

# コラーゲンペプチド —免疫系への効果について—

## Effect of collagen peptide ingestion on immunity

楠畑 雅\*, 桑葉くみ子  
Masashi Kusubata, Kumiko Kuwaba

### 要旨

コラーゲンペプチド経口摂取の効果として免疫系への作用を検討した。ヒト試験においては免疫力を総合的に判定できる免疫カスコアの向上が認められた。卵白アレルギーモデルマウスを使った抗アレルギー試験では、Th1を優勢にさせることでアレルギーを抑制できる可能性を示した。

Functional Food Research 14 : 44-47, 2018

### keywords

コラーゲンペプチド, 免疫力, T細胞, アレルギー, Pro-Hyp

### はじめに

コラーゲンペプチドは、コラーゲンあるいはゼラチンを酵素などで加水分解したもので、ゼラチンと異なり、ゲル化能を有しない<sup>1)</sup>。そのため、食品の物性に与える影響が小さく、添加量を増やすことができる。他のタンパク質加水分解物に比べて水に溶けやすく、独特の風味も少なく、使いやすい素材といえる。基原としては、脊椎動物の皮膚や骨、魚類の鱗などが用いられている。一般的には加水分解してもアミノ酸組成は、元のコラーゲンやゼラチンと大差ない場合が多い。グリシンがモル換算で全体の1/3と多く、他の蛋白質に存在しないヒドロキシプロリンを含むことが大きな特徴である。ほかにも、チロシンやトリプトファン、シスチンをほとんど含まないこと、リジンよりもアルギニンが多いことなどは基原やコラーゲンの型に関わらず共通している。コラーゲンペプチドはいわゆる健康食品として幅広く利用されており、とくに美容関係において消費者の認知度は高く、皮膚への作用を検討した文献は少なくない。たとえば、筆者ら<sup>2)</sup>

はコラーゲンペプチドの5 g/日の経口摂取が、シワ数減少など、皮膚機能の改善に対して有効であることを報告している。皮膚などコラーゲンが多い組織・器官に対して、コラーゲンペプチドの経口摂取により体内のコラーゲンを増加させることが作用の本質だという説明は、消費者へのわかりやすさがあるものの本来の機能を見失う恐れもある。我々は、コラーゲンペプチドの摂取が全身の健康維持に関係しているのはいかという仮説に基づき、「免疫」に着目して、その効果を検討した。

### 1. 免疫力

免疫に作用する食品素材はいくつか知られており、実用化もされている。一方で免疫系は複雑であり、どれか1つの指標、たとえば一種類の免疫細胞の増減だけでは、全身のバランスを反映しきれない可能性がある。廣川らは、総合的な免疫力を測定する方法として定量的免疫力測定評価法を開発した<sup>3)</sup>。これは、老化やストレス、病気で低下しやすいとされるT細胞

受付日 2018年5月8日 受理日 2018年6月22日 総説

株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所 Research Institute of Biomatrix Nippi Inc. 〒302-0017 茨城県取手市桑原 520-11

\* qusubata@nippi-inc.co.jp

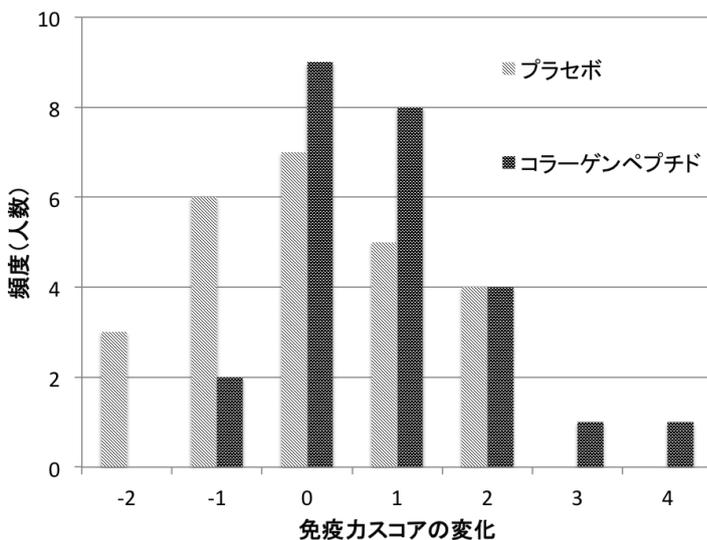


図1 摂取前後の免疫カスコアの変化のヒストグラム

0で変化なく、数値が大きくなると免疫力が向上していることを示す。群間比較においてコラーゲンペプチド摂取群の免疫カスコアが有意に向上していた ( $p=0.030$ )。文献4より改変。

