

## 天然素材コラーゲンの機能性

小山洋一\*

コラーゲンは、動物の体内に最も多く存在する蛋白質であり、革や膠として古くから利用されてきた。また最近では、再生医療などの医薬分野での利用が進む一方、化粧品や食品・健康補助食品（サプリメント）分野での利用が広がっている。本総説では、コラーゲンとその利用について概説するとともに、近年市場が急速に拡大している健康補助食品としての利用に焦点をあて、コラーゲンの新たな機能性とその作用メカニズムについて解説する。

### 1. コラーゲン

皮の乾燥重量の約70%はコラーゲンと呼ばれる蛋白質である。コラーゲン (collagen) という名称は、「コル」が「膠」, 「ゲン」が「もとになるもの」を意味することから、人間がコラーゲンを意識した始まりが膠の利用であったことが伺われる。

コラーゲンは線維性蛋白質のひとつであり、生体内では多数の分子が会合してコラーゲン線維を形成している。コラーゲン線維の単位となるコラーゲン分子は、アミノ酸が約1,000個結合したポリペプチド（これを $\alpha$ 鎖という）から成っている。コラーゲンには、少なくとも29種の遺伝子があることがヒトゲノムの解析から明らかになっている。そのなかで、体内に最も多量に存在し、皮や骨の主成分でもあるI型コラーゲンの場合、2本の $\alpha 1$ 鎖と1本の $\alpha 2$ 鎖の、合わせて3本の $\alpha$ 鎖が三重らせん構造をとっている。その直径は1.5 nm, 長さが300 nmである。鉛筆（太さ 8 mm）に例えると長さが160 cmにもなり、非常に細長い分子であることがわかる。

コラーゲン（以下、I型コラーゲンをさす）は線維を形成し、細胞周囲の環境を形成する細胞外マトリックスの主成分となっている。コラーゲン線維は、他の様々な細胞外マトリックス成分と相互に作用して精密なマトリックス構造を維持しながら、細胞が接着する足場ともなっている。細胞は、その表面にある、インテグリンなどの特異的な受容体でコラーゲン線維に結合することにより、細胞周囲の環境情報をシグナルとして細胞内に伝達している。

### 2. コラーゲン, ゼラチン, コラーゲンペプチドの関係

生体内で線維を形成しているコラーゲン分子は三重らせん構造をしており、分子量は約30万である。これを加熱変性させて抽出したゼラチンは、部分的な加水分解を受けているため、分子量が数千から数十万と幅広く、不均一である。このゼラチンを、蛋白分解酵素によって更に加水分解し、分子量数百~数千としたものがコラーゲンペプチドである。健康補助食品の成分として利用されているのは、ほとんどがこのコラーゲンペプチドである。市場では、これらが区別されず、いずれも「コラーゲン」と呼ばれることが多い（図1）。

コラーゲン分子は水に難容であるが、変性したゼラチンは水溶性である。しかしその溶液を冷却するとゲル化する。これに対してコラーゲンペプチドは、

名称	分子量	水への溶解性
コラーゲン	30万	難容性
↓ 熱変性 ↓ 部分加水分解	三重らせん	
	ゼラチン	数万~数十万
↓ 酵素分解		温水に溶ける 冷水でゲル化
	コラーゲンペプチド	数百~数千

図1 コラーゲン, ゼラチンとコラーゲンペプチド

低分子化されているために冷水にも可溶であり、冷たいドリンクなどにも溶かして利用することができる(図1)。コラーゲンペプチドの性質は、原料として使用するゼラチンの種類や、加水分解に使用する蛋白分解酵素の種類と分解条件などによって変化する。とくに動物臭が残っていると消費者に受け入れられないことがあるが、十分に精製することで臭いを低減することができる。

### 3. コラーゲンの利用

動物の皮はタンニンやクロムで鞣され、皮革として利用されてきた。またそこに含まれるコラーゲンは抽出され、ソーセージケーシングや化粧品、医薬品の原料としても利用されてきた。一方、皮や骨から調製されたゼラチンは、食品、化粧品、医薬品などの原料となるほか、ゼラチンをさらに加水分解したコラーゲンペプチドも食品・健康補助食品、化粧品、医薬品の分野で利用されている<sup>1)</sup>。

コラーゲンの利用のうち、医療分野では、人工角膜、火傷の被覆材、手術時の癒着防止フィルム、止血剤、手術用糸、人工血管など、幅広い製品に応用されている。その剤型は、溶液や粉末のほか、ゲル、フィルム、スポンジ、チューブ、繊維、ビーズなどと多様である。

コラーゲンを体内に入れて使用する場合には、エンドトキシン(内毒素)の混入量が大きな問題となる。エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁構成成分に由来し、20世紀初期に注射剤に含まれる発熱性物質として発見された。現在では、その作用がリポ多糖体のリポD Aに由来することが明らかとなっている。食用ゼラチンの場合、通常は数千から数万EU/gのエンドトキシンを含んでいる。エンドトキシンの最小発熱量はごく微量で、静脈内投与の場合は体重1 kgあたり5.0 EU(約0.5 ng)<sup>2)</sup>であるため、このようなゼラチンを医薬用に使用することはできない。そこでエンドトキシンを不活化し、10 EU/g以下に低減したゼラチンが開発され、医療分野で利用されている<sup>3)</sup>。

