

脳移行ペプチド

松井, 利郎
九州大学農学研究院生命機能科学部門食料化学工学講座食品分析学研究室

<https://hdl.handle.net/2324/7343021>

出版情報 : Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi. 77 (1), pp.29-35, 2024. 日本栄養・食糧学会
バージョン :
権利関係 :

脳移行ペプチド

松井利郎^{*1}

(2023年8月9日受付; 2023年11月9日受理)

要旨: 認知症は増加の一途であり、健康寿命延伸に対して大きな障壁となっている疾患のひとつである。2050年には世界では罹患者数が現在の約3倍(1億3千万人以上)になるのではとも推定されている。認知症の約7割を占めるアルツハイマー型認知症では、その発症に脳内でのアミロイド β の蓄積が関わっているとされ、アセチルコリンなどの神経伝達因子が障害を受ける。しかしながら、認知症発症は数十年前からの無症状段階から徐々に進行するとされるため、発症リスクを回避、予見するため超早期での確定診断法の樹立が望まれている。他方、ヒトあるいは動物試験によると、ペプチド摂取の認知機能改善効果を示唆する知見が報告されており、食品因子による認知症予防が期待できる。なお、ペプチドの直接的な脳機能改善作用を実証するには、そのままの形で血液脳関門(Blood-Brain Barrier)を透過し、脳実質へと移行、蓄積すること、要するに生体利用性を明らかにする必要がある。そこで本稿では、ペプチドの脳移行性を中心に概説する。

キーワード: 脳移行ペプチド, アルツハイマー型認知症, BBB透過, 認知機能低下

1. はじめに

世界保健機関によると、認知症罹患者数は世界の高齢者のおよそ5%である5,000万人を超えており、2050年には1.5億人を超えると予想され¹⁾、認知症は高齢化に伴う社会問題となっている。神経変性性認知症のひとつであり、その約65%を占めるアルツハイマー(AD)型認知症¹⁾は、アミロイド β (A β)の蓄積に続き、神経細胞死、脳萎縮を誘発し、最終的に認知機能障害を引き起こすとされる(A β 仮説²⁾)。このため、治療(診療)バイオマーカーとしてA β あるいはその代謝物をターゲットとする分析評価が試行されている³⁾が、認知症発症は軽度認知症(mild cognitive impairment: MCI)以前の10-20年前から徐々に進行し、蓄積が起こっている⁴⁾⁵⁾とされるため、診断のための超高精度評価法の構築は今後の課題となっている。また、AD治療薬については2021年にA β あるいはA β 凝集体を認識し、分解を促す抗体薬(アデュカヌマブ⁶⁾やレカネマブ⁷⁾)が承認(迅速承認)されたものの、これら治療薬はMCI認知機能低下を遅延させる作用であり、AD根治に資する薬剤の登場には至っていない。したがって、食によるMCI期あるいは正常期からの予防や改善は最も重要かつ社会的に意義ある要求項目といえる。そこで、本稿ではペプチド機能を中心に、その生体利用性とAD型認知症予防の可能性に

ついて概説する。

2. ペプチドの脳機能改善作用

2.1 アミロイド β とは

アミロイド前駆体タンパク質(amyloid precursor protein, APP)は神経細胞に存在する膜タンパク質であり、シナプス形成などに関わる有用因子とされる。一方、APPはプロテアーゼによる分解を受け、 β -secretaseによるN末側切断と γ -secretaseによるC末側切断によって代謝される。代謝されたAPPペプチドフラグメントは脳内でさらに代謝分解され、neprilysinやKLK7(kallicrein-related peptidase 7)によって低分子フラグメント化が進行する⁴⁾⁸⁾⁹⁾。このAPP代謝過程において、APPペプチドフラグメントは高い分子間凝集性を示すため、KLK7などによる分解反応が滞り、脳内での蓄積が惹起される。すなわち、A β が老人斑として脳内に蓄積し、神経細胞内に存在するタウタンパク質の異常凝集を引き起こして神経伝達因子(グルタミン酸やアセチルコリンなど)の障害によりAD病態が進展する(図1)。また、加齢や遺伝的変異、アストロサイトでのグルタミン酸シグナル異常によるKLK7発現抑制もA β 分解酵素の活性低下の要因とされる。このAPPペプチドフラグメントをアミロイド β (A β)と呼称し、ペプチド鎖長によってA β_{1-40} やA β_{1-42} に分類される。A β_{1-40} がA β の約90%を

