

# ミルクの基本的成分の健康に対する貢献

## 乳タンパク質の機能性

# On the Contribution to Health of Basic Components in Milk

## Biological Functionality of Milk Protein

八木直樹

Naoki YAGI

牛乳は非常に優れた食品として、人々に古くから利用され健康に大きな貢献をなしてきた。その長い歴史の中で種々の加工技術を生みだし、技術の積み重ねと研究の成果とによって、益々その利用の巾を広げてきた。

近年、食品を三次機能の面からとらえる研究が進む中で、牛乳の機能特性を解明する研究も盛んに行なわれ、多くの新しい知見を得ると同時に多くの成果を生むに至っている<sup>1)</sup>。このことは、付加価値の高い今迄とは異なるタイプの牛乳の用途開発が行なわれる可能性を示唆している。そこで本報では、牛乳を構成している基本的な成分が、今どのような生理的活性のもとで見直されているのかといった最近話題の諸問題について述べてみたいと思う。

### 牛乳タンパク質由来のペプチドについて

従来の栄養学では、経口的に摂取されたタンパク質は、すべてアミノ酸まで分解された後に吸収されるという説が支配的であったが、アミノ酸のあるものは極めて不安定であるとか、アミノ酸ではかえって腸管からの吸収力が低下するとか、アミノ酸の形ですべて吸収されるのであれば、何故アレルギーの発症と関係するのかといった多くの矛盾点が指摘されるようになり、最近ではペプチドで吸収されるとする説が主流となっている<sup>2)</sup>。牛乳タンパク質が分解されて生成するペプチドは、吸収率が極めて高いうえ、血圧調節作用<sup>3)</sup>、鎮痛作用<sup>4) 5)</sup>、免疫調節<sup>6)</sup>、カルシウム吸収促進作用<sup>7)</sup>などの生理活性を示すことが近年多く示されてきている。

#### 1) 血圧調節作用のあるペプチド

戦前から戦後暫らくの間、日本人の死因のトップの座を脳卒中が占めており、癌が死因のトップを占めるに至った現在でも脳卒中は脅威的な存在である。脳内出血の原因に2つが考えられ、1つは血管の劣化によるものであるが、栄養状態の改善によってこれによる死亡は減少している。もう1つの原因は高血圧によるもので、病院で治療を受けているも

のの中の圧倒的な数を占める程、現在に至るも尚急増している。高血圧患者の約90%は本態性高血圧といわれるもので、遺伝的要素の強い高血圧であり、レニン・アンジオテンシン系と呼ばれる昇圧系が中心的な役割を演じていると考えられている。血液中には肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンという分子量が約57,000の糖タンパク質が存在しており、これを基質としてレニン酵素が作用し、N末端10残基のデカペプチドを切り出す。レニンは、体液量の減少などの刺激が加わると、腎臓の傍糸球体細胞から分泌されるタンパク質分解酵素の一種であるが、このレニン酵素によってアンジオテンシノーゲンから切り出されるデカペプチドをアンジオテンシンIと呼んでいる。アンジオテンシンIには特別な生理活性は存在しないが、これが肺循環の際、肺血管内皮細胞に存在するアンジオテンシン変換酵素によってC末端の2残基であるヒスチジンとロイシンが切断され、8残基のオクトペプチドであるアンジオテンシンIIが生じると、これが血管の平滑筋細胞に作用して血管を収縮させ、血圧を上昇させる。さらに脳内で生じたアンジオテンシンIIは、血管運動の中枢にも作用するため血圧を上昇させる。また血中のNa、Cl、K等のイオン濃度調節に関与する副腎皮質ホルモンであるアルドステロンの分泌を促進することにより血圧を上昇させることになる。このようにアンジオテンシンIIは強力な昇圧作用を示すもので、本態性高血圧の発症の主因と考えられている。図-1はレニン-アンジオテンシン系による高血圧の発症を示したものである。

