

コラーゲンペプチド経口摂取による皮膚角層水分量の改善効果

誌名	日本食品科学工学会誌
ISSN	1341027X
著者名	大原,浩樹 伊藤,恭子 飯田,博之 松本,均
発行元	日本食品科学工学会
巻/号	56巻3号
掲載ページ	p. 137-145
発行年月	2009年3月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



コラーゲンペプチド経口摂取による皮膚角層水分量の改善効果

大原浩樹[§], 伊藤恭子, 飯田博之, 松本 均

明治製菓株式会社食料健康総合研究所

Improvement in the Moisture Content of the Stratum Corneum Following 4 Weeks of Collagen Hydrolysate Ingestion

Hiroki Ohara[§], Kyoko Ito, Hiroyuki Iida and Hitoshi Matsumoto

Food and Health R&D Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd., 5-3-1 Chiyoda, Sakado, Saitama 350-0289

We conducted a placebo-controlled, double-blind 4-week study on the oral intake of either 3 doses of scaled collagen hydrolysate (2.5 g, 5 g and 10 g), pig skin collagen hydrolysate (10 g) or placebo in 214 healthy female volunteers (mean age, 34.1±SD 5.9 years). The volunteers were divided randomly into 5 groups and their skin condition was measured before and after ingestion. The moisture content of the stratum corneum of the cheek showed a significant increase after 4 weeks in all the groups taking the hydrolysates, while it showed a dose-dependent improvement in groups taking collagen hydrolysate (2.5 g-10 g). A stratified statistical analysis of subjects >30 years old showed significant differences in the groups taking 5 g or 10 g of hydrolysates ($P<0.05$), compared with the placebo group. There were no significant differences in transepidermal water loss, viscoelasticity or cutaneous findings between any of the groups. These results indicate that the major change following oral intake of collagen hydrolysate is an improvement in the moisture content of the stratum corneum. (Received Sep. 8, 2008 ; Accepted Dec. 14, 2008)

Keywords : collagen hydrolysate, cutaneous findings, moisture content

キーワード : コラーゲンペプチド, 角層水分量, 皮膚所見

コラーゲンは、真皮、靭帯、腱、骨、軟骨などを構成する蛋白質のひとつで、多細胞動物の細胞外基質（細胞外マトリクス）の主成分である。コラーゲンを構成するアミノ酸は他の蛋白質にないヒドロキシプロリンとヒドロキシリジンを含んでいる。体内に存在しているコラーゲンの総量は、ヒトでは、全蛋白質のほぼ30%を占める程多い¹⁾。コラーゲンを可溶化したものがゼラチンであり、このゼラチンを酵素などで加水分解したコラーゲンペプチドは、化粧品、食品などにも様々に用いられている。我々はコラーゲンペプチドを経口摂取するとアミノ酸だけではなく、アミノ酸のジ・トリペプチド体が血中に移行することを見出し、特にコラーゲン特有のヒドロキシプロリンを含むペプチドが多く血中に移行し、長時間血中に滞留していることを報告している²⁾。また、魚鱗コラーゲンペプチドと豚皮コラーゲンペプチドの血中移行性の比較試験において、ジ・トリペプチド体の経口吸収性が異なり、魚鱗コラーゲンペプチドの血中移行性は、豚皮の1.5倍であることを示している。

コラーゲンペプチドを経口摂取した場合の臨床試験にお

ける有効性として、関節痛³⁾や骨粗鬆症⁴⁾への報告はされているが、肌への有効性を検証した報告は少ない。

本研究は、3用量の魚鱗コラーゲンペプチド（2.5g/日、5g/日、10g/日）を用いて、乾燥肌改善作用の有効量を確認する目的で用量設定試験を実施した。また、魚鱗コラーゲンペプチドと比較してジ・トリペプチド体の血中移行量の少ない豚皮コラーゲンペプチド（10g/日）を用いて、乾燥肌改善作用を確認することを目的にプラセボ群との比較を実施した。試験は3用量の魚鱗コラーゲンペプチド（2.5g/日、5g/日、10g/日）と豚皮コラーゲンペプチド（10g/日）、プラセボの5群について4週間の摂取後の変化を、角層水分量、経表皮水分蒸散量、肌弾性および医師の間診による皮膚所見（炎症性皮膚疹数の計測を含む）を指標として二重盲検法で比較評価した。

実験方法

1. 被験者

対象となる被験者は、乾燥などによる肌荒れを自覚している25歳から45歳までの健康な日本人女性で、左目の目じりから下2cmの部位の角層水分量値350 μ S以下である者とした。試験責任医師が被験部位の皮膚状態に顕著な

〒350-0289 埼玉県坂戸市千代田5-3-1

[§] 連絡先 (Corresponding author), hiroki_ohara@meiji.co.jp

異常（皮膚炎症，掻き傷等）がないかを目視にて確認した。その結果，以上の条件を満たした 214 名をエントリーした。この 214 名を試験に直接参加しない医師が，摂取前のデータを元に無作為に 5 群に割り付けた。その群間で角層水分量，平均年齢について有意差がないことを確認した（有意水準 5%）。試験期間を通じて，表 1 に記した行為を禁止あるいは制限し，違反したものは被験者から除外した。個人的な理由で最後まで試験を終了しなかった 4 名，選定基準違反（2 名），除外基準抵触（1 名），摂取量違反

