

魚うろこ由来コラーゲン過剰摂取の安全性

株式会社エミネット

飯塚舜介, 桑原正憲, 内田幸男

Studies on the safety of excessive intake of collagen extracted from fish scales in healthy volunteers

Shunsuke MESHITSUKA, Masanori KUWAHARA, Yukio UCHIDA

Eminent Co., Ltd.

5-14-21 Kamifukubara, Yonago-city, Tottori 683-0004 Japan

ABSTRACT

The safety of excessive intake of collagen polypeptides ('EMFCTR-01'; the commercial name 'Tenshi no RaRa') extracted from fish scales has been examined by the single group study of 10 healthy volunteers consisting of 4 females and 6 males between 20 and 45 years old. The participants consumed the collagen 'EMFCTR-01' of the amount five times as much as usual consumption for 4 consecutive weeks. There were no abnormal changes in physical examination, electrocardiogram, hematological examination, blood biochemical analysis and urinalysis. Although the frequency of the daily defecation was increased during the trial of collagen 'EMFCTR-01' consumption, it was considered that the collagen might improve the intestinal environment because there were no changes in the stool output as well as fecal properties. Thus, the safety of collagen 'EMFCTR-01' was confirmed. (Accepted on August 8, 2017)

Key words : fish scale collagen, safety, controlling intestinal function, excessive consumption

はじめに

コラーゲンはヒトの全タンパク質の30%以上をしめている繊維状タンパク質である。コラーゲンは外皮系組織の主要成分で真皮と基底膜に存在し張りや弾力性に富む皮膚を形成している。また、筋骨格系組織である筋肉、腱、靭帯などの主要成分で運動機能をつかさどっていると同時に、骨、軟骨の成分でもあり弾力のある骨を構成している¹⁾。このようにコラーゲンの機能が多岐にわたっていることは、コラーゲンの独特な構造に由来してい

るといわれている。コラーゲンポリペプチドの一次構造はGly-X-Y (Gly: グリシン, X, Yは任意のアミノ酸)という3個のアミノ酸残基の繰り返しである。グリシン残基が3残基ごとに存在し、アミノ酸組成の3分の1をグリシン残基が占めている。また、Xの位置にプロリン、Yの位置にヒドロキシプロリンが多いことが特徴である。さらに、このヒドロキシプロリン残基はコラーゲンの前駆体プロコラーゲンの翻訳後修飾によってプロリン残基が水酸化されて生成され、水素結合により立体構造の形成と安定化に寄与している²⁾。コラーゲン

表1 臨床研究対象者

被験者番号	性別	年齢 (歳)	摂取率 (%)	備考
1	男	38	100	
2	女	31	100	
3	女	32	97	摂取忘れ1日
4	男	28	100	
5	男	33	100	
6	男	35	100	
7	男	31	100	
8	男	33	100	
9	女	31	100	
10	女	22	100	

の立体構造の特徴はこのようなアミノ酸配列によって3本の左巻きにねじれたポリペプチド鎖が右巻きにお互いを包み込むように合わさって三重らせん構造を形成していることである。様々な動物種や組織には異なる二十数種類のコラーゲンが存在するが上記の特徴は全て共通している²⁾。

コラーゲンは皮膚組織に最も多く存在しており、肌の老化はコラーゲンの変化と関係しているといわれている。そのため肌の美容効果を考えてコラーゲンは健康補助食品として長年多くの人々に摂取されてきている。コラーゲン製品の原料は哺乳類、鳥類、魚類など多岐にわたっているが、コラーゲタンパク質を加水分解することにより遊離アミノ酸とアミノ酸が数個結合した可溶性の低分子のペプチドも生成され、これらの混合物としての性質をもっている^{3,5)}。

