

システインペプチド

-乳由来のシステイン源：肝機能向上，美白などさまざまな機能を持つ
グルタチオンの原料-

Steffi Dudek , Fiona Taylor

DMV International

1. はじめに

DMVは、肝臓の健康な働きをサポートする新しい生理活性ペプチド、システインペプチドを開発した。環境汚染，飲酒，薬物の使用等，肝臓にダメージを与える化学物質に対する消費者の関心が，今後さらに高まると考えられ，「肝臓の健康」は成長が期待される分野である。また，システインの美白・美肌に対する効果も知られており，新しい生理活性をもつ機能性食品原料として，新しい食品の開発，さらには消費者の生活の質の向上に貢献できるものと確信している。

2. 肝臓にダメージを与えるさまざまな要因

毎日の生活の中で，われわれはさまざまな毒物にさらされている。大気中の汚染物質，喫煙，飲酒，薬物治療，これらはすべて体内の毒素のレベルを高める要因となる。肝臓は，そのような毒素を取り除くために大量のグルタチオンを使用する。毒物にさらされることで，肝臓は「オーバーワーク」を強いられ，グルタチオン量のバランスが崩れ，その結果肝臓の疾病に結びつくことが考えられる。システインペプチドは，体内のグルタチオン量を自然に補充し，体が自然に持つ解毒作用，抗酸化作用をバランスよく保つ。

多くの人があまり気づいていないのは，薬物による治療の影響である。例えば錠剤をとると，薬物は吸収されて血液循環に流れ込みその一部は治療に使われるが，余剰な分は血流に残り，身体から除去するために肝臓に輸送される。これらの薬物は薬局で気軽に買えるごく一般的なものであっても肝臓に非常に有毒な場合があり，長期的な使

用により肝臓に障害を与えるおそれがある。高齢者では，さまざまな健康問題に対処するため多種の薬物による治療を受ける傾向があるので，特にこのようなことが起こりがちである。多種の薬物治療を受けている場合は肝臓への影響を考慮するべきである。

3. 肝臓における解毒作用のメカニズム

生体にとって異物である化学物質が人体に入ると，直接あるいはその代謝物により間接的に膜の構造やタンパクの構造，機能を損なったり，DNAに障害を与えたりする。これらの化学物質には，薬物，アルコール，ニコチン，環境汚染物質や有機溶媒などが含まれる。肝臓はこれらの生体異物を2段階で解毒する主要な器官である（図1）。

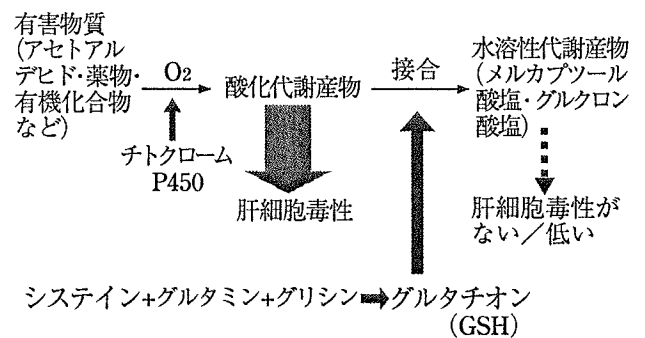


図1 システイン/グルタチオンの肝臓内解毒作用

第一段階：肝臓の酵素が，チトクロームP450システムを使い，生体に有害な化学物質を代謝する。グルタチオンは，この代謝過程で大量に発生する過酸化物の還元にも寄与する。

第二段階：この代謝物は肝細胞に対する毒性を持つため，グルタチオンがさらに排泄しやすい水

溶性物質に変える。

このようにグルタチオンは解毒のプロセスにおいて重要な役割を果たすが、システインはグルタチオン合成を制限するアミノ酸である。

4. グルタチオンのはたらきとその補給源「システイン」

さらに、グルタチオンは体内の各細胞に存在する重要な天然の抗酸化物質である。グルタチオンは、グルタミン・システイン・グリシンからなるトリペプチドで、主に肝臓中で、また、筋肉、血液および免疫細胞で合成される。細胞のグルタチオンの取り込みは、細胞のタイプによって異なる。ほとんどの場合、まずトリペプチドをγ-グルタミルサイクルによって代謝させる必要があり、その後、グルタチオン由来の遊離システインは細胞に運ばれ、グルタチオンは細胞内でのみ合成される(図2)。