### 4. コラーゲンペプチド市場の推移

日本国内におけるコラーゲンペプチド市場の推移を図2に示す<sup>4)</sup>。それによると、2001年には各分野の使用量の合計は1,088tであった。しかしその後急速な拡大を続けており、2009年度には食品用が4,853tと大部分を占め、医療用が97t、工業用が70t、

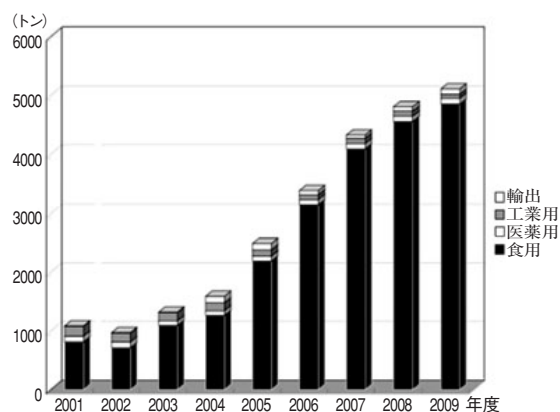


図2 コラーゲンペプチド市場の推移

輸出用が93tの合計5,113tであった。国内にはこの統計に含まれない製品も流通していることから、実際の流通量はこれを大幅に上回るものと推定される。

このようなコラーゲンペプチド市場の急速な拡大が、たんに宣伝広告の効果によるものとは考えにくい。とくに健康補助食品としてのコラーゲンは、マスコミ等でしばしば批判されてきた。その理由のひとつは、「コラーゲンも蛋白質の一つであり、他の蛋白質と同様に消化され、アミノ酸として吸収されるのだから、コラーゲンだけに特別な効果があることは科学的にあり得ない」というものであった。しかし、現在ではこの考えが正しくないことが明らかになっており、これについては第6章で詳しく述べる。また、健康補助食品が消費者に受け入れられるための重要な条件のひとつは、それを摂取した人が実際に効果を感じることができる体感性の高さである。コラーゲンの場合、肌や関節に対する作用について、その体感性の高さが市場の拡大を支えた理由のひとつだと考えられ、これについては第7章で紹介する。

### 5. 食品成分としてのコラーゲン

コラーゲンは、動物の体内に広く存在する蛋白質である。人間は進化の過程で動物を捕らえ、これを食糧として食べてきたわけであるから、「コラーゲンを食べる」ことは我々にとって自然なことであった。しかし、コラーゲンを食べることの栄養学的な研究は長い間滞ってきた。その理由のひとつは、コラーゲンには必須アミノ酸のトリプトファンが含まれていないなど、他の良質な蛋白質と比較してアミノ酸バランスが悪いため、栄養素としての価値が低いと考えられてきたことにある。たしかに蛋白質と

してコラーゲンだけを摂取した場合、ヒトは生存を維持することができない。しかし我々の食事でコラーゲンだけを長期間摂取することはありえず、通常は他の蛋白質も一緒に摂取しているため、コラーゲンで必須アミノ酸が欠けていることによる栄養的な問題は起こらない。むしろ最近の研究から、コラーゲンには栄養成分として特徴的な機能性があることが明らかとなってきた。

## 6. コラーゲンの消化と吸収

食糧として摂取されたコラーゲンは、消化酵素によって消化され、体内へと吸収される。蛋白質の場合には一般的に、アミノ酸ないしアミノ酸が数個結合した状態（これをオリゴペプチドという）で小腸上皮に取り込まれ、オリゴペプチドはさらにアミノ酸へと分解されて、遊離のアミノ酸として血液中に移行する。しかしコラーゲンの場合は、消化と吸収のされ方に大きな特徴があることが明らかとなってきた。

コラーゲンのアミノ酸組成は、グリシン (Gly) が約1/3を占め、プロリン (Pro)、アラニン (Ala)、ヒドロキシプロリン (Hyp) といったアミノ酸を多く含んでいる。三重らせん領域では、Gly-X-Y (Gly: グリシン, X, Y: 任意のアミノ酸) という3アミノ酸が約330回繰り返すという特徴的なアミノ酸配列をしている。Xの位置にはプロリンが、Yの位置にはヒドロキシプロリンがくることが多いため、Pro-Hyp という配列が高い頻度で出現する。また Hyp-Gly という配列も多い (図3)。ヒドロキシプロリ

ンはコラーゲンに特徴的に含まれるアミノ酸であるから、このような特徴は他の蛋白質にはみられないものである。

1962年にPROCKOPら<sup>5)</sup>は、コラーゲンに特徴的なアミノ酸であるヒドロキシプロリンを指標として、摂取されたコラーゲン (ゼラチン) がどのように消化吸収されるかを追跡した。その結果、ヒドロキシプロリンが他のアミノ酸と結合したオリゴペプチドが、血液中に相当量 (吸収されたヒドロキシプロリンの30~40%程度) 出現することが明らかとなった。すなわち、ゼラチンの場合には一般的な蛋白質とは異なり、かなりの部分がオリゴペプチドの形で吸収されることがこの時点で明らかになっていたわけである。しかし、このオリゴペプチドのアミノ酸配列が長い間不明であったこともあって、この事実は注目を集めてこなかった。