これらの製品に対して、今回用いた被験対象物のうろこコラーゲン「EMFCTR-01」は、魚のうろこ由来（‘天使のララ’、(株)エミネット製、以下うろこコラーゲン「EMFCTR-01」と表記する。）で重量平均分子量（Mw）6,700のポリペプチドの状態を維持しており、本来のコラーゲンの構造的な特性である三重らせん構造を形成した分子が多く含まれるという特徴を有する^{6,7)}。これまでこのような三重らせん構造を維持したコラーゲンを摂取した場合のヒトの健康影響についての試験研究報告は見当たらない。そこで今回、「機能性表示食品」としての機能性を検証する前に過剰摂取の安全性について臨床研究を行った（UMIN 試験ID: UMIN000019159）。

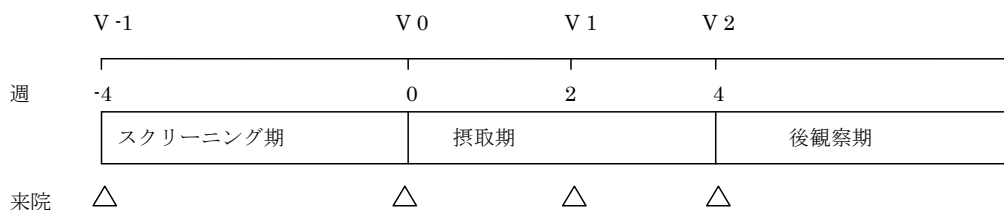
I. 方 法

1. 対象被験者

20歳から45歳までの健康な日本人10名で、担当医師の説明を十分理解した上で本人の自由意思により文書による同意が得られた者である。内訳は男性6名（平均年齢33歳）、女性4名（平均年齢29歳）である（表1）。選択基準は、薬剤、施術等による治療を受けていないこと、BMI（Body Mass Index）が18.5以上30未満であること、血圧は収縮期血圧159 mmHg以下で拡張期血圧99 mmHg以下であること、脈拍数は50～100回/分であること、体温35.5～37.0℃であること、過度な運動と暴飲暴食を禁止でき、避妊を行うことができる者である。また除外基準は、消化管、肝臓、腎臓、心臓及び循環器系に疾患を有する者、胃切除、胃腸縫合術、腸管切除等の手術歴のある者、脳血管障害の既往のある者、刺青のある者、食物アレルギー等過敏症または特異的な体質のある者、アルコールあるいは薬物依存のある者、過去84日以内に他の治験または臨床研究に参加した者、28日以内に200 mL献血または14日以内に成分献血を行った者である。摂取期間の直前にスクリーニング期間を28日（4週間）設けて選択基準を満たさなくなった者、除外基準に該当した者を除外した。また、臨床研究中に選択基準を逸脱及び除外基準に該当していることが判明し、担当医師が中止の必要を判断した場合は臨床研究を中止することとした。

2. 被験対象物の性状と用法・用量

被験対象物うろこコラーゲン「EMFCTR-01」は淡水魚ティラピアのうろこから抽出した9.1%コ



「V」は「Visit」を表す。

図1 臨床研究スケジュール

ラーゲンポリペプチド水溶液である。コラーゲンポリペプチドの定量はヒドロキシプロリン量換算量として定量した。包装は11 mLで約1gのうろこコラーゲン「EMFCTR-01」を含有している。包装袋にある切り口に沿って開封し、付属のストローを用いて1日1回、5包（通常量の5倍量）を夕食後から就寝するまでの間に経口摂取する。摂取時刻は全期間にわたり可能な限り同一とすることを目安とした。

3. 試験デザインおよび安全性評価項目

試験はスクリーニング期（28日）、摂取期（28日）、後観察期（28日）で構成した（図1）。被験者は、スクリーニング開始日（V-1）、摂取開始日（V0）、摂取14日目（V1、中央日）、摂取28日目（V2、最終日）に医療法人メドック健康クリニック（名古屋市）に来院し、身体的所見（問診、聴診、打診、視診、触診等）、及び臨床検査値等により安全性を確認された。採血、採尿は空腹（8時間以上の絶食）の状態で行った。安全性評価項目は以下の10項目である。1）身体的徴候及び症状、2）体温、血圧、脈拍、3）身長、体重、BMI、4）標準12誘導心電図、5）血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画数（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球））、6）血液生化学的検査（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、AMY、γ-GTP、総タンパク質、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、血糖、BUN、クレアチニン、尿酸、CPK、血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Fe、Mg、P））、7）尿検査（タンパク質、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、pH、比重）、8）排便状況、9）食事状況、10）有害事象の確認。

