

平成10年度酪農科学シンポジウム講演内容

牛乳カゼイン由来ペプチドの栄養生理機能：

特に、カゼインホスホペプチドと κ -カゼイノグリコペプチドの 免疫調節機能とそれらの新生仔における生理的役割に関する一考察

大 谷 元

(信州大学農学部, 長野県上伊那郡南箕輪村8304)

Immunomodulating activities of casein phosphopeptides and κ -caseinoglycopeptides,
and a conclusion relating to their physiological significance in neonates

Hajime Otani

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

1. はじめに

乳汁(ミルク)から遠心分離により脂肪を除き、得られた脱脂乳を20°Cに保ち、そのpHを4.6にしたときに沈殿するタンパク質をカゼインと呼んでいる。カゼインは消化性や必須アミノ酸バランスが良いことから、育児用調製乳や特殊調製乳のタンパク質源としてはもとより、多くの食品の栄養源として、古くから利用されてきた。

一方、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持つペプチドが存在することを報告して以来、カゼイン消化物から種々の生物活性を持つペプチドが分離・同定されてきた。それらのペプチドの中でも、カルシウム吸収促進活性を持つカゼインホスホペプチドや血圧降下活性を持つ α_{s1} -カゼインの23-34域のペプチドは、特定保健用食品素材としてすでに利用されるまでに至っており²⁾、牛乳カゼインの新たな利用分野が注目される一因となっている。

筆者らは、マウスの脾臓細胞やパイエル板細胞などの細胞培養系を用いて、牛乳カゼイン消化物からリンパ球の増殖や免疫グロブリンの産生を調節する成分の検索を行ったところ、その促進成分としてカゼインホスホペプチド(α_{s1} -カゼインの59-79域や β -カゼイン

の1-25域)を、また、抑制成分として κ -カゼイノグリコペプチド(106-169域)を分離・同定するとともに、それらのペプチドはマウスへの経口投与においても免疫調節活性を示すことを明らかにした。

そこで、本小論ではカゼインホスホペプチドと κ -カゼイノグリコペプチドの免疫調節活性と哺乳類新生仔の発育におけるそれらペプチドの持つ免疫調節活性の意義について考察する。

2. 各種哺乳類のカゼイン

カゼインの中で最も特性づけされているものは牛乳由来のものである。牛乳カゼインは4種の遺伝的に異なる成分、すなわち、 α_{s1} -カゼイン、 α_{s2} -カゼイン、 β -カゼインおよび κ -カゼインから構成されている。牛乳カゼインの研究の初期においては、 γ -カゼインと呼ばれるカゼイン成分も取りだされていたが、 γ -カゼインは乳腺や生乳中で β -カゼインがプロテアーゼ分解を受けて生じるものであることが明らかにされ、1984年に米国酪農科学会が発表した牛乳タンパク質の命名に関する報告からは、 γ -カゼインは β -カゼインファミリーのタンパク質として位置づけられている³⁾。

牛乳カゼイン成分のうちでも、 α_{s1} -カゼイン、 α_{s2} -カゼインおよび β -カゼインは同じ祖先を持つタンパ

ク質と考えられており、分子内にホスホセリン残基の集中域を持っている。しかし、 κ -カゼインはホスホセリン残基を一つしか含まず、他のカゼイン成分とは異なり、糖鎖を含んでいる。そのため、 κ -カゼインの祖先は他のカゼイン成分のそれとは異なり、血液凝固に関与するタンパク質の一つであるフィブリノーゲンの祖先と同じであると考えられている⁴⁾。しかし一方では、それら4種の牛乳カゼイン成分は、リンタンパク質であること、親水域と疎水域が局在した両親媒性構造をとっていること、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有しており、それらが牛乳カゼインの一次構造上の特徴ともなっている。

一方、カゼインは、総ての動物のミルクに含まれるタンパク質と考えられるが、ミルク中のその含有量は、表1に示すように、動物種により大きく異なり、例えばハリモグラではミルク100g当たり7.3gも含まれるが、ヒトでは僅か0.4gしか含まれない⁵⁾。また、各種動物のカゼイン成分は牛乳の各カゼインと相同性を有しており、牛乳 β -カゼインや κ -カゼインに

Table 1 Casein amounts in milks from various mammals (g/100 g milk).

Mammal	Casein	Total proteins	Casein/Total proteins
Echidna	7.3	12.5	58.4
Blue whale	7.2	10.9	66.1
Mouse	7.0	9.0	77.8
Guinea-pig	6.6	8.1	81.5
Rat	6.4	8.4	76.2
Beaver	6.2	8.1	76.5
Dog	5.8	7.9	73.4
Squirrel	5.0	7.4	67.6
Sheep	4.6	5.5	83.6
Bottlenose dolphin	3.9	6.8	57.4
Cat	3.7	7.0	52.9
Pig	2.8	4.8	58.3
Bovine	2.8	3.4	82.4
Goat	2.5	2.9	86.2
Kangaroo	2.3	4.6	50.0
Indian elephant	1.9	4.9	38.8
Horse	1.3	2.5	52.0
Black rhinoceros	1.1	1.4	78.6
Rhesus monkey	1.1	1.6	68.8
Human	0.4	1.0	40.0

