

食品用コンドロイチン硫酸・たん白質複合体の骨の構造に対する効果

マルハ(株) 化成食品事業部化成品課 やまもと ひさし
山本 久

はじめに

日本における人口構成の高齢化は、年々深刻な問題と化しており、長寿国であることを手放しで喜べる状況ではない。人口推計の数字によると、平成18年の時点で65歳以上の割合はすでに3割を超え、しばらくこの比率は増加していく傾向にある。そのような状況下、高齢者における年金問題、健康問題、医療費問題など政府の抱える課題も多い。特に医療費抑制のために様々な対策が講じられているが、その中でも疾病の分野として関節痛・粗しょう症といった「骨」に関わるものはとても身近な問題としてほとんどすべての高齢者が避けて通れないところとなっている。厚生労働省の調査によれば、老人の要介護の原因の第3位が転倒による骨折であり、特に骨粗しょう症の人は骨折に至る確率が高い。関節痛については、医療機関での治療に加えて医薬品の分野で内服薬がドラッグストアで多種販売されているうえに、健康食品の分野でも関節関連の商品が多くみられる。また、変形性膝関節炎においては整形外科の分野で高分子のヒアルロン酸ナトリウムを膝に注射することが当たり前になっている。さらに、骨粗しょう症など骨そのものに関しては、治療薬が医家向け市場にいろいろと出回っているし、骨の強化に役立つというコンセプトの健康食品・食品も数多くみられる。ここでは、関節についてではなく、骨自体に対する食品用コンドロイチン(すなわちコンドロイチン硫酸・たん白質複合体)の効果について紹介する。

1. コンドロイチン硫酸とは

コンドロイチン硫酸は、ネバネバした粘性を有する糖類の「ムコ多糖類」の代表的なもので、軟骨にあることがよく知られているが、他にも硬骨や皮膚など様々な組織でその存在が確認されており、粘性を持つことで生体組織における水分の保持に重要な役割を果たしている¹⁾。また、多くの組織においてコラーゲンと共に存在しており、複合体で大きな分子として機能を発揮している。基本的な構造は、グルクロン酸(ウロン酸)とN-アセチルガラクトサミンの二糖を「コンドロイチン」と呼び、その構造に硫酸基が結合しているものが「コンドロイチン硫酸」である(図1)。

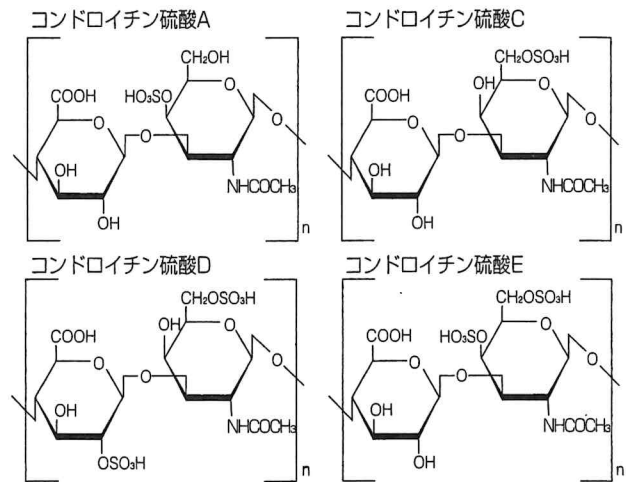


図1 コンドロイチン硫酸の構造

硫酸基の結合の位置の違いによって、タイプ分けされて呼ぶこともあるが²⁾、タイプ別に生理的な機能に大きな違いがあるというような報告は少なく、医薬品の原料のコンドロイチン硫酸ナトリウムでもタイプ別に薬効が違うとはされていない。ただ生理的な発現に硫酸基も重要であると考えられている。加齢に伴って体内産生能が低下することは、コンドロイチンにおいても他の多くの生体物質と同様に知られている³⁾。また、多糖類では体内動態の知見のほとんどないヒアルロン酸のようなものもあるが、コンドロイチンは体内動態に関しての知見も得られている⁴⁻⁸⁾。

