

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

| | |
|-------------|--|
| 商品名 | 高めの血圧対策 b |
| 機能性関与成分名 | <u>γ-アミノ酪酸(ギャバ)、カツオ由来エラスチンペプチド</u> |
| 表示しようとする機能性 | <p>本品には、<u>γ-アミノ酪酸(ギャバ)、カツオ由来エラスチンペプチドが含まれます。</u></p> <p><u>γ-アミノ酪酸(ギャバ)は、血圧が高めの方の高めの血圧を下げる機能が報告されています。</u></p> <p>カツオ由来エラスチンペプチドは、加齢とともに低下する血管の柔軟性(血管を締め付けた後の血管の拡張度)を維持する機能が報告されています。</p> |

2. 作用機序

γ-アミノ酪酸(ギャバ)には、様々な生理活性が報告されており、本機能性表示と関連が深い血圧降下作用などの効果があることが知られている。血圧低減作用は、γ-アミノ酪酸(ギャバ)が末梢神経において GABA_B 受容体を活性化して、ノルアドレナリンの放出を抑制し、交感神経系を抑制することで血圧を下げることで報告されている^{1,2)}。これらを裏付けるγ-アミノ酪酸(ギャバ)の経口摂取によって交感神経の抑制あるいは副交感神経の亢進が観察されたことが報告されており^{3,4)}、γ-アミノ酪酸(ギャバ)が GABA_B 受容体に作用し、腸間膜動脈床の交感神経からのノルアドレナリン分泌を抑制することで、血管の収縮力を低下させ降圧効果を示すこと²⁾や、γ-アミノ酪酸(ギャバ)が腎臓においても同様に交感神経の GABA_B 受容体に作用し、ノルアドレナリン分泌を抑制することで血管の収縮力を低下させること⁵⁾を報告している。以上よりγ-アミノ酪酸(ギャバ)は、GABA_B 受容体を介して交感神経からのノルアドレナリン分泌を抑制することで、血管の収縮力を低下させ、血圧を抑制させると考えられる。

【参考文献】

- 1) M. Kimura et al., Involvement of γ-aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats, *Jpn. J. Pharmacol.*, 89, 388-394 (2002).
- 2) K. Hayakawa et al., Mechanism underlying γ-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 438, 107-113 (2002).
- 3) 藤林 真美, 神谷 智康, 高垣 欣也, 森谷 敏夫, GABA 経口摂取による自律神経活動の活性化, *日本栄養・食糧学会誌*, 61(3) 129-133 (2008).
- 4) Y. Okita et al., Effects of Vegetable Containing Gamma-Aminobutyric Acid on the Cardiac Autonomic Nervous System in Healthy Young People, *J. Physiol. Anthropol.*, 28, 101-107 (2009).

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

- 5) Fujimura S. et al., Effects of GABA on noradrenaline release and vasoconstriction induced by renal nerve stimulation in isolated perfused rat kidney, Br. J. Pharmacol., 127, 109-14 (1999).

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

| | |
|-------------|--|
| 商品名 | 高めの血圧対策 b |
| 機能性関与成分名 | <u>γ-アミノ酪酸(ギャバ)、カツオ由来エラスチンペプチド</u> |
| 表示しようとする機能性 | <p>本品には、<u>γ-アミノ酪酸(ギャバ)、カツオ由来エラスチンペプチド</u>が含まれます。</p> <p>γ-アミノ酪酸(ギャバ)は、血圧が高めの方の高めの血圧を下げる機能が報告されています。</p> <p><u>カツオ由来エラスチンペプチドは、加齢とともに低下する血管の柔軟性(血管を締め付けた後の血管の拡張度)を維持する機能が報告されています。</u></p> |

2. 作用機序

「カツオ由来エラスチンペプチドとは」

エラスチンを豊富に含んだ組織であるカツオの動脈球¹⁾を加水分解によって切断し、低分子化したものであり、多様なペプチド種の集合体である。アミノ酸組成は、プロリン、グリシンをはじめとした非極性アミノ酸含量が高く、指標アミノ酸（機能性には関与しない）としてデスマシン、イソデスマシンを含んでいる。そして機能性ペプチドである Pro-Gly（プロリルグリシン）等のペプチド群を含有している。

