

コラーゲンペプチドの機能性

新田ゼラチン株式会社

小泉 聖子, 井上 直樹

こいずみ せいこ いのうえ なおき

はじめに

近年, 市場においては「コラーゲン」入りを謳った商品が数多く見受けられ, 特に美容に関する分野での人気が高い。コラーゲン摂取による肌や関節の改善効果に対する体感性の高さが, 多くの消費者から利用される理由の一つである。長年の研究により, コラーゲン由来の特異的なコラーゲンペプチドが, 皮膚や骨, 軟骨などの組織や細胞に作用していることが徐々に解明されてきた。

本章においては, コラーゲンペプチドの生理的機能性について紹介する。

1 コラーゲンペプチドの食品としての安全性

コラーゲンの変性物であるゼラチンについては, 長い食経験の中でその安全性が認められている食品素材である。しかし, 昨今のいわゆる健康食品市場においては, 機能性素材としてゼラチンを酵素で分解したコラーゲンペプチドが着目されており, 改めてその安全性を確認した試験を紹介する。

石見らは, ラットを用いたコラーゲンペプチドの28日間反復投与毒性試験を行った。その結果, コラーゲンペプチドを摂取することによる, 生体への顕著な影響は認められないとの結果が得られた(表1)。唯一, コラーゲンペプチドを基本食群

(×1)の100倍摂取した群において, 腎臓重量が対照群に対して有意に増加する傾向が見られたが, これは高タンパク食飼育において一般的に認められる傾向であることから, コラーゲンペプチドの特異的作用ではないとされている¹⁾。

2 コラーゲンペプチドの生理機能研究

2-1 コラーゲンペプチドの体内への吸収

経口摂取によるコラーゲンペプチドが生体内で作用するには, 生理活性のある物質の腸管での吸収が前提となる。コラーゲンペプチドが, どのような形で体内に吸収されているのか検証した報告を次に示す。

2-1-1 コラーゲンペプチドの吸収形態

岩井らは, コラーゲンペプチドを経口摂取した後の, ヒト静脈血中に存在するコラーゲン由来ペプチドを同定する試みを行った²⁾。

12時間絶食後の被験者5人に, 豚皮由来のコラーゲンペプチドを9.4g/100ml経口摂取させ, 摂取前および摂取から15, 30, 60および180分経過後に静脈血約10mLを採取し, この血液中の遊離ヒドロキシプロリン(Hyp)およびペプチド態Hypの量を測定したところ, 血中に吸収されたペプチド態Hypの95%はPro-Hypとして存在していること, およびトリペプチド以上の高分子ペプチドやGlyをN末端に持つペプチドは, ほとんど同定されな

表1 コラーゲンペプチドの28日間反復投与毒性試験

	対照群	×1群	×10群	×100群
体重 0 week (g)	176.5±2.6	177.5±3.1	176.7±2.1	176.2±1.9
体重 4 week (g)	250.2±4.6	242.7±3.7	245.2±2.8	241.2±3.8
飼料摂取量 (g)	441.2±22.2	448.7±20.7	459.9±20	472.0±13
肝臓 (g)	6.52±0.12	6.71±0.12	6.41±0.14	6.85±0.13
腎臓 (g)	1.68±0.03	1.65±0.02	1.63±0.03	1.92±0.02*
脾臓 (g)	0.48±0.01	0.5±0.01	0.45±0.01	0.47±0.01
GOT (U/L)	48.0±11.8	38.5±5.5	40.1±7.57	57.3±11.7
GPT (U/L)	5.67±2.42	7.14±4.56	7.14±1.46	7.28±1.79
TC (mg/dL)	66.6±1.9	64.8±2.8	63.9±1.9	68.8±3.1
TG (mg/dL)	100.4±10.8	63.7±3.4*	74.2±7.5*	62.0±7.6*

