

神経調節ペプチド

大日向耕作（京都大学大学院農学研究科 准教授）

1. はじめに

神経系は、主に神経細胞を介して細胞や各組織間の迅速な情報伝達と処理を行う高度に制御された全身性のシステムであり、食欲、睡眠、体温、痛覚、さらには情動、記憶・学習など多岐にわたる生理作用に関係し、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。この神経系における情報伝達と処理に中枢および末梢に存在する数多くの内因性ペプチドが関与しているが、これらは前駆体タンパク質の酵素消化により生成することが知られている。

一方、今日では食品タンパク質の酵素消化によっても様々な生理活性ペプチドが派生することが明らかとなっている[1]。その最初の例として牛乳カゼインペプトンから単離された β -casomorphinが挙げられるが、このモルヒネ様の鎮痛活性を示すオピオイドペプチドは一種の「外因性の神経調節ペプチド」とも見なすことができる。その後、血圧上昇抑制作用やカルシウム吸収促進作用、免疫増強作用、脂質代謝改善作用を有する生理活性ペプチドが次々と発見され、従来、生理活性ペプチドの前駆体タンパク質と考えられていなかった植物および動物タンパク質から多種多様な生理活性ペプチドが派生することがわかった。

これまで我々は経口投与で精神的ストレス緩和（抗不安）および摂食調節作用などを示す低分子ペプチド、すなわち外因性神経調節ペプチドを見出してきた。さらに最近、抗不安ペプチドのなかに糖尿病モデル動物の血糖上昇抑制作用を示すものが存在することを明らかにした。「病は気から」という言葉からもわかるように神経調節系の破綻により各種疾患リスクが上昇することから、食品成分の神経調節作用は今後の重要な研究課題と考えられる。本講演では特に経口投与で有効な生理活性ペプチドの神経調節作用を中心に紹介する。

2. 抗不安ペプチド

中枢神経系において μ -エンドルフィンやエンケファリンなどの内因性オピオイドペプチドは鎮痛作用だけでなく抗不安作用を併せ持つことが知られている。食品タンパク質由来のオピオイドペプチドも抗不安作用を示し、なかには経口投与でも有効な場合もある。なお、抗不安薬や抗うつ薬のスクリーニングに用いられる高架式十字迷路試験やオープンフィールド試験、ホールボード試験、強制水泳試験など、実験動物による行動薬理実験が情動評価に有効である。

従来、機能性ペプチドの多くは食品タンパク質の酵素消化により生産されてきたが、最近、保護基のないアミノ酸同士を水系で直接結合する L-アミノ酸リ

ガーゼを用いたジペプチドの効率的合成法が確立し、その用途開発が期待されている。しかし、ジペプチドは一般に活性が弱いのが難点である。我々は様々なジペプチドの情動調節作用を検討し、**Tyr-Leu (YL)** が医薬品に匹敵する低用量で抗不安作用を示すことを高架式十字迷路試験およびオープンフィールド試験により初めて見出し、新しい応用分野の可能性を示した。本ペプチドは経口投与でも有効であった。**YL** の抗不安作用は従来のオピオイドとは異なる作用経路であった。また、構成アミノ酸混合物やレトロ体 **LY** は活性を示さないことから、**YL** というアミノ酸配列が活性に必須であることがわかった。**YL** の N 末端側へのアミノ酸付加により活性が減弱する一方、**C** 末端側への付加は許容され、**YL** の N 末端構造が抗不安作用に重要であった。また、**FL** および **WL** も同様に抗不安作用を示した。このような芳香族アミノ酸-**L** 配列は食品タンパク質の一次構造中に数多く存在することから、消化管酵素によりどの程度生成し、食後の情動変化にどの程度寄与するのか今後検討を要する。

