

最近の研究

カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による 皮膚・血流・血管への効果

白 土 絵 理*

はじめに

エラスチンは大動脈・項韌帯・皮膚・肺など、生体内の弾性を必要とする様々な組織に広く分布している弾性線維の主要タンパク質（不溶性）である^{1,2)}。

エラスチンの前駆体であるトロポエラスチンは、線維芽細胞、平滑筋細胞、血管内皮細胞、弾性軟骨の軟骨細胞等で産生される分子量約68kDaの可溶性の線維状タンパク質である。

弾性線維の形成は、細胞外に分泌した糖タンパク質である fibrillin³⁾ や Microfibrils-associated glycoprotein (MAGP)⁴⁾ 等が相互作用して分子量約250kDaの Microfibrils を形成することから始まる。次いで、トロポエラスチン mRNA が転写促進因子となり fibulin-5 mRNA が転写され、細胞外に分泌される⁵⁾。この fibulin-5 (別名 DANCE) はトロポエラスチンと強い相互作用を持っており、細胞表面のインテグリンと RGD 配列を介して結合することで、トロポエラスチンの局在化が起こる⁶⁾。そして Microfibrils を足場としてトロポエラスチンがその周囲に自己集合（コアセルベーション）し^{1,2)}、リジルオキシダーゼの作用により分子間で Lys 残基が架橋（デスモシン、イソデスモシン）を形成することで不溶性のエラスチン線維となる^{1,2,7,8)}。その線維構造は各臓器により異なる。

エラスチンは臓器や組織の弾力性だけでなく形態維持にも重要であるとされており、さらに、Li D. Y. らの研究によってトロポエラスチン遺伝子欠損マウスが大動脈内皮の障害無しに中膜肥厚を生じ、大動脈の狭窄が原因で生後3日以内に死亡することが明らかになった⁹⁾。これにより、エラスチンが生命維持においても必要不可欠であることが証明された。また、エラスチン由来ペプチドが、elastin binding protein (EBP)

等を介し、線維芽細胞、平滑筋細胞、内皮細胞などと相互作用をすることも報告されている¹⁰⁻¹²⁾。

このように、エラスチンは生体内で大変重要な役割を担っており、そのユニークな性質からも注目の素材として様々な分野での応用性に期待がもたれている。

一方、同じ細胞外マトリックスであるコラーゲンやヒアルロン酸は、保湿効果等の皮膚状態の改善が得られる^{13,14)} 美容性素材として広く利用されているが、同様にエラスチンも化粧品や健康食品素材に用いられてきた。しかし、牛海綿状脳症（BSE）などの家畜伝染病の影響から、これまでメインで用いられていたウシ項韌帯由来エラスチンが敬遠される傾向にあり、より安全な海洋性原料由来のエラスチンが望まれるようになってきた。このような状況から、我々は原料入手が比較的安定しているカツオの各臓器および組織からのエラスチン製造法を検討し¹⁵⁾、デスモシン、イソデスモシンを指標とした探索および組織学的所見から動脈球という組織をエラスチン原料として選択、産業規模での海洋性由来エラスチンペプチドの製造法を確立し、「カツオ動脈球由来エラスチンペプチド（カツオエラスチン）」を開発した¹⁶⁾。動脈球より精製、低分子化して得られたペプチドは、魚類エラスチンとして報告されているアミノ酸組成とほぼ一致しており、高純度であることが確認できた。動脈球とは動脈幹の一部が発達した魚類特有の組織である（図1）。

エラスチンは機能性食品素材としての利用はあるものの、その効能に関する研究はコラーゲンと比較して圧倒的に少なく、ようやく近年になって少しずつ報告がなされるようになった^{16,17)}。

我々はこれまでに、カツオ由来エラスチンペプチドの皮膚への効果を確認するため30代日本人女性20名を対象としてエラスチン群とプラセボ群の2群に分け、

*Eri Shiratsuchi：林兼産業(株)開発部開発課，〒750-8608 山口県下関市大和町2-4-8，TEL 083 (267) 0094

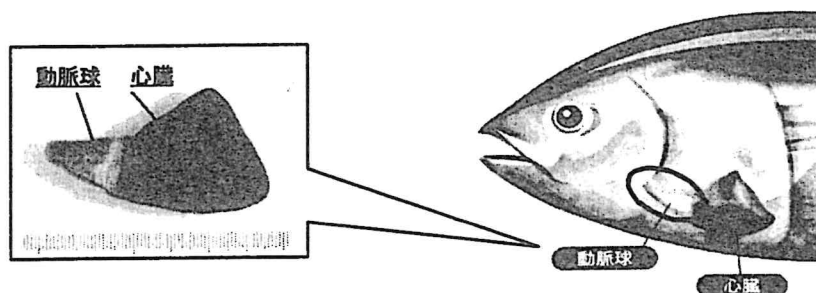


図1 カツオ動脈球

エラスチン群は1日あたりエラスチン100mg, コラーゲン1,000mg, コンドロイチン硫酸100mg, ヒアルロン酸30mgを含むサプリメント, プラセボ群はエラスチン以外の成分を含むサプリメントを8週間摂取させ, 4週間毎に皮膚状態の測定と体感アンケート(5段階評価)を実施した¹⁸⁾. その結果, エラスチン群では皮膚のキメ, シワが経時的に改善し, キメについてはプラセボ群に対し, 有意な改善を示した. またアンケートにおいてもエラスチン群はプラセボ群と比較して高い体感が得られた. 加えて, カツオ由来エラスチンペプチドがヒト真皮由来線維芽細胞の細胞賦活活性を上昇させることも確認している¹⁹⁾. これらの結果は, ウシ項靱帯由来エラスチンに代わる安全性の高い美容性素材としてのカツオ由来エラスチンペプチドの可能性を示唆するものであった.