TC: 総コレステロール, TG: トリグリセリド *対照群に対し有意, p<0.05

表2 コラーゲンペプチド経口摂取後の血中のペプチド態Hyp比率

sequence	ratio
Pro-Hyp	95%
Ile-Hyp	>1%
Leu-Hyp	>3%
Phe-Hyp	1%

かった(表2)。

2-1-2 コラーゲンペプチドの腸管吸収メカニズム

小腸上皮刷子縁膜(BBM)小胞の培養系を用いた模倣試験によって, 小腸におけるコラーゲンペプチド吸収のメカニズムの一端が明らかになった。

井上らは, BBM小胞の培養液中に合成トリペプチド(c)を添加し, 小胞内へのペプチドの取り込み量を評価した³⁾。その結果, BBM小胞の頂端上でGly-Pro-Hypが⁴⁾, 遊離GlyとジペプチドPro-Hypに経時的に分解され, その後Pro-HypがBBM小胞内に同定された。

このことは, Gly-Pro-HypがBBM-結合アミノペプチダーゼNによって部分的に加水分解されてGlyを遊離し, 結果として生じたPro-Hypの一部がH⁺-共役PEPT1(ペプチドトランスポーター1)を介して, 小腸上皮細胞内へ輸送されることを示している。またさらに, Pro-Hypが腸粘膜頂端プロテアーゼによる分解に対して, 極めて抵抗性が高いことを示唆している。

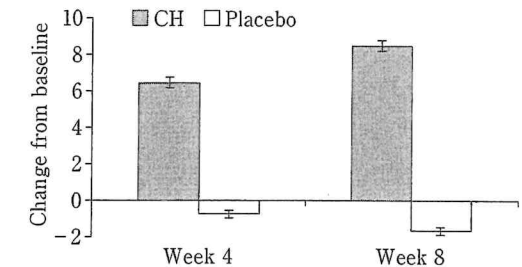


図1 コラーゲンペプチド摂取による保湿への影響

2-2 肌への作用

生理機能素材としてのコラーゲンペプチドに対して, 最も期待されている効果が美肌効果であろう。2015年4月より開始した, 機能性表示制度でも保湿やバリア機能改善を示した商品が届出されており, コラーゲンペプチドも機能性素材として, 今後の届出が期待される。

角田らは, 健康な成人女性39名を対象とし, コラーゲンペプチド10gを経口摂取した場合の皮膚角層に対する影響を二重盲検法にて調べたところ, コラーゲンペプチド摂取により, 皮膚角層の吸水能を増加させる可能性が示唆されたことを報告している⁴⁾。

また, 最近では杉原らが, 30~55歳の女性53人を対象に, プラセボ二重盲検法により試験を行ったところ, ジペプチドを多く含むコラーゲンペプチドを1日2.5g, 8週間連続で摂取することで, 肌の水分量(図1)および肌の弾力, 肌の荒れが

プラセボよりも有意に改善したことを報告している⁵⁾。

これらのことは、後述するが、経口摂取したコラーゲンペプチドが肌の真皮の細胞に影響し、その構造の改善に寄与していると考えられる。

同様にProkschらは、35～55歳の女性69名を対象に、2.5g、5.0gのコラーゲンペプチド摂取によるプラセボ二重盲検法による試験を行った⁶⁾。結果、2.5gおよび5.0gコラーゲンペプチド摂取群において、摂取4週後の腕の内側の弾力性でプラセボに対して有意な差 ($p < 0.05$) が確認された (但し、50歳以上の層別解析時)。肌水分量、水分蒸散量については有意な差は確認されなかった。

前述の杉原らの試験では、常に紫外線を浴びる顔表面での評価であったのに対し、Prokschらは紫外線ダメージを受けにくい上腕内側部での測定を行っている。他方、小山らは29～59歳の男性を対象に、1日5gのコラーゲンペプチド摂取が、紫外線照射で形成した紅斑のプラセボ群に対する有意な減少効果を確認した (摂取4日目で30歳以上の層別解析時)⁷⁾。このことは、コラーゲンペプチドが紫外線などによる光老化に対する損傷に対して高い修復機能を有することを示唆しており、紫外線を日常的に浴びる部位と、そうでない部位でコラーゲンペプチドの生理作用も差が生じる可能性が考えられる。

