



非変性II型コラーゲン
作用機序

SAMPLE

	ページ
要旨	2
動物試験	3
In Vitro試験	4

要旨

UC-II®非変性（天然）II型コラーゲンは、関節の健康をサポートするための、非変性II型コラーゲンを含む特許取得コラーゲン製品である。少量の摂取（40 mg/日）により、経口免疫寛容として知られるプロセスを誘導し、最終的に自身の関節軟骨の修復に免疫系を関与させて作用すると考えられている。

経口免疫寛容とは、食品タンパク質や腸内細菌など無害な物質と、体外からの有害な侵入物を身体が識別できるようにするための、免疫プロセスの1つである。経口免疫寛容は消化管内の、体内で最も豊富に存在しているリンパ組織と考えられている消化管関連リンパ組織（GALT）において生じる。

GALTは主に、腸間膜リンパ節と、パイエル板と呼ばれる小腸を取り囲む斑状のリンパ組織で構成されている。このパイエル板には免疫細胞が組織化されて集合しており、消化管内の免疫反応のほとんどがここで生じている。パイエル板は、免疫学的なイベントのカスケードを通じて腸管内腔から物質を捕捉してスクリーニングし、その物質に応じて身体の免疫応答をONにしたり、OFFにしたりする（Weinerら¹）。

UC-II®非変性II型コラーゲンは少量の身体曝露によりある種の経口免疫寛容を引き起こすと考えられている。具体的には、UC-II®非変性II型コラーゲンは腸上皮細胞を介して下層にあるパイエル板の免疫細胞に運ばれ、そこでナイーブT細胞を活性化して、II型コラーゲンを特異的に標的とする制御性T細胞（Treg細胞）に変える。活性化されたTreg細胞は次に、GALTからリンパ系を介して循環血中に移行する。Treg細胞は、摂取した物質と似た物質（たとえば関節軟骨中のII型コラーゲン）を認識すると、TGF-β、インターロイキン（IL）-4及びIL-10などの抗炎症性サイトカインを分泌する。この作用により、炎症に関与する細胞の活性及び関節炎のコラーゲン破壊が抑制される（Guptaら²）。

動物試験から、UC-II®非変性II型コラーゲンの作用機序として経口免疫寛容が支持されており、また、II型コラーゲンの非変性型であるUC-II®の有効性が実証されている。関節リウマチの動物モデルにおいて（Tongら³及びNasser-Andersonら⁴）、少量の非変性II型コラーゲンの経口摂取により、経口免疫寛容の誘導と関連する主な細胞とサイトカインの産生が増加し、関節炎症状が軽減することが明らかになっている。特に注目すべきは、活性化Treg細胞及び抗炎症経路を促進するサイトカインの増加が報告されていることである。さらに、非変性コラーゲンは、多量ではなく少量で有効性を示した。

In vitro試験から、UC-II®非変性II型コラーゲンが関節の健康に効果を発揮する方法として、経口免疫寛容が裏付けられている。ある1試験（Asnagliら⁵）において、II型コラーゲンに特異的な活性化Treg細胞の特徴が検討され、高レベルのIL-10を含む抗炎症性サイトカインを産生していることが明らかになった。別の1試験（Müllerら⁶）では、IL-10が、TNF-αの破壊的な作用の軽減に重要な役割を果たしていることが確認された。TNF-αとは、変形性関節症で増加している、軟骨細胞の生存と軟骨機能を障害する炎症性サイトカインである。さらにこれとは別に、UC-II®非変性II型コラーゲンには、経口免疫寛容を引き起こすために必要な生理活性を有するエピトープが含まれること（Bagchiら⁷）、並びにこれらのエピトープは、胃酸及び胃内の消化酵素に対して抵抗性を示すことが確認されている。

まとめるとこれらの所見は、UC-II®非変性II型コラーゲンは経口免疫寛容を介し、免疫系による関節軟骨の損傷を阻止する抗炎症経路及び軟骨保護経路を開始させることで、関節の健康に効果を発揮する可能性があることを示唆している。

