

2.7.6 研究分野：食品生理機能学

構成員：	准教授	大日向耕作
	助教	山田 優子
	大学院修士課程	4名
	専攻4回生	3名
	研究員	2名

A. 研究活動（2009.4～2010.3）

A-1. 研究概要

a) 緑葉 Rubisco 由来の d オピオイドアゴニストペプチド rubiscolin による摂食促進作用

抗肥満の観点から摂食抑制物質の開発が期待される一方、高齢者の食欲不振や若い女性の神経性摂食障害が社会問題となり、食欲促進物質の開発も期待されている。種々の生理活性ペプチドの摂食調節作用を検討したところ、緑葉の主要タンパク質 Rubisco に由来し、記憶増強作用と抗不安作用を有するオピオイドペプチド rubiscolin-6 (Tyr-Pro-Leu-Asp-Leu-Phe) が、0.3 mg/kg という低用量の経口投与により摂食促進作用を示すことを見出した。rubiscolin-6 の摂食促進作用は d オピオイドアンタゴニストの naltrindole によって阻害されたことから、本ペプチドの摂食促進作用は d オピオイド受容体を介しているものと考えられる。さらに、rubiscolin-6 の摂食促進作用は DP1 受容体アンタゴニストの BW A868C と NPY Y1 受容体アンタゴニストの BIB03304 により阻害されたことから、PGD2-NPY 系を介していることが判明した。rubiscolin-6 は経口投与で摂食促進作用を示す食品タンパク質由来の低分子ペプチドとしては初めての例である。

b) 大豆 b-conglycinin 由来の m オピオイドアゴニストペプチド soymorphin の消化管運動抑制作用と摂食抑制作用

大豆の貯蔵タンパク質 b-conglycinin に由来する m オピオイドペプチドの soymorphin-7 (Tyr-Pro-Phe-Val-Val-Asn-Ala) が抗不安作用に加え、摂食抑制作用を示すことを新たに見出した。soymorphin-7 の経口投与により摂食抑制作用に必要な用量よりも低い投与量で、消化管運動抑制作用を示した。なお、本ペプチドは腹腔内投与では摂食抑制作用を示さない。soymorphin-7 の摂食抑制および消化管運動抑制作用は m1 受容体アンタゴニストの経口投与により阻害される一方、腹腔内投与で

は阻害されないことが判明した。したがって、soymorphin-7 の摂食抑制作用は、消化管の m1 受容体の活性化による消化管運動の抑制を介していると考えられる。さらに、本ペプチドの消化管運動抑制作用はセロトニン 5-HT1A、ドーパミン D2、GABAB 受容体アンタゴニストにより阻害されたが、これらの受容体には親和性を示さなかったことから、セロトニン、ドーパミンおよび GABA の放出を介しているものと考えられる。

c) 牛乳 b-lactoglobulin 由来 b-lactotensin の抗不安作用およびその作用機構

b-lactotensin (His-Ile-Arg-Leu, b-LT) は牛乳 b-lactoglobulin 由来の回腸収縮ペプチドで、脳腸ペプチドホルモンとして知られる neurotensin (NT) とホモロジーを有し、2 種類の NT 受容体サブタイプのうち、NT2 受容体を選択的に親和性を示す。b-LT は学習促進作用、コレステロール低下作用、胆汁酸分泌促進作用、摂食抑制作用を示す多機能性ペプチドである。さらに今年度 b-LT の抗不安作用を新たに見出した。b-LT の抗不安作用は、NT2 受容体アンタゴニストで阻害され、加えて NT2 ノックアウトマウスでは b-LT の抗不安作用が認められなかったことから、b-LT の抗不安作用は NT2 受容体を介していることがわかった。さらに b-LT の抗不安作用はドーパミン D1 受容体アンタゴニストにより阻害されたことから、NT2 受容体の下流で D1 受容体の活性化を介していることがわかった。