今回の臨床研究では特定保健用食品の臨床研究における過剰摂取試験の臨床研究デザインを参考とした⁸⁾。また、被験者の人数については厚生労働省のガイドラインで1群10名と示されていることから、目標例数を10名とした⁹⁾。なお、健常な成人男性を基準と定められているが、特定保健用食品の臨床研究では男女両性の試験データを求められていることから、今回は男女両性の被験者を対象とした。安全性の検証であるので偽薬を用いた盲検試験は採用していない。

4. 検査方法

血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の検体の分析は医療法人メドック健康クリニック及び株BML名古屋営業所において行った。また、被験者はスクリーニング開始日（V-1）を基点として所定冊子の日誌を記録し来院時に持参した。日誌の内容については、食事状況と排便状況について量、質、回数などを記入する方法を採用した（図2、3）。

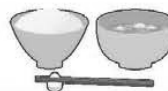
5. 統計解析

統計処理はソフトウェアSPSS（IBM, ver.21）を使用した。統計手法に関する詳細は「臨床研究のための統計的原則の標準作業手順書」に準じ、有意水準は5%未満（ $p < 0.05$ ）とした¹⁰⁾。

6. 倫理

本臨床研究の実施に先立ち、「特定非営利活動法人健康情報処理センターあいち倫理審査委員会」において、臨床研究実施計画書、同意説明書、症例報告書、その他の資料の内容を倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、また臨床研究責任医師の適格性等について審査を受け承認（承認番号：T11-01、承認日2015年10月15日）を得た¹¹⁾。本臨床研究に係るすべての者は世界医師会「ヘルシンキ宣言」に基づく人間を対象とする医学研究の

臨床研究実施計画書 No: PRT-EM-MF-OD-EMFCTR-01
 被験者日誌 No: PD-EM-MF-OD-EMFCTR-01-01
 作成日: 2015年9月29日 (Ver1.0)



被験対象物・食事状況

Day	摂取状況	朝	昼	夜
		深夜1時～ 朝8時59分	朝9時～ 夕方16時59分	夕方17時～ 深夜24時59分
0day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
1day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
2day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
3day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
4day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
5day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
6day	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1

memo お薬を服用した時などにご記入ください。(服用期間、お薬名など)

3

図2 食事状況調査日誌

倫理的原則、及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)」並びに関連法規を遵守した¹²⁾。

II. 結果

被験対象物うろこコラーゲン「EMFCTR-01」の5倍量過剰摂取において、うろこコラーゲンと関連のある有害事象は確認されなかった。医師による身体的所見(問診、聴診、打診、視診、触診等)、生理学的検査(表2)、及び標準12誘導心電図検査

(表3)において有意な変化はみられなかった。白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画数(好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)の血液学的検査(表4)についても全ての検査において正常範囲で有意な変化は見られなかった。また、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、AMY、γ-GTP、総タンパク質、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、血糖、BUN、ク



排便状況

回数	排便状況	1回	2回	3回	4回
排便総回数 回	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1
排便総回数 回	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1
排便総回数 回	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1
排便総回数 回	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1
排便総回数 回	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1
排便総回数 回	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1	4・3・2・1

予 備

月 日	朝・昼・夜	月 日	朝・昼・夜	月 日	朝・昼・夜
	3・2・1		3・2・1		3・2・1
	4・3・2・1		4・3・2・1		4・3・2・1

4

図3 排便調査日誌

レアチニン、尿酸、CPK、血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Fe, Mg, P) の血液生化学的検査においても正常範囲であった (表5, 6, 7)。尿検査の項目のタンパク質、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、pH、比重についても摂取の前後で有意な変化はなかった (表8, 9)。排便回数及び排便量は被験者の日誌に記載された指標を集計したところ、排便回数について対応のある2群の検定 (ウィルコクソン符号付順位和検定) で有意に増加がみ

