



ヒト血中に存在する食事由来ペプチド 構造・含量・機能

1. はじめに

食品タンパク質を酵素分解して製造したペプチドの経口摂取により血圧の低下などの作用が見出され、その一部は特定保健用食品に認定されている。しかし、小腸粘膜にはペプチダーゼが存在し、ペプチドは膜上で消化される。小腸上皮細胞にはジ・トリペプチドを輸送するペプチド輸送担体 (Peptide transporter 1; PEPT1) が発現しており、短鎖ペプチドは小腸上皮細胞から吸収されると考えられているが、細胞内、または血中に存在するペプチダーゼにより、これらの短鎖ペプチドも急速にアミノ酸にまで分解されると考えられている。さらに、高血圧を緩和する事が証明されている食品ペプチドの分解物中から見出された、アンギオテンシン転換酵素阻害活性ペプチドの血中濃度が、low nMレベルであり、アンギオテンシン転換酵素の阻害活性に必要な濃度 (μM レベル) に比べ相当に低くなっている。これらの事実から、食品由来のペプチドの血中濃度は生理活性を示すと期待されている濃度に比べ遥かに低レベルと考えられていた。しかし、従来の研究では生体利用率を考慮しない *in vitro* の活性を指標にして同定されたペプチドの血中濃度が調べられていたため、生体利用率の高いペプチドの存在を見落としている可能性がある。



佐藤 健司

そのため、食品タンパク質・ペプチドを摂取した後のヒト血液中のペプチドの網羅的な解析が必要となる。このような研究により通常のペプチドの摂取により μM レベルでの食事由来ペプチドの存在が見出されている。本稿ではこれらの食品ペプチド摂取後に血液中で増加するペプチドの構造・含量とその潜在的な機能について概説する。

2. 食事由来ヒドロキシプロリンペプチドの存在

コラーゲンの熱変性物であるゼラチンの酵素分解物であるコラーゲンペプチドは一般には「コラーゲン」と称され広く美容目的で摂取されている。コラーゲンペプチドを摂取してもコラーゲンとして組織に蓄積するはずはなく、また前述の様にペプチドを摂取してもアミノ酸となると考えられていたため、コラーゲンペプチドの摂取により特別な機能があるとは考えられないというのがアカデミアでのコンセンサスであった。コラーゲンを構成するアミノ酸の約10分の1は、ほぼコラーゲンにのみ存在するヒドロキシプロリン (Hyp) である。Hypはコラーゲンの合成には再利用されないと考えられている。我々も当初はコラーゲンペプチドを摂取してもペプチドとしての吸収はほとんどなく、また仮にあったとしてもすぐにアミノ酸に分解されると考えていた。一方、血中のコラーゲンペプチドの消長は、ペプチド型のHypを測定すれば容易に追跡できると考えた。そこで、10 gのサプリメントとして利用されている食品用コラーゲンペプチドを摂取したヒト抹消血中のペプチド型Hypを定量してみた。図1に示す様に、摂取前は、数 μM 程度しか存在しなかったが、摂取後30-180分で20-40 μM のペプチド型Hypがヒ

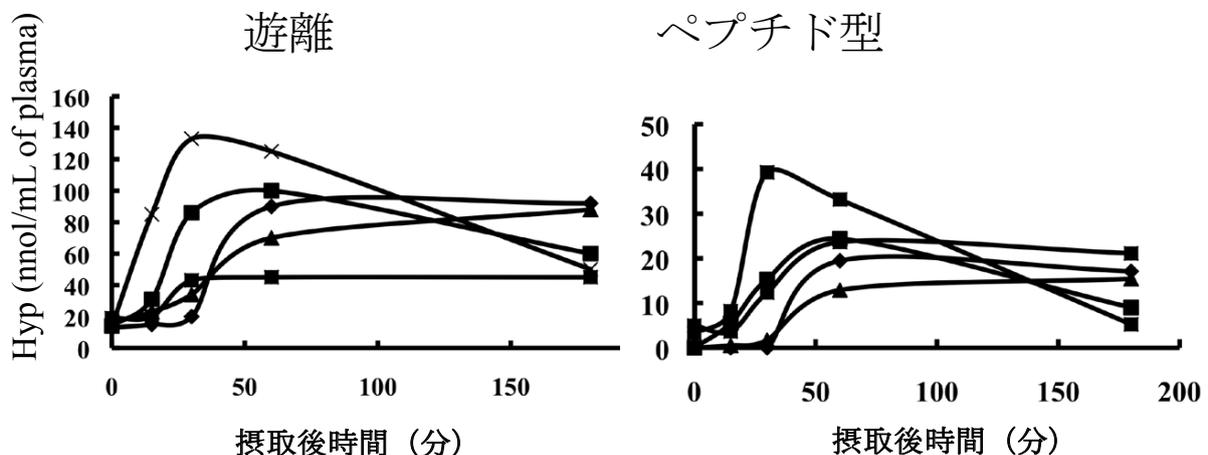


図1 10gのコラーゲンペプチドを摂取したヒト末梢血血漿中の遊離およびペプチド型ヒドロキシプロリン含量。論文1より。

トの末梢血中存在する事を見出した¹⁾。この研究以前に報告されていた食事由来ペプチドの実に数万倍以上の含量となる。このHypペプチド含量は、摂取コラーゲンペプチド含量に応じて用量依存的に増加する事²⁾、またその食後1-2時間の血漿濃度はがんの骨転移マーカーであるPro-Hyp含量より高く³⁾、もし、このペプチドのほとんどが内因性であれば、結合組織の重大な崩壊が生じている事となり考えられない。そのため、コラーゲンペプチドを摂取後に血中に存在するHypペプチドの大部分は食事由来であると結論できる。これは従来のタンパク質・ペプチドの消化吸收の概念を部分的ではあるが大きく変える結果となっている。

3. ヒト血漿中の食事由来ペプチドの構造

コラーゲンペプチドを摂取したヒトの末梢血より、表1に示すペプチドがこれまでに同定されている^{1, 4, 5)}。いずれの場合も最も量が多かったのはPro-Hypであった。次いでHyp-Gly, あとはAla-Hyp, Leu-Hyp, Ser-Hyp等の存在が報告されている。トリペプチドであるPro-Hyp-Gly, Gly-Pro-Hyp等もジペプチドに比べ含量は少ないが存在は認められている。

コラーゲンペプチド以外では、エラスチンペプチドを摂取後にPro-Glyがやはり μM レベルで見出されている⁶⁾。そのため、Hypの様に翻訳後修飾を受けていないアミノ酸を構成成分とするペプチドもヒト末梢血に移行する事が明らかとなった。さらにヘモグロビンのアポタンパク質酵素分解物の摂取によりVal-Alaの移行が認められている。これらの事実により、特定の配列を持つ食事由来のペプチドは従来考えられているよりはるかに高濃度で長時間ヒトの末梢血中存在する事が明らかとなった。

4. ヒト血漿中の食事由来ペプチドの機能

ゼラチンの酵素分解物であるコラーゲンペプチドの摂取で皮膚・関節の状態の改善が placebo control double blind trialsにより見いだされており、peer reviewed paperに報告されている^{7, 8)}。コラーゲンペプチド摂取後に血中にPro-Hypなどのジペプチドが増加することを先に述べた。このようなジペプチドが細胞に対し機能を持ち、その結果有益な効果を生じるのであろうか。この問題を解決するため、細胞外マトリックス成分の生産に大きく関わる線維芽細胞に対する増殖効果を調べた。線維芽細胞はシャーレ上ではよく増殖しconfluentに達する。しかし、線維芽細胞は生体では細胞外マトリックスに囲まれコラーゲンに接着し

表1 コラーゲンペプチド摂取後にヒト末梢血中に見いだされたペプチド

ジペプチド	トリペプチド
Pro-Hyp	Pro-Hyp-Gly
Hyp-Gly	Ala-Hyp-Gly
Ala-Hyp	Glu-Hyp-Gly
Ile-Hyp	Ser-Hyp-Gly
Leu-Hyp	Gly-Pro-Hyp
Phe-Hyp	

論文1, 4, 5より。

て存在する。このような状態では増殖が抑制されることが知られている。そこで、コラーゲンゲル上に線維芽細胞を播種し、その培地にPro-Hypを加え、増殖に及ぼす影響を調べた。当初、市販ヒト線維芽細胞を用いたが、結果に再現性がみられなかった。そこで条件をそろえるため、マウスの皮膚片を培養し、そこから遊走してくる線維芽細胞を用いることとした。皮膚片を直接培養すると図2に示すように、線維芽細胞の遊走が見られる。この現象は創傷治癒過程で生じる線維芽細胞の創傷部位への遊走のモデルと考えられる。この培地にPro-Hypを加えると、図3に示すように遊走してくる線維芽細胞の数が有意に増殖した⁹⁾。さらに、この皮膚より遊走してきた線維芽細胞をコラーゲンゲル上に播種すると、10% FBS存在下でもほとんど増殖しなかった。ここにPro-Hypを加えると用量依存的に増殖が促進された(図4)⁹⁾。この結果は、コラーゲンペプチドを摂取したときにヒトの末梢血中存在す

