

血圧を下げるペプチド

丸山 進

Susumu Maruyama

元工業技術院微生物工業技術研究所

要旨

食品タンパク質の酵素分解物から見出されたアンジオテンシン I 変換酵素阻害ペプチドを含有する食品が「血圧が高めの方の」の表示が許可された特定保健用食品として数多く商品化されている。その第一号として許可、商品化された飲料が「カゼイン DP」であり、それに配合されているのがカゼインドデカペプチドである。本ペプチドを 1981 年、筑波に移転して間もない旧微生物工業技術研究所で、牛乳カゼインのトリプシン加水分解物中から見出した。本研究は食品タンパク質を酵素分解することで「血圧を下げるペプチド」を得るといふ新しい手法を提示すると同時に、特定保健用食品に「血圧が高めの方の食品」の項目ができること自体に大きく貢献してきた。

1. はじめに

ヒトが日常摂取する食品タンパク質は、本研究を開始した 1980 年当時、栄養源あるいは味覚の対象としてのみ考えられ、その酵素分解物が生理機能を有することなど殆ど知られていなかった。僅かに、牛乳カゼイン分子に存在するカルシウム吸収促進ペプチド（カゼインホスホペプチド、CPP）が 1970 年代から研究されていたほか、カゼインの酵素分解により派生するオピオイドペプチド（鎮痛活性を有する）が Brantl らにより 1979 年に報告されていたのみであった。

筆者は 1981 年に、牛乳の主要タンパク質であるカゼインをトリプシンで加水分解した液中に「血圧を下げるペプチド」（アンジオテンシン I 変換酵素阻害ペプチド）を見出し、特許出願した。そして、このペプチドは医薬ほどの強い効果は期待できないものの、材料が食品であることから、製造が容易で、安全性の面でも優れていることを学会で報告した。以来、食品タンパク質由来生理活性ペプチドの研究が大学や企業で広く行われるようになり、魚肉や植物タンパク質などの酵素分解物からも鎮痛、アンジオテンシン I 変換酵素阻害などの活性を有するペプチドが次々と見出されるようになった。

当時、食物繊維、オリゴ糖、多価不飽和脂肪酸などの研究も食品や化学業界で盛んに行われていたことから、1980 年代半ばに、「機能性食品」、すなわち栄養・味に次ぐ第 3 の食品機能である生体調節機能を積極的に取り入れた食品の開発が学会で提唱された（本研究がその中に引用されている）。その後、1991 年に当時の厚生省が、これを「特定保健用食品」として認知するための基準を制定するに至り、食品系の学界や業界では「機能性食品」の開発が大きなブームとなった。そして、1995 年に、厚生省が新たに 12 製品について「特定保健用食品」としての表示許可を行ったなかに、当時のカネボウ(株)が開発した「カゼインドデカペプ

チド」含有飲料(当初の商品名:BEFORE ビフォー)が「血圧が高めの方の食品」として初めて記載された(図1)。アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害ペプチドの開発は比較的容易なことから、現在では「血圧が高めの方の食品」市場には数多くの企業が参入、様々な商品が投入されている。そして、2015年の「血圧が高めの方の食品」の市場は205億円(公益財団法人 日本健康・栄養食品協会資料)とされている。

本稿では、その先駆けとなったカゼインドデカペプチドの発見から商品化に至るまでの経緯を中心に概説する。

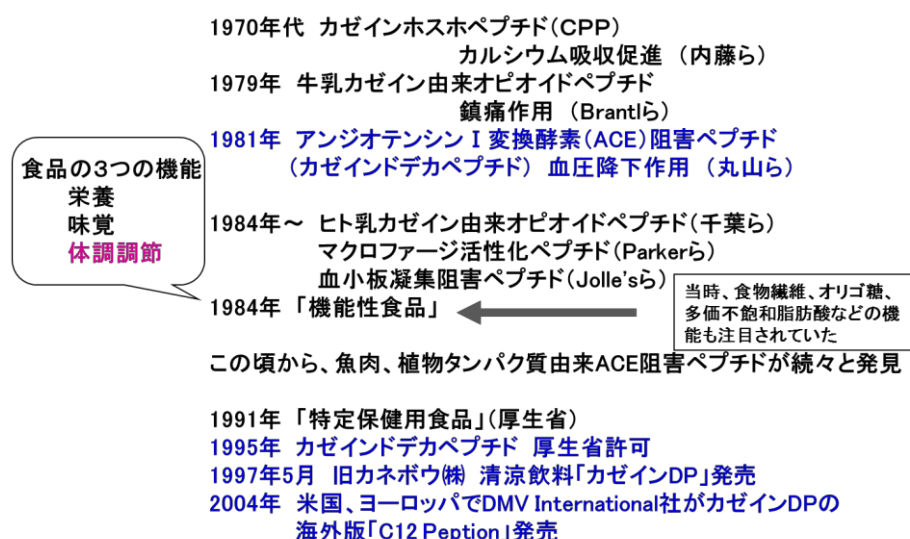


図1 食品タンパク質由来生理活性ペプチドの研究の歴史

2. アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害ペプチド

アンジオテンシンⅠ変換酵素 (Angiotensin I-Converting Enzyme、EC 3.4.15.1、以下ACE) は不活性なアンジオテンシンⅠのC末端 His-Leu を切断し、血管収縮、アルドステロン分泌促進等の強い血圧上昇活性を持つアンジオテンシンⅡに変換する働きをしている昇圧系酵素(ジペプチジルカルボキシペプチダーゼの一種)で、血管内皮細胞膜などに存在する。ACEはまた、血管拡張作用を有するブラジキニンを分解し、不活性化させる働きもしている(図2)。したがって、ACE阻害物質は高血圧を抑制する効果が期待できる。