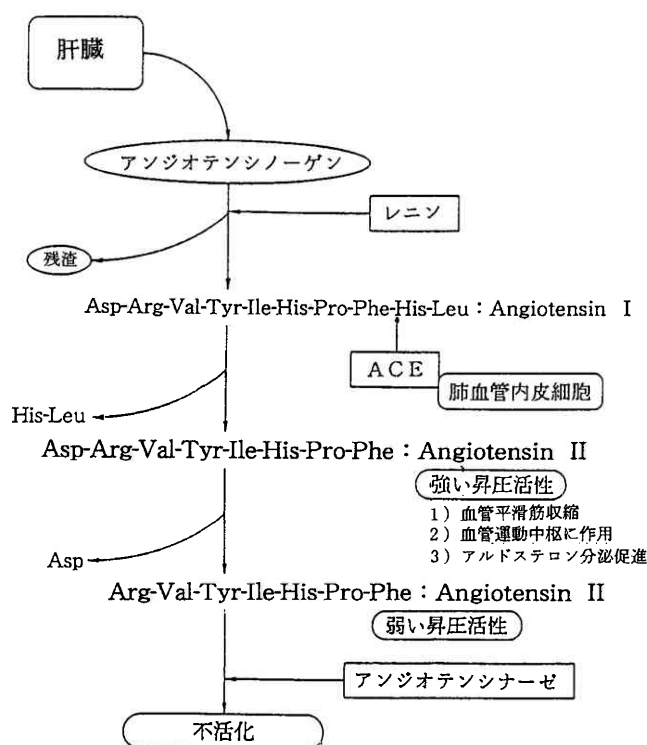


図-1 レニン-アンジオテンシン系による昇圧<sup>8)</sup>

アンジオテンシン I から II に変換する酵素を阻害する物質が存在すれば、血圧の上昇を抑制することが可能となるが、牛乳タンパク質であるカゼインのトリプシン分解物中にアンジオテンシン変換酵素の阻害物質が見出され<sup>9)</sup>、さらに  $\alpha_s$ -カゼインから 2 種、 $\beta$ -カゼインからは 1 種のアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチドが生成することが見出された<sup>10)</sup>。

牛乳を原料とし、プロテアーゼを使ってカゼインからペプチドを製造し、このペプチド混合物の HPLC 逆相クロマトパターンを見ると多くのペプチド成分が存在しているが、この中から 3 つのペプチドを単離し（図-2）それぞれのアンジオテンシン変換酵素阻害活性値  $ID_{50}$  を調べると表-1 の結果が得られ、 $C_6$  と  $C_7$  の溶出位置にあるペプチドが最も高い阻害活性を示すことが示されている。 $ID_{50}$  とは、血圧上昇の要因であるアンジオテンシン変換酵素の活性を半減させるに必要なペプチドの濃度で、 $ID_{50}$  値の小さいもの程阻害活性が高いことを示すが、実際に高血圧自然発症ラット (SHR) を使って血圧低下の様子を調べてみると、 $C_{12}$  ペプチド即ち  $\alpha_{S1}$ -カゼインから得た bovine  $\alpha$ -CN (f2334) のペプチド（図-3）が最も強い血圧低下作用を示している。分画・精製していない混合ペプチドを、固形飼料に 3% 添加し SHR に与えて 1 ヶ月間経時的な血圧低下の様子を見ると図-4 に示した経過となった<sup>11)</sup>。対照群に対して明らかな血圧上昇を抑制する作用が認められており、牛乳タンパク質であるカゼインに潜在している血圧低下作用のあるペプチドは、アンジオテンシン系の高血圧症に効力のあることが明らかとなった。しかしこの混合ペプチドはペプチド独特の苦味を有するので、今後は吸着剤によって除去精製をするか、エキソプロテアーゼ処理で苦味の軽減化を計るなどの工夫が必要とされている。牛乳の中にはこのペプチドを作るカゼインが含まれているので、牛乳を飲用すれば、消化管内に存在するトリプシンによって体内で本ペプチドが生成されることになる。このように小腸内でペプチドに分解される場合には、苦味を有することは問題とならないが、その生成量も少な