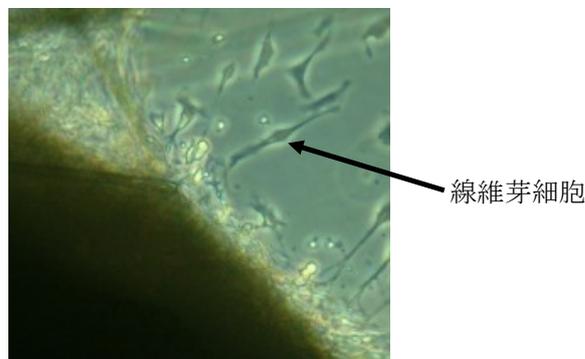


図2 マウス皮膚より遊走してきた線維芽細胞。論文9より。

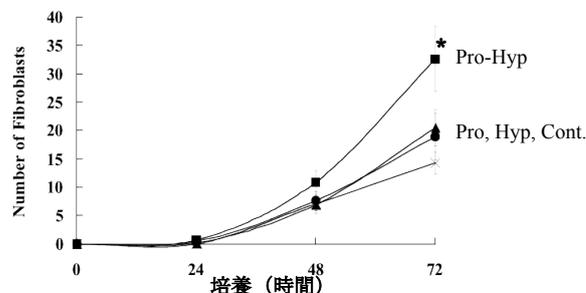


図3 Pro-Hypによるマウス皮膚からの遊走細胞数の増加。論文9より。

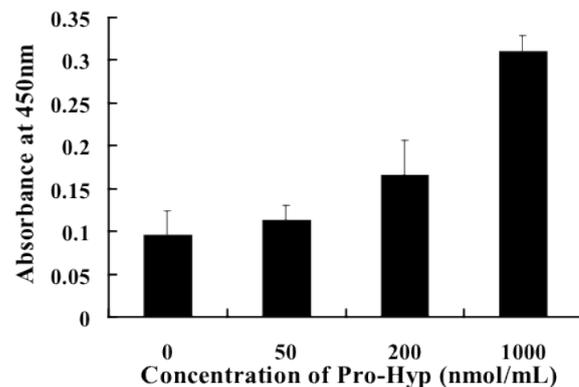


図4 Pro-Hypによるコラーゲンゲル上での線維芽細胞の増殖促進効果。論文9より。

るPro-Hypは線維芽細胞の増殖を促進し、創傷治癒を促進する可能性を示唆する。さらに最近我々は、マウスの炎症部位、創傷治癒部位（肉芽組織）において、Pro-Hypが生成していることも見いだしている。そのため、本来、Pro-Hypは細胞外マトリックスの崩壊により生じる細胞外メッセンジャーとして機能しており、コラーゲンペプチドを摂取した場合同じ構造のペプチドが生体に取り込まれると考えることができる。上記の結果は、線維芽細胞の増殖はFBS中の細胞増殖因子のみではなく、細胞外マトリックスとの接着とさらにPro-Hypのようなジペプチドの存在によって制御されていることが明らかとなった。

しかし、市販の線維芽細胞でこの現象が再現できなかったことが疑問となる。我々は最近、マウスの皮膚から遊走してきた細胞を経代すると、Pro-Hypの添加に対して反応性が失われることを見いだした。また経代によりペプチドトランスポーターや各種細胞表面抗原が急速に変化することも見いだしている。この結果は、同じ個体の線維芽細胞は必ずしも同じ性質を有している訳ではないことを示している。細胞を評価に用いる場合この点は十分に考慮する必要がある。

現在、Pro-Hypのようなジペプチドがどのようなメカニズムで細胞に対して機能を持つかを検討している。一般に、ペプチドは細胞に直接取り込まれるのではなく、細胞表面の受容体を介して機能を発すると考えられている。しかし、Pro-Hypはかなりの濃度で長時間ヒトの末梢血や創傷治癒部に存在する。そのため、受容体を介したシグナル伝達ではシグナルが入ったままになり、コントロールができない。一方、ジペプチドを通過させるペプチドトランスポーターは比較的広範囲に細胞に分布している。そのため、これらのペプチドが細胞に取り込まれ、細胞内の酵素系に直接影響しているのではないかと考えている。

本稿で示したペプチドの生体利用性・その機能・また作用メカニズムのいずれも従来の考えとは大きく異なるものである。作用メカニズムについてはまだまだ研究が必要であるが、ヒト血中に食事由来のペプチドが存在することは間違いのない事実であり、これらの生理機能とその作用機作を解明することで、ペプチドの生体機能の新たな側面を見いだせる可能性があると考えている。

引用文献

1. Iwai, K., Hasegawa, T., Taguchi, Y., Morimatsu, F., Sato, K., Nakamura, Y., Higashi, A., Kido, Y., Nakabo, Y., Ohtsuki, K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 6531-6536, 2005.
2. Shigemura, Y., Kubomura, D., Sato, Y., Sato, K. Dose-dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion. *Food Chem.*, In press 2014.
3. Mazzi, G., Fioravanzo, F., Burti, E. New marker of boneresorption: Hydroxyproline-containing peptide. High-performance liquid chromatographic assay without hydrolysis as an alternative to hydroxyproline determination: A preliminary report. *J. Chromatogr.*, B 678, 165-

172, 1996.

4. Ohara, H., Matsumoto, H., Ito, K., Iwai, K., Sato, K. Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 1532-1535, 2007.
5. Ichikawa, S., Morifuji, M., Ohara, H., Matsumoto, H., Takeuchi, Y., Sato, K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int. J. Food Sci. Nutri.* 61, 52-60, 2010.
6. Shigemura, Y., Nakaba, M., Shiratsuchi, E., Suyama, M., Yamada, M., Kiyono, T., Fukamizu, K., Park, E. Y., Nakamura, Y., Sato, K. Identification of food-derived elastin peptide, prolyl-glycine (Pro-Gly), in human blood after ingestion of elastin hydrolysate. *J. Agric. Food Chem.*, 60, 5128-5133, 2012.
7. Proksch, E., Segger, D., Degwert, J., Schunck, M., Zague, V., Oesser, S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 27, 47-55, 2014.
8. Proksch, E., Schunck, M., Zague, V., Segger, D., Degwert, J., Oesser, S. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 27, 113-119, 2014.
9. Shigemura, Y., Iwai, K., Morimatsu, F., Iwamoto, T., Mori, T., Oda, C., Taira, T., Park, E. Y., Nakamura, Y., Sato, K. Effect of prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin. *J. Agric. Food Chem.*, 57, 444-449, 2009.

さとう けんじ

京都府立大学 大学院生命環境科学研究科
(2014年4月より 京都大学 農学研究科)
kensato@kais.kyoto-u.ac.jp

食用ペプチドから飛び出した抗炎症ペプチド

1. はじめに

日本ペプチド学会の皆様、はじめまして。順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科の鈴木良雄と申します。金沢工大（元富山大・工学部）の小野慎先生のご紹介でNEWS LETTERに記事を書かせていただくことになりました。



鈴木 良雄

私は2011年に順天堂大学に奉職する以前は、日清製粉グループに勤務していました。そのときに小麦グルテンを酵素で限定分解した食用ペプチドである小麦グルテン加水分解物（WGH; Wheat Gluten Hydrolysate）

の開発に関わり、小野先生と一緒に仕事をさせていただきました。

民間企業での研究の話なので、公開されている情報を紡ぐような形になってしまいますが、すこし変わった視点からのペプチドの話ということで、このWGHの話を紹介させていただきます。

2. WGH

WGHは小麦の主要タンパクであるグルテンを酵素的に加水分解した食品素材です。小麦グルテンは、重量比で見ると約40%がグルタミンという特異な性質があり、このグルタミンが免疫機能に必須であるなど生体にとって重要なアミノ酸であることから、天然のグルタミン素材としても注目され、海外では、Immunonutritionと呼ばれる免疫機能強化用の経腸栄養剤の原料として使われてもいます。日本でこの素材を商業開発したのが日清製粉です¹⁾。

ところがその後、Immunonutritionの臨床的有用性は確認されるのですが、グルタミンの免疫力強化機能は、なかなかヒトでは確認できなくなってきました。一方、WGHについてはさまざま面白い効果のあることが分かってきました。

3. WGHによる肝炎の軽減効果

WGHを摂取すると慢性肝炎が軽減するという現象が観察され²⁾、これがきっかけで、本当にWGHに肝炎抑制効果があるかどうかについて動物実験での確認が始まりました。

最初に行ったのはラットに四塩化炭素を20週以上継続して投与するという肝硬変モデルで、WGHは肝繊維化を抑制することが確認されました³⁾。このときWGH投与群の肝臓では、MMP-2の活性化、コラーゲン代謝の亢進、TGF- β mRNA発現の上昇抑制が観察されました⁴⁾。次いで、D-ガラクトサミン誘発急性肝炎においてもWGHは抑制作用を示すことが確認できました。しかも、通常、食品成分をアッセイする場合は1週間前から被験物質を投与した後にD-ガラクトサミンを投与し、翌日の肝炎の程度を測定するのですが、WGHはD-ガラクトサミン投与の1時間前に単回投与するだけでも肝障害抑制作用を示すことが明らかとなりました。このモデルを使うことにより肝炎を抑制する活性はWGHゲルろ過で4画分に画分した内の、高分子量側でも低分子量側でもない中間のペプチド画分に存在することがわかりました⁵⁾。