当初ACE阻害物質はブラジキニンポテンシエーターとも呼ばれ、ブラジキニンが示すモルモットの回腸平滑筋収縮作用を増強させるペプチドとして、1970年頃に蛇毒中から見出された。これらのペプチドがC末端にPro-ProまたはAla-Proの構造を有していることから合成デザインされたのが1977年にOndettiらが発表したカプトプリルである(図3)。その後、カプトプリルは強力な高血圧治療薬として実用化され、以来、エナラプリル等多数の合成化合物が開発されるようになった。

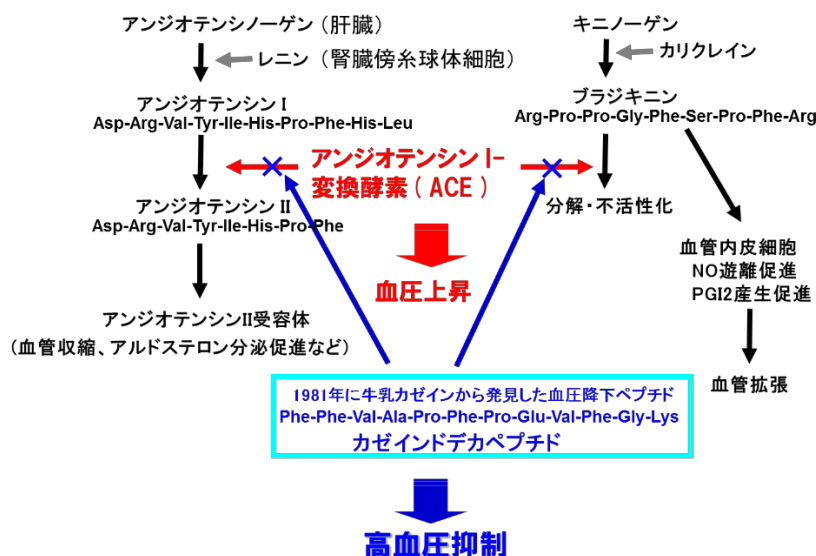
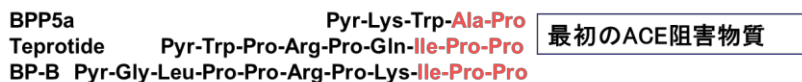


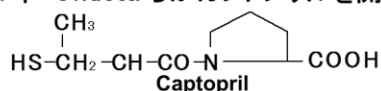
図2 レニン-アンジオテンシン系と血圧調節

1970年代 蛇毒からブラジキニンポテンシエーターが発見された



1971年 CushmanらがACEのアッセイ法を開発

1977年 Ondettiらがカプトプリルを開発



1981年 カゼインドデカペプチド発見

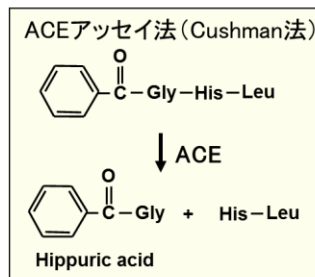


図3 ACE 阻害物質開発の歴史

3. カゼインドデカペプチドの発見

一方、筆者は各種微生物の培養ろ液中から ACE 阻害物質の探索を行うなかで、微生物の培地成分として使用した牛乳カゼインの酵素分解物が ACE の活性を強く阻害することに気づいた。そこで、カゼインをトリプシンで加水分解物し、それをクロマトグラフィーで分画することにより ACE 阻害ペプチド Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro-Glu-Val-Phe-Gly-Lys を見出し、1981 年に特許出願¹⁾、1982 年に論文発表した²⁾。後にこのペプチドはカゼインドデカペプチドと呼ばれるようになった。また、Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg^{3,4)}、Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp^{5,6)} などの ACE 阻害ペプチドもカゼインのトリプシン加水分解物から見出した (表 1)。