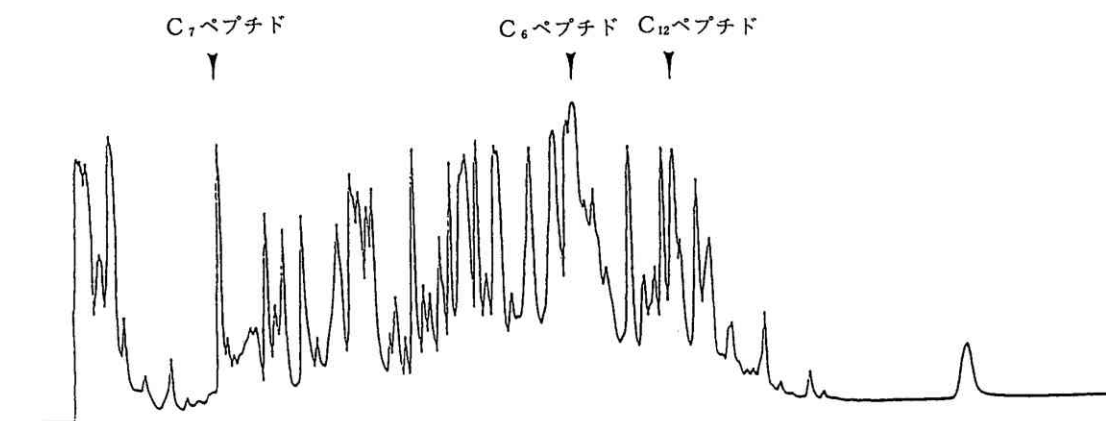


図-2 カゼインペプチド混合物のHPLCパターン

いので、血圧を低下させる目的と必要性のある場合は、カゼインを原料としてアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチドを高濃度に含むものをつくる必要があり、しかも高血圧を予防する食品とする場合は、風味的にも満足できるものまで精製する必要があるであろう。本ペプチドは経口的に摂取した場合、高血圧を正常血圧へと低下させるが、正常血圧には作用せず、その作用が血圧の低下のみに限定されるという特徴を有することが明らかにされ、今後の実用化への研究が大いに期待される場所である。

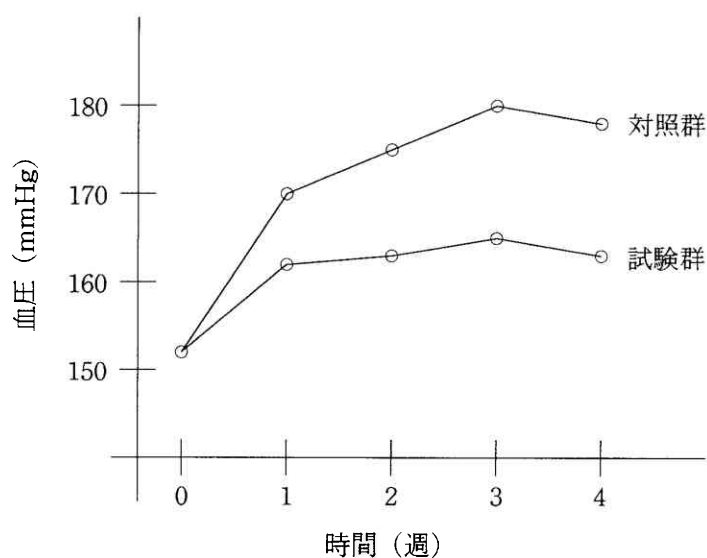
表1 アンジオテンシン変換酵素阻害活性

試料	ID <sub>50</sub> (mg/ml)
本ペプチド標品	0.19
C <sub>12</sub> ペプチド	0.11
C <sub>6</sub> ペプチド	0.01
C <sub>7</sub> ペプチド	0.01

bovine  $\beta$ -CN(f177-183) : Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg

bovine  $\alpha$ -CN(f23-34) : Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro-Glu-Val-Phe-Gly-Lys

図-3 牛乳のタンパク質由来血圧調節関連ペプチド

図-4 本ペプチド標品による血圧低下作用の時間経過<sup>1)</sup>

## 2) カルシウム吸収促進ペプチド

日本人のカルシウム所要量は成人で男女共600mg/日とされており、欧米諸国より低い数値が設定されている。日本人の食習慣、生活環境からみて一挙に欧米並みの水準に引き





り、細胞からや細胞への神経伝達を不全にしたり、ホルモンの分泌に影響を及ぼして糖尿病等の発症にも深く関与する。また血管細胞に入り込んだカルシウムは血管を軟らかく保っているエラスチンと結合してエラストイドに変化することで血管を弾力性のないものに変え、血管内面が損傷したりその傷の亀裂の部分に血中コレステロールやリポタンパクを堆積して血管を細め、高血圧や冠動脈硬に起因する心筋梗塞などの発症にもつながる。このようにカルシウムの摂取、特にその吸収性は健康維持に大きな関わりを持っており、日常のカルシウムの供給源に対しても深い関心をもつ必要がある。この意味で牛乳・乳製品のもつ役割りは、カルシウム供給源としても、また吸収による利用の面からみても大きいものがある。