また、Asserinらは、2つの臨床試験を行っている。1つ目は、40～59歳の日本人女性60名を対象に、10gのコラーゲンペプチド8週間連続摂取によるプラセボ二重盲検法による試験を行った⁸⁾。2つ目は、40～65歳のフランス人女性84名を対象に、10gのコラーゲンペプチドを12週間連続摂取によるプラセボ二重盲検法を行った。結果、先の試験では、顔皮膚の保湿において、8週目でプラセボに対する有意な改善が見られた。フランス人女性を対象にした試験では、真皮内のコラーゲンの密度測定で、4週以降で有意な改善が見られた。サプリメントとしてのコラーゲンペプチドの美肌への利用は、今後も国や人種を問わず広がっていくと考えられ、さらなる臨床研究が期待される。

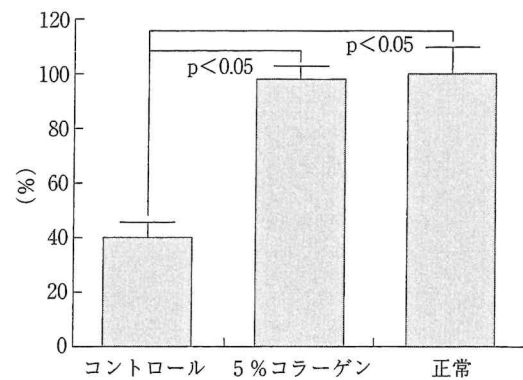


図2 コラーゲン合成に及ぼすコラーゲンペプチド摂取の効果

動物を用いた実験においては、さらに詳細な検討がなされている。

大原らは、ヘアレスマウスに紫外線照射した光老化モデルを用いて、コラーゲンペプチド経口投与の生理機能を、皮膚バリア機能に関して評価した⁹⁾。その結果、コラーゲンペプチド群と対照群を比較することにより、コラーゲンペプチド群での角質層水分量は紫外線照射後初期4日間すべてで有意に高かった。また、コラーゲンペプチド群での経表皮水分蒸散量 (TEWL) は、照射後2日目に有意に低かった。これらの結果は、コラーゲンペプチドが紫外線照射による角質水分量およびTEWLの悪化を抑制することを示唆している。

さらに浅野らは、低栄養下における新陳代謝低下に対する効果について報告している。タンパク質含量を普通食の約50%に減じた飼料にて、4週間飼育した疑似老化モデルラットにコラーゲンペプチド含有飲料0.2mL (コラーゲンペプチド20mg含有) を連日経口投与し、4週間後に背部皮膚に蛍光色素のダンシルコロライドを塗布し、角質層を標識して、その蛍光が消失するまでの日数を観察した¹⁰⁾。その結果、コラーゲンペプチド含有飲料を投与することにより、対照群に比べてダンシルコロライドの消失日数が短くなることが分かった。消失日数が短いほど新陳代謝速度が速いと考えられることから、コラーゲンペプチドの投与により、皮膚の新陳代謝の促進が起こることが示唆される。