4. WGHによるNK細胞活性化

WGHの肝炎抑制効果について動物実験での確認が進んでいる一方で、WGHにはNK細胞の活性化や次項でご紹介する運動後の遅発性損傷を抑制する効果もあることが分かって来ました。

まずNK細胞の活性化ですが、1日3gのWGHを健康人に1週間投与すると投与した全員でNK活性の上昇が観察されました⁶⁾。

5. WGHによる遅発性筋損傷の抑制

WGHに固有の作用として発見されている機能の中に、遅発性筋損傷抑制作用があります。身体に運動

負荷が加わると筋繊維の断裂などが起こり、LDH、AST (GOT)、CKといった筋細胞中の酵素が血中に逸脱しますが、CKのように比較的分子量の小さな分子は、運動負荷終了後も逸脱が続き、血中濃度は24~48時間にピークとなります。CKの正常域は男性で50~200 U/L程度ですが、フルマラソンを完走すると200 U/L程度上昇し、翌日には個人差もありますが最大で2,000U/L以上にも上昇します。これが遅発性筋損傷であり、運動により動員・活性化された免疫細胞が、運動により損傷した筋組織で炎症反応の増幅を起こすことが関与するとされています。

大学陸上部の男子長距離部員を対象にした実験で、ハーフマラソン後には血中CKが上昇するのに対して、WGHを投与するとその上昇が抑制されるという現象が観察されました⁷⁾。ただこのときの実験は統計学的には有意であったものの、1群が3~4名であったこと、観察期間がゴール後90分まででありCKのピークを観察しているわけではないことから、偶発的な結果である可能性も考えられます。そこで、更に規模を大きくして追試が行われました⁸⁾。大学陸上部に所属する男子部員より5,000 mのベストタイムが14分30秒前後の者を30名リクルートし、真剣にハーフマラソンを走らせた後で、それぞれ0、10、20 gのWGHを摂取させ、48時間後までCKを観察すると、レース後(WGH摂取前)のCKは群間で差はないのに、24時間後の各群の平均値は、非投与群>10 g群>20 gとWGHの摂取量に依存して上昇が抑制され、非投与群と20 g群では統計学的に有意な差が観察されたのです。以上により、WGHには持久走後の遅発性筋損傷に対する抑制効果があることが明確になりました。

そこで、持久走以外のスポーツについても検討を行いました。

大学男子サッカー部員を対象に、ハーフコートにおいて、4対4のミニゲーム(5分間)を3分間の休憩をはさみつつ6セット行い、その後にWGH(対象はプラセボ食品)を摂取する実験をクロスオーバーで行ったところ、12時間後のCKは、試験に参加した6名全員がWGH摂取時の方がプラセボ摂取時よりも低いという結果になり、サッカーにおいても有効であることが確認されました⁹⁾。

6. WGHによる抗炎症作用

この後、運動時のWGH摂取の効果が様々に検討されます。

持久走より筋損傷の大きいウェイト・トレーニングについては、大学男子投擲選手を対象に運動負荷後の単回投与を行いました¹⁰⁾が明確な効果が観察できません。そこで、WGHを運動負荷5日前から摂取させ、運動負荷としてベンチプレス、ハイクリーン、フルスクワットをピラミッド法(10回、8回、6回、4回、オールアウトするまでの5セット)にて予め設定した重量でセットを組みクロスオーバー法で再試験を行いました。その結果、オールアウトするまでの時間は約90分でしたが、被験者6名全員で、運動負荷後のCKの上昇は、WGH投与時の方がプラセボ投与時より低く、WGH摂取による筋損傷の抑制効果が確認されま

した¹⁰⁾。

7. WGHによる持久能力の向上

WGHには運動に起因する炎症を抑制する作用があることが確認されてきました。そうすると、持久運動時には、組織化の破壊に伴う炎症も同時に進行するので、運動中のWGH摂取がパフォーマンスに影響するかどうかに興味のある課題となりました。

大学女子トライアスロン選手を対象にしたクロソオーバー試験で、オリンピック・ディスタンス（スイム1.5 km, バイク40 km, ラン10 km）競技のバイクの最中にWGHを摂取すると、10 kmランおよび全体のレースタイムがプラセボを摂取したときよりも良いとの結果を得ました¹¹⁾。

また、24時間走り続ける「24時間走」という競技において、1時間毎に3 gのWGHを摂取した群とプラセボ摂取群とを比較した結果、プラセボ群においては、15時間目までに8名中6名がリタイヤするか走行を休止し連続1時間以上休憩を取ったのに対して、WGH群では、8名中7名は休まずに走り続けるという結果も得ました¹²⁾。

8. WGH中の有効成分の同定

WGHに抗炎症作用のあることが、動物でもヒトでも確認されたのですが、当初想定していたグルタミンには、そういった効果は確認されず、BCAAのような他のアミノ酸でも多くの場合、抗炎症作用の確認は失敗していました。D-ガラクトサミン肝炎モデルで、WGHの抗炎症作用はペプチド画分にある⁵⁾との知見がありましたので、活性成分の同定が次の課題でした。これを達成したのが、京都大学の佐藤健司先生、金沢工大（元富山大・工学部）の小野慎先生、千葉大の真田宏夫先生・江頭祐嘉合先生です。

WGHはタンパクの酵素分解物なので、さまざまなペプチドが含まれていますが、ペプチドは1分子中に-COOHと-NH₂を持つ両性電解質です。したがって溶液にして両側から電圧をかけると、さまざまなペプチドを等電点に集めることができます。この性質を利用して大量に分画を行い、得られたフラクションの抗炎症活性をラットD-ガラクトサミン肝炎モデルで調べたところ、酸性フラクションに活性が認められました。このフラクションに含まれるペプチドを次々に構造決定しpyroGlu-Ile, pyroGlu-Leu, pyroGlu-Gln, pyroGlu-Gln-Gln, pyroGluを同定しました。次いでこれらを合成し、ラットD-ガラクトサミン肝炎モデルにかけて抗炎症作用を確認したところ、pyroGlu-Leuが20 mg/kgで抗炎症効果を示すことが確認できたのです¹³⁾。富山-京都-千葉を結んだこのプロジェクト研究の成果は、筆頭の3著者が同等に貢献したと記された昨年のJ Agric Food Chemの論文¹³⁾に結晶したのです。

9. pyroGlu-Leuのその後

pyroGlu-Leuは1992年に公開された5-Oxo-L-proline誘導体の抗炎症作用などに関する特許¹⁴⁾の請求の範囲に含まれていますが、明細書には記載はありません。2008年に出願された特許には構造と抗炎症効果が記載されています¹⁵⁾。

昨年、pyroGlu-Leuは、マウスのデキストラン硫酸潰瘍性大腸炎モデルにおいて経口投与で抗炎症作用を示すことが確認されました¹⁶⁾。また、pyroGlu-Leuは日本酒にも含まれており、これは米のタンパクが*A. oryzae*のプロテアーゼにより分解されてできるものであるとの報告もなされました¹⁷⁾。

WGHから抗炎症作用の本体として同定されたpyroGlu-Leuですが、*A. oryzae*によるタンパクの分解で生じるのならさまざまな食品に含まれていそうです。

思いがけない症例報告がきっかけで10数年を経て昨年発見されたばかりのpyroGlu-Leuですが、多く含む食材を機能性食品として利用するか、あるいはこれをリード化合物として抗炎症薬を開発するか、いろいろな可能性があります。

日本ペプチド学会の皆様が、また新しいストーリーを紡いでいただければと思います。ご紹介させていただきました。このニュースレターに寄稿の機会を賜りました金沢工大の小野慎先生に厚く御礼申し上げます。

【備考】

本記事で紹介した研究の経緯は、参考文献の発表順とは一致していませんが、佐藤健司先生が、2008年の日本栄養・食糧学会のランチョンシンポジウムで発表¹⁸⁾された歴史的な順序に沿ってご紹介しました。

参考文献

1. 鈴木良雄. 食品と開発 35 (8) : 44-46, 2000
2. Horiguchi N, et al. 薬理と治療 32 (7) : 415, 2004
3. Suzuki Y et al. Biomed Res 22 (4): 481-488, 2011
4. 浅見真希子ら, 第58回 日本栄養・食糧学会大会, 3I-2p, 2004
5. 駒野飛雷ら, 第60回 日本栄養・食糧学会大会, 2C-7a, 2006
6. Horiguchi N et al, Biosci. Biotech. Biochem 69 (12): 2445-2449, 2005
7. Sawaki K et al Nutr Res 24 (1): 59-71, 2004
8. Koikawa N et al Nutirtion 25 (5): 493-498, 2009
9. Aoki K et al Exp Ther Med 3 (6): 969-972, 2012
10. 高梨雄太 日本臨床スポーツ医学会誌 20 (1) : 66-71, 2012
11. Koikawa N et al Biomedical Reports 1 (4): 646-650, 2013
12. 加治佐知子ら, 順天堂医学 58 (2) : 232-241, 2012
13. Sato K, Egashira Y, Ono S et al J Agric Food Chem. 61 (26): 6304-6310, 2013.
14. Poli S & Coppi G, EP0498268 A2, 1992公開
15. 佐藤健司ら. 特許5337809 (PCT/JP2008/067076), 2010年公開
16. Wada S et al. J Agric Food Chem 61 (37): 8807-8813, 2013
17. Kiyono T et al J Agric Food Chem 61 (47): 11660-11667, 2013
18. 佐藤健司. 第62回 日本栄養・食糧学会大会, ランチョンセミナー, 2008