### 3) 鎮痛性のあるペプチド（オピオイドペプチド）

オピオイドペプチドは、鎮痛作用のある、または鎮痛作用関連のペプチドの総称で、鎮痛薬兼麻薬である「アヘン」(Opium)よりその鎮痛麻薬成分を分離精製したモルヒネと同様に鎮痛作用を行なうところより命名されたペプチドである。

鎮痛作用はどのようにして発現するのかという研究の結果、脳にモルヒネを結合する部位（受容体）が存在し、その結合部位にモルヒネのエンケファリン（ペプチド）の部分が結合することにより鎮痛作用が発現するとされた。最初の発見は豚の脳内から受容体に結合したオピオイド活性（鎮痛活性）をもつ物質2つが単離され、これを調べたところ Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu(leucine enkephalin)と Tyr-Gly-Gly-Phe-Met(methionine enkephalin)といういづれも5残基からなるペプチドであることが判明した。これを契機として続々と同様の活性をもった大小のペプチドが発見され、現在その数は20種以上に及び、エンケファリン系、エンドルフィン系、ダイノルフィン系の3種に分類されている<sup>14)</sup>。これを図-8に示した。これらに共通することはすべてN末端側に Try-Gly-Gly-Phe- という共通配列をもっていることである。これらのオピオイドペプチドは、鎮痛作用の他、摂食促進、性行動抑制、免疫調節などの多くの機能をもっている。鎮痛作用の例として鍼麻酔があげられるが、針の刺激が内因性オピオイドペプチドの生成を促進するからだといわれている<sup>15)</sup>。

カゼイン消化物の中からエンケファリン構造をもつペプチドが分離されており、このうちβ-カゼインから分離されたものはβ-カゾモルフィンと命名され、α<sub>SI</sub>-カゼインからはα-カゼインエキソルフィンが、α-ラクトアルブミンからもオピオイド活性をもつペプチドが発見されている。

牛乳タンパク質からのオピオイドペプチドは、オピオイドペプチド自体の研究も日が浅く、未だ利用の見透しはない。例えば、オピオイドペプチドの鎮痛活性を高めるためにペプチドの修飾をすればするほど、この性質がモルヒネに類似してくるともいわれ、また脳

## ミルクの基本的成分の健康に対する貢献 その1 乳タンパク質の機能性

I) エンドルフィン関連ペプチド	III) エンケファリン関連ペプチド
β-エンドルフィン	Met-エンケファリン
Tyr <sup>1</sup> -Gly-Gly-Phe-Met <sup>5</sup> -Thr-Ser-Glu-Lys-Ser <sup>10</sup>	Tyr <sup>1</sup> -Gly-Gly-Phe-Met <sup>5</sup>
Gln-Thr-Pro-Leu-Val <sup>15</sup> -Thr-Leu-Phe-Lys-Asn <sup>20</sup>	Leu-エンケファリン
Ala-Ile-Ile-Lys-Asn <sup>25</sup> -Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly <sup>30</sup> -	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
Gln	[Arg <sup>6</sup> ] -Met-エンケファリン
α-エンドルフィン	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg
Tyr-Gly-Gly-Phe-Net-Thr-Ser-Val <sup>15</sup> -Thr <sup>16</sup>	[Arg, Phe <sup>7</sup> ] -Met-エンケファリン
γ-エンドルフィン	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Val <sup>15</sup> -Thr-Leu <sup>17</sup>	[Arg, Gly <sup>7</sup> , Leu <sup>8</sup> ] -Met-エンケファリン
δ-エンドルフィン	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu <sup>8</sup>
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Asy <sup>25</sup> -Ala-Tyr <sup>27</sup>	BAM-12P
II) ダイノルフィン関連ペプチド	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val-Gly-Arg <sup>10</sup> -
α-ネオエンドフィン	Pro-Glu
Tyr <sup>1</sup> -Gly-Gly-Phe-Met-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-	BAM-20P
Lys <sup>10</sup>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val-Gly-Arg <sup>10</sup> -
β-ネオエンドルフィン	Pro-Glu-Trp-Trp-Met <sup>15</sup> -Asp-Tyr-Gln-Lys-Arg <sup>20</sup>
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro	BAM-22P
[Arg <sup>6</sup> ] -Leu-エンケファリン	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val-Gly-Arg-
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg	Pro-Glu-Trp-Trp-Met-Asp-Tyr-Gln-Lys-Arg-
ダイノルフィン	Tyr-Gly <sup>22</sup>
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Ile-Arg-Pro <sup>10</sup> -Lys-	BAM-25P (ペプチドE)
Leu-Lys-Trp-Asp <sup>15</sup> -Asn-Gly <sup>17</sup>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val-Gly-Arg-
PH-8P [ダイノルフィン(1-8)]	Pro-Glu-Trp-Trp-Met-Asp-Tyr-Gln-Lys-Arg-
Tyr <sup>1</sup> -Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile <sup>8</sup>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu <sup>25</sup>
Leu-エンケファリン	ペプチドF
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Lys-Lys-Met-Asp-Glu-
リモルフィン	Leu-Tyr-Pro-Leu-Glu-Val-Glu-Glu-Ala-
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys	Asn-Gly-Gly-Glu-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-Tyr-
-Val-Val-Thr	Gly-Gly-Phe-Met <sup>24</sup>