2. コンドロイチン硫酸の市場

日本では、コンドロイチン硫酸はまず医薬品から始まっており、1950年代後半からすでに医薬品原料として承認されている歴史を持つ。食品用は、食品添加物としての利用が1963年に定められているが、魚肉ソーセージ・マヨネーズ・ドレッシングという限定された用途でのみ使用が認められているにとどまっている。1982年に日本薬局方外医薬品成分規格収載を経て、市販の医薬品内服薬として近年着実に市場に浸透している。また、アメリカでのNIHの大規模臨床試験の結果からも、グルコサミンと共に安全で効果的な成分であることが関節炎において実証された⁹⁻¹¹⁾。食品業界では、1980年代からコンド

表1 コンドロイチン硫酸の使用区分

使用用途	成分内容
食品	コンドロイチン硫酸・たん白質複合体
食品添加物	コンドロイチン硫酸ナトリウム
医薬品	コンドロイチン硫酸ナトリウム
化粧品	コンドロイチン硫酸ナトリウム

ロイチン硫酸・たん白質複合体として流通が始まっている。食薬の区分については別表(表1)を参照されたい。製造方法は、軟骨組織からたん白質との複合体の形(プロテオグリカンとも呼ばれている)で抽出され、食品用途以外は、たん白質を除去してコンドロイチン硫酸ナトリウムとして精製されて流通している。一部その区分を無視して、精製したナトリウム塩(あるいはそれを希釈したもの)を食品用として流通させている悪質な会社もあり、業界のモラルが問われている事実も残念ながら存在する。

3. コンドロイチン硫酸の骨密度改善効果

食品用のコンドロイチンの骨に対する効果を紹介する前に、骨というものについて簡単に説明しておく必要がある。骨には非常に多くの細胞があり、各細胞は血液中から酸素や栄養分を取り込む。また、不要な物質を細胞外に排泄して血液中に戻す。骨は大別すると細長い管状の管状骨と扁平な形の扁平骨がある。関節の部分は関節軟骨に覆われているが、それ以外は皮質骨という骨が覆って壁を作っている。また、骨細胞はコラーゲン線維とプロテオグリカンなどにより作られた壁で仕切られ、これらの隙間にカルシウムやリンなどのミネラルが沈着している。カルシウムイオンの周囲に磷酸イオンと水酸イオンが結合したハイドロキシアパタイトという構造でミネラルは結晶構造になっている。カルシウムは体重の約2%を占め、そのほとんどが骨・歯に、残りは脳・血液・筋肉などに存在する。骨の強さは、このコラーゲン線維、硬さはミネラルにより作られている。このように、ミネラルによって(特にカルシウムイオン)骨が硬さを維持するため、ミネラルの不足は骨にとっては致命的な脆弱化を意味する。骨は、体全体のいわゆる骨組みとしての役割と臓器に保護、また筋肉の力を発揮させるための運動器の役割も果たしている。さらには臓器としては、骨髄で血液成分を生成するはたらきがある。そのうえ、カルシウムやリン、マグネシウム、ナトリウムなどのミネラルの貯蔵庫としての役割もある。いわゆる恒常性の維持に組織中のミネラルの濃度調節は重要なことであり、このミネラルの出し入れをして濃度を一定に維持し

表2 飼料の配合

	正常Ca食 SCP0%(L)	正常Ca食 SCP2%(S2)	正常Ca食 SCP4%(S4)	正常Ca食 SCP8%(S8)
含水ブドウ糖	47.94	46.59	45.34	42.84
ショ糖	20.00	20.00	20.00	20.00
カゼイン	16.90	16.50	16.00	15.00
シスチン	0.17	0.17	0.17	0.17
コーン油	10.00	10.00	10.00	10.00
CaCO ₃	0.75	0.75	0.75	0.75
KH ₂ PO ₄	0.41	0.41	0.41	0.41
K ₂ HPO ₄	0.53	0.53	0.53	0.53
セルロースパウダー	1.00	0.75	0.75	0.00
塩化コリン	0.20	0.20	0.20	0.20
混合ビタミン(*)	0.10	0.10	0.10	0.10
Ca、Pフリーミネラル(**)	2.00	2.00	2.00	2.00
コンドロイチン硫酸・たん白複合体(SCP)	0.00	2.00	4.00	8.00