相当するタンパク質は調べられた総ての動物のミルクに含まれることが確認されている。しかし、牛乳 α_2 -グループに相当するカゼイン成分は動物種により異なり、このグループのカゼイン成分を全く含まないミルクも存在する⁴⁾。すなわち、これらのことより、総ての動物のミルクには、ホスホセリン残基の集中域を有するカゼイン成分と糖鎖を持つカゼイン成分は必ず含まれていると考えられる。また、このことは、哺乳類の長い進化の過程においても、ホスホセリン集中域やグリコペプチド域は保存されていることを示すものであり、それらの域には新生仔の発育にとって重要な生理的役割があることを示唆している。

3. カゼインホスホペプチドおよび κ -カゼインノグリコペプチドの生物活性、特に、免疫調節活性

カゼインホスホペプチドにはホスホセリン集中域を介したカルシウムの吸収促進作用があることは古くからよく知られているところであるが⁶⁾、牛乳 κ -カゼインノグリコペプチドにも、表2に示すように、多くの生物活性が確認されている⁷⁻²⁰⁾。

一方、筆者らは、B-リンパ球のマイトーゼンであるリポポリサッカライド (LPS) およびT-リンパ球のマイトーゼンであるフィトヘマグルチニン (PHA) やコンカナバリン A (ConA) により誘導されるマウス脾臓細胞や腸管パイエル板細胞の増殖調節ペプチドの検索を牛乳カゼイン消化物を対象に行ったところ、図1に示すように、 κ -カゼインノグリコペプチドがB-リンパ球やT-リンパ球の増殖を顕著に抑制し^{21,22)}、 α_{s1} -カゼインの59-79域のホスホペプチドはそれらの増殖を顕著に促進するとともに、そのホスホペプチド自体がマウス脾臓細胞に対してマイトーゼン活性を有することを見出した²³⁾。さらに、マウス脾臓細胞の培養系における総免疫グロブリンタンパク質の産生に対しても、図2に示すように、 κ -カゼインノグリコペプチドは顕著に抑制し²⁴⁾、 α_{s1} -カゼインの59-79域のホスホペプチドは顕著に促進した²⁵⁾。また、図には示していないが、同様の傾向がマウス腸管パイエル板細胞の培養系を用いた実験においても観察されるとともに、牛乳 β -カゼインの1-25域のホスホペプチドや市販のカルシウム吸収促進素材であるCPP-III (牛乳 β -カゼインの1-28域や牛乳 α_{s2} -カゼ

Table 2 Biological activities of bovine κ -caseinoglycopeptide and its digest.

Inhibition of hemagglutination of N-blood group substances with anti-N immune serum and anti-N phytohemagglutinin (Fiat <i>et al.</i> 1973)
Inhibition of acid secretion in stomach by peptic digest (Chernikov <i>et al.</i> 1974)
Inhibition of acid secretion in stomach (Stan <i>et al.</i> 1983)
Inhibition of aggregation of erythrocytes with antibodies (Fiat <i>et al.</i> 1988)
Inhibition of bacteria adhesion to plastic surfaces, cellular membranes of erythrocytes (Neeser <i>et al.</i> 1988) and saliva-coated hydroxyapatite (Neeser <i>et al.</i> 1994)
Antithrombotic activity of κ -caseinoglycopeptide fragments (Leonil & Molle, 1990)
Antihypertensive activity of κ -caseinoglycopeptide fragment (Kohmura <i>et al.</i> 1990)
Inhibition of β -interferon production by human diploid fibroblasts (Yamada <i>et al.</i> 1991)
Inhibition of binding of Cholera toxin to its receptor (Kawasaki <i>et al.</i> 1992)
Inhibition of hemagglutination of influenza virus (Kawasaki <i>et al.</i> 1993)
Stimulation of growth of <i>Lactobacillus lactis</i> by trypsin digest (Bouhallab <i>et al.</i> 1993)
Stimulation of development of <i>Bifidobacteria</i> (Idota <i>et al.</i> 1994)
Stimulation of cholecystokinin release from intestinal cells (Beucher <i>et al.</i> 1994)

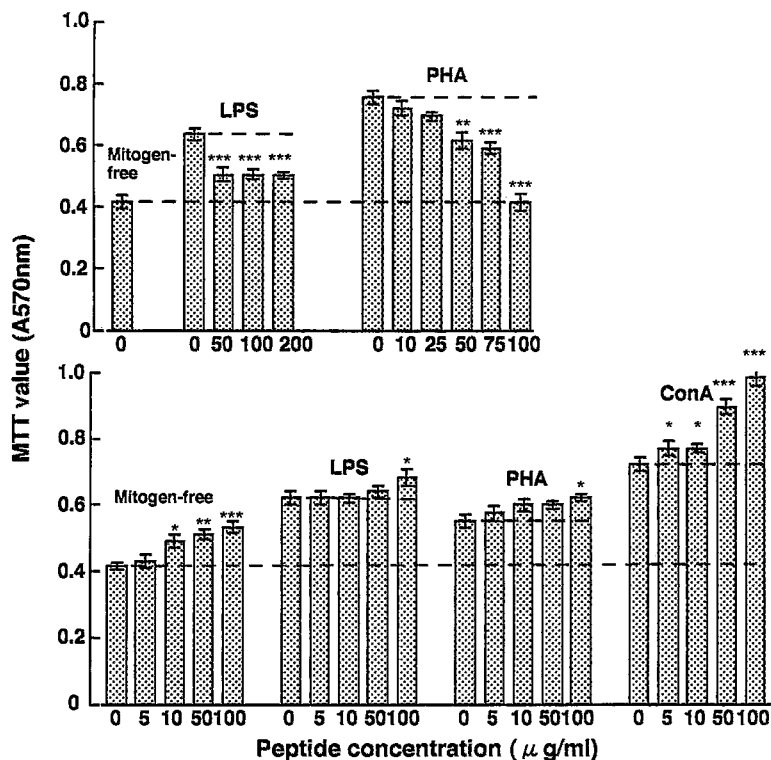


Fig. 1 Effect of bovine κ -caseinoglycopeptide (top) and a phosphopeptide, residues 59-79 of bovine α_{s1} -casein (bottom) on proliferations of mouse spleen lymphocytes induced by LPS, PHA or ConA stimulations. Significant difference from the test peptide-free medium at *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ or ***, $p < 0.001$.

