



# 岐阜大学機関リポジトリ

## Gifu University Institutional Repository

Title	カゼインホスホペプチドの免疫調節素材としての評価と利用性の開発(内容の要旨)
Author(s)	北村, 博
Report No.(Doctoral Degree)	博士(農学) 甲第315号
Issue Date	2004-03-15
Type	博士論文
Version	
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/2656">http://hdl.handle.net/20.500.12099/2656</a>

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本圃籍)	北村 博 (神奈川県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	農博甲第315号
学位授与年月日	平成16年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合農学研究科 生物生産科学専攻
研究指導を受けた大学	信州大学
学位論文題目	カゼインホスホペプチドの免疫調節素材としての評価と利用性の開発
審査委員会	主査 信州大学 教授 大谷 元 副査 信州大学 助教授 平松 浩二 副査 岐阜大学 教授 金丸 義敬 副査 静岡大学 教授 森 誠

### 論文の内容の要旨

ミルクは、哺乳類新生仔が最初に口にする食物であり、新生仔の未熟な生理機能を補うためや栄養素の消化吸収を促進するための様々な成分を含んでいる。ミルク中の主要たんぱく質であるカゼインは、消化性に優れていることやアミノ酸バランスがよいことから、古くからアミノ酸の供給源として考えられてきた。ところが、1979年、Brantlらが牛乳カゼインの酵素消化物中にオピオイド活性を見出して以来、カゼインの消化物から様々な生理活性ペプチドが分離され、カゼインは新生仔の生体を調節する上でも重要な機能を担っていると考えられるようになった。

牛乳カゼインの消化により生じるペプチドの中で最もよく研究されているペプチドにホスホセリン集中域を含むカゼインホスホペプチド(CPP)がある。CPPは、カルシウムの吸収促進を目的とした特定保健用食品素材として厚生労働省から既に認可されているところであるが、本学位論文提出者が所属する研究室では1998年に、CPPが細胞培養系で免疫グロブリンの産生を促進することを見出し、マウスやブタへのCPPの経口投与により腸管IgAレベルが高くなることを明らかにした。そこで、CPPが粘膜免疫の増強を目的とした飼料素材や食品素材として利用できるかどうかについて検討を行ったのが、北村論文である。

北村論文は4章構成となっており、第1章では、牛乳カゼインの一般的性質、CPPの性質、新生仔の免疫機能、CPPの免疫調節機能が発見された経過などの紹介と本研究の目的や研究内容の簡単な紹介がなされている。

続いて第2章では、CPP290 mgを含有するタブレット（CPP含有タブレット）とホスホペプチドの代わりにデンプン加水分解物を用いたタブレット（プラセボタブレット）を試作し、それらを健常なヒト7人が毎日1錠ずつ2ヶ月間摂取したときの糞便のIgAレベルを測定し、ヒトにおいてもCPPの経口摂取は腸管IgAレベルを増強する可能性が高いと結論している。すなわち、21歳から50歳の7名の健常人が、食餌制限や生活制限を何ら行うことなく普段どおりの生活を行いながら、最初の15日は毎日、プラセボタブレットを1錠ずつ摂取し、引き続いて次の30日間はCPP添加タブレットを1錠ずつ摂取し、さらに15日間、毎日、プラセボタブレットを1錠ずつ摂取した。その結果、7名中5名においてCPP添加タブレットの摂取開始15日目以降の糞便IgAレベルが高くなり、プラセボタブレットに戻すことによりIgAレベルは低下したことを観察している。

