化物から、単離したペプチドは、 $\beta$ -conglycinin  $\alpha'$  subunit 第 173-185 残基に相当する MITLAIPVNKPGR という構造を有していた。 $\beta$ -conglycinin  $\alpha$  および  $\beta$  subunit では Met が他の残基に置換されており、相当するペプチドはファゴサイトーシス促進活性を示さないことから、N 末端の Met 残基は必須である。本ペプチドを soymetide-13 と命名した<sup>6)</sup>。Met 残基を含む免疫促進ペプチドとしては細菌細胞壁由来の formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) が知られている。soymetide-13 は fMLP レセプターに対して弱い親和性を示すと

ともに、そのファゴサイトーシス促進活性は fMLP アンタゴニストである Boc-MLF によって阻害された。以上より、soymetide は formyl 化されていないにもかかわらず、fMLP レセプターアゴニストであることがわかった。soymetide のファゴサイトーシス促進活性は C 末端残基の削除により上昇し、9 残基からなる soymetide-9 が最大の活性を示した。C 末端残基のさらなる削除によって活性は低下し、活性発現に最小限必要な構造は soymetide-4 (MITL) であり、fMLP レセプターに対する soymetide-4 の親和性は fMLP のその約 1/15000 であった。fMLP アゴニストは活性酸素の産生を促進することから、過剰下では炎症等の有害な作用を

示すが、soymetide-4 は活性酸素の産生をほとんど刺激しない点で、安全な免疫促進物質と言える。一方、経口投与の際には soymetide-4 が最も強力な作用を示すことがわかった。これは短鎖である soymetide-4 の腸管吸収が長鎖のものより優れていることを反映していると考えられる。動物の fMLP レセプターは fMLP のような formyl-Met を N 末端に持つペプチドを認識することによって細菌の侵入を感知し、免疫系を活性化しているのである。soymetide-4 はあたかも細菌感染が起こった場合と同様なシグナルを与えることによって免疫系を活性化することを意味している。soymetide-4 を経口投与した際の種々の生理作用を検討したところ、抗がん剤エトポシドによる脱毛を抑制する作用を示した(図2)<sup>7)</sup>。これは抗がん剤によ

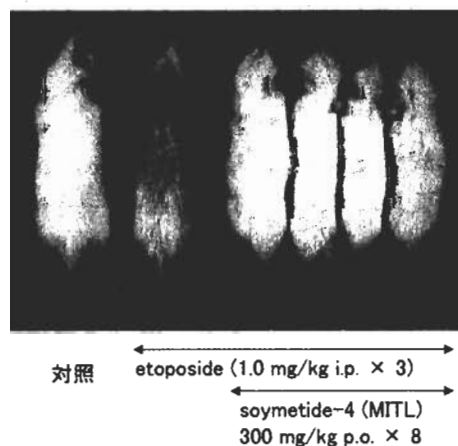


図2 Soymetide-4 によるラットの抗がん剤 etoposide 誘発脱毛の抑制

写真は etoposide 最終投与の 7 日後に撮影。

る毛母細胞のアポトーシスが *soymetide-4* によりブロックされることを意味しているが、その際、fMLP レセプターの下流で、プロスタグランジン EP<sub>4</sub> レセプター、および NF- $\kappa$ B 等が関与することがわかった<sup>8)</sup>。なお、fMLP は腸管を透過しないため、経口投与では無効であったが、腹腔内投与では同様な作用を示すことがわかった。

*soymetide-4* の構造活性相関を検討したところ、Thr<sup>3</sup> を疎水性残基に置換することにより、活性が上昇することが判明した。Trp に置換することによって得られた MIWL は MITL の 1/100 の用量でファゴサイトーシス促進活性を示した。また、抗脱毛活性も数倍ではあるが、上昇が見られた<sup>9)</sup>。

#### (2) 牛乳 $\alpha$ -ラクトアルブミン由来のファゴサイトーシス促進ペプチド Gly-Leu-Phe

Gly-Leu-Phe (GLF) はマクロファージによるファゴサイトーシスを促進する人乳カゼイン由来のペプチドとして Berthou らにより報告されたが、本配列は実際には人乳カゼインには存在しない。筆者らは、本ペプチドが牛乳  $\alpha$ -ラクトアルブミンから派生することに着目し、本ペプチドが *soymetide-4* 同様、抗脱毛作用を示すかどうか検討した。その結果、GLF も 300mg/kg の経口投与で抗がん剤 etoposide による脱毛を抑制することが判明した<sup>10)</sup>。