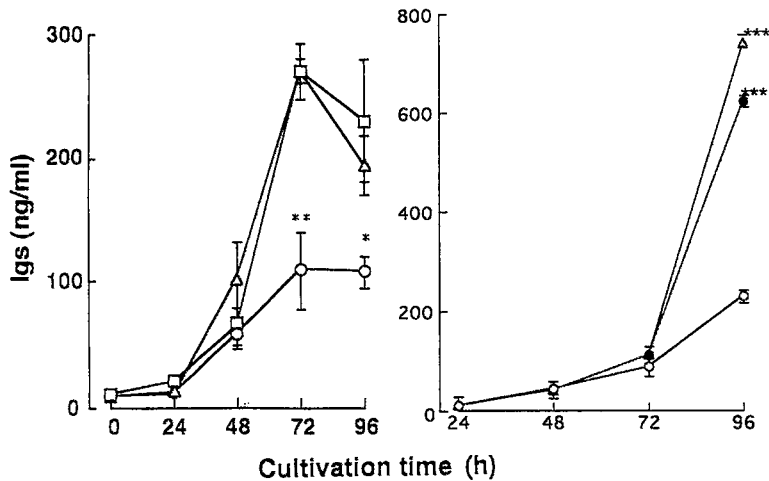


Fig. 2 Effects of bovine κ -caseinoglycopeptide (left) and a phosphopeptide, residues 59-79 of α_{s1} -casein (right) on production of immunoglobulins in mouse spleen cell cultures. Peptide concentration for the determination was \square , 0 $\mu\text{g/ml}$; \triangle , 100 $\mu\text{g/ml}$; \circ , 500 $\mu\text{g/ml}$ (left) or \circ , 0 $\mu\text{g/ml}$; \bullet , 50 $\mu\text{g/ml}$; \triangle , 100 $\mu\text{g/ml}$ (right). Significant difference from the test peptide-free medium at *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ or ***, $p < 0.001$.

インの1-32域のホスホペプチドを主成分とするもの)にもそれらの免疫促進活性が見られた²⁵⁾。

そこで、鶏卵白オボアルブミンのみをタンパク白質源とするマウスの飼料の一部を κ -カゼイノグリコペプチドやカゼインホスホペプチドに置換した飼料を調製し、それらを3週齢のマウスに摂取させ(κ -カゼイノグリコペプチドの場合は5週間、カゼインホスホペプチドの場合は9週間)、その間、1週間間隔で β -ラクトグロブリンを Freund の完全アジュバントでエマルジョンにしたものを腹腔内に投与した。最終投与日から1週間後のマウス血清中のオボアルブミンと β -ラクトグロブリンに対するIgG, IgMおよびIgA抗体量(κ -カゼイノグリコペプチド投与の場合はIgE抗体量も)を測定した。その結果、図3に示すように、 κ -カゼイノグリコペプチドの経口投与により、飼料のタンパク質源として摂取させたオボアルブミンや腹腔内に投与した β -ラクトグロブリンに対する特異抗体、特にIgG抗体量が顕著に減少し²⁶⁾、カゼインホスホペプチドの投与により β -ラクトグロブリンに対するIgA抗体量が顕著に増加した。すなわち、これらの結果から、 κ -カゼイノグリコペプチドは経口投与においてもマウスの免疫系に対して抑制的に働き、カゼインホスホペプチドは促進的に作用す

ることが明らかになった。なお、図には示していないが、 κ -カゼイノグリコペプチドの免疫抑制活性は酵素的にシアル酸を除去することにより消失し²⁷⁾、カゼインホスホペプチドの促進作用はホスファターゼを作用させて脱リンすることにより完全に失われるという結果を得ており²⁵⁾、それらペプチドの活性の発現には、シアル酸を含む糖鎖やリン酸残基が必要であるものと思われる。

4. 各種動物由来のカゼインホスホペプチドと κ -カゼイノグリコペプチドの構造と免疫調節活性

牛乳 κ -カゼイノグリコペプチドとホスホペプチドにはマウスの免疫系に対して調節活性が認められるが、それらの免疫調節活性は、仔牛の健全な発育のために本来備わっている機能であるのか、それともマウスを用いた実験であるから偶然観察されたことなのかは重要なところである。そこで、本項では、それらのペプチドの免疫調節作用が新生仔の発育のために備わった作用であるのか否かについて考察を加える。