d) rapakinin の抗鎮痛作用

rapakinin (Arg-Ile-Tyr) は、当研究室で見出したナタネタンパク質由来の摂食抑制および動脈弛緩ペプチドであり、マウスへの脳室内投与によりモルヒネの鎮痛作用を抑制する作用、すなわち抗鎮痛作用を有することをこれまでに見出している。rapakinin の抗鎮痛作用はコレシストキニン (CCK) の CCK2 受容体アンタゴニストである LY225910 で阻害された。Rapakinin は CCK 受容体に親和性を持たないことから、CCK の放出および CCK2 受容体を介することが示唆されている。rapakinin の動脈弛緩作用には CCK および CCK1 受容体およびその下流でプロスタグランジン (PG) I2 および IP 受容体が関与することをこれまでに見出している。一般的に、PGI2 は痛み の伝達に関与することが知られていることから、抗鎮痛作用にも PGI2 が関与しているかどうかを検討した。その結果、rapakinin による抗鎮痛作用は PGI2 の IP 受容体のアンタゴニストである CAY10441 により阻害された。このことから、rapakinin の抗鎮痛作用には、PGI2-IP 受容体系が関与していることが明らかになった。CCK-CCK2 受容体系および PGI2-IP 受容体系のどちらが上流にあるのかを検討したところ、PGI2 アナログである iloprost の抗鎮痛作用が CCK2 受容体アンタゴニストにより阻害される一方、CCK-8 の抗鎮痛作用は IP 受容体アンタゴニストでは阻害されなかったことから、PGI2 系の下流で CCK 系が関与することが示唆された。

e) アンジオテンシン II の動脈収縮機構

我々は、アンジオテンシン II (Ang II) が SHR の腸間膜動脈において一過性の動脈収縮作用の後に動脈弛緩作用を示すことを見出した。Ang II の受容体 (AT1 および AT2) のうち、収縮作用は AT1 受容体を、弛緩作用は AT2 受容体を介していることが分かっている。Ang II による動脈収縮作用は、プロスタグランジン E2 の EP3 受容体アンタゴニストである ONO-AE3-240 により阻害されたことから、AT1 受容体の下流で PGE2 および EP3 受容体を介していることがわかった。AT1 受容体と EP3 受容体カップルしているという動脈収縮機構は、アンジオテンシン II の動脈収縮機構として初めて見出した経路である。アンジオテンシン II の動脈弛緩作用は AT2 受容体の下流で PGI2 および IP 受容体を介している。収縮作用と弛緩作用が異なるプロスタグランジン種および受容体によって仲介されることは、収縮作用と弛緩作用がそれぞれ独立した機構によって制御されていることを意味するものである。

A-2. 研究業績 (国内・国外含む)

a) 成果刊行

著書

- ・ Suzuki C, Yoshikawa M, Ohinata K. [Trp5]-oryzatensin(5-9), an Agonist Peptide for complement C3a Receptor, Exhibits Anxiolytic-Like Effect Mediated by Prostaglandin E2. Peptide Science 2009: The Japanese Peptide Society (2010) p269-272
- ・ Kaneko K, Miyamoto C, Yang S, Yoshikawa M, Ohinata K. Rubiscolin-6, a d Opioid Agonist Peptide Derived from Rubisco, Stimulates food Intake after oral Administration via Central Prostaglandin D2 and Neuropeptide Y System. Peptide Science 2009: The Japanese Peptide Society (2010) p277-280.
- ・ Yamada Y, Yamauchi D, Usui H, Ohinata K, Yoshikawa M. Vaso-constricting and Relaxing Activities of Angiotensin II Are Mediated by Prostaglandin E2 and I2. Peptide Science 2009: The Japanese Peptide Society (2010) p285-288.
- ・ 大日向耕作、吉川正明: 神経調節ペプチド、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— (2009) p123-133.

原著論文 (査読付)

- ・ Yamada Y, Ohinata K, Lipkowski AW, Yoshikawa M. Angiotensin AT2 receptor agonists act as anti-opioids via EP3 receptor in mice. Peptides. 2009 Apr;30(4):735-9.
- ・ Ohinata K, Fujiwara Y, Fukumoto S, Iwai M, Horiuchi M, Yoshikawa M. Orally administered novokinin, an angiotensin AT2 receptor agonist, suppresses food intake via prostaglandin E2-dependent mechanism in mice. Peptides. 2009

Jun;30(6):1105-8.