さらに、**YL** 配列を含み、かつ、食品タンパク質由来の低分子ペプチドについて抗不安作用を検討し、同様に強力な抗不安作用を示すものの **YL** とは作用機構が全く異なる卵白アルブミン由来ペプチド **Val-Tyr-Leu-Pro-Arg (VYLPR)** を新たに見出した。**VYLPR** の抗不安作用は、シクロオキシゲナーゼ (**COX**) 阻害剤およびプロスタグランジン (**PG**) **D₂** 受容体アンタゴニストにより阻害されるが、**VYLPR** 自身は **DP₁** 受容体には親和性を示さないことが明らかとなった。したがって、**VYLPR** は **PGD₂** 遊離を介して抗不安作用を示すと考えられる。一方、**YL** の抗不安作用は **COX** 阻害剤ではブロックされないことから **VYLPR** とは作用機構が全く異なることがわかった。なお、**PGD₂** は脳内に最も多く存在する **PG** で自然な睡眠を誘発する強力な生理活性脂質であるが、**PGD₂** 自身の中樞投与により抗不安作用を示すことも新たに見出した。

3. 摂食調節ペプチド

これまで我々は食品由来の生理活性ペプチドが経口投与で摂食抑制作用を示す場合があることを明らかにしてきたが、最近、抗不安作用を有するオピオイドペプチドのなかに摂食促進作用を示すものを見出した。主要なオピオイド受容体の μ (ミュー) と δ (デルタ) のうち、 δ アゴニストペプチドが **PGD₂** を介して強力な摂食促進作用を示すことを明らかにした。加えて、**PGD₂** の新しい中樞作用として摂食促進作用を報告した。抗肥満の観点から摂食抑制物質が注目されているが、超高齢社会を迎える我が国では高齢者の食欲不振は、筋肉量の低下、行動量や活力の低下、さらには脳機能低下を惹起することから、食欲維持に寄与する機能性素材も期待されている。 δ アゴニストは摂食促進作用に加え、抗不安作用および学習促進作用を併せ持つため高齢者対応素材としても

面白い。

興味深いことに予め高脂肪食を与えた場合には、 δ アゴニストは高脂肪食摂取をむしろ抑制する。この高脂肪食摂取の抑制作用は少なくとも PGD_2 を介する作用ではない。高脂肪食がどのように神経回路が修飾するのか興味深く、また、 δ 受容体は食の嗜好性を決定する新しいターゲットとして注目に値する。

4. 血糖上昇抑制ペプチド

μ オピオイドも抗不安作用を示すが、摂食に関しては、牛乳 β -casomorphin や内因性の endomorphin は摂食促進作用を示すのに対し、大豆由来 μ オピオイドペプチド soymorphin は経口投与で逆に摂食抑制作用を示し、単純には議論できない。最近、soymorphin がII型糖尿病モデル動物 KK-Ay マウスにおいて血糖上昇抑制作用および脂質代謝改善作用を示すことを最近見出した。soymorphin 投与により血中アディポネクチン濃度の上昇、肝臓 AdipoR2 および PPAR α の mRNA 発現上昇が観察され、インスリン抵抗性改善作用が認められた。なお、本実験では摂食量は変化せず、むしろ抗不安作用が血糖低下作用に寄与していた。これまで大豆 β -conglycinin が血中アディポネクチン濃度を高め、糖および脂質代謝改善作用を示すことが報告されているが、大豆 β -conglycinin から派生する soymorphin がこれらの作用にどの程度寄与しているのか検討を要する。

5. おわりに

食品タンパク質由来の低分子ペプチドの中には抗不安作用や摂食調節作用、学習促進作用など神経系に対して作用するものが存在することがわかってきた。これらの食品由来の生理活性ペプチドが経口投与で有効であることも少なくない。生理的意義は今後の検討課題であるが、ライフステージに対応した多彩な神経調節作用を併せ持つ機能性食品や医薬品の開発に結びつけば幸いである。

参考文献

1. 大日向耕作、吉川正明：化学と生物 Vol.48, No. 11, (2010) 764-771.