

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26450154

研究課題名(和文) ソバ茎葉乳酸発酵物から得られた新規降圧ペプチドの降圧メカニズム解明

研究課題名(英文) Clarification of the blood pressure lowering mechanism of novel peptides identified from fermented buckwheat sprouts

研究代表者

中村 浩蔵 (NAKAMURA, Kozo)

信州大学・学術研究院農学系・准教授

研究者番号：20345763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体内で優れた効果を発揮するソバ茎葉乳酸発酵物から同定された新規抗高血圧ペプチドの降圧作用メカニズム解明を、生体環境を再現した新規ex vivo ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害活性測定法を用いて行った。その結果、本食品由来ペプチドの一つであるWTFRは、IC50(50%酵素阻害濃度)付近まで生体組織へ蓄積し、そこでACE阻害フラグメントペプチド(WTF, TFR, WT, FR, TF)を新たに生成し、さらに、それらが相乗効果を発揮してACEを有効に阻害していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the mechanism of novel antihypertensive peptides identified from fermented buckwheat sprouts with excellent blood pressure lowering effect in vivo, by the novel ex vivo ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitory activity measuring system using living tissue. As a result, it was demonstrated that WTFR, one of the food-derived peptides, accumulated in the tissue to a concentration near the IC50 (half-maximal inhibitory concentration), newly generated ACE inhibitory fragment peptides (WTF, TFR, WT, FR and TF), and exerted synergistic effects with combination of the peptides, to inhibit tissue ACE effectively.

研究分野：食品機能化学

キーワード：ACE阻害 ペプチド 組織蓄積 フラグメントペプチド 相乗効果

1. 研究開始当初の背景

現在、日本は、高齢化率 24.6%という超高齢社会であり¹⁾、健康長寿と医療費抑制は重大かつ急務の課題である。日本最大の疾患・循環器系疾患²⁾の一次予防策である高血圧予防が食生活改善で実現できれば、疾病予防と医療費の大きな削減が期待できる。高血圧予防を実現する方法として、機能性食品の利用が挙げられる。研究代表者らは、ソバ茎葉乳酸発酵物「発酵キョウバク」を開発し³⁾、高血圧自然発症ラット (SHR) に対して他の食品を凌駕する降圧作用を確認した。そして、この降圧作用に關与するアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 阻害ペプチド (Fermented buckwheat sprouts peptides 以降 FBPF) を 7 種類同定した^{4,5)}。

FBPF は *in vitro* ACE 阻害活性が弱い (50% ATII 生成阻害濃度 IC_{50} : 0.69~55.9 mM) ため、*in vivo* 降圧作用も弱いと推測されたが、実際には、少量 (0.1 mg/kg) の SHR への単回経口投与で降圧作用を引き起こした。つまり、FBPF の ACE 阻害活性は *in vitro* では弱いがい *in vivo* では強いという乖離が生じた。一見矛盾する結果であるが、同様の現象が過去にも報告されており⁶⁾、食品由来ペプチドの特性と考えられる。しかし、この原因は明らかにされていない。

ACE 阻害は、血管収縮作用を有するアンジオテンシン II (ATII) の生成を抑制するだけでなく、血管拡張および気管収縮作用を有するブラジキニンの分解を抑制する。そのため、過度の ACE 阻害は、肺へのブラジキニン蓄積による気管収縮によって、空咳などの副作用を引き起こす。食品由来ペプチドのように、ACE 阻害活性は弱いにもかかわらず生体内で有効な降圧作用を引き起こすことができれば、ACE 阻害の副作用を減少させて、より安全な高血圧予防を可能にできる。安全で効果的な高血圧予防のために、食品由来ペプチドの生体作用特性を明らかにすることは重要であると考えられる。

2. 研究の目的

研究代表者らは、食品由来ペプチドの *in vitro* と *in vivo* の ACE 阻害活性の差異は、測定環境の相違に起因するものであり、生体内環境で食品由来ペプチドの ACE 阻害特性を明らかにすれば、両 ACE 阻害活性が異なる原因と、食品由来ペプチドの生体作用特性を明らかにすることができる考えた。そこで本研究では、まず、アンジオテンシン I (ATI) と生体組織として胸部大動脈標本を用いた新規 *ex vivo* 試験系を開発する。そして、FBPF で血管収縮が抑制されている胸部大動脈標本中の FBPF 含量を LC-MS/MS で定量し、FBPF が血管組織中で ACE を阻害できる濃度に達しているかを確認する。また、血管組織中で生体内酵素で生成すると想定される FBPF フラグメントペプチド (FBPF) の種類と血管標本中濃度を LC-MS/MS で定量、ACE 阻害活性を測定す