以上のように、*soymetide-4* および GLF はレセプターを異にするにもかかわらず、いずれも抗がん剤による脱毛を抑制することは興味深い。

#### 4. 血圧降下および育毛促進作用を有するペプチド novokinin の設計と大豆での生産

食品タンパク質から派生する血圧降下ペプチドとしてはアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチドの例がある。例えば前述のホウレンソウ Rubisco からも、消化管プロテアーゼの作用によって、数種類のアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチドが派生し、血圧降下作用を示すことを見いだしている。

筆者らは動脈弛緩作用によって血圧降下作用を示すペプチドを食品タンパク質の酵素消化物中に探索してきた。卵白アルブミンの酵素消化物からは 2 種類のペプチドが得られた。ペプシン消化物からは、イヌ腸間膜細動脈に対して弛緩作用を示し、第 358-365 残基に由来する FRADHPFL が得られ、ovokinin と命名

した<sup>11)</sup>。本ペプチドはブラジキニン B<sub>1</sub> レセプターに対して親和性を示し (IC<sub>50</sub> = 10<sup>-6</sup>M)、その弛緩作用は B<sub>1</sub> レセプターアンタゴニストである Des-Arg<sup>9</sup>-[Leu<sup>8</sup>]-bradykinin によりブロックされることから、B<sub>1</sub> レセプターを介したものである。その弛緩作用は内皮依存性であり、インドメタシンによりブロックされることから、プロスタグランジン類を介していることがわかった。一方、卵白アルブミンのキモトリプシン消化物からは、自然発症高血圧ラット (SHR) 腸間膜細動脈に対して弛緩作用を示す RADHPF が得られた。本ペプチドは ovokinin の N および C 末端から 1 残基ずつ短縮された形になっており、ovokinin(2-7) に相当する<sup>12)</sup>。アンジオテンシン III との類推から、本ペプチドを ovokinin III と呼ぶこともある。ovokinin(2-7) の動脈弛緩作用はブラジキニン B<sub>1</sub> および B<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストによってはブロックされないことから、ブラジキニンレセプターを介したものではない。本ペプチドはまた、アンジオテンシン AT<sub>2</sub> レセプターに対して弱い親和性を示したが、弛緩作用は AT<sub>2</sub> アンタゴニストである PD123319 によってブロックされなかったことから、現在のところ、そのレセプターは不明である。一方、本ペプチドの動脈弛緩活性は内皮依存性であり、一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害剤である N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) により阻害されたことから、NO を介したものである。ovokinin 類のように 6 残基程度のペプチドになると、腸管吸収され難くなるが、経口投与の際に卵黄エマルションにして与えることにより必要な投与量を下げることができる。このようにして SHR に投与した際、血圧降下作用を示すのに必要な用量は、ovokinin で 20mg/kg、ovokinin(2-7) で 10mg/kg であった。そこで、さらに低用量で血圧降下作用を示すペプチドを設計するために、以下では ovokinin(2-7) をリード物質として、各アミノ酸残基の最適化を図った。

まず、経口投与の際に消化管プロテアーゼによる分解を避けるため、できるだけ多くの Pro 残基を導入することを念頭に置いて設計した。N 末端の Arg は血圧降下作用に必須であるので、トリプシンやアミノペプチダーゼによる切断を避けるため、Ala<sup>2</sup> を Pro に置換したところ活性は消失した。しかしながら、Asp<sup>3</sup> を中性アミノ酸残基と置換することにより、血圧降下作用は回復した。このようにして得られた RPFHPF は

ovokinin(2-7)の1/33に相当する0.3 mg/kgの静脈内投与で血圧降下作用を示した。次に、経口投与の際のペプシンやキモトリプシンによる消化を避けるためPhe<sup>3</sup>を他の疎水性残基にするとともに、C末端のPheについても他の芳香族残基による最適化を図った。このようにして最終的に得られたRPLKPWは、卵黄エマルジョンとしてSHRに経口投与した場合、0.1mg/kgという医薬品並の低用量で血圧降下作用を示した<sup>13)</sup>。ovokinin(2-7)の6個のアミノ酸残基のうち4残基を置換することによって、1/100の投与量で有効なペプチドが得られたことになる。本ペプチドをnovokininと命名した。

novokininの作用機構を検討したところ、ovokinin(2-7)とは異なることがわかった。アンジオテンシンAT<sub>2</sub>レセプターに対する親和性が著しく上昇しており(IC<sub>50</sub>=0.3 μM)、その動脈弛緩活性はAT<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストであるPD123319によってブロックされた<sup>14)</sup>。また、血圧降下作用もPD123319によりブロックされることからnovokininはアンジオテンシンAT<sub>2</sub>レセプターを介して作用することがわかった。アンジオテンシンIIおよびIIIはいずれもAT<sub>2</sub>レセプターに対して高い親和性を示すが、血圧上昇に関与するAT<sub>1</sub>レセプターに対して、さらに高い親和性を有するため、血圧降下作用ではなく上昇作用を示す。なお、novokininのAT<sub>1</sub>レセプターに対する親和性はきわめて小さい。novokininはAT<sub>2</sub>レセプターを介して血圧降下作用を示すペプチドとしては最初の物質である。

