

※タイトル左のこちらの
枠内は、講演番号欄です
(書込厳禁)

ジペプチド FP (Phe-Pro) は転写因子 PPAR α のリガンドとしてコレステロール代謝改善作用を発揮する

(¹ 岐阜大・応生, ² 九大五感セ, ³ 九大院・農)

○坂野 新太 ^{1,2}, 兪 蘭花 ¹, 山本 真子 ¹, 西野 七海 ¹, マヘムティ ミジティ ¹,
竹内 朝陽 ¹, 葉 宇陽 ¹, 松井 利郎 ^{2,3}, 長岡 利 ¹

【目的】これまでに、Phe-Pro (FP) はコレステロール (CHOL) 代謝を改善する作用を有することを、*PepT1* 欠損マウスへの経口投与試験 (600 mg/kg/day) で明らかにしてきた [1]。他方、摂取後の FP の生体内での作用機序については不明のままであった。そこで本研究では、HepG2 細胞を用いて FP の CHOL 代謝改善作用について詳細な検討を行った。

【方法】(1) Wistar 系雄ラット (11 週齢) に FP を単回経口投与 (600 mg/kg) し、門脈血を採血した。次いで、AccQ Tag アミン誘導体化 LC-TOF/MS 法 (内標準: [¹³C₉, ¹⁵N₁]FP) により血中濃度を測定した。(2) 脂肪酸を添加した HepG2 細胞に対する FP の影響について、細胞内 CHOL および脂質代謝関連遺伝子変化をもとに検討した。また、FP の類縁体 (AP、FA) ならびに FP の構成アミノ酸混合物 (F + P) についても同様の検討を行った。(3) AlphaFold2 を用いて、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) に対するジペプチドの分子間相互作用を *in silico* 解析した。

【結果】(1) 単回投与 30 分後、門脈血中には FP が 0.485 nmol/mL-plasma 存在することが判明した。(2) そこで、この血中濃度レベルで HepG2 細胞に対する FP 添加の影響を検討したところ、0.485 nmol/mL 濃度の FP 添加によって細胞内 CHOL 濃度は有意に低下し、CHOL 分解系律速酵素である CYP7A1 や PPAR α mRNA レベルは有意に増加した。FA では同様に細胞内 CHOL は低下したが、その他の群 (F + P や AP) では低下作用は認められなかった。また、PPAR α アンタゴニスト存在下で FP の作用が消失したことから、FP は PPAR α 刺激を介して作用発現していると推察された。(3) AlphaFold2 を用いた *in silico* 解析によって、FP を含む 132 種類のジペプチドに PPAR α との相互作用が認められ、PPAR α のリガンド候補となりうることが示された。以上より、FP は PPAR α のリガンドとして作用し、肝臓において CHOL 代謝を改善する作用を有するペプチド体であることが示された。[1] *Sci. Rep.* 9, 19416 (2019).