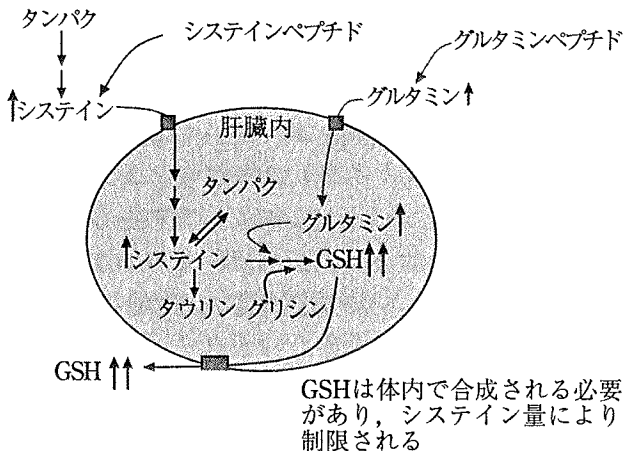


図2 グルタチオンの生合成

グルタチオンの合成量は、その前駆体であり、グルタチオン合成の制限要因であるシステインの量によって決定され、これはグルタチオンによりフィードバック調整される。システインの供給は、通常食事中のタンパクを消化して、あるいはシステインの自然な供給源として細胞外のグルタチオン中に蓄えられ、また肝臓中でメチオニンから作られることによる。

グルタチオンは細胞中でさまざまな機能を果たしているが、最も重要なのは、redox stateと呼ばれる酸化還元バランスを調整することである(図3)。これは細胞および組織内のROS(活性型酸素)

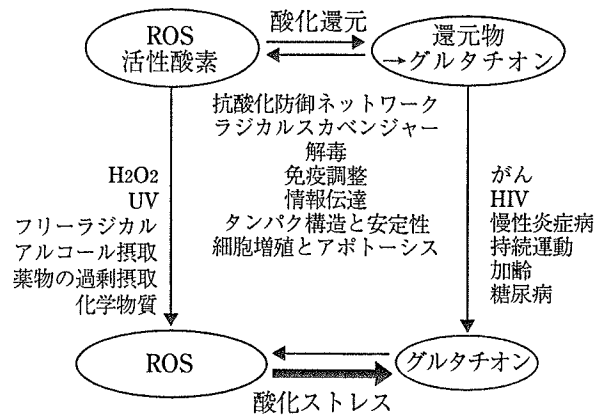
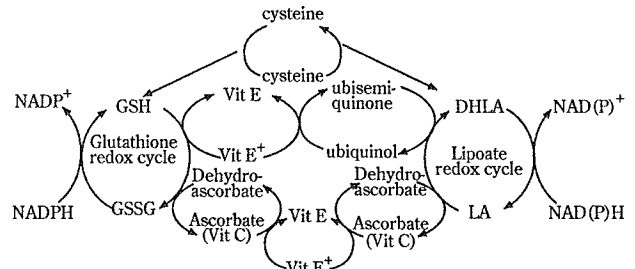


図3 グルタチオンによる抗酸化作用メカニズム

の量と還元物質の量の平衡を厳密に保つことであり、還元物質にはチオール・バッファート、一連の還元酵素の複合物が含まれる。あらゆる細胞において、最も重要かつ効果的なチオール・バッファートであり抗酸化物質として働くのがグルタチオンである(図4)。

