

生活習慣病とサプリメント

連載
企画

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学教授 森下 竜一
Ryuichi Morishita

第7回 イミダペプチド

IMIDAPEPTIDE

大阪市立大学大学院医学研究科疲労医学講座教授 梶本 修身 Osami Kajimoto
株式会社総合医科学研究所代表取締役 杉野 友啓 Tomohiro Sugino

はじめに

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、72.2%（うち「とても疲れる」は14.1%）にのぼることが確認された¹⁾。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を講じることが求められており、科学的根拠に基づいた真に効果のある抗疲労食品の開発が望まれている。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」では、23成分の食品成分につきヒト試験による抗疲労評価を実施し、イミダゾールジペプチド（イミダペプチド）、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

Key Words

イミダゾールジペプチド、
抗疲労、酸化ストレス、
糖化最終産物、老化

などで抗疲労効果が確認された²⁾⁻⁷⁾。そのなかでもイミダペプチドが最も顕著な抗疲労効果を示し、かつ作用機序も明確であった。本稿ではイミダペプチドの抗疲労食品としての優位性について、研究開発の経緯からヒト試験データまで紹介し解説する。

イミダペプチド研究開発の経緯

イミダペプチド（アンセリン、カルノシン）は食肉中（特に鶏胸肉）に多く含まれている。食肉中には必須アミノ酸を多く含んでおり、動物性蛋白質の重要な供給源（食の一次機能）であるが、近年では、食肉成分の生体調節機能（食の三次機能）についても研究が進められ、コレステロール上昇抑制作用や血圧上昇抑制作用を有する食肉由来ペプチドなどが見出されている⁸⁾⁹⁾。その一方で、イミダペプチドはこれまで、機能性食品成分としてはほとんど注目されていなかった。しかしながら、イミダペプチドの生理機能については古くから多くの基礎研究が行われており、それらの多くはイミダペプチドが筋肉活動、すなわち運動に関与することを示したものであった。また、

鶏の胸肉にイミダペプチドが豊富なのは、胸部が翼の付け根に位置し、鳥類の運動において最も重要な部分だからこそ遺伝学的に保持されているという可能性も考えられた。そこでわれわれは、イミダペプチドの機能性について運動との関わりから、抗疲労に寄与する機能性成分としての有用性を検証することを目的として研究を開始した。

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能率の低下であるが、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。ヒトにおいては、尿中の酸化ストレスマーカーである8-イソプラスタンと8-OHdGの測定がバラツキも小さくかつ感度よく疲労度を捉えることができる。

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オキシ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¹⁰⁾。また、8-イソプロスタン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¹¹⁾。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-イソプロスタン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がさまざま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¹²⁾。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

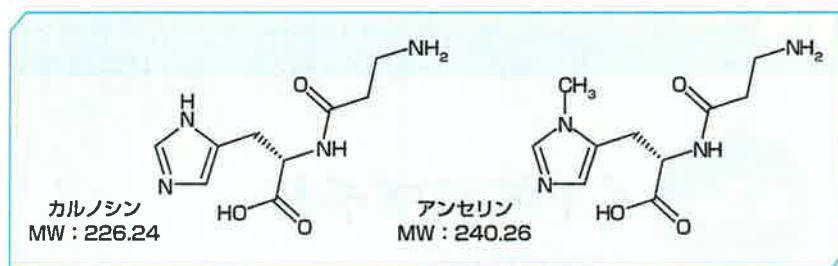


図1 イミダゾールジペプチド

明らかにした¹³⁾。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。

イミダペプチドの抗酸化作用

イミダペプチドはイミダゾール基を含むアミノ酸のジペプチドの総称であるが、そのなかでも最もよく知られているのは、β-アラニンとヒスチジンで構成されるカルノシンと、β-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¹⁴⁾¹⁵⁾。鶏胸肉中ではアンセリンが優位でイミダ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

わかっていたが¹⁶⁾、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Cu²⁺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¹⁷⁾。また、動物試験においても、イミダ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¹⁸⁾、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もつことが報告されている¹⁹⁾。

イミダペプチドの抗疲労効果

イミダ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

a. マウス強制遊泳²⁰⁾²¹⁾

鶏胸肉抽出物(イミダペプチドとして500mg/kg)をマウスに反復経口投与し、遊泳時間により運動機能を評価したところ、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(イミダペプチドとして500mg/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。

b. 水浸負荷疲労モデルラット

1.5cm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²²⁾。このラットに鶏胸肉抽出物(イミダペプチドとして1,000mg/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、イミダペプチドの抗疲労効果が確認されている。

