

カゼインホスホペプチドの 新たな生体調節活性：免疫調節作用

大谷 元

おおたに・はじめ (信州大学大学院農学研究科機能性食料開発学専攻)

Immunomodulatory Action as a Novel Physiological Activity of Casein Phosphopeptide Molecules

Hajime Otani

Integrated Department of Sciences of Functional Foods, Graduate School of Agriculture, Shinshu University

1. はじめに

カゼインはミルクに含まれる主要タンパク質であり、分子内にホスホセリン集中域を持つカルシウム感受性カゼインとホスホセリン集中域を持たずに糖鎖を持つカルシウム非感受性カゼインに大別される。しかし、それらのカゼインはともに親水域と疎水域が局在した両親媒性構造を形成したリンタンパク質であること、分子内に多くのプロリン残基が分布すること、等電点を4.6付近に持つことなどにおいてカゼインとしての共通性を持っている。また、哺乳類には長い進化の歴史があるのにもかかわらず、総ての哺乳動物のミルクにはカルシウム感受性カゼインとカルシウム非感受性カゼインが含まれる。このことはそれらの両カゼインに新生仔の発育にとって重要な生理的役割が備わっていることを示唆している。

一般に、カルシウム感受性カゼインを食物として摂取すると、腸管でホスホセリン集中域を持つカゼインホスホペプチドが生成する。生成したカゼインホスホペプチドは消化管で脱リンやそれ以上の分解を殆ど受けることはなく、かつ、腸管から吸収されることもなく、糞便として排出される。

また、腸管に滞在時にカゼインホスホペプチドはカルシウムの吸収を促進する。このことから、カルシウム感受性カゼインの新生動物における生理的役割の一つは、カゼインホスホペプチドの生成によるカルシウムの吸収促進と考えられる。なお、このようなカゼインホスホペプチドの性質に基づき、わが国ではカゼインホスホペプチドはカルシウムの吸収促進を目的とした特定保健用食品素材として認可されている。

筆者のグループは牛乳タンパク質やその消化物を対象に免疫系を調節するペプチドの探索を行う過程で、カゼインホスホペプチドがIgA産生を特異的に促進することを見出した。そこで本小論では、筆者のグループがこれまでに明らかにしているカゼインホスホペプチドの免疫調節作用について紹介する。

表1 牛乳カゼイン消化物から単離された免疫調節ペプチド

カゼインフラグメント	免疫調節作用	報告者
α_{S1} 59-79; β 1-25 (カゼインホスホペプチド)	細胞培養系でリンパ球の増殖促進 細胞培養系で免疫グロブリンの産生促進	Hata <i>et al.</i> (J. Dairy Res., 1998)
α_{S2} 1-32; β 1-28 (カゼインホスホペプチド)	細胞培養系で免疫グロブリンの産生促進	Hata <i>et al.</i> (Milchwissenschaft, 1999)
α_{S2} 1-32; β 1-28 (カゼインホスホペプチド)	脾臓細胞とマイエル板細胞にマイトージェン活性	
α_{S2} 1-32; β 1-28 (カゼインホスホペプチド)	マウスと仔豚への経口投与	Otani <i>et al.</i> (Food Agric. Immunol. 2000 ; Milchwissenschaft, 2000 ; Milchwissenschaft, 2002)
β 1-28由来のSerP-X-SerP 配列を持つペプチド (カゼインホスホペプチド)	腸管と初乳IgA産生促進 マウス脾臓細胞にマイトージェン活性 IgA産生促進	Otani <i>et al.</i> (Biosci. Biotechnol. Biochem., 2001)
β 192-209	リンパ球増殖促進	Coste <i>et al.</i> (Immunol. Lett., 1992)
β 193-202	濃度の違いによりリンパ球の 増殖促進と抑制	Kayser & Meisel (FEBS Lett., 1996)
(β -カゾキニン10)	増殖促進と抑制	
β 60-66	濃度の違いによりリンパ球の 増殖促進と抑制	Kayser & Meisel (FEBS Lett., 1996)
(β -カゾモルフィン7)	増殖促進と抑制	
κ 106-169 (グリコマクロペプチド)	リンパ球増殖抑制 IL-1ra生産促進	Otani <i>et al.</i> (J. Dairy Res., 1995) Otani & Monnai (Biosci. Biotechnol. Biochem., 1995)
κ 38-39	IL-2レセプター発現抑制 リンパ球増殖促進	Otani <i>et al.</i> (Biosci. Biotechnol. Biochem., 1996) Kayser & Meisel (FEBS Lett., 1996)
κ 17-21 (κ -カゼシジン)	リンパ球増殖抑制	Matin & Otani (J. Dairy Res., 2002)

