【解説】

食品タンパク質由来ペプチドの 多様な神経調節作用

大日向耕作*¹, 吉川正明*²

食品タンパク質由来の生理活性ペプチドの中には経口投与で抗不安作用, 摂食調節作用, 記憶学習促進作用など神経系に対する作用を示す場合があることがわかってきた。これらの中には医薬品に匹敵する活性を示すものが存在し, 機能性食品や医薬品への応用が期待される。また, これらの食品由来ペプチドの作用機構の解明により新しい作用経路をいくつか見いだすことができた。ここでは, これらの多彩な生理作用と作用機構を紹介するとともに, 特にプロスタグランジン D_2 と E_2 の新しい中枢作用についても述べる。

生体内には数多くのペプチドホルモンや神経ペプチドが存在し, 細胞間情報伝達や恒常性維持に重要な役割を果たすことが知られている。今日では, 食品タンパク質の酵素消化により種々の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^(1,2)。その最初の例は1979年にBrantlらが牛乳カゼインペプトンから単離したオピオイドペプチド β -casomorphinである⁽³⁾。オピオイドペプチドはモルヒネ様の鎮痛活性を示す一群のペプチドで, 内因性ペプチドとしてエンケファリンや β -エンドルフィンが知られているが, 食品タンパク質由来の, すな

わち外因性の β -casomorphinがオピオイド活性を示すことは意外な発見であった。その後, 血圧上昇抑制作用, カルシウム吸収促進作用, 免疫増強作用および脂質代謝改善作用などを示す生理活性ペプチドが次々と発見され^(4,5)。従来は生理活性ペプチドの前駆体タンパク質とは見なされていなかった種々の食品タンパク質から多様な生理活性ペプチドが派生することが明らかとなった。内因性ペプチドは強力な活性を有するものの, そのほとんどが経口投与の際には効果を示さないとされる。一方, 食品由来ペプチドは低分子で, かつプロテアーゼ抵抗性を示すなどの理由から経口投与で効果を示すものがあり, そのいくつかは機能性食品の素材として実用化されている^(1,2)。

最近, 筆者らは食品タンパク質由来の生理活性ペプチドの中には抗不安作用(精神的ストレス緩和作用), 摂食調節作用, 記憶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を見いだした。本解説では, 経口投与で有効な低分子ペプチドの神経系に対する多彩な生理作用と, それらの新しい神経経路を介する作用機構について紹介する。

Various Functions of Bioactive Peptides Derived from Food Proteins in the Nervous System
Kousaku OHINATA, Masaaki YOSHIKAWA, *¹京都大学大学院農学研究科, *²大阪大学大学院工学研究科

図 1 ■ 実験動物を用いた情動調節作用の測定

表 1 ■ 経口投与で作用する神経調節ペプチド

ペプチド	起源	受容体	不安	摂食調節	
				普通食	高脂肪食
YPFVV (soymorphin-5)	大豆 β -コングリシニン	μ オピオイド	↓	↓	
YPLDLF (rubiscolin-6)	緑葉ルビスコ	δ オピオイド	↓	↑	↓
HIRL (β -lactotensin)	牛乳 β -ラクトグロブリン	NT ₂	↓	↓	
WPLPR ([Trp ⁵]-oryzatensin(5-9))	米アルブミン	補体 C3a	↓	↓	
FKDCHLAR (lactomedin 1)	人乳ラクトフェリン	補体 C5a	↓		
MRW (rubimetide)	緑葉ルビスコ	?	↓		
RIY (rapakinin)	菜種ナビン	?		↓	
YL		?	↓		

神経調節作用の *in vivo* 評価法

In vitro の高感度アッセイによるスクリーニングで得られた生理活性物質が *in vivo* 評価系で活性を示さない、あるいは期待とは逆の活性を示すことがしばしばある。吸収性や分解抵抗性の問題が想定されるのは言うまでもないが、複雑な神経回路を対象とする脳機能研究では、生体における最終的なアウトプットをまず明らかにする必要があり、whole body の動物実験が欠かせない。