（1 名），制限基準違反（3 名），測定部位異常（2 名）を除外して，最終的に検討の対象となった被験者数は 191 名であった。191 名の被験者背景を表 2，3 に示す。本試験は，ヘルシンキ宣言の主旨に従い，試験の実施に際しては，募集の段階で被験者には本研究の主旨を十分に説明し，本人の文書による同意を得て実施した。なお本試験は医療法人社団新光会倫理委員会と明治製菓食品臨床試験審査委員会による審査，承認を受け，皮膚科専門クリニックである，つばさクリニック（東京都新宿区）にて実施した。

表 1 被験者への禁止・制限事項

使用経験の少ない化粧品（医薬部外品）の測定部位への使用は禁止
これまで使用経験のない医薬品および漢方薬の使用は禁止
現在日常的に摂取している健康食品，保健機能食品の摂取は禁止
エステサロン等での美肌行為，美顔器等での美肌行為は禁止
過剰なアルコールの摂取は禁止
過度な日晒けを起こすような行為は禁止
測定日当日の測定が終わるまでの激しい運動は禁止
測定日当日の辛いものなどの刺激性のある食品の摂取は禁止
測定日当日の測定前の入浴は禁止
ジュース，ビタミン飲料などのビタミン C を多く含む飲料に溶解しての摂取は禁止
化粧品またはスキンケア製品は現在使用中のものを継続して使用すること
測定日前日は必ず就寝前に入浴するよう指導
測定日当日の朝は通常通りに洗顔するよう指導

表 2 被験者背景（試験開始時）

	全員				30 歳以上			
	プラセボ	魚鱗コラーゲン 2.5 g 群	魚鱗コラーゲン 5 g 群	魚鱗コラーゲン 10 g 群	プラセボ	魚鱗コラーゲン 2.5 g 群	魚鱗コラーゲン 5 g 群	魚鱗コラーゲン 10 g 群
被験者数	37	41	37	39	22	30	28	28
年齢	34.8±6.7	33.9±5.6	34.1±5.4	33.8±5.9	39.4±4.3	36.4±4.2	36.4±3.9	36.4±4.8
角層水分量 (μS)	249.3±83.6	237.0±74.3	265.0±85.6	237.5±79.9	256.1±87.5	235.3±75.7	259.4±83.2	239.7±87.5
経皮水分蒸散量 ($\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$)	19.2±7.5	19.9±6.1	19.6±7.7	20.2±5.5	17.7±5.5	19.9±6.4	20.5±8.3	20.8±6.0
肌弾性 R0 (mm)	0.194±0.054	0.197±0.048	0.204±0.059	0.204±0.064	0.192±0.061	0.198±0.051	0.196±0.054	0.196±0.063
肌弾性 R2	0.845±0.108	0.802±0.123	0.843±0.095	0.827±0.100	0.840±0.111	0.807±0.124	0.825±0.097	0.825±0.098

平均±標準偏差

表 3 被験者背景（試験開始時）

	全員		30 歳以上	
	プラセボ	豚皮コラーゲン 10 g 群	プラセボ	豚皮コラーゲン 10 g 群
被験者数	37	37	22	27
年齢	34.8±6.7	34.2±6.0	39.4±4.3	37.0±4.3
角層水分量 (μS)	249.3±83.6	255.8±89.4	256.1±87.5	267.5±86.8
経皮水分蒸散量 ($\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$)	19.2±7.5	20.0±7.1	17.7±5.5	18.8±7.0
肌弾性 R0 (mm)	0.194±0.054	0.217±0.078	0.192±0.061	0.213±0.081
肌弾性 R2	0.845±0.108	0.838±0.090	0.840±0.111	0.831±0.092

平均±標準偏差

2. 試験食品

試験食品は、魚鱗コラーゲンペプチドはイクオス（新田ゼラチン社製）、豚皮コラーゲンペプチドは新田ゼラチン社製、プラセボはデキストリン（パインデックス TK16, 松谷化学社製）を用い、中身の見えないアルミ袋に 2.5 g/包 になるように包装した。一日一回 4 包 (10 g) 摂取することとした。内訳は、プラセボ群（デキストリン 4 包）、魚鱗コラーゲンペプチド 2.5 g 摂取群（魚鱗コラーゲンペプチド 1 包とデキストリン 3 包）、魚鱗コラーゲンペプチド 5 g 摂取群（魚鱗コラーゲンペプチド 2 包とデキストリン 2 包）、魚鱗コラーゲンペプチド 10 g 摂取群は（魚鱗コラーゲンペプチド 4 包）と豚皮コラーゲンペプチド 10 g 摂取群（豚皮コラーゲンペプチド 4 包）で、これらのうちのどの群を摂取するかは被験者にわからないように配布した。被験者は一日一回、粉末食品 4 包分をコップに入れたあと、水または白湯を注いで溶解して経口摂取した。第一回の摂取日を試験開始日（測定日）とし、試験終了日（測定日）の朝は試験食品を摂取してから測定することとする 4 週間（計 29 日）の摂取とした。摂取が難しい場合は、コーヒー等に溶解したり砂糖を加えることも可とした。ただし、ジュース、ビタミン飲料などのビタミン C を多く含む飲料に溶解しての摂取は禁止した。摂取時間は任意とした。