られた (表10)。

Ⅲ. 考 察

コラーゲンは動物の体内に多く含まれる成分であり、太古の昔より食物として摂取されてきた。調理によりゼラチンとして摂取されることも多い。また、コラーゲンを加水分解した低分子ペプチドおよび、遊離のアミノ酸も健康補助食品として摂取されており、安全性に問題はないと考えられて

表2 生理学的検査値の推移

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
身長 (cm)	-	166.3 ± 8.3	166.3 ± 8.3	166.3 ± 8.3	166.3 ± 8.3
体重 (kg)	-	61.6 ± 10.2	61.8 ± 10.7	61.8 ± 10.7	61.9 ± 11
BMI	-	22.1 ± 1.8	22.2 ± 1.9	22.2 ± 1.9	22.2 ± 2
体温 (°C)	-	36.5 ± 0.2	36.3 ± 0.2	36.2 ± 0.3	36.3 ± 0.2
収縮期血圧 (mmHg)	159以下	112.5 ± 9.1	110.4 ± 12.9	109.5 ± 12.5	113 ± 11.3
拡張期血圧 (mmHg)	99以下	69.7 ± 6.6	68.2 ± 7.5	65 ± 10.1	69.5 ± 6.5
脈拍 (bpm)	50-100回/分	75.1 ± 9.8	76.5 ± 9.7	72.5 ± 10.1	76.1 ± 9.6

平均値 ± 標準偏差
n=10

表3 心電図検査値の推移

項目	V0	V2
心拍数 (bpm)	65.3 ± 6.3	65.8 ± 8.9
PR間隔 (ms)	158.4 ± 12.7	158.2 ± 18.9
QRS間隔 (ms)	94.0 ± 10.2	94.4 ± 8.8
QT間隔 (ms)	400.0 ± 22.5	396.8 ± 22.5
QTc間隔 (ms)	411.5 ± 22.2	407.7 ± 15.8

平均値 ± 標準偏差
n=10

表4 尿性状

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
尿蛋白	-	4.2 ± 3.7	4.3 ± 1.5	5.1 ± 4.5	4.7 ± 3.2
尿糖	-	6.2 ± 2.8	4.9 ± 4.6	4 ± 1.9	5.1 ± 3.5
尿比重	1.008-1.034	1.021 ± 0.006	1.017 ± 0.006	1.018 ± 0.008	1.02 ± 0.009
尿pH	4.8-7.5	6.4 ± 0.5	6.3 ± 0.7	6.1 ± 0.7	6.1 ± 0.6