すずき よしお
順天堂大学大学院 スポーツ健康科学研究科
スポーツ栄養・生化学研究室
ysuzuki@juntendo.ac.jp

神経ペプチドによる食欲と情動の制御メカニズムの解明

—魚類モデルを用いたペプチドの生理機能解析—

1. はじめに

動物にとって摂食行動や情動行動は、個体の諸活動を支えるエネルギー獲得と生命維持のために欠くことのできない最も重要な本能行動です。脊椎動物において、間脳の視床下部領域は体内内外の情報を収集・統合して摂食調節に重要な役割を演ずる中枢として、また、大脳辺縁系やそれに相当する脳部位は情動の制御中枢として、それぞれ機能すると考えられています。ラットやマウスなどの哺乳類をモデルとした最近の研究成果によれば、摂食行動は、視床下部を中心とした脳各領域に発現・分布する多数の神経ペプチド（中枢神経系・末梢神経系に存在する生理活性ペプチドを神経ペプチドと総称します）およびモノアミン・カテコラミン作動性ニューロン群の協調あるいは拮抗作用によって促進的あるいは抑制的に制御されていることが判明してきました。空腹時には、オレキシン、グレリン、神経ペプチドYおよびメラニン凝集ホルモンと名付けられた摂食亢進性の神経ペプチド作動性ニューロン群が興奮して摂食行動を誘発します¹⁻⁵⁾。一方、満腹時には、コルチコトロピン放出ホルモン、 α -黒色素胞刺激ホルモン、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドおよび血管作動性腸ポリペプチドと名付けられた摂食を抑制する神経ペプチド作動性ニューロン群によって、摂食が抑制されます⁶⁻⁸⁾。また、これらの神経ペプチド作動性ニューロン群は相互作用しながら、摂食行動を制御・最適化することも分かってきました⁸⁾。私たちヒトでは、嬉しい時や楽しい時には食欲が湧き、一方、深い悲しみ、過度のストレスや脅威によって食欲は減退することがありますが、この一見当たり前とも思える情動と摂食との関係を裏付ける脳機構の実体はよく分かっていません。最近、摂食行動を調節する神経ペプチドは情動行動（快・不快情動によって生じた行動）にも深く影響を与える可能性が指摘され始めました⁹⁻¹³⁾。ラットやマウスなどのげっ歯類や他の哺乳類において摂食と情動は、このように多数の神経ペプチドの中枢作用により調節されると考えられています。しかしながら、これらの行動の複雑な調節を司る脳神経機構がどのように進化してきたのかは、全く判っていません。そこで、我々の研究グループは魚類の摂食と情動の制御機構の解明を目指し、諸々の生理学的知見の蓄積がありモデル動物として多用されているキンギョ (*Carassius auratus*) を使って神経ペプチドによる行動の脳制御機構の解析を進めています。本記事では、「比較内分泌学」誌¹⁴⁾に掲載された内容を一部更新しつつ、現在進行形の我々の研究で得られた知見を概説します。



松田 恒平

2. キンギョの摂食行動を制御する神経ペプチドの機能解析

げっ歯類より見出されてきた摂食の調節に関わる神経ペプチドおよび受容体のほとんどはキンギョの脳にも存在することがペプチドの単離・精製、cDNAのクローニングと遺伝子同定、PCR法、*in situ*ハイブリダイゼーション組織化学法および神経ペプチド特異的な抗体による免疫組織化学法等で明らかにされています。我々のグループは、アルバータ大学（カナダ）のProf. Richard Ector Peterがキンギョの脳アトラス作成時に使用した脳固定器を応用して考案した脳室内投与方法および給餌した餌の残存量より容易に摂食量を求める計測法などの実験法確立により、これらの神経ペプチドを投与すると摂食量が顕著に変動することを見出しました。また、神経ペプチドをコードする前駆体mRNAあるいは、それぞれの神経ペプチドに対する受容体をコードするmRNAの脳内発現量が給餌状態により大きな影響を受けることも判りました。例えば、オレキシン、グレリンおよび神経ペプチドYの脳室内投与により、キンギョの摂食量は有意に増加します¹⁵⁻¹⁷⁾。一方、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、血管作動性腸ポリペプチド、コルチコトロピン放出ホルモン、 α -黒色素胞刺激ホルモン、ジアゼパム結合阻害物質由来ペプチドおよびニューロメディンUなどの脳室内投与は、キンギョの摂食量の低下を引き起こします¹⁸⁻²²⁾。また、これら神経ペプチドmRNA発現に及ぼす摂食状態の影響を探ったところ、食欲亢進性神経ペプチドmRNAレベルは絶食により増大し、食欲抑制性神経ペプチドmRNAレベルは絶食状態で減少あるいは過食状態で増加することが判りました。キンギョにおけるこれらの実験結果は、魚類の摂食がげっ歯類と類似している神経ペプチド作動性の神経伝達機構により調節されていることを示唆しています。しかしながら、例えばメラニン凝集ホルモンの場合のように、げっ歯類と異なる機構の存在も見出されてきました。すなわち、メラニン凝集ホルモンは、げっ歯類において摂食を促す作用を示す代表的な摂食亢進性神経ペプチドとして位置づけられています²³⁻²⁵⁾が、キンギョでは、メラニン凝集ホルモンは、摂食を抑制する脳内因子として機能することを明らかにしました^{21, 26, 27)}。以下に主な神経ペプチドの先行研究の知見や解析結果を紹介いたします。

2-1. 摂食亢進性神経ペプチド

2-1-1. オレキシン

オレキシンは1998年に桜井と柳沢らによりオーファン受容体ストラテジーによるリガンド追跡の結果発見されたペプチドであり、発見当初より摂食行動の亢進活性を有することからオレキシンと名付けられました^{2, 28)}。現在、哺乳類におけるオレキシンの機能解析は非常に伸展しており、オレキシンは、摂食亢進による生体エネルギーの確保や脳内リズムの伝播およびそれに基づく睡眠-覚醒サイクルの制御に携わる多機能性神経ペプチドと考えられています^{1, 29)}。魚類におけるオレキシンの機能に関する報告は、多くありませんが、ゼブラフィッシュにおいてオレキシンあるいはオレキシン受容体遺伝子の改変は、遊泳活動量に影響

を与えることが示されており、哺乳類のような脳内リズムの伝播制御に関わっている可能性が示唆されています^{30, 31)}。摂食行動への影響については、キンギョにおいて絶食状態では脳内オレキシンmRNAレベルは上昇し、オレキシンを脳室内投与すると摂餌量が高まり、オレキシン抗体の投与により低下することから摂食亢進性作用を有するものと考えられます¹⁵⁾。また、グルコース負荷をかけると摂食量の低下と視床下部オレキシンニューロンの免疫染色強度の減弱が観察されることから、血中グルコースへの感受性も示唆されます¹⁵⁾。

2-1-2. グレリン

グレリンは1999年に児島と寒川らにより発見されたペプチドです。グレリンによる摂食調節に関する研究も哺乳類において多数報告されており、グレリンの第一義的な機能は、生体へのエネルギー取り込み（摂食亢進）と保持（基礎代謝の維持）および成長促進であると考えられています⁹⁾。海谷らによって精力的に魚類グレリンの単離・精製と特徴付けが進められた結果、幾つかの分子種が同定されています³²⁾。キンギョにおいてグレリンの脳室内投与は摂食量を高めますが、脂肪酸修飾を受けていないグレリンにはこの活性はありません¹⁶⁾。また、興味深いことに脂肪酸修飾のないグレリンはグレリンによる摂食亢進作用を機能的に抑制しますが、その実体は不明です³³⁾。キンギョにおいてグレリンmRNAの発現は小腸で最も高いのですが、腹腔内へのグレリン投与は、脳内投与と同様に摂食量を高めます。この作用はげっ歯類のように求心性神経経路を辿って脳へ入力することを示唆するデータを得ましたが、直接、脳へ到達する可能性も考えられます。

2-1-3. 神経ペプチドY

神経ペプチドYは、立元らにより発見されたペプチドです³⁴⁾。その後、様々な動物種より単離・同定された結果、一次構造が非常に保存されており、様々な中枢・末梢作用を有する重要な神経ペプチドのひとつと考えられています^{35, 36)}。特に、情動行動や生殖行動の調節に深く関わることがげっ歯類を用いた研究により見出されています。また、摂食行動を非常に強く促すことから、オレキシンやグレリンと同様に代表的な摂食亢進性ペプチドのひとつとして位置づけられています³⁷⁻⁴¹⁾。キンギョにおいても神経ペプチドYの脳室内投与は摂餌量を高めることが報告され、この摂食亢進作用は主にY1あるいはY5受容体経路によるものであることが示されています^{17, 42-44)}。

2-1-4. メラニン凝集ホルモン

メラニン凝集ホルモンは、1983年に川内らによって魚類より初めて見出された体色調節に関与する視床下部ホルモンです⁴⁵⁾。哺乳類の脳内にもメラニン凝集ホルモンの存在が証明されてきたものの、体色変化に関する報告はありません。ところが、神経ペプチドによる摂食行動の中枢性制御機構の存在やレプチンによる摂食抑制作用が注目されはじめた1990年代にメラニン凝集ホルモンと肥満や病的な過剰摂食との密接な関係を示す報告がなされ、現在では、オレキシンやグレリンと同様に、摂食とエネルギーバランスの維持に働く重要な神経ペプチドとして位置づけられていま