伊藤らは、コラーゲンペプチド摂取による体内

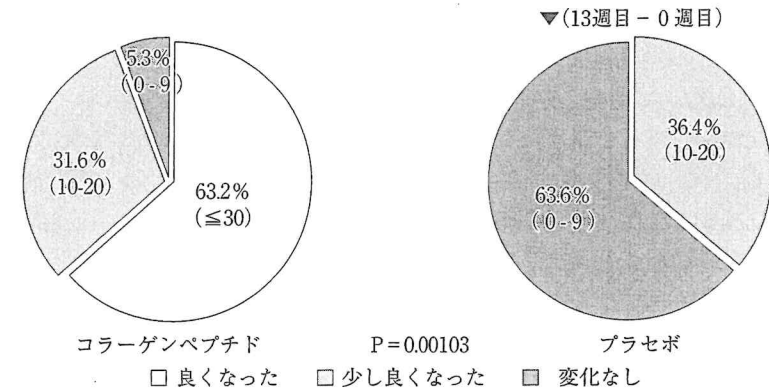


図3 コラーゲンペプチド摂取による膝関節症患者への影響 (VASスコア)

のコラーゲン合成促進効果を、疑似老化モデルラットを用いて確認した。7週齢の雄ラットを低タンパク食 (6%タンパク) で3週間飼育し、コラーゲン合成能を老化動物並み (40%) に低下させた疑似老化ラットに、コラーゲンペプチド配合食 (6%タンパク+5%コラーゲンペプチド) を1週間与え、ホルマリン濾紙法 (FFP) における肉芽形成能を、コントロール群 (11%タンパク食給餌) と比較した¹¹⁾。その結果、コントロール群のコラーゲン合成能は、正常ラットの40%のままであったが、コラーゲンペプチド摂取群は98%まで回復した (図2)。

最近では、Shimizuらによる、皮膚の乾燥を誘発させたアトピー性モデルマウスを用いた実験では、Pro-Hyp, Hyp-Glyを同時投与させた群で、経皮蒸散水分量が有意に減少し、バリア機能の改善による皮膚水分量の改善が見られた¹²⁾。またLeらは、マウスの皮膚線維芽細胞と角化細胞を共培養させた細胞実験では、Pro-Hypが角化細胞関連遺伝子 (Krtap) の発現促進に関与していることを示し、皮膚の角化層への影響を示している¹³⁾。

これらの結果は、コラーゲンペプチドを経口摂取することにより、有効成分であるPro-Hyp, Hyp-Glyが血中や皮膚へ移行し、線維芽細胞や角化細胞へ刺激を与えることを示唆している。特に、皮膚の老化の原因である紫外線などの外的ストレスが起こす、不溶化コラーゲンの増加や新陳代謝の低下を、コラーゲン由来の有効成分が抑制し、コラー

ゲンやヒアルロン酸などの細胞基質の合成能力を促進させ、その結果として肌などの老化を防止する効果があることを期待させるものである。

このように、コラーゲンペプチドにおいては、美肌に関する論文が数多く報告されている。機能的表示制度への対応としては、素材としてのシステムティックレビューによる届出に可能性があり、今後はコラーゲンペプチドを主成分とした商品に機能的が表示されることが期待される。

2-3 関節への作用

コラーゲンペプチドを経口摂取した場合の臨床例について報告例が多いのは、関節炎などに対する影響である。

Kumarらは、30名の膝関節症患者に対して1日10g (朝晩5gずつ) のコラーゲンペプチドを13週間投与し、二重盲検法によりプラセボとしてデキストリンを投与した群との効果を比較した¹⁴⁾。改善効果は、患者本人の主観的な関節炎の痛みを示すVASスコアおよび医師によるWOMACスコアにて評価した。結果、VASスコアではプラセボ群で大きな改善 (30ポイント以上の改善) が見られた被験者が1人もいなかったのに対して、コラーゲンペプチド摂取群では63.1%の被験者に大きな痛みの改善が見られた。

コラーゲンペプチド摂取前後のVASスコアを図3に示す。VASスコアの結果は、患者本人が「痛みが減った」と感じていることを示しており、非

常に体感性が高いことを示している。

動物実験においては、コラーゲンペプチド摂取による軟骨再生効果についての報告がある。南らは、実験的に関節軟骨に損傷孔を開けたウサギを、水のみを与えたコントロール群、魚由来コラーゲンペプチドを1.2g/日与えた群 (FCO群)、魚由来コラーゲンペプチド1.2g/日とN-アセチル-D-グルコサミンを1.0g/日与えた群 (FCP-GlcNAc群) と3群に分けて2週間飼育し、損傷部位に対する肉眼および組織学的な評価を行っている¹⁵⁾。

