

【総 説】

新規抗疲労成分：  
イミダゾールジペプチド  
Novel Anti-Fatigue Compound:  
Imidazole Dipeptide

西谷真人<sup>1,2,\*</sup>, 宗清芳美<sup>3</sup>, 杉野友啓<sup>4</sup>,  
梶本修身<sup>5</sup>

Masahito NISHITANI<sup>1,2,\*</sup>,  
Yoshimi MUNEKIYO<sup>3</sup>,  
Tomohiro SUGINO<sup>4</sup>, Osami KAJIMOTO<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 総医研クリニック

<sup>2</sup> 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学

<sup>3</sup> 関西医療技術専門学校介護福祉学科

<sup>4</sup> 総合医科学研究所研究開発本部

<sup>5</sup> 大阪市立大学大学院 COE 生体情報解析学

【要 旨】

先端的な疲労研究を行っている7大学をはじめ、食品メーカー、医薬品メーカーなど19社および大阪市で構成された産官学連携「疲労定量化及び抗疲労食薬開発プロジェクト」において、抗疲労食品の開発が進められている。抗疲労食品とは、健康者が身体的あるいは精神的に負荷を与えられたときにみられる作業効率の低下ならびに休息欲求と不快感を伴った状態を軽減する食品と定義される。健康者の疲労においては、その発現に酸化ストレスが大きく関わっていることが分かかってきており、抗酸化物質の疲労に対する効果について精力的に研究が進められている。中でも動物の骨格筋や脳に多く含まれるイミダゾールジペプチドは、

その抗酸化作用により動物試験およびヒト試験で最も顕著な抗疲労効果が確認されている。本稿では新規抗疲労成分イミダゾールジペプチドについて詳細に述べることにする。

【キーワード】

抗疲労, イミダゾールジペプチド

1. はじめに

1999年に厚生省（現厚生労働省）疲労調査研究班が実施した疫学調査によると、我が国で疲労を自覚している人の割合は、就労人口の約60%（4720万人）であり、その半数を超える人（2960万人）が、6ヶ月以上続く慢性疲労に悩んでいることが報告されている<sup>1)</sup>。さらに2002年に厚生労働省が実施した労働者健康状況調査では、「普段の仕事で疲れる」と答えた労働者は、72%にのぼることが確認され<sup>2)</sup>、現在においては、社会構造の複雑化や日常生活のスピード化に伴い疲労や疲労感がさらに広く社会に蔓延していると考えられる。これらのことから、過労防止や経済活性化のためにもその対処策が求められている。こうした背景から、科学的根拠に基づいた真に効果のある抗疲労食品が開発されることの社会的意義は非常に大きいものである。抗疲労食品が上市されれば、産業界における経済損失の軽減のみならず、疲労に起因した疾患の発症を抑止することもでき、年間約30兆円強で推移している国民医療費の削減<sup>3)</sup>、さらに医療保険制度における財政悪化の阻止といった、大きな経済効果も期待できる。このようなことを踏まえて、2003年に立ち上げられた産官学連携「疲労定量化及び抗疲労食薬開発プロジェクト」（以下、抗疲労プロジェクト）をはじめとして、抗疲労食品の開発が精力的に行われている。

2. ヒト試験による食品の抗疲労評価

ヒト試験による食品の抗疲労評価は、4時間の身体作業（エルゴメーター漕ぎ）または精神作業（デスクワーク）により、疲労負荷を与えた後、4時間以上の回復期を設定し、疲労の蓄積および回復過程を生理学的指標および生化学的指標を用いて調べることで可能であり<sup>4)</sup>、2008年2月には日本疲労学会において抗疲労臨床評価ガイドラインとして制定されている<sup>5)</sup>。

抗疲労プロジェクトでは、この評価法により食品成分

受理日：2009年9月3日

\* 〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンター13階 Tel: 06-6871-8888 Fax: 06-6871-8899

E-mail: nishitani@soiken.com

23種の疲労に対する効果を調べたところイミダゾールジペプチド、コエンザイム Q10、アップルフェノン、クロセチン、クエン酸、オルニチンなどで抗疲労効果が確認されている<sup>6-11)</sup>。イミダゾールジペプチド、コエンザイム Q10、アップルフェノン、クロセチンの抗疲労効果の作用機序は抗酸化と考えられており、抗酸化物質が抗疲労食品として有望な成分であることが明らかとなった。その中でも最も顕著に抗疲労効果を示したのがイミダゾールジペプチドである。