る。さらに、FBPF、FBPF 単独および混合物の *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* ACE 阻害活性測定し、各 FBPF、FBPF 単独の活性から想定される ACE 阻害と、混合物における ACE 阻害の実測値との差異を検証し、FBPF と FBPF の相乗効果を明らかにする。本研究では、以上の試験によって生体内での食品由来ペプチドの ACE 阻害活性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新規 *ex vivo* ACE 阻害活性測定系開発 生体内 ACE 阻害環境の再現 (図 1)

血管等尺性張力試験器を利用し、胸部大動脈リング標本に存在する ACE に ATI を作用させて、生成する ATII による血管収縮力を測定した。胸部大動脈リング標本は、血管内皮を除去し内皮由来血管作動因子の影響を除いた。

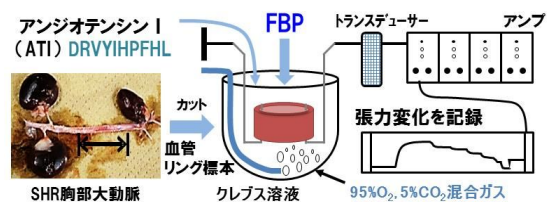


図 1. 新規 *ex vivo* ACE 阻害活性測定系概略

ex vivo ACE 阻害活性測定

図 1 の装置に内皮除去 SHR 胸部大動脈リング標本をセットし FBPF を添加、一定時間インキュベート後 ATI を添加し最大血管張力 (収縮力) を測定、FBPF による IC_{50} と 50% 血管収縮抑制濃度 EC_{50} を求めた。また、最大血管収縮時の ATII 生成量を LC-MS/MS で定量した。

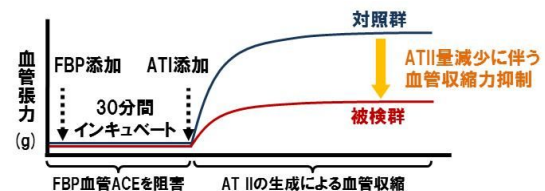


図 2. *ex vivo* ACE 阻害活性測定

ex vivo ACE 阻害活性測定試験の検証

開発した測定系の ATII による血管収縮試験の妥当性を確認するため、試験で求めた IC_{50} と EC_{50} を用いたスピアマンの相関分析を行い、相関係数 (r 値) と危険率 (p 値) で両者の相関性を求めた。また、本 *ex vivo* ACE 阻害活性測定が、血圧調整に關与する ACE 阻害活性が測定できることを確認するために、*ex vivo* ACE 阻害活性 (IC_{50}) と *in vivo* ACE 阻害活性 (胸部大動脈 ACE 阻害率) との相関分析を行った。そして、*in vitro* 試験系では生体での血圧調整に關与する ACE 活性は測定できていないことを確認するため、*ex vivo* ACE 阻害活性 (IC_{50}) および *in vivo* ACE 阻害活性 (胸部大動脈 ACE 阻害率) と *in vitro* ACE 阻害活性 (IC_{50}) とのスピアマンの相関分析を行った。

(2) 生体組織における食品由来ペプチドの ACE 阻害活性増強効果のメカニズム解明

FBP と FBPF の血管組織への蓄積

ex vivo ACE 阻害活性測定試験終了後の血管標本をホモジナイズし、ホモジネート中の FBP および FBPF を LC-MS/MS の MRM モードで定量した。本研究では、FBP として WTFR (モノアイソトピック分子量: 608.7) を用いた。測定条件を以下に示す。

カラム: ODS カラム (CHEMCOBOND 5-ODS-W 4.6×150 mm)

移動相: 0.1% ギ酸水溶液 (A), アセトニトリル (B)

グラジエント B: 0 100% (0 30 min),

流量: 0.5 mL/min(LC), 0.3 mL/min(MS),

Cone 電圧: 20 v, Collision 電圧: 30 v, イオン化: ESI(+), 定量: MRM モード, MS-MS

検出(m/z): WTFR (609.7>175.1), WT

(306.2>159.2), WTF (453.2>159.1), TF

(267.1>120.0), TFR (423.2>221.2), FR

(322.2>119.9)