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: tmatsui@agr.kyushu-u.ac.jp)

¹ 九州大学農学研究院生命機能科学部門食料化学工学講座食品分析学研究室 (819-0395 福岡市西区元岡 744)

占めるが、疎水性と凝集性は $A\beta_{1-42}$ が高いとされる⁸⁾。以上より、AD 型認知症の予防策としては、アストロサイト機能（脳内グルタミン酸シグナル系）の維持による $A\beta$ 代謝の停滞（や凝集体蓄積）阻害、シナプス間脳神経伝達機能（neurotransmitter：たとえばモノアミンやアセチルコリン系）の亢進などが考えられる。なお、薬剤としてはグルタミン酸受容体拮抗薬（メマンチン）やアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネベジルなど）があるが、食品因子による機能研究はエビデンスが乏しく、ターゲット因子が定まっていないのが現状である。

2.2 ペプチドによる脳機能改善作用

ヒト試験において、認知機能の改善にタンパク質分解物（ペプチド）が有効な可能性が示唆されて以来、ペプチドによる脳機能改善作用が注目されつつある。Nakamori *et al.* は、8週間にわたる 8 g/day の大豆タンパク質摂取によって集中力の持続や記憶力低下の改善作用があること¹⁰⁾、高齢者においても記憶力改善効果を示す知見を報告している¹¹⁾。表1に、動物レベルで確認された脳機能改善作用を示すペプチド類をまとめた。カゼイン由来トリペプチド Met-Lys-Pro は $A\beta_{1-42}$ 投与により AD

誘導されたマウスに対して3週間にわたって連続経口投与（0.5 mg/kg/day）すると、モリス水迷路試験において遊泳時間の短縮や脳での各種炎症や酸化ストレス因子（tumor necrosis factor- α : TNF- α , monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1, inducible nitric oxide synthase: iNOS など）の発現が抑制されることが確認されている¹²⁾。Tyr-Trp では $A\beta_{25-35}$ による AD 発症誘導前7日間の投与（100 mg/kg/twice a day）によって Y 字迷路試験における行動変異の改善や Tyr や Trp を起点とする脳カテコールアミン系代謝の活性化が確認されている¹³⁾。筆者らも Tyr-Pro 摂取による AD 型認知症マウスでの記憶力改善を明らかにしており、 $A\beta_{25-35}$ 誘発 AD 型認知症マウスに対して2週間の経口投与試験（100 mg/kg/twice a day）によって短期記憶（Y 字迷路試験）および長期記憶（受動回避試験）の改善を認めている¹⁴⁾。なお、投与試験終了後、Tyr-Pro 群では海馬や大脳皮質においてアセチルコリン産生の促進（アセチルコリントランスフェラーゼ ChAT 活性の増大とアセチルコリンエステラーゼ AChE 活性の不変：図2）が示唆されたことから、ジペプチド Tyr-Pro は本系の活性化に関わって