### 3. 疲労と酸化ストレス

疲労は身体的、精神的あるいは複合的な負荷が与えられた際に出現する作業効率の低下であるが、それには酸化ストレスが大きく関わっていることが知られている。例えば身体的な負荷が与えられた場合、一時的に尿酸クリアランスが低下し、ヒポキサンチンが増加する<sup>12,13)</sup>。ヒポキサンチンは、キサンチンオキシダーゼにより代謝される際に  $O_2^-$  を生じさせる。 $O_2^-$  は、さらにスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) により  $H_2O_2$  に変換され、また、鉄や銅イオン存在下ではヒドロキシラジカルを生成させる。これらの活性酸素は、タンパク質や脂質、DNAなどを損傷させる<sup>14)</sup>。また、運動により生じた活性酸素が白血球を直接活性化し、細胞障害を起こす可能性も指摘されている<sup>15-17)</sup>。その結果、身体的な作業効率の低下(疲労)を起こすと考えられる。Allesioらはラットを用いた試験で、疲労困憊運動後の筋肉および肝臓におけるフリーラジカルを電子共鳴スピニング法により測定したところ、共鳴スピニングシグナルのピークは休息時と比較して2~3倍に上昇したことを報告している<sup>18)</sup>。フリーラジカルはミトコンドリア膜の損傷を誘導することが知られている。また、ラットにおいて骨格筋中のチオバルビツール酸反応物質 (TBARS) は高強度運動後では120%上昇するのに対し、中等度運動後では68%の上昇であったことから、酸化ストレスは、運動強度に密接に関連していると結論づけている<sup>18)</sup>。また、強制運動をさせたラットの心臓、肺、肝臓において、酸化的 DNA 損傷で形成される 8-OHdG レベルを測定した Asami らの実験では、8-OHdG レベルが、コントロールに対して、心臓、肺、肝臓で約2倍と上昇しており、運動により DNA 損傷が起こり、運動強度が DNA 損傷の重要な決定因子であると報告している<sup>19)</sup>。さらに、Cardoso らは、酸化ストレスによりミトコンドリアでの ATP 産性の低下が起こることを報告している<sup>20)</sup>。これらのことから、作業負荷により生じる疲労は主に酸化ストレスにより誘導されることが分かる。

### 4. 酸化ストレスマーカーによる疲労評価

酸化ストレスマーカーを測定することにより、疲労の程度を捉えることが可能であり、ヒトにおいては尿中の 8-イソプラスタンと 8-OHdG は測定バラツキが小さくかつ感度も良い。

8-イソプラスタンは、プロスタグランジンがリン脂質からホスホリパーゼ A2 によって切り出されたアラキドン酸にシクロゲナーゼが作用して生成されるのに対し、これらの酵素を介することなく、活性酸素が直接リン脂質を過酸化することで生成するアラキドン酸の酸化代謝物である。ラットにおいてフリーラジカルの触媒により、8-イソプラスタンが形成されること、およびそれらが生物学的活性をもつことが示され、酸化傷害の代表的な指標となりうることを示された<sup>21)</sup>。また、8-イソプロスタノール濃度は脂質過酸化を反映して上昇し、抗酸化物質の存在により濃度が低下することが明らかとなっている<sup>22)</sup>。ヒト試験においても4時間の中等度の身体作業負荷による疲労の出現と一致して尿中8-イソプロスタノール濃度が増加することから、8-イソプラスタンは疲労の主体である酸化傷害を示す有用な指標と考えられている。

