

牛乳に含まれる新規機能性成分

山梨学院短期大学 食物栄養科 羽畑 祐吾

1990年代、生理活性ペプチドであるアペリンを精製・同定した。アペリンが牛乳にも含まれることを見出していたが、その意義については研究出来なかった。そして、アペリンに体脂肪蓄積を抑制する作用があるという報告がなされた2010年代後半の今、乳飲によってアペリンの体脂肪蓄積抑制作用が発揮されるかをテーマに、(公財)キープ協会との包括連携協定の下、研究を行なっている。

1. 新規生理活性ペプチド・アペリンとは？

アペリンは、筆者が国内製薬企業の研究所在籍中にオーファンGPCRのリガンド探索を行い、1998年に見出した新規生理活性ペプチドである (BBRC, 251, 471-476 (1998))。一つの遺伝子から前駆体たんぱく質が産生され、生体内には13-36アミノ酸鎖長の複数種類の活性ペプチドが存在する (図1)。アペリンとその受容体APJは、脾臓・胸腺を除くほとんどの組織で発現し、産生・分泌されており、アペリンは乳腺で最も高い発現し、乳汁に産生・分泌されている。(図2)。これまでに、アペリンの生理機能として、血管新生・血圧調節・抗肥満作用・抗うつ作用・免疫調節など組織分布と同様に、多岐に亘る報告がある。

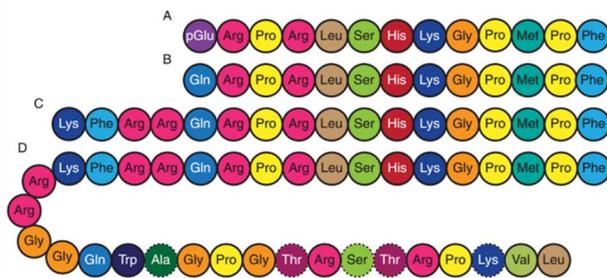


図1 生理活性が確認されているアペリンペプチド (Journal of Endocrinology(2013)219, R13-R35より)

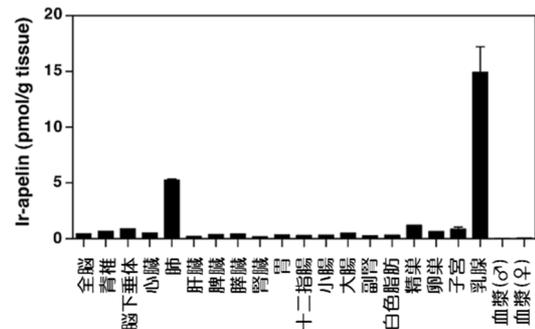


図2 ラット各組織におけるアペリンペプチド産生量

2. 牛乳にアペリンが含まれている意味は？

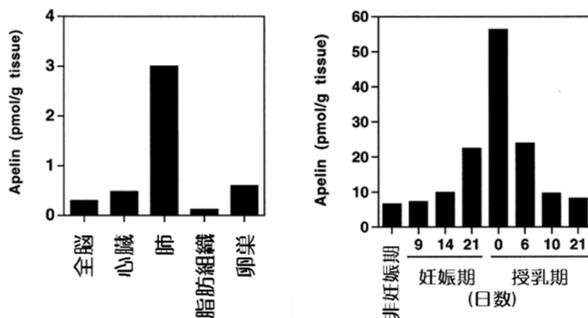


図3 ラット主要組織と乳腺におけるアペリンペプチド産生量の比較

アペリンは、妊娠の進行により乳腺での発現・産生量が増加、そして出産時に最大に達し、出産後は急激に減少する (図3)。したがって、乳汁中のアペリン含有量は初乳が最も多く、初乳以降は急激にアペリン含有量が減少する。さらに、一般市販牛乳にも、生理活性をおよぼすことのできる濃度 (1pmol/mL) 以上のアペリン活性体が含まれることが明らかになっている (BBA 1452, 25-35, (1999))。また、ヒト乳汁にもアペリンが含まれることも確認されている (J. Mol. Histol, 39, 121-124 (2008)、Peptide, 12, 223-2240 (2010))。

アペリンが免疫調節に関わっている可能性があることから、初乳中の多量のアペリンは新生児(仔)に対する免疫賦活に関わると推測される。そして、出産後アペリン発現量は減少するが、非妊娠期の牛乳にも生理作用発揮に十分なアペリンが含まれるのは明らかである。何故牛乳にアペリンが含まれるのか、牛乳中のアペリンは何か役割を担っているのか。

3. 乳汁中アペリンの体脂肪蓄積の抑制効果

牛乳は、栄養学的に良質なたんぱく質と吸収効率のよいカルシウムを豊富に含む食品として、広く流通・浸透している。一方、脂肪分を多く含むため「飲むと太る」と敬遠する消費者もいるが、牛乳摂取が体脂肪率低減や体重減少につながる事が多数報告されてきた。