3. 試験デザイン

試験は 2 月中旬から 3 月中旬までの 4 週間の摂取とし、試験法は二重盲検法を採用した。被験者群は、用量設定試験として、魚鱗コラーゲンペプチド (2.5 g/日, 5 g/日, 10 g/日) の各摂取群とプラセボ群の 4 群を設定した。また、豚皮コラーゲンペプチドの有効性評価試験として、豚皮コラーゲンペプチド (10 g/日) 摂取群を設定し、プラセボ群との群間比較を行った。

割付責任者（加藤陽子医師、皮膚科専門医、新宿南口皮膚科）は、試験の開始前に、各試験食品の外観上並びに使用性等についての識別不能性について確認した後、乱数表に基づいて被験者の無作為割付を行った。最終的に各群間での角層水分量、平均年齢について有意差がないことを確認した（有意水準 5%）。割付責任者は、すべてのデータが固定されたことを確認後、割付表、緊急時用キーワードの封印状況の確認を経て開鍵を行った。

4. 検査方法

(1) 観察および測定条件

被験者は、医師の皮膚観察および肌測定前に、従来使用している方法で洗顔して化粧を落とし、恒温恒湿室（温度 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $42.5 \pm 2\%$ ）内で 60 分間順化した後に皮膚観察および肌測定を実施した。被験者は座位にて測定を行った。

(2) 皮膚所見

i) 乾燥肌

乾燥肌に関連する 3 項目（乾燥、鱗屑、掻痒）について、

皮膚科専門医の問診により判定し、それぞれ下記の 5 段階で評価（スコア化）した。

4：重度，3：中等度，2：軽度，1 軽微，0：なし

ii) 炎症性皮疹

顔面全体の皮膚表面の炎症性皮疹数を計測した。

(3) 肌測定

i) 角層水分量：

SKICON-200EX（アイ・ビー・エス株式会社）を用いてコンダクタンス測定法⁶⁾にて評価した。左目の目じりから下 2 cm の部位を 7 回測定し最大値と最小値を棄却した 5 回の平均値を採用した。

ii) 経表皮水分蒸散量：

VAPO METER（株式会社キーストン製）を用いて、閉塞系にて測定した⁷⁾。

iii) 肌弾性（R0 および R2）：

CUTOMETER SEM575（Courage+Khazaka 製）を用いて、吸引法⁸⁾にて測定した。プローブ（吸引口径 2 mm）により 300 hpa で 2 秒間減圧吸引した後、吸引解除した。鼻下限延長線と目尻垂直との交点を測定部位とし、安定したデータが 3 回とれるまで測定した。各測定では測定部位の中心が測定毎に重ならないように測定部位を移動させた。

R0：吸引時の皮膚の全変位量（mm）

R2：吸引時の皮膚の全変位量と吸引開放後の回復量の比（回復率）

5. 統計

有意性の評価は、各群ともに摂取前後の変化（群内）は対応のある t 検定（Paired *t*-test）により統計解析を行った。摂取前後の変化量の群間比較は、用量設定試験の場合は Williams の検定を行った⁹⁾。豚皮コラーゲンペプチド摂取群とプラセボ群との有効性確認試験の場合は Student の t 検定（Student's *t*-test）により統計解析を行った。なお、Paired *t*-test および Student's *t*-test による統計量は P 値で示した。さらに、有意水準を 5% 以下とした。

実験結果

1. 被験者の背景因子

有効性評価対象である被験者 191 名の被験者の背景因子は、群間での偏りが見られなかった（表 2, 3）ため、191 例について統計解析を行った。ただし、R0 値および R2 値については 1 名測定のできない被験者がいたため 190 名となった。また、被験者のうち 30 歳以上 135 名を対象に層別解析を実施した。この 30 歳以上の 135 名についても背景因子に偏りは認められなかった（表 2, 3）。

2. 魚鱗コラーゲンペプチドの用量設定試験

角層水分量の変化を表 4 にまとめた。プラセボ群を含むすべての群において摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に増加した（ $P < 0.01$ ）。摂取前後の増加量は、プラセボ群（平均値 $65.2 \mu\text{S}$ ）に対して魚鱗コラーゲン 2.5 g 摂取群（同

表 4 魚鱗コラーゲン摂取後の角層水分量 (μS) の変化

被験物質		摂取前	摂取 4 週間後	変化量	P 値 ¹⁾	検定結果 ²⁾
プラセボ	全被験者 (37 名)	249.3 \pm 83.6	314.5 \pm 121.9	65.2 \pm 107.0	0.0007	
	30 歳以上 (22 名)	256.1 \pm 87.5	291.3 \pm 119.3	35.2 \pm 95.6	0.0991	
魚鱗コラーゲン 2.5 g 群	全被験者 (41 名)	237.0 \pm 74.3	314.0 \pm 104.1	77.0 \pm 86.2	0.0000	
	30 歳以上 (30 名)	235.3 \pm 75.7	309.8 \pm 105.5	74.4 \pm 90.6	0.0001	
魚鱗コラーゲン 5 g 群	全被験者 (37 名)	265.0 \pm 85.6	352.2 \pm 109.1	87.2 \pm 98.8	0.0000	
	30 歳以上 (28 名)	259.4 \pm 83.2	353.9 \pm 93.4	94.5 \pm 99.3	0.0000	$P < 0.05$
魚鱗コラーゲン 10 g 群	全被験者 (39 名)	237.5 \pm 79.9	336.6 \pm 111.3	99.1 \pm 95.4	0.0000	
	30 歳以上 (28 名)	239.7 \pm 87.5	338.6 \pm 102.1	98.9 \pm 76.9	0.0000	$P < 0.05$