次に、AT<sub>2</sub>レセプターの下流における情報伝達機構について検討した。従来、腎動脈でAT<sub>1</sub>レセプターアンタゴニストの共存下にアンジオテンシンIIを用いた実験から、AT<sub>2</sub>レセプターの下流ではNOが関与すると報告されてきた。意外にもSHR腸間膜細動脈ではnovokininの動脈弛緩作用はL-NAMEではなく、インドメタシンによってブロックされることから、プロスタグランジンが関与することがわかった。novokininの血圧降下作用もまた、インドメタシンによってブロックされた。そこで、各種プロスタグランジンレセプターアンタゴニストの効果を検討したところ、novokininの動脈弛緩および血圧降下作用はいずれもEP<sub>3</sub>レセプターアンタゴニストであるONO-AE<sub>3</sub>-240によってブロックされることがわかった。このことは、novokinin刺激により、AT<sub>2</sub>レセプターの下流で動脈内皮からプロスタグランジンE<sub>2</sub>が放出

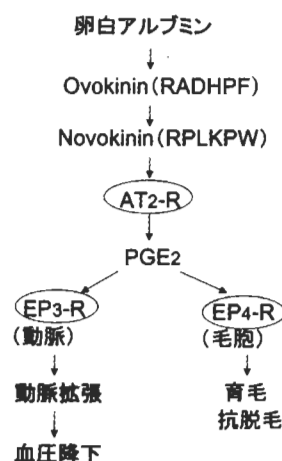


図3 動脈および毛胞におけるnovokininの作用機構

され、EP<sub>3</sub>レセプターを介して動脈弛緩ならびに血圧降下に至るといふ新しい経路が存在することを意味している(図3)。従来一般的に、EP<sub>3</sub>レセプターは動脈弛緩ではなく、動脈収縮に関与するとされてきたが、筆者らがSHR腸間膜細動脈を用いて行った実験では、このように全く新しい情報伝達経路が存在することがわかった。

育毛促進剤として用いられているminoxidilの育毛作用は動脈拡張物質の副作用として見いだされたものである。関与するレセプターがminoxidilのsulfonyl ureaレセプターとは異なるが、novokininが育毛促進作用を示すかどうかを検討した。その結果、novokininは剃毛マウスに対する経口投与(0.3 mg/kg、2週間)により育毛促進効果を示すことがわかった(図4)<sup>14)</sup>。novokininの育毛促進作用は塗布実験によっても認められている。novokininはまた、抗がん剤エトポシドによる脱毛を抑制する作用を示した(3mg/kg、6日間経口投与)。novokininによる育毛促進および抗脱毛作用は、動脈弛緩および血圧降下の場合同様、インドメタシンによりブロックされた。しかし、その作用は動脈弛緩および血圧降下の場合とは異なり、EP<sub>4</sub>アンタゴニストAH23848によってブロックされることから、毛胞ではプロスタグランジンE<sub>2</sub>は、EP<sub>4</sub>レセプターを介して作用することが示唆される(図3)。

novokinin配列の検索を行ったところ、微生物に認められたが、動物ならびに植物には存在しないことがわかった。そこで、遺伝子改変植物中でnovokininを生産する試みを進めている<sup>15)</sup>。発現量はまだまだ高くないが、novokininを含有する改変大豆タンパク質を

経口投与することにより、その機能を  
確認している。なお、これはきわめて  
安価にペプチドを生産する方法として  
も有望である。

#### おわりに

以上のように、食品タンパク質由来  
の生理活性ペプチドの多くは内因性生  
理活性ペプチドに対するレセプターを  
介して作用する。内因性生理活性ペプ  
チドのほとんどが経口投与では無効で  
あるのに対して、食品タンパク質由来  
の生理活性ペプチドの中には、高用量  
では経口投与でも有効なものがある。  
これらの中には、関与するレセプター  
のサブタイプが内因性ペプチドと異なるため、意外な  
作用スペクトルを示し、新しい食品機能の開発につな  
がる場合があることがわかった。また、このようなペ  
プチドは、機能未知のレセプターサブタイプの解析を  
するためのツールとして役立つばかりでなく、経口投  
与で強力な作用を示す生理活性ペプチドを設計するた  
めのリード物質としても有用であることがわかった。

