魚を食べると血圧が下がる？ —魚由来の ACE 阻害ペプチドについて—

針 生 仁

株式会社シマヤ 研究開発室

Does fish protein have an antihypertensive effect?
—ACE-inhibitory peptides derived from fish protein—

HITOSHI HARIU

R & D Dept., Shimaya co., LTD, Shinnanyo-shi, Yamaguchi 746-0043, Japan

【魚は健康的なイメージがあるが?】

世界一の長寿国となった日本人の伝統食である和食が健康に良いと見直されている。近年、和食の代表的素材である魚の油脂成分に多く含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) の生理機能が究明され、医薬品や健康食品素材として実用化が進展している。

健康なタンパク質源のイメージを持つ魚の健康効果の一端が明らかにされたが、そのタンパク質部分についてはどうであろうか。

食品の有する生理機能“食効”が科学的に実証され、厚生労働省許可の下に、パッケージに一定の範囲で効能表示ができる特定保健用食品が販売されている。

その中に「血圧が高めの方の食品」があり、生理機能を有する素材として杜仲葉配糖体、酵素分解カゼイン、発酵酸乳、かつお節酵素分解物、およびイワシ酵素分解物が使用されている。

杜仲葉を除く四つの素材は含まれるペプチドがアンジオテンシン変換酵素 (ACE) を阻害することにより血圧降下作用を示す。

ACE は、不活性なアンジオテンシン I を強力な昇圧物質であるアンジオテンシン II に変えるとともに、動脈弛緩、血圧降下作用を示すブラジキニンを不活性化する。そのため ACE 阻害剤は、強力な降圧効果を示す。昨今、高血圧の臨床において、カプトプリル等の ACE 阻害薬やロサルタン等のアンジオテンシン II アンタゴニストが主要薬として使用されている。

かつお節やイワシの魚タンパクに由来するペプチドが、「血圧が高めの方の食品」として実用化されているのは、魚の新たな健康機能の発見であり、その実像を少し掘り下げてみたい。

【魚たん白に由来する二種類の ACE 阻害ペプチド混合物】

長谷川らは、かつお節の熱水抽出残渣にタンパク分解酵素サーモリシンを作用して得られる分解物であるペプチド混合物 (以下、T ペプチドと略記) に ACE 阻害能の指標である IC₅₀ 値が 29 μ g タンパク/mL という強い活性を認め、更に分解物に含まれる多くの ACE 阻害ペプチドを単離同定している。¹⁾

その主要な ACE 阻害ペプチドのひとつである LKPNM (以下、アミノ酸は一文字表記) は、経口摂取後生体内で ACE 自身によって LKP に変換され活性が約 8 倍に増加されるユニークなペプチドである。²⁾

T ペプチドは自然発生高血圧ラット (SHR) に対する経口投与試験や高血圧者を被験者とする臨床試験により、その有意な血圧降下能が確認されている。³⁾

血圧の高い人は、T ペプチドを 1 日 3 g ずつ 4 週間摂取すると収縮期血圧で 12~13 mmHg、拡張期血圧で 6~7 mmHg 低下することが約 60% の有効率で期待できる。

一方、松井らはイワシのすり身をアルカリプロテアーゼで処理して得られる分解物に、IC₅₀ 値 0.26 mg タンパク/mL そしてその 10% エタノール溶出画分 (以下、A ペプチドと略記) に IC₅₀ 値 0.015 mg/mL の ACE 阻害活性を認め、含まれる幾つかの ACE 阻害ペプチドを明らかにしている。⁴⁾

A ペプチドを用いた SHR に対する経口投与試験や境界域高血圧者を被験者とする臨床試験により有意な降圧効果が確認されている。血圧の高い人は、A ペプチドを 1 日に 4 g 4 週間摂取することにより、収縮期血圧で 9~10 mmHg、拡張期血圧で 5~6 mmHg の低下が期待できる。⁵⁾

* Tel : 81-834-63-6712. Fax : 81-834-63-6619. Email : hariu@shimaya.co.jp

表1 ACE 阻害作用を有する主要ペプチド

起 源	ペプチド名	IC ₅₀ (μM)
かつお節	IVGRPRHQG	6.2
	IWHHT	5.1
	ALPHA	10
	LKPNM	2.4
	IY	3.7
	FQP	12
	LKP	0.32
イワシ	VY	26.0
	MF	44.7
	KW	1.63
酸 乳	IPP	5.0
	VPP	9.0

「血圧が高めの方の食品」としては、乳カゼインを発酵させた酸乳も普及しており、これらの食品から単離同定された主要な ACE 阻害ペプチドを表 1 に示す。⁶⁾

これらの食品由来の ACE 阻害ペプチドは心拍数に影響を与えず、血圧を正常血圧値以下には低下させない安全性の高いものである。T ペプチドは粉末スープ、A ペプチドや酸乳は飲料などとして市販されている。