図4にウシ、ヒトおよびラットのカゼイン成分のホスホセリン付近のアミノ酸配列を示した²⁸⁾。図より、牛乳 α_{s1} -カゼインのホスホセリン集中域付近のア

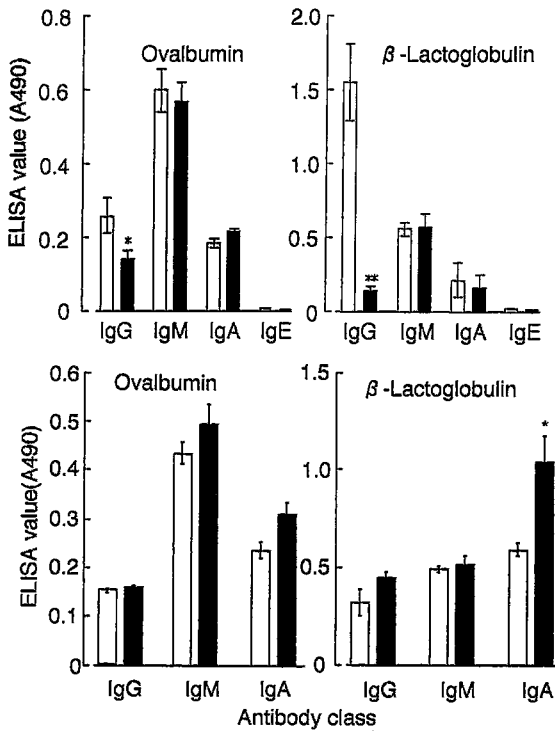


Fig. 3 Levels of serum IgG, IgM, IgA and IgE antibodies specific to ovalbumin and β -lactoglobulin in mice orally administrated bovine κ -caseinoglycopeptide (top) and a commercially available bovine casein phosphopeptide, CPP-III (bottom). Top: \square , κ -Caseinoglycopeptide-free diet; \blacksquare , κ -Caseinoglycopeptide (2%)-added diet. Bottom: \square , Casein phosphopeptide-free diet; \blacksquare , Casein phosphopeptide (0.1%)-added diet. Antibody levels are represented with ELISA values (absorbance at 490 nm). Significant difference from the test peptide-free diet at * $p < 0.05$ or ** $p < 0.01$.

ミノ酸配列と非常に類似した構造が牛乳 α_{s2} -カゼインや β -カゼインにも存在することがわかる。事実、すでに述べたように、牛乳 α_{s1} -カゼインから得られたホスホペプチドの免疫促進活性と同様の活性が β -カゼインや α_{s2} -カゼインから得られたホスホペプチドにも観察されている。さらに、牛乳 α_s -グループのカゼインや β -カゼインのホスホセリン集中域の構造と極めて類似した構造が人乳 β -カゼインやラット乳 α -カゼインにも見られる。合わせて、牛乳カゼインホスホペプチドのカルシウム吸収促進活性はラットやブタにお

いても確認されており、その活性の発現にはホスホセリン集中域が関与していることが知られている²⁹⁾。すなわち、これらのことは、ある動物のカゼインホスホペプチドはその動物の子孫の免疫系を促進することを示唆するものであり、カゼインホスホペプチドの免疫促進活性は新生仔の発育のために本来備わっている機能と推察される。

一方、ウシ、ヤギ、ヒツジおよびヒトの κ -カゼイングリコペプチド中で炭水化物の占める割合は、重量当たりでそれぞれ11.6%, 9.8%, 5.5%および55.2%であり、動物種により10倍の違いが見られる³⁰⁾。また、ウシ、ヒツジおよびヒトの κ -カゼイングリコペプチドの糖鎖構造を比較すると、図5に示すように、3種の動物ともに糖鎖の基本骨格は類似しており、Gal β 1, 3GalNAcのように3種の動物に共通して存在する糖鎖構造もあるが、動物に固有の構造も存在する³¹⁾。すなわち、このことから、 κ -カゼインの糖鎖構造はカゼインホスホペプチドにおけるホスホセリン集中域のように動物種を超えて高い共通性を有しているとは言い難いものである。

そこで、人乳 κ -カゼインをキモシンで消化し、その消化物から κ -カゼイングリコペプチドを精製し、そのマウス脾臓細胞の増殖に及ぼす影響を調べた。図6に示すように、キモシン消化人乳 κ -カゼインから分離した κ -カゼイングリコペプチドもマイトジェンで誘導されるマウス B-および T-リンパ球の増殖を顕著に抑制する²⁴⁾。加えて、図には示していないが、LPS や PHA などの市販マイトジェンを加えないで、人乳 κ -カゼイングリコペプチドのみを加えてマウス脾臓リンパ球や胸腺細胞を12時間培養すると、 κ -カゼイングリコペプチド無添加の場合と比べて、死細胞数が顕著に増加した。すなわち、これらの結果は、人乳 κ -カゼイングリコペプチドは、マウスリンパ球の増殖を単に抑制するだけでなく、それらリンパ球に死を誘導することを示している。

一般に細胞死はネクロシスとアポトーシスに分類され、ネクロシスは物理的や化学的傷害などによる細胞の事故死であるのに対して、アポトーシスはプログラムされた死であり、不必要な細胞や異常細胞の排除において重要な役割を果たしていると言われている。そこで、人乳 κ -カゼイングリコペプチドにより傷害を受けたマウスリンパ球の特徴を調べると、細胞

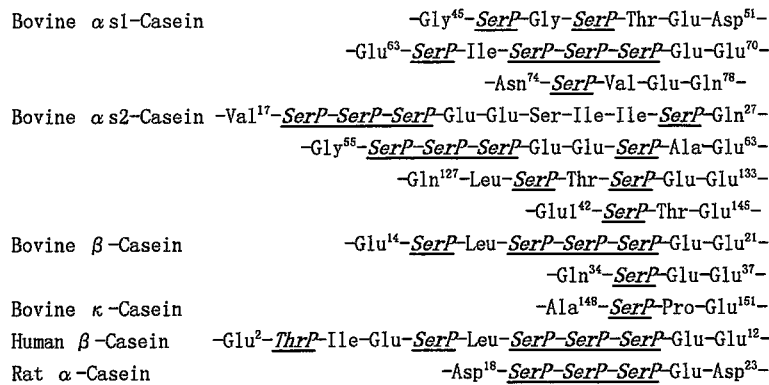


Fig. 4 Amino acid sequences of phosphopeptides from bovine, human and rat caseins.