平均土標準偏差

¹⁾ Paired *t*-test 摂取前値との比較²⁾ Williams プラセボ群との比較表 5 魚鱗コラーゲン摂取後の経皮水分蒸散量 ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$) の変化

被験物質		摂取前	摂取 4 週間後	変化量	P 値 ¹⁾	検定結果 ²⁾
プラセボ	全被験者 (37 名)	19.2 \pm 7.5	17.3 \pm 4.9	-1.9 \pm 6.0	0.0664	
	30 歳以上 (22 名)	17.7 \pm 5.5	17.2 \pm 4.6	-0.5 \pm 4.4	0.5988	
魚鱗コラーゲン 2.5 g 群	全被験者 (41 名)	19.9 \pm 6.1	18.6 \pm 5.8	-1.3 \pm 4.9	0.0931	
	30 歳以上 (30 名)	19.9 \pm 6.4	18.4 \pm 5.5	-1.5 \pm 4.9	0.0929	
魚鱗コラーゲン 5 g 群	全被験者 (37 名)	19.6 \pm 7.7	18.5 \pm 10.2	-1.1 \pm 7.5	0.3979	
	30 歳以上 (28 名)	20.5 \pm 8.3	19.9 \pm 11.2	-0.6 \pm 8.4	0.6902	
魚鱗コラーゲン 10 g 群	全被験者 (39 名)	20.2 \pm 5.5	19.7 \pm 5.1	-0.5 \pm 6.3	0.6441	
	30 歳以上 (28 名)	20.8 \pm 6.0	20.5 \pm 5.3	-0.3 \pm 7.2	0.8518	

平均土標準偏差

¹⁾ Paired *t*-test 摂取前値との比較²⁾ Williams プラセボ群との比較

77.0 μS), 5 g 摂取群 (同 87.2 μS), 10 g 摂取群 (同 99.1 μS) と, その用量に応じて増加する傾向が見られた. 群間比較については, いずれの用量の場合においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった. 30 歳以上の被験者においても同様に, いずれの魚鱗コラーゲンペプチド摂取群においても摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に増加した ($P < 0.01$) が, プラセボ群においては摂取前後で有意な差は認められなかった. 摂取前後の増加量は, プラセボ群 (平均値 35.2 μS) に対して魚鱗コラーゲン 2.5 g 摂取群 (同 74.4 μS), 5 g 摂取群 (同 94.5 μS), 10 g 摂取群 (同 98.9 μS) と, その用量に応じて増加する傾向が見られ, 特に魚鱗コラーゲン 5 g および 10 g 摂取群ではプラセボ群と比較して有意な増加 ($P < 0.05$) が認められた.

経表皮水分蒸散量の変化を表 5 にまとめた. すべての群において摂取前後で有意な差は認められなかったものの, プラセボ群および魚鱗コラーゲン 2.5 g 摂取群においては減少する傾向が認められた (プラセボ群; $P = 0.0664$, 魚鱗コラーゲン 2.5 g; $P = 0.0931$). 摂取前後での変化量は魚鱗コラーゲンペプチドのいずれの用量の場合においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった. 30 歳以上の

被験者においても同様に, いずれの群においても摂取前後で有意な差は認められなかったが, 魚鱗コラーゲン 2.5 g においては減少傾向が認められた ($P = 0.0929$). 摂取前後での変化量は魚鱗コラーゲンペプチドのいずれの用量の場合においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった.

R0 値の変化を表 6 にまとめた. 魚鱗コラーゲンペプチド摂取群のいずれの用量においても摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に低下した (いずれの群においても $P < 0.01$) が, プラセボ群では摂取前後で有意な差は認められなかった. 摂取前後での変化量は, プラセボ群と比較して魚鱗コラーゲン 5 g 摂取群および魚鱗コラーゲン 10 g 摂取群との間に有意な差が認められた ($P < 0.05$). 30 歳以上の被験者においても同様に, プラセボ群においては摂取前後で有意な差は認められなかったが, 魚鱗コラーゲンペプチド摂取群においてはいずれも摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に低下 ($P < 0.01$) した. ただし, 低下の度合いと摂取用量との間に相関は認められなかった. 摂取前後での変化量はプラセボ群と魚鱗コラーゲン 5 g 摂取群との間に有意な差が認められた ($P < 0.05$).

表 6 魚鱗コラーゲン摂取後の肌弾性 R0 (mm) の変化

被験物質		摂取前	摂取 4 週間後	変化量	P 値 ¹⁾	検定結果 ²⁾
プラセボ	全被験者 (37 名)	0.194±0.054	0.175±0.065	-0.019±0.068	0.1001	
	30 歳以上 (22 名)	0.192±0.061	0.170±0.076	-0.022±0.076	0.1846	
魚鱗コラーゲン 2.5 g 群	全被験者 (41 名)	0.197±0.048	0.169±0.056	-0.029±0.050	0.0007	
	30 歳以上 (30 名)	0.198±0.051	0.163±0.057	-0.035±0.054	0.0012	
魚鱗コラーゲン 5 g 群	全被験者 (37 名)	0.204±0.059	0.140±0.066	-0.064±0.054	0.0000	<i>P</i> <0.05
	30 歳以上 (28 名)	0.196±0.054	0.124±0.059	-0.072±0.054	0.0000	<i>P</i> <0.05
魚鱗コラーゲン 10 g 群	全被験者 (39 名)	0.204±0.064	0.163±0.060	-0.042±0.058	0.0001	<i>P</i> <0.05
	30 歳以上 (28 名)	0.196±0.063	0.157±0.064	-0.039±0.061	0.0020	