【魚タンパクのアミノ酸組成は健康的？】

食品タンパク質を食品加工で通常使用されるタンパク分解酵素で処理して得られるペプチド混合物の継続摂取により、血圧が高い人の血圧が正常値へ低下するという事実は、画期的なことといえる。特に境界域高血圧者が、薬ではなく食品の摂取により正常血圧者へ回復することの意味は大きい。

ところで、かつお節やイワシをそのまま食べても効果は期待できないのだろうか。

かつお節の消化管プロテアーゼ分解物を SHR へ経口投与しても有意な血圧降下は認められない。¹⁾ また、イワシのすり身の消化管酵素分解物の ACE 阻害活性は、アルカリプロテアーゼ分解物の 1/3 以下であった。⁵⁾ これらの事実はかつお節やイワシをそのまま食べても血圧降下は期待し得ないことを示す。

食品タンパク由来の ACE 阻害ペプチドについては、多岐にわたるタンパク源から 200 種以上のペプチドが単離同定されている。⁷⁾ 現在、実用レベルにあるのは、乳カゼイン、かつお節およびイワシ由来の ACE 阻害ペプチドである。

主要な ACE 阻害活性ペプチドの全活性に対する寄与率はどの位であろうか？

イワシ由来の ACE 阻害活性ペプチド混合物中、活性へ最大寄与するペプチドである VY の重量比は 0.08 %、その活性寄与率は 5 % と報告されている。^{5,8)} 残りの 95 % の活性は、その他の様々なペプチドが寄与して

表2 各種かつおだしのタンパク含有量と ACE 阻害活性

	タンパク質※ (mg/g)	IC ₅₀ (mg/mL)
かつおだし A	194.51	1.00
かつおだし B	122.23	0.69
かつおだし C	124.36	0.78
かつおだし D	127.39	0.56
かつおだし E	156.13	0.50
かつおだし F	241.36	0.66
かつおだし G	157.04	0.85
かつおだし H	168.06	0.62

※：タンパク含有量は Lowry らの方法に準じ牛血清 γ グロブリンを標品として使用した。

いることになる。該ペプチド混合物は、アミノ酸およびその二量体、三量体を主成分としていることから、平均分子量が VY に近似していると想定すると、計算上その他ペプチドの平均比活性は、VY の約 1/63 となる。

又、かつお節由来の LKPNM の ACE 阻害活性は、*in vitro* でモルあたり ACE 阻害薬であるカプトプリルの約 1/100 であるのに対し、SHR へ経口投与すると血圧降下作用は約 2/3 になるという。²⁾ これらのことは、*in vitro* の結果が必ずしも *in vivo* を反映しないことを示すとともに *in vivo* での血圧降下能の多くは、*in vitro* で必ずしも強い ACE 阻害活性を示さないペプチド群が担っている可能性を示唆するとも考えられる。

食品由来の生理活性ペプチドは、合目的ではなくある確率で偶然に存在すると考えられているが、実用レベルの血圧降下をもたらした魚タンパクのアミノ酸組成は健康の視点で興味深い。

【味噌とかつおだしは相性がいいが？】

和食の問題点として、食塩摂取の増加による血圧上昇が指摘される。食塩摂取と血圧上昇を短絡的に結びつけるのは問題であるが、味噌の持つ多くの健康効果を生かす為にもこの懸念を軽減する工夫が求められる。味噌汁は多くの場合味噌とかつおだしそして各種具材で調味される。かつおだしは、味覚面で味噌と相性が良い。

かつおだしは通常かつお節から熱水やアルコール等で抽出されるが、固液分離後の不溶性成分をプロテアーゼで可溶化させ再利用を図る場合がある。

我々は、このプロテアーゼの種類や反応条件等を種々検討し風味の優れたかつおだしを調整し ACE 阻害活性を測定した (表 2)。

次にかつおだし E について SHR に対し経口単回投与試験を行った。

表 3 に示した計画にしたがいかつおだし E380 mg タンパク/kg を投与した。その結果、収縮期血圧についてかつおだし E 投与群では投与前値に対し 4, 6 時間後に 31.9, 32.9 mmHg の低下が見られ対照群に対し有意な

低下であった ($P<0.01$)。8, 24 時間後では対照群とほぼ同じであった (図, 表 4)。

拡張期血圧は, 対照群は投与後変化がなかったのに対し, かつおだし E 投与群では 8 時間後まで低下する傾向を示した。心拍数には両群とも変化がなかった。

タンパク質量として 380 mg/kg のかつおだし E の SHR に対する単回経口投与において, 心拍数に影響を与えず投与後 4 時間後に最大反応を示す明確な降圧作用が認められた。⁹⁾

【継続される食習慣には意味がある?】

ごはんを主食とする和食の利点として(1)比較的低カロリー(2)脂肪含有量が少ない(3)油脂やタンパク質源となる動物性食品と植物性食品のバランスが良い(4)野菜等に含まれる豊富な食物繊維の存在等が挙げられる。