2. カゼインの消化により生じるペプチドの免疫調節作用

脊椎動物には、自己の生存において不利な病原体や悪性腫瘍などの抗原を排除して生命を維持しようとする記憶機能が備わっており、その機能を獲得免疫と呼んでいる。獲得免疫は、脾臓やリンパ節などに蓄えられているB細胞やT細胞などのリンパ球とマクロファージなどの食細胞の協同作用により成り立っている。獲得免疫系において、抗原と特異的に反応するのはB細胞の産生する抗体と呼ばれる免疫グロブリンやT細胞の1種であるキラーT細胞であり、それらの産生はリンパ球や食細胞などの生産する種々のサイトカインにより厳密に制御されている。

ミルクホエイにはIgGやIgAのような抗体を始めとしてリゾチームやラクトフェリンなどの種々の抗菌性タンパク質が多量に含まれ、生体防御機能の未熟な新生動物の感染防御に寄与していることは古くから知られていた。一方、カゼインは消化性や必須アミノ酸バランスに優れていることから、元来、アミノ酸の供給源としての役割が中心であると考えられていた。しかし、1979年、Brantl *et al.*¹⁾が牛乳カゼインの消化物にオピオイドアゴニスト活性を報告したのに端を発して、カゼイン消化物から様々な生物活性を持つペプチドが分離・同定され、最近では、カゼインは潜在的な生体調節成分の貯蔵庫とさえ言われるようになった。カゼインに見出されている潜在的な生体調節作用は免疫調節作用についても例外ではなく、種々の免疫調節ペプチドが牛乳カゼインの消化物から単離されている(表1)²⁾。

表1に示したカゼイン由来の免疫調節ペプチドの中でも、カゼインホスホペプチドは動物への経口投与において粘膜IgA応答を特異的に促進する。加えて、カゼインホスホペプチドはカルシウムの吸収促進を目的とした特定保健用食品素材として既に認可されていることから、安全性や供給面での問題は殆どない。これらのことから、カゼインホスホペプチドはこれまでにカゼインの消化物から単離された免疫調節ペプチドの中では最も産業的利用が期待できるペプチドと思われる。

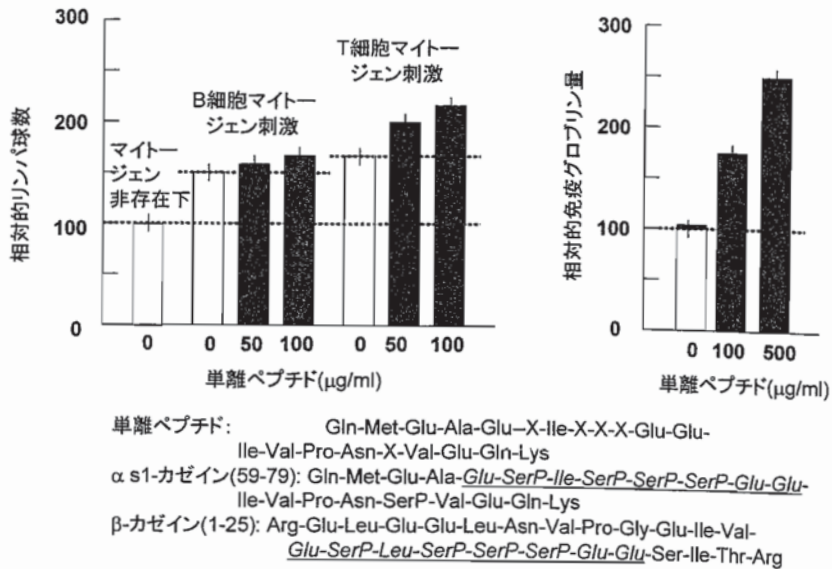


図1 単離ペプチドのリンパ球増殖促進作用と抗体産生促進作用,並びに単離ペプチド, α s1-カゼイン(59-79)および β -カゼイン(1-25)のアミノ酸配列

3. カゼインホスホペプチドの細胞培養系での免疫調節作用

筆者らは牛乳 α s1-カゼインのトリプシン消化物をハイドロキシアパタイトクロマトグラフィーと逆相高速液体クロマトグラフィーに供することにより, マウス脾臓細胞やウサギパイエル板細胞にマイトージェン活性を示すとともに, B細胞マイトージェンやT細胞マイトージェンで誘導されるマウス脾臓細胞やウサギパイエル板細胞の増殖促進活性や, それらの細胞による免疫グロブリンの産生促進活性を持つペプチドを単離した。そこで, そのペプチドのアミノ酸組成や配列を調べたところ, 牛乳 α s1-カゼインの59-79域のペプチドと同定された(図1)³⁾。59-79域はホスホセリン集中域を含み, 所謂, カゼインホスホペプチドの一つである。一般に, リンパ球へのカルシウムの流入はリンパ球の増殖のための最初のシグナルとして重要であり, カルシウムイオンフォアA23187はカルシウムの細胞への取り込みを促進することによりリンパ球に細胞分裂を誘導することが知られている⁴⁾。また, カゼインホスホペプチドはホスホセリン集中域を介して腸管でカルシウムの吸収を促進する⁵⁾。これらのことは, α s1-カゼイン(59-79)がマウス脾臓細胞やウサギパイエル板細胞にマイトージェン活性を示すのはホスホセリン集中域に起因することを示唆している。そこで筆者らは, α s1-カゼイン(59-79)のホスホセリン集中域(63-70域)と極めて類似した構造を持つ牛乳 β -カゼインの1-25域のペプチド(図1)をトリプシン消化 β -カゼインから単離し, それらのマウス脾臓細胞やウサギパイエル板細胞の増殖や免疫グロブリンの産生に及ぼす影響を調べた。その結果, β -カゼイン(1-25)には α s1-カゼイン(59-79)と全く同様の活性が見られた³⁾。これらのことは, α s1-カゼイン(59-79)と β -カゼイン(1-25)のリンパ球の増殖誘導活性や免疫グロブリンの産生促進活性は, それらの共通構造であるホスホセリン集中域(Glu-SerP-Ile/Leu-SerP-SerP-SerP-Glu-Glu)に起因することを示唆している。