表1 筆者と共同研究者が食品等から見出した主な ACE 阻害ペプチド

ペプチド	IC ₅₀ (μM)
牛乳カゼインの酵素分解物 ^{2,4,6,7)}	
Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro-Glu-Val-Phe-Gly-Lys	77
Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg	15
Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp	16
トウモロコシ蛋白質ツェインの酵素分解物 ^{12~14)}	
Val-His-Leu-Pro-Pro-Pro	200
Leu-Pro-Pro	9.6
Leu-Arg-Pro	0.27
イチジク樹液熱水抽出物 ¹⁵⁾	
Ala-Val-Asn-Pro-Ile-Arg	13
Leu-Tyr-Pro-Val-Lys	4.5
Leu-Val-Arg	14
サメ筋肉の酵素分解物 ¹⁶⁾	
Val-Trp	1.7
Met-Trp	3.8
Leu-Trp-Ala	13
Val-Ser-Trp	23
サメ内臓熱水抽出物 ¹⁶⁾	
Ile-Lys-Trp	0.54
魚醤 ¹⁷⁾	
Lys-Pro	22
Arg-Pro	21

IC₅₀, 5mM Hip-His-Leu を基質とした ACE の活性を 50%阻害する濃度

このようなカゼイン由来の ACE 阻害ペプチドはラット子宮筋や回腸平滑筋に対してブラジキニンポテンシエーター活性があり、特に、カゼインドデカペプチドは効果の持続性が高いという特長があった⁴⁾。そして、14mg/kg のカゼインドデカペプチドを Wistar 系ラットに静脈注射したところ、静脈注射した 10ng/kg のアンジオテンシン I による血圧上昇を抑制する傾向が、また Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp についても同様な血圧上昇抑制傾向が確認できた^{6,7)}。この場合、投与したアンジオテンシン I が血中の ACE の働きでアンジオテンシン II になるのをカゼインドデカペプチドや Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp が抑制したためと推定される。カプトプリルほどの強い効果は見られないものの、食品由来のペプチドが高血圧症の治療または防止に役立つ可能性を筆者らがこの実験で初めて示した。また、筆者は上記 3 種のカゼイン由来 ACE 阻害ペプチドのフラグメントを多種化学合成し、構造と活性強度との関係を考察した。そして、カゼインドデカペプチドは C 末端 3 残基の配列にも阻害活性があるが、フラグメント Val-Ala-Pro に強い阻害活性のあること、別のペプチド Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp は C 末端 3 残基の配列が重要であることなどを明らかにした^{6,7)}。

4. カゼインドデカペプチド含有飲料の実用化

1980 年代の後半になり、これらのペプチドの血圧降下作用が当時東京大学の唐木英明教授と旧カネボウ(株) (現在はクラシエ製薬(株)) のグループにより詳細に検討された。そして、高血圧自然発症ラット (加齢に伴って収縮期血圧が 200mmHg 程度まで上昇する) に経口ある

いは腹腔内投与した3種のカゼイン由来ペプチドは血圧を低下させ、特に、カゼインドデカペプチドは効果がより顕著で、100mg/kg を強制単回経口投与すると、3 時間後には血圧が $34 \pm 13 \text{ mmHg}$ 下降することが明らかになった。さらに、カゼインドデカペプチドを 1w/w% 含むカゼインのトリプシン加水分解物（粗精製物）にも効果があり、この粗精製物を 3% 含む飼料を高血圧自然発症ラットに 4 週間自由摂取させたところ、1 週間目から試験の最終日まで収縮期血圧は 160mmHg 強程度で推移したが、対照群の高血圧自然発症ラットでは収縮期血圧は 180mmHg 近くまで上昇して行った（図 4）。また、本粗精製物の 4 週間の自由摂取では副作用は認められなかった⁸⁾。

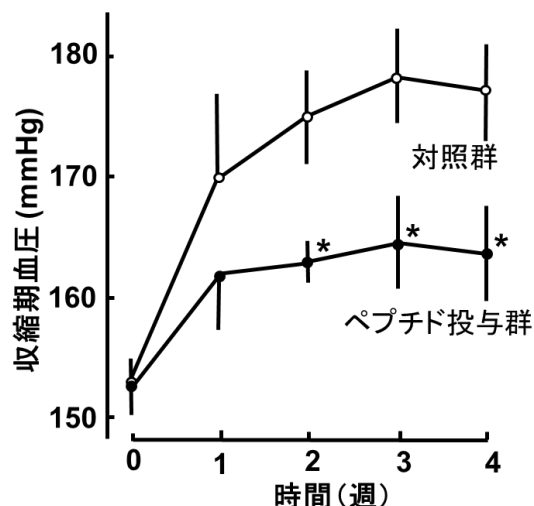


図 4 高血圧自然発症ラットの血圧上昇抑制

カゼインドデカペプチドを 1w/w% 含むペプチド粗精製物を 3% 含有する飼料を 4 週間自由摂取させた時の収縮期血圧の変化（東京大学と旧カネボウ㈱グループのデータ）⁸⁾。対照群、ペプチド投与群とも $n=8$ 。* $p < 0.05$

さらに旧カネボウ㈱のグループはヒトへの経口投与試験を行い、その有効性を 1992 年に論文として発表した⁹⁾。即ち、2 施設の正常及び軽症高血圧症の志願者に対して、カゼインのトリプシン加水分解物（カゼインドデカペプチドを 1w/w% 含む粗精製物）を配合した飲料を投与してその降圧効果および安全性を検討し、以下のような結果を得た。1) 正常者に対する単回投与試験においては血圧に影響を与えなかった。2) 軽症高血圧症者に対する 10 または 20g の粗精製物（カゼインドデカペプチドとして 100 または 200mg）の単回投与試験においてはプラセボ飲料投与群に比較して、穏やかな血圧低下傾向を示した。3) 軽症高血圧症者において 1 日 20g の粗精製物（カゼインドデカペプチドとして 200mg）の連続投与により拡張期血圧は統計学的に有意な下降を示した（図 5）。4) 単回および連続投与による副作用は認められなかった。

