

# 軟骨・骨に寄与するコラーゲンペプチド

城西大学 きみら よしふみ まのひろし 君羅好史、真野博

## はじめに

わが国における高齢化、高齢者人口の増加は今後も加速していくことが予想されている。この超高齢化社会において、運動器への年齢の影響が顕著に現れ、平成22年の国民生活基礎調査によれば、要支援となる原因の中で関節疾患や骨折は大きなウェイトを占めている<sup>1)</sup>。この高齢者に多くみられる運動器の障害はロコモティブシンドローム(ロコモ/運動器症候群)と定義され<sup>2)</sup>、要介護予防の観点からその予防・治療に期待が寄せられている。

ロコモティブシンドロームの予防にとっては、骨や関節といった運動器に対して包括的に寄与する食品素材が重要となる。コラーゲンペプチドは軟骨や骨といった関節を構成する細胞や組織における生理作用が解明されてきており、運動器への効果が期待されている食品機能性成分といえる。

生理作用が解明されつつあるコラーゲンペプチドであるが、日本人女性を対象とした食事からのコラーゲン摂取量を調査した報告によれば<sup>3)</sup>、一日当たりのコラーゲン摂取量は平均1.9gであったとされている。後述するが、経口摂取によるコラーゲンペプチドの効果に関する研究での有効量は1日5gから10gとされている。これらの研究は通常の食事にコラーゲンペプチドをサプリメントとして摂取した上での効果を示しており、通常のタンパク質摂取量は十分であるが、ロコモティブシンドロームの予防にとって必要なコラーゲン、コラーゲンペプチドの摂取量は低い可能性がある。このような摂取の現状も踏まえながら、コラーゲンペプチドが軟骨や骨にどのように寄与しているのか述べていく。

## 1. コラーゲンペプチドについて

体を構成するタンパク質のうち、約30%を占めているのがコラーゲンである。豚、牛、魚などの骨、皮、魚鱗などに含まれるコラーゲンを酸やアルカリで可溶化・抽出したものがゼラチンであり、これは広く調理などに用いられている。「コラーゲン」と呼ばれて市場に流通しているものは、正確には「ゼラチン」であることが多い。そのゼラチンをプロテアーゼにより加水分解し、低

分子化したものが、「コラーゲンペプチド」であり、機能性食品素材として多く用いられている。コラーゲンペプチドは、原材料の違いや酵素処理法によりさまざまな長さのペプチドが不均一に含まれるペプチド混在体となる。現在では、ジペプチドやトリペプチドを多く含むコラーゲンオリゴペプチドが開発されている。コラーゲンはGly-X-Yという特殊なアミノ酸の配列の繰り返し構造を有しており、X、Yの約30%はプロリンやヒドロキシプロリン(Hyp)が占めている<sup>4)</sup>。このコラーゲンに特徴的なアミノ酸配列を含むPro-HypやHyp-Glyといったコラーゲンオリゴペプチドの生理・薬理作用が注目されるようになっている。

## 2. コラーゲンペプチドの吸収

コラーゲンペプチドは摂取後、ジペプチド、トリペプチドの形で刷子縁膜のペプチドトランスポーターを介して小腸細胞に取込まれる<sup>5)</sup>。コラーゲンに特徴的なアミノ酸であるHypを含むジペプチドは小腸細胞に取り込まれた後、ペプチダーゼによっても切断されにくく<sup>6)</sup>、基底膜側からペプチドのまま血中に取り込まれると考えられている。近年、経口摂取した外因性コラーゲン由来のコラーゲン(オリゴ)ペプチドが血液中や組織中に存在することが証明され始めた。

ヒト血中への移行については、男性ボランティアによるヒト末梢血中への吸収試験を実施した報告がある<sup>7)</sup>。コラーゲンペプチドを単回8g摂取した後の血しょうサンプル中においてコラーゲンペプチドを構成する割合が高いペプチド4種(Pro-Hyp、Hyp-Gly、Pro-Hyp-Gly、Gly-Pro-Hyp)を定量した結果、Pro-HypとHyp-Glyが主要なペプチドであった。このことからPro-HypやHyp-Glyがその特異的な構造のために血中でのプロリン特異的ペプチダーゼによって切断されにくく、これらペプチドは前述した腸管でのペプチドトランスポーターを介しての吸収により血中移行したことが考えられる。この報告のほかにもコラーゲンペプチド摂取後、アミノ酸だけでなく、ジペプチドおよびトリペプチド分子がヒト末梢血中に移行し、比較的長時間血中に滞留したことが報告されている<sup>8-10)</sup>。