一方の 8-OHdG は、DNA の構成成分であるデオキシグアノシン (dG) が活性酸素などのフリーラジカルにより酸化されて分子内に生成する物質である。8-OHdG が生成されると、DNA 修復酵素により正常な dG に置換され、その結果 8-OHdG の形で血液を経て尿中に排泄される。Kasai らは、マウスを用いた実験で放射線照射により細胞および DNA 中 8-OHdG 濃度が上昇し、細胞の過酸化水素処理でも DNA 中 8-OHdG 濃度が上昇することを報告し、8-OHdG が様々な酸素ラジカル産生因子の作用により細胞 DNA において形成されることを示した<sup>23)</sup>。また、Shigenaga らは、酸化された DNA 塩基が尿中に排泄されることから、酸化的 DNA 損傷の付加化合物である 8-OHdG の尿中排出量は、ヒトやげっ歯類において酸化傷害の指標となることを明らかにした<sup>24)</sup>。ヒト試験においても4時間の中等度の身体作業負荷による疲労の出現に一致して尿中 8-OHdG 濃度が増加することから、8-OHdG は疲労の主体である酸化傷害を示す有用な指標と考えられている。

これらのことからヒト試験において、疲労時の 8-イソプラスタンおよび 8-OHdG の生成を抑制するような物質が抗疲労成分の有望な候補と考えられる。

### 5. イミダゾールジペプチドの抗酸化作用

イミダゾールジペプチドはイミダゾール基を含むアミ

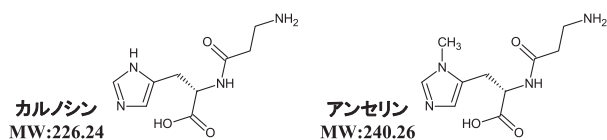


図1 イミダゾールジペプチド

ノ酸のジペプチドの総称であるが、その中でも最もよく知られているのは、 $\beta$ -アラニンとヒスチジンで構成されるカルノシンと、 $\beta$ -アラニンと1-メチルヒスチジンで構成されるアンセリンである(図1)。カルノシンは1900年にGulewitschらによって哺乳類の骨格筋中から、アンセリンは1929年にAckermannらによって鳥類(ガチョウ)の骨格筋中から発見された<sup>25,26</sup>。鶏胸肉中にはアンセリンが優位でイミダゾールジペプチドとしての総量も多いことなど、動物種により組織中のカルノシン、アンセリン構成比および含有量に特徴があることが分かっていたが<sup>27</sup>、1970年以降になってカルノシン、アンセリンの生理機能についての研究が大きく進展し、この2つのイミダゾールジペプチドがいくつかの点で同様の作用を有することが明らかとなった。その1つが抗酸化作用である。最初の報告は1988年のKohenらによるものであり、2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile) (AMVN) や 2,2'-azobis(2-aminopropane) dihydrochloride (AAPH) による脂質の酸化誘導系および $\text{Cu}^{2+}$ による8-OHdGの生成誘導系を用いて、カルノシン、アンセリンの抗酸化作用を検討した結果、いずれの物質も前者の評価系では強いペルオキシラジカル捕捉能を有すること、後者の評価系では8-OHdGの生成を抑制することが明らかとなった<sup>28</sup>。また、動物試験においても、イミダゾールジペプチドを豊富に含む鶏肉抽出物をラットに投与した場合、glutathione peroxidase (GPx) 活性の上昇がみられること<sup>29</sup>、酸化ストレス条件下でのラット肝臓において、鶏肉抽出物が抗酸化作用を持つことが報告されている<sup>30</sup>。

## 6. イミダゾールジペプチドの抗疲労効果

イミダゾールジペプチドは動物およびヒト試験により、運動機能向上作用や抗疲労作用を有することが多数報告されている。

### (1) 動物試験

#### ① マウス強制遊泳<sup>31,32</sup>

鶏胸肉抽出物(イミダゾールジペプチドとして500 mg/kg)をマウスに反復経口投与し、遊泳時間により運動機能の評価したところ、溶媒対照と比較して投与6日後から遊泳時間の有意な延長がみられた。このことか

ら、イミダゾールジペプチドは運動機能を向上させる作用を有することが明らかとなった。また、骨格筋中のカルノシン、アンセリン濃度も上昇していたことから、投与したイミダゾールジペプチドが骨格筋中に移行し効果を発揮したものと考えられている。

鶏胸肉抽出物(イミダゾールジペプチドとして500 mg/kg)をマウスに単回経口投与し、15分間隔で遊泳を2回実施し、2回の遊泳時間の比で疲労回復度を評価したところ、溶媒対照と比較して疲労回復度が高い傾向にあったと報告されている。

