

コラーゲン・トリペプチドの肌質改善

友杉直久

■ 高齢化社会の予防医学

「誰でも長生きしたいと願うが、年をとりたいと願う人はいない」。これはガリバー旅行記で知られるジョナサン・スウィフトのこぼれ話です。ガリバーは旅の途上、稀に不死人間が生まれるラグナグ王国の高齢化社会問題にも遭遇しますが、現実界の本人は執筆後に認知症を患い、恵まれた晩年とはいかなかったようです。

高齢者には社会的にも肉体的にも様々な問題が待ち受けています。総務省が今年9月に発表した統計によると、我が国の65歳以上の高齢者は過去最多の3,514万人。全人口の27.7%という一大勢力になっています。このような時代に入り、健康寿命を伸ばすための予防医学の重要性が改めて認識されつつあります。私は、これに対する最も重要な対策は、加齢に伴う自然の衰えに対して、自分自身の修復能力を最大限に発揮することだと考えています。

しかし、現在の医療システムの中では、糖尿病にはカロリー制限と血糖値を下げる薬の投与、脳心血管病変には降圧療法、肺がんにはまず禁煙指導、骨粗しょう症には破骨細胞の活性抑制というように、増悪因子を取り除くことに主眼が置かれており、一方、動脈を柔らかくする、骨代謝を改善させる、老化物質の産生を低下させる、皮膚表皮や腸管上皮のバリア機能を回復させる、すり減った関節軟骨を再生させる、といった健康維持の根幹にかかわる修復能力を高める対策は扱われていません。

■ 10億年前の起源

「老化は血管から」と言われています。栄養を十分に補給し、老廃物を回収する血管を中心とした物流システムの維持が、老化防止には必要だということです。それを担うのは、細胞と細胞の間を取り持つ間質と呼ばれる組織です。皮膚組織では血管が表皮に分布していないため、真皮層（間質）に張り巡らされた毛細血管壁から、血液中の酸素や栄養物質がしみ出て真皮層へ移行し、表皮細胞へと運ばれます。間質に存在する線維芽細胞は、コラーゲンやエラスチン、グリコサミノグリカンなどを産生し

て構造を保ち、ものが流れる環境を作っています。私は、この間質が生命の恒常性維持にとって、つまり修復能力を高める予防医学にとって極めて重要な部位だと考えています。

コラーゲンは1,000個のアミノ酸の鎖が3本、互いに螺旋状にねじれあう構造を作っています。この鎖が互いに結合する化学反応には酸素が必要であり、地球上の酸素がこれに適した濃度に達したのは、10億年前と考えられています。これを機に単細胞は集合体を作り多細胞生物に進化しました。最古の多細胞生物と考えられているのは海綿であり、コラーゲンの原型となるスポンジを持ち、体を支えています。

地球環境は、全球凍結（7.3～6.35億年前）を経て、海中や大気中の酸素濃度が高まり、多種多様の生命が一気に誕生するカンブリア爆発（5.43億年前）を迎えます。脊椎動物は、その後5回の絶滅の危機を乗り越えてヒトへ進化しました。この間、皮膚組織、血管、筋膜、軟骨など骨格を形成する間質のコラーゲンは、生命体を支え続けてきたのです。恐竜などの大型生物の進化は、コラーゲンなくしては、成し得なかったでしょう。

3億年前の地球では、大陸はひとつかたまり（超大陸パンゲア）になっており、気温が上昇し、大気中の酸素濃度は現在の21%より遥かに高く35%に達し、体長70cmのトンボなど巨大昆虫が徘徊していたようです。南極では水温が低いため多くの酸素が溶け込み、他の海域に生息する生物よりも大型化しています。1mもあるジャンボ海綿が群生していることも確認されています。つまり、十分な酸素がコラーゲンを作り骨格を大きくするので、間質環境を作るコラーゲン産生細胞は、酸素濃度の変化とともに10億年の歴史を記憶しており、遡れば、海綿のスポンジを作る細胞にたどり着くわけですが。

■ ヒトでの修復効果

間質環境を作る仕組みはよくわかっていません。動物研究レベルでは、骨芽細胞をコラーゲンの分解産物であるトリペプチドで刺激すると、転写因子 *osterix* が産生



され、骨芽細胞の分裂やコラーゲン環境成分の産生を促すことが、金沢医科大学生化学の米倉研究室から報告されました (N. Tsuruoka et al., *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2007)。そこでは、骨折の早期治癒の可能性が指摘されていますが、皮膚組織ではこのような転写因子はまだ見つかっていません。