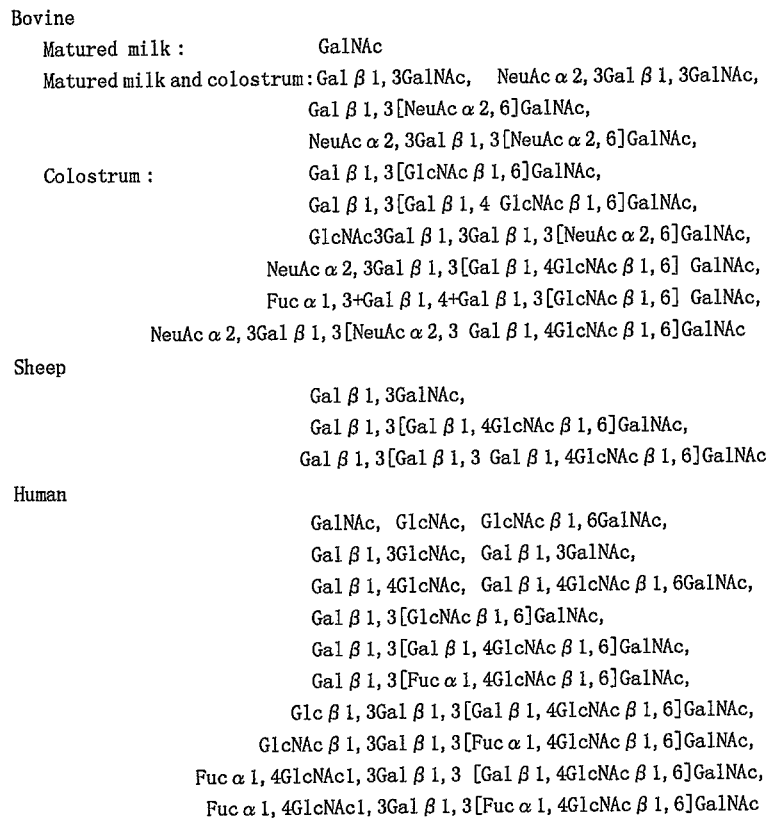


Fig. 5 Carbohydrate structures of κ -caseinoglycopeptides from bovine, sheep and human milks.

のクロマチンは凝集し、その細胞から抽出した DNA は断片化しているなどのアポトーシスに特徴的な性質を備えていることが示された²⁴⁾。すなわち、このことより、人乳 κ -カゼイノグリコペプチドはマウスの