・Hou IC, Yoshikawa M, Ohinata K. b-Lactotensin derived from bovine b-lactoglobulin suppresses food intake via the CRF system followed by the CGRP system in mice. Peptides. 2009 Dec;30(12):2228-32.

・Ohinata K, Takagi K, Biyajima K, Kaneko K, Miyamoto C, Asakawa A, Eguchi N, Urade Y, Inui A, Yoshikawa M. Complement C5a stimulates food intake via a prostaglandin D2- and neuropeptide Y-dependent mechanism in mice. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2009 Dec;90(3-4):81-4.

・Kanegawa N, Suzuki C, Ohinata K. Dipeptide Tyr-Leu (YL) exhibits anxiolytic-like activity after oral administration via activating serotonin 5-HT1A, dopamine D1 and GABAA receptors in mice. FEBS Lett. 2010 Feb 5;584(3):599-604.

総説

・山田優子、大日向耕作、吉川正明：AT2 受容体アゴニストの抗オピオイド効果と PGE2-EP3 受容体、生体の科学、2009;60(5):468-469.

・大日向耕作、吉川正明：プロスタグランジン D2 の新しい中枢作用-摂食促進作用および抗不安作用-、生体の科学、2009;60(5):494-495.

・吉川正明、大日向耕作：免疫促進ペプチドおよびオピオイドペプチド、大豆のすべて(2010)

・駒井三千夫、後藤知子、大日向耕作、白川仁：味覚機能への亜鉛酵素「炭酸脱水酵素」の寄与、Biomed Res Trace Elements, 2010;21(1):38-42.

報告書等

・平成 20 年度 牛乳栄養学学術研究会委託研究報告書（大日向）

・ネスレ栄養科学会議 2008 年度研究助成報告書（大日向）

b) 学会発表

・日本農芸化学会 2009 年度大会（6 件）

・第 46 回ペプチド討論会（3 件）

・第 63 回日本栄養・食糧学会（2 件）

A-3. 国内における学会活動など

競争的資金等獲得状況

①科学研究費補助金

・若手研究(B)：山田 優子：アンジオテンシン系の新機能と食品由来ペプチドによるその制御

②その他の競争的資金

・戦略的創造研究推進事業（CREST タイプ）研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」：大日向耕作（研究分担者）：「脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション」

・牛乳栄養学術研究事業 研究助成：大日向耕作：「牛乳タンパク質の精神的ストレス抑制ペプチドに関する神経生理学的研究」

・糧食研究会 研究助成：大日向耕作：「神経系に作用する乳成分に関する研究」

・財団法人不二たん白質研究振興財団 研究助成：大日向耕作：「精神的ストレス抑制作用を有するダイズタンパク質由来の低分子ペプチドの探索とその応用」

・財団法人旗影会 研究助成：大日向耕作：「卵成分の精神的ストレス緩和作用に関する基礎的研究」

・すかいらくフードサイエンス研究所 学術研究助成：大日向耕作：「高齢者食品の開発を目指した経口投与で有効な食欲促進ペプチドに関する研究」

A-4. 国際交流・海外活動

外国人研究者の受入

・招へい外国人学者 1名（バングラデシュ）

B. 教育活動（2009.4～2010.3）

B-1. 学内活動

a) 開講授業科目（担当教員）

・学部： 食品基礎生化学 I（大日向）、食品生理機能学（大日向）、食品生物学入門及び実習（大日向）、食品・栄養化学実験および実験法（大日向・山田）

・大学院： 食品生理機能学専攻演習（大日向）、食品生理機能学専攻実験（大日向）食品生理機能学特論（大日向）

B-2. 学外における教育活動

公開講座等

- ・大日向耕作：ペプチドの消化・吸収とその機能性、TechDesign、講師（2009年12月22日、おいしさ科学館、東京）
- ・大日向耕作：第25回機能性ペプチド研究会、日本食品機械研究会、講師（2010年1月22日、大阪国際会議場、大阪）
- ・大日向耕作：21年度牛乳栄養士講座、（社）日本酪農乳業教会、講師（2010年2月19日、岡山衛生会館、岡山）