平均値 ± 標準偏差
n=10

表5 血液学的検査値の推移

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
白血球数 (/μL)	3,500-9,700	5494 ± 1498.9	5645 ± 2111.3	5221 ± 1410.5	5591 ± 1504.8
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	男 438-577 女 376-516	489 ± 33.7	485.9 ± 25.5	488.8 ± 31.5	490.9 ± 36.2
血色素量 (ヘモグロビン, g/dL)	男 13.6-18.3 女 11.2-15.2	14.4 ± 1.1	14.3 ± 0.7	14.5 ± 0.9	14.5 ± 1
ヘマトクリット (%)	男 40.4-51.9 女 34.3-45.2	43.4 ± 2.5	42.8 ± 1.8	43 ± 2	43.4 ± 2.3
MCV (fL)	男 83-101 女 80-101	88.7 ± 3.1	88.2 ± 3.6	88.1 ± 3.5	88.5 ± 3.3
MCH (pg)	男 28.2-34.7 女 26.4-34.3	29.3 ± 1.1	29.5 ± 1.1	29.7 ± 1.3	29.5 ± 1.5
MCHC (%)	男 31.8-36.4 女 31.3-36.1	33.1 ± 1	33.4 ± 0.8	33.7 ± 0.9	33.4 ± 1
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	14.0-37.9	25.8 ± 4.6	26.6 ± 4.7	26.4 ± 3.8	25.1 ± 4.1
白血球分画数 (好塩基球, %)	0.0-2.0	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.6
白血球分画数 (好酸球, %)	0.0-7.0	4.2 ± 2.6	4.4 ± 2.6	3.6 ± 1.9	3 ± 1.4
白血球分画数 (リンパ球, %)	18.0-50.0	32.2 ± 6	33.2 ± 8.1	33 ± 4.7	30.1 ± 9.3
白血球分画数 (単球, %)	1.0-8.0	5.5 ± 1.2	5.3 ± 0.9	5.4 ± 0.8	5.7 ± 1.4
白血球分画数 (好中球, %)	42.0-74.0	57.5 ± 6.9	56.4 ± 10.1	57.3 ± 6.2	60.4 ± 10.8
白血球分画数 (赤芽球, /100WBC)	0.0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

平均値 ± 標準偏差
n=10

表6 腎機能検査値の推移

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
クレアチニン (mg/dL)	男 0.65-1.09 女 0.46-0.82	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
尿素窒素 (BUN, mg/dL)	8.0-20.0	12.7 ± 2.9	12.9 ± 2.9	12.5 ± 2.4	12.5 ± 2.1
尿酸 (UA, mg/dL)	男 3.6-7.0 女 2.7-7.0	5.2 ± 1.1	5.7 ± 1.1	5.2 ± 1.2	5.1 ± 1.3

平均値 ± 標準偏差
n=10

表7 肝機能検査値の推移

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
総タンパク (g/dL)	6.5-8.2	7.3 ± 0.3	7.4 ± 0.3	7.4 ± 0.3	7.3 ± 0.2
アルブミン (g/dL)	3.7-5.5	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1
A/G比	1.3-2.0	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.1
AST (GOT, U/L)	10-40	19.2 ± 3.6	20.9 ± 5	20.1 ± 3.4	19.6 ± 3.2
ALT (U/L)	5-45	18.1 ± 9.6	18.6 ± 9.1	18.5 ± 8.6	16.9 ± 8
LD (LDH, U/L)	120-245	162.5 ± 14.2	164.4 ± 16.5	158.2 ± 15.4	155.8 ± 19.1
ALP (U/L)	104-338	155.2 ± 49.3	153.5 ± 44.3	151.1 ± 42.3	150.7 ± 40.8
γ-GT (γ-GTP, U/L)	男 79以下 女 48以下	26.2 ± 17	26.6 ± 15.9	25.5 ± 14.4	24.6 ± 13.4
総ビリルビン (mg/dL)	0.3-1.2	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差
n=10

表8 脂質検査値の推移

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
総コレステロール (mg/dL)	150-219	183.8 ± 24.7	190.7 ± 34.6	192.8 ± 30.8	188.6 ± 28.3
HDLコレステロール (mg/dL)	男 40-80 女 40-90	58.4 ± 17.8	59 ± 18.8	58.7 ± 18.1	61.9 ± 19.1
LDLコレステロール (mg/dL)	70-139	113.3 ± 25.1	118.1 ± 34.1	123 ± 27.8	117 ± 29.2
中性脂肪 (トリグリセリド, mg/dL)	50-149	89.6 ± 61	85.9 ± 53.6	85.8 ± 57.9	78.7 ± 52.3

