

食品由来生理活性ペプチドの研究のなかから

エイズウイルスプロテアーゼ阻害物質

我々はこれまで食品系の生物資源を材料に
 血圧降下ペプチド、血栓抑制ペプチドなどを
 多種見出してきた。血圧降下ペプチドは、現
 在、商品化されている。このような研究の過
 程で、HIV-1 (ヒト免疫不全ウイルス1型) プ
 ロテアーゼの活性を強く阻害するペプチドを
 発見し、さらに、リグニン関連物質にも同様
 の効果のあることを突き止めた。HIV-1プロ
 テアーゼはウイルスの増殖に必須な酵素で、
 HIV-1の前駆体蛋白質を切断し、ウイルス自
 体の酵素と構造蛋白質を生成する(図)。この
 ため、エイズ治療を目的としたHIV-1プロテ
 アーゼ阻害物質がこれまでに種々化学合成さ
 れている。しかし、天然物由来で阻害活性の
 強いものはほとんど知られていない。

まず、我々はカキ(牡蛎、*Crassostrea
 gigas*)の蛋白質の酵素加水分解液からHIV-1
 プロテアーゼを阻害する2種のペプチドを見
 出した。カキから見出したペプチドはHIV-1
 プロテアーゼを選択的かつ拮抗的に阻害し、
 HIV-1プロテアーゼ阻害効果が知られている
 ペプスタチンAより百倍も強い阻害効果を示
 した。また、アミノ酸を置き換えた様々なペ
 プチドを化学合成したが、これより阻害活性
 の強いものは得られなかった。なお、同一の
 アミノ酸配列は細胞周期制御に働く蛋白質サ

イクリンのほか、サイトメガロウイルスなど
 幾つかのウイルス蛋白質にも存在する。

次に、我々はブナシメジなどのキノコから
 熱水抽出した水溶性リグニン様物質がHIV-1
 プロテアーゼを強く阻害することに気付いた。
 キノコなどから抽出される水溶性リグニン様
 物質やフェルラ酸等を脱水素重合させた高分
 子量の合成リグニンが抗HIV-1活性を有す
 ることは以前から知られており、これは、
 HIV-1が細胞へ結合するのをリグニン様物質
 が阻害するためであるとされている。我々は、
 このような高分子量のリグニン様物質の他に、
 フェルラ酸などを脱水素重合させた低分子量
 (Mr 500~1,000)のリグニン様物質がHIV-1
 プロテアーゼを強く阻害することも明らかに
 した。さらに、ブナシメジ由来のリグニン様
 物質や低分子量の合成リグニン様物質がリン
 パ球系のMT-4細胞の系において抗HIV-1
 活性を有することも確認できた。本実験では
 HIV-1が細胞へ結合するのを阻害する効果を
 区別できないため、上記の抗HIV-1活性が実
 際にHIV-1プロテアーゼ阻害によるものかは
 不明であるが、我々の研究で初めてMr 1,000
 以下の低分子量のリグニン様物質に抗HIV-1
 活性が確認された。そこで、このような低分
 子量重合体に着目して研究を進めている。

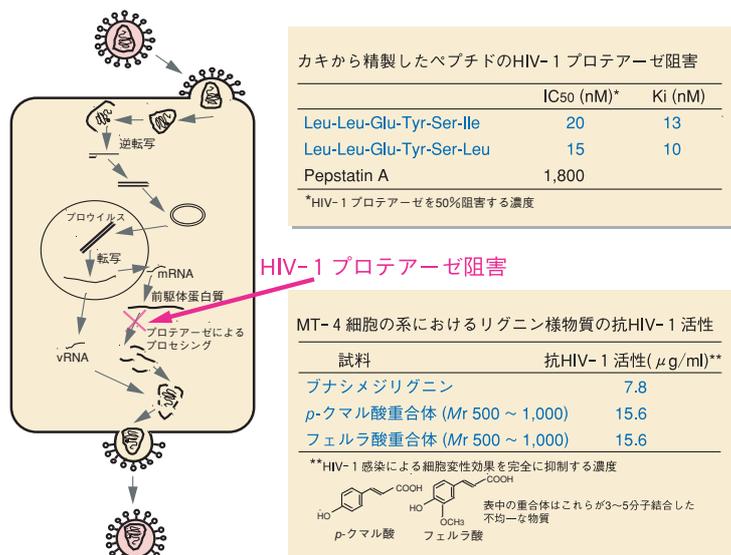


図 エイズウイルスのライフサイクルの概略と阻害物質
 HIV-1プロテアーゼの働きを阻害すると、ウイルス粒子の形成が阻止される。



まるやま すすむ
 丸山 進
 s-maruyama@aist.go.jp
 生物機能工学研究部門

関連情報

- 丸山進：食品由来プロテアーゼ阻害成分の生理活性，バイオサイエンスとインダストリー，59巻，8号，30-33 (2001)。
- 本研究は当研究部門の市村年昭主任研究員、抗HIV-1活性は大阪府立公衆衛生研究所の大竹徹博士との共同研究。