脾臓リンパ球や胸腺細胞に対してアポトーシスを誘導するものと考えられる。

人乳 κ -カゼイノグリコペプチドの持つアポトーシス誘導能はマウスと言う異種動物のリンパ球にのみ生

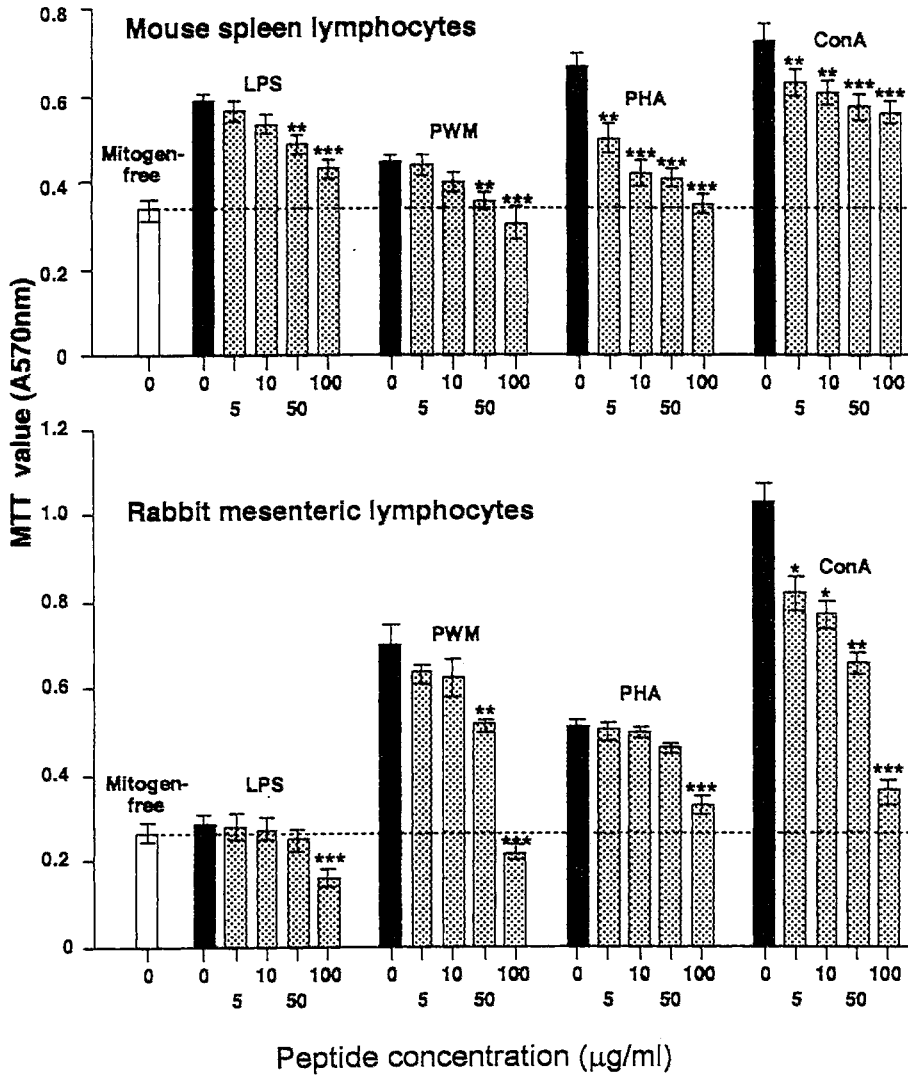


Fig. 6 Effect of human κ -caseinoglycopeptide on proliferations of mouse spleen and rabbit mesenteric lymphocytes induced by LPS, PWM, PHA and ConA stimulations. Significant difference from the test peptide-free medium at *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ or ***, $p < 0.001$.

じたことなのか、ヒト由来のリンパ球にも生じることなのかは重要なところである。そこで、人乳 κ -カゼインにペプシンを作用させ、その消化物から調製した κ -カゼイノグリコペプチドとともに急性白血病患者の T-リンパ球から株化した Jurkat 細胞を培養し、その細胞が人乳 κ -カゼイノグリコペプチドにより傷害を受けるか否かを調べた。図7に示すように、人乳 κ -カゼインのペプシン消化物から調製した κ -カゼイノグリコペプチドはヒト T リンパ球の株化細胞であ

る Jurkat 細胞に対してもアポトーシスを誘導することが示された。

5. 新生仔腸管でのカゼインホスホペプチドと κ -カゼイノグリコペプチドの生成

以上述べてきた κ -カゼイノグリコペプチドとカゼインホスホペプチドの免疫調節活性は、カゼインにプロテアーゼ作用させ、予め調製しておいたペプチドを

使用して実験したときに認められた結果であり、新生仔がミルクを摂取したときに、このような活性を有するペプチドが新生仔の腸管内で生成するかどうかは明らかではない。そこで本項では、新生仔がミルクを摂取したときに免疫調節活性を有する κ -カゼイノグリコペプチドやカゼインホスホペプチドが新生仔の腸管内で形成されるか否かについて考察を加える。

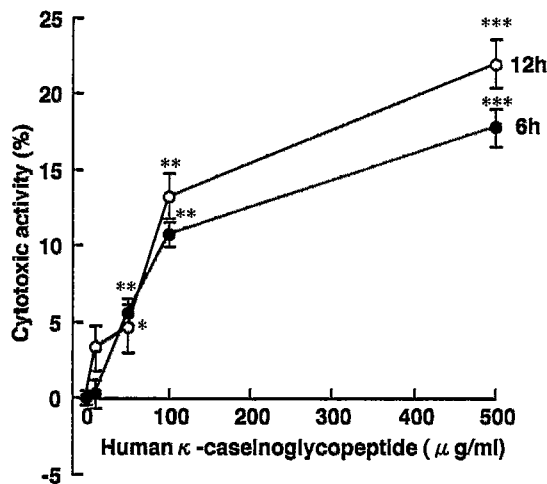


Fig. 7 Cytotoxic activity of human κ -caseinoglycopeptide toward Jurkat Clone E6-1 cells. 6 h and 12 h represent the cultivation time of Jurkat cells with human κ -caseinoglycopeptide. Significant difference from the test peptide-free medium at *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ or ***, $p < 0.001$.

表3に示すように、牛乳カゼインを摂取したラットやミニ豚、マウスなどの消化管内にカゼインホスホペプチドが生ずることやそれら消化管内で生成したカゼインホスホペプチドはカルシウムの吸収促進活性を有することは、すでに数多く報告されている²⁹⁾。それらの報告と前述したカゼインホスホペプチドの免疫促進活性にはホスホセリン残基が関係しているということから、カゼインの摂取により、免疫賦活活性を有するペプチドがミルクを摂取した新生仔の腸管内で生成することは十分に考えられるところである。

一方、同じく表3に示すように、牛乳 κ -カゼイノグリコペプチド分子には消化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少ないが、ペプシンにより切断されるペプチド結合は数多く存在している³¹⁾。事実、パンクレアチンで消化した κ -カゼインには、マイトージェン刺激マウス脾臓リンパ球に対して顕著な増殖抑制活性を示すが、ペプシン消化牛乳 κ -カゼインはリンパ球増殖抑制活性を示さないことを筆者らは見出している³²⁾。しかし、一般に、新生仔においては、胃酸やペプシンの分泌が低い上に³³⁾、ミルク自体が強い緩衝作用を持つために、牛乳タンパク質の胃での消化は殆どなく、胃では κ -カゼイン分子の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 κ -カゼインと κ -カゼイノグリコペプチド、並びに未消化の α_2 -グルーブのカゼインや β -カゼインはそのままの状態に腸に移行し、腸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と

Table 3 Formation of bovine casein phosphopeptides in pig and mouse intestines and proteolytic cleavage positions in bovine κ -caseinoglycopeptide.