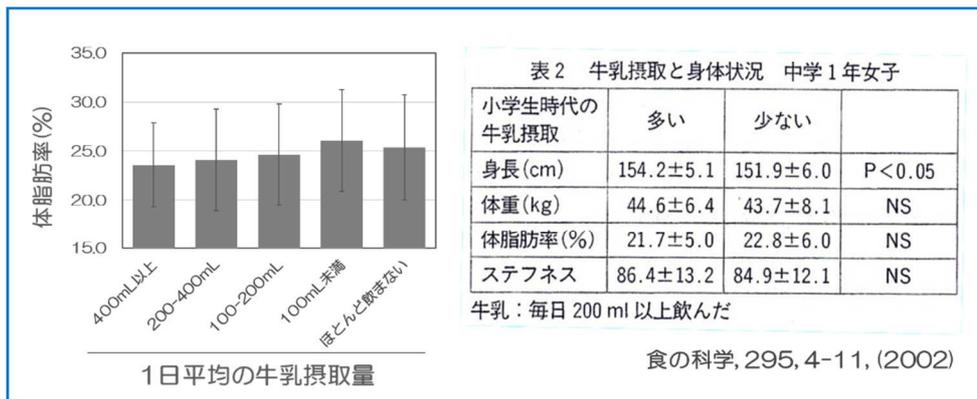


図4 女子栄養大からの「牛乳摂取が多い中高生女子ほど、体脂肪率が低い」報告

例えば、女子栄養大からの「牛乳摂取が多い中高生女子ほど、体脂肪率が低い」（食の科学, 295, 4-11, (2002)）（図4）や欧州での「14-18歳女子において牛乳摂取量とBMI（Body Mass Index）・体脂肪率に逆相関が認められた」報告（Eur. J. Pediatr. 171, 1467-1474, (2012)）などである。さらに、乳製品摂取と体重減少の関連を追跡した29種類の試験をランダム化比較した結果（Am. J. Clin. Nutr. 96, 735-747 (2012)）が報告され、乳製品摂取と短期間（1年以内）の体重減少の関連も指摘されている。さらに、8週間の牛乳の摂取により、体重・BMI・ウエストサイズが有意に減少した報告（Eur. J. Nutr., 55, 295-304 (2016)）もある。これらの報告から、牛乳には体脂肪率を低減させる成分が含まれている可能性が考えられるが、その成分は特定されていない。唯一、牛乳中のラクトフェリンに、体脂肪蓄積を抑制する効果が認められているが、乳飲での効果は認められていない。効果を発揮するためには、ラクトフェリンが未消化で腸管まで到達し吸収される必要があるが、消化の過程で分解（不活性化）されてしまう。したがって、乳飲して体脂肪蓄積の抑制効果を示す牛乳中の天然因子を特定することが喫緊の課題と考えた。

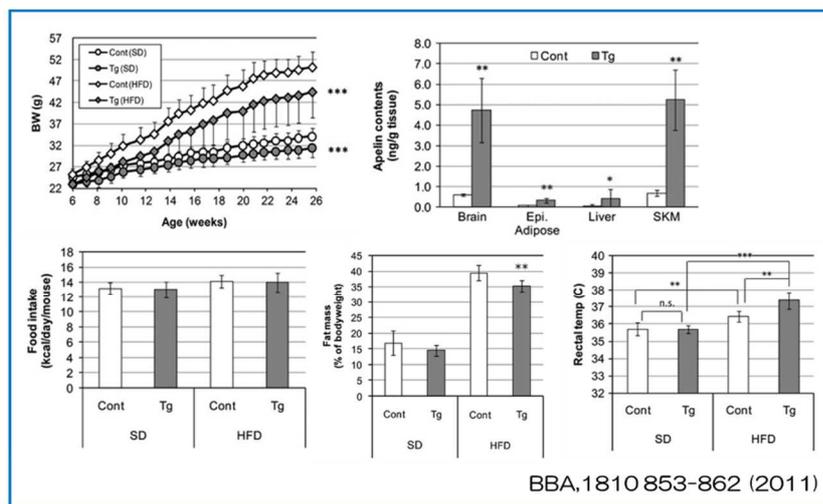


図5 アペリンを強制発現させた遺伝子改変マウスは、摂食量は変わらなかったが脂肪量が少なく結腸温度が高いため、コントロールマウスに比べ軽量だった

近年、生理活性ペプチド・アペリンの「体脂肪蓄積の抑制効果」が報告された（Diabetes, 62, 1970-1980 (2013)、BBA, 1810, 853-862 (2011)）（図5）。アペリンが、リンパ管や血管内皮の上皮細胞にその特異的な受容体を介して作用し、リンパ管や毛細血管からの脂肪酸などの漏れを防ぎ、むくみや皮下の体脂肪蓄積を抑えると考えられている。そこで、乳汁に分泌される生理活性ペプチド・アペリンに注目し、アペリンが牛乳摂取による体脂肪率低減や体重減少に関与する天然因子であることを明らかにする研究に2016年から着手している。

今後、以下の手順で乳汁中アペリンの「体脂肪蓄積の抑制効果」を証明していく。

- ① 清泉寮のジャージーミルクにも、新規生理活性ペプチド・アペリンがより多く含まれること
- ② ジャージーミルク中の高活性アペリンアイソフォームの同定・分析
- ③ 高活性アペリンアイソフォームの体脂肪蓄積抑制活性および消化耐性の確認

以上