

## 学 位 論 文 要 旨

経口摂取ヒアルロン酸の消化・吸収および皮膚・関節障害抑制効果  
に関する研究

The digestibility and absorbability of hyaluronan, and amelioration of skin  
and joint disorder model by the orally administration of hyaluronan

応用生命科学専攻 生物機能化学大講座  
木村 守

ヒアルロン酸は D-グルクロン酸と N-アセチルグルコサミンの 2 糖の繰り返しの構造からなるグルコサミノグリカンであり、その分子量は 100 万を超える。ヒアルロン酸は分子量に依存して水分保持能力と粘度が高くなることが知られており、生体内においては細胞外マトリックス構成成分として全身に分布し、特に皮膚の結合組織、関節液、眼の硝子体液に高濃度に存在する。ヒアルロン酸の生理学的機能として水分保持による細胞維持や栄養成分の移行などがあり、また CD44 や toll-like receptors などの受容体を介した抗炎症作用や骨形成促進作用などの報告がされている。

これらの生理機能に基づき、ヒアルロン酸は医薬品や化粧品などに活用されている。近年、変形性関節症の痛みの改善や肌の保水力向上を目的としたサプリメントとして活用されており、ヒアルロン酸の経口摂取による作用のメカニズムも明らかになりつつある。しかし、ヒアルロン酸の吸収に関する報告は少なく、明確になっていない部分が多く、ヒアルロン酸が消化管内でどのように分解され、どのような形で腸管から吸収されるのか明確にする必要がある。

そこで、本研究ではヒアルロン酸の腸管内での分解、吸収および体内への移行について調査した。また、経口摂取ヒアルロン酸の紫外線照射による皮膚の障害への影響および疼痛改善におよぼす影響について調査した。

経口摂取したヒアルロン酸の消化・吸収に関する研究では、摂取したヒアルロン酸が大きい分子量の状態で大腸中に排泄されないことを動物実験で確認した。また、胃や小腸では分解されず、盲腸の腸内細菌によってヒアルロン酸オリゴ糖に分解されることを明らかにした。さらに、ラットの大腸および

CaCo-2 細胞を使用した試験においてヒアルロン酸オリゴ糖は大腸を透過することを確認した。動物試験により経口摂取後の腸内細菌で分解された不飽和 2 糖および不飽和 4 糖のヒアルロン酸オリゴ糖が血液や皮膚に移行することを明らかにした。これらのことから、経口摂取したヒアルロン酸が、腸内細菌によりオリゴ糖まで分解され、大腸で吸収された後、ヒアルロン酸オリゴ糖として全身に分布することが示唆された。

ヒアルロン酸を経口摂取することによる紫外線障害皮膚への影響を調べた研究では、300 kDa および 2 kDa のヒアルロン酸をヘアレスマウスに経口摂取させることにより、紫外線障害皮膚での皮膚水分量の改善傾向およびシワ形成抑制が確認できた。また、紫外線照射による表皮や真皮の肥厚がヒアルロン酸摂取により抑制されることを明らかにした。さらに皮膚角化細胞を用いた研究では、ヒアルロン酸オリゴ糖が紫外線照射や活性酸素によるダメージを抑制すること、および炎症性サイトカインの産生を抑えることを確認した。これらの結果から、経口摂取したヒアルロン酸はヒアルロン酸オリゴ糖として皮膚に作用し、紫外線による直接的なダメージと活性酸素や炎症による間接的なダメージを抑制することにより紫外線による皮膚の障害を抑制する可能性が示唆された。

経口摂取ヒアルロン酸の疼痛抑制効果に関する研究では、カラギーナンによる炎症誘発モデルラットに 900 kDa のヒアルロン酸を経口摂取させることにより、炎症が抑制され、痛み関連物質である bradykinin や prostaglandin E2 の産生が抑えられることを明らかにした。また、血中の抑制性サイトカインである transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の濃度が高まることを確認した。また、ヒト結腸癌由来の HT-29 細胞を用いた研究では、ヒアルロン酸添加により TGF- $\beta$  の遺伝子発現が高まることを確認した。ヒト骨髄性白血病由来の U937 細胞を用いた研究では、TGF- $\beta$  が interleukin-1 $\beta$  や tumor necrosis factor- $\alpha$  などの炎症性サイトカイン産生を抑制することを明らかにした。これらのことから、経口摂取したヒアルロン酸は腸管上皮細胞に働きかけて抑制性サイトカインの産生を促進し、炎症を抑制することにより痛み関連物質の産生を抑制することで疼痛を改善する可能性が示唆された。

以上の事から、経口摂取ヒアルロン酸の有用性と新たな可能性を示すことができた。今後、ヒアルロン酸がサプリメントとして広く活用され、光老化皮膚の改善や関節痛改善が期待できる機能性素材として認知されることを期待する。