#### ② 水浸負荷疲労モデルラット

1.5 cmの水を張ったケージで飼育することにより水浸負荷疲労モデルラットを作製した<sup>33</sup>。このラットに鶏胸肉抽出物(イミダゾールジペプチドとして1000 mg/kg)を5日間投与し、6日目に強制遊泳を実施したところ、溶媒対照と比較して遊泳時間の有意な延長がみられ、イミダゾールジペプチドの抗疲労効果が確認されている。

## (2) ヒト試験

### ① 高強度間欠的運動パフォーマンス<sup>34</sup>

イミダゾールジペプチドを1500 mg含む飲料を健常男性8名に単回摂取させ、エルゴメーターの5秒間全力ペダリングを間歇的に実施したところ、プラセボと比較して平均パワーが有意に高値であり、イミダゾールジペプチドが運動機能を向上させることが報告されている。

### ② 短時間高強度運動パフォーマンス<sup>35,36</sup>

イミダゾールジペプチドを1500 mgまたは3000 mg含む飲料を健常男性13名に30日間継続摂取させた後、エルゴメーターの30秒間全力ペダリングを実施したところ、摂取前後の骨格筋中カルノシン濃度増加率と平均パワー増加率との間に有意な相関がみられ、骨格筋中カルノシン濃度を上昇させることにより運動機能が向上することが示唆されている。

健常男性11名に30秒間全力ペダリングをさせたところ、骨格筋中のType II b線維中のカルノシン濃度が平均パワー、最大パワーと有意に相関することが確認され、カルノシンが運動機能と深く関与することが報告されている。

### ③ 身体作業負荷による疲労<sup>6</sup>

イミダゾールジペプチドを400 mg含む飲料を健常者17名に4週間継続摂取させた後、無酸素性作業閾値(AT: anaerobic threshold)心拍数の80%で4時間のエルゴメーター漕ぎを実施し、身体作業負荷による疲労に対する効果について、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により検討された。その結果、イミダゾールジペプチドが、10秒間全力ペダリングにおいて、疲労による最大回

転数の低下を有意に抑制することが明らかとなっている (図 2). また, visual analogue scale (VAS) による主観的評価においても, 疲労感の有意な上昇抑制が確認され (図 3), イミダゾールジペプチドが疲労のみならず疲労感も軽減することが確認されている. さらに, イミダゾールジペプチドは酸化ストレスマーカーである尿中8-イソプラスタン濃度および8-OHdG 濃度の上昇を有意に抑制した (図 4). 身体作業負荷では組織損傷を伴うため, その修復過程で放出される TGF- $\beta$  が上昇するが<sup>37,38</sup>, イミダ