●Formation of casein phosphopeptides

Pig intestine: Residues 66-74 of α s1-casein (Meisel & Frister, 1989)

Mouse intestine: Residues 43-58 and 59-79 of α s1-casein, Residues 1-25 and 1-28 of β -casein, Residues 47-70 of α s2-casein (Bromage, 1991)

Mouse feces: Residues 62-69 and 64-73 of α s1-casein (Kasai *et al.* 1992)

●Proteolytic cleavage positions in bovine κ -caseinoglycopeptide

Pepsine: 105-106, 133-134, 137-138, 138-139, 140-141, 142-143, 143-144, 144-145, 146-147, 152-153, 161-162, 163-164, 166-167 (Delfour *et al.* 1965; Mercier *et al.* 1972; Grosclaude *et al.* 1972; Pellissier, 1984)

Trypsin: 111-112, 112-113, 116-117 (Mercier *et al.* 1972 & 1973; Grosclaude *et al.* 1972; Visser *et al.* 1980; Pellissier, 1984; Fiat & Jolles, 1989; Leonil & Molle, 1990; Shammet *et al.* 1992; Bouhallab *et al.* 1992; Fiat *et al.* 1993)

Chymotrypsin: 123-124, 166-167 (Mercier *et al.* 1972; Pellissier, 1984)

言われている³⁴⁾。これらのことから、ペプシン活性の弱い新生仔では κ -カゼイノグリコペプチドが腸に存在する可能性は十分にあり、それが腸管の免疫系の抑制に寄与する可能性が示唆される。なお、ペプシン活性が増大した幼動物や成動物では、ミルクを摂取しても免疫抑制活性を有する κ -カゼイノグリコペプチドが腸に存在する可能性は殆どないものと思われる。

6. 新生仔の免疫系におけるカゼインホスホペプチドと κ -カゼイノグリコペプチドの生理的役割

一般に、新生仔では免疫系が発達しておらず、動物種により異なるが、生後数日から1年近くを要して免疫系は確立されると言われている。したがって、カゼインホスホペプチドの免疫促進活性は、新生仔の免疫系の発達において目的性を有していると理解することは容易である。

一方、胃のpH値が強酸になったり、ペプシン活性が高まる迄の間の κ -カゼイノグリコペプチドの免疫抑制作用やリンパ球に対するアポトーシス誘導作用に関しては以下のように考察される。

すなわち、その一つとして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や食細胞などの母親の細胞成分が多数含まれ、それらの細胞成分は新生仔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。しかし、ミルク中のリンパ球が新生仔の生体防御を目的としてミルクに混入している可能性は極めて低いと筆者は考える。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して機能させないと言われている。そのよい例が臓器移植における拒絶反応である。一般に、主要組織適合抗原は母子間でも同一であるとは限らず、異なる場合も多い。このことは、ミルク中の母親のリンパ球が新生仔の腸管内で必ずしもその仔にとって有利に機能していると考えさせるものではなく、母親由来のミルク中のリンパ球はむしろ厄介なものと考え方が一般的と思われる。すなわち、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造られたものが、副産物としてやもうえずミルクに混入したものと考えるのである。そのために、そのような細胞が新生仔に危害を加えないように、ミルクに

同時に存在している κ -カゼインが胃での緩慢な消化を受け、それらの細胞を無毒化する κ -カゼイノグリコペプチドへと変化すると考えるのである。

また、 κ -カゼイノグリコペプチドのもう一つの役割として、そのペプチドが腸管から吸収されることにより、新生仔が過免疫やアレルギーに陥るのを防御するのに寄与していることが考えられる。すなわち、前述したように、新生仔では胃でのタンパク質分解活性は極めて弱く、胃でミルクタンパク質の消化により生じるのは κ -カゼインの分解によるパラ- κ -カゼインと κ -カゼイノグリコペプチドだけであり³⁴⁾、その頃は新生仔牛では腸管からIgGが吸収され血液に移行する時期と言われている。そのような時期には異物も同時に腸管から吸収される可能性がある。したがって、胃で形成され腸に移行した κ -カゼイノグリコペプチドの一部もIgGとともに腸管から吸収されて血液に移行し、異物に対する過免疫反応やアレルギー反応が起こるのを抑えている可能性があると考えるのである。

胃酸の分泌が盛んになり、胃のpHが低下することにより、細胞は胃で不活性化される。また、ペプシンの活性が高くなることにより胃で異物の消化が活発になり、異物は免疫原性を失うようになる。それとともに、 κ -カゼイノグリコペプチドの上述した作用も不必要となり、 κ -カゼイノグリコ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と考えるのである。

なお、成人が牛乳を飲んだりカゼインホスホペプチドやグリコペプチドを摂取した場合、カゼインホスホペプチドは活性を維持したまま腸に到達し、腸管の免疫系を促進するが、 κ -カゼイノグリコペプチドは胃で不活性化されることにより腸管免疫系には何ら影響を及ぼさないものと思われる。

7. 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、それらの細胞が産生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産生するサイトカインの種類や量は実質的に免疫系を調節するものである。

ビタミンAやEが免疫系を促進することはよく知られたところであるが、それらの免疫系の賦活化は、免疫系を促進するサイトカインであるIL-1やIL-2などの産生を促進することと関係している^{35,36)}。

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産生を抑制することは以前から知られていたが³⁷⁾、最近、牛乳β-カゼインがIL-1やIFN-γの産生を促進することにより免疫系を促進することや³⁸⁾、上述したκ-カゼイノグロブ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大量の産生を誘導したり、IL-2レセプターの発現を抑制することにより生じていることが明らかにされた³⁹⁻⁴¹⁾。

最近では、数多くのサイトカインの定量用キットが市販されている。したがって、消化酵素処理や加工処理後も目的とするサイトカインの産生調節活性を失わないペプチドを牛乳カゼイン消化物から分離することにより、それらを免疫調節機能を有する特定保健用食品素材として利用することが可能と思われる。