本報では, 他の素材と併用しないカツオ由来エラスチンペプチド単剤での経口摂取試験を実施し, 美容効果を検討, 更にエラスチンの血管における重要性に注目し, 近年の食生活の欧米化やストレスの増加による生活習慣病の一つである動脈硬化や脳血管疾患, 脳血管障害に焦点をあてたカツオ由来エラスチンペプチドの血管への効果も検討したので紹介する.

カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による皮膚および血流への効果

本試験は, プラセボ群を対照としたカツオ由来エラスチンペプチド含有サプリメントとの二重盲検法で実

施した.

1. 試験方法

1.1. 対象

本試験の対象は, 「30歳代の日本人女性で, 右目尻にシワがあり, かつ肌のたるみに悩んでいる, 冷え性を自覚している」という条件を満たす者とした. この選択基準に合致する被験者に対し, 検査スタッフが目視にて目尻にシワを確認した上で「平均血流量値が低い者」「皮膚弾力性の低い者」をスクリーニングの条件として, 試験統括医師が本試験への参加を適当であると判断した20名を選択し, 10名ずつの2群に分けた(エラスチン群: 平均年齢 35.7 ± 3.2 歳, プラセボ群: 平均年齢 35.6 ± 3.0 歳). なお, 本試験はヘルシンキ宣言の主旨に従い, 被験者募集時および試験開始前に被験者に対し個別に試験内容について十分な説明を行い, 試験参加に関する同意を本人より文書で得て実施した.

1.2. 被験品

本試験で用いた被験品はカツオ由来エラスチンペプチドを含有するサプリメント(エラスチン群)とプラセボ(プラセボ群)とした.¹⁾ 1日あたりのサプリメントの配合成分の組成について(表1)に示した. カツオ由来エラスチンペプチドの分子量は, 500未満が62%, 500-1000が17%, 1000-10000が21%であり, 水に溶けやすい淡黄色の粉末である. 試験に使用したカツオ由来エラスチンペプチドのアミノ酸組成は(表2)のとおりであった.

表1 サプリメント1日あたりの配合組成 (mg/錠)

	エラスチン群	プラセボ群
カツオエラスチンペプチド	75	—
結晶セルロース	87	21
乳糖	132	270
ショ糖エステル	6	9
合計	300	300

表2 カツオ由来エラスチンペプチドのアミノ酸組成

アミノ酸	mol/1000mol
Asp	21
Thr	68
Ser	25
Glu	37
Gly	440
Ala	85
Val	72
Cys	1
Met	4
Ile	12
Leu	37
Tyr	30
Phe	21
Hyl	0
His	3
Lys	8
Ide	0.3
Des	0.2
Arg	25
Hyp	7
Pro	102

1.3. 試験期間および摂取方法

2010年1月下旬から同2月下旬まで試験を実施した。試験期間は4週間とし、観察日は摂取前、摂取4週間後の計2回とした。被験者には就寝前に各サプリメントを水またはぬるま湯で摂取させ、試験開始前の食事、運動などの日常生活を変更しないように指導した。また、スキーなどの通常より紫外線を多く浴びる行為は禁止した。

1.4. 検査方法

肌の試験は、被験者本人が普段から使用している洗顔料にて洗顔した後、調査室（湿度50%±10%、室温22℃±1℃に設定）内で30分以上安静に待機させた上、以下の項目について実施した。

1) 皮膚弾力性

皮膚弾力性（戻り率）はCUTOMETER MPA580〔株式会社インテグラル〕により測定した。測定部位は、被験者の耳朶下の付根と唇端とを結んだ直線上の、耳朶下の付け根から4 cmの部分とした。測定は環境調整室で行った。

2) 皮膚のシワ

シワの測定にはレプリカ法を採用した。シワ（体積率・平均深度・幅・個数）は、被験者の目尻の部分でレプリカを採取し、ASA-03RXD シワ解析装置〔株式会社アサヒバイオメッド〕にて測定した。

3) 頬血流

頬血流はレーザードップラー血流画像により評価し

表3 アンケート調査項目

皮膚の弾力について	皮膚の乾燥について	皮膚の質感について
肌のハリや弾力	顔全体のかさつき	メイクのノリ
肌の柔らかさ	目元・口元のかさつき	メイクの持ち
頬のたるみ	小ジワ	肌の透明感
—	—	顔全体のくすみ

た。右顔面を測定部位とし、PeriScan PIM II〔株式会社インテグラル〕にて平均血流量を測定し、解析した。

4) アンケート調査項目

被検品摂取前後の皮膚に関する体感トラブル（弾力、乾燥、質感）について、被験者の自己申告により調査した。詳細な調査項目は（表3）に示した。各項目について、「非常に気になる（悪い状態）」を1点、「ほとんど気にならない（良い状態）」を5点として1～5点まで5段階で評価させ、体感のスコアとした。

5) 統計処理

機器測定各項目についての統計処理は、摂取前と摂取4週間後の被験者内変化比較は対応のあるt検定、プラセボ群とエラスチン群の比較は対応のないt検定にて行った。被験者の体感アンケートについては、摂取前と摂取後の比較はWilcoxonの符号付き順位検定、プラセボ群とエラスチン群の比較はMann-WhitneyのU検定で統計処理を行った。

