

## 牛乳中に含まれる新生理活性物質の探索と同定

東京大学農学部農芸化学科 上野川 修 一  
畜産物利用学研究室 教授  
東 京 大 学 名 誉 教 授 山 内 邦 男

### 〔目 的〕

動物は、摂取した食品成分を腸管細胞から摂取する。小腸管腔の表面は、上皮細胞に覆われており、食品成分が直接上皮細胞と相互作用する。上皮細胞のうち、幹細胞は盛んに分裂している。この幹細胞は未知のシグナルが引き金となって、絨毛上を移動すると共に、消化、呼吸を担う吸収上皮細胞やホルモンを分泌する腸管内分泌細胞あるいは杯細胞、パネト細胞などに分化する。絨毛先端では、成熟細胞が剝離しており、幹細胞の増殖とのバランスが保たれている。本研究では、このような小腸上皮細胞における高度な増殖と分化の制御に関わる食品成分の検索を目的としている。ここでは、牛乳中に豊富に含まれるビタミンA関連化合物（レチノイド）に注目し、これの細胞機能に対する乳蛋白質の影響も調べた。レチノイドのうち、特にレチノイン酸は強力な分化誘導物質として知られている。

### 〔材料および方法〕

小腸上皮細胞として、ラット新生児由来のIEC-6を培養した。レチノイドとして、レチノールおよびレチノイン酸を用意した。またウシ $\beta$ -ラクトグロブリン ( $\beta$ -LG)、換言カルボキシル化 $\beta$ -ラクトグロブリン (RCM- $\beta$ -LG)、ウシラクトフェリン (bLF)、ウシ血清アルブミン (BSA) を用意した。細胞の蛋白質量、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性を測定し、またALP活性染色、DNA合成を行っている細胞の染色を行った。

### 〔結 果〕

レチノールは $10^{-5}$ MでALPの活性上昇を誘導した (図1)。一方、同じ濃度のレチノイン酸はレチノールの30倍の活性を誘導し、 $10^{-6}$ Mでも活性が認められた (図2)。

レチノイン酸処理した細胞を染色した結果、レチノイン酸は、細胞増殖を抑制し、増殖停止した細胞にALP活性を発現させることが判明した。

$10^{-5}$ Mの $\beta$ -LG、RCM- $\beta$ -LG、bLF、BSAをレチノールに共存させたところ、いずれの蛋白質も活性を増強したが、bLFの効果が最も高かった(図3)。またレチノール濃度を $10^{-5}$ Mとし、共存させる蛋白質の濃度を変えたところ、蛋白質の増強効果は、蛋白質の濃度に依存していた(図4)。

#### [考 察]

レチノールおよびレチノイン酸は、小腸上皮細胞の分化マーカーであるALPの活性発現を誘導したことから、いずれのレチノイドもIEC-6の分化を誘導することが明らかになった。また分化の誘導は、増殖の停止を伴うことも示された。

さらにレチノールの効果は、蛋白質を共存させることによって、増大した。ただしレチノール蛋白質であるといわれている $\beta$ -LGのみならず、他の牛乳蛋白質にもレチノールの分化誘導効果を増強する働きのあることが示された。牛乳中のレチノイドは、主にレチノールと $\beta$ -カロテンとして存在している。牛乳蛋白質はレチノールの細胞内への取り込みをより効果的にすることによって、牛乳中のレチノイドの生理学的効果を増強していると考えられる。