そして、カゼインドデカペプチドを配合した飲料（当時の商品名：BEFORE）が、旧カネボウ㈱の申請により 1995 年に厚生省から「血圧が高めの方の」特定保健用食品として許可された。「血圧が高めの方の」特定保健用食品としては初の許可であり、同時に他社が申請したカルシウム吸収促進ペプチド CPP 配合食品が許可されている（日経バイオテク 1995 年 6 月 5 日号）。ただ、カゼインドデカペプチドは強い苦味を有していたため、上市が遅れ、1997 年 5 月になり、味覚を改良した商品「カゼイン DP」として販売が開始された。その後、さらに改良が進み、「カゼイン DP ペプチディオドリンク」が 2002 年から販売された（図 6）。

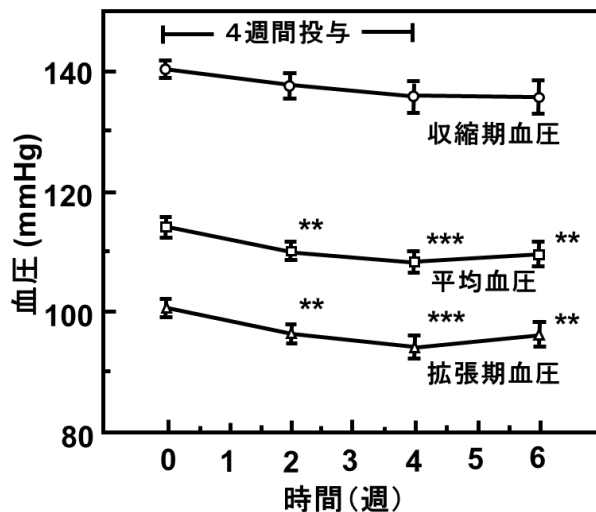


図5 カゼインドデカペプチド摂取による血圧変化（旧カネボウ㈱グループのデータ）⁹⁾。

カゼインドデカペプチドを含むペプチド粗精製物（1日20g、カゼインドデカペプチドとして200mg）を4週間連続摂取した軽症高血圧症ボランティア（18名）の血圧の変化。** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



1997年5月に発売された「カゼインDP」



2002年からの「カゼインDPペプチオドリンク」



2006年からの「カゼインDPペプチオドリンク」

図6 カゼインドデカペプチド配合飲料

その後、カゼインドデカペプチドは、旧カネボウ㈱と海外企業により海外においても試験され、商品化された。米国ペンシルベニア大、海外企業 DMV International 社のグループがカゼインドデカペプチドのヒトに対する血圧降下作用についてアルギン酸との併用効果を2004年に報告している¹⁰⁾。

DMV International 社のグループではさらに収縮期血圧 137mmHg 付近のボランティア 48名（プラセボ群 24名、カゼインドデカペプチド投与群 24名）への投与試験を行い、1日あたり 3.8g のカゼイン分解物（カゼインドデカペプチド 200mg を含む）の投与群では、投与開始 4 週間後の収縮期血圧が 10.7 ± 1.6 mmHg 低下 ($p < 0.05$)、拡張期血圧が 6.9 ± 1.2 mmHg ($p < 0.05$) 低下することを確認している。同時に、上記カゼインドデカペプチド投与群では

血漿アンジオテンシン II とアルドステロン濃度も低下することを確認している¹¹⁾。

DMV International 社は、錠剤タイプの製品「C12 Peption」(カゼインドデカペプチドの海外での販売名)として米国、ヨーロッパで 2003 年に販売を開始し、「C12 Peption」は 2005 年 3 月に米国で開催された Nutracon/Supply Expo で NutrAward を受賞している (図 7)。



図 7 2005 年、米国の Nutracon/Supply Expo で NutrAward を受賞

5. カゼインドデカペプチドの発見と商品化の経緯 (課題をどのように克服していったか)

(1) 食品タンパク質の酵素分解による生理活性ペプチドの生産 (当時としては新しい手法)

筆者は 1977 年の微生物工業技術研究所入所後、土壌から分離した微生物の培養ろ液中からホルモン用の作用を示す物質を探索する研究を開始した。当初、培養細胞のサイクリック AMP の増加を指標に探索を行っていたが、なかなか思うような結果とならなかった。筑波移転後は、より単純な評価系に切り替えることに方針を変更し、酵素とその基質を反応させるだけで済む ACE 阻害物質の探索を開始した。その中で、微生物の培地成分として使用した牛乳カゼインの酵素分解物が ACE の活性を強く阻害することに気づいた。そこで、カゼインをトリプシンで加水分解物し、その中から ACE 阻害ペプチドを見出した次第である。この手法は、材料が食品であり、さらにタンパク質を酵素分解することで活性ペプチドを見出すという、現在ではペプチド系の機能性食品の開発手段として広く行われている手法であるが、当時としては新しい発想であった。