この実験によると、肉眼的にはFCP群およびFCP-GlcNAc群では、コントロール群と比較して治癒促進効果が認められている。また、組織学的にもFCP群においては、多数の軟骨芽細胞による軟骨の再生が認められた。

他方、中谷らは、高リン食による軟骨炎症性モデルマウスを用いた実験において、コラーゲンペプチドの摂取が関節軟骨の変性抑制し、関節軟骨の維持に有用であることを示した。特にPro-Hypが特異的に前駆軟骨細胞に作用し、石灰化の抑制に関与していることを報告している¹⁶⁾。

関節改善訴求の機能性表示への対応としては、病者を対象とした論文が多いのが現状であり、素材のシステムティックレビューとしてまとめるには、今後、健常者を対象とした予防を目的とした

試験が行われることが望まれる。

2-4 筋肉への作用

近年、コラーゲンペプチドの筋肉への効果がいくつ報告されている。Zdzieblikらは、クラス1~2の軽度のサルコペニア男性53人に対して、1日15gのコラーゲンペプチド (コラーゲンペプチド群) もしくはシリカ (プラセボ群) を摂取させ、1週間当たり3回の筋肉トレーニングを12週間課した結果、除脂肪量 (全体重のうち、体脂肪を除いた筋肉や骨、内臓などの総量) がプラセボに対して有意に増加し、さらに脂肪量がプラセボに対して有意に減少したことを報告している¹⁷⁾。

また、岩佐らは、アメリカンフットボール選手9名を対象に、コラーゲンペプチド10gとホエイ

プロテイン10gの混合物を被験剤とし、プラセボをホエイプロテイン20gとした1年間のプラセボ二重盲検法を行った。摂取後3カ月で体重、筋重量、脂肪量が有意に増加した。シーズンオフになるとホエイプロテイン群では有意に体重、筋重量、脂肪量が減少したのに対し、コラーゲンペプチド+ホエイプロテイン混合物群では、各項目共に有意な減少抑制効果が示された¹⁸⁾。

*In vitro*試験において、坂本らは、Hyp-Glyが筋芽細胞の短径を有意に増加させ、ミオシン重鎖およびトロポミオシン、PHT1の遺伝子発現を有意に亢進させた (図4)。さらにmTORの下流側の代謝調節因子であるp70S6Kのリン酸化を有意に亢進していることも報告している。また、Hyp-Glyを高含有するコラーゲンペプチドと運動を併用することによって、腓腹筋や平目筋、足底筋が増加することも報告している¹⁹⁾。

これらのことは、PHT1の発現が増加することによって、Hyp-Glyが細胞内に取り込まれる量が促進され、mTORを介したタンパク合成を亢進させ筋肉量を増加させていると考えられる。

まとめ

コラーゲンペプチドには、高い安全性、科学的に解明されつつあるメカニズム、色々な組織への有効性が数多くの報告により裏付けされている。

現状では、コラーゲンペプチドは、肌の保湿性に関するシステムティックレビューにより、機能性表示制度への届出が可能と考えられる。しかしながら、コラーゲンペプチドの研究開発がさらに進むことにより、肌以外の訴求に対する機能性表示への対応が期待される。