2005年にIwaiら<sup>6)</sup>は、コラーゲンペプチドを摂取した際にもヒドロキシプロリンを含むオリゴペプチドが血液中に多く出現することを確認した。さらにエタノールで除蛋白した血清をゲル濾過クロマトグラフィで処理した後、逆相クロマトグラフィで分離した分画をアミノ酸シーケンサで解析して、オリゴペプチドのアミノ酸配列を初めて明らかにした。それによると、ヒドロキシプロリンを成分として含むオリゴペプチドが6種類同定された。そのなかで、Pro-Hyp が量的に最も多く検出された。現在ではこれら以外に、Hyp-Gly も血液中に高い濃度で出現することが確認されている<sup>7)</sup>。プロリンやヒドロキシプロリンと他のアミノ酸との結合は、消化酵素に対して抵抗性を示す性質がある。そのため、経口的に摂取したコラーゲンがアミノ酸まで分解されず、Pro-Hyp や Hyp-Gly といったオリゴペプチドのまま血液に移行する頻度が高くなるものと推察される (図3)。

このようにゼラチンやコラーゲンペプチドの消化吸収は、大部分が遊離アミノ酸として吸収されるという蛋白質の一般原則には従っていない。これが、コラーゲンの摂取が、生体に対して他の蛋白質と異なる作用を示す原因のひとつだと考えられる。

## 7. コラーゲン経口摂取の効果

ゼラチンは古くから食材として利用されており、1175年にはすでに、St. HILDEGARD<sup>8)</sup> がゼラチンの摂取で関節の痛みが軽減することを報告している。コラーゲン経口摂取の効果に関する論文をみると、

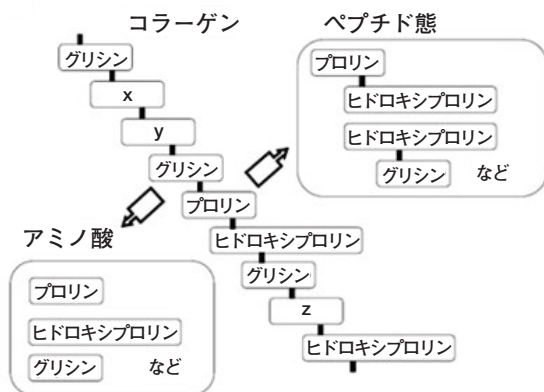


図3 コラーゲンの消化吸収

コラーゲンの一部はアミノ酸まで分解されるが、一部はオリゴペプチドのPro-HypやHyp-Glyなどとして体内に吸収される。

初期にはゼラチン摂取の効果について報告されているが、最近では、ゼラチンを加水分解したコラーゲンペプチドの摂取に関する論文が多い。両者の作用を精密に比較したデータは少ないが、基本的な作用は共通だと考えてよいであろう。本章では、ゼラチンないしコラーゲンペプチド摂取の作用に関する論文をとりあげて紹介する。

### 7.1 骨に対する作用

骨は、コラーゲン線維の間にリン酸カルシウムを主成分とする無機成分が沈着して形成される。骨密度が低下する原因のひとつは低蛋白状態（高齢者や、手術後にみられる、食事由来の蛋白摂取量が少ない状態）である。我々は骨に対するゼラチン摂取の効果を低蛋白状態のマウスで調べた<sup>9)</sup>。マウスの餌の蛋白質を通常の14%カゼインから10%カゼインに減らし、10週間飼育すると骨密度が有意に低下する。このとき、10%カゼインと6%カゼイン+4%ゼラチンを比較すると、後者で大腿骨の骨密度が有意に高くなっていった。一方で、14%カゼイン群と6%カゼイン+8%ゼラチン群の間には有意な差がなかったことから、骨密度に対するゼラチンの効果は、なんらかの原因で骨密度が低下した状態でより顕著に現れると考えられた。ゼラチンは必須アミノ酸であるトリプトファンを含まないため、このようなゼラチンの効果から、従来のアミノ酸スコアという考え方では評価できないメカニズムが存在する可能性が示唆された。

骨密度が低下するもうひとつの原因は、閉経後の女性ホルモン減少である。NOMURAら<sup>10)</sup>は、その動物モデルとされる卵巣摘出ラットを低蛋白食で飼育し、骨に対するゼラチン摂取の効果を調べた。それによると、0.2 g/kgの卵白アルブミンを投与した場合よりも、同量のゼラチンを与えたほうが、大腿骨の骨密度と骨から抽出されるコラーゲン量が有意に増加している。

さらに、低カルシウム食によって骨密度が低下した状態でのコラーゲンペプチド摂取の効果がWUら<sup>11)</sup>によって報告されている。この試験では、0.01%の低カルシウム食でラットを9週間飼育後に、0.2%カルシウムにコラーゲンペプチドを加えた餌、または正常な0.5%カルシウム食で8週間飼育している。その結果、0.2%カルシウム群でも、1.66 g/kg体重/日のコラーゲンペプチド摂取で大腿骨と腰椎の骨密度が有意に増加し、0.5%カルシウム食と同程度になっていた。

このように、ゼラチンやコラーゲンペプチドの経口摂取は、とくに骨密度が低下している状態でこれを上昇させること、またその効果にはコラーゲンに特異的なメカニズムが関与することが示唆されてきた。

