

塩基性ペプチドの血管および腸管での生理作用に関する研究

小林, 優多郎

<https://hdl.handle.net/2324/1500789>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名	小林 優多郎			
論 文 名	塩基性ペプチドの血管および腸管での生理作用に関する研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	松井利郎
	副 査	九州大学	教授	古瀬充宏
	副 査	九州大学	准教授	佐藤匡央

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、塩基性ペプチドの血管および腸管での生理作用の解明を行ったものである。まず、収縮血管に対して内皮非依存的な弛緩性を示す塩基性ジペプチド Trp-His の作用機序について血管平滑筋細胞を用いて検討している。その結果、Trp-His はアンジオテンシン II (Ang II) 刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を抑制すること、またその作用にはイミノ基プロトンが関わっていることを明らかにしている。さらに、Trp-His は Ang II により誘導される Ca^{2+} -カルモジュリン依存性キナーゼ II の活性化を阻害し、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルのリン酸化を抑制したことから、細胞内 Ca^{2+} 依存性収縮シグナル系を制御する血管弛緩ペプチドであることを初めて明らかにしている。

次に、 Ca^{2+} シグナル過剰応答性疾患のひとつである炎症性腸疾患 (IBD) に対する Trp-His の予防作用を検討している。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性 IBD モデルマウスを用いて経口投与試験 (100 mg/kg-body weight/day) を実施し、Trp-His 投与によって結腸の短小化および出血性下痢スコアが抑制され (短小化率: DSS 群、 $36.1 \pm 2.7\%$; Trp-His 群、 $26.4 \pm 2.2\%$ 、下痢スコア: DSS 群、 3.2 ± 0.2 ; Trp-His 群、 1.8 ± 0.4)、さらに腸管組織において腫瘍壊死因子- α (TNF- α) をはじめとする各種炎症性サイトカイン量が減少するとの知見を得ている。腸上皮細胞 (HT-29 細胞) を用いて Trp-His の抗 IBD 作用について検討したところ、TNF- α 刺激によるインターロイキン-8 (IL-8) 産生がキャンセルされた一方で、L 型 Ca^{2+} チャネルアゴニストによる IL-8 産生が抑制されなかったことから、抗炎症作用の発現は腸管組織での Trp-His による細胞内 Ca^{2+} シグナル系の制御が一因であるとの知見を得ている。また、抗 IBD 作用がタンパク質摂取レベルでも発現することを塩基性アミノ酸を多く含むオボトランスフェリン (OVT) を用いて実証しており、DSS 誘発性 IBD モデルマウスに対する経口投与試験 (50 mg/kg-body weight/day) において OVT が IBD 病態形成ならびに炎症性サイトカイン量の分泌を抑制するとの知見を得ている。

以上要するに、本研究は塩基性ペプチドが組織における細胞内 Ca^{2+} シグナル系を直接的に制御し、血管および腸管での疾病発症に対して予防作用を示すことを実証したものである。これらの成果は、塩基性ペプチドを含むタンパク質の摂取についても疾病予防の可能性を示す知見であり、食品分析学および食品機能学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。