

## 平成13年度酪農科学シンポジウム講演内容

牛乳カゼインの消化により生成するペプチドの  
免疫調節機能大谷 元  
(信州大学大学院農学研究科)

## Immunomodulating Function of Bovine Casein Fragments

Hajime Otani

(Graduate School of Agriculture, Shinshu University, Minamiminowa-mura, Nagano-ken 399-4598, Japan)

## 1. はじめに

自己の生存において不利な病原体の侵入や悪性腫瘍の発生(抗原)に対して、それらを排除し、生命を維持しようとする機能が動物には備わっており、その機能を免疫と呼んでいる。免疫は抗原に非特異的で記憶性のない自然免疫と抗原に特異的で記憶性のある獲得免疫に分類されるが、本稿で免疫という場合は後者を意味するものとする。

免疫は骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節などに存在するリンパ球(B細胞・T細胞)や食細胞の協同作用により成立している。抗原と特異的に反応するのはB細胞の産生するタンパク質である抗体やT細胞の1種であるキラーT細胞であるが、それらの形成は、図1に抗体産生の模式図を示したように、T細胞や食細胞の産生する種々のサイトカインにより制御されている。本稿で言う免疫調節機能とは、抗体の産生量に影響を及ぼす機能はもとより、食細胞の食作用に影響を及ぼす機能やサイトカインの生産に影響を及ぼす機能、B細胞やT細胞の増殖や分化に影響を及ぼす機能を意味する。

牛乳ホエイにはIgG抗体のような抗菌性タンパク質が多量含まれ、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が優れていることから、古くからアミノ酸の供給源として考えられてきた。しかし、1979年、Brantl *et al.*<sup>1)</sup>が牛乳カゼインの消化物中にオピオイドアゴニスト活性を持つペプチドが存在することを報告したのに端を発し、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・同定された。近年、特に牛乳カゼインの消化物から種々の免疫調節機能を持つペプチドが分離され、牛乳は受動免疫の媒介としてだけでなく、能動免疫の発達においても重要

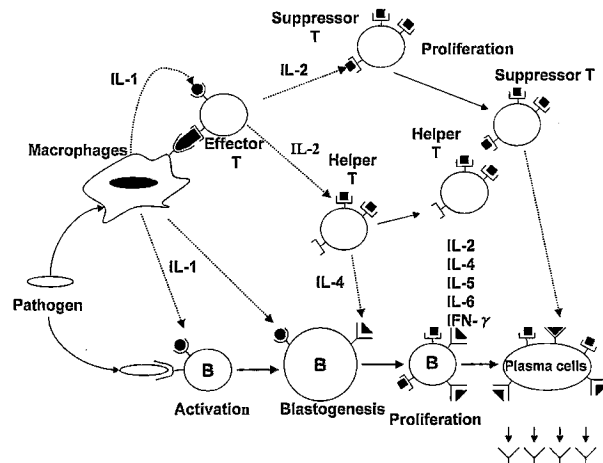


Fig. 1 Humoral immune system

な役割を担っていると考えられる。そこで、本稿では、牛乳カゼインの消化物から分離・同定された免疫調節ペプチドを紹介し、それらの新生動物における生理的意義や免疫調節食品素材としての利用性について考察する。

## 2. 牛乳カゼインの種類と性質

牛乳カゼインは4種類の遺伝的に異なるタンパク質、すなわち、 $\alpha$ s1-カゼイン、 $\alpha$ s2-カゼイン、 $\beta$ -カゼインおよび $\kappa$ -カゼインからなる。それらの牛乳カゼイン成分のうち、 $\kappa$ -カゼイン以外の $\alpha$ s1-カゼイン、 $\alpha$ s2-カゼインおよび $\beta$ -カゼインは分子内にホスホセリン残基の集中した(SerP-SerP-SerP)領域を持つために同じ祖先のタンパク質に由来すると考えられている。また、それらのホスホセリン集中域を持つカゼインは一定濃度以上のカルシウムの存在下で沈殿するために、カルシウム感受性カゼインと呼ばれている。一方、 $\kappa$ -カゼ

Table 1 Immunomodulatory activities of bovine casein fragments.