### 7.2 関節への作用

関節は骨と骨が連結する部位で、周囲が靭帯や筋肉で結びつけられており、関節表面は硝子軟骨で覆われている。Moskowitz<sup>12)</sup>は、米国、英国、ドイツで実施された骨関節炎に関する試験結果を報告した。それによると、1日10 gのコラーゲンペプチド摂取によって、米国と英国では有意な効果はみられなかったものの、ドイツでは有意な効果が観察された。国によって作用が異なる理由は不明であるが、食生活や体質の違いなどが影響している可能性もある。

2009年にCLARKら<sup>13)</sup>は、激しい運動によって発生した関節痛に対する効果を調べた試験結果を報告した。この試験では、ペンシルバニア州立大学のアスリートを対象として、1日10 gのコラーゲンペプチドまたはキサンタンガムを含む飲料を24週間摂取し、関節痛に対する効果を二重盲検法で評価している。その結果、対照のキサンタンガムと比較して関節痛が有意に低下することが明らかにされた。

### 7.3 皮膚への効果

皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層からなり、体内で最大の重量をもつ臓器である。表皮は大部分を表皮細胞が占め、外界に対するバリアを形成して、外部からの異物や病原菌の侵入と、体内からの水分の消失を防いでいる。また真皮はコラーゲン線維が主成分であり、その間に血管、リンパ管、神経などが三次元的に分布している。皮下組織には脂肪組織や筋肉があり、機械的な衝撃から内部を守るとともに、体温の維持に役立っている。

我々が豚に0.2 g/kgのコラーゲンペプチドを62日間与えた試験<sup>14)</sup>では、対照としてラクトアルブミンを与えた場合よりも、真皮の線維芽細胞（コラーゲンを産生する細胞）の数とコラーゲン線維の直径および密度が有意に増加した。

紫外線は皮膚に障害を与え、肌の加齢（光老化）を引き起こす重要な外的因子である。そこで東京農工大学と共同で、皮膚への紫外線障害に対するコラーゲンペプチド摂取の効果について調べた<sup>15)</sup>。ヘアレスマウスの背皮膚に紫外線UVBを6週間に渡って反復照射しながら、0.2 g/kg体重/日のコラ

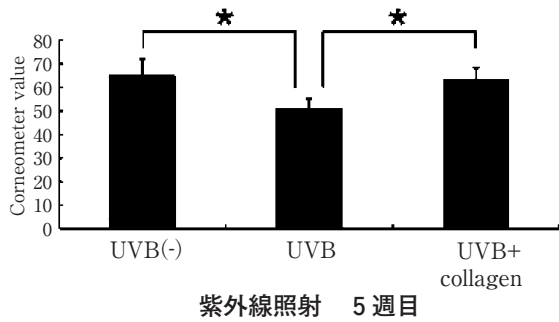


図4 コラーゲンペプチド摂取による紫外線皮膚障害の抑制（角層水分量への効果）

紫外線 UVB の反復照射により角層水分量が低下するが、コラーゲンペプチドを摂取させることにより、これを抑制できる。縦軸：角層水分量。参考文献14より引用改変。

コラーゲンペプチドを摂取させると、紫外線照射による皮膚角層の水分量の低下（図4）、表皮の過形成、真皮コラーゲンの減少が有意に抑制されることが明らかとなった。

またヒトでの試験としては、乾燥などによる肌荒れを自覚している女性を対象として、1日あたり2.5g, 5g, 10gのコラーゲンペプチドを4週間摂取させ、その効果を二重盲検法で評価した結果が報告されている<sup>16)</sup>。この試験では、コラーゲンペプチドの用量に依存して角層の水分量が増加する傾向が確認され、30歳以上の被験者についてみると、5g以上の摂取で角層水分量が有意に増加していた。

これとは別に我々は、健常女性を対象として1日5gないし10gのコラーゲンペプチド入り飲料を摂取してもらい、対照飲料との違いを二重盲検法で評価する試験を実施した<sup>17)</sup>。摂取3週間目に皮膚科医が、『肌の状態は試験前と比べて「悪くなったか」、「通常通りか」、「良くなったか」』を質問したところ、対照飲料群では10%だけが「良くなった」と回答したのに対して、5g群では41%が、10g群では62%が「良くなった」と回答し、その差は有意であった。さらに摂取7週目では、「良くなった」と回答したひとは対照飲料群では20%に留まったのに対して、5g群では81%、10g群では74%と有意に高かった（図5）。この結果は、コラーゲンペプチドの継続的な摂取により、自分自身で肌状態の改善を実感できる（体感性が高い）ことを示している。図2に示したような、コラーゲンペプチド市場の拡大を支えている理由のひとつは、このような体感性の高さであろう。

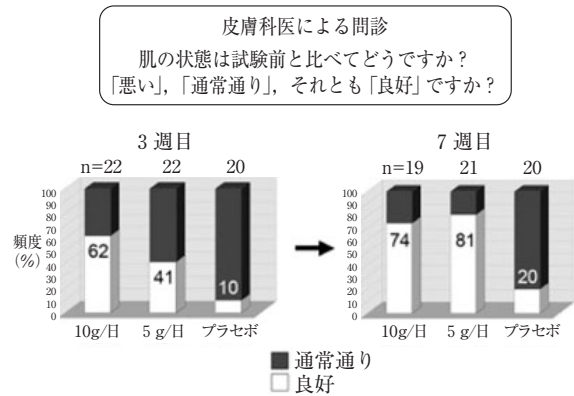


図5 コラーゲンペプチド摂取による肌状態改善の体感率

コラーゲンペプチド5gまたは10g入りのドリンクか、コラーゲンペプチドを含まないドリンク（プラセボ）を3週間または7週間摂取後に実施した皮膚科医による問診結果。参考文献16より引用改変。

