

# 卵由来降圧ペプチドの血管系細胞に対する特異的作用機序及び構造 — 活性相関の解明

広島大学大学院教育学研究科・准教授 松原 主典

## ■ 目的

高血圧の予防は、動脈硬化に加え、がんや認知症のリスク低下にも繋がる可能性があることから、食品由来の降圧ペプチドの有用性が示唆されている。高血圧とこれらの疾病との関連で、近年、血管新生が注目され始めている。これまでの研究では、鶏卵から得られる降圧ペプチドが血管新生過程の一つである血管内皮細胞の遊走を特異的に阻害し、血管新生に対して抑制的に作用することを見出している。また、ペプチドの N 末端或は C 末端の一部を除去した低分子化ペプチドでも遊走阻害活性は変化しなかった。本研究では、降圧ペプチドの構造-活性相関と血管平滑筋細胞への影響について検討した。

## ■ 方法

卵由来降圧ペプチドは、血圧降下作用の最も強い 2 種類を用いた。各ペプチドのアミノ酸配列を以下に示す。これらのペプチドは全て化学合成した。

ペプチド 1: Arg-Ala-Asp-His-Pro-Phe

ペプチド 2: Tyr-Ala-Glu-Glu-Arg-Tyr-Pro-Ile-Leu

更に、ペプチド 2 については、N 末端と C 末端の 3 アミノ酸残基をそれぞれ除去した 3 残基からなるペプチド (Glu-Arg-Tyr) とその逆配列 (Tyr-Arg-Glu) も合成し実験に用いた。

血管系細胞の遊走への影響については、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (HUVEC) 及びヒト大動脈由来血管平滑筋細胞 (HASMC) を用いて検討した。

また、HUVEC における VEGF 刺激による Akt リン酸化への影響をウエスタンブロット法により検討した。

## ■ 結果および考察

卵由来降圧ペプチド 2 の N 末端或は C 末端の 3 アミノ酸残基を除去した 6 アミノ酸ペプチドは HUVEC の遊走を阻害したことから、中心部の 3 アミノ酸が活性発現に重要であることが示唆されていた。そこで、両末端の 3 アミノ酸残基を除去した 3 アミノ酸ペプチド (Glu-Arg-Tyr) の HUVEC 遊走阻害作用を検討したが、この 3 アミノ酸から成るペプチドは抑制効果を示さなかった。また、その逆配列 (Tyr-Arg-Glu) も遊走阻害作用を示さなかった。従って、この中心にある 3 アミノ酸以外のアミノ酸配列も HUVEC 遊走阻害作用に重要であることが明らかとなった。

次に、高血圧や動脈硬化発症に重要な血管平滑筋細胞への影響について検討した。その結果、ペプチド 1 及び 2 共に血管平滑筋細胞の遊走には影響を与えなかった。この結果は、卵由来降圧ペプチドが血管内皮細胞に対して選択的かつその遊走に特異的に作用することを示すものである。

両ペプチドが血管内皮細胞の遊走に対して特異的に作用することから、血管内皮細胞の遊走や増殖などに関連する細胞内情報伝達系の一つである Akt への影響について検討した。その結果、ペプチド 1 と 2 では VEGF による Akt リン酸化レベルが異なった。よって、両ペプチドの細胞レベルでの作用は同じであるが、分子レベルでは作用機序が異なる可能性が示唆された。

本研究により、卵由来降圧ペプチドの構造-生物活性の相関を明らかにできた。また、卵由来降圧ペプチドが血管平滑筋細胞には作用せず、血管内皮細胞に対して選択的に作用することも明らかにした。そして、同じ卵由来降圧ペプチドでも、その作用機序は分子レベルでは各ペプチドによって異なることが示唆された。今後、分子レベルでのより詳細な解析によって、その特異的作用機序の全貌を明らかにすることが期待される。

## ■ 結語

卵由来降圧ペプチドの構造-生物活性相関について、血管新生過程の一つである血管内皮細胞の遊走抑制を指標に明らかにした。また、卵由来降圧ペプチドが血管平滑筋細胞には作用せず、血管内皮細胞に対して選択的に作用することを見出した。そして、卵由来降圧ペプチドの作用機序は分子レベルでは異なることも示唆された。これらの結果は、卵由来降圧ペプチドの作用が血管内皮細胞に対して選択的に作用し、高血圧の予防や血管新生抑制に関与することを示唆するものである。