2. 結果

2.1. 皮膚弾力性

皮膚弾力性の指標として戻り率を比較した結果、エラスチン群では摂取4週間後で有意な皮膚弾力性の増加が認められた（図2）。一方、プラセボ群ではエラ

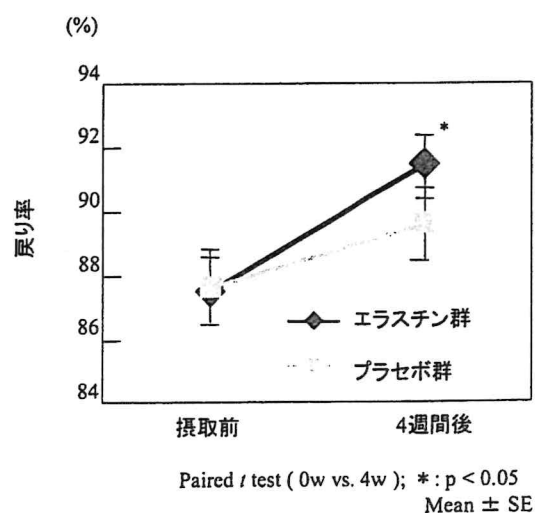


図2 皮膚弾力性（戻り率）の変化

スチン群のような有意な値の増加は確認できなかった。

2.2. 皮膚のシワ

被験者の目尻のシワレプリカの形状解析によって得られたシワ体積、最大深度、最大幅、個数について、摂取4週間後のプラセボ群を100%としたときの、エラスチン群の各項目における相対値を確認した結果、全てのパラメータにおいて、エラスチン群の方がプラセボ群よりも低い値を示した(図3)。

また、(図4)にエラスチン群の摂取前と摂取4週間後の右目尻部分のシワ(34歳女性)のレプリカ画像を示した。これを見ると、右目尻の上部の広範囲の小ジワが減少し、目尻の深いシワが目立たなくなっていることが確認できた。

2.3. 頬血流

レーザードップラー血流画像解析により得られた摂

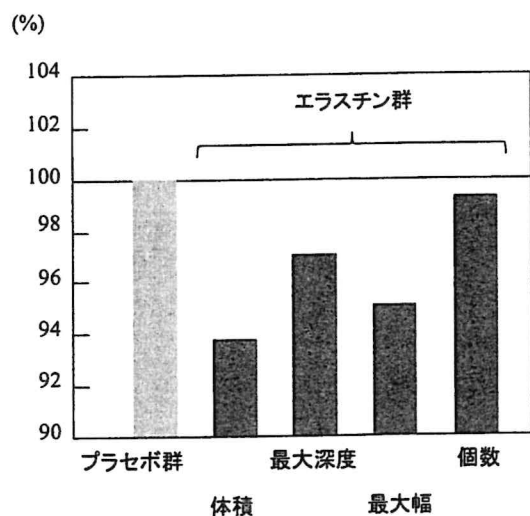
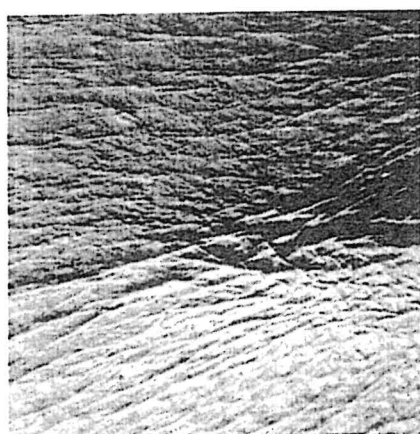
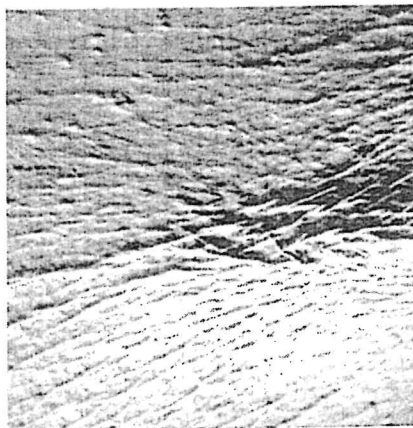


図3 シワに関するパラメータの比較(摂取4週間後)



摂取前



4週間後

図4 エラスチン群の右目尻レプリカ画像(34歳女性)

取4週間後の両群の頬平均血流量の比較を行った(図5)。その結果、摂取前の平均血流量を100%とすると、両群において頬血流量の低下が確認された。これは、本試験を1月から2月にかけて気温が低下する時期に実施したため、外気温の影響を大きく受けた事が原因であると考えられる。しかし、エラスチン群ではプラセボ群のような大幅な血流量の低下はなく、血流低下を抑制している可能性が示唆された。それを裏付ける一例として、プラセボ群の37歳女性では、摂取4週間後には血流量が33%も低下しているのに対し、エラスチン群の38歳女性では血流量に大きな変化はなかった。

2.4. アンケート調査による皮膚の体感

皮膚の体感トラブルについてアンケート調査を行い、各項目の点数の平均値を計算し、摂取前を100として

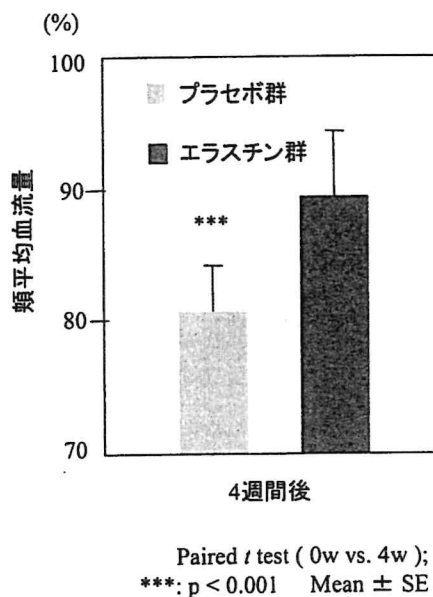


図5 頬平均血流の比較(摂取前:100%)