### 3. コラーゲンペプチドの軟骨への作用

リン(Pi)誘導による初期変性関節軟骨および硬組織変性マウスを用いて、コラーゲンペプチドがマウス硬組織に与える影響を検討した<sup>11)</sup>。10週齢のC57BL/6j雄性マウスをコントロール群(1.5%Pi)、コラーゲンペプチド群(1.5%Pi+5%コラーゲンペプチドP-20(新田ゼラチン社製))、コラーゲンジペプチド群(1.5%Pi+0.3%Pro-Hyp)に分け、3週間飼育後、分析を行った結果、コントロール群と比べ、コラーゲンペプチドおよびPro-Hypの摂取により、関節軟骨の初期変性を抑制した。また前駆軟骨細胞株ATDC5を用い、軟骨細胞へ与えるコラーゲンペプチドの効果を調べたところ、Pro-HypはATDC5の増殖には影響を及ぼさなかったが、石灰化変性の指標であるALP活性を抑制した。さらにグリコサミノグリカンの産生を促進することで、石灰化変性を抑制し、成熟軟骨細胞を維持することがわかった。そして、コラーゲンジペプチドはAggrecanなどの軟骨特異的な遺伝子の発現を誘導することも明らかとなった。

ヒト関節への作用としては、膝関節症患者に対してコラーゲンペプチド(CP)摂取群とデキストリンを摂取するプラセボ群を設けた二重盲検試験の報告がある<sup>7)</sup>。各食品を一日10g、13週(91日)間連続して摂取させた。症状の度合いを点数化したWOMACスコアにおいて、CP群でプラセボ群と比べて有意に改善がみられ、また痛みを点数化するVASスコアについても同様の結果であった。

### 4. コラーゲンペプチドの骨への作用

リン(Pi)誘導性硬組織変性モデルマウスでは骨代謝にも変化がみられることから、コラーゲンペプチドの摂取によりマウス骨代謝に与える影響についても検討した。血中ミネラル濃度およびアルカリフォスファターゼ(ALP)活性は、各群間に有意な差はみられなかった。さらに、骨代謝調節ホルモンであるPTHおよびカルシトニンも血中濃度に関して各群で有意な差はなかった。pQCTによる骨密度解析の結果、コントロール群と比較して、コラーゲンペプチド群およびコラーゲンジペプチド群では、骨密度が増加していた。脛骨組織切片および $\mu$ CT解析の結果、コントロール群と比較してコラーゲンペプチド群およびコラーゲンジペプチド群では関節軟骨および海綿骨の構造が良好であった<sup>11, 12)</sup>。

マウス頭蓋冠由来骨芽細胞株MC3T3-E1を使用して、

骨芽細胞に対するコラーゲンペプチドの作用を検討した。その結果、コントロールと比較して、Pro-Hypにより分化の指標であるアルカリフォスファターゼ(ALP)活性が上昇し、石灰化面積が増えていた。骨芽細胞分化のRunx2のmRNA発現量を上昇させた<sup>13)</sup>。

マウス骨髄細胞を分離し、M-CSFとRANKL共存下で、骨髄細胞を培養し、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP)陽性の多核細胞の数、すなわち破骨細胞の形成を測定した。マウス破骨細胞形成系では、コラーゲンジペプチドのPro-Hypにより、TRAP陽性多核細胞数が顕著に増加した。破骨細胞特異的なNFATc1、Cathepsin KなどのmRNA発現はPro-Hypで誘導された。一方、破骨細胞に対するHyp-Glyの作用について同実験系で検討したところ、TRAP陽性の多核細胞形成を抑制した。破骨細胞の形成に対してはPro-Hypは正に、Hyp-Glyは負に作用した<sup>14)</sup>。

これらの結果は、吸収された後のPro-HypやHyp-Glyは骨組織に到達し、骨芽細胞や破骨細胞の分化を調節し、骨代謝を制御していることを示している。骨代謝においては、骨形成と骨吸収が繰り返されるが、その間に骨組織から溶出したコラーゲンペプチドも骨構成細胞に作用していることが考えられるため、コラーゲンペプチドは骨基質に存在するリモデリングファクターの一つであるといえる。