そこで筆者らは, 牛乳 β -カゼインの14-21域(Glu¹⁴-SerP-Leu-SerP-SerP-SerP-Glu-Glu²¹)のホスホ

表2 IgA産生促進のための活性中心の探索に用いたホスホペプチドのアミノ酸配列

β -カゼインの一次構造上の位置	アミノ酸配列
1-28域	Arg ¹ -Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu ¹⁴ -SerP-Leu-SerP-SerP-SerP-Glu-Glu ²¹ -Ser-Ile-Thr-Arg-Ile-Asn-Lys ²⁸
14-21域	Glu ¹⁴ -SerP-Leu-SerP-SerP-SerP-Glu-Glu ²¹
リン酸化されていない14-21域	Glu ¹⁴ -Ser-Leu-Ser-Ser-Ser-Glu-Glu ²¹
14-18域	Glu ¹⁴ -SerP-Leu-SerP-SerP ¹⁸ アミド
15-17域	SerP ¹⁵ -Leu-SerP ¹⁷ アミド
17-18域	SerP ¹⁷ -SerP ¹⁸ アミド
17-19域	SerP ¹⁷ -SerP-SerP ¹⁹ アミド
17-21域	SerP ¹⁷ -SerP-SerP-Glu-Glu ²¹
14-17域のC-末端にGluが付いたペプチド	Glu ¹⁴ -SerP-Leu-SerP-Glu

セリン集中域を対象に、セリン残基がリン酸化されていない14-21域に相当するペプチド、17-18域に相当するホスホセリンのジペプチド、17-19域に相当するホスホセリンのトリペプチド、15-17域に相当するホスホセリンとロイシンからなるトリペプチドおよび14-18域や17-21域に相当するホスホセリン集中域のN-末端域やC-末端域のペプチド(表2)を化学合成してマウス脾臓細胞のIgA産生に及ぼす影響を調べた。その結果、Ser残基がリン酸化されていない14-21域に相当するペプチドとSerP-SerPはIgA産生に殆ど影響を及ぼさなかったが、それら以外のSerP-X-SerPという配列を持つペプチドはすべてIgA産生促進活性を有していた(図2)⁶⁾。この結果は、カゼインホス

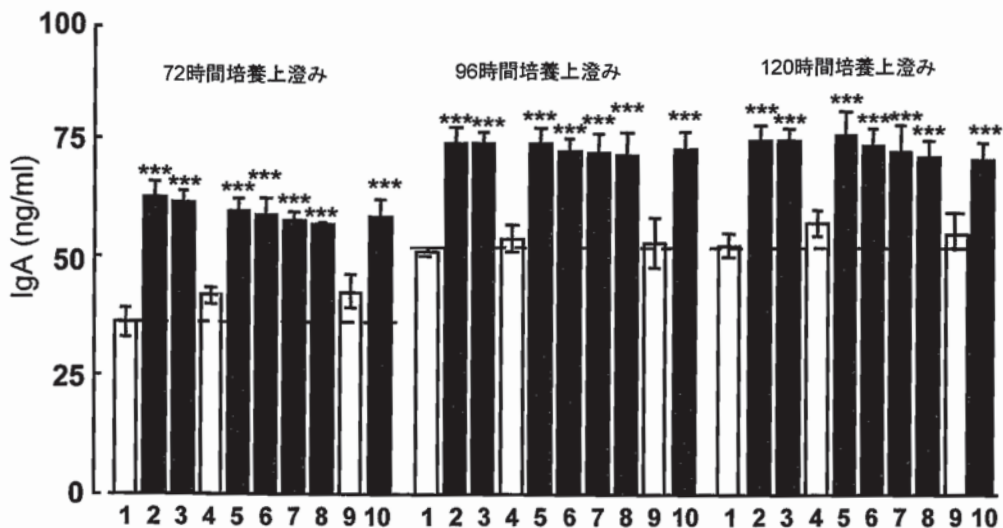


図2 β -casein (1-28) とその部分ペプチドのマウス脾臓細胞のIgA産生に及ぼす影響
 1: 無添加, 2: 1-28域, 3: 14-21域, 4: Ser残基がリン酸化されていない14-21域のペプチド,
 5: 14-18域, 6: 17-21域, 7: 15-17域, 8: 17-19域, 9: 17-18域, 10: 14-17域のC-末端にGluが
 付いたペプチド ***それぞれの1と比較してP<0.001