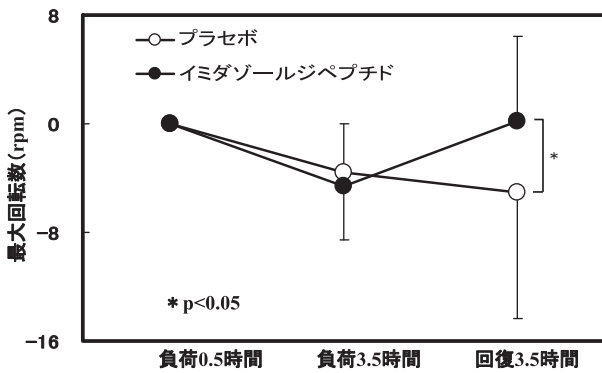


図 2 イミダゾールジペプチドによる作業効率低下の抑制

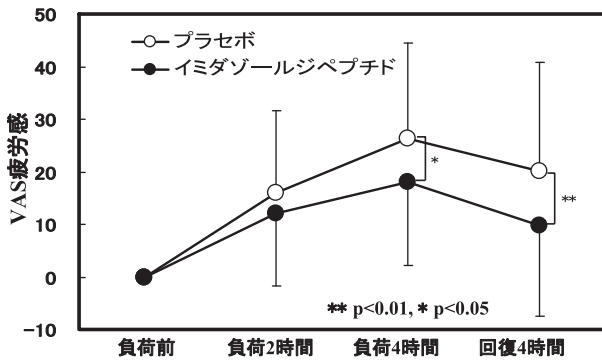


図 3 イミダゾールジペプチドによる疲労感上昇の抑制

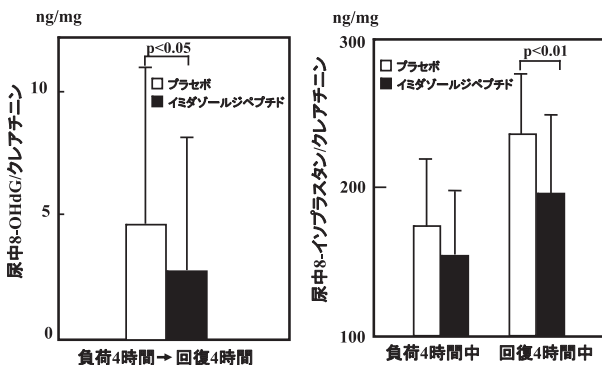


図 4 イミダゾールジペプチドによる酸化ストレス上昇の抑制

ゾールジペプチドはこの上昇を有意に抑制した (図 5). これらのことから, イミダゾールジペプチドの抗疲労効果の作用機序は, イミダゾールジペプチドが有する抗酸化作用により, 疲労による酸化ストレスの上昇を軽減し, 細胞機能の低下を抑制することであると考えられている (図 6). また, 疲労により交感神経優位となり自律神経機能の乱れを生じることが知られているが<sup>39</sup>, イミダゾールジペプチドは交感神経活動を反映するカテコラミンの代謝物であるバニルマンデル酸およびホモバニリン酸<sup>40</sup> の尿中濃度の上昇を抑制することも確認されている.

④ 日常作業による疲労<sup>41</sup>

イミダゾールジペプチドを 200 mg または 400 mg 含む飲料を, 日常作業で疲労を自覚している 207 名に 8 週間継続摂取させた場合の疲労感軽減作用について, 二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により検討された. VAS においてイミダゾールジペプチド 400 mg は摂取 2 週間後から摂取 8 週間後まで継続して, イミダゾールジペプチド 200 mg は摂取 3 週間後, 摂取 4 週間後および摂取 6 週間後で疲労感の有意な低下がみられた (図 7).