(2) 企業からの共同研究の提案 (動物試験、ヒトへの投与試験が可能となった)

当時、経口摂取したペプチドが分解されずに血管内に到達して機能するという事は、あまり考えられておらず、カゼインドデカペプチドが実際に動物試験で血圧降下作用を示すかどうか不明であった。また、血圧測定の動物試験は熟練を要し、当時はそのような技術も設備も持ち合わせておらず、この研究はここまでかと思われた。幸い、(株)三和化学研究所から共同研究の提案をいただき、静脈注射による動物試験を行うことができた。そして、前述

のようにラットに静脈注射した 14mg/kg のカゼインドデカペプチドおよび 32mg/kg の Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp が静脈注射したアンジオテンシン I による血圧上昇を抑制することが確認でき、その後の研究が大きく進展するきっかけとなった。ただ、(株)三和化学研究所は医薬品系の企業であり、カゼインドデカペプチドの効果が医薬品に遠く及ばなかったため、医薬としての開発は断念せざるを得なかった。ここで、当時のカネボウ(株)から高血圧ラットへの経口投与の提案をいただいた。筆者としては経口投与による効果については懐疑的であったが、上述の経口投与試験が行われ、実際に血圧を下げる事が確認された。このように、企業 2 社との共同研究のお蔭で、食品由来のペプチドが高血圧症の抑制または防止に役立つ可能性を世界で初めて示すことができた (図 8)。

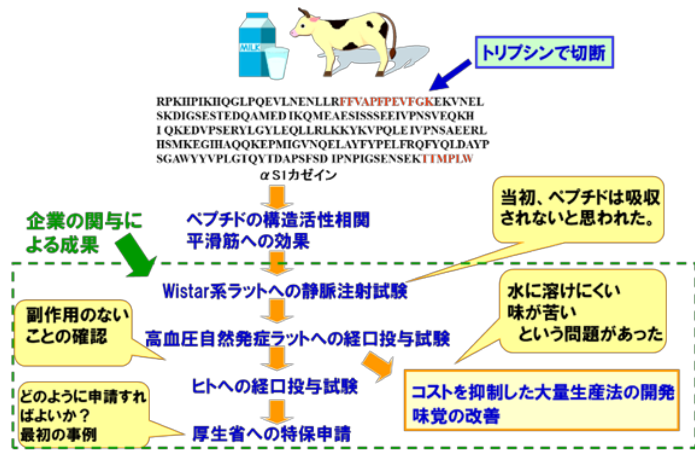


図 8 カゼインドデカペプチドの発見から実用化までの課題

(3) 特定保健用食品 (新しい制度が創設された)

しかし、医薬品でないものを実際にどのような商品形態で販売できるのかという問題がある。ここでまた幸いなことに、世の中では、前述の機能性食品、特定保健用食品に至る新しい動きがあり、それを利用することができた。実際は、本研究が機能性食品の先駆けの一つとなった訳であり、旧カネボウ(株)グループの試験結果が、「血圧が高めの方の食品」の項目が特定保健用食品に盛り込まれること自体に大きく貢献したともいえる (表 2)。なお、特定保健用食品の制度では、血圧を下げるなどの医薬品的表現はできない。あくまでも「血圧が高めの方の食品」である。

表 2 特定保健用食品の項目 (2016 年現在の項目)

1. おなかの調子を整える食品
 - ・オリゴ糖類を含む食品
 - ・乳酸菌類を含む食品
 - ・食物繊維類を含む食品
 - ・その他の成分を含む食品
 - ・複数の成分を含む食品
 - ・条件付き特定保健用食品
2. コレステロールが高めの方の食品
3. コレステロールが高めの方、おなかの調子を整える食品
4. 血圧が高めの方の食品
5. ミネラルの吸収を助ける食品
6. ミネラルの吸収を助け、おなかの調子を整える食品
7. 骨の健康が気になる方の食品 ・疾病リスク低減表示
8. むし歯の原因になりにくい食品と歯を丈夫で健康にする食品
9. 血糖値が気になる方始めた方の食品
10. 血中中性脂肪や体脂肪が気になる方の食品
11. 血中中性脂肪と体脂肪が気になる方の食品
12. 血糖値と血中中性脂肪が気になる方の食品
13. 体脂肪が気になる方、コレステロールが高めの方の食品
14. 肌が乾燥しがちな方の食品

6. 「血圧が高めの方の」特定保健用食品の広がり

当初、ACE の活性中心には C 末端 2 残基のアミノ酸配列が Ala-Pro であるペプチドがよく収まるといわれていたが、基質特異性はそれ程厳密ではない。このため、阻害ペプチドが発見されやすく、その後筆者は企業数社との共同研究でトウモロコシタンパク質や魚介類のプロテアーゼ加水分解物からアミノ酸数 2~6 残基の ACE 阻害ペプチドを多数見出している^{12~17)}。表 1 に示すのは比較的初期の頃に見出した ACE 阻害ペプチドであり、その後も沖縄の海藻などから多数見出している。

