

消化管内分泌系調節ペプチド

北海道大学大学院農学研究院 原 博

緒言

食品たんぱく質は、アミノ酸供給源としてだけではなく、生理活性ペプチド供給源としても重要であることが明らかになってきた。低分子ペプチド(ジ・トリペプチド)は、ペプチド吸収担体によりそのまま腸上皮細胞に取り込まれ、一部が血流に放出される。これが降圧ペプチドなどの低分子ペプチドが、血液中や腸上皮以外の組織で生理作用を発揮するためのベースとなっている。テトラペプチド以上のより大きなペプチドも、消化管上皮細胞間のタイトジャンクション経由で体内(血流)に取り込まれると思われるが、その吸収効率は極めて低い。食品由来ペプチドの作用機構として、この「腸管吸収」と言う障壁を不要とするのが、消化管管腔内で作用を発揮するペプチドである。その例として、カルシウムと結合して管腔内でのカルシウム不溶化を阻害する CPP や γ PGA、胆汁酸を結合して便中排泄を促す大豆由来の Soystatin や HMF が知られている。私どもは、CPP などと同様に吸収されずに消化管管腔内で作用を発揮するが、管腔内成分との相互作用ではなく、消化管ホルモン分泌を介して作用を発揮する、食品由来のペプチドを見いだした(図1)。

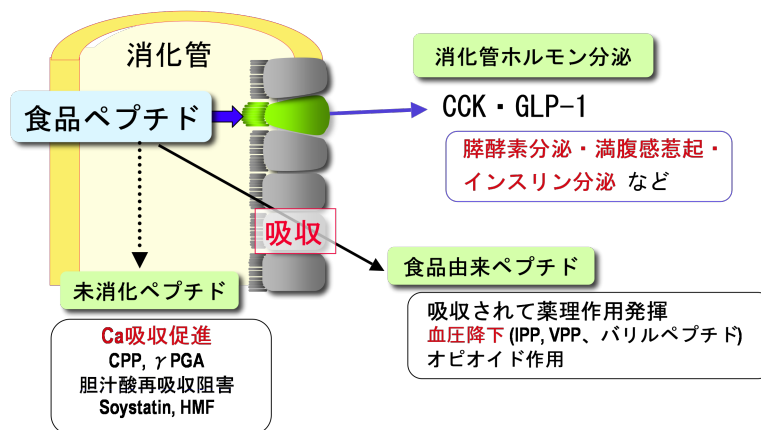


図1 食品ペプチドのもつ3つの作用形式

消化管内分泌細胞と食品ペプチド

消化管上皮には、摂取された食品成分を感知するセンサーとしての役割を持つ、消化管内分泌細胞が吸収上皮細胞層の中に散在している。代表的なものとして、小腸上部には、脂質やたんぱく質、アミノ酸を感知するコレシストキニン(CCK)産生細胞(I cell)、糖と脂質を認識するGIP産生細胞(K cell)が存在する。一方、小腸下部から大腸にかけてはグルカゴン様ペプチド(GLP)-1,2やPYYを産生分泌するL cellが存在する。CCKやPYYは、膵外分泌や消化管運動(蠕動運動)を制御するとともに、満腹感を惹起して食事量(ミールサイ

ズ)を規定する役割を持つ。一方、GIPやGLP-1は消化管由来のインスリン分泌刺激因子で、インクレチンと呼ばれてきたものの本体である。GLP-1は、血糖値に依存してインスリンを分泌刺激することから、そのアナログなど多くのGLP-1関連物質が、糖尿病治療の画期的な新薬として開発されつつある。動物レベルでは、糖尿病の進行とともに衰退するランゲルハンス島β細胞の保護、増殖作用が見いだされており、臨床的にも注目を集めている。

私どもは、CCKとGLP-1それぞれに、これら消化管ホルモンを強く分泌刺激する食品由来ペプチドを見いだした。これらペプチドは、消化管管腔内でCCKやGLP-1産生細胞に「受容」され、これらホルモン分泌を介して生理作用を發揮する。本講では、最初にCCK分泌を刺激する食品ペプチド発見の経緯を述べさせて頂いた上で、これらを用いた食欲抑制ペプチドの同定、作用機構の解析、その応用を紹介する。次に、新たに取り組んでいるGLP-1分泌を刺激する、抗糖尿病ペプチドについて述べる。