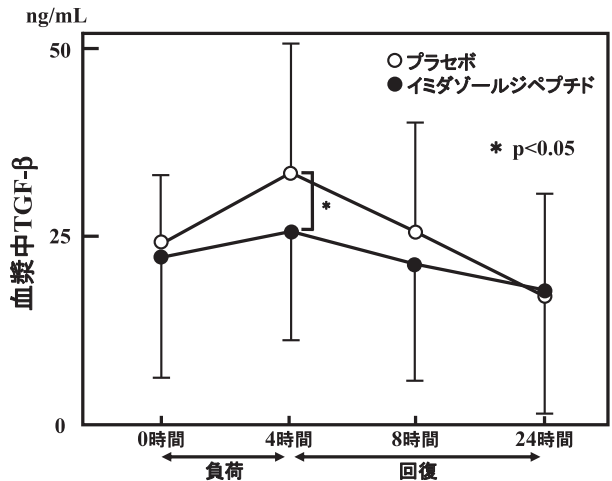


図 5 イミダゾールジペプチドによる TGF- $\beta$  上昇の抑制

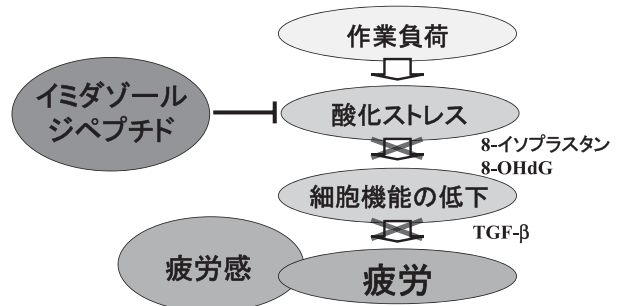


図 6 イミダゾールジペプチド抗疲労効果の作用機序

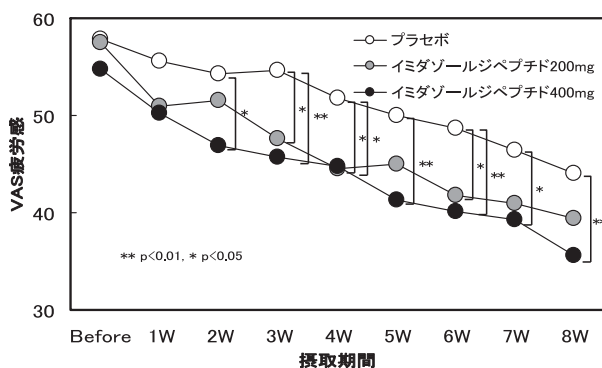


図7 イミダゾールジペプチドの日常作業による疲労に対する効果

Chalder Fatigue Scale においてイミダゾールジペプチド 400 mg は摂取2週間後で有意な合計スコアの低下がみられた。これらのことから、イミダゾールジペプチドは身体作業負荷の試験条件下のみならず日常生活で生じる疲労に対しても効果を有することが確認されている。

## 7. イミダゾールジペプチドの安全性

イミダゾールジペプチドは食肉中に多く含まれていることによる食経験での安全性の他、非臨床試験およびヒト試験により、高い安全性が確認されている。以下に安全性試験の結果について概説する。

### (1) 非臨床試験

#### ① ラット単回投与毒性試験<sup>42)</sup>

イミダゾールジペプチドを 35% 以上含む鶏胸肉抽出物 6000 mg/kg を単回経口投与したところ死亡例はなく、一般状態観察、体重、病理解剖学的検査においても変化はみられていない。

イミダゾールジペプチドの1つであるカルノシンのマウスにおける 50% 致死用量 (LD50) は、経口投与で 14.93 g/kg 以上、腹腔内投与で 9.087 g/kg 以上である。

#### ② ラット反復投与毒性試験<sup>42)</sup>

イミダゾールジペプチドを 35% 以上含む鶏胸肉抽出物 2000 mg/kg をラットに 90 日間反復経口投与した場合でも、被験物質に起因したと考えられる毒性学的変化は認められていない。

#### ③ 変異原性試験<sup>42)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験 (エームス試験) および細菌を用いる DNA 修復試験 (umu-テスト) によって、イミダゾールジペプチドを 35% 以上または 10% 以上含む鶏胸肉抽出物は変異原性を有さないことが確認されている。

### ④ 催奇形性試験<sup>43)</sup>

イミダゾールジペプチドの1つであるカルノシンは妊娠マウスおよび妊娠ラットを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性を有さないことが報告されている。

### (2) ヒト試験<sup>44,45)</sup>

イミダゾールジペプチドを 1200 mg 含む飲料を 4 週間継続摂取した際の安全性について、44 名 (男性 23 名、女性 21 名 年齢 44.4±9.5 歳) を被験者として検討した。その結果、理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、問診のいずれにおいても、安全性上問題は認められていない。

イミダゾールジペプチドを 400 mg 含む飲料を 12 週間摂取した際の安全性について 44 名 (男性 22 名、女性 22 名 年齢 39.4±8.2 歳) を被験者として検討した。その結果、理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、問診のいずれにおいても、安全性上問題は認められていない。

## 8. まとめ

疲労はすべての人が日常生活の中で経験している現象であり、近年、疲労による QOL の低下、さらには疲労によるパフォーマンス低下がもたらす経済損失は大きな社会問題となっている。しかし、これまで多くの疲労回復をイメージした製品が発売されているが、疲れに対する効果をヒト試験で実証した製品はほとんど存在しないのが実情であった。また、疲労感はアラームの一種であることから、疲労感だけをマスクするものは潜在的に疲労を蓄積させる危険がある。このことから疲労感だけではなく真に疲労に効果のある食品成分を見いだすことが最重要課題であった。日常生活の作業負荷による疲労を軽減するには、バランスの良い食事による栄養補給とともに、作業負荷によって生じる酸化ストレス、細胞機能の低下を軽減する必要がある。イミダゾールジペプチドは食品成分 23 種の中で最も顕著な抗疲労効果を示し、さらにその作用機序 (抗酸化作用) が明確に捉えられていることから、今最も注目されている抗疲労成分である。食肉中 (特に鶏胸肉) に多く含まれていることから、通常の食事でも摂取することが可能であるが、近年イミダゾールジペプチドを高濃度で抽出する技術が確立され、このような抽出物を利用した抗疲労食品も開発されている。