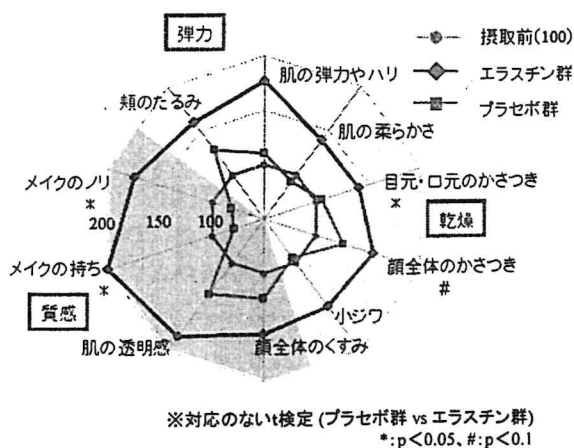


図6 アンケート調査による体感の改善効果

各群の摂取4週間後の比較を行った(図6)。摂取4週間後のエラスチン群とプラセボ群とを比較すると、「目元・口元のかさつき」、「メイクのノリ」、「メイクの持ち」について有意な効果が確認でき、「顔全体のかさつき」においても効果が期待できた。

また、摂取前後比較について、図には有意性記号を示していないが、エラスチン群では摂取前と比較して、「肌の柔らかさ」が有意傾向であることを除いて、全ての項目で有意な体感の改善が得られた。特に、メイクのノリや持ちについては1%の危険率で大幅な改善が認められた。一方、プラセボ群ではエラスチン群のような体感の有意な改善は得られなかった。

2.5. 有害事象

本試験では、有害事象に該当するものは認められなかった。

3. 考察

カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による皮膚への効果に関する試験において、エラスチン群では皮膚弾力性、シワ、頬血流の項目でプラセボ群に勝る結果が認められた。また、被験者の体感アンケートについてもプラセボ群とは比較にならない程の高い体感を得ることができ、特にメイクのノリや持ち、目元・口元のかさつきに関して有意な体感が認められた。これらの結果により、カツオ由来エラスチンペプチド単剤で、経口摂取による皮膚状態改善が期待できる美容性素材であることが明らかとなった。

我々は過去の報告で、カツオ由来エラスチンペプチドがヒト真皮線維芽細胞に対して、細胞賦活作用、コラーゲン産生促進作用およびエラスチン産生促進作用を示すことを確認している¹⁹⁾。さらに、我々は経口摂取後の血中ペプチドの分析を行い、ジペプチドである

プロリルグリシンを分離・同定することに成功、このペプチドのヒト真皮線維芽細胞におけるエラスチン産生能についても検討している²⁰⁾。これらの現象により、カツオ由来エラスチンペプチドを経口摂取することで血中に移行したカツオ由来エラスチンからのペプチド断片(プロリルグリシンを含む)が、皮下毛細血管まで到達し、真皮線維芽細胞に何らかの影響を与えている可能性も考えられる。今後、経口摂取による皮膚状態改善メカニズムについては更に検討を進めていく。

カツオ由来エラスチンペプチド

経口摂取による血管への効果

カツオ由来エラスチンペプチドの血管への効果について、経口摂取した場合の加速度脈波への影響を検討した。我々は過去の試験にて、健康な男女(男性31名、女性15名、平均年齢43.1歳)に対し、カツオ由来エラスチンペプチドを1日360mg摂取させ、1か月ごとに8か月間加速度脈波を測定し血管老化偏差値を評価したところ、経時的に血管老化偏差値は低下し、摂取3か月目より有意な改善が認められたことを報告している²¹⁾。

そこで本試験では、より低用量のカツオ由来エラスチンペプチドを摂取した際の血管への効果についての検討を、非盲検試験により実施した。

1. 加速度脈波について

脈波は動脈の内圧変化によって生じ、経時的に伝わる波であり、容積脈波は内圧変動を血管の容積変化に置き換えて観察するものである²²⁾。脈波は内圧、血管性状など動脈の情報を多数含んでいる。加速度脈波(Acceleration Plethysmography: APG)とは指先容積脈波(Digital Plethysmography: DPG)を二次微分したものであり、血中のヘモグロビンに赤外光をあて、その吸収、反射により指先容積脈波を得ることができる²³⁾。DPGを二次微分することで得られるAPGの波形は、心臓収縮期の波であり、5つの要素波、a、b、c、d、e波を持つ(図7)。これまでの研究により、年齢がすすむにつれてAPGの波形は変化し、波形を見ることで、年齢を推測できることが報告されている²³⁾。それによると、若い人では深いb波と浅いd波を持ち、加齢により動脈が老化し硬くなると、b波は浅くなり逆にd波は深くなるとされる。本試験では、常に陽性の波であるa波の基線から頂点までの距離を分母とし、b波とd波の基線から頂点までの距離を分子とした b/a と d/a により波形を評