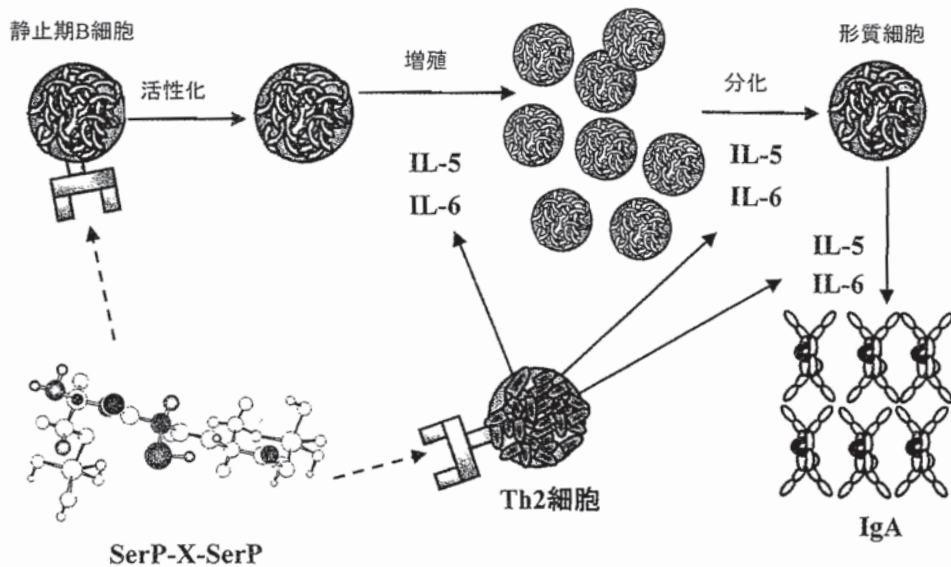


図3 カゼインホスホペプチドによるIgA産生促進模式図

ホペプチドのIgA産生促進活性はSerP-X-SerPというトリペプチド配列により生じていることを示すものである。

一般に、B細胞はマクロファージやT細胞などの生産する種々のサイトカインの作用によりIgA産生細胞へと分化する。上述したようにカゼインホスホペプチドはIgA産生を促進することから、筆者らはカゼインホスホペプチド存在下で培養したマウス脾臓細胞の各種サイトカインの生産性を調べた。その結果、カゼインホスホペプチドはIL-2、IFN- γ 、IL-12などの生産にはほとんど影響を及ぼさず、IL-5およびIL-6の生産を顕著に促進することが示された。さらに、カゼインホスホペプチドとともに抗IL-5抗体や抗IL-6抗体を加えてマウス脾臓細胞を培養すると、産生されるIgA量はカゼインホスホペプチド無添加の場合と殆ど同じであることを見出した⁷⁾。IL-5およびIL-6はTh2細胞の生産するサイトカインであり、Beagley *et al.*⁸⁾はIL-5とIL-6はマウスにおいてIgA産生に関する重要なサイトカインであることを報告している。すなわち、これらのことから、カゼインホスホペプチドはTh2細胞に作用してIL-5とIL-6の生産を増強することによりIgA産生を促進するものと思われる。

なお、カゼインホスホペプチドによるIgA産生促進模式図を図3に示した。

4. カゼインホスホペプチド添加飼料での飼育による腸管IgAの産生増強

カゼインホスホペプチドはカルシウムの吸収を促進することから⁵⁾、トリプシン消化牛乳カゼインからカゼインホスホペプチド標品が工業的に製造され、食品素材や飼料素材として市販されている⁹⁾。そこで筆者らは、カゼインホスホペプチドとして牛乳 β -カゼイン(1-28)や α s2-カゼイン(1-32)を約90%および約12%含む市販カゼインホスホペプチド標品(それぞれCPP-IIIおよびCPP-Iと呼ばれている⁹⁾)を含む培地でマウス脾臓細胞やウサギパイエル板細胞を培養し、リンパ球の増殖や免疫グロブリンの産生を調べた。その結果、それら市販カゼインホスホペプチド標品にも前述した α s1-カゼイン(59-79)や β -カゼイン(1-25)と全く同様のマイトージェ

ン活性や免疫グロブリンの産生促進活性が見られるとともに、それらの活性はペプシンやパンクレアチンの作用では殆んど影響を受けないがホスファターゼの作用により顕著に低下した¹⁰⁾。これらの結果は市販カゼインホスホペプチド標品が免疫調節活性を有するとともに、その活性はそれらの標品の主成分であるカゼインホスホペプチドによるものであることを示している。

