

血圧降下ペプチド

松井 利郎（九州大学農学研究院生命機能科学部門 教授）

「食事バランスガイド」や「健康日本 21」等の健康の維持に関する施策が提案され、食生活の乱れが疾病誘発要因のひとつとなっている可能性が指摘されている。他方、「特定保健用食品」が健康維持を補完する食品として登場して以来、ある種の食品成分は生活習慣病の予防・改善作用を有する機能体として働く可能性があることが実証されつつある。

現在上市されている高血圧予防食品は 100 品目を超え、特定保健用食品として認可を受けている食品素材（関与成分）は、ラクトリペプチド、サーデンペプチド、カゼインドデカペプチド、ブナハリタケ抽出物、GABA、燕龍茶ポリフェノールなど、10 種類にのぼる。認可成分の大部分を占めるペプチドは昇圧系であるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RA）系において主体的な血圧上昇に関わるアンジオテンシン I 変換酵素（ACE）に対して阻害作用を示すとされる。ACE は活性中心に亜鉛を有し、主要な基質であるアンジオテンシン（Ang）I の C 末端から His-Leu 配列を切り出すことで Ang II を産生するメタロジペプチジルカルボキシペプチダーゼ（EC 3.4.15.1）である。従って、ACE 活性部位構造に対する親和性の観点から基質との拮抗作用を有する低分子ペプチドに ACE 阻害作用を求めることは理にかなったものといえる。実際、分子軌道法に基づき推定された ACE 活性部位に対するペプチドの結合に関する自由エネルギー変化量は、ACE 阻害活性と相関する。

循環 RA 系でのペプチド生理作用については、ACE 阻害を中心とした

詳細な検討が加えられているが、他方、血圧決定因子のひとつである血管抵抗性（血管伸縮）に関しても、ある種のペプチドがその制御を担っていることが明らかになりつつある。ラット大動脈血管の収縮に対して、VY、WH、HRW 及びそのアナログペプチドは濃度依存的に収縮血管を弛緩させる作用を有しているようである。これまで、MY が内皮での HO-1 活性化を介した CO/cGMP 系により血管弛緩を誘導することなど、すでに報告されている血管弛緩性ペプチドは内皮依存的な作用を示す。他方、上記のジ・トリペプチドは内皮剥離血管に対しても弛緩作用を引き起こす。

平滑筋には収縮に向かう種々のシグナル系が存在するが、その応答のトリガーとなるのは細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) である。血管平滑筋細胞を用いた試験では、明らかに WH 等の内皮非依存性弛緩ペプチドは $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を低下させる。また、この発現機構のひとつとしてこれらペプチドの電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネル（細胞外 $\alpha 1s$ 部位）への結合、細胞外からの Ca^{2+} 流入阻害を提案するに至っている。レセプターを介した細胞内収縮シグナル系遮断も重要な発現要件であり、最近、ある種の関連タンパク質に対する特異的な結合機作を明らかにするに至っている。

高血圧治療薬としては、ACE 阻害薬あるいは ARB 薬とともに、穏和で副作用の少ない CCB（カルシウムチャンネルブロッカー）薬が挙げられる。最近、CCB 薬による心肥大改善や動脈硬化進展抑制作用が報告されている。CCB 様作用を示す血管弛緩性低分子ペプチドについてもこれら疾病に対する改善作用が期待され、*in vivo* での作用実証が待たれるところである。