ACE の基質特異性はそれ程厳密ではないとはいっても、阻害ペプチドのアミノ酸配列は幾つかのパターンに整理できる。筆者らが見出したペプチドとその合成フラグメントの多数のデータから類推すると、比較的強い活性の ACE 阻害ペプチドは、おおよそ 1) X-Pro-Pro または X-Ala-Pro、2) Leu-Arg-Pro、3) Val-Trp の 3 パターンになる。1) は蛇毒から見いだされたブラジキニンポテンシエーターの C 末端側配列と同じであり、X はロイシン、イソロイシンのような疎水性アミノ酸である場合に強い阻害活性を示す。2) は N 末端がロイシン、イソロイシンのような疎水性アミノ酸、次が塩基性アミノ酸、C 末端がプロリンとなる。3) は N 末端がバリン、ロイシン、イソロイシンのような疎水性アミノ酸、C 末端がトリプトファンあるいはチロシンのような芳香族側鎖をもつアミノ酸からなるジペプチドである。

筆者は ACE 阻害ペプチドの研究の多くを 1980 年代に行ったが、上記のように、ACE 阻害ペプチドを見出すことは比較的容易である。このため、筆者の研究の後、他の研究者からも、さまざまな食品に由来する ACE 阻害ペプチドの報告が相次ぎ、今では学会等で発表された ACE 阻害ペプチドの全てを把握するのは困難な状況にある。カゼインドデカペプチドに引き続き、他社が開発した醗酵乳由来の ACE 阻害ペプチド (Val-Pro-Pro、Ile-Pro-Pro)、鰹節由来の ACE 阻害ペプチド (Leu-Lys-Pro-Asn-Met)、イワシ由来の ACE 阻害ペプチド (Val-Tyr) を配合した食品など多数が「血圧が高めの方の食品」として許可、商品化されており、一般消費者にもよく知られたヒット商品となったものもある。その後も、海藻、ゴマ、ローヤルゼリーなどのタンパク質の酵素分解物が ACE 阻害ペプチドを含有する「血圧が高めの方の食品」として商品化され (表 3)、ACE 阻害とは異なるメカニズムによるものを含めると、「血圧が高めの方の食品」は国内で現在およそ 39 社、129 種の商品数にまで広がっている (公益財団法人 日本健康・栄養食品協会資料から概算)。なお、「カゼイン DP ペプチードリンク」 (現在はクラシエ製薬㈱) は、現在も特定保健用食品一覧に掲載されているが、これだけ多数の企業の参入の中で、最近になり販売が中止となったようである。それでも発売開始から 15 年以上は市場にあったことになる。

表3 ACE 阻害ペプチド配合特定保健用食品の歴史

1995年	旧カネボウ㈱	カゼインデカペプチド添加飲料	厚生省許可
1997年5月	旧カネボウ㈱	「カゼインDP」発売	
1997年7月	B社	発酵乳由来ペプチド飲料(ラクトリペプチド)	
1998年1月	C社	鯉節由来ペプチドスープ(かつお節オリゴペプチド)	
1999年7月	D社	イワシ由来ペプチド飲料(サーデンペプチド)	
その後			
わかめペプチド、海苔オリゴペプチド、ゴマペプチド、			
ローヤルゼリーペプチドなど			

7. 新しい生理活性ペプチドを見出す試み

食品由来の ACE 阻害ペプチドの開発研究が盛んになる中で、1980 年代後半から、食品タンパク質の酵素分解物の中に新しい活性ペプチドを見出す研究が学界や業界で広がった。そして、抗菌性ペプチド、脳神経系に作用するペプチド、中性脂肪吸収抑制ペプチド、コレステロール・胆汁酸吸収抑制ペプチド、抗酸化性ペプチドなどの報告が次々となされるようになり、さらには動物の筋肉から抽出されるイミダゾールジペプチド（抗酸化作用、抗疲労効果があるとされている）などの研究も盛んになり、一部は実用化されている。

筆者はあまり他人がやらないターゲットあるいは手法で、新たな生理活性ペプチドを見出すことを試みた。そして、HIV-1（ヒト免疫不全ウイルス 1 型）プロテアーゼを阻害するペプチドとして、カキ（牡蛎、*Crassostrea gigas*）のタンパク質のサーモライシン加水分解物から 2 種のペプチド Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Ile および Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Leu を見出し¹⁸⁾、脳のプロリルエンドペプチダーゼを阻害するペプチドとして、グリア細胞繊維性酸性タンパク質に存在する配列 Met-Pro-Pro-Pro-Leu-Pro-Ala-Arg-Val-Asp-Phe-Ser-Leu-Ala-Gly-Ala-Leu-Asn を見出した¹⁹⁾。また、フィブリンの N 末端トリペプチドに相当する Gly-Pro-Arg はフィブリンポリマーの形成を阻害することが知られていたが、ブタ皮膚コラーゲンを微生物コラゲナーゼで加水分解して Gly-Pro-Arg を単離し、Gly-Pro-Arg やコラーゲン分解物が *in vitro* の系でヒト血小板凝集を阻害すること、播種性血管内凝固を誘発したラットに静脈注射あるいは経口投与した Gly-Pro-Arg やコラーゲン分解物が血液中の血小板数の減少を抑制（血栓抑制）することを確認した^{20,21)}。