カゼインホスホペプチドは消化管内で殆んど脱リンを受けることなく糞便として排泄される¹¹⁾。また、前述したようにSerP-X-SerP配列を持つペプチドはIgA産生を促進するとともに、腸管にはパイエル板や腸管膜リンパ節のような免疫グロブリン産生組織が存在している。これらのことから、市販カゼインホスホペ

チド標品を経口摂取した動物は腸管IgA応答が促進することが示唆される。そこで筆者らは、市販のカゼインホスホペプチド標品を離乳直後のマウス¹²⁾や仔豚¹³⁾の飼料に純粋なカゼインホスホペプチド濃度に換算してマウスで飼料重量の0.09%、仔豚で0.06%になるように添加して5週間与えた。なお、対象には市販カゼインホスホペプチド標品の代わりに同濃度の鶏卵オボアルブミンを添加するとともに、それらの飼料を与えている期間にマウスには腹腔内に、仔豚には筋肉内に β -ラクトグロブリンを投与した。また、マウスの飼料タンパク質は25%オボアルブミンとした。図4にマウスの腸管での結果を示したが、腹腔内に投与した β -ラクトグロブリンや飼料タンパク質であるオボアルブミンに特異的な腸管IgA量はともに対象群と比べて市販カゼインホスホペプチド標品添加群において有意に増加した。さらに、図には示していないが、腸管の総IgA量も市販カゼインホスホペプチド標品添加群において有意に高い値を示すとともに、このような傾向は糞便や豚での実験においても観察された。しかし、両動物ともに、IgGクラスやIgMクラスの抗体量にはカゼインホスホペプチドの添加の有無による違いは殆ど認められなかった^{12, 13)}。すなわち、これらの結果は、カゼインホスホペプチドは細胞培養系だけではなく、動物への経口投与においてもIgAクラスの抗体レベルを特異的に増加させることを示すものである。なお、筆者らはカゼインホスホペプチドを摂取したマウスが生産する腸管や血液には、カゼインホスホペプチドに特異的な如何なるクラスの抗体も殆ど生産されないことを確認している¹⁴⁾。

一般に、腸管粘膜下で感作されたIgA陽性B細胞はホーミングと呼ばれる現象により、腸管膜リンパ節を経て乳腺や呼吸器粘膜固有層などの粘膜組織に移行し、それらの粘膜組織でIgA産生を行うことが知られている。したがって、ホーミング現象とカゼインホスホペプチドは腸管IgA産生を促進するという結果から、妊娠中の動物にカゼインホスホペプチドを与えると初乳のIgAレベルが上昇することが示唆される。そこで筆者らは、妊娠45日目の豚にその豚が出産し、仔豚が離乳するまでの間、CPP-Iを純粋なカゼインホスホペプチドに換算して飼料重量の0.06%添加して与

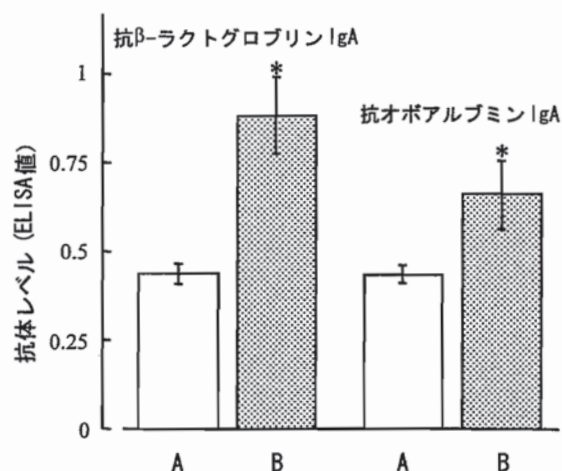


図4 カゼインホスホペプチド無添加および添加飼料で飼育したマウス腸管の特異IgAレベル
A, カゼインホスホペプチド無添加飼料群; B, 0.09% カゼインホスホペプチド添加飼料群 それぞれカゼインホスホペプチド無添加飼料群と比較して* $P < 0.05$

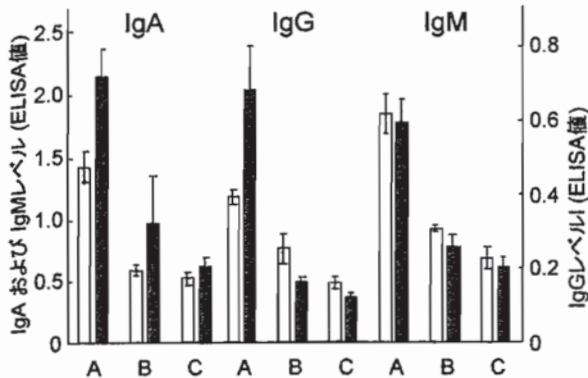


図5 妊娠時にカゼインホスホペプチド添加飼料で飼育した豚の乳汁免疫グロブリンレベル(n=5)