FBPF の ACE 阻害活性測定

試験で検出された FBPF を化学合成し、in vitro および ex vivo ACE 阻害活性を測定した。ペプチド合成は、Fmoc

(9-fluorenylmethyloxy- carbonyl) 基と

t-Bu (tertiary butyl) 基を保護基, DMTMM

(4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-

-4-methylmorpholinium chloride) を縮合剤として用いた液相法で行った。

FBP および FBPF の ACE 阻害作用における相乗効果

相乗効果とは、2 つ以上の有効成分の作用が、各成分の作用の代数和以上になることである。まず、in vitro 試験で FBP, FBPF 混合物における相乗効果スクリーニングを行った。WTFR およびそのフラグメントペプチドの中から 2 種類を IC₅₀ の 1/2 濃度で混合して in vitro ACE 阻害活性測定し、単独の in vitro ACE 阻害活性 IC₅₀ より活性が高くなる組み合わせを抽出する。そして、in vitro で ACE 阻害活性に相乗効果が見られたペプチドの ACE 阻害様式を明らかにするため、単独および組み合わせでの Lineweaver-Burk プロット解析を行った。また、ACE へのペプチドの結合を解析するためクオーツクリスタルマイクロバランス(QCM) 法で単独および組み合わせで相互作用を測定した。

(3) 相乗効果ペプチド混合物の降圧作用

ACE 阻害相乗効果を持つペプチドの単独および混合物の SHR への単回経口投与試験で in vivo での ACE 阻害相乗効果を確認した。雄性 11 週齢 SHR を、WT 投与群 (n=6), FR 投与群 (n=6), WT + FR 投与群 (n=6), 純水投与群 (対照群, n=6) に分け、12 時間絶食後、各ペプチド、ペプチド混合物を 1.0 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与前および投与後 3, 6,

9 時間後に血圧を測定した。対照群については、同様の条件で純水を投与し血圧測定を行った。血圧測定は、テイルカフ法で文献 3 の条件で行った。

4. 研究成果

(1) 新規 ex vivo ACE 阻害活性測定系

生体内 ACE 阻害環境の再現と ex vivo ACE 阻害活性測定

まず、SHR 内皮除去胸部大動脈リング標本を用いた ex vivo ACE 阻害活性測定系での最大血管張力 (収縮力) と、この時点の ATII 生成量を測定した。図 3 に、FBP 存在下で 30 分間インキュベート後の AT I 添加による血管リング標本の最大収縮力を示した (n=3)。各ペプチドの EC₅₀ 値は、36.8 μM (WTFR), 53.6 μM (FDART) 68.2 μM (DVWY) および 85.1 μM (FQ) であった。これらの結果は、FBP が低濃度で SHR 胸部大動脈に存在する組織 ACE を効果的に阻害し、血圧低下に関わる血管収縮抑制作用を引き起こしたことを示している。

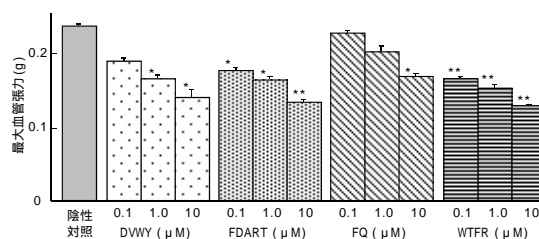


図 3. FBP 添加による SHR 胸部大動脈リング標本の血管張力の変化

図 4 に最大収縮時 ATII の定量結果を示す。含量は、pmol/mg-protein tissue で表した。クレブス溶液のみを添加した陰性対照群と比較して、DVWY, FDART および WTFR は 1.0 μM 添加から有意に ATII 生成を抑制し、DVWY は陰性対照群と比較して 1.0 μM で 18%, 10 μM で 34%, FDART は 1.0 μM で 19%, 10 μM で 37%, WTFR は 1.0 μM で 26%, 10 μM で 59% 有意に ATII 生成を阻害した。各ペプチドの IC₅₀ 値は、5.64 μM (WTFR), 41.7 μM (FDART), 70.5 μM (DVWY) および 90.9 μM (FQ) であった。これらの結果から、ex vivo 試験系では FBP が、in vitro ACE 阻害活性試験系 (IC₅₀: 0.69 ~ 55.9 mM) よりも、より低濃度 (IC₅₀: 5.64 ~ 90.9 μM) で胸部大動脈 ACE を阻害し、ATII の生成を有意に抑制していることが明らかとなった。

