

トピックス&オピニオン

コラーゲンペプチド摂取による効果と効果的な摂取方法について

Health Benefits of Collagen Peptides Ingestion and Its Effective Intake Condition

重村 泰毅*§ 清水 彩加* 岩崎 優*

SHIGEMURA Yasutaka SHIMIZU Ayaka IWASAKI Yu

1. コラーゲンペプチド

「コラーゲン」というワードを耳にすると、多くの方が「肌・関節に効く健康食品」と想像すると同時に、「ニセ科学」というイメージもお持ちかもしれない。コラーゲンは不溶性のタンパク質で、動物の真皮・軟骨・骨・筋肉など様々な箇所に存在し、人体ではタンパク質の1/3を占めると言われている。調理科学分野の読者の皆さんには「にこごり」でおなじみのおり、不溶性のコラーゲンは加熱によってゼラチンへと変性して水溶液中に溶け出し、低温でゲル化する。コラーゲン→ゼラチンの変化は、構造的に三つ編み状の三重らせん構造がほどける構図である。冒頭健康食品としてのコラーゲンだが、これは酵素でゼラチンを加水分解したものである。コラーゲンやゼラチンは、アミノ酸がペプチド結合で「数珠繋ぎ」になっており、これを酵素で切断すると短いアミノ酸の結合、いわゆる【ペプチド】となる。そのため、健康食品素材として流通している【コラーゲン】は、コラーゲンペプチド (collagen peptide)、コラーゲン加水分解物 (collagen hydrolysate)、ゼラチン加水分解物 (gelatin hydrolysate) と示すことが正確である。それを理解していると、ゼラチンでもコラーゲンペプチドでも同じ摂取という理論になるが、ゼラチンは溶解性が低く、また多くの水分を含んでゲル化してしまうため、食品としてゼラチンを多量に摂取するのは難しい。その点コラーゲンペプチドは、ゲル化せずに溶解性に優れているので、溶解した状態で多量に摂取する事が可能である。

このコラーゲンペプチドが皮膚や関節に効果があると考えられるようになった発端は、古くは中世の頃にゼラチン摂取が関節の痛みを緩和する、といった内容を聖ヒルデガルトが書物に記したことにある¹⁾。時は進み、動物試験からゼラチン摂取後に肌や関節の状態に改善がみられる報告が次第に増え、中にはヒトの毛髪の直径やツメの割れやすさを改善するなどといった報告もあった。そしてコラーゲンペプチドが開発・流通されて、動物試験やヒト試験が1990年代に行われるが、おそらくこの頃にコラーゲンが「ニセ

科学」として扱われることが多かったように思う。その理由としては、「摂取後にアミノ酸として吸収されるため、他のタンパク質摂取と同じ現象しか生じない」、「プラセボ効果である」などが多くの専門家から指摘されていた。加えて、肌の状態や関節の痛みは気温や外的要因に左右されやすく、客観的な評価が難しいためアンケートなどの主観的評価による結果報告が多かったことも怪しさの一因であろう。ところが、2006年以降からヒト試験を中心としてコラーゲンペプチドに関する研究が盛んになり、現在では中国、ドイツ、ブラジルの研究者から一定のレベルの国際学会誌で研究成果が報告されるようになった。図1は、コラーゲンペプチド (collagen peptide)、コラーゲン加水分解物 (collagen hydrolysate)、ゼラチン加水分解物 (gelatin hydrolysate) が表題に含まれる英語原著論文の検索数である。オンライン化の波による論文・雑誌数が近年増えているが、ここ5年で出版された論文数は2010年までの5年ごとに比べて2-3倍増加しており(図1)、コラーゲンペプチドに関する研究報告は増えていると考えられる。これには、興味深い研究が2005年に発表されたことが大きな起点となっている。