このような生理活性ペプチドのほかにも、筆者は生理活性ペプチドを生産するための酵素として、プロリン特異的ジペプチジルカルボキシペプチダーゼを放線菌培養液から見出している^{22,23)}。また、沖縄の寄生植物（リュウキュウツチトリモチ）由来のポリフェノールのヒト皮膚 3 次元モデルでのメラニン生成抑制作用など、ポリフェノール系物質の機能性についても研究を行った²⁴⁾。これまでの主な研究を図 9 にまとめた。ほとんどが企業あるいは沖縄県等の公設研究機関との共同研究によるものである。図 9 のクミスクチンエキス、パッションフルーツエキスは沖縄県及び日油㈱との共同研究で化粧品原料として実用化され、現在でも販売されている^{25,26)}。

また、産総研退職後は、沖縄県工業技術センターでの研究として、センター内の共同研究

者とともに、紅藻のサーモライシン加水分解物から赤色色素フィコエリスロブリンペプチドを見出した。この物質は、赤色色素であると同時に紫外線励起により蛍光を発する。また、機能性として、ACE 阻害活性、タンパク質糖化反応阻害活性などを有していることを確認している（特願 2015-049603、論文準備中）。

ACE阻害ペプチド

牛乳

Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro-
Glu-Val-Phe-Gly-Lys
Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp
Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg

トモモロコシ

Leu-Pro-Pro

イチジク

Ala-Val-Asn-Pro-Ile-Arg

サメ

Met-Trp

Leu-Trp-Ala

Val-Trp

その他

魚鱗、ブタ皮膚コラーゲン、ホタテ貝、米、
古代米酢などから多種のACE阻害ペプチド

実施契約



国内「カゼインDP」
海外「C12 Pepton」

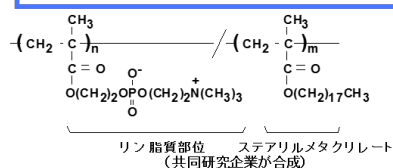
ペプチダーゼ

プロリン特異的ジペプチジルカルボキシペプチダーゼ
(微生物由来)



血圧降下ペプチドの酵素合成が
可能

培養膵臓細胞でインスリン分泌促進活性 のあるリン脂質系合成高分子



コラーゲン加水分解物からの血栓抑制 ペプチドの生産

ブタ皮膚コラーゲン

Gly-Pro-Arg

エイズウイルスのプロテアーゼを阻害する ペプチド及びリグニン様物質

カキ(牡蠣)

Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Ile

Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Leu

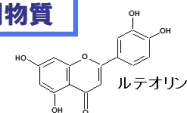
脳の情報伝達ペプチド分解酵素 (PEP) を阻害するペプチド

哺乳動物脳

Met-Pro-Pro-Pro-Leu-Pro-Ala-Arg-Val-Asp-

Phe-Ser-Leu-Ala-Gly-Ala-Leu-Asn

エンドセリン-1合成抑制物質



化粧品原料

実施契約



「クミスクチンエキスBG」

「パッションフルーツエキスBG」

メラニン生成抑制活性のあるリュウキュウツトリ モチ由来物質

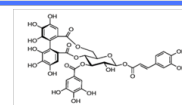


図9 これまでの主な研究

8. おわりに

牛乳カゼインの酵素分解物から見出した血圧を下げるペプチド「カゼインドデカペプチド」の研究は、機能性食品、特定保健用食品の先駆けの一つとなった。本研究は、機能性食品の材料となるペプチドを見つけたということのほかに、食品タンパク質を酵素分解することで活性ペプチドを生産するという新しい発想を提示した。そして、「カゼインDP」の次に発売された別企業の商品が圧倒的に売り上げを伸ばし、その後も続々と各社の新商品が投入されたことから、「血圧が高めの方の食品」は今では広く世の中に浸透している。なお、本研究は産総研のアウトカム事例の一つとして認知され、図10のような報告書が作成さ

れている。「カゼインドデカペプチド」の発見から 35 年を経て、当時の経緯を知る関係者も既に現役を離れているが、「血压が高めの方の食品」は旧微生物工業技術研究所の研究から生まれたものであることを産総研の歴史の片隅に留めておいていただけたら幸いと考える。