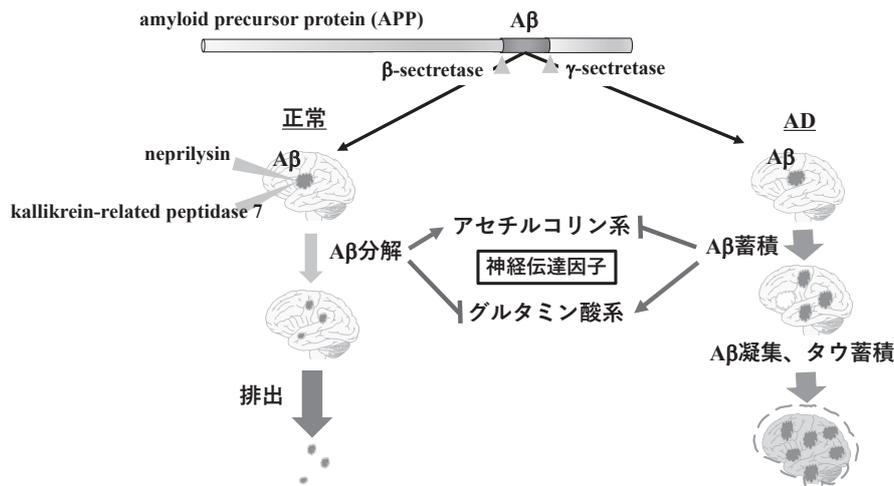


図1 アミロイドβの産生と代謝

アミロイドβ ($A\beta$) はアセチルコリン系を抑制し、グルタミン酸シグナル系（主としてアストロサイト）異常を誘発する。

表1 認知機能改善が報告されているペプチド類（一例）

ペプチド	作用	評価系	参考文献
大豆ペプチド	集中力持続や記憶力改善	ヒト	[10] [11]
Met-Lys-Pro	認知機能低下の抑制, 脳血流の改善	AD モデルマウス	[12]
Tyr-Trp	認知機能の改善, ノルエピネフリン代謝の促進	AD モデルマウス	[13]
Tyr-Pro	$A\beta$ による認知機能低下の抑制, アセチルコリン軽活性化	急性 AD モデルマウス	[14]
Trp-Tyr	認知機能低下の抑制	マウス	[15]
Leu-His	ミクログリアの活性化抑制, 炎症性サイトカイン産生抑制	マウス	[16]
Ile-Tyr	脳内カテコールアミン代謝促進	マウス	[17]
Ser-Tyr	脳内カテコールアミン代謝促進	マウス	[18]
Gly-Arg	BDNF 産生促進	マウス	[19]

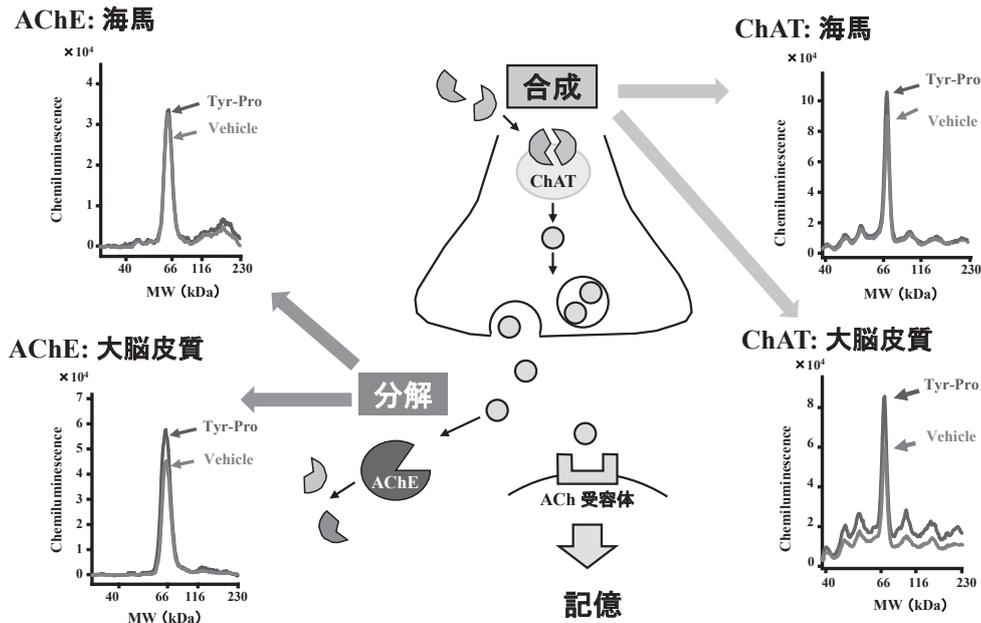


図2 急性AD誘発マウスに対するTyr-Proの投与試験でわかったこと
 AD誘発マウスに対してTyr-Proを2週間投与した後に脳（海馬および大脳皮質）を抽出し、タンパク質量を測定したところ、アセチルコリン合成酵素量の増大が認められた。他方、アセチルコリン分解酵素量には変化が認められなかったことから、Tyr-Proはアセチルコリンの産生を促していると推察される。文献14)より抜粋し、改変した。ACh, acetylcholine; ChAT, choline acetyltransferase; AChE, acetylcholinesterase

いるものと推察された。Tyr-Proの作用起点や活性化機構についてはマウス脳神経細胞を用いて検証の段階である。また、Trp-Tyr¹⁵⁾やLeu-His¹⁶⁾にはミクログリアの炎症抑制や活性化作用、Ile-Tyr¹⁷⁾やSer-Tyr¹⁸⁾にはカテコールアミン代謝の促進作用、Gly-Arg¹⁹⁾には海馬を含む大脳皮質での脳由来神経栄養因子(BDNF)産生促進作用が報告されており、ジペプチドには記憶や行動に関わるアセチルコリン系(ヤアストロサイトでのグルタミン酸シグナル系)あるいはドーパミン系を正常に保つ脳機能改善効果があるようである(表1)。