平均±標準偏差

¹⁾ Paired *t*-test 摂取前値との比較²⁾ Williams プラセボ群との比較

表 7 魚鱗コラーゲン摂取後の肌弾性 R2 の変化

被験物質		摂取前	摂取 4 週間後	変化量	P 値 ¹⁾	検定結果 ²⁾
プラセボ	全被験者 (37 名)	0.845±0.108	0.864±0.106	0.019±0.113	0.3052	
	30 歳以上 (22 名)	0.840±0.111	0.853±0.117	0.014±0.106	0.5526	
魚鱗コラーゲン 2.5 g 群	全被験者 (41 名)	0.802±0.123	0.854±0.097	0.052±0.108	0.0037	
	30 歳以上 (30 名)	0.807±0.124	0.843±0.104	0.037±0.108	0.0710	
魚鱗コラーゲン 5 g 群	全被験者 (37 名)	0.843±0.095	0.813±0.102	-0.030±0.100	0.0802	
	30 歳以上 (28 名)	0.825±0.097	0.787±0.095	-0.038±0.108	0.0770	
魚鱗コラーゲン 10 g 群	全被験者 (39 名)	0.827±0.100	0.836±0.117	0.009±0.140	0.6970	
	30 歳以上 (28 名)	0.825±0.098	0.828±0.123	0.003±0.141	0.9144	

平均±標準偏差

¹⁾ Paired *t*-test 摂取前値との比較²⁾ Williams プラセボ群との比較

R2 値の変化を表 7 にまとめた。摂取前と比較して摂取 4 週後の値は魚鱗コラーゲン 2.5 g において有意に上昇した ($P<0.01$) が、魚鱗コラーゲン 5 g 摂取群においては低下する傾向が認められた ($P=0.0802$)。また、摂取前後での変化量は魚鱗コラーゲンペプチド摂取群のいずれの用量の場合においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。30 歳以上の被験者においても同様に、プラセボ群を含むすべての群において摂取前後で有意な差は認められなかったものの、魚鱗コラーゲン 2.5 g 摂取群においては上昇する傾向が認められ ($P=0.0710$)、魚鱗コラーゲン 5 g 摂取群においては低下する傾向が認められた ($P=0.0770$)。摂取前後での変化量は魚鱗コラーゲンペプチドのいずれの用量の場合においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

主に乾燥肌に関連する皮膚所見である乾燥状態、鱗屑、掻痒感および炎症性皮疹数について、摂取前と比較した摂取 4 週後の変化をスコア値 (または皮疹数) の変化から悪化 (または増加) した、変化がなかったおよび改善 (または減少) した被験者数を表 8 にまとめた。皮膚所見および炎症性皮疹数についてはいずれの群でも改善した被験者が

多かった。しかし、群間での差は認められなかった。

本試験において副作用および有害事象は認められなかった。

3. 豚皮コラーゲンペプチド 10 g 摂取の有効性試験

角層水分量、経表皮水分蒸散量、R0 値、R2 値の各々の変化を表 9 にまとめた。

角層水分量の変化について、豚皮コラーゲン 10 g 摂取群は摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に増加し、その増加量 (平均値) は $84.6\mu\text{S}$ であった。群間比較については、豚皮コラーゲンペプチド群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。30 歳以上の被験者においても同様に、摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に増加した ($P<0.01$)。摂取前後の増加量 (平均値) は $77.4\mu\text{S}$ であり、プラセボ群との有意な差は認められなかった。

経表皮水分蒸散量の変化について、摂取前後で有意な差は認められなかった。摂取前後での変化量はプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。30 歳以上の被験者においても同様に、摂取前後で有意な差は認められなかった。摂取前後での変化量は、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

表 8 魚鱗コラーゲン摂取後の皮膚所見の変化

被験物質	総被験者数	摂取 4 週後の変化	被験者数			
			乾燥状態	鱗屑	掻痒感	炎症性皮疹数
プラセボ	37	悪化または増加	0	0	1	7
		変化なし	20	25	33	12
		改善または減少	17	12	3	18
魚鱗コラーゲン 2.5g 群	41	悪化または増加	0	0	0	8
		変化なし	22	23	30	13
		改善または減少	19	18	11	20
魚鱗コラーゲン 5g 群	37	悪化または増加	2	3	1	5
		変化なし	19	18	32	13
		改善または減少	16	16	4	19
魚鱗コラーゲン 10g 群	39	悪化または増加	0	1	2	7
		変化なし	19	17	26	16
		改善または減少	20	21	11	16