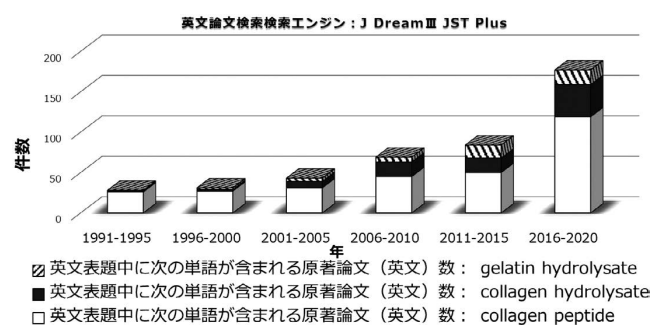


図1. 英文原著論文数検索結果

2. メカニズム ペプチド吸収とその働き

コラーゲンには、他のタンパク質には含まれないアミノ酸であるヒドロキシプロリン (Hyp) が存在する。またグリシン (Gly)、プロリン (Pro) も豊富に含まれる。岩井と佐藤らのグループはコラーゲンペプチド摂取後のヒトか

* 東京家政大学 (Tokyo Kasei University)

§ 責任著者連絡先 E-mail: shigemura@tokyo-kasei.ac.jp

ら採血を行い、血漿中のアミノ酸とペプチドの分析をおこなった。その結果、摂取から30-60分後の血中でHypを含むペプチドが増加している事を発見した。なかでも、Pro-Hypという低分子ペプチドがmM単位という高濃度で血中に存在し、それが数時間後まで残留することが明らかとなった。これは、特定保健用食品などの血圧上昇抑制が証明されているペプチドなどに比べると、1,000倍以上の濃度で血液中に吸収されていることになる。2005年に発表された研究から²⁾、コラーゲンペプチド摂取は、「他タンパク質と同じアミノ酸が吸収される」という説に反した現象が証明された。これ以降、Pro-Hypが皮膚線維芽細胞増殖を促進³⁾、軟骨細胞の分化⁴⁾と滑膜細胞への影響⁵⁾に関する研究成果が発表され、コラーゲンペプチド摂取後に血中移行したペプチドの細胞への作用が、ヒトに対する有益な効果のメカニズムではないかと推察されるに至った。このような一連研究の流れが、2011年以降にヒトを対象とした試験が世界的に活発になっていったと考えている。最近では、美容に関する効果にとどまらずサルコペニアや創傷治癒への活用期待されている⁶⁻⁷⁾。

現在までの成果としては、細胞レベルでのペプチドの作用は完全に解明されていないものの、Hypを含むペプチドへの有効成分としての役割が期待されている。現在までに、コラーゲンペプチド摂取後にヒト血中で増加するHypペプチドは、いずれも2-3残基のアミノ酸で約15種類ほどが同定されている(図2)。




ジペプチド	トリペプチド	環状ジペプチド
		
Ala-Hyp	Ala-Hyp-Gly	Cyclo(Ala-Hyp)
Glu-Hyp	Glu-Hyp-Gly	Cyclo(Glu-Hyp)
Ile-Hyp	Leu-Hyp-Gly	Cyclo(Leu-Hyp)
Leu-Hyp	Phe-Hyp-Gly	Cyclo(Phe-Hyp)
Phe-Hyp	Pro-Hyp-Gly	Cyclo(Pro-Hyp)
Pro-Hyp	Ser-Hyp-Gly	Cyclo(Ser-Hyp)
Ser-Hyp	Gly-Pro-Hyp	
Hyp-Gly		

図2. 血中で検出された食事由来Hypペプチド
Taga et al. J. Agric. Food Chem. 2019⁸⁾

最近我々は、環状型のHypペプチドもコラーゲンペプチド摂取後の血中から検出した⁹⁾。一般的なペプチドを想像すると、複数のアミノ酸がそれぞれのアミノ基(-NH₂)とカルボキシル基(-COOH)でペプチド結合(-CONH-)を形成していることをイメージするだろう。この際、それぞれのアミノ酸のペプチド結合を形成しない(-NH₂)と(-COOH)が結合し、環を巻くような構造になることで環状ペプチドが形成される。コラーゲンペプチド摂取後にヒ