Fragment	Immunomodulatory activity	Reporter
$\alpha$ s1, 194-199 (Immunocasinin)	Stimulation of phagocytosis	Migliore-Samour <i>et al.</i> (1989)
$\alpha$ s1, 1-23 (Isracidin)	Stimulation of phagocytosis	Lahov & Regelson (1996)
$\alpha$ s1, 59-79; $\beta$ , 1-25 (CPP)	Mitogenicity towards lymphocytes	
	Stimulation of lymphocyte proliferation	
	Stimulation of Ig production	Hata <i>et al.</i> (1998)
$\alpha$ s2, 1-32; $\beta$ , 1-28 (CPP)	Stimulation of intestinal IgA production	Otani <i>et al.</i> (2000)
$\beta$ , 63-68; 191-193 (Immunopeptides)	Stimulation of phagocytosis	Migliore-Samour <i>et al.</i> (1989)
$\beta$ , 192-209 (C-terminal immunopeptide)	Mitogenicity towards lymphocytes	Coste <i>et al.</i> (1992)
$\beta$ , 193-202 ( $\beta$ Casokinin-10)	Modulation of lymphocyte proliferation	Kayser & Meisel (1996)
$\beta$ , 60-66 ( $\beta$ Casomorphin-7)	Modulation of lymphocyte proliferation	Kayser & Meisel (1996)
$\kappa$ , 1-105 (para- $\kappa$ -casein)	Stimulation of IgM production	Yamada <i>et al.</i> (1992)
$\kappa$ , 106-169 (CGP)	Inhibition of lymphocyte proliferation	Otani <i>et al.</i> (1992)
	Induction of IL-1 receptor antagonist	Otani & Monnai (1995)
	Suppression of IL-2 receptor on CD4 positive cells	Otani <i>et al.</i> (1996)
$\kappa$ , 38-39 (immunopeptide)	Stimulation of lymphocyte proliferation	Meisel (1997)
$\kappa$ , 25-34 (Casoxiin C)	Stimulation of phagocytosis	Takahashi <i>et al.</i> (1997)
$\kappa$ , 17-21 (Casecidin)	Inhibition of lymphocyte proliferation	Matin <i>et al.</i> (2000)

インはホスホセリン残基を1個しか含まず、カルシウム存在下でも沈殿しないことから、カルシウム非感受性カゼインと呼ばれている。 $\kappa$ -カゼインはカゼイン成分の中では唯一の糖鎖を持つタンパク質であり、その祖先は他のカゼイン成分のそれとは異なり、血液凝固に参与するフィブリノーゲンの祖先と同じものと考えられている。しかしながら、それら4種類の牛乳カゼインは、いずれもリンタンパク質であること、親水性領域と疎水性領域が局在した両親媒性構造を形成していること、分子内に多くのプロリン残基が分布していることなどの共通した性質を持ち、それらが牛乳カゼインの一次構造上の特徴となっている<sup>2)</sup>。

総ての動物のミルクには、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糖鎖を持つカルシウム非感受性カゼインが含まれており、ホスホセリン集中域やグリコペプチド域は哺乳類の長い進化の過程においても保存されてきた。このことから、それらの領域には新生動物の発育にとって重要な生理的機能が備わっていることが示唆される。

### 3. カルシウム非感受性牛乳カゼインの消化により生じる免疫調節ペプチド

牛乳 $\kappa$ -カゼインの消化により生じるペプチドには種々の生物活性が報告されているが、免疫調節活性を持つペプチドとしても表1に示したペプチドが分離されている。すなわち、カゾキシニンC (25-34域) は多形核白血球の食作用を促進し<sup>3)</sup>、パラ- $\kappa$ -カゼイン (1-105域) はヒトハイブリドーマによるIgM産生を促進する<sup>4)</sup>。

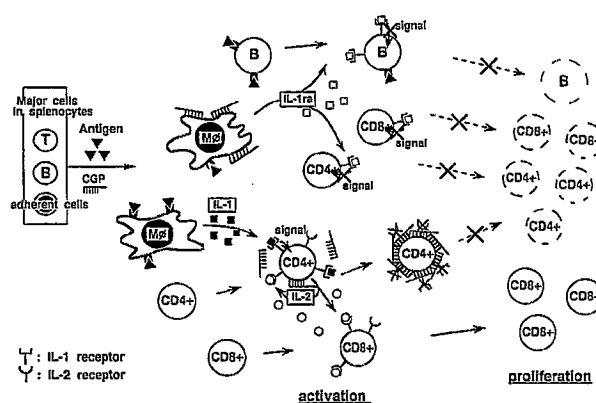


Fig. 2 A schema for inhibitory mechanism of the proliferative responses of lymphocytes by bovine  $\kappa$ -caseinoglycomacropeptide (CGP)

