

コラーゲンペプチドの食品機能性

君羅好史・真野 博

(城西大学薬学部医療栄養学科 食品機能学)

Food function of collagen peptide

Yoshifumi Kimira, Hiroshi Mano

*Department of Clinical Dietetics and Human Nutrition, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Josai University, 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0435*

〒350-0435 埼玉県坂戸市けやき台1-1

Collagen accounts for about 30 percent of whole body protein, and it is distributed throughout the body. In terms of food, denatured collagen is called gelatin, and gelatin hydrolysate with the protease is used as a functional food material. This hydrolysate is called "collagen peptide". On the other hand, recent Japanese women uptake about 2g of collagen from meals every day, and some people uptake about 5-10g collagen peptide from a dietary supplement every day.

Collagen peptide, a heterogeneous mixture of oligopeptides and polypeptides similar to gelatin, has been used therapeutically as a dietary supplement to improve conditions of joints and articular cartilage. Some experiments have suggested that oral ingestion of collagen peptide might have beneficial effects on joint conditions such as osteoarthritis. Moreover, oral intake of collagen peptide induced the elevation of serum levels of collagen dipeptide, such as prolylhydroxyproline (Pro-Hyp). As peptide bond of Pro-Hyp is hard to digested by the specific protease in the body. In recent years, such as the improving effect of articular cartilage, bone and skin function of collagen peptide and the dipeptide of the specific sequence of collagen peptide detected from the blood after collagen peptide intake have been well reported. Additionally, the food safety of collagen peptide also should be discussed. The food function and bioactive mechanisms of collagen peptide is becoming clear.

1. はじめに

コラーゲンは体たんぱく質の約30%を占め、全身に分布している。コラーゲンの変性たんぱく質がゼラチンであり、これを酵素などで加水分解したゼラチン加水分解物が「コラーゲンペプチド」とよばれ、機能性食品素材として用いられている。コラーゲンペプチドは、ゼラチンの原材料（動物の種や組織・部位）や低分子化処理する酵素処理方法が異なるため、様々なアミノ酸配列や長さの異なるペプチド分子を含んだ混合物となる。

近年、コラーゲンペプチド由来の特定配列のジペプチドが血液中へ移行することやコラーゲンペプチドの関節軟骨・骨・皮膚機能の改善作用などが解明され、コラーゲンペプチドの食品機能性が明らかになりつつある。

2. コラーゲン分子内のオリゴペプチド ～ Pro-Hyp ～

コラーゲンは、細胞外基質として盛んに研究がなされている。骨や皮膚に多く存在するI型コラーゲンは、2本のコラーゲン $\alpha 1(I)$ 鎖と1本のコラーゲン $\alpha 2(I)$ 鎖で三重鎖らせんを形成している¹⁾。このような構造を形成するためにコラーゲンは、特殊なアミノ酸配列のGly-Xaa-Yaaという繰り返し構造を持つ。Glyは最も単純なアミノ酸であるグリシンで、Xaa、Yaaは任意のアミノ酸である。しかし、Xaa、Yaaの約30%はプロリン(Pro)や水酸化プロリン(Hyp)がしめている。翻訳後修飾でHypが生成するため予測値であるが、ヒトコラーゲン1A1遺伝子(1,464アミノ酸)中、Gly-Xaa-Yaaは360か所、

Pro-Hyp は49か所存在している^{1,2)}。

一方、食品としてのゼラチンは、動物の骨、皮、魚鱗などに含まれるコラーゲン分子を熱や pH 調整で処理し、可溶性・抽出したものである。ゼラチンをプロテアーゼで加水分解し、低分子化したものがコラーゲンペプチドである。酵素反応の制御により、現在では、Pro-Hyp などのジペプチドや Pro-Hyp-Gly などのトリペプチドを多く含むコラーゲンペプチドも開発されている。