い。主にマウスやラットなどのげっ歯類を用い、情動調節作用は高架式十字迷路試験 (図 1-A)、オープンフィールド試験、ホールボード試験、強制水泳試験などにより、また記憶学習能はモリス水迷路試験、ステップスルー型受動的回避学習試験などにより行動薬理的に評価する。また、摂食調節に関しては、単にサンプル投与後の摂食量を測定するだけでなく gastric emptying (胃排出) や gastrointestinal transit (消化管通過) を測定し、消化管運動に及ぼす影響も検討する必要がある。以上、

複数の *in vivo* 評価により神経系に対する作用を総合的に把握することができる。これまでに、食品タンパク質由来のオピオイドペプチド、回腸収縮ペプチド、動脈弛緩ペプチドなど、*in vitro* 評価系で活性を示す低分子ペプチドの中には経口投与で情動および摂食調節作用を示すものが存在することを明らかにした(表1)。以下に、代表的な神経調節ペプチドの具体例を示す。

オピオイドペプチドの神経調節作用(図2)

1. 大豆 β -コングリシニン由来のオピオイドペプチド soymorphin

主要なオピオイド受容体として μ (ミュー)および δ (デルタ)が知られており、それぞれモルモット回腸(GPI)およびマウス輸精管(MVD)を用いてオピオイド活性を測定できる。大豆の主要な種子貯蔵タンパク質 β -コングリシニンの β -サブユニットから派生する soymorphin-5 (YPFVV) は、 μ 受容体に親和性を示し、かつ GPI 活性を示すことから、 μ 受容体選択的なオピオイドペプチドであることが判明した⁽⁶⁾。これまで、内因性オピオイドペプチドを中枢投与した場合に抗不安作用を示すことは報告されていたが、食品由来のオピオイドペプチドが実際にどのような情動調節作用を示すのか詳細は不明であった。そこで、soymorphin の情動調節作用を高架式十字迷路試験で検討した。

soymorphin をマウスに腹腔内投与および経口投与したところ、オープンアームでの滞在時間および進入回数の増加が観察され(図1-B)、soymorphin が抗不安活性

を示すことがわかった。この抗不安作用は μ 受容体アンタゴニストの naloxone で阻害されることから、 μ オピオイドアゴニストとして作用することが明らかとなった。なお近年、大豆タンパク質ならびに大豆ペプチドに精神的ストレス緩和作用が報告されているが⁽⁷⁾、その作用本体は不明であり、soymorphin の抗不安作用がどの程度寄与しているか興味深い。

一般に、内因性オピオイドペプチドは摂食促進物質に分類されているが、食品由来のオピオイドペプチドは、経口投与で摂食促進作用、あるいは逆に摂食抑制作用を示す場合があり、単純に議論できないことがわかってきた。soymorphin は経口投与によりむしろ摂食抑制作用を示す⁽⁸⁾。この経口投与による摂食抑制作用は μ 受容体アンタゴニストを経口投与した場合には阻害されたが、アンタゴニストを腹腔内投与した場合にはまったく阻害されなかった。加えて、soymorphin の腹腔内投与では摂食抑制作用は認められなかった。したがって、本ペプチドの摂食抑制作用において必ずしも腸管吸収される必要はなく、その作用点は消化管の μ 受容体であると考えられた。実際、摂食抑制に必要な用量よりも、むしろ低い用量で消化管運動が抑制されることがわかった。

さらに、消化管運動抑制の作用機構について検討した。soymorphin の消化管運動抑制作用は、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体、ドーパミン D₂ 受容体、GABA_B 受容体に対するアンタゴニストによって阻害されるが、soymorphin 自体はいずれの受容体にも親和性を示さないことから、セロトニン、ドーパミン、および GABA など神経伝達物質の放出を介することが明らかとなった⁽⁸⁾。