また、イムノペプチド (38-39域) はB細胞やT細胞の増殖を促進する<sup>5)</sup>。一方、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチド (106-169域) はマウス脾臓細胞や腸管パイエル板細胞の培養系においてB細胞やT細胞の増殖や免疫グロブリンの産生を抑制し<sup>6)</sup>、 $\kappa$ -カゼシジン (17-21域) は低濃度でB細胞やT細胞の増殖を抑制し、高濃度でそれらの細胞にアポトーシスを誘導する<sup>7)</sup>。なお、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドのリンパ球増殖抑制活性はペプチド鎖に結合している糖鎖の構造により異なる。すなわち、B細胞に対する抑制作用はシアル酸を1個含む糖鎖が2本結合しているペプチドにより生じ、T細胞に対する抑制作用はB細胞の場合と同じ糖鎖を持つペプチドに加えて、シアル酸を2個含む糖鎖が2本結合しているペプチドによって生じる<sup>8)</sup>。また、その抑制機

構は、図2に示したように、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドがマクロファージに結合してIL-1レセプターアンタゴニストの生産を誘導すること<sup>9)</sup>、CD4陽性T細胞に結合してIL-2レセプターの発現を阻止することによるものと考えられている<sup>10)</sup>。

$\kappa$ -カゼイン由来のペプチドが新生動物において実際に免疫調節活性を発現しているという実験結果を示した報告は未だなされていない。しかし、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドが乳汁を摂取した新生動物の消化管において生成し、免疫系に影響を及ぼしている可能性は十分に考えられる。すなわち、牛乳 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチド分子にはペプシンにより切断されるペプチド結合は数多く存在するが、腸管内主要プロテイナーゼであるトリプシンやキモトリプシンによる切断箇所は極めて少ない<sup>11)</sup>。また、ペプシン消化牛乳 $\kappa$ -カゼインはリンパ球増殖抑制作用を殆んど示さないが、パンクレアチンで消化した $\kappa$ -カゼインはリンパ球の増殖を顕著に抑制する<sup>12)</sup>。

一般に、新生動物では胃酸やペプシンの分泌が低い上に<sup>13)</sup>、ミルク自体が強い緩衝作用を持つために、胃において牛乳タンパク質は $\kappa$ -カゼインの105番目と106番目のフェニルアラニルメチオニン結合のみが切断され、生じたパラ- $\kappa$ -カゼインと $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチド、未消化の $\alpha$ s-グルーブのカゼインおよび未消化の $\beta$ -カゼインは小腸に移行し、そこでトリプシンやキモトリプシンを主成分とするパンクレアチンの作用を受ける<sup>14)</sup>。このことから、ペプシン活性の弱い新生動物では $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドが腸に存在する可能性は十分にある。

一方、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドが新生動物の腸管でリンパ球の増殖や分化を抑制することの意義については以下のような2つの考察ができる。すなわち、その1つは母親由来のリンパ球の無毒化である。ミルクにはリンパ球、食細胞、上皮細胞などの母親の細胞が多数含まれる。それらの細胞成分は新生動物の生体防御に寄与していると考えられる研究者も少なくないが、筆者はミルク中のリンパ球が新生動物の生体防御を目的としてミルクに混入していると考えることには否定的である。その理由は、リンパ球を初めとした細胞には主要組織適合抗原という自己と非自己を区別する分子が備わっており、非自己の細胞に対しては拒絶反応を示すためである。その例が臓器移植における免疫拒絶反応である。一般に、主要組織適合抗原は母子間でも同一とは限らず、異なる場合もある。このことは、ミルク中の母親のリンパ球が新生動物の腸管内で必ずしもその子孫にとって有利に機能するのではなく、むしろ厄介なものになる場合もあることを示唆している。それ故に、ミルク中の細胞は新陳代謝の活発な母動物の乳腺を防御するために