図-8 天然から単離された内因性オピオイドペプチド<sup>14)</sup>

内に直接投与すれば強い鎮痛作用を示すのに、経口投与や血中への注射では血液-脳関門の通過が高分子であるために通過することができず、通常の薬剤投与方法が適応できない点に問題が残されている。しかしやがて人類の長年の夢である耽溺性、習慣性といった麻薬性のない鎮痛剤が出現する可能性も無いとはいえない。現状ではオピオイドペプチドの持つ末梢作用の1つである止痢剤としての利用が一番の早道とも考えられている。

## おわりに

牛乳が栄養素の補給という点からみれば、ヒトにとって必要な栄養素の全てをバランス良く含んでおり、「完全食品」と呼ばれる程に生命の維持に絶対的に重要な役割りを果たす優れた食品であることは、すでによく知られており、また多くの研究によって支持されて来ている。ここでは今迄の栄養食品というものと視点を変えて、牛乳の主要成分が免疫系、内分泌系、神経系、循環器系などの調節、即ち生命の維持に必要なさまざまな生理的機能が正常に働くような調節作用にどのように関わっているかといった点から、牛乳の機



能性をタンパク質を中心に最近の研究をまとめ解説してきた。しかし、Bリンパ球の増殖促進、マクロファージの活性賦活、菌の増殖の抑制などに強い生理的機能を果たすラクトフェリン（糖タンパク質）や免疫応答系に作用するペプチドがヒトあるいは牛のミルク由来のタンパク質から多く得られているが、ここでは紹介できなかった。ミルクを経口的に摂取した場合、果たしてどのように機能性を発現するかといった点は、今後更に多くの研究の成果を持たなければならぬが、レセプターを通して腸管から血管へ、リンパ球へと移行してその機能を発現するものの存在があるだけに、今後の研究の成果が大いに期待される場所である。

#### 参考文献

- 1) 戸塚護, 上野川修一, : 日本畜産学会報, 63, 8, 867, (1992)
- 2) Newey, H., Smyth, D, H., : J. Physiol., 145, 48, (1959), 152, 367, (1960), 164, 527, (1962)
- 3) S. Maruyama, H. Suzuki, : Agric. Biol. Chem., 46, 1393 (1982)
- 4) A. Henschen, F. Lottspeich, V. Bantl, H. Teschemacher, : Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 360, 1217, (1979)
- 5) C. Zioudrou, R. A. Streaty, W. A. Klee, : J. Biol. Chem., 254, 2246 (1979)
- 6) 吉川正明: 食品蛋白質起源の機能性ペプチド, 「食品の持つ生体調節機能・機能性食品未来像」公開シンポジウム組織委員会編, クバプロ, P. 179 (1991)
- 7) 内藤 博: 日本栄養・食糧学会誌, 39, (6), 433, (1986)
- 8) 長畦慎一: ミルクのサイエンスIIIーミルクの新しい働き P. 56  
全国農協乳業プラント協会, 牛乳・乳製品需要開発研修会事業発行, (1993)
- 9) S. Maruyama, H. Suzuki, : Agric. Biol. Chem., 46, 1393 (1982)
- 10) S. Maruyama, et al., : Agric. Biol. Chem., 51, 2557, (1987)
- 11) Mellander, O., : Upsala Laekarefoeren, Foerch., 52, 107 (1947)
- 12) Naito, H. Suzuki, H., : Agric. Biol. Chem., 38, 1543, (1974)
- 13) 栄田利章: 日本農芸化学会59年度大会講演要旨集
- 14) 藤野政彦: 化学増刊, 120, 15, (1991)
- 15) ibid