天然抗酸化物ネットワーク グルタチオン
・他の抗酸化物をリサイクル
・他にもさまざまな機能



C. K. Sen and L. Packer. *Am. J. Clin. Nutr.* 72(2 Suppl):653S-669S, 2000.

図4 システイン・グルタチオンの抗酸化作用

整理すると、グルタチオンは以下のような極めて重要な役割を果たしている：

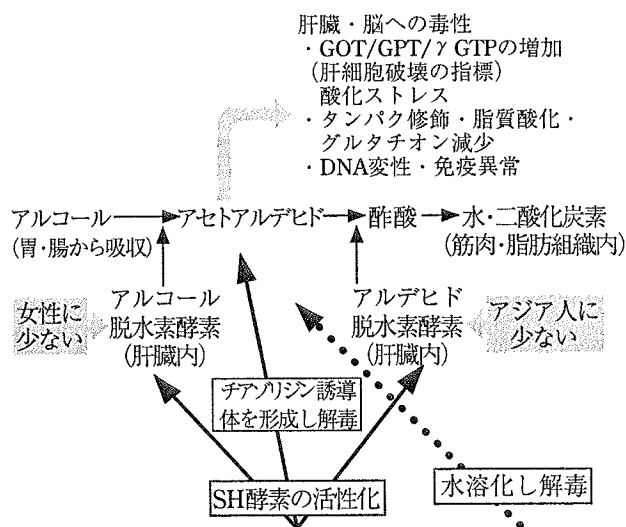
- さまざまな代謝状態における、細胞内の酸化還元状態、抗酸化防御ネットワーク(ビタミンEとC)、および抗酸化酵素の機能のメンテナンス
 - ラジカルスカベンジャー
 - タンパクの合成と分解の調整
 - 肝臓内の多くの物質の解毒と代謝
 - 膜間輸送への関与(特にシステイン)
 - 情報伝達プロセス(遺伝子調整)への関与
- 一方、体内のグルタチオンレベルは加齢、体調、生活習慣などさまざまな要因により低下する。

25歳以降、グルタチオンの合成量が減少するのに対し、飲酒や薬物の摂取などにより、必要量は年々増加するためである。グルタチオン欠乏の結果として、グルタチオンに関連する多くの重要な機能（還元力、タンパク合成、免疫機能、過酸化脂肪物質の蓄積防止、生体異物と発がん物質の解毒作用）が損なわれる。また肝臓の解毒能力の低下は、肝臓毒性のある代謝物の蓄積を招き、肝臓障害に結びつく可能性がある。

グルタチオンの必要量が増し、グルタチオンが枯渇すると、一般的な薬でもその肝臓毒性が増す。他の抗酸化物質は酸化したグルタチオンのリサイクルには役立つが、肝臓の解毒作用の第二段階でのグルタチオンの役割を果たすことはできない。肝臓を有効に保護するためには、システインの補給によりグルタチオン合成を活性化することが重要である。

5. アルコール代謝とシステイン／グルタチオン

飲酒により摂取されたアルコールは、肝臓内で代謝され最終的には水と二酸化炭素に分解される（図5）。アルコールは、まずアルコール脱水素酵



グルタミン+グリシン+システイン → グルタチオン(GSH)

図5 システイン／グルタチオンのアルコール代謝作用

素によりアセトアルデヒドに変換される。この酵素は男性に比べ女性に少なく、女性はより短い飲酒歴でアルコール中毒になってしまう原因である。アセトアルデヒドは毒性が非常に強い物質で、肝臓ばかりでなく脳にもダメージを与える。その代

謝時に大量に発生するフリーラジカルも強い毒性を持つ。アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素により酢酸に分解される。アジア人では、この酵素が少ないことが知られており、アセトアルデヒドが分解されにくいことで、頭痛、吐き気を含むいわゆる二日酔いの原因となる。システインは、これらSH基を持つ酵素の働きを活性化することが知られており、肝臓内のアルコール代謝をスムーズに行うことができる。