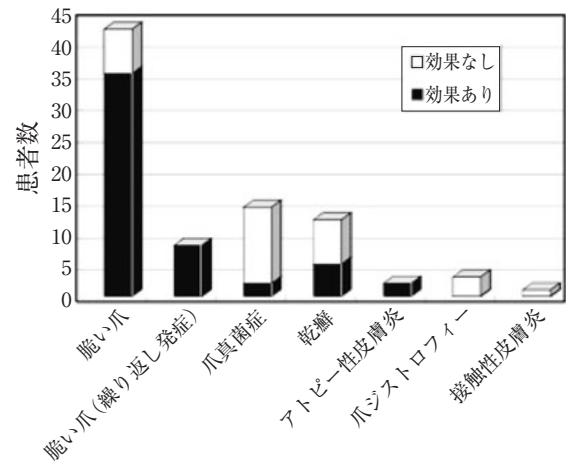


図6 ゼラチン摂取による爪疾患の改善  
参考文献17より引用改変。

#### 7.4 爪への効果

爪は表皮が変化した組織であり、ケラチンが主成分である。爪が脆い、または層状に割れやすい（二枚爪）などの症状で悩んでいる人は意外に多いが、ROSENBERGら<sup>18)</sup>は、1日7gのゼラチンを摂取することで脆い爪が42例中35例で改善されたと報告している（図6）。

#### 7.5 毛髪への作用

毛髪に対するゼラチン摂取の効果が1976年にSCALAら<sup>19)</sup>によって報告されている。それによると、1日14gのゼラチンを摂取すると毛髪の太さが1回目の試験では9.3%、2回目の試験では11.3%太

くなっている。このような反応は、ゼラチンを摂取したひとの70%ほどで確認された。また摂取を中止すると、6ヶ月後には毛髪の太さがもとに戻っている。しかし、新たな発毛や伸張速度の増加は観察されていない。

### 7.6 血圧・血流への作用

高血圧自然発症ラット (SHR) にコラーゲンペプチドを投与すると、血圧が低下することが ICHIMURA<sup>20)</sup> らによって報告されている。さらに ZHANG ら<sup>21)</sup> は、心臓血管系障害のモデルラットにコラーゲンペプチドを4週間投与すると、収縮期血圧が有意に低下し、さらに8週間の投与では、胸部大動脈の血管弛緩作用が有意に増大して心臓血管系の障害が改善することを報告した。このような作用は、コラーゲンペプチドが、血圧を上昇させるアンジオテンシン変換酵素の活性を阻害すると同時に、血管内皮細胞への障害を抑制するためだと考えられている。

また1965年には MULINOS と KADISON<sup>22)</sup> により、ゼラチン7gの摂取によって指の血流が改善することも報告されている。

### 7.7 血中脂質への作用

一見コラーゲンとは直接の関係がないようにみえるが、血中脂質に対する効果も複数報告されている。

RATNAYAKE ら<sup>23)</sup> による1997年の報告では、ラットにカゼインまたはゼラチンを、飼料中の脂質量を変えながら与えたところ、血液中の中性脂肪と総コレステロールが、ゼラチン投与群でカゼイン投与群よりも低下している。

また WU ら<sup>11)</sup> は、ラットに1日あたり0.166 g/kg 体重以上のコラーゲンペプチドを摂取させると、血液中の中性脂肪が有意に低下することを観察した。

2009年には SAITO ら<sup>24)</sup> によって、ラットに大豆油とコラーゲンペプチドを同時に1回投与すると、2時間後の血中中性脂肪が大豆油単独の場合よりも有意に低下することが報告された。さらに、飼料に0.17%のコラーゲンペプチドを加えて14日間飼育すると、血液中の中性脂肪と総コレステロールが有意に低下することも報告されている。

## 8. コラーゲン経口摂取の作用メカニズム

第7章で述べたように、ゼラチンないしコラーゲンペプチドの摂取によって生体に様々な効果があることが報告されている。その効果は、従来から注目されてきた皮膚(肌)と骨・関節への作用に留まら

ず、爪、毛髪から血圧・血流、さらには血中脂質へと広がりを見せている。コラーゲンは動物由来の食材に一般的に含まれている蛋白質であり、このような作用は、コラーゲンが本来持っていた栄養成分としての機能性であることが近年明らかになりつつある。

### 8.1 コラーゲン由来オリゴペプチド

第6章で述べたように、摂取されたコラーゲンペプチドは消化吸収を受け、一部はアミノ酸に、また一部はオリゴペプチドとして血液中に移行する。これまでに少なくとも7種類のオリゴペプチドが同定されていて<sup>6,7)</sup>、その血液中の濃度は種類によって異なるが、いずれも摂取1~2時間後に最大となり、その後ゆっくりと低下してゆく<sup>25)</sup>。