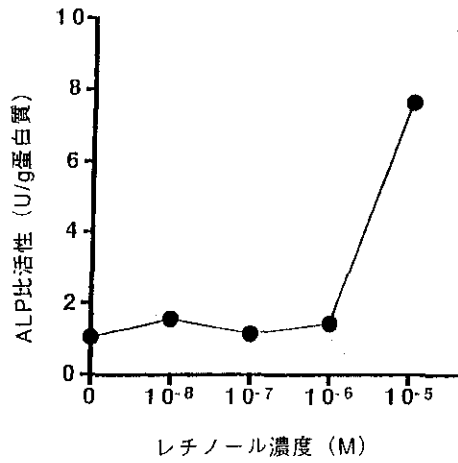


図1 IEC-6のALP発現に及ぼすレチノールの効果

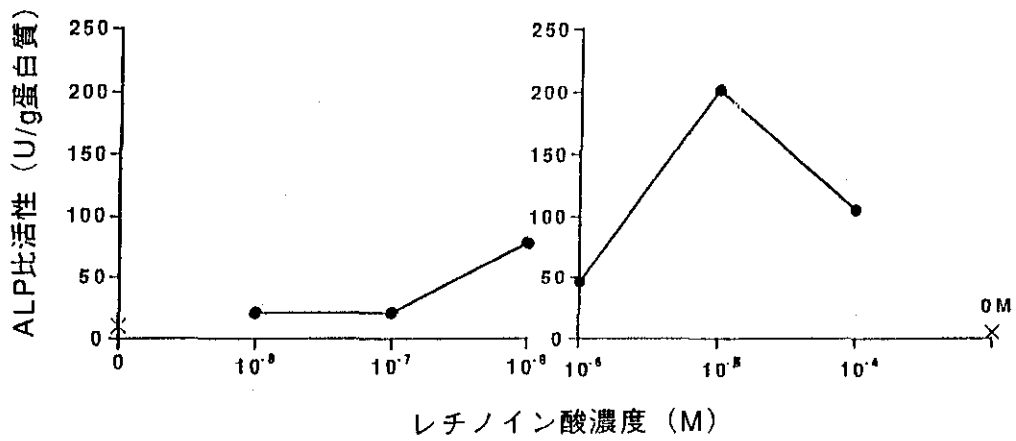


図2 IEC-6のALP発現に及ぼすレチノイン酸の効果.

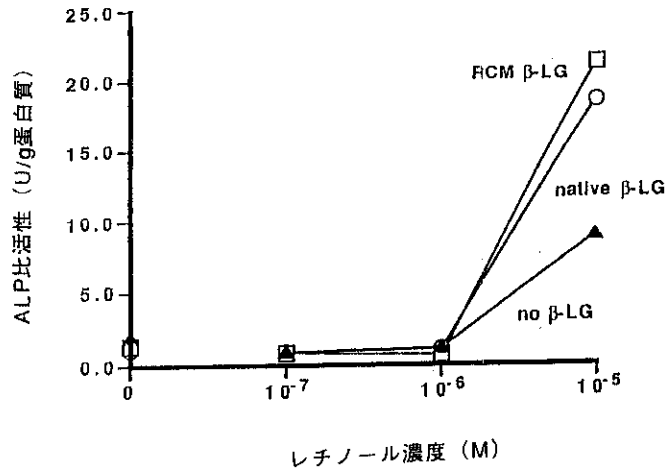


図3 レチノールによるIEC-6のALP発現誘導能に及ぼす乳蛋白質の効果。10<sup>-5</sup>Mの各種蛋白質共存下または非共存下で、細胞をレチノールと共に培養した。

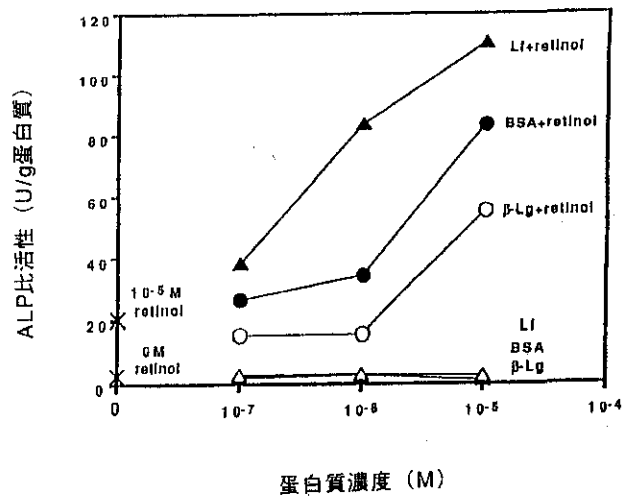


図4 レチノールによるIEC-6のALP発現誘導能に及ぼす乳蛋白質の効果。10<sup>-5</sup>Mのレチノール共存下または非共存下で、細胞を各種蛋白質と共に培養した。