表 9 豚皮コラーゲン摂取後の角層水分量・経皮水分蒸散量・肌弾性 R0・肌弾性 R2 の変化

測定項目		摂取前	摂取 4 週間後	変化量	P 値 ¹⁾	P 値 ²⁾
角層水分量 (μ S)	全被験者 (37 名)	255.8 \pm 89.4	340.4 \pm 127.3	84.6 \pm 110.3	0.0000	0.4451
	30 歳以上 (27 名)	267.5 \pm 86.8	344.9 \pm 124.7	77.4 \pm 102.5	0.0006	0.1460
経皮水分蒸散量 (g/m ² ·h)	全被験者 (41 名)	20.0 \pm 7.1	18.9 \pm 6.2	-1.0 \pm 5.1	0.2278	0.5238
	30 歳以上 (27 名)	18.8 \pm 7.0	18.3 \pm 5.8	-0.6 \pm 4.4	0.5200	0.9674
肌弾性 R0 (mm)	全被験者 (37 名)	0.217 \pm 0.078	0.159 \pm 0.072	-0.058 \pm 0.054	0.0000	0.0080
	30 歳以上 (27 名)	0.213 \pm 0.081	0.164 \pm 0.074	-0.048 \pm 0.049	0.0000	0.1562
肌弾性 R2	全被験者 (39 名)	0.838 \pm 0.090	0.854 \pm 0.088	0.016 \pm 0.092	0.3030	0.8867
	30 歳以上 (27 名)	0.831 \pm 0.092	0.850 \pm 0.091	0.018 \pm 0.092	0.3146	0.8725

平均 \pm 標準偏差¹⁾ Paired *t*-test 摂取前値との比較²⁾ Student's *t*-test プラセボ群との比較

R0 値の変化について、豚皮コラーゲンペプチド摂取群は、摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に低下した ($P < 0.01$)。摂取前後での変化量は、プラセボ群との間に有意な差が認められた ($P < 0.01$)。30 歳以上の被験者においても同様に、豚皮コラーゲンペプチド摂取群は摂取前と比較して摂取 4 週後で有意に低下 ($P < 0.01$) した。摂取前後での変化量はプラセボ群ととの間に有意な差が認められなかった。

R2 値の変化について、摂取前後で有意な差は認められなかった。また、摂取前後での変化量はプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。30 歳以上の被験者においても同様に、摂取前後で有意な差は認められなかった。摂取前後での変化量はプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

主に乾燥肌に関連する皮膚所見である乾燥状態、鱗屑、掻痒感および炎症性皮疹数について、摂取前と比較した摂取 4 週後の変化をスコア値 (または皮疹数) の変化から悪化 (または増加) した、変化がなかったおよび改善 (または減少) した被験者数を表 10 にまとめた。皮膚所見および

炎症性皮疹数についてはいずれの群でも改善した被験者が多かった。しかし、群間での差は認められなかった。

本試験において副作用および有害事象は認められなかった。

考 察

コラーゲンは、真皮の主要構成成分であり、コラーゲンを加水分解したペプチドを経口摂取することによる皮膚の生理指標 (水分や弾力性など) の改善報告がある⁵⁾。高分子であるコラーゲンを経口摂取しても、そのまま皮膚に到達してコラーゲンが増加し、皮膚の生理指標が改善するとは考えられない。また、コラーゲンを構成するアミノ酸をコラーゲンペプチドと等量摂取した場合、その有効性は見られていない¹⁰⁾。

蛋白質を経口摂取した場合、消化管内でアミノ酸とオリゴペプチドにまで分解し、小腸から吸収されることや、かかる吸収が小腸上皮細胞刷子縁膜に存在する特異的なトランスポーターによって行われることが報告されている¹¹⁾。

表 10 豚皮コラーゲン摂取後の皮膚所見の変化

被験物質	総被験者数	摂取 4 週後の変化	被験者数			
			乾燥状態	鱗屑	掻痒感	炎症性皮疹数
プラセボ	37	悪化または増加	0	0	1	7
		変化なし	20	25	33	12
		改善または減少	17	12	3	18
豚皮コラーゲン 10g 群	37	悪化または増加	1	0	2	8
		変化なし	16	19	30	14
		改善または減少	20	18	5	15

上記分解されたアミノ酸は複数のトランスポーターによって輸送されるが、オリゴペプチドはオリゴペプチドトランスポーター (PEPT1) 等によって輸送され、ジペプチド又はトリペプチド特異的に吸収される¹²⁾。小腸におけるタンパク質の消化産物の吸収は、アミノ酸よりもペプチドの方が高いことが知られている¹³⁾。

コラーゲンペプチドにおいても経口摂取するとアミノ酸だけではなく、アミノ酸のジ・トリペプチド体が血中に移行することを見出し、特にコラーゲン特有のヒドロキシプロリンを含むペプチドが多く血中に移行し、長時間血中に滞留していることを報告している²⁾。この血中で確認されたヒドロキシプロリンを含むジ・トリペプチド体は、皮膚線維芽細胞の増殖を促進するとともに、ヒアルロン酸産生を増加させることを見出している¹⁴⁾。これらのことから、このヒドロキシプロリンを含むペプチド体が皮膚への生理作用の有効成分であると考えており、他の蛋白質やアミノ酸を摂取することでは吸収できないものである。また、本試験に用いた魚鱗コラーゲンペプチドは、経口摂取した場合、豚皮コラーゲンペプチドの 1.5 倍量のペプチド類が血中に移行することが判明している²⁾。