#### 参考文献

- 1) 吉川正明：生活習慣病を防ぐ食品の開発—ペプチド  
生理学, 学術の動向, 3(11), 27 ~ 29 (1998)
- 2) Yamauchi, R. *et al.* : Characterization of  $\beta$ -lacto-  
tensin, a bioactive peptide derived from bovine  $\beta$ -  
lactoglobulin, as a neurotensin agonist, *Biosci.*  
*Biotechnol. Biochem.*, 67, 940 ~ 943 (2003)
- 3) Yamauchi, R. *et al.* :  $\beta$ -Lactotensin and neurotensin  
rapidly reduce serum cholesterol via NT<sub>2</sub> receptor,  
*Peptides*, 24, 1955 ~ 1961 (2003)
- 4) Yang, S. *et al.* : Rubiscolin, a  $\delta$  selective opioid  
peptide derived from plant Rubisco, *FEBS Lett.*,  
509, 213 ~ 217 (2001)
- 5) Yang, S. *et al.* : Effect of rubiscolin, a  $\delta$ -opioid peptide  
derived from Rubisco, on memory consolidation,  
*Peptides*, 24, 325 ~ 328 (2003)
- 6) Tsuruki, T. *et al.* : Soymetide, an immunostimulating  
peptide derived from soybean  $\beta$ -conglycinin, is an  
fMLP agonist, *FEBS Lett.*, 540, 206 ~ 210 (2003)
- 7) Tsuruki, T. *et al.* : A soy-derived immunostimulating  
peptide inhibits etoposide-induced alopecia in  
neonatal rats, *J. Invest. Dermatol.*, 122, 848 ~ 850  
(2004)

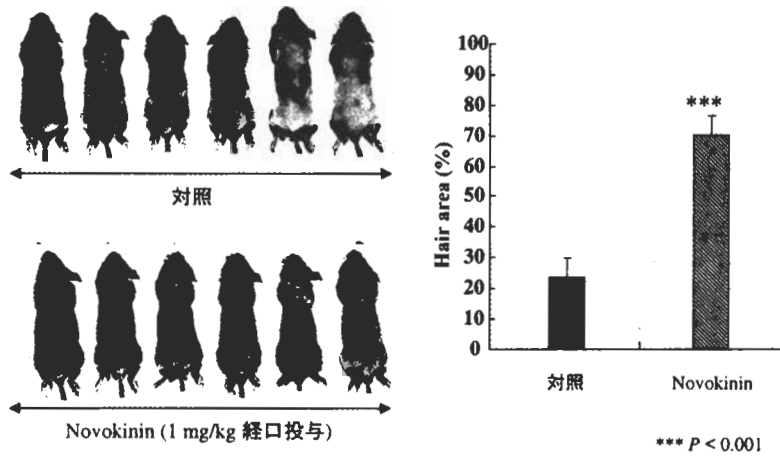


図4 novokinの黒色マウスにおける育毛促進作用  
7週齢のC3H/Heマウスを剃毛後、novokinを2週間経口投与した。

- 8) Tsuruki, T. *et al.* : Anti-alopecia mechanism of  
soymetide-4, an immunostimulating peptide  
derived from soy  $\beta$ -conglycinin, *Peptides*, 26, 707  
~ 711 (2005)
- 9) Tsuruki, T. and Yoshikawa, M. : Design of soyme-  
tide-4 derivatives to potentiate the anti-alopecia  
effect, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 1139 ~  
1141 (2004)
- 10) Tsuruki, T. and Yoshikawa, M. : Anti-alopecia  
effect of Gly-Leu-Phe, an immunostimulating  
peptide derived from  $\alpha$ -lactalbumin. *ibid.*, 69,  
1633 ~ 1635 (2005)
- 11) Fujita, H. *et al.* : Isolation and characterization of  
ovokin, a bradykinin B<sub>1</sub> agonist peptide derived  
from ovalbumin, *Peptides*, 16, 785 ~ 790 (1995)
- 12) Matoba, N. *et al.* : A novel antihypertensive peptide  
derived from ovalbumin induces nitric oxide-  
mediated vasorelaxation in an isolated SHR  
mesenteric artery, *FEBS Lett.*, 452, 181 ~ 184  
(1999)
- 13) Yamada, Y. *et al.* : Design of a highly potent anti-  
hypertensive peptide based on ovokin(2-7),  
*Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66, 1213 ~ 1217  
(2002)
- 14) Yoshikawa, M. *et al.* : RPLKPW, a designed  
hypotensive peptide relaxes artery and stimulates  
hair growth via angiotensin AT<sub>2</sub> receptor, in  
"Peptide Science 2004" Ed. by Y. Shimohigashi,  
p.99 ~ 102 (2005)
- 15) Onishi, K. *et al.* : Optimal designing of  $\beta$ -conglycinin  
to genetically incorporate RPLKPW, a potent anti-  
hypertensive peptide, *Peptides*, 25, 37 ~ 43 (2004)