表3 混合ビタミン(*)

	配合量(mg)
ビタミンA・アセテート 50万IU	100.00
ビタミンD ₃ 4,000万IU	0.25
ビタミンE・アセテート	500.00
ビタミンK ₃	520.00
ビタミンB ₁ ・塩酸塩	120.00
ビタミンB ₂	400.00
ビタミンB ₆ ・塩酸塩	80.00
ビタミンB ₁₂	0.05
ビタミンC	3000.00
D-ビオチン	2.00
葉酸	20.00
パントテン酸カルシウム	500.00
パラアミノ安息香酸	500.00
ニコチン酸	600.00
イノシトール	600.00
塩化コリン	20000.00
セルロースパウダー	73057.00

	重量(%)
KCl	57.700
NaCl	20.900
MgSO ₄	17.900
FeSO ₄ ・7H ₂ O	3.200
CuSO ₄ ・5H ₂ O	0.078
NaF	0.113
CoCl ₂ ・6H ₂ O	0.004
KI	0.010
MnSO ₄ ・5H ₂ O	0.040
ZnSO ₄ ・5H ₂ O	0.440
(NH ₄) ₆ MO ₇ O ₂₄ ・4H ₂ O	0.005
Ca、Pフリーミネラル(**)	

ているのが骨という組織になる。細胞の寿命ということになると、常に新陳代謝が繰り返されて、骨芽細胞、破骨細胞によりそれが行われる。古い組織は破骨細胞によって破壊されて同時に骨芽細胞がコラーゲン線維を主にした壁を作り、ここにやがてミネラルが沈着していく。さて、骨に関する前置きはこのくらいにして、以下に食品用のコンドロイチン(SCP)の骨に対する効果を当社の特許となっている内容をベースに紹介していく。

骨粗しょう症の予防・治療におけるカルシウムの補給等において食品用コンドロイチン(SCP)、すなわちコン

ドロイチン硫酸・たん白質複合体が有効であることを示す特許がありその内容について簡単に紹介する。

骨粗しょう症のモデル動物ラットはSD系雌ラットの卵巣を摘出後、低カルシウム食(カルシウム0.01重量%)を12日間投与した。そのラットに対して15日間、表にある飼料を与えて(表2および3)、カルシウムの吸収率(図2)と大腿骨の強度を調べた結果(図3)、カルシウムの吸収率、大腿骨強度共にカルシウム単独摂取よりも食品用コンドロイチン(SCP)を同時に摂取した方がより効果的であることが示唆された¹²⁾。なお、図中でNは、飼育期間中正常食群(カルシウム0.3%重量)、Lは低カルシウム食投与後に正常食摂取群、S2、S4、S8はそれぞれ低カルシウム食投与後に正常食にプラスSCPが2%、4%、8%の飼料を摂取した群である。

また、別の特許では、コンドロイチン硫酸たん白複合体の効果を調べる過程において、医薬品成分のコンドロ

イチン硫酸ナトリウムに関してもカルシウムとの同時摂取における効果を確認した。結果として対照群と比較して食品用コンドロイチンと共にカルシウム吸収率の増加傾向を示し、大腿骨のカルシウム濃度の増加傾向と破断強度が高値を示した^{13、14)}。

いずれの結果からも、カルシウムを単独で摂取する場合と比較して食品用コンドロイチン硫酸たん白複合体との同時の摂取が骨粗しょう症の症状の改善に有効であることが示された。医薬品のコンドロイチン硫酸ナトリウムでの効果が同様にみられることから両者に共通の構造であるコンドロイチン硫酸としてそのような効果があることが示唆される。さらに言えば、食品用のみに含まれるたん白質はその半分以上が軟骨のⅡ型コラーゲン由来であることからこの成分もコラーゲン繊維の産生に役立っていると推察される。

