

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	極らくらく EX（イーエックス）
機能性関与成分名	グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン
表示しようとする機能性	本品には、 <u>グルコサミン塩酸塩</u> 、 <u>ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン</u> が含まれます。 <u>グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能</u> や、 <u>運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。</u> ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。

2. 作用機序

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¹⁾。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。

加齢（軟骨代謝低下）、肥満、スポーツ、労働等により、日常生活において関節へ負荷が掛かると、クッションの役割を担う軟骨がすり減ると言われている²⁾。したがって、トレーニングやエクササイズあるいは歩行などを介して関節へ負荷があるヒトがグルコサミンを摂取することは、関節軟骨の維持に貢献するであろうという仮説／理論には妥当性があると考えられる。

軟骨の分解が抑制されることには、上述の仮説／理論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²⁾。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^{2,3)}。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 E2、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

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

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。³⁾

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。^{3,4)}

変形性関節症 (OA) では、CTX-II (C-terminal telopeptide of type II collagen) が高くなることが知られており、軟骨分解のバイオマーカーとなっている⁵⁾。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^{6,7)}、生体内でII型コラーゲンはMMPにより分解を受けること⁸⁾、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) はおおよそ10 μ 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。

変形性関節症は、関節炎に伴う自発的疼痛と腫脹、腫脹による動かしにくさや可動域制限が生じるとされている。軟骨が消失するとある程度以上の荷重刺激により疼痛を感じ、繰り返すことにより、徐々に悪化していく。関節炎を繰り返すことで、疼痛閾値が低下し、動き始めの動かしにくさが起こり、可動域制限が憎悪する。¹²⁾

グルコサミン塩酸塩は、軟骨の維持^{3,8)}、抗炎症作用²⁾が報告されており、採用文献1、C C da Camara¹³⁾の報告では、膝の可動域が有意に改善しており、これらのことから、軟骨の維持と炎症を抑制することで、膝の可動域が改善することが示唆される。

以上のことから、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^{3,8)}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られと考えられる。さらに軟骨を維持、痛みが抑えられと考えられる。これらを統合した結果として、関節への負荷がある

別紙様式 (Ⅶ) - 1 【添付ファイル用】

ヒトの関節軟骨の維持に役立ち、膝の可動域を改善し、膝の違和感を緩和できると考える。

参考資料

- 1) Prog. Med., 24(6): 1515-1520, 2004
- 2) 順天堂医学 54(3): 372-376, 2008
- 3) 日関病誌 28(2): 183-188, 2009
- 4) Osteoarthritis Cartilage, 15(7): 946-756, 2007
- 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
- 12) 公益社団法人 日本整形外科学会 HP より
- 13) The Annals of Pharmacotherapy 1998 May, Vol 32, 587

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	極らくらく EX（イーエックス）
機能性関与成分名	グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン
表示しようとする機能性	本品には、 <u>グルコサミン塩酸塩</u> 、 <u>ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン</u> が含まれます。 <u>グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。</u> ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能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。生体内での薬物動態は同じであり、グルコサミンとその塩が胃内にて遊離することで体内にグルコサミンとして吸収され、薬理作用を持つことが報告されている^[1,2]。従って、グルコサミン塩酸塩の経口摂取による効果はグルコサミンに起因するものであるため、グルコサミンの作用機序に関して述べる。

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^[3]。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。

膝関節は骨の関節面が厚さ2～4 mm の軟骨（約2%の軟骨細胞、残りの大部分は軟骨基質）によって覆われている^[4]。軟骨基質にはプロテオグリカン（タンパク質とグリコサミノグリカンから成る複合体）が4～7%、Ⅱ型コラーゲンが15～22%、その他大量の水分が含まれている^[4]。プロテオグリカンを構成するグリコサミノグリカンは、ヒアルロン酸（グルクロン酸とグルコサミンに由来するN-アセチルグルコサミン）やコンドロイチン硫酸（グルクロン酸とN-アセチルガラクトサミン）、ケラタン硫酸（ガラクトースとグルコサミンに由来するN-アセチルグルコサミン）などと呼ばれる二糖を基本構造単位とした長鎖のことで、水に馴染みやすく高い保水性を有している^[4]。そして、網目構造のⅡ型コラーゲンがプロテオグリカンと多量の水分子を封じ込めることで、軟骨粘弾性が維持されている^[4]。そのためⅡ型コラーゲンの合成維持、分解抑制す

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

ることが軟骨粘弾性の維持につながり、関節軟骨機能を維持することにつながると考えられる。実際、II型コラーゲンの分解物を示す指標であるII型コラーゲン C 末端テロペプチド (CTX-II) 値は、健常者と比較して変形膝関節症患者で増加していることが報告されている^[5]。また、非運動者と比較して膝関節に負荷がかかっているスポーツ選手などにおいても同様に増加している^[5]。この CTX-II は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) と呼ばれるコラーゲン分解酵素によって分解されることが知られている^[6]。従って、この酵素の働きを阻害することは CTX-II 値の増加抑制、つまり、II型コラーゲンの分解抑制になると考えられる。