これらのオリゴペプチドのうちで、濃度が高い Pro-Hyp と Hyp-Gly が皮膚、骨、軟骨の細胞に対して生理活性を示し、コラーゲンに由来する活性因子のひとつであることが明らかになってきている。

SHIGEMURA ら<sup>26)</sup> は、マウスの皮膚片を培養し、この皮膚片から遊走して出てくる線維芽細胞の数が Pro-Hyp によって有意に増加すること、さらにこの細胞のコラーゲンゲル上での増殖が Pro-Hyp によって有意に促進されることを報告した。この実験系は皮膚の創傷治癒のモデルと考えられることから、コラーゲンの摂取が皮膚の創傷治癒を促進する可能性が示唆される。

また OHARA ら<sup>27)</sup> はヒト皮膚片を培養し、これから遊走してくる線維芽細胞の増殖とヒアルロン酸合成が Pro-Hyp によって有意に増加することを報告した。このとき、ヒアルロン酸合成酵素2の遺伝子発現が亢進していて、STAT3のリン酸化も上昇しており、コラーゲンペプチド摂取の作用がシグナル伝達系を介した遺伝子発現の変化によることが示唆されている。

関節については NAKATANI ら<sup>28)</sup> が、マウスにリンを過剰摂取させて誘導した関節軟骨と軟骨下骨の異常が Pro-Hyp の投与によって抑制されることを報告した。彼らはさらに培養系の実験で、Pro-Hyp は軟骨細胞の増殖には影響しないが軟骨細胞の石灰化を阻害すること、及び分化に関連する遺伝子の発現を変化させることを示した。このように Pro-Hyp は皮膚の細胞だけでなく、関節軟骨にも作用する活性因子であることが示唆されている。

さらに真野博<sup>29)</sup> は Hyp-Gly が骨の破骨細胞に作用し、骨吸収を抑制することを報告している。また

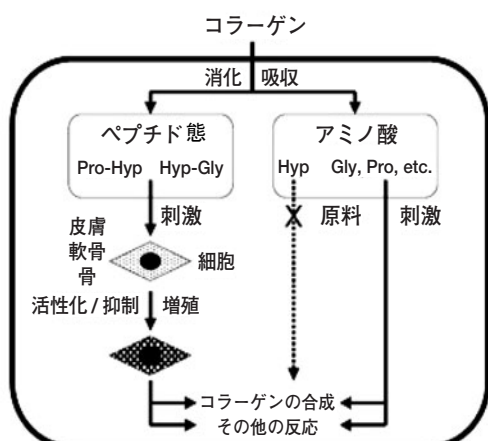


図7 コラーゲン摂取の作用メカニズム

コラーゲンは、アミノ酸またはオリゴペプチドとして消化吸収される。アミノ酸は新たなコラーゲン合成の原料となりうるが、ヒドロキシプロリンが直接原料として利用されることはない。またアミノ酸自体が細胞を刺激するメカニズムもある。

Pro-HypやHyp-Glyなどのオリゴペプチドは、皮膚、骨、軟骨などの細胞を刺激して機能を活性化/抑制したり増殖を促進したりする。その結果、コラーゲンの合成や生体の様々な反応を引き起こす。

重村と佐藤<sup>7)</sup>は、Hyp-GlyについてもPro-Hypと同様に、マウスの皮膚片から遊走する線維芽細胞の数とその増殖を有意に促進することを報告している。

このように、コラーゲンに特徴的なアミノ酸であるヒドロキシプロリンを含むオリゴペプチドが、コラーゲンの生体への作用を担う活性因子として同定されてきた。このようなオリゴペプチドは、他の蛋白質を摂取した場合には生成しないことから、コラーゲンに特異的なメカニズムを説明できる(図7)。

## 8.2 コラーゲン由来アミノ酸

オリゴペプチドのほかにも、コラーゲンに特徴的なメカニズムが存在する可能性がある。コラーゲンを構成するアミノ酸の約1/3はグリシンであるが、グリシンはそれ自体が生理活性のあるアミノ酸として知られている。例えば、カルシウム吸収の促進<sup>30)</sup>、腫瘍の増殖抑制と血管新生の抑制<sup>31)</sup>、実験的アルコール性肝炎の改善<sup>32)</sup>などが報告されている。このように、コラーゲンペプチドの作用の一部が、コラーゲンに多く含まれるアミノ酸の効果である可能性も否定できない。現時点では、コラーゲンペプチド摂取の生体への作用が多様であるように、その作用メカニズムも多様であると考えておくべきであろう(図7)。

## 9. 食事からのコラーゲン摂取

### 9.1 動物性食材のコラーゲン含有量

最近のコラーゲン人気は、化粧品成分としての人気に加えて、健康補助食品としての人気によるところが大きい。健康補助食品は、本来食事からの摂取が不足している栄養成分を補うことを目的としている。コラーゲンの場合も、食事からの摂取が不足しているとき、それを補うために摂取すべきものであるから、食事からのコラーゲン摂取量を知ることは、健康補助食品としての摂取量を適切に決めるために重要である。

しかし、同じ名称で呼ばれる食材でもコラーゲンの含有量は変動し、また多くの種類の動物性食材からコラーゲンを精製することは困難であるため、コラーゲンの量を正確に測定することは難しい。そこで、食材中のコラーゲン量を推定し、その数値を利用して食事に含まれるコラーゲン量を簡便に推定する方法を工夫した。