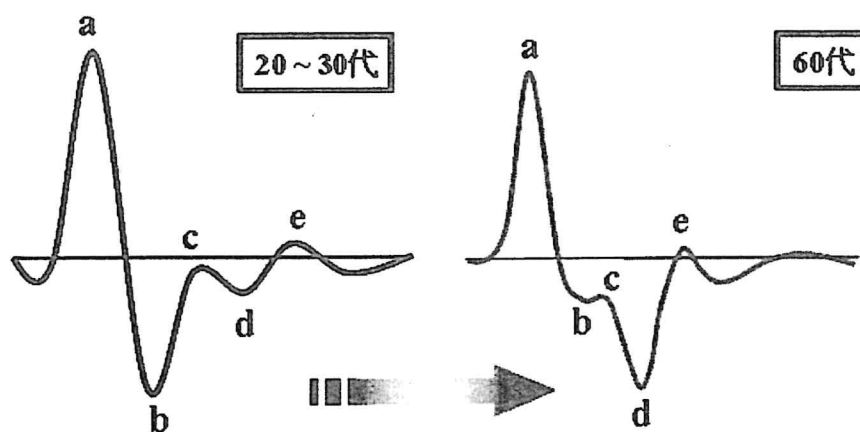


図7 加速度脈波の波形（年齢による変化）

価した。b/aは血管の弾力性を、d/aは抹消抵抗を反映するとされる²³⁾。また、これらの複合パラメータである Waveform Index-1 により、血管老化偏差値を得ることができる。血管老化偏差値は「血管老化偏差値 = {[Waveform Index-1 平均値] - [Waveform Index-1 記録値]} / [Waveform Index-1 標準偏差] × 10 + 50」（ただし、Waveform Index-1 = d/a - b/a）により求められる²⁴⁾。

加速度脈波を用いた評価は、生活習慣病の早期発見の目的で、実際に住民検診等で使用しているところもあり、また、学会等で研究もさかんに進められている。

2. 試験方法

2.1. 対象

20代から60代までの健康なボランティア50名（男性39名、女性11名）を被験者とし、試験開始前の血管老化偏差値が平均以下の者25名（男性18名、女性7名、平均年齢45.8±10.8歳）を選択した。なお、本試験はヘルシンキ宣言の主旨に従い、被験者募集時および試験開始前に被験者に対し、個別に試験内容について十分な説明を行い、試験に関する同意を本人より、文書で得て実施した。

2.2. 被験品

本試験で用いた被験品はカツオ由来エラスチンペプチドを含有するサプリメントとした。1日あたりのサプリメントの配合成分の組成について（表4）に示し

た。カツオ由来エラスチンペプチドの分子量及びアミノ酸組成、性質などは、「カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による皮膚および血流への効果」1. 1. 2. に示したとおりである。

2.3. 試験期間および摂取方法

2010年9月下旬から2011年1月下旬まで試験を実施した。試験期間は16週間とし、観察日は摂取前、摂取4週間後、8週間後、12週間後、16週間後の計5回とした。被験者には、就寝前に各サプリメントを水またはぬるま湯で摂取させ、試験開始前の食事、運動などの日常生活を変更しないように指導した。摂取状況は簡単なアンケートにて調査した。

2.4. 検査方法

カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による血管への効果を評価するための試験として、以下の項目について実施した。

1) 加速度脈波測定

加速度脈波（APG）測定は、加速度脈波測定システム Artett PDU-M100（㈱ユメディカ）により行なった。測定は摂取前から4週毎に16週目まで行った。被験者は5分間程度の安静の後、Artett センサに人差し指もしくは中指を挿入して18秒間でAPGを測定し、2回の測定の平均値を求めた。また、b/a、d/aおよび Waveform Index-1 を算出し、評価に用いた。

2) 血液生化学検査

血液検査は、摂取前及び16週目に実施した。被験者には試験前日の21時以降より翌日の採血まではカロリーのない水分以外の飲食を禁止して実施した。血液検査は下関医師会に委託した。検査は、糖代謝（空腹時血糖）、脂質代謝（THCO, HDL-C, LDL-C, TG）、腎機能（クレアチニン、尿素窒素、尿酸）、肝機能（AST (GOT), ALT (GTP), γ -GTP）の項目につ

表4 サプリメント1日あたりの配合組成

	配合量(mg/錠)
カツオエラスチン	75.0
結晶セルロース	87.0
乳糖	132.0
ショ糖エステル	6.0
合計	300

表5 血液生化学検査および理化学検査

Mean $\pm$ SD

	男性 (n=18)		女性 (n=7)	
	摂取前	16週間後	摂取前	16週間後
Body Mass Index (BMI)	23.1 $\pm$ 2.3	23.4 $\pm$ 2.4	20.2 $\pm$ 3.0	20.4 $\pm$ 3.1
Body Pressure(mHg)	130.6/81.1 $\pm$ 12.4/7.5	133.2/84.8 $\pm$ 17.0/7.6	109.0/69.3 $\pm$ 12.0/9.3	113.6/72.4 $\pm$ 15.0/8.5
GOT(AST) (IU/L)	26.1 $\pm$ 9.1	26.3 $\pm$ 8.5	19.9 $\pm$ 3.0	24.7 $\pm$ 7.7
GPT(ALT) (IU/L)	28.8 $\pm$ 18.1	31.6 $\pm$ 17.7	15.1 $\pm$ 5.9	24.4 $\pm$ 18.9
γ -GTP (IU/L)	55.5 $\pm$ 40.6	56.0 $\pm$ 44.7	18.7 $\pm$ 7.1	18.9 $\pm$ 12.3
LDL-C (mg/dl)	120.7 $\pm$ 26.5	130.9 $\pm$ 33.3	96.4 $\pm$ 23.8	103.6 $\pm$ 22.3
TCHO (mg/dl)	202.4 $\pm$ 30.4	214.1 $\pm$ 44.6	187.3 $\pm$ 25.9	192.3 $\pm$ 28.4
HDL-CHO (mg/dl)	53.5 $\pm$ 10.1	52.9 $\pm$ 11.2	71.0 $\pm$ 8.1	70.4 $\pm$ 11.5
TG (mg/dl)	128.0 $\pm$ 57.2	122.6 $\pm$ 55.1	46.6 $\pm$ 20.6	55.4 $\pm$ 18.6
LDL-C/HDL-C	2.31 $\pm$ 0.56	2.54 $\pm$ 0.63	1.37 $\pm$ 0.35	1.48 $\pm$ 0.32
GL(FBS) (mg/dl)	101.7 $\pm$ 19.5	105.9 $\pm$ 21.3	90.7 $\pm$ 9.8	90.0 $\pm$ 6.6
BUN (mg/dl)	14.91 $\pm$ 4.26	15.56 $\pm$ 4.28	13.96 $\pm$ 6.36	12.33 $\pm$ 2.19
CRE (mg/dl)	0.88 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.19	0.64 $\pm$ 0.13	0.56 $\pm$ 0.10
UA (mg/dl)	6.63 $\pm$ 1.17	6.31 $\pm$ 1.08	4.71 $\pm$ 0.89	3.99 $\pm$ 0.62

