

アンセリン含有フィッシュペプチドの 高尿酸血症への効果

Key Words: アンセリン ■ フィッシュペプチド ■ 高尿酸血症

青木 恵理^{*1}

はじめに

近年の生活習慣の欧米化や高齢者の増加により、生活習慣病やメタボリックシンドロームの有病者や予備軍が増えてきている。そのため厚生労働省は、新しい健診制度である「特定健康審査・特定保健指導」を平成20年4月から施行した。このことにより日本における生活習慣病およびメタボリックシンドロームへの関心度がさらに上がってきている。

生活習慣病の概念はその病名の通り「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が病気の発症、進行に関する疾患群」であり、この状態になると動脈硬化性疾患（心筋梗塞や脳梗塞など）の危険性が高まると言われている。生活習慣病の代表例としては糖尿病や心臓病、脳卒中などが挙げられるが、高尿酸血症や痛風もその一つである。1960年以前は日本では痛風はほとんどみられない病気であったが、最近では成人男性の5人に1人が痛風予備軍といわれる高尿酸血症に罹患していることから痛風は非常に身近な病気になってきている。

高尿酸血症を含めた生活習慣病の予防には、栄養バランスの取れた食事や適度な運動、ス

トレスの解消などが挙げられる。こういった対策は手間や時間、さらには自己を律する精神が必要であり簡単に行なえるものではない。そのため手軽な方法から習慣づけを行なっていくことが継続した予防を行なうには第一の手段となる。中でも有効な手段の一つとして挙げられるのは、痛風を予防する機能性を持った食品を食事に取り入れることである。

よって我々は痛風および高尿酸血症に対応する機能性食品の開発を行ない、尿酸値低下作用を持った機能性食品であるアンセリン含有フィッシュペプチドの高尿酸血症に対する有効なデータが得られたので紹介する。

1. 高尿酸血症とは

高尿酸血症は性別や年齢に関わらず尿酸値の高い状態（7.0mg/dLを超えた状態）が続く症状であり、これは自覚症状が無いことが多い。この状態が長く続くと体内で尿酸塩が結晶化し、この析出した結晶が関節に沈着することにより炎症が起き、激しい痛みを伴う痛風発作を発症する。

^{*1} AOKI Eri (株式会社ディーエイチシー 第二研究所)

厚生労働省が実施している国民生活基礎調査によると1998年における痛風患者数は約59万人、さらに2004年では約88万人と増加傾向にあり、またこれらの患者のうち男性が90%以上を占めていることが報告されている^{1) 2)}。

この痛風の基礎疾患である高尿酸血症については成人男性の約20%が罹患していると推定されており³⁾、高尿酸血症（および痛風）は男性における罹患率が高い病気である。これは女性ホルモンが尿酸排泄作用をもつためであり、女性の閉経後の発症率は閉経前に比較するとかなり増加することからもうかがえる。そのため70歳代になると尿酸値に男女差がなくなることが分かっている。

最近の痛風の発症年齢については昔とは変わってきており、かつては40～50代男性が発症のピークであったが、現在では30代の働き盛りの男性が中心となっている。これは高尿酸血症についても同様のことが言える。

高尿酸血症の原因ははっきりと原因を特定できない一次性的なもの（食生活、肥満、アルコール、ストレスなど）と原因がはっきり分かっている二次性的なもの（白血病などの疾患や薬剤の副作用）に分類され、現在、患者の90%以上が一次性的のものが原因といわれている。そのため高尿酸血症および痛風の治療では薬物投与とともに生活指導（摂取エネルギー制限、プリン体の摂取制限、アルコールの摂取制限、そして適度な運動）が重要視されている。さらに生活指導は継続することがポイントとなっている。

例えば痛風を発症した場合、薬物の投与により痛みは引いてその後尿酸値も低下するの痛みが消失すればそのことに安心してしまう。痛風患者は潜在的にアルコールや高カロリー食を好んで飲食する傾向にあり、投薬による治療後に痛みを感じられなくなるとたやすくもとの食生活に戻ってしまう。そのため自覚症状は無く元の尿酸値の高い状態に戻っ

てしまい、数ヶ月から数年後に再び痛風発作を発症してしまうのである。このようなことを繰り返していると深刻な合併症を引き起こす可能性が高まってくる。

痛風は高尿酸血症の合併症の代表例であるが高尿酸血症が関与する他の合併症として尿路結石や腎障害などが挙げられる。尿路結石は発症すると激痛を伴うことが多いにもかかわらず、自覚症状が無いため治療を怠りがちであり放置し続けると腎不全になる可能性もある。このような合併症を引き起こさないためにも高尿酸血症の予防は重要である。