参考文献

- 1) 石見佳子ら: *Osteoporosis Japan*, 11(2), 212-214 (2003)
- 2) Iwai K. et al.: *J. Agric. Food Chem.*, 53, 6531-6536 (2005)
- 3) Inoue A. et al.: *J. Pept. Sci.*, 13, 468 (2007)
- 4) 角田愛美ら: *健康・栄養食品研究*, 7(3), 45-52 (2004)
- 5) F Sugihara. et al.: *J. Phar. Ther.*, 43(1), 67-70 (2015)
- 6) E Proksch. et al.: *Skin Phar. Physiology*, 27, 47-55 (2014)
- 7) Koyama et al.: *JPT*, 42(10), 781-790 (2014)
- 8) Asserin et al.: *Journal of Cosmetic Dermatology*, 0, 1-11 (2015)
- 9) 大原浩樹ら: *医学と薬学*, 59(6), 969-973 (2008)
- 10) 浅野隆司ら: *BIO INDUSTRY*, 18(4), 11-18 (2001)
- 11) 伊藤ら: *日本食品科学工学会誌*, 60(6), 278-285, (2013)
- 12) Shimizu et al.: *BBRC456_14*, p.626-630 (2015)
- 13) Vu Le P et al.: *Skin Pharmacol Physiol*, 28, 227-235 (2015)
- 14) S Kumar et al.: *J Sci Food Agric* (2014)
- 15) 南三郎ら: *キチン・キトサン研究*, 12(2), 184-185 (2006)
- 16) S Nakatanai et al.: *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 1620 (2009)
- 17) D Zdzieblik et al.: *British Journal of Nutrition*, 1-9 (2015)
- 18) 岩佐ら: *Food Style 21*, 14(7), 62-65 (2010)
- 19) 坂本ら: *日本農芸化学会本2015年度大会講演要旨集*, p.1743 (2015)

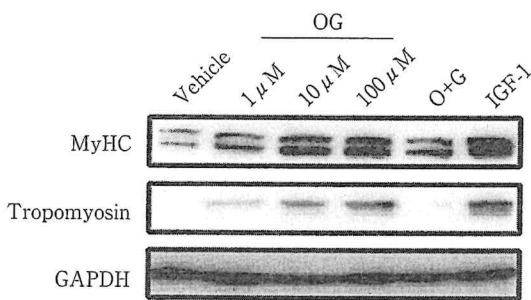


図4-1 コラーゲンペプチドの筋芽細胞の遺伝子発現への影響

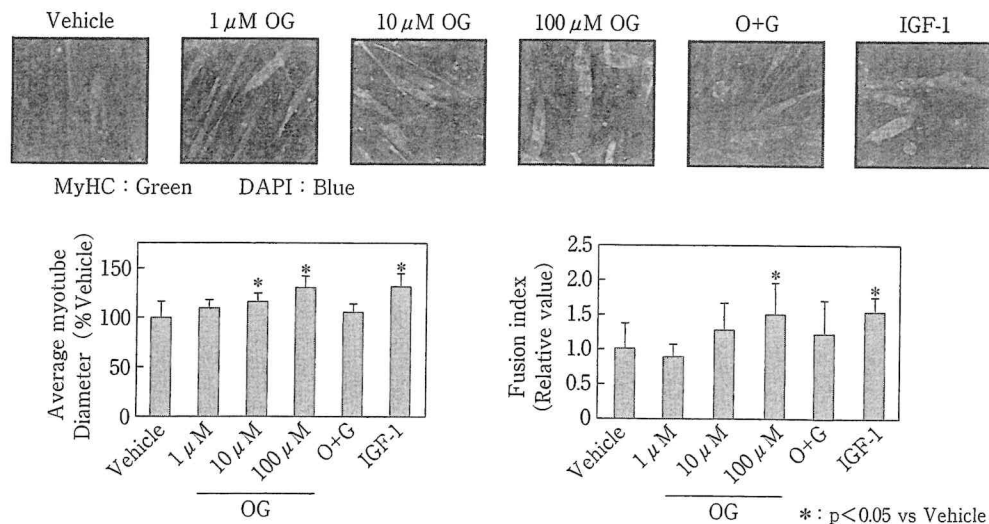


図4-2 Hyp-Gly (OG) の筋芽細胞の短径の大きさへの影響