図2 ■ オピオイドアゴニストの多彩な神経調節機構

(A) 大豆 β -コングリシニン由来のオピオイドペプチド soymorphin は抗不安作用、および消化管運動抑制を介した摂食抑制作用を示す。(B) 緑葉ルビスコ由来の δ オピオイドペプチド rubiscolin は抗不安作用、学習促進作用および摂食調節作用を示す。rubiscolin は普通食の摂食量を増加させる一方、予め高脂肪食を摂取させた場合には、高脂肪食の摂食量を低下させる。-R は受容体を示す。

また、これらの受容体リガンドを用いた薬理学的実験により、5-HT_{1A} 受容体→D₂ 受容体→GABA_B 受容体→消化管運動抑制作用、という順番に活性化されることを突き止めた。興味深いことに、より強力な μ オピオイドペプチドの牛乳 β -casomorphin には摂食抑制作用と消化管運動抑制作用は認められなかった。詳細な機構は不明ではあるが、 μ 受容体にはスプライシングバリエントが多数存在することが報告されており、各変異体への親和性の相違、あるいはペプチド吸収性の違いにより異なる反応性を示したのかもしれない。

なお、神経系に対する作用ではないが、soymorphin-5 が II 型糖尿病モデル動物の 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が最近明らかとなった。すなわち、soymorphin-5 投与により血中アディポネクチン濃度の上昇、肝臓 AdipoR2 (アディポネクチン受容体 2) および PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor 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。大豆 β -コングリシニン⁹ は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知られている。大豆 β -コングリシニンから派生する soymorphin-5 がこれらの作用にどの程度寄与しているのかの解明はこれからの課題である。

2. 緑葉ルビスコ由来の δ オピオイドペプチド rubiscolin

主要な緑葉タンパク質のルビスコ (ribulose 1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase) は、光合成の際の二酸化炭素固定に関与する酵素であり、地球上で最も多いタンパク質と言われている。このルビスコ大サブユニットに由来するオピオイドペプチド rubiscolin-6 (YPLDLF) は、 δ 受容体選択的アゴニストペプチドである⁹⁾。rubiscolin-6 はマウス高架式十字迷路試験において抗不安作用を示すとともに、ステップスルー型受動的回避学習試験において学習促進作用を示すが、いずれも経口投与でも作用を示す^{10, 11)}。rubiscolin-6 の抗不安作用と学習促進作用は δ アンタゴニストの naltrindole で阻害され、いずれも δ 受容体を介した作用であった。さらに、これらの作用は δ 受容体の下流で σ_1 受容体およびドーパミン受容体の活性化を介していることがわかった。 σ_1 受容体の内因性リガンドは未だ同定されていないが、その候補としてデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) やプロジェステロンなどが想定されている。また、rubiscolin-6 が脳内ドーパミン遊離を促進することをマイクロダイアリシス法*で確認したが、抗不安作用