さらに、アセトアルデヒドは、図1に示したグルタチオンに係わる肝臓の解毒作用により無毒化される。

これら一連のアルコール代謝を効果的に働かせるために、システインペプチドによるシステインの補給が非常に効果的である。

6. 美白、美肌作用とシステイン／グルタチオン

肌の色に最も影響を与えるのは、肌のメラニン色素の濃度である。色素細胞内でチロシンがチロシナーゼによってDOPA（3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン）に変換され、さらにDOPAキノンが、色の濃い（黒、茶色）ユーメラニンと、薄い（黄、赤色）フェオメラニンの2種類のメラニンを生成する。一般的な美白製品は、チロシナーゼ活性を阻害しメラニンの前駆体であるDOPAの生成を防ぐ働きをもつ。しかし、システインとグルタチオンは、チロシナーゼ活性を阻害しメラニンの生成を抑制するだけでなく、色素細胞を刺激してメラニンを作らせるホルモンの生成を抑え、また2種のメラニンの比率を調整し、より色の薄いフェオメラニンを多く作るようにする働きももつ（図6）。さらにグルタチオンは、紫外線によって

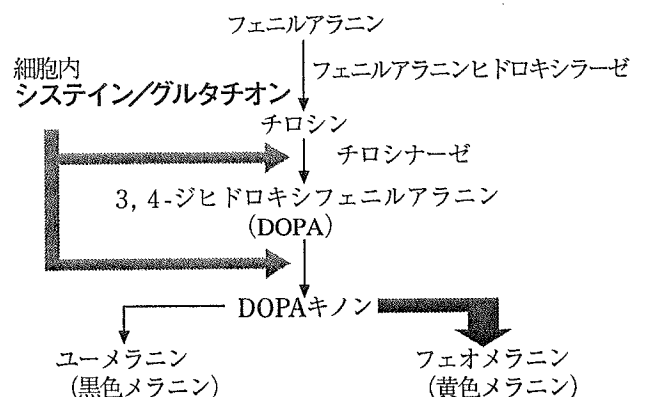


図6 システイン／グルタチオンのメラニン産生への影響

作られるフリーラジカルを還元することで、肌の老化を防ぎ、美しい肌を保つ効果が期待できる。

7. 消費者調査の結果…エネルギー，意欲，睡眠への効果

50歳以上のアメリカ人男女12人に、DMVのシステインペプチドのタブレット（システインとして200mg/日）を1ヶ月間摂取してもらい、摂取開始時、終了時にそのときの健康状態を調査し、期間中には毎日日記をつけてもらった。その結果、12人すべてが、摂取後に「エネルギーの流れがスムーズになった」、「精神が安定するようになった」、「体調がよくなった」、「よく眠れるようになった」、「若い頃に戻ったようだ」等と報告した。

注目すべきことは、タブレットの中身や、その機能について一切知らされていなかったにもかかわらず（ある被験者はやせる薬ではないかと期待していた）、すべての被験者が、開始後3～7日でその効果を報告しはじめたことである。また、終了時には、全員が「このまま摂り続けたい」、「友人や、家族にも勧めたい」と言っている。

この調査は、心理学に基づいた科学的な手法で行われており、被験者がこちらの期待に応えようとする気持ちの影響を差し引くため、言葉による回答に加えて、多くの写真の中からそのときの自分の心や身体の状態に合ったイメージのものを選んで答えてもらうという手法がとられた（図7）。