2. ヒト試験

a. 高強度間欠的運動パフォーマンス²³⁾

イミダペプチドを1,500mg含む

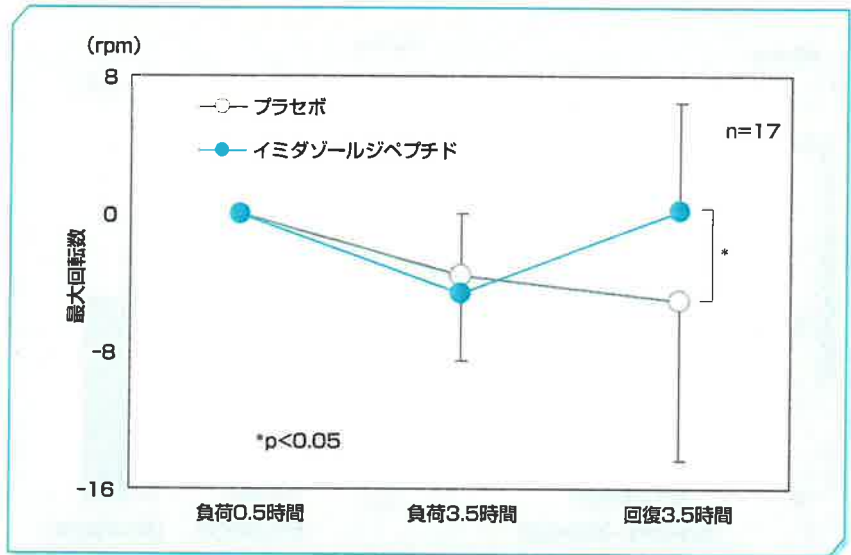


図2 イミダゾールジペプチドによる作業効率低下の抑制

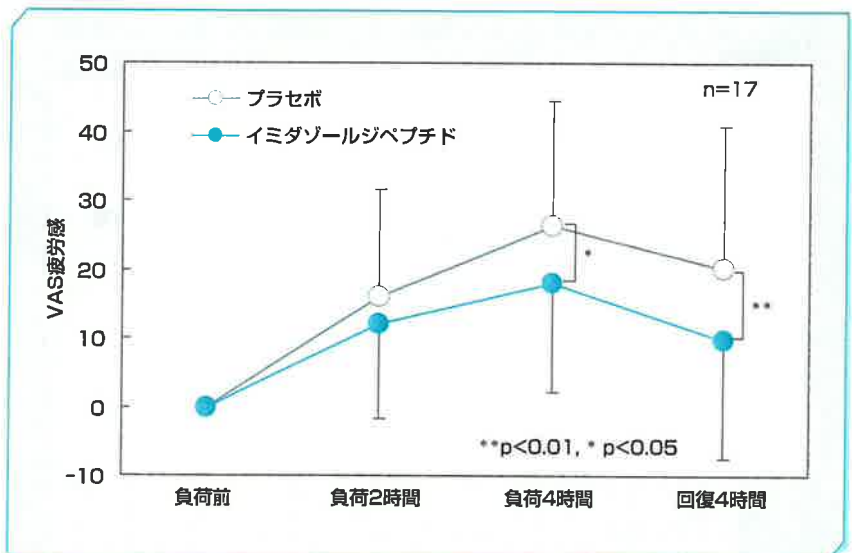


図3 イミダゾールジペプチドによる疲労感上昇の抑制

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欠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。