には D₁ 受容体が、学習促進作用には D₂ 受容体の活性化が関与しており、生理作用により活性化されるドーパミン受容体が異なる。

最近、筆者らは、0.3 mg/kg という比較的低用量の rubiscolin-6 が経口投与することにより摂食促進作用を示すことを見いだした¹²⁾。この摂食促進作用は δ オピオイドアンタゴニストの脳室内投与により阻害されたことから、中枢 δ 受容体を介した作用であることが判明した。また、rubiscolin-6 の摂食促進作用はドーパミン D₁ 受容体および σ_1 受容体アンタゴニストによっては阻害されず、抗不安作用とはメディエーターが異なることがわかった。一方、この摂食促進作用はシクロオキシゲナーゼ (COX) および COX-2 阻害剤によりブロックされたことから、プロスタグランジン (PG) 生成が関与していることが明らかになった。詳細は後述するが、PGD₂ が 2 種類の受容体サブタイプのうち DP₁ 受容体を介し、さらにその下流でニューロペプチド Y (NPY) Y₁ 受容体を介し摂食促進作用を示すことをすでに見いだしていた。そこで、rubiscolin-6 が PGD₂-NPY 系を活性化するか否かを検討した。その結果、本ペプチドの摂食促進作用は DP₁ および Y₁ 受容体アンタゴニストにより阻害され、rubiscolin-6 は PGD₂ および NPY を介して強力な摂食促進作用を示すことが判明した。抗肥満の観点から摂食抑制物質が注目されているが、若年性の神経性摂食障害 (拒食症) や高齢者の食欲不振なども社会問題となっており、摂食促進物質の開発も期待されている。特に、超高齢化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、その対応が迫られている。摂食促進作用に加えて、抗不安作用および学習促進作用を併せもつ rubiscolin-6 は、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マウスに rubiscolin-6 を経口投与した場合には高脂肪食摂取をむしろ抑制する。すなわち、本ペプチドは普通食摂取を促進する一方、高脂肪食摂取を抑制する。いずれも 0.3 mg/kg と低用量の経口投与で顕著な作用を示し、両作用は δ アンタゴニストの脳室内投与により阻害される。 δ オピオイド受容体は食の嗜好性決定に関与しているかもしれない。高脂肪食摂取の抑制作用機構は現在解析中であるが、少なくとも PGD₂ 系を介する作用ではないことを明らかにしている。この作用にどのようなメディエー

*微小透析プローブの半透膜を介して物質を連続的に回収する方法で、たとえば意識下の実験動物における脳内神経伝達物質の遊離をモニターできる。

図3 ■ 回腸収縮ペプチドの神経調節機構とジペプチド YL の抗不安機構

(A) と (B) 従来、補体 C3a および C5a アゴニストペプチドは回腸収縮作用と免疫促進作用を示すことが知られていた。最近、補体 C3a アゴニストペプチドは抗不安作用と摂食抑制作用を、補体 C5a アゴニストペプチドは抗不安作用と摂食促進作用を示すことを明らかにした。(C) ジペプチド YL の強力な抗不安機構

ターが関与しているのか、高脂肪食摂取によりどのように神経回路が修飾されるのか注目に値する。

回腸収縮ペプチドによる神経調節作用

μ オピオイド活性の評価に用いられるモルモット回腸縦走筋標本には、オピオイド受容体以外の受容体も発現しており、これらの受容体に対するリガンドのスクリーニング系としても有用である。実際、回腸収縮ペプチドが食品タンパク質の酵素消化物から多数単離されている。これらの中には神経調節作用を示すものが存在する。

1. 牛乳 β -ラクトグロブリン由来の β -lactotensin

牛乳 β -ラクトグロブリンのキモトリプシン消化物から単離された回腸収縮ペプチド β -lactotensin (HIRL) は、2 種類のニューロテンシン受容体サブタイプのうち NT₂ 受容体に選択的な親和性を示し、NT₂ 受容体を介してコレステロール低下作用や胆汁酸分泌促進作用を示す生理活性ペプチドである^(13, 14)。神経系に対する作用を検討したところ、 β -lactotensin は NT₂ 受容体の下流で D₁ 受容体の活性化を介し抗不安作用を示すことがわかった。また、 β -lactotensin は経口投与および脳室内投与により学習促進作用を示すが、この学習促進作用は D₂ 受容体の活性化を介する⁽¹⁵⁾。実際、マイクロダイアリシス法による β -lactotensin の中枢投与によってドーパミン遊離が亢進することを確認している。なお、 β -lacto-

tensin を大量に経口投与した場合には摂食抑制作用を示すが、この摂食抑制作用は NT₂ 受容体を介さず、corticotropin-releasing factor (CRF) および calcitonin gene-related protein (CGRP) を介していることがわかった⁽¹⁶⁾。また、 β -lactotensin の摂食抑制機構の解析過程で CRF 系と CGRP 系がカップルしていることも明らかとなった。

2. 補体 C3a および C5a アゴニストペプチド (図 3-A, B)