しかし、10億年前の起源が同じなら、皮膚線維芽細胞でもコラーゲン・トリペプチドの刺激で同じ反応が起こるはず。実際、培養皮膚線維芽細胞をトリペプチドで刺激すると、コラーゲンを中心とした間質環境が新たに作り出され (FX. Maquart et al., *FEBS Lett.*, 1988)、マウスにトリペプチドを内服させると、かゆみの原因となる表皮内のC線維が消失し、皮膚の掻痒感や乾燥肌が改善します (T. Okawa et al., *J. Dermatol. Sci.*, 2012)。

人工的膝関節炎モデルのウサギでは、関節腔へのトリペプチド注入で軟骨の破壊が抑制された上、軟骨が再生され (T. Naraoka et al., *Arthritis Res. Ther.*, 2013)、紫外線はコラーゲンを破壊し産生能を低下させ、シワの原因になりますが、トリペプチドを予め服用させたマウスは、紫外線を照射してもシワができにくくなります (Hee-Bong Pyun, *Prev. Nutr. Food. Sci.*, 2012)。ヒトでも、トリペプチドの内服によってLDLコレステロールと毒性最終糖化産物 (AGE) が低下し、動脈硬化の指数 (CAVI検査) も改善します。これは、臨床的に初めて明らかにされたトリペプチドの効果です。 (N. Tomosugi et al., *J. Atheroscler. Thromb.*, 2017)。

EMITAGE シリーズ

いずれの報告も、コラーゲン・トリペプチドが血流を介して局所に到達し、コラーゲン産生を促し、間質の機能を回復させていることの傍証と考えられます。金沢医科大学発ベンチャー「エムシープロット・バイオテクノ

ロジー」は、これまでの研究成果に基づき、高濃度のコラーゲン・トリペプチドを配合したローションとクリームを製品化しました。今年6月に発売したEMITAGE (エミテイジ) シリーズで、魚由来のコラーゲン・トリペプチドを使っているのが特徴です。なぜ魚由来なのか、その理由は、狂牛病から得た教訓にあります。

狂牛病 (牛海綿状脳症, BSE) が、英国で初めて発見されたのは、1986年でした。当時、英国に留学していた私は、学食でふらつく牛をテレビで見ながら、地元の名物料理であるキドニーパイ (具は牛の腎臓、牛肉、マッシュルームなど) やステーキを食べていました。その後BSEプリオンが感染源と判明し、英国に移り住んでいた私の家族は“感染危険人物”となり、今でも日本では献血や臓器提供はできません。ヒトに近い哺乳類は未知の感染物を持つ危険性があります。系統的にヒトから遠い魚由来にしたのは、安全性を重視したからです。

安全だけでなく、効果も大いに期待できます。魚コラーゲン・トリペプチドを摂取する健康食品「グリコラーゲン」は吸収性に優れ、当社が開発した質量解析系での測定では、血中濃度が従来品の20~30倍にも達します。おそらく腸管のペプチド輸送装置 (peptide transporter 1) から吸収され、血流によって皮膚、骨、血管組織など全身の間質に運ばれます。基礎化粧品では、保湿はもちろん、表皮と真皮層とのクロストークや、AGE産生を抑制する効果も期待しています。

コラーゲン主体の間質の成分は絶えず変化し、加齢とともに代謝が低下していきます。その前に、自分自身の修復能力を高め、いかに前の状態を維持するか、さらに前より向上、改善させられるか、というのが私たちの挑戦です。ちなみに Emitage とは、emit age で「時 (年齢) を解き放つ」かつ emit と time を逆に綴って、「時をさかのぼる」の意を込めています。

illustration 池田奏衣 / Ciel Arbre

友杉直久 (ともすぎなおひさ)

金沢医科大学名誉教授。金沢医科大学総合医学研究所寄附部門 (天然変性蛋白質創薬科学研究部) 教授。金沢大学医学部卒、英国王立大学院大学 / ハンマースミス病院研究員、金沢医科大学総合医学研究所加齢制御研究部 / 腎臓内科教授を経て、2015年4月から現職。2006年血清ヘプシジン-25を発見、測定方法を開発し、株エムシープロット・バイオテクノロジーを設立 (代表取締役)。腎性貧血の個々の医療への人工知能の活用、天然変性蛋白質を標的とした抗がん剤創薬、高齢化社会に対応したコラーゲン・トリペプチドの臨床応用などに取り組んでいる。