グルコサミンは軟骨の基本成分であることから膝軟骨に対する効果が期待されており、数多くの *in vitro* 並びに *in vivo* 試験が実施されている^[1,7]。例えば、生体試料から分離培養した軟骨細胞に対する効果を評価した試験が報告されている^[7]。炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 (IL-1) によって刺激された軟骨細胞は炎症性メディエーターである一酸化窒素 (NO) や MMP、痛みや炎症を増強するプロスタグランジンE2 (PGE₂) の産生を増強したが、グルコサミンを添加すると抑制された。

以上から、グルコサミンは軟骨細胞における MMP を阻害することによって II型コラーゲンの分解抑制を促し、関節軟骨機能の維持に作用すると考えられる。この作用機序は臨床試験の結果からも支持される。サッカー選手にグルコサミン塩酸塩を継続摂取させた結果、CTX-2 値が減少したが、中止すると摂取前と同程度の値まで戻ることが報告されている^[8]。つまり、グルコサミンが II型コラーゲンの分解抑制作用を有することを示す。また、生物学的利用率については、ヒトの場合1500 mg 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]。さらに、安全性が示唆される線形性・体内動態を示すこと、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) は約10 μM 範囲と幾つかの *in vitro* 試験の濃度に近似することが報告されている^[2,10]。

従って、グルコサミンによる関節軟骨維持効果の作用機序は MMP 阻害による II型コラーゲンの分解抑制に起因するものであると考えることは妥当である。

参考資料

- 1) 日関病誌, 28 (2), 183-188, 2009
- 2) *Osteoarthritis Cartilage*, 15 (7), 764-7772, 2007
- 3) *PROGRESS IN MEDICINE*, 24 (6), 1515-1520, 2004
- 4) 順天堂醫事雑誌, 59, 152-162, 2013
- 5) 順天堂保健医療学雑誌, 第1巻, 第1号, 2-8, 2020
- 6) 順天堂医学, 55巻, 1号, 54-59, 2009

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

- 7) 順天堂医学, 54 (3), 372-376, 2008
- 8) *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE*, 24, 487-494, 2009
- 9) *Ann. Pharmacother*, 32 (5), 574-579, 1998
- 10) *Osteoarthritis Cartilage*, 13 (12), 1041-1049, 2005

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	極らくらく EX（イーエックス）
機能性関与成分名	グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン
表示しようとする機能性	本品には、 <u>グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。</u> グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。 <u>ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。</u>

2. 作用機序

ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは高脂肪食で飼育した C57BL/6J 雄性マウスへの混餌投与により、対照群と比較して走行距離および走行時間が向上することが確認されている¹⁾。この時、骨格筋において、ミトコンドリアの合成に関与する因子（PGC-1 α 、NRF-1）およびエネルギー代謝に関与する因子（PPAR δ ）の発現量の増加が認められている¹⁾。

また、*in vitro* 試験において、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンに血管内皮細胞依存的な血管拡張作用が報告されており²⁾、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン摂取により筋肉への血液流入量が促されると考えられる。

一方、健常な中高年齢者を対象とした介入試験において、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン 7.2mg を含むブラックジンジャー抽出物の 8 週間の継続摂取により、歩行能力の指標および筋持久力の指標³⁾とされている 6 分間の歩行テストで歩行距離が増加することが明らかとなっている⁴⁾。また当該論文においては、SOD や CAT、GSH-Px といった抗酸化関連酵素の活性上昇に伴う ATP 合成量の増加、および血管拡張による筋血流量の増加に伴う酸素供給量の増加が筋力上昇を介して歩行距離の伸延に寄与している旨が考察されており、これは前述の動物試験や *in vitro* 試験の結果と矛盾しない。

ブラックジンジャーにはポリメトキシフラボン（5,7-ジメトキシフラボン、3,5,7-トリメトキシフラボン、5,7,4'-トリメトキシフラボン、3,5,7,4'-テトラメトキシフラボ

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

ン、5,7,3',4'-テトラメトキシフラボン、3,5,7,3',4'-ペンタメトキシフラボン) が含有されていることが報告されている⁵⁾。

そこで、ブラックジンジャー抽出物中のブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが機能性へ関与していることを確認するため、ブラックジンジャー抽出物よりポリメトキシフラボンを含まないポリメトキシフラボン非含有画分を分画して試験を行った。その結果、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは有意にエネルギー代謝を亢進する作用が認められたが、ポリメトキシフラボン非含有画分には作用が認められなかった⁶⁾。

以上のことから、本品の機能性関与成分は、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンであり、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの経口摂取により、筋肉においてミトコンドリアの合成亢進およびエネルギー代謝の亢進作用により、加齢により衰える歩行能力の向上に役立つと考えられた。

【参考文献】

- 1) Youngwoo Song, et al., the International Symposium on Phytochemical in Medicine and Food(ISPMF2015), June 26-29 2015, Shanghai, China;P33
- 2) P Tep-areenan et al., Phytother Res, 2010; 24: 1520-1525.
- 3) 戸坂心ら, 理学療法 - 臨床・研究・教育, 2011; 18: 71-74.
- 4) J Wattanathorn, et al., Evid Based Complement Alternat Med, 2012; 732816.
- 5) Azuma T, et al. Phytochemistry 2008; 69: 2743-2748.
- 6) 丸善製薬株式会社 社内試験報告書