

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：37122

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06376

研究課題名(和文) 鶏卵由来ペプチドのアミロイド線維形成阻止機構の解明と疾患予防効果の検証

研究課題名(英文) The inhibitory mechanism of amyloid fibrosis by peptides from hen egg proteins and prevention effects against diseases.

研究代表者

杉元 康志 (Sugimoto, Yasushi)

九州栄養福祉大学・食物栄養学部・教授

研究者番号：10100736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化社会や生活習慣の変化により認知症や糖尿病などの疾患が増加しており、社会的問題化しており、これを予防する方法として食生活の改善が必要とされ、毎日摂取する食品素材に疾患予防効果があるものが求められる。本研究は安価で高栄養の食材である鶏卵タンパク質由来のペプチドに認知症の原因になるアミロイド線維の形成抑制効果と糖尿病に対する予防効果を追究した。カラザタンパク質由来のアミロイド線維形成に阻害作用を認め、広くアミロイドシースの線維形成に効果を示した。卵白や卵殻膜由来のペプチドには糖消化酵素や合併症に関与する酵素の阻害効果を示した。これらのペプチドはこのような疾患予防に利用されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会や生活習慣の変化により認知症や糖尿病などの疾患が増加しており、社会的問題化しており、これを予防する方法として食生活の改善が必要とされ、毎日摂取する食品素材に疾患予防効果があるものが求められる。鶏卵は安価で栄養価の高い食品であり、今回、見出した鶏卵タンパク質由来のペプチドが認知症や糖尿病の予防に有効であることが確認された。カラザペプチドはアルツハイマー病などの原因となるアミロイド線維の形成を抑制し、また卵白および卵殻膜ペプチドは糖代謝酵素や糖尿病合併症に関わる酵素を阻害した。今後、ヒト介入実験などの研究が進み、鶏卵ペプチドの有効活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Diseases such as dementia and diabetes are increasing due to the aging society and changes in lifestyle. As one of methods for preventing diseases, it is necessary to improve the eating habits, and the ingredients taken every day are required to be effective in preventing diseases. Among foods, eggs are cheap and nutritious foods, and are expected to have the preventing functions for diseases. In this study, whether peptides derived from hen egg protein were examined to be suppressive effective against the formation of amyloid fibrils. In addition, the preventive effects for diabetes were investigated. The chalaza peptides have the effect of inhibiting amyloid fibril formation and were expected to be effective in many amyloid diseases involving amyloid fibrils. Peptides derived from egg white and eggshell membranes showed inhibitory effects on glycolytic enzymes and polyol pathway enzymes. Therefore, egg peptides are expected to be useful for the prevention of such diseases.

研究分野：食品化学

キーワード：認知症 糖尿病 アミロイド線維 糖代謝酵素 ポリオール経路 鶏卵ペプチド カラザ

## 1．研究開始当初の背景

高齢化社会や生活習慣の変化により認知症や糖尿病などの疾患が増加しており、社会的問題化しており、早急の対応が求められている。認知症をはじめとするアミロイドーシスはタンパク質が不良化し、凝集してアミロイド線維を形成して体内に蓄積することで細胞・組織にダメージを与えて起こる。一方、糖尿病は何らかの原因で高血糖症となり、これが原因で血管を損傷し、合併症を引き起こす。これらを予防する方法として生活習慣の改善であり、特に、食生活の改善が求められ、毎日摂取する食品素材が重要であり、疾患予防効果が期待できる食材が求められる。これまで多くの食品素材に疾患予防や治療に有効とされるものが報告されてきたが、認知症や糖尿病に関しては数少ない。そうした中で鶏卵は安価で豊富な栄養素を有する食材であると共に、機能成分を多く含むことから加工品や医療などに用いられ、今後さらなる応用が期待されている。

## 2．研究の目的

我々が抱える社会問題である認知症や糖尿病の予防あるいは症状改善に日常摂取している身近な食品素材がそのような効果を有しているとすれば、大きな貢献が得られる。その中でも鶏卵は疾病予防効果の高い食材と考えられ、有効利用が期待される。本研究では、鶏卵タンパク質由来のペプチドに認知症の原因になるアミロイド線維の形成を抑制する効果を検証し、さらに糖尿病予防で重要となる糖の吸収を抑制するペプチドや合併症に関わる酵素を阻害するペプチドを検索し、その有効性について追究した。

