

## 作用機序に関する説明資料

## 1. 製品概要

商品名	グルコサミン 2000 b
機能的関与成分名	グルコサミン塩酸塩
表示しようとする機能性	本品にはグルコサミン塩酸塩が含まれます。グルコサミン塩酸塩にはひざ関節の曲げ伸ばし（動きのスムーズさ）をサポートし、ひざの違和感を軽減することが報告されています。

## 2. 作用機序

グルコサミンは、一般的にグルコサミン塩酸塩と硫酸塩の名前で流通しているが、生体内での薬物動態は同じであり、グルコサミン塩酸塩と硫酸塩が胃内にて遊離し、グルコサミンとして体内に吸収され薬理作用を持つことが報告されている。<sup>1,2)</sup>

グルコサミン塩酸塩の形で摂取して体内で利用されるグルコサミンはアミノ糖の一種であり、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸をはじめとする軟骨グリコサミノグリカンを構成する<sup>3)</sup>。すなわちグルコサミンは、軟骨の恒常性を維持する重要な基本成分の一つと言える。

軟骨の分解が抑制されることには、軟骨の恒常性の維持とは別の付加的メカニズムの存在が示唆される。関節に継続的に負荷が掛かるなどして不健全な状態になると最終的には関節破壊へ至るが、そこには炎症性サイトカイン/メディエーター、軟骨分解性プロテアーゼが深く関与していることが知られている<sup>4)</sup>。これらの所謂“炎症状態”をグルコサミンは軽減し得ることが、多くの軟骨細胞や滑膜細胞を用いた *in vitro* 研究から推定されている<sup>1,4)</sup>。例えば、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1を用いた細胞刺激により、炎症性メディエーター（プロスタグランジン E<sub>2</sub>、一酸化窒素）と軟骨分解性プロテアーゼ（マトリックスメタロプロテアーゼ、以下 MMP と略す）の産生が増強されるが、グルコサミンを添加すると上記の現象は軽減・抑制される。

グルコサミンの軟骨への作用として、*in vivo* の研究でも抑制効果を示しており、グルコサミンが膝の軟骨成分に働き掛けることが示唆されている。<sup>1)</sup>

変形性関節症（OA）では、軟骨分解のバイオマーカーである CTX-II（C-terminal telopeptide of type II collagen）が高くなることが知られている<sup>5)</sup>。II 型コラーゲンは眼球（硝子体）を除けば軟骨に特異的に存在すること<sup>6,7)</sup>、生体内で II 型コラーゲンは MMP により分解を受けること<sup>8)</sup>、これらを勘案すると、① CTX-II は軟骨分解の状況を良く反映するマーカーであり、② グルコ

## 別紙様式 (VII) -1 【添付ファイル用】

サミンが有する MMP 抑制作用によって II 型コラーゲンの分解が減じたことが推察できる。また、尿中 CTX-II レベルは、ヒト関節の画像観察所見 (X 線による膝関節の K-L grade 評価) とも相関することが報告されている 8)。

また、生物学的利用率については、ヒトの場合 1500mg のグルコサミンを経口摂取すると、その一部は初回通過効果を受けるものの 26% と比較的良好である 9)。

安全性が示唆される線形性・体内動態を示すこと 10)、血漿中と関節滑液中 (倫理手技上実施可能な膝関節から採取) のグルコサミンの濃度 (中央値) はおよそ 10 $\mu$ M レンジと幾つかの *in vitro* 機能性評価の濃度に近似すること 11) が報告されている。

経口摂取されたグルコサミンは関節内へ移行し、軟骨グリコサミノグリカンの構成因子として軟骨合成を保つとともに、抗炎症的なメカニズムにより軟骨の分解を抑える。これらを統合した結果として、関節への負荷があるヒトの関節軟骨の維持に役立ち、膝の違和感を緩和できると考える。

### 参考資料

- 1) 日関病誌 28(2): 183-188, 2009
- 2) Osteoarthritis Cartilage, 15(7): 946-756, 2007
- 3) Prog. Med., 24(6): 1515-1520, 2004
- 4) 順天堂医学 54(3): 372-376, 2008
- 5) 臨床リウマチ 19: 59-93, 2007
- 6) “コラーゲン” 藤本大三郎 著, pp36-42, 1994 共立出版
- 7) “細胞外マトリックス” 坂倉照好 編, pp26-38, 1995 羊土社
- 8) Clinical Calcium 19(11): 1586-1591, 2009
- 9) Ann. Pharmacother., 32(5): 574-579, 1998
- 10) Osteoarthritis Cartilage, 13(12): 1041-1049, 2005
- 11) Osteoarthritis Cartilage, 15(7): 764-772, 2007