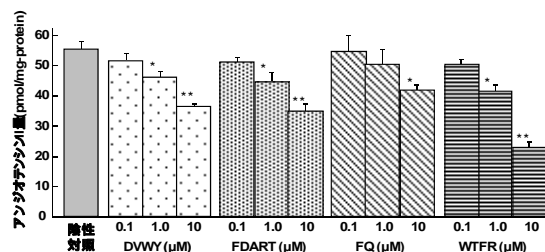


図 4. FBP 添加による SHR 胸部大動脈リング標本 ACE による ATII 生成量の変化

ex vivo ACE 阻害活性測定試験結果の検証
ex vivo ACE 阻害活性測定試験での血管張力と ATII の関係を調べるために FBP の ATII 生成阻害活性 (IC_{50}) を変数 x 、血管収縮抑制作用 (EC_{50}) を変数 y として、スピアマンの相関分析を行った。図 5 に示すように、FBP の IC_{50} 値と EC_{50} 値は、有意に正の相関を示した ($r = 0.992$, $p = 0.008$)。この高い相関性は、FBP の ACE 阻害を伴った ATII の減少が直接血管収縮抑制作用を引き起こしていることを示している。すなわち、本研究で開発した新規 ex vivo ACE 阻害活性試験によって、SHR における FBP の血圧低下に關与する ACE 阻害活性を正しく評価できると考えられた。

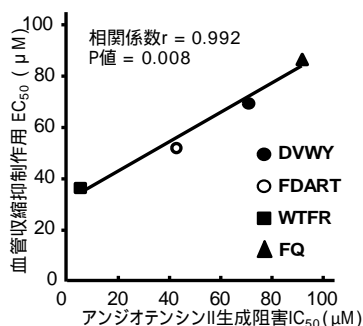


図 5. FBP の ATII 生成抑制と血管収縮抑制の相関分析結果

次に、in vitro ACE 阻害活性 (IC_{50}) を変数 x 、ex vivo ACE 阻害活性 (IC_{50}) を変数 y として両者間の相関分析を行った。図 6 に示すように、相関係数は 0.107 ($p = 0.911$) であり、両者間の相関は非常に弱いことが分かった。すなわち FBP の in vitro 活性は血圧低下を反映した ACE 阻害活性とかけ離れていることを意味する。

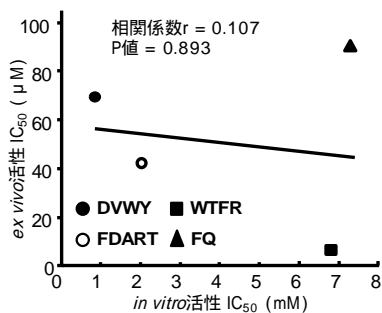


図 6. FBP の ex vivo ACE 阻害活性と in vitro ACE 阻害活性の相関分析結果

図 7 に ex vivo ACE 阻害活性 (IC_{50}) を変数 x 、胸部大動脈における in vivo ACE 阻害率 (%) を変数 y として両者間の相関分析を行った結果を示す。相関係数 r は -0.971, $p = 0.030$ となり、FBP の ex vivo 活性と in vivo 活性間に有意な負の相関があった。

ex vivo 試験結果と in vivo 試験結果とに高い相関性が確認されたことは、本研究での新規 ex vivo 試験で、食品由来 ACE 阻害ペプチドが投与後に受ける消化、吸収および代謝の影響を反映した in vivo ACE 阻害活性を、

より簡便に評価できると考えられた。また、ex vivo ACE 阻害活性と in vitro ACE 阻害活性および in vivo ACE 阻害活性のスピアマン相関分析で、ex vivo ACE 阻害活性と in vivo ACE 阻害活性との高い相関、ex vivo ACE 阻害活性と in vitro ACE 阻害活性との低い相関が見られたことは、食品由来ペプチドの in vivo ACE 阻害活性には酵素との結合力に加えて組織への親和性などの要素が關与することを示唆している。