高尿酸血症患者は脂質異常症（高脂血症）や糖尿病などの他の生活習慣病も発症していることが多いとされている。これは原因として挙げた高カロリー食や飲酒、運動不足、そしてストレスが高尿酸血症だけでなく肥満や糖尿病、脂質異常症など他の生活習慣病の原因でもあることによる。また、これらの状態を放置することにより動脈硬化が引き起こされ心筋梗塞や脳梗塞に至る可能性もある。

そこで我々は高尿酸血症を含めた生活習慣病の対策の一つとして健康食品を活用する方法を推奨したい。健康食品市場では近年、生活習慣病の予防を目的とした商品の需要が増えてきており各種の生活習慣病に対応した機能性食品素材が製品化されている。多くの素材において一定のエビデンスが示されており、中には特定保健用食品の認可を受けている商品もある。その一方で高尿酸血症に対応した健康食品はまだまだ少ないのが現状である。この理由としては多くの企業がこれまで血圧や血糖、そして肥満など圧倒的な罹患率の高い生活習慣病に注目していたからと推察される。しかし素材レベルで見るとタルトチェリーやセロリ種子エキス、キトサン、イチヨウ葉抽出物、茶ポリフェノール、ケルセチンなどが高尿酸血症に効果がある機能性素材として報告され、中には特許申請をされ

商品化が検討されている素材もあることから高尿酸血症市場はますます拡大していく市場であると予想される。

そこで我々はそのような素材の中から、日本人にとってなじみのあるカツオやマグロに多く分布する機能性成分であるアンセリンがもつ高尿酸血症への機能に注目した。

2. アンセリンとは

アンセリンは二つのアミノ酸（β-アラニンと1-メチル-ヒスチジン）が結合したイミダゾールジペプチドの一種である（図1）。



図1 アンセリンの構造式

イミダゾールジペプチドは、L-ヒスチジン関連化合物である。これは様々な動物の骨格筋および神経組織から見出されており、アンセリン以外にカルノシンとバレニンが知られている。特にアンセリンは遊泳能力の高い魚類に多く分布している物質である⁴⁾。無脊椎動物および大部分の白身魚類にはほとんど認められないが、カツオ、メバチマグロ、ミナミマグロでは、普通筋100gあたりそれぞれ1070mg、1260mg、636mgと非常に高含量存在する⁵⁾。その生理的意義のひとつは、嫌氣的運動に伴って生成するプロトンの緩衝作用にあり、筋肉pHの低下を抑制するものと推測されている^{6) 7)}。カツオやマグロは、刺身や煮物として食する身近な食材であり、カツオ節や

ツナ缶詰などの加工食品にも幅広く利用されていることから、アンセリンは長い食経験をもつ物質であると言える。

近年の研究からアンセリンのもつ生理機能として以下の作用が報告されている。

アンセリンの生理機能
1) 抗疲労効果 ⁸⁾
2) 抗酸化効果 ⁸⁾
3) 組織修復促進効果 ⁸⁾
4) 尿酸値低下作用 ⁹⁾
5) 自律神経調節作用 ¹⁰⁾
6) 血糖値上昇抑制作用 ¹⁰⁾
7) タンパク質糖化修飾抑制作用 ¹⁰⁾

これらの中から我々が着目したのは尿酸値低下作用である。野口ら⁹⁾はイノシン酸を過剰に摂取させて、血清尿酸値を上昇させたラットを用いてプリン体代謝に及ぼすアンセリン投与の影響を検討した結果、対照群に比較してアンセリン投与群の血清尿酸値が低値傾向を示したことを報告している。その作用機序としてプ

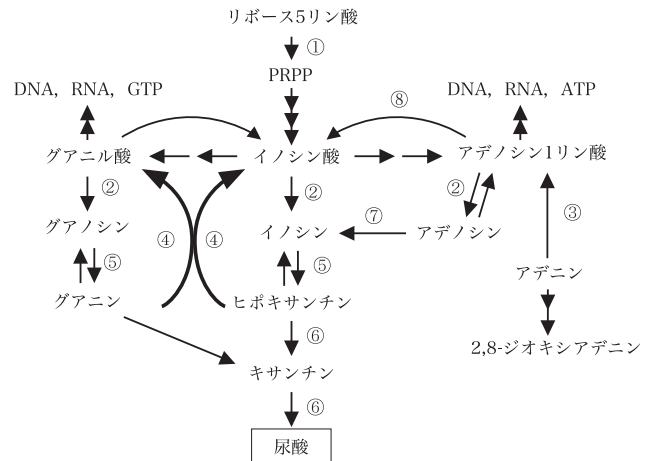


図2 プリン体代謝経路¹¹⁾

①PRPP合成酵素、②5'-ヌクレオチターゼ、③APRT、④HGPRT、⑤プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、⑥キサンチンオキシターゼ、⑦アデノシンデアミナーゼ、⑧AMPデアミナーゼ