参考文献

- 1) V. Brantl, H. Teschemacher, A. Henschen and F. Lottspeich: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **360**, 1211 (1979).
- 2) 有原圭三: 畜産の研究, **52**, 459 (1998).
- 3) W. N. Eigel, J. E. Butler, C. A. Ernstrom, H. M. Farrel, V. R. Harwalkar, R. Jenness and R. McL. Whitney: *J. Dairy Sci.*, **67**, 1599 (1984).
- 4) A.-M. Fiat and P. Jolles: *Mol. Cell. Biochem.*, **87**, 5 (1989).
- 5) 片岡 啓, ミルク総合事典(山内邦男, 横山健吉編), p. 14 (1992).
- 6) Y. S. Lee, T. Noguchi and H. Naito: *Br. J. Nutr.*, **49**, 67 (1983).
- 7) A.-M. Fiat, Y. Goussault, J. Font and P. Jolles: *Immunochemistry*, **10**, 355 (1973).
- 8) M. P. Chernikov, G. V. Nikolskaya, E. Y. Stan, G. K. Schlygin and L. S. Vasilevskaya: *Vopr. Pit-tan.*, **2**, 21 (1974).
- 9) E. Y. Stan, S. D. Groisman, K. B. Krasilshikov and M. P. Chernikov: *Bull. Exp. Biol. Med.*, **96**, 889 (1983).
- 10) A. M. Fiat, J. Chevan, P. Jolles, P. De Waard, J. F. G. Vliegenthart, F. Piller and J. P. Cartoron: *Eur. J. Biochem.*, **173**, 251 (1988).
- 11) J. R. Neeser, A. Chambaz, S. De Vedovo, M. J. Prigent and B. Guggenheim: *Infect. Immun.*, **56**, 3201 (1988).
- 12) J. R. Neeser, M. Golliard, A. Woltz, M. Rouvet, M.-L. Dillmann and B. Guggenheim: *Oral Microbiol. Immunol.*, **9**, 193 (1994).
- 13) J. Leonil and D. Molle: *Biochem. J.*, **271**, 247 (1990).
- 14) N. Kohmura, N. Nio and Y. Ariyoshi: *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 835 (1990).
- 15) K. Yamada, K. Matsumura, M. Suzuki, S. Shirahata and H. Murakami: *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 829 (1991).
- 16) Y. Kawasaki, H. Isoda, M. Tanimoto, S. Dosako, T. Idota and K. Ahiko: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 195 (1992).
- 17) Y. Kawasaki, H. Isoda, H. Shinmoto, M. Tanimoto, S. Dosako, T. Idota and I. Nakajima: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1214 (1993).
- 18) S. Bouhallab, C. Favrot and J.-L. Maubois: *Le Lait*, **73**, 73 (1993).
- 19) T. Idota, H. Kawakami and I. Nakajima: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 1720 (1994).
- 20) S. Beucher, F. Levenez, M. Yvon and T. Corring: *J. Nutr. Biochem.*, **5**, 578 (1994).
- 21) H. Otani, M. Monnai and A. Hosono: *Milchwissenschaft*, **47**, 512 (1992).
- 22) H. Otani, M. Monnai, Y. Kawasaki, H. Kawakami and M. Tanimoto: *J. Dairy Res.*, **62**, 349 (1995).
- 23) I. Hata, S. Higashiyama and H. Otani: *J. Dairy Res.*, **65**, in press (1998).
- 24) H. Otani, Recent Res. Devel. in Agric. Biol. Chem., Vol. 2, p. 269 (1997).
- 25) I. Hata, J. Ueda and H. Otani: *Milchwissenschaft*, **53**, in press (1998).
- 26) M. Monnai, Y. Horimoto and H. Otani: *Milchwissenschaft*, **53**, 129 (1998).

- 27) H. Otani and M. Monnai: *Food Agric. Immun.*, **5**, 219 (1993).
- 28) D. W. West: *J. Dairy Res.*, **53**, 333 (1986).
- 29) 小野伴忠 : 酪科食研, **43**, A66 (1994).
- 30) 東 徳洋, 山内邦男 : 酪科食研, **32**, A111 (1983).
- 31) J. Dziuba and P. Minkiewicz: *Int. Dairy J.*, **6**, 1017 (1996).
- 32) H. Otani and I. Hata: *J. Dairy Res.*, **63**, 339 (1995).
- 33) M. Agunod, N. Yamaguchi, R. Lopez, A. L. Luhby and G. B. J. Glass: *Am. J. Digest. Dis.*, **14**, 400 (1969)
- 34) R. Berfenstam, R. Jagenburg and O. Mellander: *Acta Paediatrica*, **44**, 348 (1955).
- 35) G. A. Fatth, B. Watzl, D. Huang and R. R. Watson: *Nutr. Res.*, **13**, 863 (1993).
- 36) D. Wu, S. N. Meydani, J. Sastre, M. Hayek and M. Meydani: *J. Nutr.*, **124**, 655 (1994).
- 37) S. P. M. Crouch, K. J. Slater and J. Fletcher: *Blood*, **80**, 235 (1992).
- 38) 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).
- 39) H. Otani and M. Monnai: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **59**, 1166 (1995).
- 40) H. Otani, Y. Horimoto and M. Monnai: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1017 (1996).
- 41) M. Monnai and H. Otani: *Milchwissenschaft*, **52**, 192 (1997).