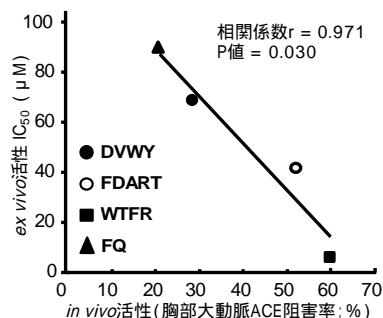


図 7. FBP の ex vivo ACE 阻害活性と in vivo ACE 阻害活性の相関分析結果

(2) 生体組織における食品由来ペプチドの ACE 阻害活性増強効果のメカニズム解明

FBP のうち、最も優れた ACE 阻害作用を有する WTFR を用いて以降研究を行った。

WTFR とそのフラグメントペプチドの血管組織への蓄積と WTFR フラグメントペプチドの ACE 阻害活性

本研究で開発した ex vivo 試験で、WTFR 添加後の血管収縮阻害と血管中に存在する WTFR およびフラグメントペプチドを経時的に定量した。また、ポジティブコントロールとしてカプトプリルを用いて同様の試験を行い比較した。結果を図 8 に示す。

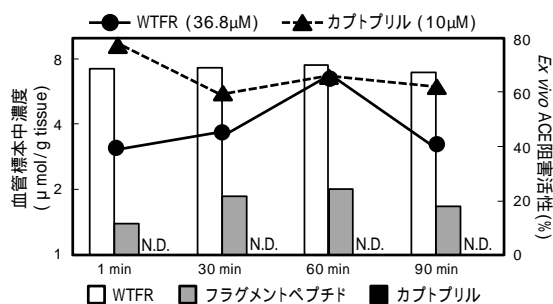


図 8. WTFR とカプトプリルの ex vivo ACE 阻害活性 (折れ線グラフ) と血管組織中濃度 (棒グラフ)

最大収縮を示した 60 分後の血管標本には添加した WTFR の約 10% 量が存在し、5 種類の WTFR フラグメントペプチド (WT, WTF, TF, TFR, FR) が生成していた。また、これらの WTFR フラグメントペプチド全てが in vitro で ACE 阻害活性を有していた。WTFR およびフラグメントペプチドの血管組織中濃度と in vitro ACE 阻害活性を表 1 にまとめた。

表1. WTFR およびフラグメントペプチドの血管組織中濃度と in vitro ACE 阻害活性

	WT	TF	FR
IC ₅₀ (mM)	8.6±1.0	4.8±3.0	5.8±0.7
組織濃度	0.26±0.01	0.021±0.001	0.87±0.04
	WTF	TFR	WTFR
IC ₅₀ (mM)	9.7±5.0	4.9±1.0	6.7±1.0
組織濃度	0.040±0.001	0.84±0.01	7.4±0.1

組織濃度：mmol/kg 組織

組織濃度 mmol/kg と IC₅₀ mmol/L (mM) がほぼ同義であると考え、WTFR は IC₅₀ を超える濃度で、WTFR フラグメントペプチドは、合計で IC₅₀ の約 18%濃度で血管組織に蓄積していると推定された。つまり、WTFR は血管に蓄積して効果的に組織 ACE を阻害し、かつ、ACE フラグメントペプチドが生成して組織に蓄積し ACE 阻害に関与していると考えられた。

一方、in vitro ACE 阻害活性が強力なカプトプリル (IC₅₀ : 92 nM) は血管組織に蓄積しなかった。これが、in vitro ACE 阻害活性が弱い WTFR とカプトプリルとの in vivo ACE 阻害活性が同程度であった理由の一つと考えられる。

WTFR とフラグメントペプチドの ACE 阻害作用における相乗効果

ex vivo 試験において、WTFR が最も強い ACE 阻害作用を発揮した添加 60 分後のペプチド含有量を再現した再構成溶液 (WTFR 24, FR 2.8, TFR 2.3, WT 1.2, WTF 0.96, TF 0.041 nmol/mL) を用いた ex vivo および in vitro ACE 阻害活性試験で、より短時間 (60 分 - 30 分) での最大 ACE 阻害活性発現と理論値よりも 1.8 倍高い ACE 阻害活性が、それぞれ確認された。この ACE 阻害活性上昇は、WTFR およびフラグメントペプチドの相乗効果によるものと推測された。