b. 短時間高強度運動パフォーマンス^{24) 25)}

イミダペプチドを1,500mgまたは3,000mg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

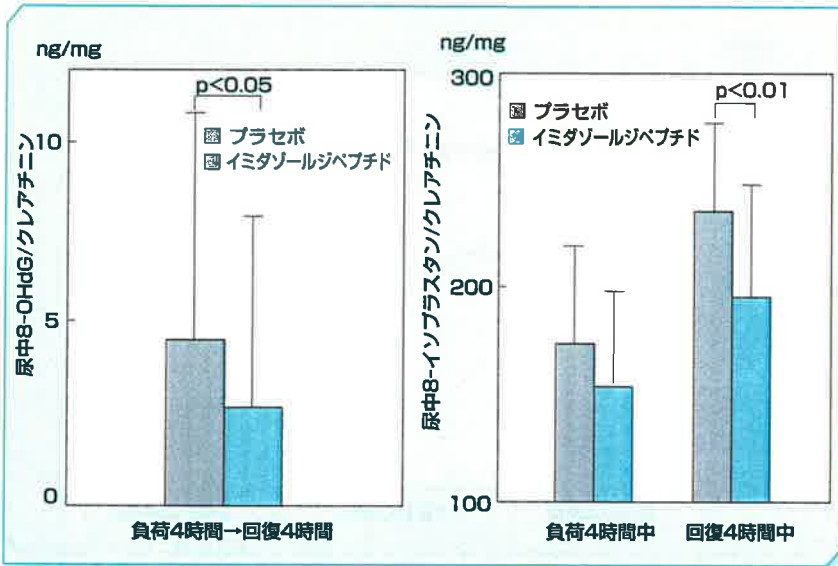


図4 イミダゾールジペプチドによる酸化ストレス上昇の抑制

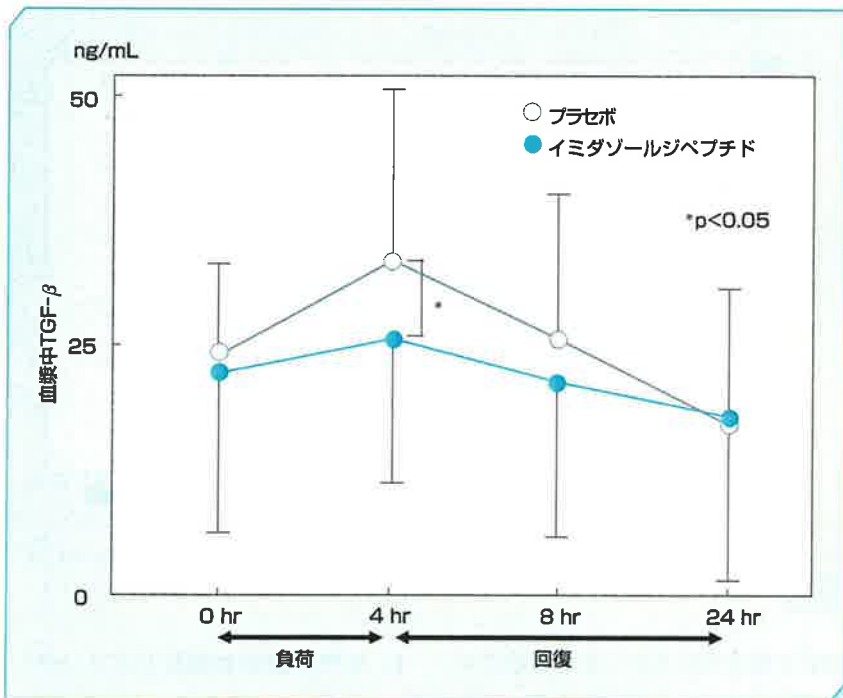


図5 イミダゾールジペプチドによる TGF-β 上昇の抑制

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。

健康男性 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 IIX 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。

c. 身体作業負荷による疲労²⁾

イミダペプチドを 400mg 含む飲料を健康者 17 名に 4 週間継続摂取させた後、無酸素性作業閾値 (anaerobic threshold : AT) 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-β が上昇するが²⁶⁾ ²⁷⁾、イミダ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、イミダペプチドの抗疲労効果の作用機序は、イミダ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、疲労状態では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²⁸⁾、イミダ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²⁹⁾の尿中濃度の上昇を抑制することも確認