作られた細胞がたまたまミルクに混入したものであると考える。そのために、ミルク中の細胞が新生動物に危害を加えないように、ミルクに同時に存在する $\kappa$ -カゼインが胃での緩慢な消化を受けて $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドへと変化し、それが母親由来の細胞を無毒化するのに寄与していると考えるのである。

$\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドが免疫抑制作用を示すもう1つの意義は、食品アレルギーに陥ることの予防である。前述したように、新生動物の胃のタンパク質分解活性は極めて弱く<sup>14)</sup>、その時期にはミルク中のIgGのような未分解のタンパク質が腸管から吸収されることは良く知られたところである。そのような時期にはアレルギー性を有した異物も腸管から吸収される可能性が高いことが予測される。そのために、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドが異物とともに腸管から吸収されることにより、異物に対するアレルギー反応が生じるのを防御するのに寄与していると考えるのである。しかし、生後の一定期間を過ぎると胃酸の分泌が盛んになり、乳腺由来の細胞は胃で不活性化されるとともに、胃におけるペプシン活性が高くなりアレルギー性タンパク質やペプチドは胃で消化を受けアレルギー性を持ったまま腸管から吸収される可能性は極めて低くなる。それとともに、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドの免疫抑制作用も不要となり、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチド自体も胃でさらに免疫抑制活性を持たない低分子ペプチドに消化され、アミノ酸の供給源として一層機能するようになるのである。

なお、成人が牛乳を飲んでも、直接 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドを摂取しても、 $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドは胃でより低分子のペプチドに消化されるために腸管免疫系には何ら影響を及ぼさないものと思われる。また、人乳から調製した $\kappa$ -カゼイノグリコマクロペプチドも低濃度ではリンパ球の増殖を抑制し、高濃度ではリンパ球にアポトーシス誘導することが報告されている<sup>15)</sup>。

#### 4. カルシウム感受性牛乳カゼインの消化により生じる免疫調節ペプチド

前述したようにカルシウム感受性牛乳カゼインは $\alpha$ s1-カゼイン、 $\alpha$ s2-カゼインおよび $\beta$ -カゼインに大別される。表1に示したように、牛乳 $\alpha$ s1-カゼイン由来の食作用を促進するペプチドとしてイスラシジン(1-23域)<sup>16)</sup>と $\alpha$ s1-イムノカゾキニン(194-199域)<sup>17)</sup>が知られている。また、牛乳 $\beta$ -カゼイン由来の免疫調節ペプチドとして $\beta$ -カゾモルフィン-7(60-66域)<sup>18)</sup>、牛乳イムノペプチド(63-68域と191-193域)<sup>17)</sup>、 $\beta$ -カゾキニン-10(193-202域)<sup>18)</sup>およびC末端イムノペプチド

(192-209域)<sup>19)</sup>が報告されている。牛乳イムノペプチドはマクロファージの食作用を促進し、C末端イムノペプチドはB細胞やT細胞に有糸分裂を誘導する。 $\beta$ -カゾモルフィン-7と $\beta$ -カゾキニン-10はB細胞やT細胞の増殖を低濃度で抑制し、高濃度 ( $\geq 10^{-7}$  mol/l) で促進する。

