

報道の解禁日(日本時間)

(テレビ,ラジオ,インターネット):令和元年 12 月 19 日(木)午後 7 時

(新聞) :令和元年 12 月 20 日(金)付朝刊



岐阜大学
GIFU UNIVERSITY

Press Release(R1/12/18)

ジペプチド（フェニルアラニン-プロリン：FP） にコレステロール代謝改善作用があることを 世界で初めて発見

FP のコレステロール代謝改善作用機構解明と 動脈硬化予防分子標的の発見

岐阜大学応用生物科学部・食品分子機能学研究室の長岡利（シニア教授・教授）、自然科学技術研究科 2 年の坂野新太さん、研究室修了生のオウジラトさん、岡田健司さん、連合農学研究科 1 年のマヘムティ・ミジティーさん、応用生物科学部 4 年の森崎輔さんと構成される研究グループは、ジペプチド¹⁾（フェニルアラニン-プロリン：FP）にコレステロール代謝改善作用があることを世界で初めて発見し、その作用機構を解明しました。これは 400 種類ある天然のジペプチドの中から FP をコレステロール代謝改善ジペプチドとして世界で初めて特定したことになります。

本研究成果は、英国の国際誌「Scientific Reports」（電子版）2019 年 12 月 19 日付（日本時間午後 7 時）に掲載されます。

【発表のポイント】

- ・ジペプチド（フェニルアラニン-プロリン：FP）にコレステロール代謝改善作用があることを世界で初めて発見した。400 種類ある天然のジペプチドの中から、FP をコレステロール代謝改善ジペプチドとして世界で初めて特定した。
- ・FP は腸でのコレステロール吸収抑制作用により、コレステロール代謝改善作用を発揮することを解明した。
- ・FP によるコレステロール代謝改善作用は腸のペプチド輸送担体（PepT1：腸でジペプチドやトリペプチドの吸収に関与）欠損マウスでは消失した。つまり、FP の作用には、PepT1 が必須であることを初めて発見した。
- ・コレステロール代謝改善作用を発揮するペプチドの探索評価において、腸のペプチド輸送担体（PepT1）が分子標的²⁾となることを発見した。
- ・腸のペプチド輸送担体（PepT1）は動脈硬化予防のための分子標的となることを発見した。