相乗効果を持つ組み合わせを探索するために、in vitro で WTFR および血管中で生成した WT, WTF, TF, TFR, FR を 25%阻害濃度で 2 種混合して理論的に 50%ACE 阻害を引き起こす濃度で ACE 阻害活性を測定した。その結果、WTFR/WT, WTFR/WTF, TFR/WT, TFR/WTF, FR/WT, FR/WTF の組み合わせで有意に ACE 阻害活性が増加し、理論値と比較して 1.3 倍から 1.7 倍の相乗効果が確認された。

なお、QCM 法で ACE に複数のペプチドが結合し、複数阻害剤反応により相乗効果が引き起こされている可能性が示されたが、はっきりとした定量的な結果は得られなかった。

WTFR とフラグメントペプチドの ACE 阻害作用相乗効果メカニズム解明

Lineweaver-Burk プロット解析による WTFR と WTFR ペプチドフラグメントの組み合わせによる相乗効果メカニズム解析を行った。ACE は、2 つの活性部位、C ドメインと N ドメイン存在する。そのため、一般的な酵素とは異なる複雑な阻害様式を示し解析が困難で

あった。しかし、種々検討の結果、WT と FR の組み合わせで ACE 阻害メカニズムを推定することができた。Lineweaver-Burk プロット解析の結果、WT の ACE 阻害は、典型的な拮抗阻害様式を示しており、ACE の主要な活性中心である C ドメインに選択的に結合していると推測された。FR は第一象限の 1 点で交わる変則的な拮抗阻害様式と推測され、しかも ACE 阻害活性が弱かったため、アロステリック効果を伴う補助的な N ドメインへ結合していると推測された。そして WT+FR は、2 点で交わる混合型の阻害様式を示し、これは、WT が C ドメイン、FR が N ドメインに結合した結果と結論づけられた。WT と FR の組み合わせの相乗効果を調べた結果、同濃度の WT+FR は、WT, FR それぞれ単独での ACE 阻害活性の和よりも 1.2-1.5 倍強い活性を示し、両者の組み合わせによる相乗効果が確認された (図 9)。

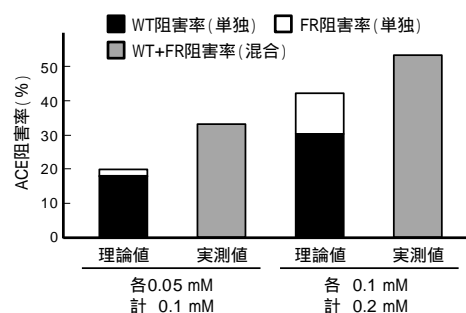


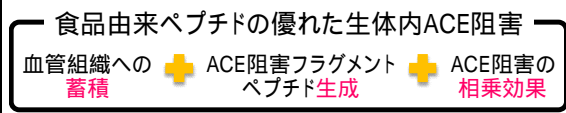
図 9. WT と FR の組み合わせによる相乗効果

以上の結果から、WTFR フラグメントペプチドである WT と FR を組み合わせると、2 つ存在する ACE の活性中心の両ドメインに結合することによって、より強く ACE を阻害し、相乗効果を発揮すると結論付けられた。また、WTFR も混合型の阻害様式を示し、C ドメインと N ドメインに結合することで優れた ACE 阻害活性を発揮するものと推測された。

(3) 相乗効果を持つ WT と FR および混合物の降圧作用

この相乗効果の in vivo での効果を確認するため、WT, FR および WT + FR の SHR へ単回経口投与と試験を行った。その結果、投与 6 時間後に、それぞれ単独よりも強い降圧作用が確認され、生体内での相乗効果を確認した。WTFR および WTFR フラグメントペプチドの再構成でも相乗効果が見られたことから、増強効果を有する他の組み合わせでも生体内での相乗効果が期待される。

本研究の結果から、食品由来ペプチドの生体内での優れた ACE 阻害作用は、生体組織への蓄積、ACE 阻害フラグメントペプチド生成およびそれらの組み合わせによる ACE 阻害相乗効果が関与していると結論付けられた。



<引用文献>

総務省統計局人口推計(H25.6.1 日概算値)総人口1億2732万人,65歳以上3130万人

平成22年度国民医療費の概況

Kozo Nakamura*, Kyoko Naramoto, Masahiro Koyama, J. *Funct. Foods*, 5, 406-415, 2013

