

講演番号：2F45a06

講演日時、会場：3月27日 10:05～ F 校舎 45 会場

ジペプチドによるインクレチン加水分解酵素阻害データの網羅的取得とその応用

Comprehensive analysis to identify dipeptides with inhibitory effects for human dipeptidyl peptidase IV

○伊藤 圭祐¹、大野 真澄¹、Vu Thi Tuyet Lan¹、本山 貴康²、楠畑 雅³、遠目塚 千紗³、小山 洋一³、伊藤 創平¹、河原崎 泰昌¹ (¹静岡県大院・薬食、²不二製油・基盤研、³ニッピ・バイオマトリックス研)

○Keisuke ITO¹, Masumi OHNO¹, Lan VU THI TUYET¹, Takayasu MOTOYAMA², Masashi KUSUBATA³, Chisa TOMETSUKA³, Yoh-ichi KOYAMA³, Sohei ITO¹, Yasuaki KAWARASAKI¹ (¹Univ. Shizuoka, ²Fujioil Co., Ltd., ³Nippi, Inc.)

ヒトジペプチジルペプチダーゼ (hDPP) IV はインクレチンを加水分解する血中プロテアーゼであり、その阻害剤には抗2型糖尿病効果が期待できる。ジ・トリペプチドは輸送体への親和性に応じて生体へ吸収される有望な食品機能成分である¹⁾。これまでの解析から、アミノ酸は hDPPIV 阻害効果をほとんど示さず、またジペプチドの阻害効果はトリペプチドよりも高いことが明らかとなっている。そこで本研究では、ジペプチドによる hDPPIV 阻害効果の網羅的解析データを取得した。

hDPPIV 阻害効果に応じてジペプチドを 1 位～337 位までランキングした結果²⁾、ランキング 1 位のジペプチドは Trp-Arg ($IC_{50}=0.020$ mM) であった。阻害強度と過去の論文報告の有無は無関係であり、TOP17 のジペプチドからも 5 個の新規 hDPPIV 阻害ペプチド (Thr-His, Asn-His, Val-Leu, Met-Leu, Met-Met) が発見された。得られた網羅的解析データを用いることで、大豆ペプチド素材に含まれ、hDPPIV 阻害効果への寄与が大きい 9 個のペプチドが特定され、さらにアミノ酸配列における hDPPIV 阻害ペプチドの出現頻度とその阻害強度から、hDPPIV 阻害ペプチド源としての各種食品タンパク質のポテンシャルが評価された。

また、Trp-Arg の派生ペプチドより、世界初の不競合型 hDPPIV 阻害ペプチド Trp-Arg-Glu を発見した³⁾。作用メカニズムの解析により、Trp-Arg-Glu は hDPPIV の基質結合ポケットに覆い被さるように結合することが示唆されたため、続いて hDPPIV を阻害する各種食品素材との共存下における影響を解析した。その結果、Trp-Arg-Glu とコラーゲンペプチド素材の組み合わせにより、hDPPIV 阻害効果は相乗的に増強された。大豆ペプチド素材、カゼインペプチド素材との組み合わせではそのような効果は見られなかった。コラーゲンペプチド素材に大量に含有される Gly-Pro-Ala は特に高い競合型阻害効果を示し、Trp-Arg-Glu による相乗的阻害増強効果が確認された。これらの結果から、**Trp-Arg-Glu は他の機能性（ある種の競合型 hDPPIV 阻害）ペプチドの効果を増強する新タイプのペプチドである**ことが示唆された。

1) K. Ito et al. *Nature Commun.* 2013 4(2502).

2) V.T.T. Lan et al. *Food Chem.* (2014) *in press* (DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.11.131)

3) V.T.T. Lan et al. *Peptides* (2014) 54 166-170.

※本研究は戦略的イノベーション創造プログラム「次世代農林水産業創造技術」により実施された。

dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides, soy peptides, collagen peptides