以上のことから、ペプチド摂取は未病段階での神経変性性認知症の改善や予防、すなわち食生活からの認知症の防御が期待できる。なお、本稿の主題ではないが、他の食品因子においても認知機能改善作用が示されており、クルクミンによるβ-secretase活性の抑制²⁰⁾やレスベラトロールによるシステイン産生量増大によるAβ蓄積の抑制²¹⁾、アストロサイトでのレスベラトロールによるグルタミン酸取り込み促進²²⁾やカテキン(エピガロカテキンガレート)によるneprilysin分泌の増大(Aβ代謝の促進)²³⁾等が報告されている。作用機構や改善の程度、摂取量(脳での利用率)など解明すべき課題はあるものの、ペプチドを含む食品因子の併用による認知症の統合的予防は食科学分野において今後大いに期待される取り組みと考える。

3. ペプチドの脳移行性

3.1 ペプチドの腸管吸収性

ペプチドの生理機能は生体利用率の程度によって決まると考えられるが、ペプチド構造と吸収の程度など、吸収挙動の詳細については不明な点が多い。ヒト小腸膜にはペプチド輸送を担うトランスポーター(SLC15 family, Pept1)が存在し、1つあるいは2つのペプチド結合を認識する²⁴⁾。したがって、Pept1を介した小腸膜輸送はジおよびトリペプチドに限定され、側鎖構造の違いによって輸送の程度が決定される。近年では、テトラ以上のオリゴペプチドの吸収が議論されるが、後述するように、ペプチドの消化分解性が吸収の可否や程度に優先する。消化耐性を示すGly-N-methylglycine(Sar)を用いた膜透過試験によると、オリゴペプチドは細胞間隙(TJ)輸送経路によって膜透過するようである²⁵⁾。なお、ペプチドの吸収挙動を同一動物で把握するには、やはり高感度分析法が求められる。筆者らはこれまでにnaphthalene-2,3-dialdehyde(NDA)²⁶⁾、2,3,4-trinitrobenzene sulfonate(TNBS)²⁷⁾、coumarin²⁸⁾などのアミン誘導体化学法を駆使して、血液1滴(数十μL)でペプチド検出が可能なアッセイ法を構築してきた。*in vivo*(主として動物投与試験)での吸収量の実際については正書²⁹⁾に譲るが、低分子ペプチドはそのままの形で体内へと吸収されるものの、吸収量は薬剤の1/1,000程度以下であることを明らかにしている。さらに、matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry(MALDI-MS)イメー

ジング法を用いることによって、Val-Tyr や Trp-His では一部が、His-Trp ではほとんどが小腸粘膜プロテアーゼによってアミノ酸まで分解されてしまうことを可視化証明している³⁰⁾。輸送体を介するペプチド吸収の程度は、一般にペプチドの疎水性や輸送体に対する親和性によって決定されるものと推察されるが、実際には配列の違いによるプロテアーゼ分解性が決定因子となっているようである。したがって、次項でのペプチドの脳移行性 (blood-to-brain) に関しても、*in vitro* 評価 (blood-brain-barrier, BBB 細胞膜透過試験) よりも血中および脳実質でのペプチドの分解性を考慮した *in vivo* 評価 (脳灌流試験など) の実施が優先する。

3.2 ペプチドの脳移行性

血液側から脳への物質輸送は、血液脳関門 BBB (アストロサイトやペリサイト、脳毛細血管内皮細胞で構成されており、細胞同士がタイトジャンクション TJ を形成) により制御され、脳移行物質は限定されることになる。脳に発現している SLC15 family ペプチドトランスポーターは Pept2 および peptide/histidine transporter1 (Pht1) が認められている。Pept2 は BBB ではなく脈絡叢に発現しており、脳脊髄液から血液へと排出する (brain-to-blood) 役割を果たし³¹⁾、逆方向 (blood-to-brain) 輸送への関与は不明である。また、小脳や海馬などの脳組織において Pht1 の発現が認められているが、その機能についても不明である³²⁾。したがって、ペプチドの BBB 透過・脳移行を確認する知見の集約には至っていない。