数や機能を中心に測定し、各免疫学的パラメーターのデータベースを元にそれぞれの測定値をスコア化する。その合計値によって総合的な免疫力を評価する方法である。我々は(株)オルトメディコにコラーゲンペプチド摂取による免疫力の変化についてランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較ヒト試験を委託実施した<sup>4)</sup>。被験者は(株)オルトメディコの募集への登録者から30歳代から50歳代の男女で、健康だが日頃から疲れやすいと感じている方を選抜した。被験物質は(株)ニッピ製コラーゲンペプチド(Fish collagen peptide FCP, 分子量4,000-6,000)を用いた。プラセボはデキストリン粉末(日東化学製)とした。コラーゲンペプチドまたはデキストリンは朝食および夕食後の1日2回各5g(10g/day)を水で摂取した。摂取前および摂取8週間後に身体測定、血液および尿生化学検査、自覚症状を評価した。抹消血からフローサイトメーターを使って免疫細胞の測定を行った。T細胞数、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T細胞比、ナイーブT細胞数、ナイーブ/メモリーT細胞比、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数、B細胞数、NK細胞数の7項目をスコア化して主要アウトカムである免疫カスコアを算出した。その結果、プラセボ群の摂取前の免疫カスコアが15.5±1.3、摂取8週間後で15.6±1.8となり摂取前後で免疫カスコアに変化は認められなかった( $p=0.877$ )。コラーゲンペプチド摂取群では摂取前15.4±1.4、摂取8週間後は16.2±1.6となり有意に( $p=0.002$ )上昇していた。さらに摂取後の群間

比較でも、コラーゲンペプチド群が有意に( $p=0.030$ )高くなっていた(図1)。自覚症状については、プラセボ群、コラーゲンペプチド群ともすべての項目で改善しており、プラセボ効果と考えられる。しかし「下痢気味である」「食欲がない」の二項目についてはコラーゲンペプチド群のみ摂取前後での有意差が認められた。

以上のことから、コラーゲンペプチド摂取は免疫力の向上に有効である可能性が高いと考えられる。免疫力測定 of 各パラメータでは、T細胞数において群間比較で統計的に有意差傾向が認められた( $p=0.079$ )。コラーゲンペプチド由来成分がT細胞数や機能において何らかの作用をしている可能性が考えられる。

## II. 抗アレルギー作用

免疫関連では、各種のアレルギーが社会問題となっている。アレルギー発症にはT細胞の機能が関連していることから、コラーゲンペプチド摂取の影響についてマウスを使った動物実験で検討した<sup>5)</sup>。Balb/cマウスにアジュバントとOVA(ovalbumin, 卵白アルブミン)10μgを一週間毎に3回投与し、OVAアレルギーマウスを作成した。飼料はAIN-93Nをベースに、タンパク質として対照群は18%カゼインを、コラーゲンペプチド摂取群では14%カゼインと3.08%コラーゲンペプチド(魚鱗由来)とした。

血清中の免疫グロブリン量を比較すると、トータルのIgG量、IgE量およびOVA特異的なIgG量に有意差はなかったが、OVA特異的IgE量はコラーゲンペプチド摂取群で有意に減少していた(図2a<sup>5)</sup>)。またOVAを耳の皮下に注射するアレルギー反応を調べる試験では、コラーゲンペプチド摂取群でアレルギー反応が有意に抑制されていた(図2b<sup>5)</sup>)。マウス脾臓由来細胞をOVA存在下で培養し各種サイトカイン量を測定すると、コラーゲンペプチド摂取群でインターフェロンガンマ(INF-γ)が有意に増加していた。

アレルギーはTヘルパー細胞のバランスが一因になっているといわれている。すなわち1型ヘルパーT細胞(Th1)はINF-γを分泌し細菌やウイルスなどに対応し、2型ヘルパーT細胞(Th2)はインターロイキン4(IL-4)を分泌し、花粉やハウスダストなどに対応している。アレルギー症状はTh1<Th2とい

