

基調講演

タンパク質、ペプチド、アミノ酸の生体調節機能の現状と展望 —腸管での働きを中心に—

清水 誠（東京農業大学教授）

食品タンパク質がそのまま生体調節機能を示すケースは多くない。小麦のアミラーゼインヒビターによる食後血糖値上昇抑制、大豆タンパク質による血中脂質値の上昇抑制、腸管内での抗体タンパク質による感染予防効果、ラクトフェリンや Hamlet のような乳タンパク質が示す免疫調節などいくつかの例が知られているが、通常の商品タンパク質は消化分解されて、ペプチドやアミノ酸になってから栄養機能や生理機能を示すと考えた方がよいだろう。食品由来ペプチドの機能性については 1970 年代後半から研究が始まり、多様な機能性が報告された。その一部は特定保健用食品に利用され、血圧上昇抑制、コレステロール上昇抑制、血清トリグリセリド上昇抑制、カルシウムの腸管吸収促進、歯の脱灰抑制・石灰化促進、骨の健康増進などの働きを持つトクホ製品を生み出すことになった。一方、アミノ酸の機能性についても近年研究が進み、単なる身体構築・エネルギー供給という栄養機能にとどまらず、多くの興味深い生体調節作用が知られるようになった。アミノ酸研究のこの流れは、2 年前にスタートした機能性表示食品の開発の中で顕在化し、アミノ酸による睡眠・ストレス改善、認知機能改善、肉体疲労緩和、筋肉増強などの機能を表示した食品が市場に登場することになった。

私自身は学生時代に行った乳タンパク質の研究を契機に研究者への道を歩むことになったのだが、腸管と食品の相互作用に関する研究[1]へと研究標的を移動させていく中で、扱う成分をタンパク質からペプチドやアミノ酸へと変えていったのは、ある意味では自然な流れだったのだろう。本講演では、私自身が行った研究のうち、以下に示すような、腸管を中心にしたタンパク質(ラクトパーオキシダーゼ)、ペプチド(カルノシン)、アミノ酸(ヒスチジン、システイン、メチオニンなど)の機能性研究について振り返ってみたい。

1. ラクトパーオキシダーゼ (LPO) :LPO は腸管での炎症反応を抑制したが、その作用機構は炎症を惹起する過酸化水素のような活性酸素の消去というものだった[2]。
2. カルノシン (β Ala-His) は酸化ストレスや炎症性サイトカインで刺激した腸管上皮細胞からのケモカイン (IL-8) の産生を抑制したが、その作用機構は上皮細胞における IL-8 の翻訳の阻害というものだった[3]。
3. ヒスチジンはカルノシンの構成アミノ酸の一つだが、炎症刺激を与えた腸管上皮細胞からのケモカイン (IL-8) の産生を単独でも抑制した。しかしその作用機能は、IL-8 の翻訳阻害ではなく、転写阻害であった[4]。
4. システインは腸管上皮細胞での解毒系、特に第 2 相解毒酵素である NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ(NQO1)の活性を亢進した。その作用機構は転写因子 Nrf2 を介した転写因子の活性亢進であった[5]。

5. 腸管上皮層のクリプトに存在する幹細胞の増殖～分化によって各種の機能細胞が誕生する。この腸管上皮細胞の分化のプロセスにおいてアミノ酸がどのような作用を有しているのかを知るために、新規な細胞培養系であるオルガノイド培養を用いて解析した。その結果、メチオニンが欠乏すると、幹細胞の増殖活性が低下し、同時に機能細胞への分化は促進するような現象が見られた。この機構はまだわかっていない[6]。

<参考文献>

1. M. Shimizu, Interaction between food substances and the intestinal epithelium. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74: 232-241 (2010)
2. A. Matsushita et al., Inhibitory effect of lactoperoxidase on the secretion of proinflammatory cytokine IL-8 in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Int. Dairy J.*, 18: 932-938 (2008)
3. D.O. Son et al., Inhibitory effect of carnosine on interleukin-8 production in intestinal epithelial cells through posttranscriptional regulation. *Cytokine*, 42: 65-276 (2008)
4. D.O. Son et al., Histidine inhibits oxidative stress- and TNF- α -induced interleukin-8 secretion in intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.*, 579: 4671-4677 (2005)
5. H. Satsu et al., Induction of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 expression by cysteine via Nrf2 activation in human intestinal epithelial LS180 cells. *Amino Acids*, 43: 1547-1555 (2012)
6. Y. Saito et al., Effect of essential amino acids on intestinal organoids: methionine deprivation decreases stem cells and affects their differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* in press