食品タンパク質の酵素消化物から単離された回腸収縮ペプチドの中には、補体 C3a および C5a 受容体に作用するものが存在する⁽¹⁷⁾。補体系は、病原微生物などが生体内に進入した際に活性化される一群のタンパク質である。この補体系の活性化により、補体成分 C3 および C5 は酵素的に分解され、それぞれの N 末端から補体 C3a および C5a が生成し免疫促進作用を示す。近年、補体 C3a および C5a 受容体が末梢免疫系のみならず中枢神経系にも存在することがわかってきた⁽¹⁷⁾。ヒト血清アルブミンのトリプシン消化物から回腸収縮活性を指標に単離された albutensin A (AFKAWAVAR) は、補体 C3a および C5a 受容体に親和性を示す免疫促進ペプチドであるが、中枢投与および腹腔内投与の際に摂食抑制作用を示すことがわかった⁽¹⁸⁾。補体 C3a を中枢投与した場合には、摂食抑制作用を示す一方、C5a は逆に摂食促進作用を示すことから、albutensin A は C3a 受容体を介して摂食抑制作用を示すものと推察された。この albutensin A は経口投与で摂食抑制作用を示さなかったが、

米アルブミン由来の回腸収縮ペプチド oryzatensin を高機能化した補体 C3a アゴニストペプチドの WPLPR は経口投与により摂食抑制作用を示すことがわかった⁽¹⁹⁾。補体 C3a アゴニストのメディエーターとして、アセチルコリン、ヒスタミン、PGE₂ が知られているが、このうちヒスタミンと PGE₂ が摂食抑制作用を示す。本ペプチドの摂食抑制作用は、ヒスタミン H₁ 受容体アンタゴニストではなく、4 種類の PGE₂ 受容体サブタイプのうち EP₄ 受容体アンタゴニストのみで阻害された。WPLPR は EP₄ 受容体に親和性を示さないことから、WPLPR の摂食抑制作用は PGE₂ 放出促進および EP₄ 受容体の活性化を介していることが判明した。さらに、WPLPR が抗不安作用を示すことを見だし、摂食抑制作用と同様に PGE₂-EP₄ 受容体を介していることを明らかにした⁽²⁰⁾。

一方、補体 C5a は C3a とは逆に摂食促進作用を示す⁽²¹⁾。C5a の摂食促進作用は PGD₂ の 2 種類の受容体サブタイプのうち DP₁ 受容体アンタゴニストにより阻害されることから、PGD₂ 合成促進および DP₁ 受容体の活性化を介することが明らかとなった⁽²²⁾。加えて、C5a は脳室内投与により PGD₂-DP₁ 受容体系を介して抗不安作用を示すことがわかった。また、lactomedin 1 (FKDCHLAR) は母乳の主要なタンパク質であるラクトフェリンのトリプシン消化物から回腸収縮活性を指標に単離された免疫促進作用を示す補体 C5a アゴニストであるが⁽²³⁾、本ペプチドは、PGD₂-DP₁ 系の活性化を介して抗不安作用を示すことを見だしている。補体 C3a と C5a はそれぞれ摂食抑制作用と摂食促進作用を示し、摂食調節に関しては反対の作用を示すのに対し、情動調節に関してはいずれも抗不安作用という同じ方向の作用を示す。補体 C3a の摂食抑制作用および抗不安作用はともに PGE₂-EP₄ 受容体系を介する一方、C5a の摂食促進作用および抗不安作用は PGD₂-DP₁ 受容体系を介することから、両補体成分の中枢作用における差異は、仲介する PG 分子種の違いにより説明できると思われる。

なお、補体受容体アゴニストペプチド以外で PGD₂-DP₁ 系を活性化する例として、緑葉ルビスコ由来の多機能性ペプチド rubimetide (MRW) が挙げられる。本ペプチドは動脈弛緩作用、血圧降下作用、抗不安作用を示すが、いずれも PGD₂-DP₁ 受容体の活性化を介した作用である^(24, 25)。食品由来あるいは内因性の生理活性ペプチドによる神経調節作用にどの程度 PG 調節系が関与しているか、今後の検討課題である。次に、多彩な中枢作用を示す PG 調節系についてまとめた。