3. 食事由来のコラーゲンペプチドの消化管での分解と吸収

一般的なたんぱく質と異なり、Pro 含有量が高いコラーゲン（ゼラチン）は、胨プロテアーゼに高い抵抗性がある。しかし、アミノ酸が数個繋がったオリゴペプチドも、刷子縁膜のペプチドトランスポーター（ペプチド輸送システム）を介して小腸細胞に取込まれる³⁾。

ペプチドトランスポーターは、ジペプチド、トリペプチドを輸送するシステムで、Pro-Hyp もペプチドトランスポーターで取込まれる⁴⁾。しかし、ペプチドトランスポーターで小腸細胞内に吸収されたジペプチド、トリペプチドは、小腸細胞内のペプチダーゼでさらに分解される。Pro を含むジペプチド、つまり Xaa-Pro あるいは Xaa-Hyp はプロリルジペプチダーゼにより切断される。しかし、プロリルジペプチダーゼでも、Pro-Pro や Pro-Hyp を切断することはできない⁵⁾。

食事由来のコラーゲンは、プロテアーゼで分解され、遊離アミノ酸レベルにまで消化されるものもあるが、ジペプチドとして吸収されるものもある。特にコラーゲン分子内に多く存在する Pro-Hyp は、ジペプチドとして小腸細胞内に取込まれても、遊離アミノ酸レベルまで分解されない可能性が高いことが指摘されていた⁶⁾。

4. コラーゲンペプチドの血中動態

2007年ころから、コラーゲンペプチドの消化吸収や血中動態に関する報告がなされ始めた。Ohara らは、コラーゲンペプチドを経口摂取したヒト血中の Hyp 含有ペプチドの分析を行った。その結果、魚の鱗、魚の皮膚、豚の皮膚由来のコラーゲンペプチドで遊離 Hyp の血中濃度は投与後数時間でピークを迎えたが、同様に Hyp を含むペプチドも血中で一過性に上昇した。特に、いずれの原材料でも Pro-Hyp が顕著に見いだされた⁷⁾。

2010年になると、Ichikawa らはコラーゲンペプチドを経口摂取したヒト血中のジペプチド、トリペプチドの血中動態を報告した。AUC (0-7 hr) で Pro-Hyp: 201, Ala-Hyp-Gly: 35, Ser-Hyp-Gly: 36, Ala-Hyp: 35, Phe-Hyp: 29, Leu-Hyp: 21であった⁸⁾。

ところで、通常のコラーゲン（未加水分解）とコラーゲンペプチドを経口摂取した場合、血中のコラーゲンオリゴペプチド濃度に差があるのか興味を持たれる。井上らは、ボランティアを用いた実験を行った結果、AUC

(0-4hr) で Pro-Hyp は、コラーゲンペプチドを摂取した方がゼラチンを摂取した方よりも高いという結果を得た⁹⁾。このことは、機能性素材として通常のコラーゲンよりもコラーゲンペプチドの方が、効果が高いことを示す結果であった。

5. コラーゲンペプチドの食品機能性

コラーゲンペプチドの経口摂取により、血中に Pro-Hyp などのコラーゲンペプチド由来のジペプチドが送られて来るといことは、疑う余地がない。では、これらのコラーゲンペプチドの役割は何であろうか。

血中濃度の上昇した Pro-Hyp が組織や細胞に取込まれて何らかの作用を示すのか、また、どのようなメカニズムで作用を発揮するのかを明らかにしなければならない。

我々は、マウス個体や前駆軟骨細胞を用いた研究で、Pro-Hyp が軟骨細胞の分化を調節する遺伝子発現を直接制御することで、関節軟骨の維持に Pro-Hyp が関与することを報告している¹⁰⁾ (図1)。さらに、骨組織や骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞へ Pro-Hyp が直接的に作用することを見いだしている (投稿準備中)。また、ヘアレスマウスを用いた研究においても、コラーゲンペプチドが作用することを見いだしている (投稿準備中)。経口摂取されたコラーゲンペプチドは、体内のコラーゲンの材料になるということではなく、コラーゲンペプチド由来のジペプチドが標的細胞に直接シグナル分子として作用していると考えている¹¹⁾。