BBB 透過挙動を評価する実験系としては、初代脳血管内皮細胞を用いた BBB 透過膜試験、脳組織切片を用いた取り込み試験や脳灌流試験法が代表である。これまでに、BBB 透過膜試験によって β -Ala-His (carnosine)³³⁾、Pro-

Pro-Leu³⁴⁾、cyclo (Phe-Phe)³⁵⁾ といった低分子ペプチドが BBB 透過するとの報告がなされているが、ペリサイトや TJ などの BBB 構成因子が成立していない、すなわち BBB バリアが機能していない条件での *in vitro* 透過試験結果として捉えるべきである。図3は、これまでに当研究室で行った、18種類のジペプチドをマウス脳灌流試験 (0.5-10分間) に供し、脳組織を TNBS 誘導-LC-TOF/MS 分析した透過試験結果をまとめたものである³⁶⁾。なお、Gly-Sar は Pht1 を介して脳組織切片に取り込まれるとの報告³⁷⁾に基づき、選定している。脳灌流試験は、7-9週齢雄性 ICR mice を 25%ウレタン溶液にて麻酔後、鎖骨下静脈を露出させた後、心臓直下の大動脈をクリップし、シリンジポンプを用いて左心室よりペプチド溶液 (0.2 μ mol/mL, 2.0 mL/min) を脳内へ灌流させることにより実施した。その後、直ちに鎖骨下静脈を切断し、脳内灌流を行った。その結果、脳実質より検出されたペプチドは Gly-Sar, Gly-Pro, Tyr-Pro のみであり、脳機能改善作用が報告されているジペプチドを含むその他の供試ペプチドは脳実質に到達していないと判定された。ペプチドの疎水性 (log P) や配列 (Pro-Tyr は透過しない: 図3) は脳移行の要件ではないようである。5分間灌流時の脳移行量 (brain/perfusion ratio) は Gly-Sar (24.5 μ L/g-brain) > Gly-Pro (10.9) > Tyr-Pro (10.5) であり、脳移行指標であるクリアランス (K_i) も同順 (Gly-Sar: 7.6 μ L/min \cdot g-brain, Gly-Pro: 3.5 μ L/min \cdot g-brain, Tyr-Pro: 3.5 μ L/min \cdot g-brain) であった。なお、Gly-Pro および Tyr-Pro の脳移行量は large amino acid transporter (LAT1) を介して脳内へと輸送される L-DOPA (brain/perfusion ratio: 19 μ L/g-brain³⁸⁾) の 1/2 程度、脳移行性はパーキンソン病治療薬である amantadine (K_i : 102 μ L/min \cdot g-brain³⁹⁾) などの薬剤の 1/30 程度以下である。これまでに、Pro-hydroxyl