※ PRPP：ホスホリボシルピロリン酸、APRT：アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、HGPRT：ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、AMP：アデノシン1リン酸

リンヌクレオチドは肝臓で分解され尿酸になるが、それとは逆のプリンヌクレオチドを再合成する経路はサルベージ回路と呼ばれ (図2)、この回路に HGPRT 酵素 (ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ) が関わっている。

アンセリンがこのプリン体代謝酵素である HGPRT 遺伝子の発現量を増加させることによりヒポキサンチンやグアニンの尿酸への代謝を低下させ、その結果、尿酸の生成が抑制されていること、さらに乳酸脱水素酵素遺伝子の発現量の増加も認められ、血清尿酸値の低下も確認されたことから、アンセリンは乳酸の分解も促進し、血清中の有機酸濃度を低下させることで尿酸の排泄を促進している可能性があると考えしている。

我々は、ヒトにおけるアンセリンの血清尿酸値に対する作用を検討するため、アンセリンを含有したフィッシュペプチドを用いたヒト臨床試験を行なった。

3. アンセリン含有フィッシュペプチドの効果

○試験内容

血清尿酸値が7.1mg/dL以上でいずれの疾病にかかっておらず、また治療のための医薬品を摂取していない20～60歳男性6名を対象としてアンセリン含有フィッシュペプチドの尿酸値低下作用の試験を行った。

試験食はアンセリン含有フィッシュペプチド200mg (アンセリンとして20mg) を配合したハードカプセルとした。摂取量は1日あたり3カプセル (毎食後に1カプセルずつ1日あたりアンセリンを60mgの摂取) とし2週間継続摂取させた。尿酸値は摂取開始1週間まえから前日までに1回と、2週間の試験食を摂取し終えた翌日に2回目の採血を行い、この二回の検

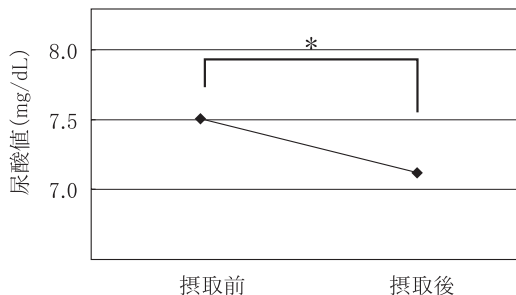


図3 尿酸値の平均変化
(*: $p < 0.05$, Wilcoxon t -test)

査の尿酸値を比較した。また、試験食の摂取期間中は摂取状況や体調、さらに飲酒量などを記録する簡単な日誌を毎日つけていただき、食事内容や生活習慣は通常と同じ状態を維持した上で食事やアルコールなどの特別な制限は設けなかった。

○結果

結果は図3に示した。6名中4名で尿酸値の低下が確認された。6名の平均値は摂取前では7.5mg/dLにもかかわらず摂取後は7.1mg/dLであり、アンセリン摂取後に高尿酸血症の正常上限値である7.0mg/dLに近づく結果となり有意差が認められた (図3)。

この試験で同時に測定した肝機能 (GOT, GPT, γ -GTP)、腎機能 (尿素窒素, クレアチニン)、そして脂質代謝 (総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール) の数値は全ての被験者において影響は見られなかった。

今回の試験により高尿酸血症に対してアンセリン含有フィッシュペプチドの継続摂取が有効であることが示唆された。一部の被験者は尿酸値の低下はみとめられず値はほぼ横ばいであったが、これは日ごらの生活習慣に制限を全く設けず摂取期間が2週間と短いことによる。そのため多少の生活習慣の制限 (アルコールを控えるなど) をしながら継続摂取の期間を延ばすことで尿酸値の有意な低下が期待