A, 分娩日; B, 分娩10日後; C, 仔豚離乳時
 □, オボアルブミン添加飼料群 (コントロール群)
 ■, 0.06%カゼインホスホペプチド添加飼料群
 IgAレベルとIgMレベルは 10^6 倍希釈した乳汁のELISA値であり, IgGレベルは 10^8 倍希釈した乳汁のELISA値である。

食べたときの糞便中のIgAレベルを調べた。その結果, 7名中6名において, カゼインホスホペプチドを含むタブレットの経口摂取は, プラセボタブレットを食べているときやそれらのタブレットを食べていないときと比べて, 腸管IgAレベルを高くする傾向を示した¹⁶⁾。この結果は, カゼインホスホペプチドはヒトにおいても腸管IgA産生を促進することを示唆するものであり, さらに大きな母集団を用いた今後の検討が望まれる。

5. カゼインホスホペプチドの有する免疫調節作用の健康増強素材としての利用性

近年, 全身免疫のためのワクチンに代わって粘膜免疫のためのワクチンを開発しようとする試みが活発化している。カゼインホスホペプチドを含む飼料をマウスに与えると飼料中のタンパク質(オボアルブミン)に特異的な腸管IgAレベルが高くなることは¹²⁾, カゼインホスホペプチドは経口免疫のためのアジュバントとして利用できる可能性を示している。そこで筆者らは, 市販カゼインホスホペプチド標品(CPP-Ⅲ)を純粋なカゼインホスホペプチドに換算して飼料重量の0.09%になるように添加した飼料をマウスに5週間与え, その間, そのマウスにはサルモネラ菌由来のリポポリサッカライドを1週間間隔で3回経口投与した。なお, 対象群の飼料にはCPP-Ⅲの代わりに同濃度の鶏卵オボアルブミンを添加し, カゼインホスホペプチド添加群と同様にサルモネラ菌由来のリポポリサッカライドを投与した。その結果, リポポリサッカライドに特異的な腸管や糞便のIgAレベルは対象群と比べてCPP-Ⅲ添加群において有意に高くなった¹⁷⁾。このことは, カゼインホスホペプチドを経口摂取すると, 経口免疫を目的として投与した病原菌や自然侵入した病原菌に対する感染防御機能が増強することを示唆しており, カゼインホスホペプチドは経口免疫のためのアジュバントとして利用できる可能性がある。

一般に消化管や気管などの粘膜IgAはそれらの器官に侵入したアレルギー性物質と特異的に結合し, それらアレルギー性物質に対するIgE抗体産生を抑制することや肥満細胞に結合したIgE抗体

え, 乳汁中のIgA, IgGおよびIgMクラス免疫グロブリン量を調べた。その結果, 分娩日と分娩10日後のIgAレベルおよび分娩日のIgGレベルが, CPP-I無添加群と比べてCPP-I添加群において明らかに上昇した(図5)¹⁵⁾。この結果は, カゼインホスホペプチドの経口摂取は腸管だけではなく, 他の粘膜IgA量も増加させることを示唆している。

なお, ヒドでもカゼインホスホペプチドを経口摂取すると腸管IgA量が増加するかどうかということは非常にに関心のあるところである。そこで筆者らは, 7名の健康なボランティアがカゼインホスホペプチドを290mg含む1.5gのタブレットを毎日1錠ずつ1ヶ月間

とアレルゲン性物質が結合することを抑制することにより、アレルギー症状の発症を抑制するとされている。上述したように、カゼインホスホペプチドの経口摂取は腸管や乳汁中のIgA産生を促進することから、カゼインホスホペプチドを経口摂取するとアレルギー症状は軽減する可能性が考えられる。一方、NCマウスはアレルギー自然発症系マウスであり、通常の飼育を行っている飼育環境下のアレルゲン性物質により、加齢とともにアレルギー症状を発症することが知られている。そこで筆者らは、CPP-Ⅲを純粋なカゼインホスホペプチドに換算して飼料重量の0.09%になるように添加した飼料を調製し、かつ、その飼料のタンパク質源としては生産される抗体の指標とするために卵アレルギーの主因物質の一つと言われているオボアルブミンを飼料重量の25%になるように加えた。また、この場合も対象群には、CPP-Ⅲの代わりに同量の鶏卵オボアルブミンを添加した飼料を用いた。これらの飼料で4週齢からのNCマウスを飼育し、アレルギー症状の発症を観察したところ、CPP-Ⅲ無添加群（対象群）のマウスの半分が明らかにアレルギー症状を示したときに、CPP-Ⅲ添加群でアレルギー症状を示したマウスは全体の1/4程度であった。また、オボアルブミンに特異的な腸管IgA抗体はCPP-Ⅲ添加群の方がCPP-Ⅲ無添加群よりも有意に高く、逆に、血清中のオボアルブミンに特異的IgE抗体量はCPP-Ⅲ無添加群の方がCPP-Ⅲ添加群よりも有意に高かった。さらに、CPP-Ⅲ添加飼料で飼育したマウスの脾臓細胞によるIL-5やIL-6の生産性はCPP-Ⅲ無添加飼料で飼育したマウスの脾臓細胞によるそれらのサイトカインの生産性よりも有意に高かった¹⁸⁾。これらの結果は、アレルギー体質の人がカゼインホスホペプチドを経口摂取すると、アレルギー症状の発症が遅延されることを示唆しており、カゼインホスホペプチドは花粉症低減食品素材として利用できる可能性がある。

