

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中村 康則

本論文は、*Lactobacillus helveticus* 発酵乳の血圧降下ペプチドに関するもので、序論につづく三章よりなる。

乳酸菌 *L. helveticus* で発酵して出来る発酵乳に、血圧降下作用があることが動物実験で報告されヒトへの応用が期待されている。しかし、成分の特定、作用機序といった一連の関連付けには至っていない。*L. helveticus* 発酵乳には、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性が検出されている。申請者は、この点に着目し、*L. helveticus* 発酵乳の血圧降下作用と ACE 阻害ペプチドの関係について明らかにし、ヒトに応用できる食品であるかどうかを評価することを目的として以下の研究を行った。

序論で、これまでに報告されている乳酸菌・発酵乳の血圧降下作用に関する研究ならびに本研究の背景と意義について言及した後、第一章では *L. helveticus* 発酵乳に含まれる ACE 阻害ペプチドについて言及している。まず、*L. helveticus* で乳を発酵する過程で、ACE 阻害活性が対数増殖期後期から顕著に上昇することを明らかにした。ACE 阻害活性を指標に、4 ステップの HPLC 操作により 2 種のピークを単離し、Val-Pro-Pro (VPP) 及び Ile-Pro-Pro (IPP) と同定した。発酵乳中の ACE 阻害活性の約 75% は両物質に起因した。自然発症高血圧ラット (SHR) に対して *L. helveticus* 発酵乳、VPP および IPP ペプチドを、それぞれ ACE 阻害活性で等しい量を経口投与した結果、同程度に投与後数時間にわたり血圧降下を示すことを明らかにした。さらに、両ペプチドは SHR ラットに対して用量依存的な血圧低下を示すが、正常血圧を示す Wistar-Kyoto ラット (WKY ラット) に対しては、血圧に影響を与えないことを明らかにした。また、両ペプチドの生成経路に関する検討の結果、細胞壁結合型プロテイナーゼにより β カゼインが分解を受け生成する VPP, IPP を含有するペプチド断片に、さらに未知のエンド型酵素、アミノペプチダーゼ及び X-プロリルジペプチジルアミノペプチダーゼが作用し VPP, IPP が生成すると考えられた。

第二章では、VPP, IPP の作用機序について述べている。SHR ラットと WKY ラットの各組織 ACE 活性を比較すると、SHR ラットの腹部大動脈 ACE 活性が約 10 倍亢進していることを明らかにした。*L. helveticus* 発酵乳を投与した SHR ラットでは、本部位の ACE 活性が有意に減少し、他の部位における ACE 活性には影響がなかった。*L. helveticus* 発酵乳の血圧降下作用は、亢進する腹部大動脈 ACE 活性を阻害することにより起こると考えられた。発酵乳を投与した SHR ラットの腹部大動脈の抽出物から、数種類のカラムクロマトグラフィーを行い、2 種類のピークを検出し、VPP 及び IPP と同定した。以上の結果より、経口摂取された VPP および IPP ペプチドが、消化酵素による分解を受けず、一部がインタクトな形で吸収され腹部大動脈に到達し、ACE 活性を減少させ血圧降下に寄与することを明らかにした。

第三章では、ヒト高血圧者に対する VPP 及び IPP を含有する *L. helveticus* 発酵乳の効

果について述べている。降圧剤を服用しない高血圧者（収縮期血圧 140～179 mmHg および拡張期血圧 90～109 mmHg）32 名を対象として、*L. helveticus* 発酵乳を摂取した時における有用性を検討した。その結果、*L. helveticus* 発酵乳を摂取した群の収縮期血圧は、開始時に比べ摂取 2 週後に 10.3 mmHg、摂取 4 週後には 12.5 mmHg 低下し、摂取した 8 週後まで持続した。一方、プラセボ群の収縮期血圧に大きな変化はみられず、摂取期間中の収縮期血圧において両群間に有意な差を認められた。拡張期血圧についても同様の傾向が観察された。

以上、本論文は、*L. helveticus* 発酵乳中より 2 種の ACE 阻害ペプチド VPP 及び IPP を単離・同定し、両ペプチドが発酵乳の血圧降下作用に中心的に働くことを示すと共に、その機序として両ペプチドが消化管内で消失することなく体内へ吸収され腹部大動脈 ACE 活性を減少させることを明らかにし、さらには、両ペプチドを含む発酵乳がヒト高血圧者において効果的であることを実証することに成功したものであって、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。