いて実施した。

3) 理化学検査

加速度脈波測定前に、被験者の身長、体重、血圧測定を行った。

4) 統計処理

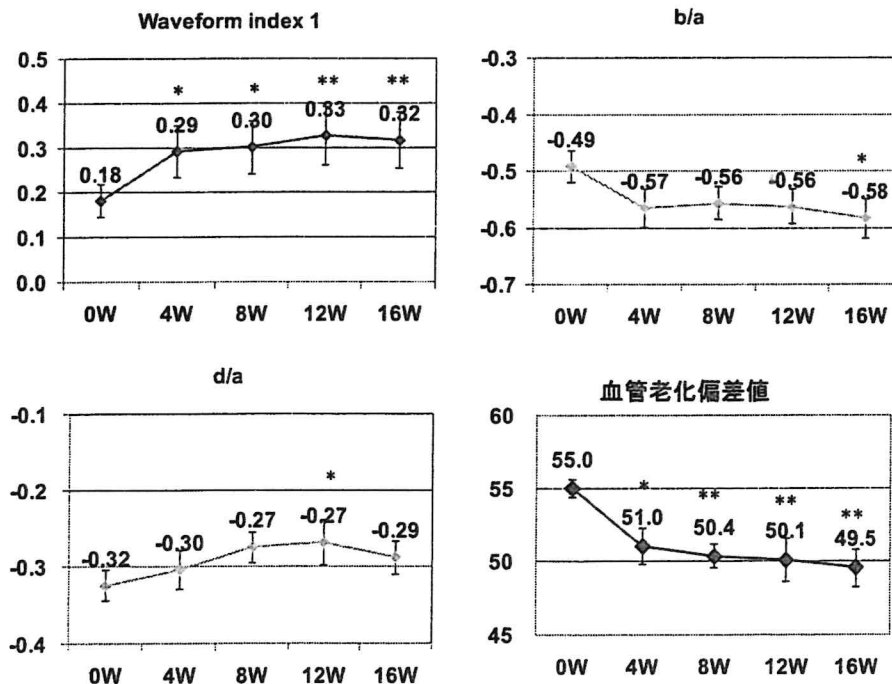
すべての測定値は、平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。有意水準は両側検定で5%以下とした。血管老化偏差値はDunnettの多重比較検定を実施した。

3. 結果

3.1. 加速度脈波測定による血管老化偏差値

摂取前、摂取4週間後、8週間後、12週間後、16週間後の加速度脈波測定により得られた Waveform Index-1, b/a, d/a および血管老化偏差値を示すグラフを(図8)に示した。

結果より、Waveform Index-1は摂取4週間後から8週間後にかけて5%の危険率で有意な改善が認め



(Dunnettの検定; *:p<0.05, **:p<0.01 vs 摂取前)

図8 摂取前後における加速度脈波測定による各パラメータの比較

られ、以降摂取16週間後まで1%の危険率で有意な改善が継続した。また血管の弾力性を示す b/a 、抹消抵抗を示す d/a についても、それぞれ摂取16週間後、摂取12週間後に有意な改善が認められた。また Waveform Index-1 より算出した血管老化偏差値は、摂取4週間後には5%の危険率で有意な改善が認められ、さらに16週間後まで1%の危険率で、有意な改善が認められた。

3.2. 血液生化学検査および理化学検査

被験者の摂取前および摂取16週間後の血液生化学検査、理化学検査結果を(表5)に示した。試験結果を通じて、これらの試験結果で有意な変動および臨床的に問題となる変動は認められず、安全性についても問題ないことが証明された。

4. 考 察

カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による血管への効果に関する試験において、加速度脈波測定による血管状態に関するパラメータや血管老化偏差値の改善作用が認められた。また、Waveform Index-1 については顕著な値の増加が認められた。この Waveform Index-1 については詳細な検討がなされており、加齢とともに値が減少することが報告されている²²⁾。つまり血管老化偏差値が低下したことに加え、Waveform Index-1 の値が増加したことを考えると、カツオ由来エラスチンペプチドを1日75mg経口摂取することで、血管状態が改善したと言える。また、同時に実施した血液検査や理化学検査では、すべての被験者において試験開始前後での異常所見を示す変動は認められず、医学的問題は一切なかった。

今回の結果より、カツオ由来エラスチンペプチドは美容性素材だけでなく、血管老化を改善できるアンチエイジング素材としての可能性も示唆された。

我々は過去の報告²¹⁾で、カツオ由来エラスチンペプチドがヒト血管内皮細胞に対して、細胞賦活作用、線溶系活性化因子である組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の産生促進作用、強力かつ持続性の血管収縮作用を持つエンドセリン-1(ET-1)の産生抑制作用を示すことを確認している。これらの結果より、カツオ由来エラスチンペプチドが血管内皮機能や血管環境を改善する可能性も含め、今後、経口摂取による血管への作用メカニズムについて更に検討を進めていく。