CCK分泌刺激ペプチドの発見

食品たんぱく質により膵酵素分泌は刺激されるが、CCKはこの膵外分泌を調節する主要な消化管ホルモンである。その機構をラットのモデルを用いて探る中で、食品たんぱく内在ペプチドが、CCK産生細胞に直接作用してCCKを分泌させることを明らかにした。これは、それまで知られていた内因性のCCK放出因子を介する間接的機構とは全く異なるものである(図2)。

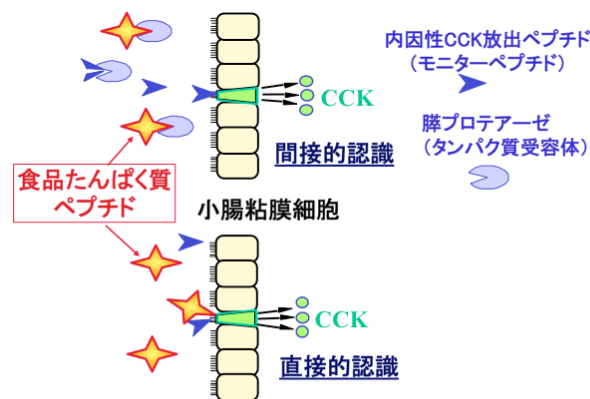


図2 小腸粘膜による食品ペプチドの間接認識と直接認識によるコレチストキニン (CCK)分泌

化学修飾ペプチドや合成ペプチドを用いて、CCK産生細胞に「受容」されるペプチド構造を探った結果、アルギニンが他のアミノ酸1-3個を隔てて複数存在する構造(図3)が重要であることが明らかになった。また、CCKをより強く分泌刺激する食品由来ペプチドをスクリーニングした結果、大豆βコングリシニンのペプシン分解物に強い作用を見いだした。先の有効なペプチド構造を参考に有効配列を探索した結果、βコングリシニンのβサブユニット51-63番目の内在ペプチド(β51-63、図3)が、ラットにおいて強いCCK分泌活性と食欲抑制作用(ミールサイズ減少作用)を示した。さらなる探索により、ふじ豆の一種から得られた