ト血液中で増加する環状ペプチドもやはりPro-Hypが多い。環状ペプチドは摂取コラーゲンペプチドには含まれないため、摂取後に消化器官または小腸上皮細胞の酵素で2-3残基のペプチドにまで切断され、この際に一部が環化して小腸上皮か血中に移行することが予想される。突然であるが、目線を消費者レベルに戻すと、コラーゲンペプチド摂取後の肌や関節への状態改善が人によって異なる、いわゆる「個人差」が報告されている。以前指摘されていた「プラセボ効果」であるが、現在のヒトを対象とした全ての研究はプラセボ比較試験で実施されており、この説は当てはまらない。それでは、この効果の差は何か？我々がこれまでに実施したヒト試験の結果の多くで、Hypペプチド吸収に個人差が見られており、これが効果の個人差要因ではないかと予測している。

3. 効果的な吸収方法

コラーゲンペプチド摂取後のヒト血中で、Pro-HypとHyp-Glyが主要なペプチドとして検出されているが、どちらの方が高濃度で存在するかは被験者によって異なる¹⁰⁾。これはコラーゲンのアミノ酸配列にPro-Hyp-Glyの繰り返し配列が多く、ペプチダーゼがどの配列を多く切断するかによって吸収されるペプチド濃度にも差が生じると予想される。このように個人によって異なるエンドペプチダーゼやエクソペプチダーゼの活性、または小腸上皮ペプチドトランスポーターの発現量等が個人で異なるためではないだろうか。ここから着想できる点としては、Hypペプチドの吸収を効率的に行える食品または摂取方法を開発することができれば、個人差の縮小や効果の増強が期待できる。

我々の研究から、コラーゲンペプチド摂取量を増加すると、摂取後の血中ペプチドも濃度依存的に増加する事が明らかとなっている¹¹⁾。コラーゲンペプチドの水への溶解性向上や高濃度コラーゲンペプチド含有食品を開発することで、血中吸収を向上する事は可能であろう。浅井と佐藤らの研究グループは、加熱調理した魚肉の摂取後にHypペプチドがヒト血中へ吸収されることを報告している¹²⁾。加えて我々はゼラチン摂取後にもヒト血中でHypペプチドが吸収されたことを最近明らかにした。これらの事は、コラーゲンペプチドの状態に限らず、調理方法によっても摂取後の血中Hypペプチド濃度を制御できる可能性がある事を示している。最近我々は、コラーゲンペプチドをヨーグルトと水それぞれに添加して摂取した後の血中Hypペプチド濃度について調べた。その結果、水に比べてヨーグルトに添加・摂取した方が有意に血中のペプチド濃度が増加する事が明らかとなった¹³⁾。このことから、乳由来成分が小腸上皮でのペプチド輸送を向上させた可能性を推察している。

今回コラーゲンペプチドを題材に紹介させて頂いたが、今後調理科学分野の先生方にも是非とも食材やその成分が混在した中での特定の成分について、その詳細な消化吸収

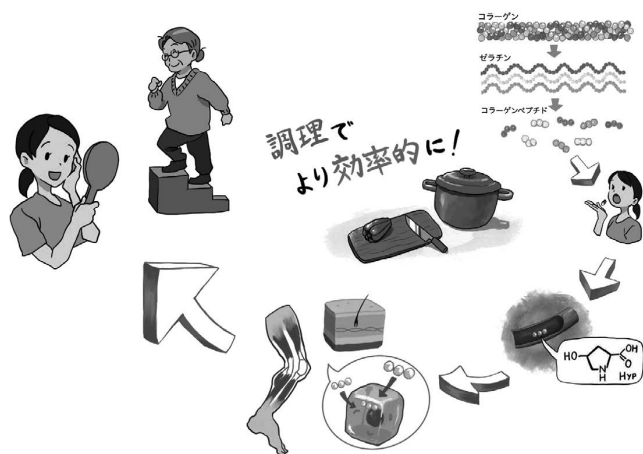


図3. 調理科学から期待されるコラーゲンペプチド摂取後の効率的な効果
(イラスト作成 清水彩加)