す^{4, 7, 23-25, 46)}。ニワトリにおいて、メラニン凝集ホルモンの脳室内投与は、摂食行動に何も影響を与えないことが示されています。一方、魚類における、体色調節以外の作用は永らく不明のままでした。魚類の摂食調節に関する総説の中には、メラニン凝集ホルモンは摂食行動には重要な役割を担っていないとまで記述されるほど調べられていませんでした⁴⁷⁾。そこで、我々の研究グループは脳室内投与実験を行い、摂餌量に及ぼす影響を調べました。すると魚類由来のメラニン凝集ホルモンも哺乳類由来のメラニン凝集ホルモンもキンギョの摂餌を顕著に抑えるデータを得ました^{26, 27)}。メラニン凝集ホルモンは、キンギョでも摂食調節に関与するものの、げっ歯類とは逆に摂食抑制作用を有する可能性が示唆されました。

2-2. 摂食抑制性神経ペプチド

2-2-1. 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドは、1989年に宮田と有村らによって下垂体刺激作用を有する視床下部ホルモンとして発見された神経ペプチドです⁴⁸⁻⁵⁰⁾。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドは、腺性下垂体細胞の細胞内伝達機構の駆動の有無により探索された、オーファン受容体ストラテジーの魁ともいえる実験手法により見出されました。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドは視床下部のみならず、体内各所に発現し、その受容体分布も広いことから、多機能性ペプチドとして捉えられています⁵⁰⁾。しかしながら、ハウスキーパー的な機能が多く、神経幹細胞の分化・誘導、神経細胞死抑制など次々と新たな機能が見出されています⁵¹⁾。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの中樞作用も未だに不明な点が多いのですが、脳室内投与すると摂食量が減少することが報告されています⁵²⁾。キンギョにおいても、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの脳室内投与は摂食を抑制することが判りました。興味深いことに一次構造の類似する血管作動性腸ポリペプチドの投与も摂食を抑制します⁵³⁾。ニワトリでも摂食を抑制しますが、げっ歯類では血管作動性腸ポリペプチドの投与は無効であることが報告されています⁵⁴⁻⁵⁶⁾。

2-2-2. コルチコトロピン放出ホルモン

コルチコトロピン放出ホルモンは、Valeらにより視床下部ホルモンとして見出された神経ペプチドです⁵⁷⁾。コルチコトロピン放出ホルモンは、視床下部-下垂体-副腎系の要としてグルココルチコイド分泌を調節するストレスホルモンとして位置づけられています⁵⁸⁻⁶⁰⁾。一方、脳内には構造の類似したウロコルチン類が見出されており、中枢性にもストレスホルモンとして機能します。また、これらには強い摂食抑制作用があります⁶¹⁻⁶⁴⁾。キンギョにおいて、コルチコトロピン放出ホルモンの脳室内投与はげっ歯類と同様に中枢性に摂食行動を抑えます^{20, 21, 65-68)}。

2-2-3. α -黒色素胞刺激ホルモン

α -黒色素胞刺激ホルモンは、下垂体中葉ホルモンとしてよく知られています。 α -黒色素胞刺激ホルモンは中枢性に様々な機能も発揮しており、摂食行動、

学習、性行動や情動行動などに関与することが知られています⁶⁹⁾。キンギョにおいて、 α -黒色素胞刺激ホルモンの脳室内投与は、強い摂食抑制を引き起こしますが、この抑制効果はメラノコルチン4型受容体を介して起こります²⁰⁾。興味深いことに哺乳類ではアグーチ関連ペプチドは内因性のアンタゴニストとして働き、摂食を亢進させます。また、アグーチ関連ペプチドと神経ペプチドYは同一の神経細胞に共存することが知られています。

2-2-4. メラニン凝集ホルモン

前項2-1-4で述べたとおり、キンギョにおいては、メラニン凝集ホルモンは摂食抑制因子として機能します。しかしながら、他の魚種、例えばマツカワでは摂食亢進作用を示唆するデータも報告されており、メラニン凝集ホルモンの魚類における作用は一様ではないのかもしれませんが⁷⁰⁾。次の項では、キンギョにおけるメラニン凝集ホルモンも含めた神経ペプチドによる摂食制御の作用機序について説明します。

3. キンギョの摂食を制御する神経ペプチドの作用機序の解析

これまで述べてきたように種々の神経ペプチドはキンギョの摂食行動に影響を与えることが判明してきました。しかしながら、キンギョの摂食を制御するニューロンの特定や神経回路網、さらには行動発現に至る情報伝達機構についてはほとんど判っていません。そこで、摂食亢進性ペプチドのオレキシン、グレリンおよび神経ペプチドYの情報伝達機構と、摂食抑制性ペプチドの下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、コルチコトロピン放出ホルモン、 α -黒色素胞刺激ホルモンおよびメラニン凝集ホルモンによるシグナル伝達経路について解析しました。

3-1. 摂食亢進性神経ペプチドのシグナル伝達経路

キンギョにおいてグレリンmRNAは、リアルタイムPCR法を用いて探ると消化管など内臓諸器官に多く発現しています^{16, 71)}。また、グレリンを腹腔内に投与してもキンギョの摂食は強く刺激されます^{17, 32)}。そこで、腹腔内へ投与したグレリンのシグナル伝達経路について調べたところ、グレリンのシグナルはカプサイシン感受性の迷走神経系あるいは内臓神経系の求心路を経て脳へ到達することが判りました³²⁾。さらに、脳室内あるいは腹腔内投与したグレリンのシグナル伝達は、神経ペプチドYのY1受容体アンタゴニストのBIBP3226の前処置により消失したり、オレキシン1型受容体アンタゴニストのSB334867の前処置によっても消失したりしました^{17, 72)}。従って、キンギョにおいてグレリンは、最終的には中枢神経系の神経ペプチドYとオレキシンによる作用経路を介して摂食亢進作用を発揮することが明らかになりました。また、興味深いことに、オレキシンと神経ペプチドYの摂食亢進作用は、お互いのアンタゴニスト投与で消失したり^{53, 73-75)}、オレキシンの作用はグレリン受容体のGHS1a型受容体アンタゴニストの[D-Lys3]-GHRP-6によりブロックされたりします⁷²⁾。これらの結果の総合的な解釈は難しいのですが、これら三者の神経ペプチドはすべての役者がそろってはじめて摂食亢進作用を発揮

するのかもしれませんが。

3-2. 摂食抑制性神経ペプチドのシグナル伝達経路

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドによる摂食抑制作用についても同様な薬理的な解析により検討しました。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの投与による抑制効果は、コルチコトロピン放出ホルモン1型および2型受容体の非選択的アンタゴニストである α -helical CRH (9-41)により抑制されますが、 α -黒色素胞刺激ホルモン受容体のひとつであるメラノコルチン4型受容体に対するアンタゴニストのHS024の投与には影響されないことが判りました²⁰⁾。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの摂食抑制作用は、コルチコトロピン放出ホルモン作動性ニューロンおよびコルチコトロピン放出ホルモン受容体経路を介する摂食抑制経路を通ることが示唆されました。ニワトリもキンギョの作用機構と類似しています⁵⁵⁾が、一方、げっ歯類では下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの摂食抑制作用は、 α -黒色素胞刺激ホルモン作動性ニューロンを介することが示されています。私たちの研究グループは、先ほど述べたとおり、キンギョではメラニン凝集ホルモンの脳室内投与が摂食抑制を引き起こすことを明らかにしましたが、その作用経路を探ったところ、興味深いことに下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの抑制作用経路の場合とは異なり、コルチコトロピン放出ホルモン受容体経路を通るのではなく、メラノコルチン4受容体経路を経由することを見出しました²⁵⁾。薬理的解析によりキンギョにおけるメラニン凝集ホルモンの摂食制御機構は、げっ歯類の機構と大きく異なることが示唆されました。また、キンギョにおいて、摂食抑制経路は、コルチコトロピン放出ホルモンを介する経路と α -黒色素胞刺激ホルモンを介する経路の2つのシグナル伝達経路より構成されている可能性が示唆されました。

3-3. 摂食亢進性神経ペプチドと摂食抑制性神経ペプチドとの拮抗作用

キンギョにおいて、神経ペプチド間の相互作用における摂食亢進と摂食抑制の拮抗については、ほとんど研究が進んでいません。断片的な結果としては、メラニン凝集ホルモンの脳室内投与は、グレリンと神経ペプチドYのmRNA発現を強く抑えることが判りました²¹⁾。恐らくメラニン凝集ホルモンはメラノコルチンシステムを介して、さらには摂食亢進性のグレリンと神経ペプチドYの新規合成を阻害しながら摂食抑制作用を発揮すると考えられます。他の神経ペプチド間の拮抗作用の存在も予想されますが、現在のところ、よく判っていません。

4. キンギョの摂食行動を司る中枢の同定

1970年代には既にキンギョの脳アトラス(脳地図)作製と脳機能の解析が進められていました⁷⁶⁾。特に脳の局所的な破壊実験や電気刺激実験の結果によると、間脳視床下部の内側領域や後側領域が摂食行動の発現と制御に重要であることが示されていました^{77, 78)}。我々のグループによる免疫組織化学的観察では、例え