平均値 ± 標準偏差
n=10

表9 その他の血液生化学的検査値の推移

項目	基準値	V-1	V0	V1	V2
アミラーゼ (AMY, U/L)	39-134	81.9 ± 20.6	84.4 ± 21.2	85.4 ± 21.7	92.4 ± 26.6
CPK (CK, U/L)	男 50-230 女 50-210	97.1 ± 28.8	102.9 ± 28	101.8 ± 37.5	99.3 ± 45.1
Na (mEq/L)	135-145	141.1 ± 1.1	140.3 ± 1.1	139.9 ± 1.1	140.3 ± 0.9
K (mEq/L)	3.5-5.0	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.2	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.1
Ca (mg/dL)	8.6-10.2	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.5 ± 0.4	9.4 ± 0.3
無機リン (mg/dL)	2.5-4.5	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.3	3.5 ± 0.2
Mg (mg/dL)	1.7-2.6	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.1
空腹時血糖 (mg/dL)	70-109	82 ± 4.8	85.4 ± 6.4	83.3 ± 5	80.3 ± 6.6
抗酸化力 (AP, μmol/L)	2,201.0以上	測定なし	2454.5 ± 81.1	2444 ± 71.2	2422.6 ± 78.5
酸化ストレス (OS, mg/dL)	20.00-24.08	測定なし	22.7 ± 3.7	22 ± 2.7	22.2 ± 3.1

平均値 ± 標準偏差
n=10

表10 排便状況の推移

項目	V0	V1	V2	Friedman 検定p値
排便回数(回/日)	1.2 ± 0.6	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.7	0.020
排便量平均(点/日)	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.3	0.832
便性状平均(点/日)	0.7 ± 0.4	2.7 ± 0.4	2.7 ± 0.3	0.690

平均値 ± 標準偏差
 排便量スコア 少ない:1点 普通:2点 多い:3点
 便性状スコア 排便無し:0点 コロコロ便:1点 硬い便:2点 パナナ状の便:3点
 泥状便:4点 水様便:5点
 n=10

いる。また、抗原性が低いタンパク質であることも安心して使われる食品であることの原因になっている¹³⁾。コラーゲン加水分解物を摂取すると血中のコラーゲンペプチドが増加し、尿中のコラーゲンペプチド排泄が増加することが報告されている³⁾。250名の協力者に対して毎日10gのコラーゲン加水分解物を摂取してもらった調査においても安全性が確かめられていることから、コラーゲンペプチドの有害性はないと考えられている^{14,15)}。他方、コラーゲンペプチドは組織に刺激を与えて骨芽細胞の分化を促進することが報告されており、機能的成分として期待の大きい材料である¹⁶⁾。

本臨床研究では、健康な成人男女10名を対象に、通常摂取量の5倍量に相当する約5gのうろこコラーゲン「EMFCTR-01」を4週間摂取した際の安全性を検証した。その結果、体重、体温、血圧、脈拍等の生理学的検査に異常な変化は見られなかった。摂取開始前と4週間摂取後の心電図には変化は見られなかった。また、尿性状、血液学的検査値、腎機能検査値、肝機能検査値、血中脂質検査値および、その他の血液生化学的検査値の何れにも変化は見られなかった。

排便状況では、排便回数に有意な増加が見られたが、排便量および便性状には変化が見られなかったことから、うろこコラーゲン摂取は食物繊維としての働きで整腸作用が観察されたものと考えられる。以上より、今回の試験で、三重らせん構造を持つ魚うろこ由来コラーゲンについても、全ての医学的検査値に変化が見られなかったことから、うろこコラーゲン「EMFCTR-01」通常5倍量を4週間連続摂取しても安全性に問題はないことが明らかにされた。

結 語

うろこコラーゲン「EMFCTR-01」の5倍量過剰摂取によって、理学的検査、心電図検査、血液検査、尿検査における異常な変化は認められなかった。被験者の自覚症状および医師の所見でも異常は見られなかった。また、うろこコラーゲン「EMFCTR-01」摂取により有害事象は確認されなかった。一方、排便回数に有意な増加が認められたが、便性状は変化が見られなかったため、腸内環境が改善したものと推察された。以上の臨床研究の結果からうろこコラーゲン「EMFCTR-01」の過剰摂取時の安全性に問題はないといえる。