「加齢とともに低下する血管の柔軟性（血管を締め付けた後の血管の拡張度）維持に役立つ機能について」

12時間絶食後の被験者にカツオ由来エラスチンペプチド 10g を経口摂取させ、30分後と60分後に採血し、血液中のペプチドを分析した結果、摂取30分後、60分後に Pro-Gly（プロリルグリシン）が検出されたとの報告がある¹⁾。本ペプチドは摂取前には血中に確認されなかったことから、カツオ由来エラスチンペプチド由来の成分であると判断できる。また、別の試験では、カツオ由来エラスチンペプチドを経口摂取させ、30、60、120、240、420分後に採血を行い、分析を行った結果、同様に Pro-Gly が検出され、30分後に Pro-Gly 濃度が最大値に達し、摂取4時間後には摂取前と同程度となったとの報告があり、Pro-Gly の経時変化の確認もなされている²⁾。なお、Pro-Gly はエラスチンに多く存在する配列であるが、エラスチンペプチドの由来原料や分子量の違いが吸収ペプチドに大きく影響するとの報告がある³⁾。なお、検出された Pro-Gly は、カツオ由来エラスチンペプチドを経口摂取した後に、ペプチドの状態のまま血中へ移行した成分である。

作用機序には、上述のようにカツオ由来エラスチンペプチド経口摂取後に血

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

中へと移行するペプチドのはたらきが重要であると考えられる。過去の報告によると、高血圧自然発症ラット (SHR) にカツオ由来エラスチンペプチド 600mg/kg/日を 5 週間投与することによって、大動脈内皮細胞の障害を抑え保護する作用を持つことや、eNOS 発現が亢進することが示されていた⁴⁾。また、SHR に浸透圧ミニポンプを用いて Pro-Gly104 nmol/hr を静脈内に 4 週間持続投与した際にも、大動脈内皮細胞の保護作用が確認された⁴⁾。加えて、内膜を除去したブタ冠状動脈血管平滑筋上辺を用いて張力測定試験を行ったところ、Pro-Gly による血管弛緩作用が確認できたことが報告されている⁵⁾。ヒト血管内皮細胞を用いた試験では、カツオ由来エラスチンペプチドを細胞に添加したところ、細胞賦活作用、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)産生促進作用、エンドセリン-1(ET-1)産生抑制作用が確認されたことが報告されている⁶⁾。なお、t-PA はプラスミノゲンを活性化しプラスミンに変換することで血栓(フィブリン)を分解する働きがあるため、t-PA 産生は血栓溶解作用の指標となる。ET-1 は持続的な血管収縮作用を持つため、過剰な ET-1 の産生亢進は高血圧や動脈硬化、腎障害等に関与していると考えられており、ET-1 産生抑制は循環器系の正常化に有効であると考えられる。

ここまでの報告により、カツオ由来エラスチンペプチドを経口摂取することで、血中に移行した Pro-Gly などのジペプチドが有効成分として血管内皮や血管平滑筋に作用することで上記のような機能性を発揮し、血管弾性を表す baP WV や血管内皮機能が改善し、各体感が向上した可能性が示唆された。なお、本作用機序に関わる活性成分について、カツオ由来エラスチンペプチド中に含まれる Pro-Gly が主な成分の 1 つであると考えられるが、カツオ由来エラスチンペプチドは多様なペプチド種の集合体である。そのためカツオ由来エラスチンペプチドを経口摂取した後に血中へ移行し、組織中の細胞などへ働きかけて有効性を発揮する活性成分は他にも多く存在すると考えられ、これらを含めカツオ由来エラスチンペプチドとして包括的な関与があると考えることが妥当である。

以上より、カツオ由来エラスチンペプチドを含む当該商品の経口摂取によって、加齢とともに低下する血管のしなやかさ(血管を締め付けた後の血管の拡張度)維持に役立つ機能をもつと考えられる。

参考文献

- 1) Misako Nakaba, Kohichi Ogawa, Masao Seiki and Masahiko Kunimoto. : Properties of soluble elastin peptide from bulbus arteriosus in fish species, FISHERIES SCIENCE 72, 1322-1324, 2006.
- 2) Shigemura Y, Nakaba M, Shiratsuchi E, Suyama M, Yamada M, Kiyono T, Fukamizu K, Park EY, Nakamura Y, Sato K : Identification of food-derived elastin peptide,

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

Prolyl-glycine (Pro-Gly), in human blood after ingestion of elastin hydrolysate. J. Agric. Food Chem 60, 5128–5133, 2012.

- 3) 重村泰毅. : エラスチンペプチド摂取後のヒト血液からの食事由来ペプチド. BIO INDUSTRY 32, 16-23, 2015.
- 4) Takemori K, Yamamoto E, Ito H, et al : Prophylactic effects of elastin peptide derived from the bulbous arteriosus of fish on vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. Life Science 120, 48-53, 2015.
- 5) 木村友彦. : ブタ冠状動脈において血管平滑筋弛緩作用を有する新規の魚類由来ペプチド. 山口医学 64, 101-107, 2015.
- 6) 中場操子. : カツオ動脈球由来エラスチンペプチド「カツオエラスチン」の機能性について. ジャパンフードサイエンス 7(48), 36-40, 2009.