Masahiro Koyama, Kyoko Naramoto, Takero Nakajima, Toshifumi Aoyama, Masanori Watanabe, Kozo Nakamura*, J. *Agric. Food Chem.*, 61(12), 3013-3021, 2013

Masahiro Koyama, Yukimi Hashiguchi, and Kozo Nakamura*, *Peptide Sci.* 2011, 115-118, 2012

Vermeirssen, V., et. al, *Br. J. Nutr.*, 92(3), 357-366, 2004

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4件)

Masahiro Koyama, Shihori Iwamoto, Sho Okitsu, Kozo Nakamura*, *Peptide Science* 2016, 25-26, 2017, 査読有

Masahiro Koyama, Sho Okitsu, Daisuke Hayasaki, Kozo Nakamura*, *Peptide Science* 2015, 49-52, 2016, 査読有

Masahiro Koyama, Sho Okitsu, Akira Watanabe, Kozo Nakamura*, *Peptide Science* 2014, 43-46, 2015, 査読有

Masahiro Koyama, Seiji Hattori, Yoshihiko Amano, Masanori Watanabe, Kozo Nakamura*, *PLoS ONE*, 9(9), e105802, 2014, 査読有

doi: 10.1371/journal.pone.0105802

[学会発表](計 9件)

岩本 しばり, 山崎 遼, 小山 正浩, 中村 浩蔵, 食品由来 ACE 阻害ペプチドの相乗効果と阻害様式, 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017.3.18, 京都市

Masahiro Koyama, Shihori Iwamoto, Sho Okitsu, Kozo Nakamura, *Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Effect of Antihypertensive Peptides Mixture*, 第 53 回ペプチド討論会, 2016.10.26, 京都市

Masahiro Koyama, Kozo Nakamura, Hiroshi Kayahara, *Potential functional food materials in Vietnamese traditional crops and foods, FUNCTIONAL FOOD AND VALUE-ADDED AGRICULTURAL PRODUCTION* 2016, AGENDA, 2016.9.22, ベトナムダラット市

小山 正浩, 興津 翔, 岩本 しばり, 早崎 大輔, 山口 翔平, 中村 浩蔵, 食品由来 ACE 阻害ペプチドの *in vivo* ACE 阻害特性, 第 70 回日本栄養食糧学会大会, 2016.5.15, 西宮市

小山 正浩, 興津 翔, 野尻 恵資, 岩本 しばり, 中村 浩蔵, 食品由来 ACE 阻害ペプ

チドの生体組織 ACE 阻害メカニズム, 日本農芸化学会 2016 年度大会, 2016.3.30, 札幌市

Masahiro Koyama, Sho Okitsu, Akira Watanabe, Daisuke Hayasaki, Kozo Nakamura, *ACE Inhibitory Peptide Accumulated and Produced Ace Inhibitory Fragments in Aorta Tissue To Suppress Vasoconstriction*, 第 52 回ペプチド討論会, 2015.11.16, 平塚市

Masahiro Koyama, Syo Okitsu, Akira Watanabe, Ryo Yamazaki, Daisuke Hayasaki, Kozo Nakamura, *Effect of accumulation of antihypertensive peptides on tissue ACE inhibition*, 12th Asian Congress of Nutrition 2015, 2015.5.16, Yokohama

小山 正浩, 興津 翔, 渡辺 旭, 早崎 大輔, 石田 竜也, 中村 浩蔵, *ex vivo* 試験を聞いた降圧ペプチドの組織 ACE 阻害特性の検討, 日本農芸化学会 2015 年度大会, 2015.3.28, 岡山市

Masahiro Koyama, Ryuya Ishida, Akira Watanabe, Kozo Nakamura, *Difference between in vitro, ex vivo, and in vivo ACE inhibitory activities of antihypertensive peptides*, 第 51 回ペプチド討論会, 2014.10.22, 徳島市

[その他]

ホームページ等

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/agriculture/lab/shokuhinbunshikogaku>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 浩蔵 (NAKAMURA, Kozo)

信州大学・学術研究院農学系・准教授

研究者番号: 20345763

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

中嶋 岳郎 (NAKAJIMA, Takero)

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号: 30581011

小山 正浩 (KOYAMA, Masahiro)

信州大学・農学部・研究員

研究者番号: 00726656

(4) 研究協力者