おわりに

高齢化社会が一層進む中で、今後さらにアンチエイジング素材のニーズが高まっていくことが考えられる。これは日本に限ったことではなく、先進諸国でも同様である。いくつか例を挙げてみると、例えばドイツでは最近、ドイツ骨学連盟(DVO)が骨粗しょう症治療に関する新ガイドラインを発表し、骨折リスクや治療薬について草案提示をしている。またオーストラリアでは介護施設などで、ビタミンDとカルシウムの補給による高齢者の転倒発生率の低下効果を推奨している。アメリカでもカルシウムなどを中心とした骨強化のサプリメントの研究・開発が盛んである。特に長寿国日本でも、老化の進みやすい、関節、骨や肌といった部分に多く存在しているコンドロイチン硫酸やコラーゲンを摂取することの重要性が再認識されつつある。当社では、長年にわたって、医薬および食品のコンドロイチン業界に携わって多くの知見を得てきており、今回紹介した骨密度関連以外での有用性も複数見出している¹⁵⁾。さらには、他の機能性素材についても有効に利用できるようにデータの蓄積を推進している。それらの素材を安定的に適正に供給していくことが我々原料素材メーカーの果たす社会的な役割であることを十分自覚した上でさらなる研究・開発を継続していきたいところである。

《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》

- 1) 瀬野信子：分布、「ムコ多糖の構造と機能」南江堂、7-24 (1968)
- 2) Kawai, Y., Seno, N., Anno, K.: Chondroitin polysulfate of