ばオレキシン含有神経細胞体は主に視床下部の特定領域（第3脳室側部の背内側領域）に位置することを突き止めました。ここに位置するオレキシン含有神経細胞体は絶食により高発現すること、グルコース負荷により減弱することが判りました¹⁵⁾。一方、メラニン凝集ホルモン含有ニューロンでは、同領域に発現する少数の神経細胞体が絶食により減弱することを観察しました²⁷⁾。これらのことと1970年代に得られていた先行知見とを考え合わせると、キンギョの摂食を亢進する中枢と抑制する中枢は混在して第3脳室側部の背内側領域付近に存在することが強く示唆されました。また、これらの領域において、メラニン凝集ホルモン含有神経線維と神経ペプチドY含有神経細胞体あるいは α -黒色素胞刺激ホルモン含有神経細胞体が非常に近接して存在する組織像を共焦点レーザー走査顕微鏡による二重免疫蛍光観察で得ており、先に述べたメラニン凝集ホルモンの作用機序を支持することが強く示唆されました。今後、他の神経ペプチド含有ニューロンの脳内分布やこれらのニューロン群の神経回路網について機能形態学的に探る必要があります。

5. 摂食行動に及ぼすその他の神経ペプチド（ジアゼパム結合阻害物質由来ペプチド、ニューロメディンおよび生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン）の影響

我々の研究グループは、摂食行動に影響を与える可能性が指摘されている他の神経ペプチドに関しても検討を加えています。例えば、ジアゼパム結合阻害物質と名付けられたポリペプチドは、ベンゾジアゼピン受容体（エンドゼピン受容体）シグナル伝達経路を介することによって様々な中枢性の影響、特にモチベーションや情動に影響を及ぼすことがげっ歯類において示されています^{79, 80)}。このポリペプチドより切り出される幾つかのペプチドはエンドゼピン受容体のインバースアゴニストとして作用する結果、不安感の誘発を招き、また、脳室内投与によって摂食行動が抑えられます^{81, 82)}。キンギョにおいても、このペプチドを投与すると摂食行動が抑制されます⁸³⁾が、この摂食抑制経路は興味深いことに、げっ歯類と同様にこれまで既知のエンドゼピン受容体のひとつである中枢型エンドゼピン受容体（ γ -アミノ酪酸A型受容体複合体）を介するのではなく、新規の代謝型受容体（百日咳毒素感受性Gタンパク共役型受容体）を経ることが判りました⁸⁴⁾。今後、この受容体の実体解明や、どのような神経伝達経路を辿って摂食抑制作用が発揮されるのか、また、後ほど述べる情動など高次脳機能との関係を解明する必要があります。

げっ歯類では、ニューロメディンUと名付けられたペプチドが、その特異的受容体（ニューロメディンU受容体）を介して摂食抑制作用を発揮することが知られています^{85, 86)}。最近では、同じ受容体と結合できるニューロメディンSも単離され、両者による摂食抑制作用のメカニズム解明が進んでいます^{87, 88)}。ちなみにこの受容体はグレリン受容体のGHS受容体と同じ分子ファミリーに属しています。キンギョはもとより非哺乳類においてニューロメディンに関する情報が全くなかったため、キンギョよりニューロメディンUと

その受容体の分子基盤を探りました。その結果、キンギョには3つのニューロメディンUバリエーションと2つのニューロメディンU受容体の存在が示唆されました²²⁾。また、合成したニューロメディンUは摂食抑制作用を有することが判りました。現在、受容体との相互作用や摂食抑制作用の機序についての解析を進めています。

摂食と生殖は神経ペプチドによる制御を密接に受ける可能性も最近、指摘され始めています^{9-13, 89)}。例えば、オレキシンは直接的あるいは間接的に神経ペプチドY、コルチコトロピン放出ホルモンおよび β -エンドルフィンの神経伝達経路を介して生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンニューロンに影響を及ぼし、生殖腺の発達に関与することが報告されています⁹⁰⁻⁹⁴⁾。また、最近、ニワトリにおいて、筒井らにより発見された生殖腺刺激ホルモン抑制ホルモンの脳室内投与は摂食量を高めるとの報告もあります⁹⁵⁾。さらには、食虫類のシロアリ（*Suncus murinus*）において、性成熟したメスにニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIを投与すると性行動が誘発される一方で摂食行動が低下することも見出されており⁹⁶⁻¹⁰¹⁾、性行動と摂食行動は相反して制御される可能性が示唆されています。そこで、キンギョにおいて、生殖内分泌系の調節や性行動への関与が強く示唆されているニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIによる摂食行動に及ぼす影響を探りました。まだ実験途上ですが、ニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIの脳室内投与により摂食量は低下することを見出しました。驚いたことに、この摂食抑制作用は、これまでの実験により確かめた摂食抑制性神経ペプチドの中で最も強い活性を示しました（投与時のモル比による）¹⁰²⁾。また、この抑制作用は、キンギョの生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体であるGfAとGfBに非選択的な1型受容体アンタゴニストのAntideによって完全にブロックされるものの、摂食抑制経路の要であるコルチコトロピン放出ホルモンや α -黒色素胞刺激ホルモンによる神経伝達経路を介することはなく、これらの経路とは独立して摂食抑制作用を強く誘導することが判りました¹⁰²⁾。なお、もう一方の生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンであるサケ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンの投与は摂食行動に何も影響を及ぼしませんでした。興味深いことにシロアリにおけるニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIの摂食抑制作用は、Antide非感受性、すなわち、2型受容体を介するとの示唆があります。まったくの推測なのですが、ニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIは摂食抑制経路の最下流に位置して、さらには摂食亢進系をすべて押さえ込んでしまうことにより非常に強い摂食抑制作用を発揮するのではないかと考えています。また、摂食亢進性の神経ペプチドはニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIの機能を阻害する可能性も考えられます。これらの仮説の検証に向けた実験を現在進めているところです。さらに比較内分泌学的な観点から、げっ歯類や他の動物種におけるニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIの摂食に及ぼす影響を解析することにより興味深い結果が得られるかもしれません。

6. 情動行動に及ぼす神経ペプチドの影響

上記で述べてきた種々の神経ペプチドを投与するとキンギョの遊泳行動も著しく変化する例が多々観察されました。神経ペプチドを投与した後のキンギョの自発遊泳行動をエソビジョン（ノルダス社、オランダ）という動画解析ソフトウェアを用いた全自動動物行動追跡システムによりリアルタイムに計測しましたところ、興味深いことに、オレキシン、グレリン、コルチコトリピン放出ホルモンおよびジアゼパム結合阻害物質由来ペプチドの脳室内投与は、自発遊泳行動量を高めました。一方、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、血管作動性腸ポリペプチド、神経ペプチドYおよびニューロメディンUの投与は、行動を抑えました¹⁰³⁾。メラニン凝集ホルモンの投与は自発遊泳行動に影響を与えませんでした。これらの観察は、摂食行動と自発遊泳行動は必ずしも連動していない、独立した神経機構により制御されている可能性を示唆しています。神経ペプチドの投与によりなぜ遊泳行動が変化するかを調べるため、ジアゼパム結合阻害物質由来ペプチド、神経ペプチドY、コルチコトリピン放出ホルモンおよびオレキシンに関して、更に解析を進めました。キンギョは暗所や深い所を好む性質を示すことから、この行動上の性質を利用してキンギョの精神生理学的解析が可能となる選好テストを独自に開発しました。このテストにより魚類の情動行動（anxiolytic-like（不安緩和様）and anxiogenic-like（不安惹起様）behaviorsとして定義）を定量的に解析できる方法を考案しました。これらの実験方法により、ジアゼパムやセロトニンおよび選択的セロトニン再取り込み阻害剤の投与は、キンギョに不安緩和作用を引き起こし、一方、FG-7142（ベータカルボリン系不安惹起剤）の投与は不安様行動を引き起こすことが分かりました。これらの実験データは、魚類の脳が哺乳類と類似した精神生理学的機構を有していることを示唆します。神経ペプチドの影響を探ったところ、神経ペプチドYは摂食亢進作用とは異なる受容体経路によって、不安緩和様行動をもたらす、一方、ジアゼパム結合阻害タンパク質に由来するエンドゼピン類、コルチコトリピン放出ホルモンおよびオレキシンは、摂食調節作用とは異なる分子機構によって不安様行動を惹起することを魚類ではじめて見出しました¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾。

以上のとおり、キンギョにおいて摂食行動の制御に関与する神経ペプチドは、精神生理機構や神経内分泌調節機構の制御にも密接に関連している実体が徐々に判ってきました。今後、神経行動学や電気生理学的なアプローチによる神経ペプチドの機能解析に加えて、遺伝子改変やゲノム編集技術を用いた解析も手がけたと考えています。

7. 今後の展望

キンギョの摂食行動と情動行動の脳制御機構の解明を目指した我々のグループによる研究の一端を紹介してきました。ここまでお読みになってお気づきのようには、脳機構の進化の過程を示唆できるような考察には未だに至っておらず、我々のグループによる研究は途上です。しかしながら、キンギョにおける摂食行動の脳制御機構、特に神経ペプチドによる制御の仕組み

