

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	Wellnex 肌。
機能性関与成分名	魚由来低分子コラーゲンペプチド
表示しようとする機能性	<p>本品には魚由来低分子コラーゲンペプチドが含まれています。魚由来低分子コラーゲンペプチドは肌の水分量と弾力の低下を緩和し、肌の健康維持に役立つことが報告されています。</p> <p>※魚由来低分子コラーゲンペプチドとは、魚を原料とした平均分子量が 1,000 以下になるまで細かく分解されたコラーゲンペプチドのことです。</p>

2. 作用機序

本品に含まれるコラーゲンペプチドの皮膚水分量および肌の弾力の低下緩和効果に関する作用機序を以下に示す。

食事として摂取したコラーゲンペプチドは消化過程で分解され、アミノ酸のみならず、ペプチドの形で血中に吸収されていることが、いくつものヒト吸収性試験において示されている¹⁻⁵⁾。そのうち、アミノ酸が2つ結合したペプチドであるプロリルヒドロキシプロリン（以下、**Pro-Hyp**）は最も多く同定されており、原料種によらず多く血中に吸収されていることが明らかとなっている^{1,2)}。また、ヒドロキシプロリルグリシン（以下、**Hyp-Gly**）も血中に移行されていることがヒトで示されている^{4,5)}。皮膚真皮層への移行は、**Pro-Hyp** が到達していることが、ラットを用いた試験で確認されている⁶⁾。

これらのジペプチド **Pro-Hyp** や **Hyp-Gly** は皮膚組織に多く存在する皮膚線維芽細胞に対して、生理的な活性が確認されている。

例えば、**Pro-Hyp** と **Hyp-Gly** は皮膚線維芽細胞の遊走性（この場合は細胞への刺激による走化性の促進を示す）を促進する可能性が培養試験で示唆されている^{7,8)}。また、同様の培養試験において、**Pro-Hyp** と **Hyp-Gly** は線維芽細胞の増殖を促す働きがあることも確認されている^{4,9)}。これらの働きによって、皮膚の線維芽細胞が活性化され、特に老化や外的ストレスで皮膚の代謝が低下している場合は、正常な代謝へ補正するような効果が促進されると考察される。

また、**Pro-Hyp** は皮膚線維芽細胞に対して、ヒアルロン酸の産生を促進することが培養試験で確認されている⁹⁾。また、ヒト皮膚の組織培養において、コラーゲンペプチドの添加が皮膚中のグリコサミノグリカンやコラーゲン量を増加させることも確認されている¹⁰⁾。さらに、コラーゲンペプチドの経口摂取によって、ヒト皮膚組織中のプロコラーゲン量とエラスチン量がプラセボ摂取群と比

較して有意に増加することも報告されており¹¹⁾、細胞外マトリックスの包括的な修復が期待される。これら肌を構成する細胞外マトリックスの状態を改善することで、皮膚の保湿や弾力改善に寄与するものと考察される。

皮膚の弾力性には真皮層のコラーゲンやエラスチンが大きく関与しており^{12,13)}、光老化による真皮組織の糖化が進むと皮膚の弾力性が低下するなど皮膚の健康とも密接に関係している¹⁴⁾。

皮膚の乾燥を誘発させたヘアレスマウスを用いた検討では、Pro-Hyp と Hyp-Gly を同時投与させた群で、バリア機能の改善による水分量の維持が確認された¹⁵⁾。また、マウスの皮膚線維芽細胞と角化細胞を共培養させた細胞実験では、Pro-Hyp が角化細胞関連遺伝子 (Krtap) の発現促進に関与していることを示し、皮膚の角化層への影響を示唆している¹⁶⁾。

1. Iwai K, Hasegawa T, Yaguchi Y, et al.: Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem* 2005;53:6531-6536.
2. Ohara H, Matsumoto H, Ito K, Iwai K, 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* 2007;55:1532-1535.
3. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, et al.: Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int J Food Sci Nutr* 2010;61:52-60.
4. Shigemura Y, Akaba S, Kawashima E, et al.: Identification of a novel food-derived collagen peptide, hydroxyprolyl-glycine, in human peripheral blood by pre-column derivatisation with phenyl isothiocyanate. *Food Chem* 2011;129:1019-1024.
5. Sugihara F, Inoue N, Kuwamori M, Taniguchi M: Quantification of hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *J Biosci Bioengi* 2012;113:202-203.
6. Kawaguchi T, Nanbu NP, Kurokawa M: Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. *Biol Pharm Bull* 2012;35:422-427.
7. Postlethwaite EA, Seyer MJ, Kang HA: Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:871-875.
8. Shigemura Y, Iwai K, Morimatsu F, et al.: Effect of prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin. *J Agric Food Chem* 2009;57:444-449.
9. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, et al.: Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol* 2010;37:330-338.

10. Asserin J, Lati E, Shioya T, Prawitt J: The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(4):291-301.
11. Proksch E, Schunck M, Zague V, Seqqer D, Deqwert J, Oesser S; Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increase dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2014;27(3):113-119.
12. Nishimori Y, Edwards C, Pearse A, Matsumoto K, Kawai M, Marks R; Degenerative Alterations of Dermal Collagen Fiber Bundles in Photodamaged Human Skin and UV-Irradiated Hairless Mouse Skin: Possible Effect on Decreasing Skin Mechanical properties and Appearance of Wrinkles. *J Invest Dermatol.* 2001;117(6):1458-1463.
13. 正木仁、抗老化とその行進メカニズム. 日本化粧品学会 40 周年記念誌 2015:88-94.
14. Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, Yonei Y; Glycation Stress and Photo-Aging in Skin. *Anti-Aging Medicine, JAAM*, 2011.
15. Shimizu J, Asami N, Kataoka A, et al.: Oral collagen-derived dipeptides, prolyl-hydroxyproline and hydroxyprolyl-glycine, ameliorate skin barrier dysfunction and alter gene expression profiles in the skin. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;456:626-630.
16. Vu Le P, Takatori R, Iwamoto T, et al.: Effects of Food-Derived Collagen Peptides on the Expression of Keratin and Keratin-Associated Protein Genes in the Mouse Skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:227-235.