表 2 ■ プロスタグランジン (PG)D₂ と PGE₂ の中枢作用

作用	PGD ₂	PGE ₂
睡眠	↑ (DP ₁)	↓ (EP ₄)
体温	↓	↑ (EP ₃)
摂食	↑ (DP ₁)	↓ (EP ₄)
不安	↓ (DP ₁)	↓ (EP ₁ /EP ₄)

括弧内は仲介する受容体

3. プロスタグランジンの新しい中枢作用

PGD₂ は中枢神経系において最も多く存在する PG であり、睡眠誘発作用や体温低下作用が報告されている。一方、その構造異性体 PGE₂ は覚醒作用や体温上昇作用など、反対の中枢作用を示し、さらに摂食抑制作用を有することが報告されていたが (表 2)、PGD₂ に関してはどのような摂食調節作用を示すのかは不明であった⁽²⁶⁾。筆者らは、PGD₂ の脳室内投与により摂食促進作用を示すことを明らかにした⁽²⁷⁾。さらに、DP₁ 受容体アゴニストが摂食促進作用を示すのに対し、DP₂ アゴニストは活性を示さないことがわかった。さらに、PGD₂ の摂食促進作用は DP₁ 受容体アンタゴニストおよびアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド (ODN) により阻害された。なお、DP₁ アンタゴニストおよびアンチセンス ODN 投与により摂食量が低下することがわかった。特に、DP₁ アンチセンス ODN 投与により、劇的に摂食量、体重、脂肪重量が低下し、PGD₂-DP₁ 受容体がエネルギーホメオスタシス維持に重要であることが判明した。さらに、DP₁ の下流で NPY-Y₁ 受容体を活性化することを見いだすとともに、PGD 合成酵素、DP₁ 受容体および NPY が摂食調節に重要な視床下部領域に存在することを免疫組織学的に明らかにした。睡眠不足により PGD₂ レベルが増加するという動物実験結果と、睡眠不足により肥満発症率が上昇するという疫学調査結果を考え合わせると、PGD₂ は睡眠とエネルギー代謝をつなぐ重要な生理活性脂質である可能性が考えられる。一方、PGE₂ は脳室内投与により摂食抑制作用を示すが、EP₁~EP₄ 受容体特異的アゴニストの中で EP₄ アゴニストのみが摂食抑制作用を示すと同時に、PGE₂ ならびに EP₄ アゴニストの摂食抑制作用が EP₄ アンタゴニストで阻害されることがわかった⁽²⁸⁾。

情動調節に関しては、PGD₂ と PGE₂ はともに抗不安作用を示すことを見だしている。PGD₂ の抗不安作用は DP₁ アンタゴニストにより阻害されることから、DP₁ 受容体が抗不安作用を仲介していることが判明した⁽²⁹⁾。PGD₂ の抗不安作用はアデノシン A_{2A} および GABA_A 受容体アンタゴニストにより阻害されることから、抗不安

作用も睡眠誘発作用と同様の神経伝達経路を介しているものと考えられる。一方、PGE₂に関しては、EP₁~EP₄アゴニストのうちEP₁およびEP₄アゴニストを脳室内投与した際に抗不安作用が認められることから、最近報告されたEP₁⁽³⁰⁾に加えEP₄受容体も情動調節に関与していることが明らかとなった。