本研究は、3 用量の魚鱗コラーゲンペプチド (2.5g/日、5g/日、10g/日) を用いて、乾燥肌改善作用の有効量を確認する目的で用量設定試験を実施した。また、別の試験として魚鱗コラーゲンペプチドと比較してジ・トリペプチド体の血中移行量の少ない豚皮コラーゲンペプチド (10g/日) を用いて、乾燥肌改善作用を確認することを目的に有効性試験を実施した。

本試験の摂取期間 (4 週間) は 2~3 月に実施したため、試験期間中に、温度・湿度が高まっていき、皮膚の生理指標も改善していく時期であった。このような時期において、皮膚の生理指標は、試験食品摂取の前後で改善して行くことが考えられたため、プラセボ摂取群を設定して、試験食品 (コラーゲンペプチド摂取群) の有効性を客観的に評価した。

用量設定試験の角層水分量については、全群において摂取前後で改善効果が認められ、季節変動による影響も考えられた。そこで、その変化量 (増加量) で比較したところ、

有意な差はないものの魚鱗コラーゲンの用量に応じて増加する傾向が見られ、プラセボ群 < 魚鱗コラーゲン 2.5g 摂取群 < 同 5g 摂取群 < 同 10g 摂取群の順に大きかった。30 歳以上を対象とした層別解析では、表 4 に示したように魚鱗コラーゲン 5g および 10g 摂取群でプラセボ群と比較して有意な増加が認められた ($P < 0.05$)。一方、有効性試験について豚皮コラーゲン 10g 摂取群では角層水分量の増加が見られたものの、プラセボ摂取群と比較して有意差はなく、30 歳以上を対象とした層別解析でもその傾向は変わらなかった。コラーゲンの原料によってその効果が異なることが示された本結果は、興味深い。我々は、魚鱗コラーゲンペプチドと豚皮コラーゲンペプチドの血中移行性の比較試験において、ジ・トリペプチド体の経口吸収性が異なり、魚鱗コラーゲンペプチドの血中移行性は、豚皮の 1.5 倍であることを示しており²⁾、この血中で確認されたヒドロキシプロリンを含むジ・トリペプチド体が、皮膚線維芽細胞の増殖を促進するとともに、ヒアルロン酸産生を増加させることを見出している¹⁴⁾。ヒアルロン酸は細胞外マトリクスの一つであり水分保持能を有することが知られている。従って、本結果で魚鱗コラーゲンの効果が大きかったことから、血中移行したジ・トリペプチド体が皮膚線維芽細胞へ作用し、ヒアルロン酸を増加することで皮膚への生理作用への影響に差異が生じたものと考えられた。

全被験者での検討では統計学的に有意な差ではないものの、魚鱗コラーゲンペプチド摂取による角層水分量の増加に用量相関が認められること、さらに、30 歳以上を対象とした層別解析で魚鱗コラーゲン 5g 以上の摂取により角層水分量の有意な増加が認められたことから、魚鱗コラーゲンの摂取は角層水分量の増加に有効であると考えられた。通常、食品から摂取されるコラーゲンの量は 1~3g/day とされており¹⁵⁾、通常の食事からコラーゲンを毎日 5g 以上摂取することは難しいと考えられる。また、摂取するコラーゲンはヒドロキシプロリンを含むジ・トリペプチドが多く吸収されるものが好ましいと考えられる。

また、この角層水分量の改善の機序は不明であるが、上記のように皮膚線維芽細胞においては、ヒドロキシプロリンを含むジ・トリペプチドによりヒアルロン酸合成量が増

加している。従って、表皮細胞においても同様にヒアルロン酸合成量が増加しているのではないかと推測している。

経表皮水分蒸散量については、全被験者対象および 30 歳以上の被験者対象のいずれにおいても、魚鱗コラーゲンペプチドの用量設定試験と豚皮コラーゲンペプチドの有効性試験の場合において、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった。用量設定試験の場合、摂取前後で比較すると、プラセボ群および最も低用量の魚鱗コラーゲン 2.5 g 摂取群においては低下する傾向が認められた。これは季節変動によるものと考えられ、コラーゲン摂取によって、経表皮水分蒸散量は改善されないと考えられた。肌の柔軟性を示す R0 値は用量設定試験において、いくつかの群間で有意差は認められているが、全群において摂取の前後でいずれも大きく低下し、コラーゲン摂取による低下は季節変動と比較しても小さく、摂取による効果は判断できなかった。皮膚の弾力性を示す R2 値に関しては、用量設定試験、有効性試験ともに差は認められなかった。皮膚の粘弾性は、真皮のコラーゲン線維が関与していると考えられている¹⁶⁾。我々は上記のように、皮膚線維芽細胞に対する有効成分と推測されるジ・トリペプチド体が、コラーゲン合成量には影響を及ぼさなかったことを報告しており¹⁴⁾、皮膚の粘弾性への効果が認められなかったことと一致する。

乾燥肌に関連する 3 項目の皮膚所見は、各群においていずれも改善していたが、これも季節変動による影響が大きいと考えられ、摂取による影響は検出できなかった。炎症性皮膚疹数については、各群において全般的に改善・減少していた。本試験結果では、コラーゲンペプチド摂取によって炎症性皮膚疹(ざ瘡)は増加しなかった。

以上の結果を総合すると、本試験では季節変動の影響を受けながらも、プラセボ群との客観的な比較により、魚鱗コラーゲンペプチド 5 g 以上を 4 週間摂取した 30 歳以上の群において、有意に皮膚の角質水分量の改善が認められた。これに対し、豚皮コラーゲンペプチドでは、有意差がみとめられなかった。