まとめ

エラスチンは大動脈・項靱帯・皮膚・肺など、生体内の弾性を必要とする様々な組織に広く分布しており、私たちが生きていくのに必要不可欠なタンパク質である。

皮膚における弾性線維(エラスチン)は、真皮に存在しており、真皮に多く含まれるコラーゲンと相互作用してネットワークを形成し、皮膚に弾力性を与えている。しかし、皮膚中のエラスチンは加齢に伴い変性し消失、また、弾性線維間の間隙が目立つようになり、線維の太さも不規則になり断片化するようになる²⁵⁾。更に、複数あるエラスチン関連疾患のひとつに、cutis laxa(皮膚弛緩症)と呼ばれる皮膚疾患があり、この疾患ではエラスチン遺伝子変異により異常な弾性線維が形成され、皮膚の弾力性が減少し、皮膚の過度な伸展が引き起こされることが報告されている²⁶⁻²⁸⁾。このような疾患からも、皮膚におけるエラスチンの重要性が窺える。

また、血管における弾性線維(エラスチン)の分布は部位により大きく異なることが知られているが、大動脈における弾性線維は、中膜に存在し、平滑筋細胞と交互に配列して何層にもなるラメラ構造を形成している。しかし血管中のエラスチンもまた、加齢により変性し線維が細くなり断片化する²⁹⁾。一方で、内膜は肥厚、膠原線維(コラーゲン)は増加し血管は硬化していくことが報告されている^{30,31)}。

本報では、このように加齢に伴って機能の低下する皮膚と血管に焦点を当て、カツオ由来エラスチンペプチド単剤での経口摂取試験を実施した。その結果、皮膚や血管の改善効果が認められた。また、血管への効果については、これまで美容素材として使用されることが多かったエラスチンの新たな可能性を示唆するものであった。さらに、カツオ由来エラスチンペプチドは、コラーゲンやヒアルロン酸等との併用摂取による皮膚や血管状態改善の相乗効果はもちろん、単剤としての使用でも効果があることが期待できた。

次に、安全性についてであるが、カツオ由来エラスチンペプチドは、急性経口毒性試験や変異原性試験³²⁾、皮膚一次刺激性試験、眼粘膜刺激性試験で異常所見が見られないことが確認されており〔試験依頼先(株)日本食品分析センター〕、原料のカツオ動脈球についても日本国内で郷土料理として食経験のある素材である³³⁾。また、過去に行ったヒトでの8か月間1日360mg摂取

試験によっても異常所見は認められておらず²¹⁾、今回実施した1日75mgの低用量摂取試験についても試験期間を通じ、有害事象は一切観察されなかった。このことから、カツオ由来エラスチンペプチドは大変安全性に優れた素材であることが明らかとなり、ウシ項韌帯由来エラスチンに代わる素材であると考えられる。

現在、我々は皮膚や血管への作用メカニズムの解明に向け、様々な *in vitro* 試験に加え、カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取後の血中ペプチドの分析を更に進めている。今後、カツオ由来エラスチンペプチドの活性部位や作用メカニズムの研究が進むことで、美容分野だけでなく血管や弾性線維を含む多くの組織・臓器に対する機能性食品素材として、延いては超高齢化社会を生きる我々のクオリティ・オブ・ライフ向上をサポートする素材としての貢献を期待する。