ジペプチドの強力な抗不安作用と新しい作用機構

最近、L-アミノ酸リガーゼを用いて水系でL-アミノ酸から直接ジペプチドを合成する画期的な酵素合成法が開発され、ジペプチドの新しい用途開発が期待されている⁽³¹⁾。ジペプチドの生理作用として血圧降下作用や鎮痛作用が知られているが、情動調節作用に関する報告は少ない。筆者らは、マウスを用いた高架式十字迷路試験においてジペプチドYLが医薬品並みの強力な抗不安作用を示すことを見いだした⁽³²⁾。すなわち、YLの抗不安作用は一般的抗不安薬のジアゼパムよりも、むしろ強い傾向を示し、YLの最小有効用量は腹腔内投与で0.1 mg/kg、経口投与で0.3 mg/kgであった(図1-C, D)。また、構成アミノ酸であるチロシンとロイシンの混合物には活性が認められず、またレトロ配列ペプチドLYの活性は1/300であることから、YL配列が抗不安作用に重要であることが判明した。なお、YLのN末端側にアミノ酸を付加した場合には著しく活性が低下するが、C末端側への付加は許容されるようである。したがって、YLの抗不安作用にはN末端構造が重要と考えられる。本配列は、乳および大豆タンパク質など食品タンパク質の一次構造中に存在するとともに、内因性の生理活性ペプチドにも存在する。現在、YL配列を含む低分子ペプチドやタンパク質に抗不安作用が認められるか否かを検討中である。

さらに、関与するメディエーターについて抗不安作用を仲介することが知られているセロトニン5-HT_{1A}受容体、ドーパミンD₁受容体ならびにGABA_A受容体に対するアンタゴニストを用いて検討した。YLの抗不安作用は、5-HT_{1A}受容体アンタゴニストのWAY100135、D₁受容体アンタゴニストのSCH23390、GABA_A受容体アンタゴニストのbicucullinにより完全に阻害されたが、いずれの受容体にも親和性を示さなかった。また、これらの受容体に対するアゴニストおよびアンタゴニストを用いた薬理学的検討により、5-HT_{1A}受容体→D₁受容体→GABA_A受容体、の順番に活性化されることがわかった。したがって、YLの抗不安作用は、セロトニン放出促進→5-HT_{1A}受容体の活性化→ドーパミン放出促進→D₁

受容体の活性化→GABA放出促進→GABA_A受容体の活性化、を介していると推察される(図3-C)。なお、5-HT_{1A}アゴニストやGABA_Aアゴニスト(ジアゼパムはGABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合サイトに結合し、GABA_A受容体を活性化する)が抗不安薬として利用されているが、これらの抗不安薬とは異なる作用機構であることが判明した。なお、本YLの抗不安作用はオピオイドアンタゴニストのnaloxoneやnaltrindoleによって阻害されなかった。また、シクロオキシゲナーゼ阻害薬のindomethacinによっても阻害されないことから、PG放出促進を介していないことが明らかとなった。したがって、従来の食品タンパク質由来ペプチドの抗不安機構とは異なるまったく新しい神経経路を介していることが判明した。

*

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、摂食調節作用、および学習促進作用など、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。なぜ、このようなペプチドが存在するのか、その生理的意義は今後の検討課題である。将来的に、ライフステージに対応した多彩な神経調節作用を併せもつ機能性食品や医薬品の素材開発に結びつけば幸いである。

文献

- 1) 大日向耕作, 吉川正明: “機能性タンパク質・ペプチドと生体利用”, 建帛社, 2010, p. 51.
- 2) 大日向耕作, 吉川正明: “機能性ペプチドの最新応用技術—食品・化粧品・ペットフードへの展開”, シーエムシー出版, 2009, p. 123.
- 3) V. Brantl, H. Teschemacher, A. Henschen & F. Lottspeich: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **360**, 1211 (1979).
- 4) M. Yoshikawa, H. Fujita, N. Matoba, Y. Takenaka, T. Yamamoto, R. Yamauchi, H. Tsuruki & K. Takahata: *Biofactors*, **12**, 143 (2000).
- 5) H. Fujita, K. Yokoyama, R. Yasumoto & M. Yoshikawa: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.*, **22**, S304 (1995).
- 6) K. Ohinata, S. Agui & M. Yoshikawa: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71**, 2618 (2007).
- 7) 畠山英子, 山口政人, 村本光二, 伊藤 豪, 本橋 豊, 樋口重和: 大豆たん白質研究, **6**, 147 (2003).
- 8) K. Kaneko, M. Iwasaki, M. Yoshikawa & K. Ohinata: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **299**, G799 (2010).
- 9) S. Yang, J. Yunden, S. Sonoda, N. Doyama, A. W. Lipkowski, Y. Kawamura & M. Yoshikawa: *FEBS Lett.*, **509**, 213 (2001).
- 10) H. Hirata, S. Sonoda, S. Agui, M. Yoshida, K. Ohinata & M. Yoshikawa: *Peptides*, **28**, 1998 (2007).
- 11) S. Yang, Y. Kawamura & M. Yoshikawa: *Peptides*, **24**,