Phaseolin 様タンパク質 “Dolicholin” のペプシン分解物に、より強い CCK 分泌刺激作用を見いだした。CCK 産生細胞株 STC-1 を用いた、食欲抑制ペプチド β 51-63 の受容機構に関する検討では、血液中のカルシウムセンサーであるカルシウム感知受容体 (CaSR) が、腸では β 51-63 受容体として機能していることを明らかにした。また健常人においては、呈味性を改善した β コングリシニンペプチドが、空腹感の軽減することを VAS 法により確認している。

```

 $\beta$ -conglycinin  $\alpha$  subunit
MMRARFLLLLGLVFLASVVSFGIAYWEKQNPQSHNKLRSNCSERDSYRNQACHARCINLLKVEKEECEEI FRFRFRPHPEREPQPFGEKEEDEDQ 100
PRPIFFFRFQEEHEHQEQEFRKEEKEGKSEEEDEEEDQDERQFFPRPHQKEERNEEEOEEOEQRESESESDSELARHKNKPPFLFGS 200
NRFETFKNQGRIVLQRFNQRSFQIQNLRDYRILEFNSKPNTLLPHHADADYLVIVNGTALISLVNNDORDSYRLQSGDALRVFGSTYYVVPDN 300
NENLRITLAIIPVNRKGRFESFFLSSTEAQQSYLQGFSRNILEASDYTKFEEINKVLFREEGQQQGEQRLQESVIVEISKEIRALSKRAKSSSRKTIS 400
SEDKPFNLSRDPYISNKLGFEEITPEKNPQLRDLDFLSIVDMNEGALLPHFNKAIVILVINEGDANIELVGLKEQQEQEQEPLVRYKRAEL 500
SEQDIFVIFAGYFVVMNATSNLNFFAIGINAENNRNFLAGSDNVISQIFSQVQELAFPGSAQAVEKLLKNQRESYFVDAQPHKKEEGNKRKGPLSS1 600
LRAFY 605

 $\beta$ -conglycinin  $\alpha'$  subunit
MMRARFLLLLGLVFLASVVSFGIAYWEKQNPQSHNKLRSNCSERDSYRNQACHARCINLLKVEEKEECEEQI FRFRFQHFERERQHGEKEEDEDQEQF 100
RPFPPFRPQPHQEHEHQEQEHEHWRKKEKHGGKSEEEQDEREHFRPHQPHQKEEKHEWQKQEKHQKSEEEEEQDEEEDQDKESQESGSESQ 200
REPRRHKNNRPFHNSKRFQTLFKNQYGHVVRLQRFNKRSQIQNLRDYRILEFNSKPNTLLPHHADADYLVIVNGTALISLVNNDORDSYRLQSGDA 300
LRVPAGTTFYVVPNDENLRMIAGTTFYVVPNDENLRMITLAIIPVNRKGRFESFFLSSTEAQQSYLQGFSRNILEASDYTKFEEINKVLFREEGQQ 400
QGEERLQESVIVEISKQIRELSKHAQSSSRKTISSEDKPFNLSRDPYISNKLGFEEITQPNPQLRDLDFLSVDMNEGALLPHFNKAIVVILVIN 500
EGEANIELVGIKEQQQRFQEQEPLVRYKRAELSEQDIFVIFAGYFVVMNATSDLNLFVAFGINAENNRNFLAGSDNVISQIFSQVQELAFPRKADI 600
ENLIRKQESYFVDAQPHKKEEGNKRKGPLSSILRAFY 605

 $\beta$ -conglycinin  $\beta$  subunit
MMRVFLLVLLGLVFLASVVSFGIAYWEKQNPQSHNKLRSNCSERDSYRNQACHARCINLLKVEEKEECEEQI VRILLQRFNKRSQIQNLRDYRIVQFQSKPNTLLPHHADADFLFLVLS 100
GRAITLVNNDORDSYRLQSGDAQRIAGTTFYVVPNDENLRMIAGTTFYVVPNDENLRMITLAIIPVNRKGRYDFFLSSTEAQQSYLQGFSRNILEASDYTKFEEINKVLFREEG 200
EQEQEQEGVIVELSRQIRLSRAKSSSRKTISSEDKPFNLSRDPYISNKLGFEEITPEKNPQLRDLDFLSVDMNEGALLPHFNKAIVVILVIN 300
EGDANIELVGIKEQQQRFQEQEPLVRYKRAELSEQDIFVIFAGYFVVMNATSNLNFVAFGINAENNRNFLAGSDNVISQIFSQVQELAFPRKADI 400
ERLLKQRESYFVDAQPHKKEEGNKRKGPLSSILGALY 439

```

VRILL**QRFNKR**S

有効な基本構造 : X[RX(X)(X)R]yX

図3 大豆 β コングリシニンの3種のサブユニット全アミノ酸配列とアルギニンを含む有効配列、 β 51-63

抗糖尿病ホルモン、GLP-1 の分泌刺激ペプチド

GLP-1 産生・分泌細胞は消化管下部の粘膜上皮に存在する。消化管管腔内で作用するペプチドは、その有効性を発揮するためには、ある程度のプロテアーゼ耐性(難消化性)が必要である。特に、GLP-1 分泌を刺激するためには、有効なペプチドが消化管下部に届く必要がある。難消化性ペプチドを中心に、GLP-1 分泌刺激ペプチドをスクリーニングした結果、疎水性たんぱく質であるコウモロコシのゼイン (Zein) 加水分解物に、強い作用を見いだした。Zein 加水分解物は、小腸下部の L cell に直接作用して GLP-1 分泌を増加させたが、小腸上部からも神経を介して遠隔的に小腸下部の GLP-1 分泌を刺激した。また、GLP-1 分解系である血液中のペプチダーゼ DPPIV の阻害作用も示した。Zein 加水分解物は、これら複数の機構が作用して、総合的に GLP-1 活性を増強してインスリン分泌を刺激、血糖値上昇を抑制するものと思われる。この Zein 加水分解物による血糖への作用は、その加水分解物中の複数成分(ペプチド)の、複数機序による「食品的」な作用の端的な例と言えよう。

以上、食品ペプチドは、消化管内の食品センサーである消化管内分泌細胞に受容されて、食欲や耐糖能など、慢性的代謝病の予防や改善に有効な作用を発揮する。消化管内分泌系はこの他にも様々な機能を有しており、これらの機能を制御する食品ペプチドは、大きな可能性を秘めた食品成分と言え、今後さらなる展開が期待される。