カルシウム感受性カゼインの共通した性質はホスホセリン集中域を含むことである。それらのホスホセリン集中域はインビトロでカゼインにトリプシンを作用させることや、動物がカゼイン食を摂取した場合に腸管でカゼインホスホペプチドとして遊離することは良く知られたところである<sup>20)</sup>。それら遊離したカゼインホスホペプチドは腸管で脱リンを受けることや吸収されることはなく糞便として排出されるとともに<sup>21)</sup>、腸管に滞在中はホスホセリン集中域を介してカルシウムの吸収を促進する<sup>22)</sup>。そのために、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厚生労働省から既に認可されているところである。1998年、Hata *et al.*<sup>23)</sup>は、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を促進するペプチドとして牛乳 $\alpha$ s1-カゼインのトリプシン消化物から59-79域のペプチドを分離・同定した。本ペプチドはホスホセリン集中域を持つカゼインホスホペプチドの1つである。Hata *et al.*<sup>23,24)</sup>は、B細胞やT細胞の有糸分裂の誘導や増殖の促進、並びにIgA産生の促進などの活性を牛乳 $\beta$ -カゼインや $\alpha$ s2-カゼインの消化物から分離したカゼインホスホペプチドにも確認するとともに、その免疫調節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することからホスホセリン集中域に起因すると結論した。最近、Otani *et al.*<sup>25)</sup>は $\beta$ -カゼインの14-21 (Glu<sup>14</sup>-SerP-Leu-SerP-SerP-SerP-Glu-Glu<sup>21</sup>) 域のホスホセリン集中域を対象に、その脱リンしたペプチド、17-18域のSerP-SerP、17-19域のSerP-SerP-SerP、15-17域のSerP-Leu-SerP および14-18域や17-21域などのホスホセリン集中域のN-末端領域やC-末端領域のペプチドを化学合成し、それらのIgA産生促進効果の有無を調べ、脱リンした14-21域とSerP-SerPにはIgA産生促進効果は認められないが、それら以外のペプチドにはすべてIgA産生促進効果があることを報告している。N末端とC-末端にホスホセリンを持つトリペプチドはIgA産生促進活性を持つが、ホスホセリンのジペプチドであるSerP-SerPにIgA産生促進活性がないことは、カゼインホスホペプチドの免疫調節のための活性中心はSerP-X-SerPという配列のトリペプチドであることを示している。なお、ホスホセリン集中域 (Glu<sup>14</sup>-SerP-Leu-SerP-SerP-SerP-Glu-Glu<sup>21</sup>) と反応する抗体は、同じトリペプチドでもSerP-SerP-

SerPとは反応するが、SerP-Leu-SerPとは殆ど反応しないことが明らかにされている<sup>25)</sup>。このことは、SerP-Leu-SerPは例えば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産生食品素材として有望であることを示唆している。

一般に、IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IL-15, TGF- $\beta$ など種々のサイトカインの作用をBリンパ球が受けることにより、IgA産生細胞へと分化する。カゼインホスホペプチドはマイトージェンで刺激しない場合もTリンパ球マイトージェンで刺激した場合もIL-5とIL-6の産生を顕著に促進するが、IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12などの産生にはほとんど影響を及ぼさない。また、カゼインホスホペプチドはマイトージェンで刺激した場合においてのみIL-4の産生を有意に促進する<sup>26)</sup>。併せて、カゼインホスホペプチドと共に抗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カゼインホスホペプチドのIgA産生促進作用は消失する。IL-4, IL-5およびIL-6はTh2細胞の産生するサイトカインとして知られている。1989年、Beagley *et al.*<sup>27)</sup>はIL-5とIL-6はマウスのIgA産生を促進するための重要なサイトカインであることを報告している。これらのことは、カゼインホスホペプチドはサイトカイン産生レベルでもIgA産生を促進することを示している。なお、カゼインホスホペプチドによるIgA産生促進機構を図3に模式的に示した。

前述したように、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<sup>21)</sup>。また、腸管においてカゼインホスホペプチドはホスホセリン残基を介してカルシウムの吸収を促進する<sup>22)</sup>。これらのことは、経口的に摂取したカゼインホスホペプチドは腸管IgA応答を促進することを示唆している。Otani *et al.*<sup>28,29)</sup>は、市販のカゼインホスホペプチド標品を離乳直後の仔猪やマウスの飼料にカゼインホスホペプチドに換算して飼料重量の0.06%量になるよう