- 325 (2003).
- 12) K. Kaneko, C. Miyamoto, M. Yoshikawa & K. Ohinata :
"Peptide Science 2009", The Japanese Peptide Society,
in press.
- 13) R. Yamauchi, H. Usui, J. Yunden, Y. Takenaka, F. Tani
& M. Yoshikawa : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 940
(2003).
- 14) R. Yamauchi, K. Ohinata & M. Yoshikawa : *Peptides*, **24**,
1955 (2003).
- 15) K. Ohinata, S. Sonoda, N. Inoue, R. Yamauchi, K. Wada
& M. Yoshikawa : *Peptides*, **28**, 1470 (2007).
- 16) I. C. Hou, M. Yoshikawa & K. Ohinata : *Peptides*, **30**,
2228 (2009).
- 17) 大日向耕作, ユンデン ジンスマ, 吉川正明 : 化学と生物,
41, 7 (2003).
- 18) K. Ohinata, A. Inui, A. Asakawa, K. Wada, E. Wada &
M. Yoshikawa : *Peptides*, **23**, 127 (2002).
- 19) K. Ohinata, K. Suetsugu, Y. Fujiwara & M. Yoshikawa :
Peptides, **28**, 602 (2007).
- 20) C. Suzuki, M. Yoshikawa & K. Ohinata : "Peptide Sci-
ence 2009", The Japanese Peptide Society, in press.
- 21) K. Ohinata & M. Yoshikawa : *Adv. Exp. Med. Biol.*, **632**,
35 (2008).
- 22) K. Ohinata, K. Takagi, K. Biyajima, K. Kaneko, C. Miya-
moto, A. Asakawa, N. Eguchi, Y. Urade, A. Inui & M.
Yoshikawa : *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **90**, 81
(2009).
- 23) T. Mori, S. Moriguchi, T. Minami, Y. Takenaka & M.
Yoshikawa : "Peptide Science 2002", ed. by T. Yamada,
The Japanese Peptide Society, 2003, p. 183.
- 24) H. Zhao, H. Usui, K. Ohinata & M. Yoshikawa : *Peptides*,
29, 345 (2008).
- 25) H. Zhao, K. Ohinata & M. Yoshikawa : *Peptides*, **29**, 629
(2008).
- 26) K. Ohinata & M. Yoshikawa : *Nutrition*, **24**, 798 (2008).
- 27) K. Ohinata *et al.* : *FEBS Lett.*, **582**, 679 (2008).
- 28) K. Ohinata, K. Suetsugu, Y. Fujiwara & M. Yoshikawa :
Prostaglandins Other Lipid Mediat., **81**, 31 (2006).
- 29) H. Zhao, K. Ohinata & M. Yoshikawa : *Prostaglandins
Other Lipid Mediat.*, **88**, 68 (2009).
- 30) Y. Matsuoka, T. Furuyashiki, K. Yamada, T. Nagai, H.
Bito, Y. Tanaka, S. Kitaoka, F. Ushikubi, T. Nabeshima
& S. Narumiya : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 16066
(2005).
- 31) M. Yagasaki & S. Hashimoto : *Appl. Microbiol. Biotech-
nol.*, **81**, 13 (2008).
- 32) N. Kanegawa, C. Suzuki & K. Ohinata : *FEBS Lett.*, **584**,
599 (2010).