## 参 考 文 献

- 1) 木谷照夫. 疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復法に関する研究 (厚生省). 平成11年度研究業績報告. 2000.
- 2) 厚生労働省. 平成14年労働者健康状況調査. 厚生労働省統計情報. 2003.
- 3) 厚生労働省. 平成21年版厚生労働白書. 2009.
- 4) Nozaki S, Tanaka M, Mizuno K, et al. Mental and physical fatigue-related biochemical alterations. *Nutrition* 2009; 25: 51–57.
- 5) 日本疲労学会. 抗疲労臨床評価ガイドライン. 2008.
- 6) 田中雅彰, 嶋原良仁, 藤井比佐子ら. CBEX-Dr 配合飲料の健常者における抗疲労効果. *薬理と治療*. 2008; 36: 199–212.
- 7) Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition* 2008; 24: 293–299.
- 8) Ataka S, Tanaka M, Nozaki S, et al. Effects of Applephenon and ascorbic acid on physical fatigue. *Nutrition* 2007; 23: 419–423.
- 9) Mizuma H, Tanaka M, Nozaki S, et al. Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in human subjects. *Nutr Res* 2009; 29: 145–150.
- 10) Sugino T, Aoyagi S, Shirai T, et al. Effects of Citric Acid and L-Carnitine on Physical Fatigue. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41: 224–230.
- 11) Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, et al. L-ornithine supplementation attenuates physical fatigue in healthy volunteers by modulating lipid and amino acid metabolism. *Nutr Res* 2008; 28: 738–743.
- 12) Quinlan GJ, Lamb NJ, Tilley R, et al. Plasma hypoxanthine levels in ARDS: implications for oxidative stress, morbidity, and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 479–484.
- 13) Inoue T, Mu Z, Sumikawa K, et al. Effect of physical exercise on the content of 8-hydroxydeoxyguanosine, a typical oxidative DNA damage, in human leucocytes. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 720–725.
- 14) Hellsten Y. Xanthine dehydrogenase and purine metabolism in man. With special reference to exercise. *Acta Physiol Scand* 1994; 621: Suppl. 151: 1–73.
- 15) Shacter E, Beecham EJ, Covey JM, et al. Activated neutrophils induce prolonged DNA damage in neighboring cells. *Carcinogenesis* 1988; 12: 2297–2304.
- 16) 井上正康編著. 活性酸素と運動. 東京. 講談社. 1999: 30–40.
- 17) Cryer A. *Biochemical Interactions at the Endothelium*. NY. Elsevier. 1983: 1–3.
- 18) Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 218–224.
- 19) Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, et al. Effects of forced and spontaneous exercise on 8-Hydroxyguanosine levels in rats organs. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 678–682.
- 20) Cardoso SM, Pereira C, Oliveira CR. Mitochondrial function is differentially affected upon oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 3–13.
- 21) Morrow JD, Hill KE, Burk RF, et al. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9383–9387.
- 22) Morrow JD, Harris TM, Roberts LJ 2nd. Noncyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins: analytical ramifications for measurement of eicosanoids. *Anal Biochem* 1990; 184: 1–10.
- 23) Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, et al. Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis* 1986; 7: 1849–1851.
- 24) Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9697–9701.
- 25) Gulewitsch W, Amiradzibi S. Ueber das carnosin, eine neue organische base des fleischextractes. *Ber Deutsch Chem Ges* 1900; 33, 1902–1903.
- 26) Ackermann D, Timpe O, Poller K. Ubre das ansern einen neun bestadteil der vogelmuskulatur. *Z Physiol Chem* 1929; 183: 1–10.
- 27) Crush KG. Carnosine and related substances in animal tissues. *Comp Biochem Physiol* 1970; 34: 3–30.
- 28) Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, et al. Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3175–3179.
- 29) Chen JR, Peng HC, Lin SH. Effects of chicken extract on plasma antioxidative status and lipid oxidation in healthy rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004; 50: 320–324.
- 30) Peng HC, Lin SH. Effects of chicken extract on antioxidative status and liver protection under oxidative stress. *J Nut Sci Vitaminol* 2004; 50: 325–329.
- 31) 原田理恵, 田口靖希, 浦島浩司ら. トリ胸肉抽出物 (チキンエキス) のマウス遊泳持久力に対する効果. *日本栄養・食糧学会誌*. 2002; 55: 73–78.
- 32) 原田理恵, 田口靖希, 浦島浩司ら. カルノシンおよびトリ胸肉抽出物 (チキンエキス) のマウス遊泳回復力に対する効果. *日本栄養・食糧学会誌*. 2002; 55: 209–214.
- 33) Tanaka M, Nakamura F, Mizokawa S, et al. Establishment and assessment of a rat model of fatigue. *Neurosci Lett* 2003; 352: 159–162.
- 34) 鈴木康弘, 佐藤三佳子, 森松文毅ら. トリ胸肉抽出物 (CBEX<sup>TM</sup>) の経口摂取が高強度間欠的運動パフォーマンスに及ぼす影響. *体育学研究*. 2004; 49: 159–169.
- 35) 佐藤三佳子, 鈴木康弘, 森松文毅ら. トリ胸肉抽出物 (CBEX<sup>TM</sup>) 長期摂取が骨格筋中カルノシン濃度と短時間高強度運動パフォーマンスに及ぼす影響. *体力科学*. 2003; 52: 255–264.
- 36) Suzuki Y, Ito O, Mukai N, et al. High level of skeletal muscle carnosine contributes to the latter half of exercise performance during 30-s maximal cycle ergometer sprinting. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 199–205.
- 37) Czarkowska-Paczek B, Bartlomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 189–197.
- 38) Heinemeier K, Langberg H, Kjaer M. Exercise-induced changes in circulating levels of transforming growth factor-β-1 in humans: methodological considerations. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 171–177.