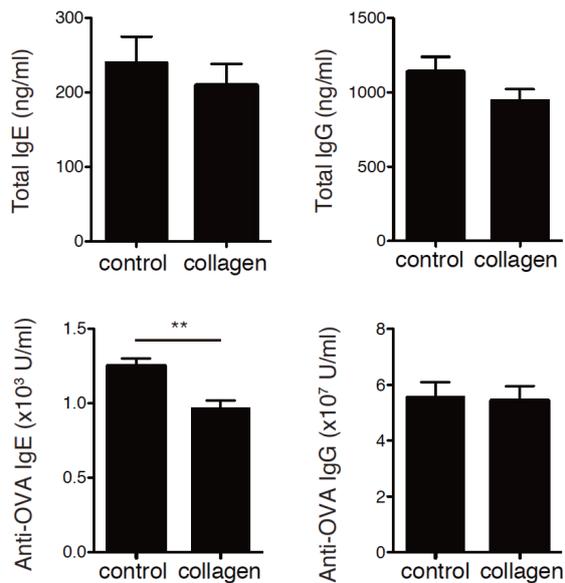


図2a マウス免疫グロブリン量の変化

コラーゲンペプチド摂取群で OVA 特異的 IgE が有意 ( $p < 0.01$ ) に減少している<sup>5)</sup>。

う Th2 が過剰になった場合に起こるといわれている。またコラーゲンペプチドを経口摂取した時にすべてが遊離アミノ酸として体内に取り込まれるわけではなく、一部が Hyp 含有オリゴペプチドとして取り込まれることが知られており、これらがコラーゲンペプチド経口摂取の作用の本体と考えられている<sup>6)</sup>。とくに Pro-Hyp (PO) と Hyp-Gly (OG) は血中で多く検出される安定なオリゴペプチドである。これらのペプチドの T 細胞への添加による作用を検討した。PO, OG とともに T 細胞の Th1 への分化を促進し、Th2 への分化を抑制した。さらにこれらのオリゴペプチドが免疫応答に対し抑制的に作用する制御性 T 細胞 (FoxP3+) の分化を促進させることも明らかになった。マウスを使った本研究からコラーゲンペプチド経口摂取により、1 型免疫応答が亢進することで、2 型免疫応答による抗原特異的な IgE 産生と、アレルギー応答が抑制される可能性が示された。

## おわりに

コラーゲンペプチド経口摂取が、免疫系にも作用しうることが初めて示された。皮膚や骨など局所的な作用だけでなく、全身の健康増進に貢献できる可能性があるかと筆者は考えている。全身の健康は直接的あるいは間接的に美容や抗老化に関連しうるはずで、コラーゲンペプチド摂取の新しい見方を示していると思われ

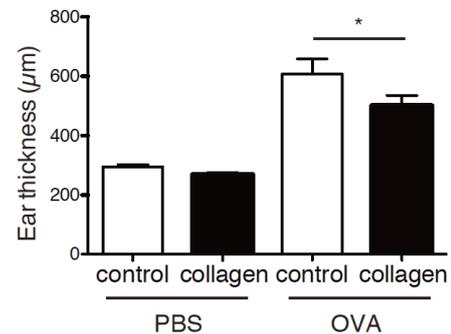


図2b OVA に対するアレルギー反応を示す OVA 皮下注後の肥厚

コラーゲンペプチド摂取群で肥厚が有意に ( $p < 0.05$ ) 抑制されている<sup>5)</sup>。

る。しかし、抗アレルギー作用はマウスの実験でありヒトでも同様の効果があるのか検証する必要がある。またヒトで効果が示された免疫力向上については、Pro-Hyp などのオリゴペプチドの作用なのかあるいは、特徴的なアミノ酸バランスによるものなのかメカニズムを解明する必要がある。

## ◆文献

- 1) 食用コラーゲンペプチド規格。日本ゼラチン・コラーゲン工業組合(2014年8月)  
<http://www.gmj.or.jp/topics/150128/standard-2015.pdf>
- 2) 桑葉くみ子, 小山洋一, 小池田崇史, 塚田幸宏. コラーゲンペプチド摂取による肌の改善効果—プラセボ対照二重盲検群間比較試験—. 薬理と治療 2014; 42(12): 995-1004
- 3) 廣川勝彦, 宇津山正典. 免疫機能の評価判定とその回復について. Biotherapy 2009; 23(1): 1-12
- 4) Koyama Y, Kuwaba K, Kusubata M, Hayashida O, Takara T, Tsukada Y. Supplemental ingestion of collagen peptide improves T-cell-related human immune status. Jap. Pharmacol. Ther. 2015; 43(1): 51-56
- 5) Nishikimi A., Koyama Y., Ishihara S., Kobayashi S., Tometsuka C., Kusubata M. Collagen-derived peptides modulate CD4+ T-cell differentiation and suppress allergic responses in mice. Immunity, Inflammation and Disease 2018; 6(2): 245-255
- 6) Sato K Structure, Content, and Bioactivity of Food-Derived Peptides in the Body J. Agric. Food Chem. 2018; 66(12): 3082-5

**Abstract**

The ingestion of collagen peptide has beneficial effects on the skin and joints. However, its effects on immunity have not yet been elucidated. In this study, the ingestion of fish-derived collagen peptide for 8 weeks significantly improved Scoring of Immunological Vigor score relative to that of the placebo(dextrin) group. On murine allergy model, Collagen-peptide ingestion suppressed allergic responses by improving the balance of Th1 and Th2 cells.