謝辞

本報における「カツオ由来エラスチンペプチド経口摂取による皮膚および血流への効果」についての試験は、㈱総合健康開発研究所内にて実施されたことをここに記すと共に、関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 岡元孝二ほか：エラスチンの構造と機能。蛋白質 核酸 酵素, 24, 1471-86 (1979)
- Vrhovski, B., Weiss, A. S. : Biochemistry of tropoelastin. Eur. J. Biochem., 258, 1-18 (1998)
- Trask, T. M., Trask, B. C., Ritty, T. M., Abrams, W. R., Rosenbloom, J., Mecham, R. P. : Interaction of Tropoelastin with the Amino-terminal Domains of Fibrillin-1 and Fibrillin-2 Suggests a Role for the Fibrillins in Elastic Fiber Assembly. J. Biol. Chem., 275, 24400-6 (2000)
- Brown-Augsburger, P., Broekelmann, T., Rosenbloom, J., Mecham, R. P. : Functional domains on elastin and microfibril-associated glycoprotein involved in elastic fibre assembly. Biochem. J., 318, 149-55 (1996)
- Tsuruga, E., Yajima, T., Irie, K. : Induction of fibulin-5 gene is regulated by tropoelastin gene, and correlated with tropoelastin accumulation *in vitro*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 36, 395-400 (2004)
- Midwood, K. S., Schwarzbauer, J. E. : Elastic Fibers : Building Bridges Between Cells and Their Matrix. Current Biology, 12, 279-81 (2002)
- Narayanan, A. S., Page, R. C., Kuzan, F., Cooper, C. G. : Elastin cross-linking *in vitro*. Studies on factors influencing the formation of desmosines by lysyl oxidase action on tropoelastin. Biochem. J., 173, 857-62 (1978)
- Hirai, M., et al. : Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage *in vivo*. J. Cell Biol., 176, 1061-1071 (2007)
- Li, D. Y., Faury G., Taylor, D. G., Davis, E. C., Boyle, W. A., Mecham, R. P., Stenzel, P., Boak, B., Keating, M. T. : Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. J. Clin. Invest., 102, 1783-7 (1998)
- Mecham, R. P., Whitehouse, L., Hay, M., Hinek, A., Sheetz, M. P. : Ligand affinity of the 67-kD elastin/laminin binding protein is modulated by the protein's lectin domain : visualization of elastin/laminin-receptor complexes with gold-tagged ligands. J. Cell. Biol., 113, 187-94 (1991)
- Hinek, A., Wrenn, D. S., Mecham, R. P., Barondes, S. H. : The elastin receptor : a galactoside-binding protein. Science, 239, 1539-41 (1988)
- Hinek, A., Boyle, J., Rabinovitch, M. : Vascular smooth muscle cell detachment from elastin and migration through elastic laminae is promoted by chondroitin sulfate-induced "shedding" of the 67-kDa cell surface elastin binding protein. Exp. Cell. Res., 203, 344-53 (1992)
- 藤本祐三ほか：海洋性食用魚鱗由来コラーゲンペプチドの経口摂取によるヒトの皮膚ならびに毛髪に対する有用性の検討。Fragrance J., 5, 75-9 (2007)
- 佐藤稔秀ほか：乾燥肌及び肌荒れに対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果。日本美容皮膚科学会雑誌, 12, 109-20 (2002)
- Nakaba, M., Ogawa, K., Seiki, M., and Kunimoto, M. : Properties of soluble elastin peptide from bulbus arteriosus in fish species. Fisheries Science, 72(6), 1322-24 (2006)
- 佐藤三佳子ほか：ヒトにおけるブタ由来エラスチンペプチド摂取による皮膚弾力性向上作用。日本食品科学工学会誌, 58(4), 159-63 (2011)
- 岡元孝二ほか：エラスチン・コラーゲン併用摂取による肌質改善効果の検証。新薬と臨床, 60(3), 217-28 (2011)
- 中場操子ほか：カツオエラスチン含有サプリメントのヒト肌に対する有用性検討。新薬と臨床, 56(11), 109-15 (2007)
- 中場操子：「カツオエラスチン」の美肌効果について。FOOD Style 21, 13(1), 64-5 (2009)
- 重村泰毅：ヒト血液中からの食事由来エラスチンペプチドの検出。食品加工技術, 32(2), 18-27 (2012)
- 中場操子：カツオ動脈球由来エラスチンペプチド「カツオエラスチン」の機能性について。ジャパンフードサイエンス, 48(7), 36-40 (2009)
- 高田晴子：動脈硬化と脈圧②加速度脈波と加齢。血圧, 9(12), 29-34 (2002)
- 篠原愛子ほか：喫煙が血液循環に及ぼす影響—脈波解析による動脈硬化評価—人間ドック, 20, 511-17 (2005)

- 24) 高田晴子ほか：加速度脈波の“血管老化”スコアを用いた動脈硬化リスク評価—10年間レトロスペクティブ・コホートスタディー総合健診, 31(2), 10-5 (2004)
- 25) Tsuji, T., Hamada, T. : Age-related changes in human dermal elastic fibres. *Br. J. Dermatol.*, 105, 57-63 (1981)
- 26) Marchase, P. et al. : A familial cutis laxa syndrome with ultrastructural abnormalities of collagen and elastin. *J. Invest. Dermatol.*, 75, 399-403 (1980)
- 27) Tsuji, T. et al. : Acquired cutis laxa concomitant with nephrotic syndrome. *Arch. Dermatol.*, 123, 1211-16 (1987)
- 28) Man-Cong, Z. et al. : Cutis Laxa Arising from Frameshift Mutations in Exon 30 of the Elastin Gene (ELN). *J. Biol. Chem.*, 274, 981-986 (1999)
- 29) Watanabe, M. et al. : Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J. Exp. Med.*, 180, 115 (1996)
- 30) Ross, R. : The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 801-9 (1993)
- 31) Looker, T., Berry, C., L. : The growth and development of the rat aorta. II. Changes in nucleic acid and scleroprotein content. *J. Anat.*, 113, 17-34 (1972)
- 32) 中場操子：カッオ動脈球由来エラスチンペプチドの安全性評価. *応用薬理*, 77, 115-117 (2009)
- 33) 松崎淳子：土佐の食卓（土佐伝統食研究会 編）, pp. 94-6, 高知県農業改良普及協会, 高知（2007）

「美容・アンチエイジング食品研究会」メンバー若干名募集

超高齢化社会の到来と価値観の多様化が進んだ今日の市場に対応すべく、高付加価値食品開発に役立つ研究会を本会内に立ち上げ、食品産業発展にいささかなりと貢献することとなりました。

先の見えない不透明さを増す今日の情勢の中で、熾烈な企業競争に勝ち抜いていくためには、企業にとって有用なすぐれた情報をすばやく活用し、先んずることが何よりも大切かと思われまふ。すなわち、これからの企業間に差別化が生じるとすれば、技術・商品開発に対するノウハウの蓄積如何であろうと考えられます。

そこで消費者のニーズが非常に高いにもかかわらず、従来は科学的なエビデンスが乏しかった美容・アンチエイジングに着目した研究会「美容・アンチエイジング食品研究会」を日本食品・機械研究会内に設置し、実務的・実地的なものに重点をおきながら、メンバーが知りたい情報を、専門の講師（大学・企業・研究所等）を招き、研究から応用展開まで、さらには商品開発まで幅広く取り上げ、メンバーの自由な雰囲気の中での質疑応答を通して、役立つ情報を整理修得できるような研究会をめざしています。この関連分野に従事しておられる貴社にも、ぜひふるってご参加頂きますようご案内申し上げます。

《お問合せ》

日本食品・機械研究会

TEL : 06 (6654) 1801 FAX : 06 (6654) 1804

<http://homepage2.nifty.com/nisshoku-/>