ヒドロキシプロリンはコラーゲンに特徴的なアミノ酸であるが、コラーゲンの全アミノ酸に占めるヒドロキシプロリンの重量比を「ヒドロキシプロリン係数」と呼ぶ。ヒドロキシプロリン係数は動物の種類によって異なるが、皮膚などからコラーゲンを精製し、アミノ酸分析を行って決定することができる。

一方、動物性食材中のヒドロキシプロリン量は、食材を塩酸で加水分解し、ジメチルアミノベンズアルデヒド比色法などで測定することができる。この二つの数値がわかれば、下記の式で食材中のコラーゲン量を算出できる。

$$\text{コラーゲン (mg/g)} = \text{ヒドロキシプロリン係数} \times \text{ヒドロキシプロリン量 (mg/g)}$$

ヒドロキシプロリン係数はコラーゲンを精製しないと測定できないため、すべての動物種でこれを決めることは困難である。しかし代表的な動物種については精製コラーゲンのアミノ酸組成が明らかにされているので、その数値から計算できる。

この数値と、実際に測定した動物性食材中のヒドロキシプロリン量から、食材中のコラーゲン量を推定できる。そこで、実際の食事内容を栄養学的に調査し、そこに含まれる動物性食材の種類と量がわかれば、この数値をもとにコラーゲン量を推定することが可能になる。数値がわからない食材については、類似の食材の数値を代用すればよい。この方法によ

るコラーゲン摂取量の推定値は必ずしも正確ではないが、食事由来のコラーゲン量を推定するための簡便な手法として有用である。

### 9.2 食事からのコラーゲン摂取量

上記の方法によって、日本人の成人女性と男性を対象として、1日に食事から摂取するコラーゲン量を推定したところ<sup>33)</sup>、女性では約1.7 g、男性では約1.8 gであった。平成20年度の国民健康・栄養調査によれば、日本の成人男性は1日に蛋白質を75.8 g 摂取しており、そのうち動物性蛋白質は40.2 gである。また成人女性の場合は1日に63.3 gの蛋白質を摂取し、そのうち動物性蛋白質は32.7 gである。動物のからだの約20%は蛋白質であり、その3分の1はコラーゲンであるから、かりに動物を丸ごと食べたと仮定すると、成人男性では約13 g (40.2 gの3分の1)、成人女性では約11 g (32.7 gの3分の1)のコラーゲンを摂取することになる。もちろん動物を丸ごと食べることはできないが、太古の昔から魚介類が日本人の重要な蛋白資源であり、食べられる部位のほとんどを食べてきたことを考えると、日本人はかなりの量のコラーゲンを食べてきたのではないかと思われる。しかし現代の食生活では、コラーゲンが多い部位である魚の皮や肉のすじ、丸ごとの小魚などを食べる機会が減っている。代わりに、脂肪が多くて軟らかい肉を好み、魚の切り身を食べるときは皮を残すひとが増えたために、相対的にコラーゲンの摂取量が減っているのではないかと推定される。これが、コラーゲンが体感性の高い健康補助食品となっている理由のひとつだと思われる。

### 9.3 適切なコラーゲン摂取量

コラーゲンを、1日にどれくらい摂取することが望ましいかはまだ明確になっていない。しかし本稿で紹介したように、ヒトを対象としたコラーゲン摂取試験をみると、1日あたり5~10 gの摂取で有意な効果が確認されている。この数値は、食事由来のコラーゲンとは別に摂取した値であるため、全摂取量の正確な数値は不明であるが、健康補助食品として摂取する場合の目安となるであろう。しかし、健康補助食品の摂取は食事で不足している部分を補うことが目的であるから、自分にあった適切な摂取量は、自分の食生活や体質などを考慮しながら、最終的には各個人で決めることが必要だと思われる。

### 9.4 動物種による違い

コラーゲンは進化の過程での変異が少なく、保存性の高い蛋白質である。例えば、I型コラーゲン $\alpha$

2鎖の三重らせん領域のアミノ酸配列をヒトと比較すると、ウシは93.1%、マウスは90.3%、ニワトリは84.3%、サカナは68.7%という高い率で同一である<sup>34)</sup>。摂取したコラーゲンの効果が、消化吸収されたオリゴペプチドの生理活性に依存していることを考えると、動物種による違いはアミノ酸配列の相同性のある程度反映したものになると考えてもよいであろう。

## 10. おわりに

本稿では、天然素材であるコラーゲンの医薬用途および食品・健康補助食品用途での機能性について概説した。とくに食品・健康補助食品としての作用メカニズムには、我々の消化酵素で分解されにくいオリゴペプチドの生理活性が関わっている。このような作用は、コラーゲンが太古の昔から、我々の栄養成分のひとつとして持っていた機能性であると考えべきであろう。ヒトがコラーゲンを食べたとき、当然の結果としてオリゴペプチドが血液中に多量に出現したであろうから、ヒトの進化の過程で、これを生体維持に利用する機構が進化したとしても不思議はないと思われる。