6. 非アレルゲン性IgA産生促進素材の開発

β -カゼイン（1-28）や α s2-カゼイン（1-32）のカゼインホスホペプチドを含む飼料でマウスを長期間飼育しても、それらのマウスにカゼインホスホペプチドに特異的な如何なるクラスの抗体も殆ど生産されないことは¹⁴⁾既に述べたとおりである。したがって、それらカゼインホスホペプチド自体のアレルゲン性は極めて弱いものと思われる。しかし、牛乳アレルギー患者の血清には、ホスホセリン集中域を認識したIgE抗体が検出される場合もあり¹⁹⁾、既に牛乳アレルギーを患っている場合は粘膜IgAレベルの増強を目的として、現在市販されているカゼインホスホペプチド標品を摂取することは逆にアレルギー症状を助長する可能性もある。したがって、既に牛乳アレルギーに陥っている場合には、カゼインホスホペプチドのホスホセリン集中域を認識している抗体との反応性を持たず、かつ、IgA産生促進活性を保持したペプチドを摂取することが必要である。そこで筆者らは、牛乳 β -カゼイン（1-28）を共有結合させた牛血清アルブミンをウサギに免疫し、そのウサギから得た血清を牛乳 β -カゼイン（1-28）固定化セファロースカラムを用いたアフィニティークロマトグラフィーに供することにより、 β -カゼイン（1-28）に特異的な抗体を調製した。この抗体にはホスホセリン集中域（Glu¹⁴-SerP-Leu-SerP-SerP-Glu-Glu²¹）と反応する抗体が含まれることを確認後、表2に示したホスホセリン集中域の部分ペプチドとの反応性を調べた。その結果、ホスホセリン集中域を認識した抗体はホスホセリン3残基からなるトリペプチドやホスホセリン3残基以上含む3つ以上のアミノ酸からなるペプチドとは反応したが、ホスホセリン2残基しか含まないトリペプチドであるSerP-Leu-SerPとは殆ど反応しなかった⁶⁾。既に述べたように、SerP-Leu-SerPはIgA産生促進活性を持っていることから、SerP-Leu-SerPのようなXがSerPでないSerP-X-SerPの配列を持つペプチドは、たとえ牛乳アレルギー患者が摂取して

もアレルギー症状を起こさない腸管IgA産生食品素材であることが示唆される。

一方、デンプンをリン酸塩とともに加熱すると、リン酸化デンプンが生成し、そのリン酸化デンプンにはカゼインホスホペプチドと同様に、カルシウムの可溶化能のあることが知られている。そこで筆者らは、平均分子量2,700のデキストリンをリン酸塩とともに加熱し、1分子あたり4～5残基のリン酸が共有結合したリン酸化デキストリンを調製した。本リン酸化デキストリンはマウス脾臓細胞培養系においてカゼインホスホペプチドと同様にマイトージェン活性を示すとともに、IgA産生を有意に促進した²⁰⁾。一般に、多糖は完全抗原となりにくいことや調製したリン酸化デキストリンの分子量から、本リン酸化デキストリンはアレルギー性を有していないことが示唆されるとともに、カゼインホスホペプチドと比べて製造コストが極めて安価である。したがって、リン酸化デキストリンは粘膜IgA産生促進食品素材としてだけではなく、抗生物質の代替品としての感染予防飼料素材としての今後の利用が期待できる。

7. おわりに

一般に、食品として摂取した生理活性ペプチドがヒトの体内でその活性を発現するためには、そのペプチドが胃で消化や変性を免れて活性を維持したままの状態で腸管に入り、腸管での消化においても活性を失わないことが不可欠である。併せて、その活性を保持したままの状態でも腸管から吸収されることも重要である。しかし、免疫担当組織は腸管にも存在しており、特にそれを介した局所免疫は生体防御において重要な役割を担っている。このことから、免疫調節ペプチドの場合は腸管から吸収されなくても腸管で免疫調節活性を維持していれば免疫調節食品素材として利用できる。