は、げっ歯類と共通するハードウェア（神経ペプチド・受容体）を利用しつつも、詳細は異なっていることも徐々に明らかになってきました。神経回路網や行動発現に至る過程を詳細に解明しながら、哺乳類など他の動物との異同を探ることによって摂食行動と情動行動の脳制御機構の進化を考察できるヒントが得られるかもしれません。

キンギョのみならず、他の魚種、特にゲノム情報を活用できる魚種を用いた解析が増え、また、産業上有用な魚種を用いた応用研究も進められつつあります。我々のグループは、北里大学海洋生命学部の高橋明義教授ならびに新潟大学理学部附属佐渡臨界実験所の安東宏徳准教授らの研究グループ、水産大手企業および県内外の漁業共同組合との共同研究を展開してキンギョ以外のモデル魚種（ゼブラフィッシュ、メダカ）や養殖魚（トラフグ、カレイ、ヒラメ、ブリ、サクラマスなど）の摂食調節の脳制御機構の解明を目指した解析を行い、養殖魚の摂餌を人為的にコントロールして商品価値の高い魚種の先進的な養殖・栽培技術の確立を目指した応用研究と実用化開発研究にもチャレンジしています。

8. 謝辞

本記事で述べた我々のグループによる研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究B一般、基盤研究C一般、挑戦的萌芽研究、特別研究員奨励費）、富山大学長裁量経費研究助成、同大学理学部長裁量経費研究助成、同大学地域共同研究センター未来技術研究助成、とやまマリノバイオテクノロジー研究協議会研究助成（富山県射水市助成ならびに新湊漁業共同組合研究助成を含む）、山崎香辛料振興財団研究助成、三島海雲記念財団研究助成、日本水産株式会社ニッスイ研究ファンド研究助成および伊藤ハム株式会社研究助成を賜ってきました。ここに深く感謝いたします。また、研究成果の多くは私の属する研究室の指導学生の日夜に渡る実験で得られました。さらに、研究の遂行にあたり、国内外の多くの方々より多大なご支援とご指導を賜りました。関係各位ならびに研究室の学生諸氏に心よりお礼を申し上げます。最後にこの記事の執筆を薦めていただきました金沢工業大学の小野慎先生に感謝いたします。

参考文献

- 1) Sakurai T. Sleep Med Rev 2005; 9: 231-241.
- 2) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Cell 1998; 92: 573-585.
- 3) Eva C, Serra M, Mele P, Panzica G, Oberto A. Front Neuroendocrinol 2006; 27: 308-339.
- 4) Pissios P, Bradley RL, Maratos-Flier E. Endocr Rev 2006; 27: 606-620.
- 5) Kojima M, Hosoya H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Nature 1999; 402: 656-660.
- 6) de Groote L, Penalva RG, Flachskamm C, Reul JM, H.

- Linthorst ACE. *J Neurochem* 2005; 94: 45–56.
- 7) Nahon JL. *CR Biol* 2006; 329: 623–38.
 - 8) Matsuda K, Maruyama K. *Peptides* 2007; 28: 1761–1766.
 - 9) Catzeflis C, Pierroz DD, Rohner-Jeanrenaud F, Rivier JE, Sizonenko PC, Aubert ML. *Endocrinology* 1993; 132: 224–234.
 - 10) Crown A, Clifton DK, Steiner RA. *Neuroendocrinology* 2006; 86: 175–182.
 - 11) Iqubal J, Pompolo S, Sakurai T, Clarke IJ. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 1033–1041.
 - 12) Kauffman AS, Buenzle J, Fraley GS, Rissman EF. *Horm Behav* 2005; 48: 141–151.
 - 13) Martynska L, Polkowska J, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Bik W, Baranowska B. *Reprod Biol* 2006; 6: 29–35.
 - 14) 松田恒平 比較内分泌学 2008; 34: 10–23.
 - 15) Nakamachi T, Matsuda K, Maruyama K, Miura T, Uchiyama M, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 290–297.
 - 16) Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S. *Peptides* 2006; 27: 1335–1340.
 - 17) Miura T, Maruyama K, Shimakura SI, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K. *Neurosci Lett* 2006; 407: 279–283.
 - 18) Matsuda K, Maruyama K, Nakamachi T, Miura T, Uchiyama M, Shioda S. *Peptides* 2005; 26: 1611–1616.
 - 19) Matsuda K, Maruyama K, Miura T, Uchiyama M, Shioda S. *Neurosci Lett* 2005; 386: 9–13.
 - 20) Maruyama K, Miura T, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K. *Peptides* 2006; 27: 1820–1826.
 - 21) Shimakura SI, Miura T, Maruyama K, Nakamachi T, Uchiyama M, Kageyama H, Shioda S, Takahashi A, Matsuda K. *Horm Behav* 2008; 53: 323–328.
 - 22) Maruyama K, Konno N, Ishiguro K, Wakasugi T, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 71–78.
 - 23) Ludwig DS, Mountjoy KG, Tatro JB, Gillette JA, Frederich RC, Flier JS, Maratos-Flier E. 1998. *Am J Physiol* 1998; 274: E627–E633.
 - 24) Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek J, Kanarek R, Maratos-Flier E. *Nature* 1996; 380: 243–247.
 - 25) Rossi M, Choi SJ, O’Shea D, Miyoshi T, Ghatei MA, Bloom SR. *Endocrinology* 1997; 138: 351–355.
 - 26) Matsuda K, Shimakura SI, Maruyama K, Miura T, Uchiyama M, Kawauchi H, Shioda S, Takahashi A. *Neurosci Lett* 2006; 399: 259–263.
 - 27) Matsuda K, Shimakura SI, Miura T, Maruyama K, Uchiyama M, Kawauchi H, Shioda S, Takahashi A. *Cell Tissue Res* 2007; 328: 375–382.
 - 28) Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoni M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S, Mignot E. *Nat Med* 2000; 6: 991–997.
 - 29) Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, Kageyama H, Kunita S, Takahashi S, Goto K, Koyama Y, Shioda S, Yanagisawa M. *Neuron* 2005; 46: 297–308.
 - 30) Prober DA, Rihel J, Onah AA, Sung RJ, Schier AF. *J Neurosci* 2006; 26: 13400–13410.
 - 31) Yokogawa T, Marin W, Faraco J, Pézeron G, Appelbaum L, Zhang J, Rosa F, Mourrain P, Mignot E. *PLoS Biol* 2007; 5: 2379–2397.
 - 32) Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura SI, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S. *Peptides* 2006; 27: 2321–2325.
 - 33) Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. *Gastroenterol* 2002; 123: 1120–1128.
 - 34) Tatemoto K. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5485–5489.
 - 35) Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. *Nature* 1982; 269: 659–660.
 - 36) Pedrazzini T. *Neuropeptides* 2004; 38: 267–275.
 - 37) Gehlert DR. *Neuropeptides* 1999; 33: 329–338.
 - 38) Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. *Peptides* 2002; 23: 2283–2306.
 - 39) Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Bizozowski T. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137–154.
 - 40) Woods SC, Figlewicz DP, Madden L, Porte D Jr, Sipols AJ, Seeley RJ. *Regul Pept* 1998; 75–76: 425–431.
 - 41) López-Patiño MA, Guijarro AI, Isorna E, Delgado MJ, Alonso-Bedate M, de Pedro N. *Eur J Pharmacol* 1999; 377: 147–153.
 - 42) Narnaware YK, Peter RE. *Comp Biochem Physiol* 2001; B129: 633–637.
 - 43) Narnaware YK, Peter RE. *Physiol Behav* 2001; 74: 185–90.
 - 44) Narnaware YK, Peyon PP, Lin X, Peter RE. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1025–1034.
 - 45) Kawauchi H, Kawazoe I, Tsubokawa M, Kishida M, Baker BI. *Nature* 1983; 305: 321–323.
 - 46) Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. *Nature* 1998; 396: 670–674.
 - 47) Volkoff H, Canosa LF, Unniappan S, Cerdá-Reverter JM, Bernier NJ, Kelly SP, Peter RE. *Gen Comp Endocrinol* 2005; 142: 3–19.
 - 48) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD, Coy DH. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 567–74.
 - 49) Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M, Minamino N, Arimura A. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 643–648.
 - 50) Arimura A. *Jpn J Physiol* 1998; 48: 301–31.
 - 51) Ohtaki H, Nakamachi T, Dohi K, Aizawa Y, Takaki A, Hodoyama K, Yofu S, hashimoto H, Shintani N, Baba A, Kopf M, Iwakura Y, Matsuda K, Arimura A, Shioda S. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7488–7493.
 - 52) Morley JE, Horowitz M, Morley PMK, Flood JF. *Peptides* 1992; 13: 1133–5.