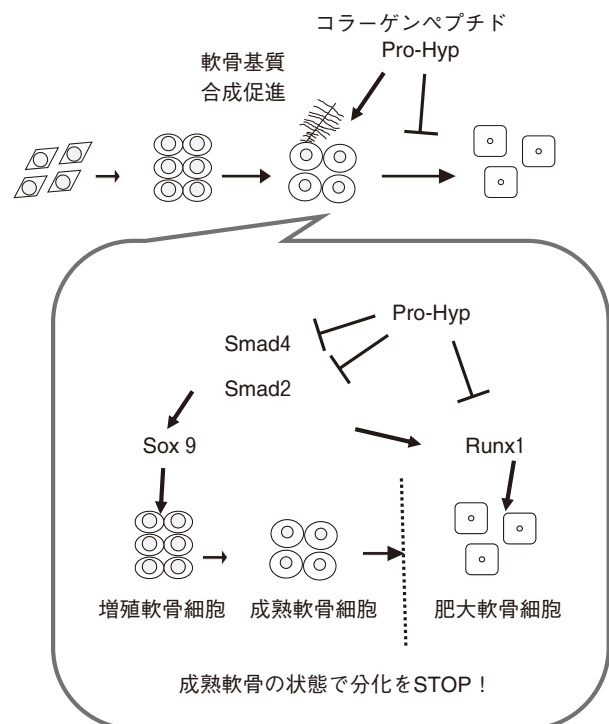


図1 軟骨におけるコラーゲンジペプチド Pro-Hyp の作用

6. 経口摂取の安全性

「日本人の食事摂取基準（2010年版）」では、成人における良質たんぱく質の推定平均必要量は0.65 g/kg 体重 / 日で、これに1.25を乗じた、0.8 g/kg 体重 / 日が推奨量（g / 日）である¹²⁾。腎機能障害者では、0.6～0.8 g/kg 体重 / 日もしくは0.6 g/kg 体重 / 日未満に制限することが有益だとするガイドラインやレビューが存在する。一方、健常者の高たんぱく質摂取が腎機能を低下させるという明確なエビデンスはない。たんぱく質の耐容上限量は設定されていないが、65歳以上の男性に2.0 g/kg 体重 / 日以上なたんぱく質を摂取させると高窒素血症が発症することが報告されているため、成人において年齢に関わらず、たんぱく質の摂取は2.0 g/kg 体重 / 日未満にとどめるのが適当とされている¹³⁾。

一方、Schaafsma は、食事以外からの摂取で推奨されるアミノ酸の上限摂取量を示している。サプリメントとして摂取した場合、コラーゲンに多く含まれる、グリシンは2.0 g / 日、プロリンは4.5 g / 日とされている¹⁴⁾。

現在、コラーゲンペプチドのサプリメントの使用量は、成人で5～10 g / 日である。また、20歳代から50歳代日本人女性における一般的な食事由来のコラーゲン推定摂取量は1.9 g 程度と報告されている¹⁵⁾。これらのことから、おおむね上記の範囲と計算される。

しかし、近年明らかになりつつある生理活性ペプチド（bioactive peptide）としての摂取量については、今後検討する必要がある。

7. まとめ

以上、コラーゲンペプチドの食品機能性を理解する上で重要なことは、次のとおりである。

1. 経口摂取されたコラーゲンペプチドは、腸管で消化・吸収され、遊離アミノ酸のみならず、ジペプチド、オリゴペプチドとして血中に移行する。
2. コラーゲンペプチドは、標的細胞にシグナル分子として直接作用する（コラーゲンの材料になるということではない）（図2）。

しかし、小腸細胞の側底膜からどのようにペプチドが体内（血中）に送り込まれるかも完全に説明されていない。また、標的細胞におけるコラーゲンペプチド由来のジペプチド・オリゴペプチドの作用発現の分子メカニズムはほとんど明らかになっていない。今後、さらに基礎的な研究が必要である。