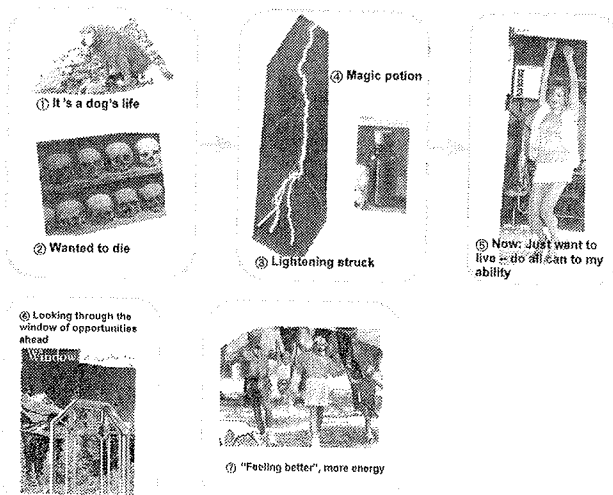


図7 システインペプチド消費者調査結果

<50歳代の肥満の女性>

試験開始前は、体調も精神状態も悪く、自分の生活は「ただ生きているだけの犬のような生活 (①)」で「できれば死んでしまいたい (②)」と表現した。ところが、システインタブレット摂取開始後数日で、「雷に打たれたように (③)」、「魔法の薬を飲んだように (④)」体調がよくなり、最後には「まるで20代に戻ったようで、生きて能力を発揮したい (⑤)」と報告した。

<70歳代の女性>

「自分はもう死ぬのを待つだけ」と表現していたが、終了時の状態を「未来への明るい希望があのかの窓の向こうに見えるよう (⑥)」と表現した。

<不眠や疲れを訴えていた女性>

「健康になって、元気いっぱいの子孫と外で遊ぶ意欲がわいてきた (⑦)」と答えている。

2. で述べたようにわれわれは日々の生活の中で多くの毒物にさらされ、特に高齢者では薬物の摂取も多く、体内のグルタチオン量が不足しており、肝機能が低下し、そして体内の酸化還元バランスが崩れていることが考えられる。システインペプチドの摂取がこれらのインバランスを解消し、体全体の状態をよりよく改善したものと考えられる。また、グルタチオンによるSH基の補給により体内の代謝に関与する酵素が活性化したり、ニコチンやアセトアルデヒドなど睡眠に悪影響を与える化学物質を排除したことによる睡眠の質の向上なども、体調改善の要因となっていると考えられ、そのメカニズムの解明が期待される。

8. DMVのシステインペプチドとその用途

システインペプチドは、牛乳由来のホエータンパクを加水分解し、システイン含量の高い画分を取り出すことで、システイン含量を約6.5%まで高めた乳ペプチドであり（表1）、食品原料として使

表1 システインペプチド分析例

水分	4～6%
脂質	0.5～2.5%
乳糖	<1%
タンパク	78～85%
システイン/タンパクあたり	6.5～7.5%
灰分	9～13%
ナトリウム	3～5%
pH	6.4～7.06
分子量	80% <10,000

用することができる。水溶性であり、飲料にも使用することができる。また、風味が穏やかで最終製品の味や香りを損なうことがない。

システインペプチドは、システイン含量が高く、体が自然にグルタチオンを産生するのに使用され、肝臓の健康な働きを保つためのユニークな食品原料である。グルタチオンを補充し、複数の化学物質を解毒するために、システイン200mg/日（システインペプチドとして3g）の摂取が推奨されるが、食品への添加量としてはシステインとして50mg/日（システインペプチドとして750mg）程度を提案したい。システインペプチド3gは、牛乳750mlに含まれる量とほぼ等しいシステインを含み、肝臓の健康を守るために自然で、安全な栄養成分であると言える。また、添加量が少なくてもよいので、さまざまな食品に容易に配合することができる。

図8に示したように、さまざまなアプリケーションの可能性があり、これまでに述べた、システイン、グルタチオンの体内での働き、消費者調査の結果を踏まえ、コンセプトに合わせた食品の開発が可能である。

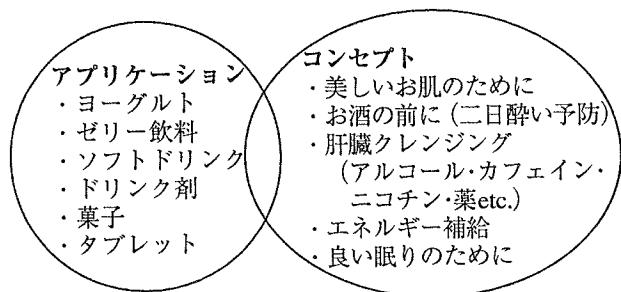


図8 システインペプチドを使用したコンセプト

参考文献

- 1) U. Klotz and E. Ammon. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 54 (1):7-12, 1998.
- 2) F. V. Schiodt, F. A. Rochling, D. L. Casey, and W. M. Lee. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N.Engl.J.Med.* 337 (16):1112-1117, 1997.
- 3) A. L. Jones, P. C. Hayes, A. T. Proudfoot, J. A. Vale, L. F. Prescott, and E. P. Krenzelok. Should methionine be added to every paracetamol tablet? *BMJ* 315 (7103):301-304, 1997.