利益相反

本研究は、著者の所属する株式会社エミネットと、その委託を受けたメディカルフュージョン株式会社および医療法人メドック健康クリニックとが共同で行ったものである。本臨床研究に係る実施医療機関の長及び臨床研究責任医師並びに臨床研究分担医師は「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針について」を遵守し、利益相反に係る状況について透明性を確保するよう適正に対応を実施した¹⁷⁾。

本調査研究を実施するにあたり、参加された被験者の皆様に厚く感謝致します。また、研究を遂行する上で協力頂きました医療法人メドック健康クリニック吉田亮人院長はじめ担当スタッフの皆様、試験実施のコーディネーターをいただいたメディカルフュージョン株式会社 林博道社長はじめ担当スタッフの皆様、長年にわたり製品開発支援にご尽力いただいた地方独立行政法人鳥取県産業技術センター村江清志理事長はじめ担当職員の皆様、また製品の安全性についての研

究連携支援をいただいた井藤久雄先生（国立大学法人鳥取大学名誉教授）、山田一夫先生（国立大学法人鳥取大学名誉教授）、松浦達也先生（国立大学法人鳥取大学医学部医学科教授）、大林徹也先生（国立大学法人鳥取大学生命機能研究支援センター准教授）に深く感謝致します。

引用文献

- 1) 桑木共之 他訳. トートラ人体の構造と機能 13版. 東京 丸善出版: 2012. p160.
- 2) 清水孝雄 監訳. イラストレイテッド ハーパー・生化学29版. 東京 丸善出版: 2013. p691-695.
- 3) Yamamoto S, Deguchi K, Onuma M, Numata N, Sakai Y. Absorption and urinary excretion of peptides after collagen tripeptide ingestion in humans. *Biol Pharm Bull* 2016; **39**: 428-434.
- 4) Prockop DJ, Sjoerdsma A. Significance of urinary hydroxyproline in man. *J Clin Invest* 1961; **40**: 843-849.
- 5) Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, Higashi A, Kido Y, Nakabo Y, and Ohtsuki K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem* 2005; **53**: 6531-6536.
- 6) El-Rashidy AA, Gad A, Abu-Hussein AEG, Habib SI, Badr NA, Hshem AA. Chemical and biological evaluation of Egyptian Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fish scale collagen. *I J Biol Macromol* 2015; **79**: 618-626.
- 7) Thuanthogn M, Sirinupongcand N, Youranvonga W. Triple helical structure of acid-soluble collagen derived from Nile tilapia skin as affected by extraction temperature. *J science Food Agr* 2016; **96**: 3795-3800.
- 8) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. GCP省令 2014.
- 9) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（厚生労働省医薬食品局審査管理課長）（薬食審査発0229第10号平成24年2月29日）.
- 10) 厚生労働省. 臨床試験のための統計的原則. ICH-E9.1998.
- 11) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 2014.
- 12) 日本医師会誌, 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. ヘルシンキ宣言. 2013.
- 13) Liu D, Nikoo M, Boran G, Zhou P, Regenstein JM. Collagen and gelatin. *Annu Rev Food Sci Technol* 2015; **6**: 527-557.
- 14) Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcentales JN, Mestanza-Peralta MA, Vallejo-Flores CA, Vargas-López SV, Villacís-Tamayo RA, Zurita-Gavilanes LA. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009; **60** Suppl 2: 99-113.
- 15) De Luca C, Mikhal'chik, EV, Suprun MV, Papacharalambous M, Truhanov AI, Korkina LG. Skin antiageing and systemic redox effects of supplementation with marine collagen peptides and plant-derived antioxidants: a single-blind case-control clinical study. *Oxid Med Cell Longev* 2016; **2016**: 1-14.
- 16) Kimira Y, Ogura K, Taniuchi Y, Kataoka A, Inoue N, Sugihara F, Nakatani S, Shimizu J, Wada M, Mano H. Collagen-derived dipeptide prolyl-hydroxyproline promotes differentiation of MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; **453**: 498-501.
- 17) 厚生労働省. 厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針. 科発第0331003号, 2015.