

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	楽ひざ
機能性関与成分名	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来Ⅱ型コラーゲン
表示しようとする機能性	本品にはサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来Ⅱ型コラーゲンが含まれるので、ひざ関節の動きをサポートし違和感を和らげる機能があります。日常生活（階段の昇り降り、歩く、しゃがむ等）でひざ関節が気になる方に適しています。

2. 作用機序

膝関節は関節包という組織によって包まれており、関節中に関節腔という空間を形成している。関節包表面には滑膜が存在し、ヒアルロン酸や糖タンパク等で構成された滑液を分泌し、関節包内を満たしている。滑液は膝関節の潤滑油、酸素や栄養素の運搬体としての役割がある。膝関節を構成する上下の骨表面は、軟骨組織によって覆われており、骨同士が直接接触しないようクッションの役割を担っている。

加齢に伴う筋力低下等により膝関節にかかる力学的負荷が増加すると、関節腔内の軟骨組織が摩耗し、Ⅱ型コラーゲン等の軟骨構成タンパク質の断片が関節内に放出される。力学的負荷によって生じたⅡ型コラーゲン断片は滑膜細胞や軟骨細胞を刺激し、炎症性サイトカインやケモカイン、炎症メディエーター、プロテアーゼの産生・活性化を誘導し、炎症と共に軟骨破壊を引き起こす。軟骨破壊が進むと、膝関節に力学的負荷が更にかかるようになるため、関節炎がより悪化する悪循環に陥る¹⁾。これらの結果、膝関節に違和感が生じるようになると考えられる。

上記の通り、軟骨破壊は膝関節内の炎症が鍵となっていることから、生体の免疫応答を調節し、過剰な炎症を抑制することで、軟骨破壊を抑制し、膝関節機能を維持できるものと考えられる。関節における炎症にはIL-17Aが関与していると考えられている。IL-17Aは、滑膜細胞、T細胞、B細胞、マクロファージ等広範囲な細胞に作用して、炎症性サイトカインやケモカインの産生、好中球の遊走、破骨細胞の形成を促し、炎症を誘導することが報告されている²⁾。また、IL-17を産生するT細胞は従来知られていたTh1細胞やTh2細胞とは異なるCD4⁺T細胞サブセットであることが報告され³⁾、Th17細胞として認識されている。変形性膝関節症(OA)患者の滑膜線維芽細胞と軟骨細胞を用いた試験では、IL-17のケモカイン産生を介した軟骨破壊や滑膜浸潤が示唆されている⁴⁾。また、OA患者は健常者と比べて血中IL-17A濃度が有意に高いという報告もある⁵⁾。

プロテオグリカンは、コアタンパク質にグリコサミノグリカンが共有結合した複合糖質の一種であり、細胞外マトリックスの主要構成成分のひとつである。プロテオグリカ

別紙様式 (Ⅶ) - 1 【添付ファイル用】

ンの中でもコンドロイチン硫酸糖鎖含量が多く、分子量が大きいコンドロイチン硫酸プロテオグリカンがアグリカンと呼ばれ、動物の軟骨組織に豊富に存在する。

大腸炎モデルマウスを用いた試験においては、プロテオグリカンが Th17 細胞の発現を抑制する T 細胞として知られている制御性 T 細胞の発現を亢進させ、大腸炎を抑制する事が報告されている⁶⁾。また、自己免疫性脳脊髄炎モデルマウスを用いた試験においては、プロテオグリカンが Th17 関連因子を抑制し、制御性 T 細胞関連因子を増強する事で、症状を改善することが報告されている⁷⁾。更に、Ⅱ型コラーゲン誘導関節炎モデルマウスを用いた試験においては、プロテオグリカンが関節における IL-17A の遺伝子発現や脾臓細胞の IL-17 産生を抑制し、炎症に関与する好中球やマクロファージ、骨破壊に関与する破骨細胞の関節炎部位への浸潤を抑制する事で関節炎の悪化を抑える事が報告されている⁸⁾。

Ⅱ型コラーゲンは3本の $\alpha 1$ (Ⅱ型) ペプチド鎖から成り、関節軟骨や目の硝子体等に特徴的に存在する。経口摂取されたⅡ型コラーゲンは腸管関連リンパ組織を構成するパイエル板から取り込まれ、パイエル板内の細胞の IL-10 や TGF- β の産生を促し、CD11c+ CD11b+、IDO+の樹状細胞の割合を増加させる。増加した樹上細胞は T 細胞と相互作用することで制御性 T 細胞の発現を誘導する。パイエル板内で発現した制御性 T 細胞は腸間膜リンパ組織に移行し、全身において免疫寛容を誘導し、過剰な炎症を抑制する⁹⁾。

当該製品に配合されているプロテオグリカンとⅡ型コラーゲンそれぞれが有する免疫調節作用により膝関節の炎症が抑制され、膝関節の違和感が改善されると考えられる。

【参考文献】

- 1) Arthritis Rheum 2003; 48(3): 602-611.
- 2) Immunity 2011; 34(2): 149-162.
- 3) J Exp Med 2005; 201(2): 233-240.
- 4) Osteoarthritis Cartilage 2002; 10(10): 799-807.
- 5) PLoS One 2016; 11(11): e0164757.
- 6) Biochem Biophys Res Commun 2010; 402(2): 209-215.
- 7) Life Sci 2012; 91(25-26): 1263-1269.
- 8) Biomed Res Int 2014; 2014: 406453
- 9) Mod Rheumatol 2009; 19(6): 581-589.