さらに第4章では、腸管のパイエル板をはじめとした免疫担当組織で抗原により感作されたIgA産生前駆細胞はホーミングにより、気管や鼻などの他の粘膜組織に移行し、それらの粘膜組織で腸管において感作された抗原に対するIgAを生産することが知られている。このことから、CPP添加飼料の摂取により腸管IgAレベルが高くなった動物は、腸管以外の粘膜組織のIgAレベルも高くなっているという仮定のもとに、妊娠中のブタをそのブタが出産し、仔豚が離乳するまでの間、CPPを0.06%含む飼料で飼育したときの、乳汁や血液中の免疫グロブリンレベルと仔豚の発育状態をCPP無添加飼料で飼育した場合と比較している。すなわち、分娩1ヶ月前から分娩後21日目までの間、CPP添加飼料で飼育すると初乳中のIgAレベルが無添加飼料で飼育した場合の1.5倍に、また、IgGレベルが1.6倍になることを観察している。さらに、妊娠中にCPP添加飼料で飼育したブタから生まれた仔ブタは発育がよく、出荷するための目安となっている体重110 kgに達するまでに要する平均日数がCPP添加飼料では186日であったのに対して、無添加飼料では198日であり、CPP添加飼料での飼育により出荷までの日数が12日間短縮されたことを述べている。

最後に第4章において、第2章と第3章で得た結果の背景や意義について総括している。また、第4章の最後では、本研究の結果に基づき免疫力を上げる目的でCPPを添加した仔ブタ用の飼料（“おなか元気くん”という商品名で明治製菓株式会社が製造・販売）が開発されたことを紹介している。

## 審査結果の要旨

マウスの飼料にカゼインホスホペプチド（CPP）を添加して与えると、腸管IgAレベルが高くなることが報告されていることに基づき、北村論文は、CPPが粘膜免疫の増強を目的とした飼料素材や食品素材となりうるかどうかについて検討を行ったものである。北村論文に述べられている成果の中で、審査委員会は特に以下の4点を評価した。

- ① CPP 約 290 mg を含有するタブレットを試作し、健常なヒト 7 人に 1 ヶ月間摂取させたところ、5 名において糞便の IgA レベルが高くなることを示したこと。
- ② 腸管で感作された IgA 産生前駆細胞はホーミングという現象により、気管や鼻などの他の粘膜組織に移行し、それら粘膜組織の IgA レベルを増加させることが知られているが、妊娠中のブタを CPP が 0.06% 含まれる飼料で飼育すると、初乳中の IgA や IgG レベルが 1.5 倍以上高くなることを明らかにしたこと。
- ③ 妊娠中に CPP 添加飼料で飼育したブタから生まれた仔は発育がよく、出荷までに要する平均日数が 12 日間短縮されることを示したこと (CPP 添加飼料での日数は 186 日で、無添加飼料では 198 日)。
- ④ ②と③の結果が、免疫力を上げる目的で CPP を添加した仔ブタ用の飼料 (“おなか元気くん” という商標で明治製菓株式会社が製造・販売) の開発につながったこと。

以上のことは、学位論文の課題とした研究が実行できたことを裏付けるものである。このことと、以下に示すとおり基礎となる論文が整っていることに基づき、審査委員会は北村論文を岐阜大学大学院連合農学研究科博士学位論文として十分価値のあるものと認めた。

#### 【学位論文の基礎となる論文】

- Kitamura, H., Oshida, T., Otani, H., Wakaduki, S. and Kusuhara, S. Milk immunoglobulin levels in sows given a diet containing a commercially available casein phosphopeptide preparation (CPP-I) during pregnancy  
*Milchwissenschaft*, 57(9/10): 486-489 (2002)
- Kitamura, H. and Otani, H. Fecal IgA levels in healthy persons who ingested cakes with or without bovine casein phosphopeptides  
*Milchwissenschaft*, 57(11/12): 611-614 (2002)

#### 【既発表論文】

- Otani, H., Kitamura, H., Park, M. K., Kihara, Y., Oshida, T., Kusuhara, S. and Sawada, K. Enhancement of intestinal IgA levels in piglets by oral administration of a commercially available casein phosphopeptide preparation  
*Milchwissenschaft*, 55(8): 429-432 (2000)