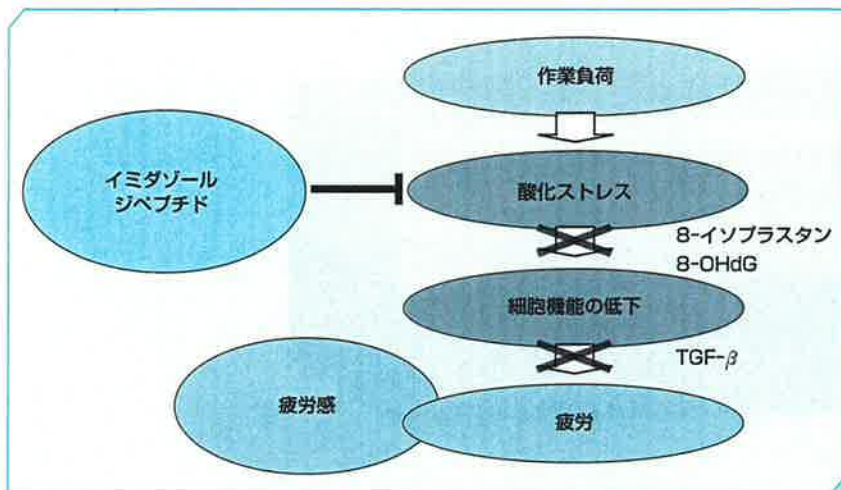


図6 イミダゾールジペプチド抗疲労効果の作用機序

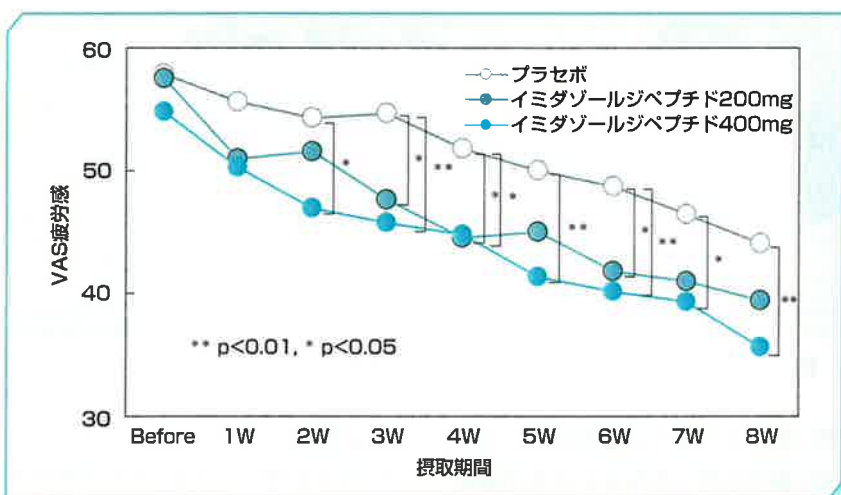


図7 イミダゾールジペプチドの日常作業による疲労に対する効果

されている。

d. 日常作業による疲労³⁰⁾

イミダペプチドを200mgまたは400mg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においてイミダペプチド400mgは摂取2週間後から摂取8週間後まで継続して、イミダペプチド200mg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)。Chalder Fatigue Scaleにおいてイミダペプチド400mg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。

イミダペプチドの安全性

イミダ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ほか、*in vitro* 試験 [細菌を用いる復帰突然変異試験(エームス試験)³¹⁾および細菌を用いるDNA修復試験(*umu*-テスト)], 動物試験(ラット単回経口投与毒性試験³¹⁾, ラット90日間反復経口投与毒性試験³¹⁾, ラットおよびマウスを用いた催奇形性試験³²⁾, ヒト試験(過剰摂取安全性試験³³⁾, 長期摂取安全性試験³⁴⁾)により、高い安全性が確認されている。

多様な機能性を有するイミダペプチド

イミダペプチドは抗疲労効果以外にも抗酸化作用による肝障害に対する効果³⁵⁾や胃粘膜保護効果³⁶⁾が報告されている。また、イミダペプチドは糖化最終産物(Advanced Glycation Endproducts: AGEs)の生成を阻害する作用(抗糖化作用)³⁷⁾が報告されている。生体内におけるAGEsの蓄積は血管内皮機能の低下、糖尿病、心臓病への関与のみならず、肌機能の低下、さらには老化への関与が報告されている³⁸⁾。イミダペプチドを摂取することで老化の進行を抑制し、それによるQOL向上効果も期待される場所である。

まとめ

疲労はすべての人が日常生活のなか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



図8 抗疲労食品 A：イミダペプチド，B：イミダペプチド240，C：イミダペプチドカプセル

疲労に伴う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、疲労感は一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出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、バランスのよ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。イミダペプチドは食品成分23種のなかで最も顕著な抗疲労効果を示し、さらにその作用機序が抗酸化であること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(イミダペプチド、イミダペプチド240、イミダペプチドソフトカプセル)が発売されている(図8)。

References

- 1) 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
- 2) 田中雅彰，鳴原良仁，藤井比佐子，他：CBEX-Dr 配合飲料の健常者における抗疲労効果。薬理と治療 36：199-212，2008
- 3) Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, et al：Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. Nutrition 24：293-299，2008
- 4) Ataka S, Tanaka M, Nozaki S, et al：Effects of Applephenon and ascorbic acid on physical fatigue. Nutrition 23：419-423，2007
- 5) Mizuma H, Tanaka M, Nozaki S, et al：Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in