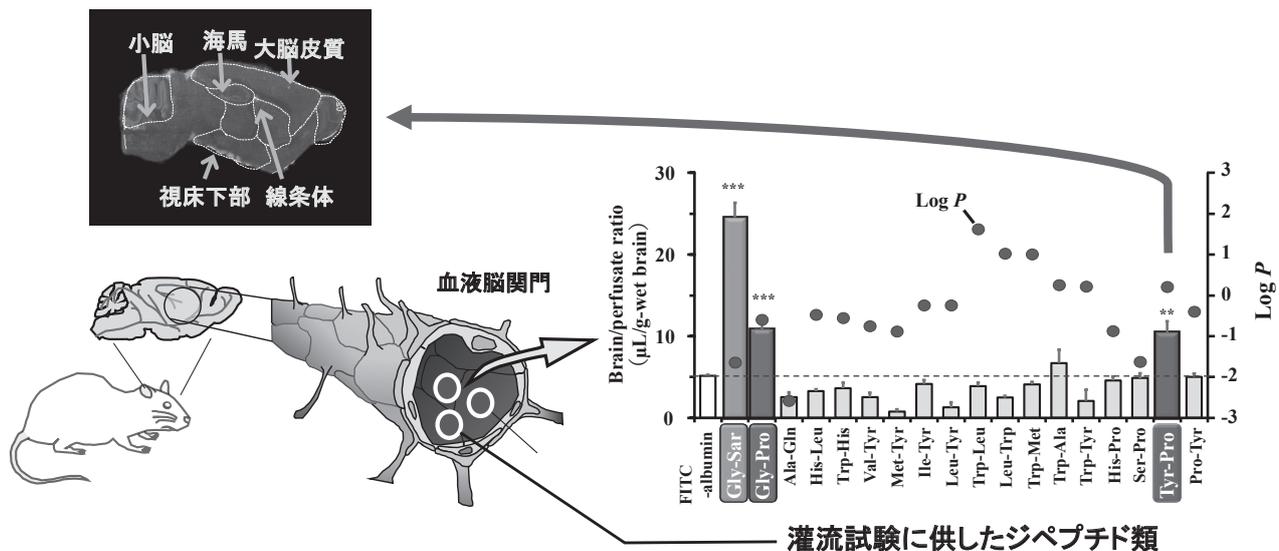


図3 マウス脳灌流試験による BBB 透過性ジペプチド類の検索と脳実質内での局在。2分間の Tyr-Pro 灌流試験後のマウス脳切片を MALDI-MS イメージング分析に供した結果 (緑色の可視化部分: Tyr-Pro)。文献 14) および 36) より抜粋し、改変した。

Pro, Trp-Tyr, Leu-His, Met-Lys-Pro, cyclo (His-Pro), Tyr-Arg といった低分子ペプチドの脳移行性が報告されている⁴⁰⁾が、動力学的検討はなされておらず、到達性と程度は不明である。

4. 今 後

ペプチドによる認知症予防を実践するには、ペプチド摂取の優位性と有用性を明らかにする必要があり、脳到達を含むペプチドの生体利用性を把握することは必須といえる。今後の解決課題としては、1) 脳到達性ペプチドの分子特性 (配列を含む), 2) BBB 透過経路, 3) 脳実質内でのクリアランス, 4) 経口摂取後の脳への到達性や有効摂取量, の解明が挙げられる。Tyr-Pro は海馬や大脳皮質, 視床下部, 線条体, 小脳周辺に蓄積する (図 3)³⁶⁾が、蓄積部位での作用メカニズムは不明であり、また未病段階での改善や予防を前提とした長期摂取試験の実施も必要である。今後の認知症予防研究の進展が大いに期待される。

利 益 相 反

申告すべき利益相反はない。

文 献

- Burns S, Selman A, Sehar U, Rawat P, Reddy AP, Reddy PH (2022) Therapeutics of Alzheimer's disease: Recent developments. *Antioxidants* **11** (12): 2402.
- Bloom GS (2014) Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol* **71** (4): 505-8.
- 岩崎克典 (2020) 補腎剤による認知症の治療. 漢方と最新治療 **29**(1): 31-7.
- Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li QX, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Ishii K, Ishii K, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K (2018) High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* **554**: 249-54.
- Beason-Held LL, Goh JO, An Y, Kraut MA, O'Brien RJ, Ferrucci L, Resnick SM (2013) Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *J Neurosci* **33** (46): 18008-14.
- Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A (2016) The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* **537**: 50-6.
- Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL (2021) A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alz Res Therapy* **13**: 80.
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury Jr PT (1993) The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* **32** (18): 4693-7.
- Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Takatori S, Ouchi Y, Ikeuchi T, Makino M, Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T (2018) Loss of kallikrein-related peptidase 7 exacerbates amyloid pathology in Alzheimer's disease model mice. *EMBO Mol Med* **10** (3): e8184.
- Nakamori T, Maebuchi M, Okuda J, Suzuki M, Takeda R, Sawabe A (2013) Behavioral evidence for beneficial effects of soy peptide supplementation on higher brain function in healthy young volunteers. *Jpn Pharmacol Ther* **41**: 457-64.
- Maebuchi M, Kishi Y, Koikeda T, Furuya S (2013) Soy peptide dietary supplementation increases serum dopamine level and improves cognitive dysfunction in subjects with mild cognitive impairment. *Jpn Pharmacol Ther* **41**: 67-74.
- Min LJ, Kobayashi Y, Mogi M, Tsukuda K, Yamada A, Yamauchi K, Abe F, Iwanami J, Xiao JZ, Horiuchi M (2017) Administration of bovine casein-derived peptide prevents cognitive decline in Alzheimer disease model mice. *PLoS One* **12** (2): e0171515.
- Ichinose T, Murasawa H, Ishijima T, Okada S, Abe K, Matsumoto S, Matsui T, Furuya S (2020) Tyr-Trp administration facilitates brain norepinephrine metabolism and ameliorates a short-term memory deficit in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* **15** (5): e0232233.
- Tanaka M, Kiyohara H, Yoshino A, Nakano A, Takata F, Dohgu S, Kataoka Y, Matsui T (2020) Brain-transportable soy dipeptide, Tyr-Pro, attenuates amyloid β peptide₂₅₋₃₅-induced memory impairment in mice. *NPJ Sci Food* **4**: 7.
- Ano Y, Yoshino Y, Kutsukake T, Ohya R, Fukuda T, Uchida K, Takashima A, Nakayama H (2019) Tryptophan-related dipeptides in fermented dairy products suppress microglial activation and prevent cognitive decline. *Aging* **11** (10): 2949-67.
- Ano Y, Kita M, Kitaoka S, Furuyashiki T (2019) Leucine-histidine dipeptide attenuates microglial activation and emotional disturbances induced by brain inflammation and repeated social defeat stress. *Nutrients* **11** (9): 2161.
- Moriyasu K, Ichinose T, Nakahata A, Tanaka M, Matsui T, Furuya S (2016) The dipeptides Ile-Tyr and Ser-Tyr exert distinct effects on catecholamine metabolism in the mouse brainstem. *Int J Pept* **2016**: 6020786.
- Ichinose T, Moriyasu K, Nakahata A, Tanaka M, Matsui T, Furuya S (2015) Orally administered dipeptide Ser-Tyr efficiently stimulates noradrenergic turnover in the mouse brain. *Biosci Biotechnol Biochem* **79** (9): 1542-7.