カゼインホスホペプチドは消化酵素の作用に対して強い抵抗性を持ち、ホスホセリン集中域を含むペプチドは糞便中に排泄されることは以前から良く知られたところである。筆者の研究グループは上述したように、離乳直後の仔豚やマウスへのカゼインホスホペプチドの経口投与は腸管の抗原特異的IgAおよび総IgAレベルを増加させ、ヒトでも腸管IgAレベルを増加させる傾向を見出した。さらに、妊娠豚にカゼインホスホペプチド添加飼料を与えると分娩後の初乳中のIgAレベルが増加することを確認した。これらのことは、カゼインホスホペプチドを経口摂取すると粘膜系のIgA応答が促進されることを示している。したがって、カゼインホスホペプチドは感染予防食品素材や抗アレルギー食品素材として利用できる可能性を秘めており、今後の臨床的研究が期待される。

一方、一般に、新生動物では免疫系が発達していない。免疫系が出来上がるまでの期間は動物種により異なるが、ホスホセリン集中域を含むカゼインは総てのミルクに含まれている。したがって、本小論で紹介したカゼインホスホペプチドの免疫調節活性は新生動物の健全な発育のためにカルシウム感受性カゼインに備わった生理的役割の一つであるのかも知れない。

参考文献

- 1) V. Brantl, H. Teschemacher, A. Henschen and F. Lottspeich: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **360**, 1211 (1979)
- 2) 大谷 元: *ミスクサイエンス*, **50**, 139 (2001)
- 3) I. Hata, S. Higashiyama and H. Otani: *J. Dairy Res.*, **65**, 569 (1998)

- 4) S. Toyoshima, M. Iwata and T. Osawa : *Nature*, **264**, 447 (1976)
- 5) Y. S. Lee, T. Noguchi and H. Naito : *Br. J. Nutr.*, **49**, 67 (1983)
- 6) H. Otani, T. Watanabe and Y. Tashiro : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2489 (2001)
- 7) H. Otani: Current Research of Advanced Series in Agricultural and Biological Chemistry, p. 11, Research Signpost (2001)
- 8) K. W. Beagley, J. H. Eldridge, F. Lee, H. Kiyono, M. P. Eversom, W. J. Koopman, T. Hirano, T. Kishimoto and J. R. McGhee : *J. Exper. Med.*, **169**, 2133 (1989)
- 9) M. Hirayama, K. Toyota, G. Yamaguchi, H. Hidaka and H. Naito : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **56**, 1126 (1992)
- 10) I. Hata, J. Ueda and H. Otani : *Milchwissenschaft*, **54**, 3 (1999)
- 11) T. Kasai, T. Honda and S. Kiriara : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **56**, 1150 (1992)
- 12) H. Otani, Y. Kihara and M. Park : *Food Agric. Immunol.*, **12**, 165 (2000)
- 13) H. Otani, H. Kitamura, M. Park, Y. Kihara, T. Oshida, S. Kusuhara and K. Sawada : *Milchwissenschaft*, **55**, 429 (2000)
- 14) 仲野広一, 若月志津枝, 大谷 元 : 日本農芸化学会誌, **75** (臨時増刊), 30 (2001)
- 15) H. Kitamura, T. Oshida, H. Otani, S. Wakaduki and S. Kusuhara : *Milchwissenschaft*, **57**, in press (2002)
- 16) 仲野広一, 渡辺健仁, 有賀芳里, 鈴木博之, 若月志津枝, M. A. Matin, 大谷 元 : 日本畜産学会第99回大会講演要旨, p. 82 (2001)
- 17) 仲野広一, 大貫秀隆, 大谷 元 : 日本農芸化学会2002年度大会講演要旨集, p. 256 (2002)
- 18) 若月志津枝, 大谷 元 : 日本農芸化学会2002年度大会講演要旨集, p. 257 (2002)
- 19) H. Bernard, H. Meisel, C. Creminon and J. M. Wal : *FEBS Letters*, **467**, 239 (2000)
- 20) 榊原郁恵, 大谷 元, 青木孝良 : 日本畜産学会第100回大会講演要旨, p. 178 (2002)

食 品 の 物 性 ー 第15集 ー 発売中

香 川 大 学 山 野 善 正 編
大 阪 府 立 大 学 松 本 幸 雄

A5版222頁
3,200円(本体3,048円・送費310円)

■ハルサメの理化学的性質と食味特性 ■炊飯時のデンプンの変化と飯の性状 ■電子レンジ調理に関する基礎的研究 ■コンピューターを用いた食品蛋白質のゲル形成性の解析 ■食品加工操作と物質移動
■スポンジケーキの物性 ■野菜の煮熟による軟化と組織の形態 ■食品個体脂の分子特性と物性 ■カゼインペプチドの乳化性 ■W/O/W型複合エマルションの製造方法および応用 ■リン脂質による乳化とその乳化状態のNMRによる解析 ■選別・包装等の機械的操作が果実(ミカン)に与える生理的影響ならびに工程改良による品質低下防止について ■大豆タンパク質-油-水系のゲル形成と物性

お申込は 弊 (株)食品資材研究会へ

ご注文受付次第発送いたします。
現品着後代金支払いで差し支えありません。