## 3．研究の方法

卵ペプチドは卵白（EW）、卵黄（EY）、カラザ（C）および卵黄膜（ESM）のそれぞれのタンパク質をパパインおよび細菌由来のプロテアーゼで加水分解して4種類、調製し、以下の実験に使用した。

これらの加水分解物（ペプチド）をアミロイド線維形成抑制実験および糖尿病予防効果実験に用いて、その効果を観察した。アミロイド線維形成は線維形成が知られているリゾチームおよびアミロイド（A）の線維化を観察することで評価し、ペプチドの阻害有効性を見た。糖尿病ではペプチドの糖分解酵素阻害と合併症の指標となるポリオール経路の阻害効果および

メイラード反応阻害を観察した。

#### 4．研究成果

(1) 鶏卵から得られたペプチドにアミロイド線維形成を抑制するものが見つかった。特に、カラザタンパク質の分解物(C-ペプチド)はリゾチームおよびA<sub>β</sub>の線維形成の抑制効果は顕著であった。本ペプチドはアミロイドシースの線維形成に抑制効果があると結論した。さらにC-ペプチドはアミロイド線維形成を促進する2価の金属イオンの効果も抑制することを認め、生体内でもその機能に期待が持たれた。ペプチドがアミロイド病の原因となるアミロイド線維の形成を抑制することはほとんど例がなく、C-ペプチドはこれまで有効利用のなかったカラザの有効利用にも繋がり、認知症などアミロイド病には治療や予防が難しい難病に活用されることが期待できる。

(2) 次に糖尿病予防効果として、EYおよびC-ペプチドにα-アミラーゼおよびα-グリコシダーゼを阻害するものが見つかった。つまり、糖の消化を抑制し、吸収を遅らせる効果があると考えられ、鶏卵を食することで糖尿病の予防効果が期待される。一方、合併症に關与する酵素の阻害効果を示した。合併症に關わるポリオール経路のアルドース還元酵素阻害にはESM-C-ペプチドのみが効果を示し、ソルビトール脱水酵素には全てのペプチドで効果が見られた。C-ペプチドが最も高い効果があった。グルコースよりタンパク質に修飾しやすいフルクトースへの転換は合併症のリスクを増加するので卵ペプチドによる両酵素の阻害は合併症の進行阻止に有効と考えられる。メイラード反応阻害についても卵ペプチドはその進行を抑制することを認め、有効な合併症予防剤として利用されることが期待される。

このように鶏卵ペプチドは認知症や糖尿病などの我々が抱える深刻な疾患に対して、有効な予防食品素材として考えられ、その活用が期待できる。しかし、ペプチドはまだ混合物であり、機能ペプチドは特定していない。今後、有効ペプチドの分離・同定を図ると共に、これらのペプチドが実際、疾患の予防に役立つかどうかを、ヒト介入実験などを進めることによりこれらに有効利用を図って行く。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tokunaga M, Arakawa T, Tokunaga Y, Sugimoto Y, Ishibashi M.	4. 巻 156
2. 論文標題 Insoluble expression of highly soluble halophilic metal binding protein for metal ion biosorption: Application of aggregation-prone peptide from hen egg white lysozyme.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Protein Expr Purif.	6. 最初と最後の頁 50-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pep.2019.01.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muroi Y, Aburaya I, Shima T, Matsumoto M, Sasahara R, Suzuki T, Watanabe K, Wada K, Sugimoto Y.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Repression effects of hydrolysates from hen-egg proteins on amyloid fibril formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 journal of Poultry Sciences	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 室井由起子, 杉元康志
2. 発表標題 タンパク質の安定性-胚発生過程におけるリゾチームの 構造変化-
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	日下部 宜宏  (Kusakabe Takahiro)  (30253595)	九州大学・農学研究院・教授    (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	阿部 義人  (Abe Yoshito)  (60315091)	国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授     (32206)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関