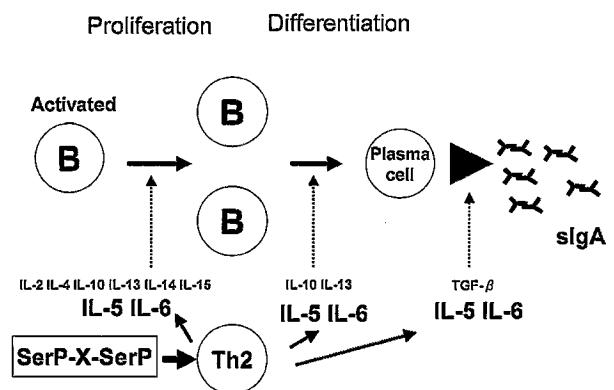


Fig. 3 Immunoregulatory mechanism of casein phosphopeptides

に添加して5週間与え、その間、仔豚には筋肉内に3回 $\beta$ -ラクトグロブリンを注射し、マウスにはタンパク質源としてOVAを摂取させた。その結果、筋肉内に注射した $\beta$ -ラクトグロブリンに対する糞便IgA抗体や総IgAレベル、並びに経口的に与えたOVAに対する腸管IgAや総IgAレベルはカゼインホスホペプチド添加飼料を与えることにより顕著に高くなったと報告している。すなわち、これらの仔豚やマウスにおける結果は、ヒトでもカゼインホスホペプチドを経口的に摂取すると腸管IgA応答が促進することを示唆している。事実、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300mg含む1.5gのタブレットを毎日1錠づつ1ヶ月間食べたところ、6名において腸管IgAレベルが上昇する傾向にあったことが確認されている<sup>30)</sup>。なお、それらカゼインホスホペプチドを摂取した動物が産生した抗体はホスホペプチドを認識したものではないことは確認されている。

腸管粘膜下で感作を受けたIgA陽性Bリンパ球はホーミングと呼ばれる現象により、腸間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、その粘膜組織でIgAを産生すると考えられている。このホーミング現象とカゼインホスホペプチドを動物が経口的に摂取すると腸管IgAレベルが上昇するという結果から、妊娠中の動物の飼料にカゼインホスホペプチドを添加すると、初乳中のIgAレベルが上昇することが示唆される。事実、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、カゼインホスホペプチドを飼料重量の0.06%量添加して与えたところ、分娩日と分娩10日後のIgAレベルおよび分娩日のIgGレベルが明らかに上昇した<sup>31)</sup>。本報告は、カゼインホスホペプチドの経口的摂取は腸管だけではなく、粘膜系のIgA応答を促進することを示唆している。

一般に、新生動物では免疫系が発達しておらず、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、カゼインホスホペプチドの免疫促進活性が新生動物の免疫系の発達において合目的性を有していることは容易に理解できるところである。

## 5. 牛乳カゼイン由来の免疫調節ペプチドの免疫調節食品素材としての利用性

食品として摂取した生物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持ったまま腸管に到達し、腸管での消化においも活性を失わないことが不可欠である。併せて、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な要素である。しかし、免疫担当組織は腸管にも存在しており、それを介した局所免疫は生体防御に

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活用できるものと考えられる。

上述したペプチドのうちでもカゼインホスホペプチドは消化酵素の作用に対しても強い抵抗性を持ち、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が確認されている<sup>21)</sup>。また、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的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<sup>28,29)</sup>、ヒトでも腸管IgAレベルを増加させる傾向を示すことが明らかにされている<sup>30)</sup>。さらに、妊娠豚がカゼインホスホペプチド添加飼料を摂取した場合は分娩後の初乳中のIgGやIgAレベルが増加することも認められている<sup>31)</sup>。これらのことは、カゼインホスホペプチドを経口的に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防御作用や抗アレルギー作用を持った食品素材として期待できる。併せて、牛乳カゼイン由来の免疫調節ペプチドには免疫調節食品素材として利用できるものが存在すると結論づけられる。

## 6. おわりに

免疫系はリンパ球やマクロファージなどの細胞の相互作用により、それらの細胞が生産するサイトカインを媒介として成り立っている。そのために、リンパ球やマクロファージの生産するサイトカインの種類や量が免疫系を実質的に調節していると言える。

牛乳タンパク質の中でも、ラクトフェリンがIL-1やIL-2などのサイトカインの生産を抑制することは以前から知られていたが<sup>32)</sup>、最近、牛乳 $\beta$ -カゼインがIL-1やIFN- $\gamma$ の生産を促進することにより免疫系を促進することや<sup>33)</sup>、 $\kappa$ -カゼイン/グリコマクロペプチドの免疫抑制作用はIL-1レセプターアンタゴニストの生産誘導や<sup>9)</sup>、IL-2レセプターの発現抑制<sup>10)</sup>によることが明らかにされた。さらに、カゼインホスホペプチドのIgA産生促進作用はIL-5やIL-6などのサイトカインの生産をカゼインホスホペプチドが促進することに起因することが確認された<sup>26)</sup>。これらのことから、今後の免疫調節ペプチドの検索には特定のサイトカインの生産性を指標にすることが有効な手段と思われる。