一方で、我々の身体が障害を受け、治癒する過程ではコラーゲンが分解を受ける。その時には、コラーゲン由来のオリゴペプチドが局所的に高濃度で発生すると考えられるから、これを創傷治癒の一部に取り入れた機構も進化したかもしれない。だとすると、栄養成分としての機能性と創傷治癒での機能性が、進化の過程で密接に関わってきた可能性が考えられる。コラーゲンについては、今後も新たな動物組織を原料とした素材開発と、その用途開発、さらに機能性の解明が進むと期待される。

## 参考文献

- 1) 野村義宏：皮革科学, **53**, 95-104 (2007)
- 2) 第十五改正日本薬局方
- 3) 特開2005-289841
- 4) 日本ゼラチン・コラーゲンペプチド工業組合資料
- 5) Pockop D. J., Keiser H. R. and Sjoerdsma A.: *Lancet*, **2**, 527-528 (1962)
- 6) Iwai K., Hasegawa T., Taguchi Y., Morimatsu F., Sato K., Nakamura Y., Higashi A., Kido Y., Nakabo Y. and Ohtsuki K.: *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 6531-6536 (2005)



- 7) 重村泰毅, 佐藤健司: 日本農芸化学会2008年度関西支部大会。
- 8) The Nutritional therapy of St. Hildegard: recipes, cures and diet. 3<sup>rd</sup> ed. ISBN 3-7626-0383-9. Greiburg, Germany, Verlag Hermann Bauer KG.
- 9) Koyama Y., Hirota A., Mori H., Takahara H., Kuwaba K., Kusubata M., Matsubara Y., Kasugai S., Itoh M and Irie S.: J. Nutr. Sci. Vitaminol., **47**, 84-86 (2001)
- 10) Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M and Kasugai S.: Nutrition, **21**, 1120-1126 (2005)
- 11) Wu J, Fujioka M, Sugimoto K, Mu G and Ishimi Y. J. Bone Miner.: Metab. **22**, 547-553 (2004)
- 12) Moskowitz R.W., : Semin. Arth. Rheum., **30**, 87-99 (2000)
- 13) Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar K.R., Aukermann D.F., Meza F., Millard R.L., Deitch JR, Sherbondy PS and Albert A.: Curr. Med. Res. Opin., **24**, 1485-1496 (2008)
- 14) Matsuda N, Koyama Y, Hosaka Y, Ueda H, Watanabe T, Araya T, Irie S and Takehana K.: J. Nutr. Sci. Vitaminol., **52**, 211-215 (2006)
- 15) Tanaka M, Koyama Y and Nomura Y.: Biosci. Biotgechnol. Biochem. **73**, 930-932 (2009)
- 16) Ohara H, Ito K, Iida H. and Matsumoto H.: Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi **56**, 137-145 (2009)
- 17) 小山洋一: 食品と開発, **44**, 10-12 (2009)
- 18) Rosenberg S, Oster K.A, Kallos A and Buroughs W.: A. M. A. Arch. Dermatol. **76**, 330-335 (1957)
- 19) Scala J, Hollies N.R.S. and Sucher K.P.: Nut. Rep. Int., **13**, 579-592 (1976)
- 20) Ichimura T, Yamanaka A, Otsuka T, Yamashita E. and Maruyama S.: Biosci. Biotechnol. Biochem., **73**, 2317-2319 (2009)
- 21) Zhang Y., Kouguchi T., Shimizu M., Ohmori T., Takahata Y. and Morimatsu F.: J. Med. Food, **13**, 399-405 (2010)
- 22) Mulinos M.G. and Kadison E.D.: Angiology **16**, 170-176 (1965)
- 23) Ratnayake W.M., Sarwar G. and Laffey P.: Br. J. Nutr., **78**, 459-467 (1997)
- 24) Saito M., Kiyose C., Higuchi T., Uchida N. and Suzuki H.: J. Agric. Food Chem., **57**, 10477-10482 (2009)
- 25) 小山洋一, 楠畑雅: グルコサミン研究, **6**, 15-19 (2010)
- 26) Shigemura Y., Iwai K., Morimatsu F., Iwamoto T., Mori T., Oda C, Taira T., Park E.Y., Nakamura Y. and Sato K.: J. Agric. Food Chem., **57**, 444-449 (2009)
- 27) Ohara H., Ichikawa S., Matsumoto H., Akiyama M., Fujimoto N., Kobayashi T. and Tajima S.: J. Dermatol., **37**, 330-338 (2010)
- 28) Nakatani S., Mano H., Sampei C., Shimizu J. and Wada M.: Osteoarth. Cart., **17**, 1620-1627 (2009)
- 29) 真野博: 第1回コラーゲンペプチドシンポジウム (2009)
- 30) 森昭胤: 生化学, **26**, 656-660 (1955)
- 31) Rose M.L., Madren J., Bunzendahl H. and Thurman R.G.: Carcinogenesis, **20**, 793-798 (1999)
- 32) Yin M., Ikejima K., Arteel G.E., Seabra V., Bradford B.U., Kono H., Rusyn I. and Thurman R.G.: J. Pharm. Exp. Ther., **286**, 1014-1019 (1998)
- 33) 野口知里, 小林身哉, 小山洋一: 第64回日本栄養・食糧学会大会 (2010)
- 34) 服部俊治, 蛭原哲也, 天野美保, 佐藤知香, 入江伸吉: フレグランスジャーナル 11月号 52-58 (2001)