- 19) Shimizu A, Mitani T, Tanaka S, Fujii H, Maebuchi M, Amiya Y, Tanaka M, Matsui T, Nakamura S, Katayama S (2018) Soybean-derived glycine-arginine dipeptide administration promotes brain-derived neurotrophic factor expression in the mouse brain. *J Agric Food Chem* **66**(30): 7935-41.
- 20) Zheng K, Dai X, Xiao N, Wu X, Wei Z, Fang W, Zhu Y, Zhang J, Chen X (2017) Curcumin ameliorates memory decline via inhibiting BACE1 expression and β -amyloid pathology in 5 \times FAD transgenic mice. *Mol Neurobiol* **54**(3): 1967-77.
- 21) Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE (2009) Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* **54**(2): 111-8.
- 22) Almeida LMV, Piñeiro CC, Leite MC, Brolese G, Tramontina F, Feoli AM, Gottfried C, Gonçalves CA (2007) Resveratrol increases glutamate uptake, glutathione content, and S100B secretion in cortical astrocyte cultures. *Mol Neurobiol* **27**(5): 661-8.
- 23) Yamamoto N, Shibata M, Ishikuro R, Tanida M, Taniguchi Y, Ikeda-Matsuo Y, Sobue K (2017) Epigallocatechin gallate induces extracellular degradation of amyloid β -protein by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of ERK and PI3K pathways. *Neuroscience* **362**: 70-8.
- 24) Fei YJ, Kanai Y, Nussberger S, Ganapathy V, Leibach FH, Romero MF, Singh SK, Boron WF, Hediger MA (1994) Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. *Nature* **368**(6741): 563-6.
- 25) Hong SM, Tanaka M, Koyanagi R, Shen W, Matsui T (2016) Structural design of oligopeptides for intestinal transport model. *J Agric Food Chem* **64**(10): 2072-9.
- 26) Matsui T, Tamaya K, Kawasaki T, Osajima Y (1999) Determination of angiotensin metabolites in human plasma by fluorimetric high-performance liquid chromatography using a heart-cut column-switching technique. *J Chromatogr B* **729**: 89-95.
- 27) Hashimoto C, Iwaihara Y, Chen SJ, Tanaka M, Watanabe T, Matsui T (2013) Highly-sensitive detection of free advanced glycation end-products by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonate derivatization. *Anal Chem* **85**: 4289-95.
- 28) Sheng X, Tanaka M, Katagihara R, Hashimoto M, Nagaoka S, Matsui T (2021) A novel approach for simultaneous analysis of peptide metabolites from orally administered glycinin in rat bloodstream by a coumarin-tagged MALDI-MS. *J Agric Food Chem* **69**(49): 14840-8.
- 29) 宮澤陽夫監修 (2018) 食品機能性成分の吸収・代謝・作用機序. シーエムシー出版, 東京.
- 30) 松井利郎 (2022) 食の機能性と吸収を考える. FFIジャーナル **227**(4): 376-9.
- 31) Jiang H, Hu Y, Keep RF, Smith DE (2009) Enhanced antinociceptive response to intracerebroventricular kyotorphin in Pept2 null mice. *J Neurochem* **109**: 1536-43.
- 32) Yamashita T, Shimada S, Guo W, Sato K, Kohmura E, Hayakawa T, Takagi T, Tohyama M (1997) Cloning and functional expression of a brain peptide/histidine transporter. *J Biol Chem* **272**: 10205-11.
- 33) Xiang J, Hu Y, Smith DE, Keep RF (2006) Pept2-mediated transport of 5-aminolevulinic acid and carnosine in astrocytes. *Brain Res* **1122**: 18-23.
- 34) Hayes M, Moen LF, Auty MAE, Lea TE (2016) Transport of a prolylendopeptidase inhibitory peptide across the blood-brain barrier demonstrated using the hCMEC/D3 cell line transcytosis assay. *J Agric Food Chem* **64**: 146-50.
- 35) Tsuruoka N, Beppu Y, Koda H, Doe N, Watanabe H, Abe K (2012) A DKP cyclo(L-Phe-L-Phe) found in chicken essence is a dual inhibitor of the serotonin transporter and acetylcholinesterase. *PLoS One* **7**: e50824.
- 36) Tanaka M, Dohgu S, Komabayashi G, Kiyohara H, Takata F, Kataoka Y, Matsui T (2019) Brain-transportable dipeptides across the blood-brain barrier in mice. *Sci Rep* **9**: 5769.
- 37) Hu Y, Xie Y, Keep RF, Smith DE (2014) Divergent developmental expression and function of the proton-coupled oligopeptide transporters Pept2 and PhT1 in regional brain slices of mouse and rat. *J Neurochem* **129**: 955-65.
- 38) Ko JH, Lerner RP, Eidelberg D (2015) Effects of levodopa on regional cerebral metabolism and blood flow. *Mov Disord* **30**: 54-63.
- 39) Suzuki T, Aoyama T, Suzuki N, Kobayashi M, Fukami T, Matsumoto Y, Tomono K (2016) Involvement of a proton-coupled organic cation antiporter in the blood-brain barrier transport of amantadine. *Biopharm Drug Disp* **37**(6): 323-35.
- 40) Matsui T, Yoshino A, Tanaka M (2020) A trip of peptides to the brain. *Food Prod Proc Nutr* **2**: 30.