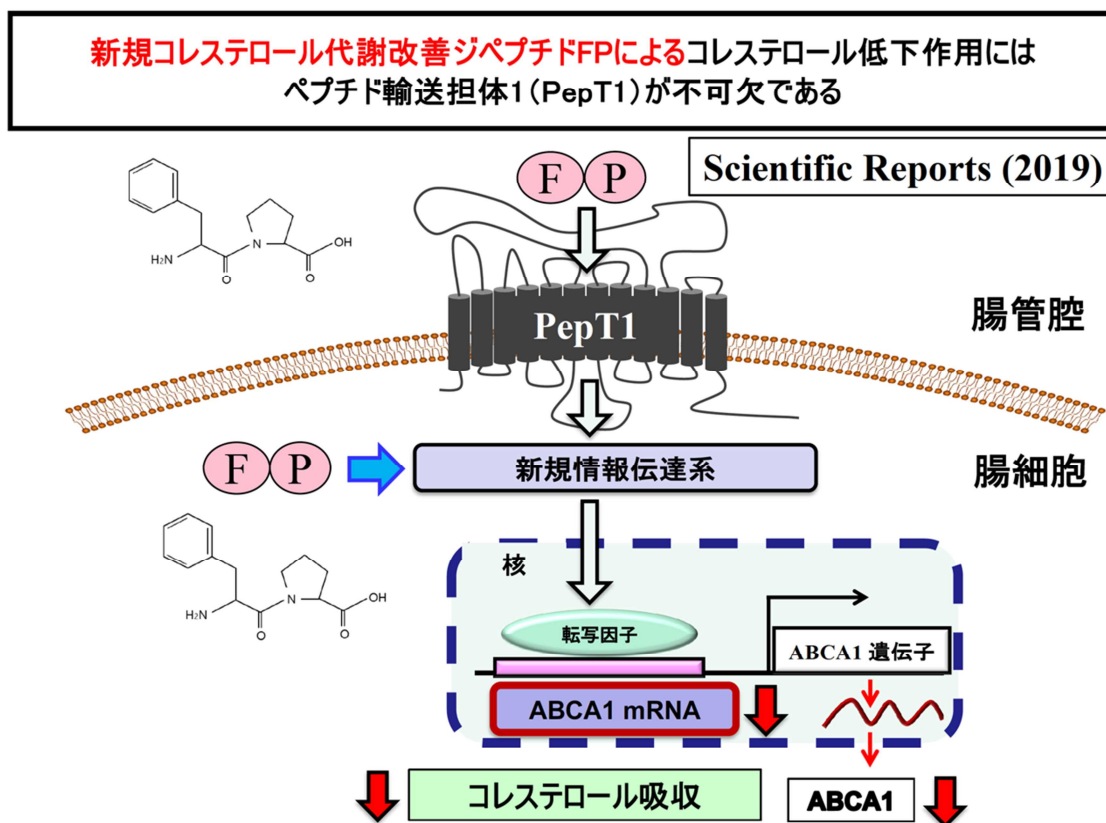
【概要】

これまで、どの起源のタンパク質から生成するジペプチドにもコレステロール（脂質の名称：血液の濃度が高くなると、心臓病や脳卒中の原因となる）代謝を改善する作用のあるものは発見されていませんでした。本研究グループは、ジペプチド（フェニルアラニン-プロリン：FP）にコレステロール代謝改善作用があることを世界で初めて発見しました。400 種類ある天然のジペプチドの中から、FP をコレステロール代謝改善ジペプチドとして世界で初めて特定したことになります。これにより、ジペプチドの機能に、コレステロール代謝改善作用が新しく加わることになります。また、FP は腸でコレステロール吸収を抑制しますが、腸のコ

レステロールの輸送に関与する輸送担体（ABCA1：腸のコレステロールを輸送するタンパク質）の活動を低下させることにより、コレステロール吸収を抑制するという、従来にはない機構で血液の悪玉コレステロールと呼ばれる非HDLコレステロールを低下させることを発見しました。同時に、善玉のHDLコレステロールは増加も観察され、FPはコレステロール代謝改善に有効であることがわかりました。

また、FPによるコレステロール代謝改善作用は腸のペプチド輸送担体（PepT1：腸のジペプチドやトリペプチドの吸収に関与）欠損マウスでは消失し、FPの作用には、PepT1が必須であることを初めて発見しました。つまり、コレステロール代謝改善作用を発揮するペプチドや化合物の探索において、腸のペプチド輸送担体（PepT1）が分子標的となることがわかりました。

以上から、腸のペプチド輸送担体（PepT1）は、単なる腸でのペプチド吸収輸送に関与するだけの存在ではなく、今回の新発見から、従来にはないPepT1の機能として、動脈硬化予防のための分子標的となることを発見した事になります。



【今後の展開】

本研究の成果により、FP 以外の 399 種類のジペプチドの中からコレステロール代謝改善作用を発揮するジペプチドを探すことが可能となります。ジペプチドがペプチド輸送担体（PepT1）により、腸細胞内に取り込まれた後で、コレステロール代謝改善作用を発揮する「従来にはない機構」（上図の新規情報伝達系）が存在するため、その機構の原理の解明やその機構に作用し、コレステロール代謝改善作用を発揮する新しい医薬品や機能性食品成分発見が期待されます。同時に、腸のペプチド輸送担体（PepT1）自身が動脈硬化予防のための分子標的となるため、腸のペプチド輸送担体に取り込まれる新規の化合物を広範囲に探索することで、コレステロール代謝改善作用を発揮する新しい医薬品や機能性食品成分の発見が期待されます。

【論文情報】

学術誌名：Scientific Reports

タイトル：Identification of a novel cholesterol-lowering dipeptide, phenylalanine-proline (FP), and its down-regulation of intestinal ABCA1 in hypercholesterolemic rats and Caco-2 cells

著者：Arata Banno, Jilite Wang, Kenji Okada, Ryosuke Mori, Maihemuti Mijiti and

Satoshi Nagaoka

DOI 番号 : 10.1038/s41598-019-56031-8

論文公開 URL : www.nature.com/articles/s41598-019-56031-8

【研究支援】

本研究は科研費（基盤研究(A) 17H00817）及び公益財団法人 伊藤記念財団（2015 年～2018 年）の支援を受けました。

【用語解説】

- 1) **ジペプチド** : タンパク質を構成するアミノ酸は、主に 20 種類が知られています。アミノ酸とアミノ酸がペプチド結合することで、ジペプチド（2 個のアミノ酸の結合物）になります。アミノ酸は主に 20 種類ですから、400 種類のジペプチドがあります。
- 2) **分子標的** : 機能性食品や医薬品の有効成分（活性成分）は、ヒトや動物の体にある特定のタンパク質や酵素など（分子）に結合し、そのタンパク質の活動（活性）を調節（増やしたり減らしたり）することで、健康効果や医薬品の効果を発揮します。このような機能性食品や医薬品の有効成分（活性成分）の効果と深く関係する分子を分子標的と呼びます。従って、機能性食品や医薬品の効率的な発見のために、分子標的は極めて重要です。

【本件に関する問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

岐阜大学応用生物科学部シニア教授・教授 長岡 利（ながおか さとし）

電話 : 058-293-2931

E-mail : nagaoka@gifu-u.ac.jp

＜報道担当＞

岐阜大学総合企画部総務課広報係

電話 : 058-293-2009

E-mail : kohositu@gifu-u.ac.jp