- 53) Matsuda K, Maruyama K, Nakamachi T, Miura T, Shioda S. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1070: 417-421.
- 54) Tachibana T, Saito ES, Takahashi H, Saito S, Tomonaga S, Boswell T, Furuse M. *Regul Pept* 2004; 120: 99-105.
- 55) Tachibana T, Saito ES, Tomonaga S, Takagi T, Saito E, Boswell T, Furuse M. *Neurosci Lett* 2003; 339: 203-206.
- 56) Tachibana T, Tomonaga S, Oikawa D, Saito ES, Takagi T, Saito E, Boswell T, Furuse M. *Neurosci Lett* 2003; 348: 25-28.
- 57) Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. *Science* 1981; 213: 1394-1397.
- 58) Berkenbosch F, Van Oers J, Del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. *Science* 1987; 238: 524-526.
- 59) Brown MR, Fisher LA, Rivier J, Spiess J, Rivier C, Vale W. *Life Sci* 1982; 30: 207-210.
- 60) Salak-Johson J, Anderson DL, McGlone JJ. *Physiol Behav* 2004; 83: 143-50.
- 61) de Groote L, Penalva RG, Flachskamm C, Reul JM, Linthorst ACE. *J Neurochem* 2005; 94: 45-56.
- 62) Ohata H, Shibasaki T. *Peptides* 2004; 25: 1703-1709.
- 63) Salak-Johson J, Anderson DL, McGlone JJ. *Physiol Behav* 2004; 83: 143-150.
- 64) Zorrilla EP, Reinhardt LE, Valdez GR, Inoue K, Rivier JE, Vale WW, Koob GF. *J Pharmacol Exp Therap* 2004; 310: 1027-1034.
- 65) Bernier N, Bedard N, Peter RE. *Gen Comp Endocrinol* 2004; 135: 230-240.
- 66) Bernier N, Peter RE. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 248-260.
- 67) de Pedro N, Alonso-Gomez AL, Gancedo B, Delgado MJ, Alonso-Bedate M. *Physiol Behav* 1993; 53: 517-520.
- 68) de Pedro N, Alonso-Gomez AL, Gancedo B, Valenciano AI, Delgado MJ, Alonso-Bedate M. *Behav Neurosci* 1997; 111: 398-403.
- 69) Cerdá-Reverter JM, Ringholm A, Schioth HB, Peter RE. *Endocrinology* 2003; 144: 2336-2349.
- 70) Takahashi A, Tsuchiya K, Yamanome T, Amano M, Yasuda A, Yamamori K, Kawachi H. *Peptides* 2004; 25: 1613-1622.
- 71) Unniappan S, Canosa LF, Peter RE. *Neuroendocrinology* 2004; 79: 100-108.
- 72) Miura T, Maruyama K, Shimakura SI, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K. *Peptides* 2007; 28: 1207-1213.
- 73) Volkoff H, Eykelbosh AJ, Peter RE. *Brain Res* 2003; 972: 90-109.
- 74) Volkoff H, Peter RE. *Brain Res* 2000; 887: 125-133.
- 75) Volkoff H, Peter RE. *Regul Pept* 2001; 101: 59-72
- 76) Peter RE, Gill VE. *J Comp Neurol* 1974; 159: 69-102.
- 77) Roberts MG, Savage GE. *Brain Behav Evol* 1978; 15: 150-164.
- 78) Savage GE, Roberts MG. *Brain Behav* 1975; 12: 42-56.
- 79) Guidotti A, Forchetti CM, Corda MG, Konkel D, Bennett CD, Costa E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3531-3535.
- 80) Guidotti A, Alho H, Berkovich A, Cox DH, Ferrarese C, Slobodyansky E, Santi MR, Wambebe C. In: *Allosteric Modulation of Amino Acid Receptors : Therapeutic Implications* (Barnard EA, Costa E, eds), 1989; pp 109-23. New York, NY: Raven Press Ltd.
- 81) Do Rego JC, Orta MH, Leprince J, Tonon MC, Vaudry H, Costentin J. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1641-1648.
- 82) Compère V, Li S, Leprince J, Tonon MC, Vaudry H, Pelletier G. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 197-203.
- 83) Matsuda K, Wada K, Miura T, Maruyama K, Shimakura SI, Uchiyama M, Leprince J, Tonon MC, Vaudry H. *Neuroscience* 2007; 150: 425-432.
- 84) Howard AD, Wang R, Pong SS, Mellin TN, Strack A, Guan XM, Zeng Z, Williams DL Jr, Feighner SD, Nunes CN, Murphy B, Stair JN, Yu H, Jiang Q, Clements MK, Tan CP, McKee KK, Hreniuk DL, McDonald TP, Lynch KR, Evans JF, Austin CP, Caskey CT, Van der Ploeg LH, Liu Q. *Nature* 2000; 406: 70-74.
- 85) Kojima M, Haruno R, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Hanada R, Matsuo H, Kangawa K. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 435-438.
- 86) Nakazato M, Hanada R, Murakami N, Date Y, Mondal MS, Kojima M, Yoshimatsu H, Kangawa K, Matsukura S. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 191-194.
- 87) Ida T, Mori K, Miyazato M, Egi Y, Abe S, Nakahara K, Nishihara M, Kangawa K, Murakami N. *Endocrinology* 2005; 146: 4217-4223.
- 88) Miyazato M, Mori K, Ida T, Kojima M, Murakami N, Kangawa K. *Regul Pept* 2008; 145: 37-41.
- 89) Kauffman AS, Buenzle J, Fraley GS, Rissman EF. *Horm Behav* 2005; 48: 141-151.
- 90) Irahara M, Tamura T, Matsuzaki T, Saito S, Yasui T, Yamano S, Kamada M, Aono T. *Biochem Biophys Res Comm* 2001; 281: 232-236.
- 91) Iwasa T, Matsuzaki T, Kiyokawa M, Shimizu F, Minakuchi M, Kuwahara A, Maegawa M, Yasui T, Irahara M. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 732-738.
- 92) Li C, Chen P, Smith MS. *Endocrinology* 1999; 140: 5382-5390.
- 93) Tamura T, Irahara M, Tezuka M, Kiyokawa M, Aono T. *Biochem Biophys Res Comm* 1999; 264: 759-762.
- 94) Yang Y, Zhou LB, Liu S, Tang JF, Li FY, Li RY, Song HG, Chen MD. *Acta Pharmacol. Sinica* 2005; 26: 976-981.
- 95) Tachibana T, Sato M, Takahashi H, Ukena K, Tsutsui K, Furuse M. *Brain Res* 2005; 1050: 94-100.
- 96) Kauffman AS, Bojkowska K, Wills A, Rissman EF. *Endocrinology* 2006; 147: 5069-5077.
- 97) Kauffman AS, Rissman EF. *Endocrinology* 2004; 145: 686-691.
- 98) Kauffman AS, Wills A, Millar RP, Rissman EF. *J Neuroendocrinol.* 2005; 17: 489-497.
- 99) Kauffman AS. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 794-806.
- 100) Kauffman AS, Rissman EF. *Endocrinology* 2004; 145: 3639-3646.
- 101) Illing N, Troskie BE, Nahorniak CS, Hapgood JP, Peter RE, Millar RP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2526-2531.

- 102) Matsuda K, Nakamura K, Shimakura SI, Miura T, Kageyama H, Uchiyama M, Shioda S, Ando H. Horm Behav 2008; 54: 83-89.
- 103) Matsuda K, Wada K, Azuma M, Leprince J, Tonon MC, Sakashita A, Maruyama K, Uchiyama M, Vaudry H. Neuroscience 2011; 181: 100-108.
- 104) Matsuda K, Sakashita, A, Yokobori E, Azuma M. Neuropeptides 2012; 46: 275-283.
- 105) Matsuda K, Kang KS, Sakashita A, Yahashi S, Vaudry H. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2011; 1220: 117-126.
- 106) Matsuda K, Hagiwara Y, Shibata H, Wada K. Gen. Comp. Endocrinol. 2013; 188: 118-122.
- 107) Nakamachi T, Shibata H, Iinuma N, Wada K, Matsuda K. Horm Behav 2014 submitted

まつだ こうへい
富山大学大学院理工学研究部（理学）
kmatsuda@sci.u-toyama.ac.jp

編集後記

2008年7月号より広報担当理事としてニュースレターの編集に携わり、会員の皆様にいろいろな情報を発信させていただきましたが、いつのまにやら6年が過ぎ、私の役目も本号で最終回になりました。ご寄稿していただきました先生方のご尽力で毎回充実した内容のニュースレターを6年間で24号（PNJ69-92）発行することができました。毎号の研究紹介や学会からの案内に加え、東日本大震災の特集、国際ペプチドシンポジウム（IPS）特集、日本ペプチド学会の歴史特集などいろいろな企画を行ってきました。実際の企画編集を行っていただきました編集委員の先生方には大変お世話になりました。ホームページもリニューアルされ、懐かしい過去のニュースレターも簡単にダウンロードできるようになりました。今後も新しい情報の発信だけでなく、会員とともに日本ペプチド学会の歴史を書き留めていくニュースレターになっていくことを期待しています。

野水基義

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会
〒562-8686 箕面市稲4-1-2
(株)千里インターナショナル内

編集委員

野水 基義（担当理事）
(東京薬科大学薬学部)
TEL・FAX 042-676-5662
e-mail: nomizu@toyaku.ac.jp

日高 雄二（近畿大学理工学部）
TEL 06-6721-2332, FAX 06-6723-2721
e-mail: yuji@life.kindai.ac.jp

今野 博行（山形大学大学院理工学研究科）
TEL 0238-26-3131, FAX 0238-26-3131
e-mail: konno@yz.yamagata-u.ac.jp

松島 綾美（九州大学大学院理学研究院）
TEL 092-642-4353, FAX 092-642-2607
e-mail: ayami@chem.kyushu-univ.jp

小野 慎（金沢工業大学バイオ・化学部応用化学科）
TEL 076-274-9259（直通）
e-mail: shinono@neptune.kanazawa-it.ac.jp

(本号編集担当：小野 慎)