J Jpn Soc Nutr Food Sci 77: 29–35 (2024)

Review

Blood-brain Transportable Peptides

Toshiro Matsui^{*,1}

(Received August 9, 2023; Accepted November 9, 2023)

Summary: Cognitive dysfunction is a serious and worldwide social issue that reduces quality of life. Despite extensive research, appropriate for ameliorating cognitive dysfunction have not yet been developed. Signs of the Alzheimer's disease may become apparent 10–20 years before a definitive clinical diagnosis, and these are due to impairment of the acetylcholine nerve system due to amyloid β accumulation in the brain. Thus far, some human and animal studies have reported that intake of certain peptides can delay the onset of dementia. However, few evidential *in vivo* studies have shown that peptides can be transported across the blood-brain barrier (BBB) in intact form. In this review, we discuss BBB-transportable peptides and their potential to improve amyloid β -induced memory dysfunction.

Key words: blood-brain barrier, dipeptide, cognitive dysfunction, Alzheimer's disease

* Corresponding author (E-mail: tmatsui@agr.kyushu-u.ac.jp)

¹ Department of Bioresource and Biosciences, Faculty of Agriculture, Graduate School of Kyushu University, 744 Motooka, Fukuoka 819-0395, Japan

著者紹介

松井 利郎 (まつい としろう) / 農学博士



九州大学農学研究院生命機能科学部門
食料化学工学講座食品分析学研究室教授

●専門分野：食品分析学

●略歴：1991年九州大学農学研究科
食糧化学工学専攻博士課程修了（農学
博士），1991年九州大学農学部助手，
1996～1997年ドイツ連邦食品化学研
究所文部省在外研究員，2000年九州
大学大学院農学研究院准教授，2011
年農学研究院教授，2018年九州大学

五感応用デバイス研究開発センターセ
ンター長，現在に至る

●研究テーマと抱負：食べ物による健
康維持，改善作用，さらには関与成分
の生体利用性について研究を行って
います。食べ物による積極的な健康維持
は，超高齢化社会を迎えて重要な達成
目標といえます。エビデンスに基づい
た食科学研究の推進が希求されてお
り，それを追究できればと思います。