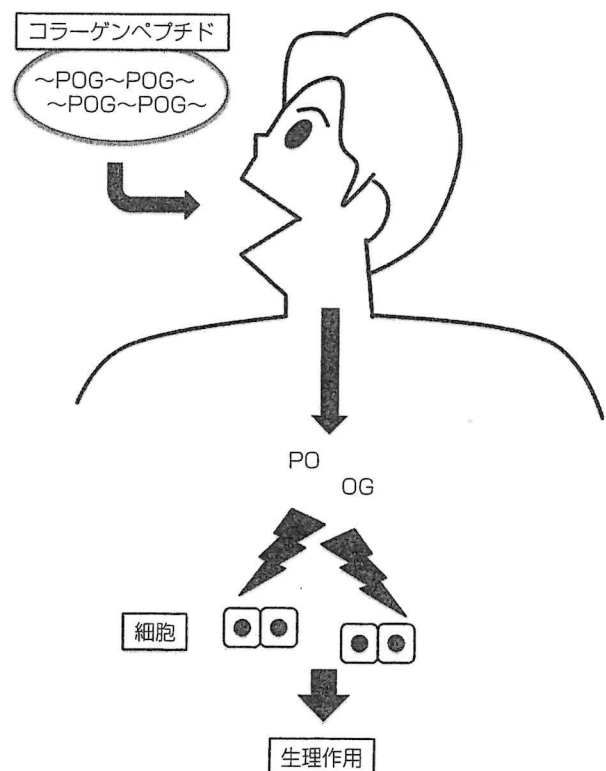


図1 コラーゲンペプチドの細胞への作用

## 5. まとめ

コラーゲンペプチドは経口摂取後、コラーゲンオリゴペプチドが小腸からの吸収を経て血中に移行し、運動器を構成する細胞群に直接または間接的に作用することで、ロコモティブシンドロームの予防に寄与していると考えられる(図1)。

### おわりに

高齢化社会における問題点であるロコモティブシンドロームの予防にとって、運動器の健康を保つことが重要とされている。運動器を構成する骨、軟骨、腱、筋肉などに多角的に作用する食品機能性成分はロコモティブシンドロームの予防的観点から必要性が高まっている。コラーゲンペプチドは、特に軟骨や骨を構成する細胞に直接的に働きかけ、その機能を調節することで、運動器の健康に寄与していることが示唆されている。

その生理的作用が知られるようになってきたコラーゲンペプチドだが、一般的な食品からの摂取量としては不足していることが報告されている。栄養学的には質の悪いタンパク質とされるコラーゲンであるので、食事からは良質なタンパク質を摂取し、サプリメントや健康補助食品により補助的にコラーゲンペプチドを摂取することがロコモティブシンドロームの予防にとっては役立つと考えている。

今後は大規模なヒト試験による効果の証明などが課題であるが、近年のコラーゲンペプチドの生理作用の解明は目覚ましいものがある。今後、さらなるコラーゲンペプチドの運動器への効果が解明されていくことは、高齢化社会の問題であるロコモティブシンドロームの予防あるいは治療にとって有益であるといえる。

### 《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》 》

- 1) 平成22年国民生活基礎調査 厚生労働省 (2010)
- 2) 中村耕三：超高齢社会とロコモティブシンドローム，日整雑誌，82，1-2 (2008)
- 3) 野口知里ほか：栄養学雑誌，170(2)，120-128 (2012)
- 4) 谷原正夫監修：コラーゲンの製造と応用展開Ⅱ，シーエムシー出版 (2013)
- 5) 細谷憲政，武藤泰敏：消化と吸収 - 基礎と臨床 - ，第一出版 (2002)
- 6) Weiss PH, et al.: *J.Clin.Invest*, 48, 1-10 (1969)
- 7) 杉原富人ほか：FOODSTYLE21, 15(2), 52-57 (2011)

- 8) Iwai K, et al.: *J.Agric.Food.Chem*, 55, 1532-1535 (2005)
- 9) Aito-Inoue M, et al.: *J.Agric.Food.Chem*, 54, 5261-5266 (2006)
- 10) Ohara H, et al.: *J.Agric.Food.Chem*, 55, 1532-1535 (2007)
- 11) Nakatani S, et al.: *Osteoarthritis Cartilage*, 17, 1620-1627 (2009)
- 12) 片岡綾ほか：日本骨代謝学会要旨集281 (2011)
- 13) 小倉香名ほか：第67回日本栄養・食糧学会講演要旨集148 (2012)
- 14) 真野博ほか：第64回日本栄養・食糧学会講演要旨集203 (2009)



きみら・よしふみ / Yoshifumi Kimira

城西大学 薬学部 医療栄養学科 食品機能学研究室

2012年 東京農業大学農学研究科食品栄養学専攻博士後期課程修了、2012年 城西大学薬学部医療栄養学科 食品機能学研究室 助手、現在に至る

著書・論文：

- ① Kimira Y, Tajima K, Ohta A, Ishimi Y, Katsumata S, Suzuki K, Adlercreutz H, Uehara M.: Synergistic effect of isoflavone glycosides and fructooligosaccharides on postgastrectomy osteopenia in rats., *J Clin Biochem Nutr.*, 51(2), 156-60 (2012)
- ② Kimira Y, Katsumata S, Suzuki K, Ishimi Y, Ueno T, Uchiyama S, Adlercreutz H, Uehara M.: Comparative activities of the S-enantiomer and racemic forms of equol on bone fragility in ovariectomized mice., *Biosci Biotechnol Biochem.*, 76(5), 1018-21 (2012)
- ③ 谷原正夫監修：コラーゲンの製造と応用展開Ⅱ，シーエムシー出版 (2013)

まの・ひろし / Hiroshi Mano

城西大学 薬学部 医療栄養学科 食品機能学研究室