- 39) 山口浩二, 笹部哲也, 田島世貴ら. 疲労の生理学的計測 : 加速度脈波. 医学のあゆみ. 2009; 228: 646–653.
- 40) Frankenhaeuser M, Lundberg U, Rauste von Wright M, et al. Urinary monoamine metabolites as indices of mental stress in healthy males and females. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 1521–1525.
- 41) 清水恵一郎, 福田正博, 山本晴章. イミダゾールジペプチド配合飲料の日常的な作業のなかで疲労を自覚している健康者に対する継続摂取による有用性—第一次エントリー 207名の解析結果報告—. 薬理と治療. 2009; 37: 255–263.
- 42) Sato M, Karasawa N, Shimizu M, et al. Safety evaluation of chicken breast extract containing carnosine and anserine. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 480–489.
- 43) 赤塚謙一, 橋本孝雄, 竹内幸一ら. L-Carnosine (N-2-M) の催奇性に関する研究ラット, マウスの胎仔および新生仔におよぼす影響. 応用薬理. 1974; 8: 1219–1228.
- 44) 青柳さやか, 杉野友啓, 梶本佳孝ら. 健康者を対象とした CBEX-Dr 配合飲料の過剰摂取における安全性. 薬理と治療. 2008; 36: 225–235.
- 45) 青柳さやか, 杉野友啓, 梶本佳孝ら. 健康者を対象とした CBEX-Dr 配合飲料の長期摂取における安全性. 薬理と治療. 2008; 36(3): 213–224.

## ABSTRACT

### Novel Anti-Fatigue Compound: Imidazole Dipeptide

Masahito NISHITANI<sup>1,2</sup>, Yoshimi MUNEKIYO<sup>3</sup>, Tomohiro SUGINO<sup>4</sup>, Osami KAJIMOTO<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Soiken Clinic

<sup>2</sup> Department of Complimentary and Alternative Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup> Kansai Medical Technology College

<sup>4</sup> R&D Division, Soiken Inc.

<sup>5</sup> Department of Biomarker and Molecular Biophysics, Osaka City University Graduate School of Medicine

According to a 1999 epidemiological survey by the Fatigue Study Group of the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan, 60% (47 million) of workers complained of fatigue. However, there have been no established recommendations for fatigue, and few anti-fatigue medicines or foods have been developed. Physical or mental load induces oxidative stress, resulting in fatigue. Accordingly, antioxidants are candidate anti-fatigue substances. Imidazole dipeptides (carnosine and anserine) have strong anti-oxidative effects, and chicken breast is rich in such dipeptides. The results of two human studies suggested imidazole dipeptides were effective and useful in attenuating fatigue induced by physical loads and daily activity. In short, imidazole dipeptides are novel anti-fatigue ingredients.

**Key words:** anti-fatigue, imidazole dipeptide