一方、現在明らかにされている牛乳カゼイン由来の免疫調節活性の殆んどは細胞培養系で確認されたものである。今後、牛乳カゼイン由来ペプチドをヒトの健康維持のための食品素材や医薬品素材として利用するためには、医学分野の研究者との連携によるヒトでの効果の確認を目的とした研究の展開が最大の課題である。

## 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, 食品成分シリーズ タンパク質の科学 (鈴木敦士・渡部終五・中川弘毅編), 2章3項「乳」, 47-66. 朝倉書店 (1998).
- 3) M. Takahashi, S. Moriguchi, H. Suganuma, A. Shiota, F. Tani, H. Usui, K. Kurahashi, R. Sasaki and M. Yoshikawa: *Peptides*, **18**, 329 (1997).
- 4) K. Yamada, K. Matsumura, M. Suzuki, S. Shirahata and H. Murakami: *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 829 (1991).
- 5) H. Meisel: *Biopolymers*, **43**, 119 (1997).
- 6) H. Otani, M. Monnai and A. Hosono: *Milchwissenschaft*, **47**, 512 (1992).
- 7) M. Matin, M. Monnai and H. Otani: *Anim. Sci. J.*, **71**, 197 (2000).
- 8) H. Otani, M. Monnai, Y. Kawasaki, H. Kawakami and M. Tanimoto: *J. Dairy Res.*, **62**, 349 (1995).
- 9) H. Otani and M. Monnai: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **59**, 1166 (1995).
- 10) H. Otani, Y. Horimoto and M. Monnai: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **60**, 1017 (1996).
- 11) J. Dziuba and P. Minkiewicz: *Int. Dairy J.*, **6**, 1017 (1996).
- 12) H. Otani and I. Hata: *J. Dairy Res.*, **63**, 339 (1995).
- 13) M. Agunod, N. Yamaguchi, R. Lopez, A. L. Luhby and G. B. J. Glass: *Am. J. Digest. Dis.*, **14**, 400 (1969).
- 14) R. Berfenstam, R. Jagenburg and O. Mellander: *Acta Paediatrica*, **44**, 348 (1955).
- 15) M. A. Matin and H. Otani: *Milchwissenschaft*, **55**, 6 (2000).
- 16) E. Lahov and W. Regelson: *Food Chem. Toxicol.*, **34**, 131 (1996).
- 17) D. Migliore-Samour, F. Floch and P. Jollès: *J. Dairy Res.*, **56**, 357 (1989).
- 18) H. Kayser and H. Meisel, *FEBS Lett.*, **383**, 18 (1996).
- 19) M. Coste, V. Rochet, J. Leonil, D. Molle, S. Bouhallab D. Tome: *Immunol. Lett.*, **3**, 41 (1992).
- 20) H. Meisel and H. Frister: *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **369**, 1275 (1988).
- 21) T. Kasai, T. Honda and S. Kirihara: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **56**, 1150 (1992).
- 22) Y. S. Lee, T. Noguchi and H. Naito: *Br. J. Nutr.*, **49**, 67 (1983).
- 23) I. Hata, S. Higashiyama and H. Otani: *J. Dairy Res.*, **65**, 569 (1998).
- 24) I. Hata, J. Ueda and H. Otani: *Milchwissenschaft*, **54**, 3 (1999).
- 25) H. Otani, T. Watanabe and Y. Tashiro: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2489 (2001).
- 26) H. Otani: Current Research of Advanced Series in Agricultural and Biological Chemistry, p. 11, Research Signpost (2001).
- 27) 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).
- 28) H. Otani, H. Kitamura, M. Park, Y. Kihara, T. Osuhida, S. Kusuhara and K. Sawada: *Milchwissenschaft*, **55**, 429 (2000).
- 29) H. Otani, Y. Kihara and M. Park: *Food Agric. Immunol.*, **12**, 165 (2000).
- 30) 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, 82 (2001).
- 31) 若月志津枝, 北村 博, 押田敏雄, 楠原征治, 大谷 元, 日本畜産学会第99回大会講演要旨, 82 (2001).
- 32) S. P. M. Crouch, K. J. Slater and J. Fletcher: *Blood*, **80**, 235 (1992).
- 33) C. W. Wong, H. F. Seow, A. H. Liu, A. J. Husband, G. W. Smithers and D. L. Watson: *Immun. Cell Biol.*, **74**, 323 (1996).