本試験では、いずれの群においても有害事象、副作用は認められず、魚鱗コラーゲンペプチド 10 g/日、豚皮コラーゲンペプチド 10 g/日の 4 週間摂取での安全性が確認された。

要 約

魚鱗コラーゲンペプチド (2.5 g, 5 g, 10 g) の 3 用量の用量設定と豚皮コラーゲンペプチド (10 g) の有効性確認を目的に、プラセボ群を設定して各々を 4 週間摂取して摂取前後の皮膚状態の変化を二重盲検法で比較した。その結果、魚鱗コラーゲンペプチド摂取によりその用量に応じて角層水分量の増加傾向が見られ、特に、30 歳以上を対象とした層別解析で魚鱗コラーゲンペプチド 5 g 以上の摂取により角層水分量の有意な増加が認められた。一方、豚皮コ

ラーゲンペプチド摂取では有意な変化は得られなかった。

この結果から、魚鱗コラーゲンペプチドの摂取は角層水分量の増加に有効であると考えられた。また、その他の評価項目(経表皮水分蒸散量、皮膚粘弾性、皮膚所見)に関しては、コラーゲンペプチド摂取に起因すると推定される変化は認められなかった。

本研究において、皮膚観察、皮膚所見を御担当いただきました、沼野香世子医師(つばさクリニック)、石崎千明医師(つばさクリニック)に深く感謝いたします。また、割付責任者として御参加いただきました加藤陽子医師(新宿南口皮膚科)に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Shrieber, R. and Seybold, U., Gelatin production, the six steps to maximum safety. *Dev. Biol. Stand.*, **80**, 195-198 (1993).
- 2) Ohara, H., Matsumoto, H., Ito, K., Iwai, K. and Sato, K., Comparison of Quantity and Structures of Hydroxyproline-Containing Peptides in Human Blood after Oral Ingestion of Gelatin Hydrolysates from Different Sources. *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 1532-1535 (2007).
- 3) Adam, M., Welche Wirkung haben Gelatinepräparate? *Therapiewoche*, **38**, 2456-2461 (1994).
- 4) Moskowitz, R.W., Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin. Arthritis. Rheum.*, **30**, 87-99 (2000).
- 5) Matsumoto, H., Ohara, H., Ito, K., Nakamura, Y. and Takahashi, S., Clinical Effects of Fish Type I Collagen Hydrolysate on Skin Properties. *ITE Letters.*, **7**, 386-390 (2006).
- 6) O'goshi, K. and Serup, J., Skin conductance ; validation of Skicon-200EX ((R)) compared to the original model, Skicon-100 ((R)). *Skin Res. Technol.*, **13**, 13-18 (2007).
- 7) De Paepe, K., Houben, E., Adam, R., Wiesemann, F. and Rogiers, V., Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter. *Skin Res. Technol.*, **11**, 61-69 (2005).
- 8) Cua, A.B., Wilhelm, K.P. and Maibach, H.I., Elastic properties of human skin : relation to age, sex, and anatomical region. *Arch. Dermatol. Res.*, **282**, 283-288 (1990).
- 9) 今溝 裕, 香田 繁, 佐野正樹, 下井信夫, 高橋行雄, 滝沢毅, 長谷文雄, 半田 淳, 松本一彦, 三浦昌己, ウイリアムズ Williams の多重比較, 「毒性・薬効データの統計解析」, 吉村 功編, (サイエンティスト社, 東京), pp. 62-64 (1987).
- 10) 浅野隆司, 金子いづる, 千場智尋, コラーゲンおよびコラーゲン分解物の経口摂取による皮膚コラーゲンの合成促進作用, *BIO INDUSTRY*, **18**, 11-18 (2001).
- 11) Tsuji, A. and Tamai, I., Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm. Res.*, **13**, 963-977 (1996).
- 12) Liang, R., Fei, Y.J., Prasad, P.D., Ramamoorthy, S., Han, H., Yang-Feng, T. L., Hediger, M. A., Ganapathy, V. and Leibach, F. H., Human intestinal H⁺/peptide cotransporter. Cloning, functional expression, and chromosomal localization. *J. Biol. Chem.*, **270**, 6456-6463 (1995).
- 13) Adibi, S.A., The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine : biology and function. *Gastroenterology*

- gy, **113**, 332-340 (1997).
- 14) Ohara, H., Saito, S., Matsumoto, H., Akiyama, M., Fujimoto, N., Kuroda, K. and Tajima, S., Effect of collagen-derived hydroxyproline containing peptides in cultured human dermal fibroblast. *J. Dermatol. Sci.*, **47**, 102 (2007).
- 15) 小林身哉, 山田知香, 田中啓友, 小山洋一, 食事由来のコラーゲン摂取について, 栄食誌, **5**, 231 (2008).
- 16) Tsukahara, K., Nakagawa, H., Moriwaki, S., Takema, Y., Fujimura, T. and Imokawa, G., Inhibition of ultraviolet-B-induced wrinkle formation by an elastase-inhibiting herbal extract : implication for the mechanism underlying elastase-associated wrinkles. *Int. J. Dermatol.*, **45**, 460-468 (2006).

(平成 20 年 9 月 8 日受付, 平成 20 年 12 月 14 日受理)