文 献

- 1) 渡辺明治, 岡崎勲編: 細胞外マトリックス～臨床医学への応用～, メディカルレビュー社 (1994)
- 2) 真野博: コラーゲン完全バイブル, 幻冬舎 (2011)
- 3) 細谷憲政監修, 武藤泰敏編: 消化・吸収～基礎と臨床～, 第一出版 (2002)

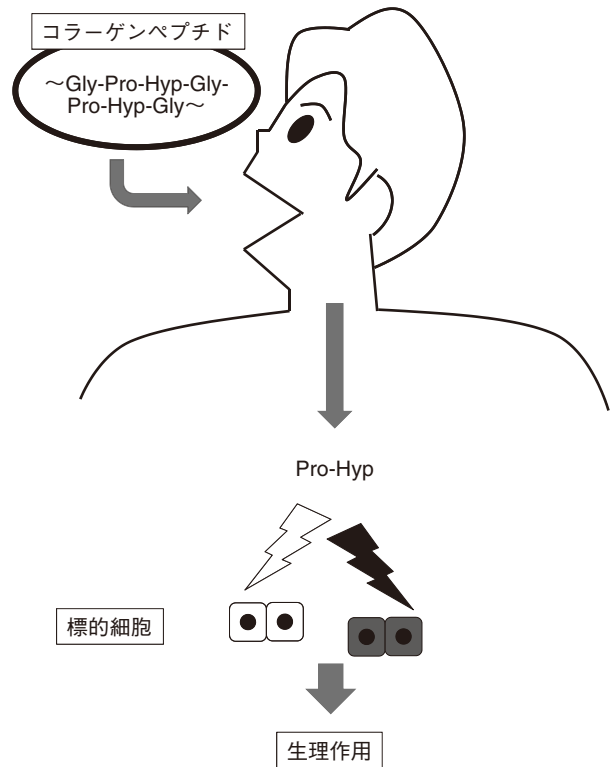


図2 コラーゲンペプチドはジペプチドとして標的細胞に直接作用する

- 4) Fukumori S, Murata T, Takaai M, Tahara K, Taguchi M, Hashimoto Y: The apical uptake transporter of levofloxacin is distinct from the peptide transporter in human intestinal epithelial Caco-2 cells, *Drug Metab Pharmacokin*, 23, 373-378 (2008)
- 5) Lupi A, Tenni R, Rossi A, Cetta G, Forlino A: Human proliadase and proliadase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations, *Amino Acids*, 35, 739-752 (2008)
- 6) 君羅好史, 真野博: 第10章コラーゲンの代謝と吸収～外因性と内因性のコラーゲン（オリゴ）ペプチド～ / 谷原正夫監修: コラーゲンの製造と応用展開 II, p.115-127, シーエムシー出版 (2013)
- 7) Ohara H, Matsumoto H, Ito K, Iwai K, Sato K: Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources, *J Agric Food Chem*, 55, 1532-1535 (2007)
- 8) Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, Sato K: Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate, *Int J Food Sci Nutr*, 61, 52-60 (2010)
- 9) 井上直樹, 杉原富人 (新田ゼラチン) 私信
- 10) Nakatani S, Mano H, Sampei C, Shimizu J, Wada M: Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo, *Osteoarthritis Cartilage*, 17, 1620-1627 (2009)
- 11) 杉原富人, 井上直樹, 真野博: 機能性食品素材の骨と軟骨への応用 / 上原万里子, 石見佳子監修: コラーゲン, p.196-208, シーエムシー出版 (2011)

- 12) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2010年版）、「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書（2009）
- 13) Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE 3rd: Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications, *J Am Diet Assoc*, 98, 795-806 (1998)
- 14) Schaafsma G: Safety of protein hydrolysates, fractions thereof and bioactive peptides in human nutrition, *Eur J Clin Nutr*, 63, 1161-1168 (2009)
- 15) 野口知里, 小林身哉, 小山洋一：20代から50代日本人女性における食事由来コラーゲン推定摂取量の特徴, *栄養学雑誌*, 70, 120-128 (2012)

本稿は、第47回研究集会（開催中止）に予定していた講演内容をまとめたものである。