

タンパク質、ペプチド、アミノ酸の脂質代謝調節機能

長岡 利 (岐阜大学シニア教授・教授)

世界の死因の第一位である心臓血管疾患と深く関係するコレステロール (CHOL) 代謝に対するタンパク質、ペプチド、アミノ酸の作用について、恩師である吉田 昭先生を偲んで、以下の私達の成果を中心に概説する。

およそ 100 年前にタンパク質が CHOL 代謝に影響することが報告されて以来、長い間仮説であった「血清 CHOL 低減化ペプチド」を牛乳乳清タンパク質の β -ラクトグロブリンから世界で最初に発見し、ラクトスタチン (LACTASTATIN) と命名した(1)。ラクトスタチンの CHOL 代謝改善作用は肝臓の CHOL 分解に関与する CHOL 7 α -水酸化酵素遺伝子の調節を介するものであり、腸 CHOL 吸収抑制も関与することを解明した(2)。ラクトスタチンの研究から、ヒト肝臓には Ca チャネル媒介型の MAP キナーゼ依存性新規 CHOL 分解調節系が存在することを発見した(2)。これらの CHOL 代謝改善作用を発揮するタンパク質から派生するオリゴペプチドであるラクトスタチンの研究から得られた新知見に基づいて、従来から考えられてきたタンパク質の疎水性、アミノ酸組成、含硫アミノ酸含量やリジン/アルギニン比、レジスタントプロテインなどとは一線を画す新しい考え方を提示し、ラクトスタチンの発見により外因性ペプチドの CHOL 代謝調節に関する新しい学問領域を開拓した。大豆タンパク質・ペプチドは腸内で CHOL ミセル溶解性の阻害を介する CHOL 吸収抑制により CHOL 代謝改善作用を発揮することを発見した(3)。世界初の CHOL 吸収抑制ペプチド (VAWWMY:ソイスタチンと命名) を大豆グリシニンから発見した(4)。CHOL 吸収抑制ペプチド (胆汁酸結合ペプチド) の網羅解析技術であるペプチドアレイによる新規評価系を構築し、新規 CHOL 吸収抑制ペプチドを発見した(5)。リン脂質結合大豆ペプチドが顕著な CHOL 代謝改善作用を発揮することを動物実験・ヒト試験で証明し、特定保健用食品創成に成功した(6)。大豆 β -コングリシニン α' サブユニットの CHOL 代謝改善作用を解析し、同成分を含有する世界初の CHOL 代謝改善米創成に成功した(7)。CHOL 代謝改善作用に関与する有効成分が不明だった藍藻スピルリナからフィコシアニン(8)、ローヤルゼリーから MRJP1 をそれぞれ世界で最初に特定した(9)。卵オボムチン(10)、牛心臓由来ペプチド(11)や L-システイン(12)等の CHOL 代謝改善作用機構を解明した。アブラナ科植物に特徴的に含まれる S-メチル L-システインスルホキシドの CHOL 代謝改善作用を解析し、特定保健用食品創成に貢献した(13)。以上の関連情報は総説にまとめられている(14)。

1. Nagaoka, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 281, 11-17 (2001)
2. Morikawa, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 352, 697-702 (2007)
3. Nagaoka, S. et al., *J. Nutr.* 129, 1725-1730 (1999)
4. Nagaoka, S. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem. (Communication)*, 74, 1738-1741 (2010)
5. Takeshita, T. et al., *J. Biosci. Bioeng.* 112, 92-97 (2011)

6. Hori, G. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65, 72–78 (2001)
7. Cabanosa, C. et al., *Transgenic Res.* 23, 609–620 (2014)
8. Nagaoka, S. et al., *J. Nutr.* 135, 2425–2430 (2005)
9. Kashima, Y. et al., *PLOS ONE* 9 (8), e105073 (2014)
10. Nagaoka, S. et al., *Lipids*, 37, 267–272 (2002)
11. Nakade, K. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73, 607–612 (2009)
12. Tanaka, Y. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 444, 401–405 (2014)
13. Suido, H. et al., In “Functional Food and Health” edited by Shibamoto, T., ACS SYMPOSIUM SERIES 993, American Chemical Society, p.454–464 (2008)
14. 長岡 利, *化学と生物* 54, 804–811 (2016)