メカニズムの解明を助けて頂きたい。つまり、特殊な調理工程を経ることで、通常よりも効率的な成分、コラーゲンペプチド吸収を促すか？についての研究に着目して頂きたい。それは結果として健康維持増進につながるであろう。またそこで開発・発明された調理技法には、独自の付加価値を与える事が可能ではないだろうか（図3）。今後それが実現すれば、新たな研究分野や経済活性の展開になるのではないかと期待している。

一連の研究についてご指導頂きました京都大学佐藤健司教授に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Moskowitz, R. W. (2000), Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease, *Semin. Arthritis Rheum.*, **30**, 87-99
- 2) Iwai, K., Hasegawa, T., Taguchi, Y., Morimatsu, F., Sato, K., Nakamura, Y., Higashi, A., Kido, Y., Nakabo, Y. and Ohtsuki, K. (2005), Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates, *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 6531-6536
- 3) Shigemura, Y., Iwai, K., Morimatsu, F., Iwamoto, T., Mori, T., Oda, C., Taira, T., Park, E. Y., Nakamura, Y. and Sato, K. (2009), Effect of Prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin, *J. Agric. Food Chem.*, **57**, 444-

449

- 4) Nakatani, S., Mano, H., Sampei, C., Shimizu, J. and Wada, M. (2009), Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo, *Osteoarthritis and Cartilage*, **17**, 1620-1627
- 5) Ohara, H., Iida, H., Ito, K., Takeuchi, Y. and Nomura, Y. (2010), Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 2096-2099
- 6) Phillips, S. M., Tipton, K. D., van Loon, L. J., Verdijk, L. B., Paddon-Jones, D. and Close, G. L. (2016), Exceptional body composition changes attributed to collagen peptide supplementation and resistance training in older sarcopenic men, *Br. J. Nutr.*, **116**, 569-570
- 7) Jimi, S., Sato, K. and Kimura, M. (2017), G-CSF administration accelerates cutaneous wound healing accompanied with increased Pro-Hyp production in db/db mice, *Clin. Res. Dermatol.*, **4**, 1-9
- 8) Taga, Y., Iwasaki, Y., Shigemura, Y. and Mizuno, K. (2019), Improved in vivo tracking of orally administered collagen hydrolysate using stable isotope labeling and LC-MS techniques, *J. Agric. Food Chem.*, **67**, 4671-4678
- 9) Shigemura, Y., Iwasaki, Y., Tateno, M., Suzuki, A., Kurokawa, M., Sato, Y. and Sato, K. (2018), A pilot study for the detection of cyclic prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate, *Nutrients*, **10**, 1356. <https://doi.org/10.3390/nu10101356>
- 10) Shigemura, Y., Akaba, S., Kawashima, E., Park, E. Y., Nakamura, Y. and Sato, K. (2011), Identification of a novel food-derived collagen peptide, hydroxyprolyl-glycine, in human peripheral blood by pre-column derivatisation with phenyl isothiocyanate, *Food Chem.*, **129**, 1019-1024
- 11) Shigemura, Y., Kubomura, D., Sato, Y. and Sato, K. (2014), Dose-dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion, *Food Chem.*, **159**, 328-332
- 12) Asai, T., Takahashi, A., Ito, K., Uetake, T., Matsumura, Y., Ikeda, K., Inagaki, N., Nakata, M., Imanishi, Y. and Sato, K. (2019), Amount of collagen in the meat contained in Japanese daily dishes and the collagen peptide content in human blood after ingestion of cooked fish meat, *J. Agric. Food Chem.*, **67**, 2831-2838
- 13) Iwasaki, Y., Taga, Y., Suzuki, A., Kurokawa, M., Sato, Y. and Shigemura, Y. (2020), Effect of co-ingestion of collagen peptides with yogurt on blood absorption of short chain hydroxyproline peptides, *Appl. Sci.*, **10**, 4066