- 4) E. K. Kuffner and R. C. Dart. Acetaminophen use in patients who drink alcohol: current study evidence. *Am.J.Manag.Care* 7 (19 Suppl):S592-S596, 2001.
- 5) P. Zhao, T. F. Kalhorn, and J. T. Slattery. Selective mitochondrial glutathione depletion by ethanol enhances acetaminophen toxicity in rat liver. *Hepatology* 36 (2):326-335, 2002.
- 6) J. L. Holtzman. The effect of alcohol on acetaminophen hepatotoxicity. *Arch.Intern.Med.* 162 (10):1193, 2002.
- 7) M. R. Holdiness. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin.Pharmacokinet.* 20 (2):123-134, 1991.
- 8) C. J. McClain, S. Price, S. Barve, R. Devalarja, and S. Shedlofsky. Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr.Gastroenterol.Rep.* 1 (1):42-49, 1999.
- 9) S. C. Lu. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J.* 13 (10):1169-1183, 1999.
- 10) C. K. Sen. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Curr Top.Cell Regul.* 36:1-30, 2000.
- 11) W. Droge and E. Holm. Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. *FASEB J.* 11 (13):1077-1089, 1997.
- 12) P. Micke, K. M. Beeh, J. F. Schlaak, and R. Buhl. Oral supplementation with whey proteins increases plasma glutathione levels of HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Investigation* 31 (2):171-178, 2001.



Dr. Steffi Dudek

* Study of Biochemistry and PhD at the Martin-Luther-University Halle/Saale, Germany, Department of Medicine, diploma: "glucagon metabolism in intact human erythrocytes" (diabetes group)

* PhD: "organic solvent modification of thermitase" (peptide chemistry group)

* 1989 - 2001 scientist in the Plant Protein Chemistry Group of the former Central Institute of Nutrition Bergholz-Rehbrücke, later located at the University Potsdam (Germany), since 1977 Institute for Applied Protein Chemistry, Kleinmachnow. Targets: seed storage proteins, enzymatic and chemical protein modification, functional properties, protein structure.

- * Postdoc 1992 at INRA Nantes, France (Dept. Biochemistry and Biotechnology of Proteins).
- * Since October 2001 product developer in the R&D department at DMV International Veghel, The Netherlands



Fiona Taylor

* Market Development Manager
Immune Health Platform at DMV International
* Responsible for global market development of bioactive proteins and peptides for immune health.

FC 新知識シリーズ・わかりやすい食品技術解説書

食品に残留する 動物用医薬品の新知識

星薬科大学 中澤裕之・埼玉県衛生研究所 堀江正一編著

■A5判, 138ページ 2,300円(税込) ISBN4-916143-05-1

食肉製品などへの残留がたびたび問題になっている動物用の抗菌性物質、抗生物質、ホルモン剤などについて、その使用目的、残留の実態、分析手法などをわかりやすくまとめています。

1. 動物用医薬品とは
2. 動物用医薬品の法規制
3. 残留実態
4. 食品中に残留する動物用医薬品規制についての国際的動向
5. 残留分析法

付録 動物用医薬品のリスト、化学構造、関連機器・試薬

オリゴ糖の新知識

農林水産省食品総合研究所 小林昭一監修
食品新素材協議会 早川幸男編著

■定価 3,780円(税込)

食品化学新聞社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町3-2-8 昭文館ビル
TEL.03-3238-9711(販売) FAX.03-3238-7898