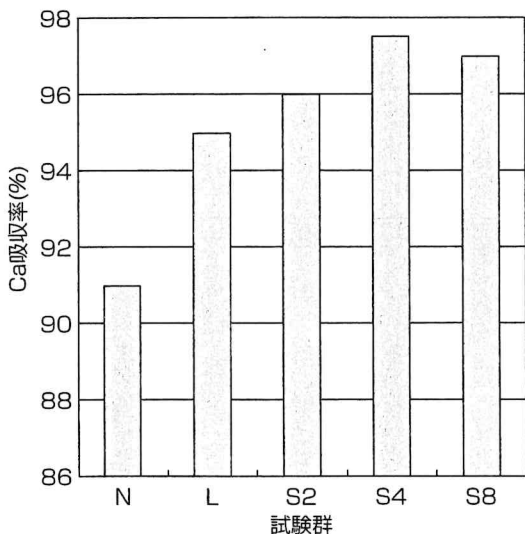


図2 カルシウム吸収率

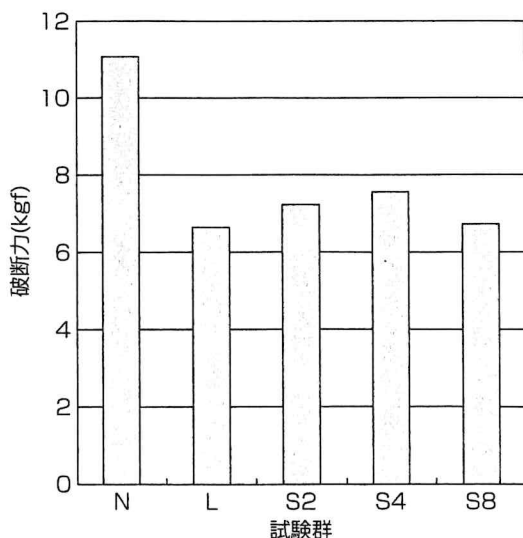


図3 大腿骨強度

- squid cartilage. *J. Biochem.*, **60**, 317-321(1966)
- 3) Mathew, M. B.: The Molecular evolution of Cartilage. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **48**, 267-283 (1966)
 - 4) Palmieri, L., Conte, A., Giovannini, L., Lualdi, P., Ronca, G.: Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal. *Arzneimittelforschung.*, **40**(3), 319-323(1990)
 - 5) Conte, A., Bernardi, M., Palmieri, L., Lualdi, P., Mautone, G., Ronca, G.: Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneimittelforschung.*, **41**(7), 768-772(1991)
 - 6) Conte, A., Volpi, N., Palmieri, L., Bahous, L., Ronca, G.: Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung.*, **45**(8), 918-925(1995)
 - 7) Volpi, N.: Oral bioavailabilits of chondroitin sulfate (condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and Cartilage*, **10**, 768-777(2002)
 - 8) Volpi, N.: Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and Cartilage*, **11**, 433-441(2003)
 - 9) Reyes, G.C., Koda, R.T., Lien, E.J.: Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey. *Progress in Drug Res.*, **55**, 83-103(2000)
 - 10) Clegg, O.D. et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl. J. Med.*, **354**(8), 795-808(2006)
 - 11) Barnhill, J.G., Fye, C.L., Williams, D.W., Reda, D.J., Harris, C.L., Clegg, O.D.: Chondroitin product selection for the glucosamine/chondroitin arthritis invention trial. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **6**(1), 14-24(2006)
 - 12) マルハ(株): コンドロイチン硫酸蛋白複合体含有食品, 特許第3248170号(2001)
 - 13) マルハ(株): 骨粗鬆症予防及び治療剤、特許第3604710号(2004)
 - 14) 高宮朋美, 西川正純, 岡崎 秀, 野中道夫: コンドロイチン硫酸蛋白複合体が経口投与により骨形成に及ぼす影響, 第47回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, 2D-a10(1993)
 - 15) 山本 久: コンドロイチン硫酸の機能性と食品への応用, 「機能性糖質素材の開発と食品への応用」シーエムシー出版, 394-400(2005)



やまもと・ひさし/Hisashi Yamamoto

1988年 北海道大学水産学部水産化学科卒業、1990年 千葉大学大学院理学研究科生物学専攻修士課程修了、同年 大洋漁業(株) (現マルハ(株)) 入社 中央研究所研究員に配属、1992から96年まで科学技術庁新技術事業団 伏谷着生機構プロジェクトに出向、1996年 中央研究所に復職し、2001年より現在の化成食品事業部化成品課、1998年に農学博士(東京大学)学位取得、現在に至る
 博士論文、タテジマフジツボ幼生の着生機構における情報伝達系の研究
 専門・研究テーマ: 生物学、生化学、臨床診断薬開発
 著書・論文: Yamamoto, H., Tachibana, A., Matsumura, K., Fusetani, N.: Protein kinase C (PKC) signal transduction system involvement in larval metamorphosis of the barnacle, *Balanus amphitrite*. *Zool. Sci.*, **12**, 391-396(1995)、Yamamoto, H., Tachibana, A., Kawaii, S., Matsumura, K., Fusetani, N.: Serotonin involvement in larval settlement of the barnacle, *Balanus amphitrite*. *J. Exp. Zool.*, **275**, 399-345(1996)、Yamamoto, H., Okino, T., Yoshimura, E., Tachibana, A., Shimizu, K., Fusetani, N.: Methylfarnesoate induces larval metamorphosis of the barnacle, *Balanus amphitrite* via protein kinase C activation. *J. Exp. Zool.*, **278**, 349-355(1997)、Yamamoto, H., Kawaii, S., Yoshimura, E., Tachibana, A., Fusetani, N.: 20-Hydroxyecdysone regulates larval metamorphosis of the barnacle, *Balanus amphitrite*. *Zool. Sci.*, **14**, 887-892(1997)、Yamamoto, H., Tachibana, A., Saikawa, W., Nagano, M., Matsumura, K., Fusetani, N.: Effects of calmodulin inhibitors on cyprid larve of the barnacle, *Balanus amphitrite*. *J. Exp. Zool.*, **280**, 8-17(1998)、Yamamoto, H., Satuito, C.G., Yamazaki, M., Natoyama, K., Tachibana, A., Fusetani, N.: Neurotransmitter blockers for antifoulants against planktonic larvae of the barnacle *Balanus amphitrite* and the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Biofouling*, **13**, 69-82(1998)、Yamamoto, H., Shimizu, K., Tachibana, A., Fusetani, N.: Roles of dopamine and serotonin in larval attachment of the barnacle, *Balanus amphitrite*. *J. Exp. Zool.*, **284**, 746-758(1999)、山本 久: タテジマフジツボキブリス幼生の付着・変態に関する情報伝達系, *Sessile Organisms*, **17**(1), 67-76(2000)、山本 久: コンドロイチン硫酸の機能性と食品への応用: シーエムシー出版「機能性糖質素材の開発と食品への応用」394-400(2005)