独立行政法人 産業技術総合研究所 技術情報部門・調査報告書 AST-TID-R2004-04 特許を活用したアウトカム追跡 手法に関する調査(2) - 血圧降下飲料 - 2005年1月 独立行政法人 産業技術総合研究所 技術情報部門 財団法人 日本システム開発研究所	— 目次 — 本編 1. はじめに.....3 2. 調査テーマの概要.....3 2.1. 血圧降下作用を有する蛋白質酵素分解物の発見と研究開発.....3 2.2. 研究開発フェーズの整理とその分析.....4 3. 産総研の研究開発と製品化の整理.....5 4. 四・六・八・十.....8 4.1. 調査分析対象の設定.....8 4.2. 集計結果.....10 4.3. 産総研フェーズ別分析.....13 4.4. 産総研の研究開発と産総研の事業化の比較.....23 5. 知財管理の状況の整理.....27 5.1. 知財管理の状況の整理.....27 5.2. 特許出願の記載内容から特許利用関係を整理する方法.....27 5.3. 知財管理の作成方法.....28 5.4. 知財管理の作成結果.....30 6. アウトカムの波及効果分析.....33 6.1. 産総研と企業との研究開発連携における影響関係の分析.....33 6.2. 産総研製品（血圧降下剤）開発における産総研の波及効果分析.....34 6.3. フェーズ別経緯の整理の整理.....36 7. 考察.....38 8. まとめ.....41 資料編
--	--

図 1 0 産総研のアウトカム事例（血圧降下飲料）

9. 謝辞

カゼインドデカペプチドの発見は、旧微生物工業技術研究所の炭水化物系微生物研究室の時代に行いました。日頃適切なご助言と激励を頂きました当時の室長の故鈴木英雄先生と研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

カゼインドデカペプチドの実用化にご尽力いただきました、竹本平様を初めとする旧カネボウ(株)の皆様に深く感謝申し上げます。また、これまで共同研究等でお世話になりました企業各社、各県の公設研究機関の皆様に深く感謝申し上げます。

本稿の執筆にあたって、大変お世話になりました中村吉宏博士に感謝申し上げます。

参考文献（被引用回数は 2013 年の時点での検索）

- 1) 特願昭 56-215488（登録番号 1299057 号）アンジオテンシン転換酵素阻害剤 実施契約
- 2) Maruyama, S. and Suzuki, H., *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 1393-1394 (1982) 被引用回数:141
- 3) 特願昭 59-158324（登録番号 1384341 号）アンジオテンシン転換酵素阻害剤 実施契約
- 4) Maruyama, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 1405-1409 (1985) 被引用回数:195
- 5) 特願昭 59-158325（登録番号 1382144 号）アンジオテンシン転換酵素阻害剤 実施契約
- 6) Maruyama, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 2557-2561 (1987) 被引用回数:123
- 7) Maruyama, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 1581-1586 (1987) 被引用回数:114

- 8) Karaki, H. *et al.*, *Comp. Biochem. Physiol.*, **96C**, 367-371 (1990)
- 9) 関谷宗一郎ほか, 日本栄養・食糧学会誌, **45**, 513-517 (1992)
- 10) Townsend, R.R. *et al.*, *Am. J. Hypertens.*, **17**, 1056-1058 (2004)
- 11) Cadée, J.A. *et al.*, *Am. J. Hypertens.*, **20**, 1-5 (2007)
- 12) Maruyama, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 1077-1081 (1989)
- 13) Miyoshi, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 1313-1318 (1991) 被引用回数:174
- 14) Miyoshi, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 1407-1408 (1991)
- 15) Maruyama, S. *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2763-2767 (1989)
- 16) Nomura, A. *et al.*, *Fisheries Sci.*, **68**, 954-956 (2002)
- 17) Ichimura, T. *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.*, **96**, 496-499 (2003)
- 18) Lee T. G. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **253**, 604-608 (1998)
- 19) Ohmori, T. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **202**, 809-815 (1994)
- 20) Maruyama, S. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1164**, 215-218 (1993)
- 21) Nonaka, I., *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 772-775 (1997)
- 22) Miyoshi, S., *et al.*, *J. Biochem.*, **112**, 253-257 (1992)
- 23) Maruyama, S., *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1162**, 72-76 (1993)
- 24) Ogi, T., *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 1109-1114 (2011)
- 25) 特願 2003-307350 (登録番号 4992008 号) エンドセリン-1 産生抑制剤 実施契約
- 26) 橋爪論・丸山進, FRAGRANCE JOURNAL, 54-61, 2006-8

著者略歴

1977 年 3 月 東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻 修士課程修了
 1977 年 4 月 通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所入所
 1996 年 5 月 微生物工業技術研究所生物反応工学部 酵素システム研究室長
 2004 年 4 月 独立行政法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 健康維持機能物質開発研究グループ長
 2012 年 3 月 同所 定年退職
 2012 年 4 月 独立行政法人産業技術総合研究所イノベーション推進本部産学・地域連携室 産業技術指導員
 2014 年 4 月 沖縄県商工労働部工業技術センター 主任研究員
 2016 年 3 月 同所 任期満了退職

その他

1987 年 農学博士 (東京大学) 「カゼイン由来アンジオテンシン変換酵素阻害剤に関する研究」
 1986 年 科学技術庁長官賞

1995 年 化学バイオつくば賞

1996 年 通商産業大臣表彰（業務優秀者表彰）

1999 年 市村学術賞功績賞

受理日：2016年10月16日