できると考えられる。

また、今回の試験で脱落した被験者（数名）の脱落した理由は食後3回の試験食の摂取が続けられなかったことにある。これは平日の仕事が忙しく昼食後の摂取を忘れがちになったり、帰宅が遅く夕食も深夜になるため朝に食欲が無いことから朝食後に摂取できなかつたり、平日と休日の生活パターンが違いすぎるため（平日は食事を朝3度摂るが休日は起床が遅く朝食と昼食を一緒にとる）休日は摂取できなかつたケースなどである。よって摂取を忘れてしまうこと以外での理由は毎日の生活習慣によるものであると考えられた。そのため1日3回の摂取ができなかつた被験者は潜在的に生活習慣病になりやすい生活を送っていると考えられ、高尿酸血症以外の生活習慣病の予備軍となっているかもしれない。

4. まとめ

今回の試験によりアンセリン含有フィッシュペプチドの高尿酸血症に対する機能性食品としての有効性を示すことが出来た。アンセリンはカツオやマグロを食することで摂取することは可能であるが、ハードカプセルや錠剤といったサプリメントの形で摂取することにより、手軽に毎日続けることができる。また、カツオやマグロには尿酸のもととなるプリン体が含まれているため痛風を促す成分を摂取しないという点でもメリットがある。

おわりに

高尿酸血症や痛風だけでなく生活習慣病やメタボリックシンドロームは、日ごろの生活習慣を正すことにより簡単に改善できる。しかし病気自体の自覚症状がなく長年培われてきた生活習慣を変えるのは大変な労力が必要となる。そ

のため直そうという気持ちを維持しにくい。特に生活習慣病のリスクであるアルコールや高カロリー食、または間食といった習慣が日常のストレス発散法になっている人も多いことから、ともすれば生活習慣を正すことはストレスの発散ができなくなることに落ちいる。これにより生活習慣病を改善するためのライフスタイルにストレスを感じてしまい、正しい生活習慣が身につくまでにやめてしまう可能性も出てくる。そのため生活習慣の改善のポイントは「手軽で」、「続けやすく」、「自分に適した」方法をとることが重要である。

例えばサプリメントという形態は「手軽」で「続けやすく」という点を十分に満たしていると思われる。しかし、ここで問題になるのはどのような-サプリメントをとるかであり、どのような機能性成分が自分に適しているかを見極める目が必要になってくる。見極める方法の一つとして、(株)DHCから販売されている遺伝子検査のできる「メタボ対策キット」を活用することができる。

これは生活習慣のアンケートと簡単な組織（口腔粘膜）のサンプリング（両ほほの内側に綿棒を押し付けて採取）により自分がもつ生活習慣病である高血圧や脂質異常症の遺伝的リスクを知ることができる商品である。本キットは今回取り上げた痛風や高尿酸血症の遺伝的リスクを検査するキットではないが、痛風に関係の深い生活習慣病のリスクを知ることができる。また、この商品はそのリスクのレベルを示すだけでなく、予防するために最適な機能性成分を紹介するため、自分がどのような成分を摂取すれば良いかを知ることができる。このような情報を参考に生活習慣病の対策を行なうことで、将来起こる可能性の高い生活習慣病を予防することができる。

生活習慣病は自覚症状が無く知らないうちに進行するため、健康診断等による自己管理

や日ごろの予防に対する意識付けがとても大切である。

謝辞

本試験を行うにあたり、株式会社 DHC 第二研究所食品研究室の皆様にご協力頂きましたことを心から御礼申し上げます。

..... 参考文献

- 1) 厚生労働省：平成 16 年度国民生活基礎調査
- 2) 厚生労働省：平成 10 年度国民生活基礎調査
- 3) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン，日本痛風・核酸代謝学会
- 4) 菊地数晃，渡邊一浩，又平芳春：カツオ煮汁から得られるアンセリン含有粉末，「マリンアクティブ®」の特性と機能. *New Food Industry*, **43** (9), 15-20 (2001)
- 5) Suzuki, T., *et al.*, *Comp. Biochem. Physiol.*, **87B**, 615-619(1987)
- 6) Suyama, M., *et al.*, *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, **52**, 2171-5(1986)
- 7) 阿部宏喜, *Nippon Suisan Gakkaishi*, **63**, 351-354(1996)
- 8) 伊奈和夫監修, 海洋性アンセリン・パワー！, 52-53 史輝出版 (2003)
- 9) 野口ら, プリン体代謝に及ぼす Anserine 投与の影響, 第 60 回日本栄養・食糧学会
- 10) 又平芳春 (共著), 新規素材探索－医薬品リード化合物・食品素材を求めて－, 297-301, シーエムシー出版, 東京 (2008)
- 11) 高木和貴, 稲井邦博, 上田孝典:尿酸と rasburicase (ウリガーゼ), 高尿酸血症と痛風, **13** (1), 55-61 (2005)