本稿では和食の代表的素材である魚について取り上げた。魚油に豊富な EPA や DHA の効能は, 広く知られる所となったが, そのタンパク質部分については, 良質なアミノ酸組成を有するものの, 肉類と比べほぼ等価値であろう。

In vitro で ACE 阻害活性を有するペプチドは, 経口摂取後, 消化, 吸収, 更には生体内代謝を受け *in vivo*

での血圧降下作用を示す。*In vivo* での活性の発現には, アミノ酸配列が重要な役割を果たす。

多数発見されている ACE 阻害ペプチドの中で, 実用化レベルにあるペプチドは魚由来のものが多い。

機能性食品の概念の登場以来, 様々な“食効”が見出され人間に対しても実用レベルで有効であることが科学的に検証されたものもある。

反面, より切れ味の良い機能を求める為に食味が犠牲になる傾向がある。

筆者は, 食味に優れた上に弱くてもよいから生理機能を有する食材に関心を持っている。継続摂取により弱い機能でも累積されて予防効果につながるのではないだろうか。

かつお節やイワシ由来のタンパク質は消化酵素による分解では効果的に血圧降下や ACE 阻害をもたらさない。しかし, そのアミノ酸配列は, 微弱ながらも生体内代謝で血圧降下の機能を発揮する可能性を示唆している

図 かつおだし E の単回経口投与における SHR の収縮期血圧に及ぼす影響

表 3 SHR の群構成及び試験計画

群	かつおだし E	コントロール
SHR 匹数	8	8
年齢 (週)	10.0	10.0
収縮期血圧 (mmHg)	216.4±8.1	218.8±7.6
拡張期血圧 (mmHg)	144.3±12.4	138.3±7.6
心拍数 (拍/分)	408.1±31.9	379.9±23.3
投与たん白量 (mg/kg)	380.0	0
投与液量※ (mL/kg)	4.0	4.0

※かつおだしは, 50%溶液とした。

平均値±標準偏差

表 4 かつおだし E の SHR に対する降圧作用—収縮期血圧—

《収縮期血圧, 実測値》

群	収縮期血圧 (mmHg)					
	投与前	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間
コントロール	218.8±7.6	203.8±10.3	206.9±15.2	200.0±7.9	190.8±8.2	207.1±10.2
かつおだし E	216.4±8.1	196.8±8.2	184.5±11.6*	183.4±12.0*	184.3±17.9	214.0±13.0

《収縮期血圧, 変化率》

群	収縮期血圧変化率 (%)					
	投与前	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間
コントロール	100±0.0	93.1±7.1	94.6±7.0	91.5±3.5	87.4±5.2	94.8±5.5
かつおだし E	100±0.0	91.0±4.5	85.4±6.6**	85.0±7.6**	85.2±8.0	99.0±7.5

それぞれの値は, 8 例の平均値±標準偏差を示す。

* $P<0.01$, ** $P<0.05$, コントロールに比較して F-t 検定で有意差有り。

といえる。魚の持つ経験的な健康イメージの一端は、そのアミノ酸配列にもあるのではないかと筆者の考えはうがち過ぎであろうか。

文 献

- 1) 長谷川昌康. かつお節由来の血圧降下ペプチド. 食品と開発 1992; **27**(12): 43-45.
- 2) Fujita H, Yoshikawa M. LKPNM: a prodrug-type ACE-inhibitory peptide derived from fish protein. *Immunopharmacology* 1999; **44**: 123-127.
- 3) 藤田裕之, 安本良一, 長谷川昌康, 大嶋一徳. かつお節オリゴペプチドによるヒトボランティアに対する血圧降下作用 (I). 薬理と治療 1997; **25**: 2155-2159.
- 4) Matsui T, Matsufuji H, Seki E, Osajima K, Nakashima M, Osajima Y. Inhibition of Angiotensin I-converting Enzyme by *Bacillus licheniformis*. *Biosci. Biotech. Biochem.* 1993; **57**: 922-925.
- 5) 松井利郎, 川崎晃一. 食品タンパク質由来機能性ペプチドによる血圧降下作用. 日本栄養・食糧学会誌 2000; **53**: 77-85.
- 6) Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T. Anti-hypertensive Effect of Sour Milk and Peptides Isolated from It that are inhibitors of Angiotensin I-converting Enzyme. *J. Dairy. Sci.* 1995; **78**: 1253-1257.
- 7) Dziuba J, Minkiewicz P, Nalecz D, Iwaniak A. Database of biologically active peptide sequences. *Nahrung* 1999; **43**: 190-195.
- 8) 関 英二, 浅田耕造, 箴島克裕, 松井利郎, 箴島 豊, 川崎晃一. イワシタンパク質由来ペプチドの軽症高血圧者ならび正常高値血圧者に対する降圧効果. 健康・栄養食品研究 2000; **3**(4): 73-85.
- 9) 針生 仁. 食品由来の生理活性ペプチド. 科学と工業 2002; **76**(1): 38-44.