



疲労とオルニチンに関する新たな可能性

～ 最新の研究成果について ～

オルニチン研究会 第3回マスコミセミナー

2012年2月8日(水)

@ グランドハイアット東京 3F「タラゴン(TARRAGON)」



近年、健康に対する人々の意識は大きく様変わりし、日常の生活習慣を見直すことで、病気になる前に予防したいと考える人が増えています。

現代では、疲労回復をうたった製品やサービスが数多くありますが、その中で健康意識の高い生活者の注目を集めているのが、遊離アミノ酸の一種であるオルニチンです。オルニチンはシジミに多く含まれますが、通常の食品では摂取しづらいアミノ酸です。体内では、肝臓でアンモニアが解毒される際に大きな役割を担っており、オルニチンを摂取することでアンモニアの解毒が促進、肝機能が改善され、その結果、疲労が軽減すると考えられています。



このような背景の下、2009年10月、オルニチンの普及・啓発を行う学術団体として「オルニチン研究会」が発足しました。主な活動内容はテレビや新聞、雑誌などへの情報発信や、マスメディアを対象としたセミナーの開催、オルニチンに関するウェブサイトの運営です。当研究会の活動も3年目に入り、一般生活者のオルニチンの認知率は37.4%と4割近くの人が「オルニチンを知っている」という状況になりました(協和発酵バイオ調べ)。また、オルニチン配合商品も飲料・食品だけではなく、最近では外食産業にまで広がり、数多く発売されています。



オルニチン研究会では2009年10月、2011年2月に続いて、2012年2月8日(水)に3回目となるマスコミセミナーを開催。研究会座長と3名の研究者より、肝臓におけるオルニチンの作用やオルニチン摂取の効果・効能の検証についてご講演いただきました。

本レポートでは次頁以降、マスコミセミナーでの講演内容をまとめています。オルニチンという話題のアミノ酸について、理解を深めていただく一助となれば幸いです。

【本件に関するお問合せ先】

オルニチン研究会 広報事務局

担当：櫻井・山田佳那・早瀬・旦尾(あさお)

TEL：03-5770-6005 FAX：03-5771-9956

※ 本レポートで使用している図表・写真の二次使用に関しては、広報事務局までお問い合わせください。



須田 都三男

日本肝臓学会専門医 / 医学博士 オルニチン研究会座長

1943年生。1969年東京慈恵会医科大学卒業。1975年医学博士。1975～77年米国国立保健研究所(NIH)に留学し、アミノ酸代謝について研究。城山病院院長、出版健康保険組合・健康管理センター院長、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科准教授などを歴任し、アルコール性肝障害、肝不全、肝疾患と代謝・栄養・アミノ酸等について研究。専門分野は一般内科診療で主に肝臓病、消化器病、代謝栄養疾患、骨粗鬆症。

疲労・肝臓・オルニチンの関係 および 最新研究の意義

肝臓の働きとオルニチン

オルニチン研究会は2009年10月28日に、オルニチンの普及・啓発を行うことを目的として設立された。この日、第1回マスコミセミナーを開催、その後はオルニチンに関する研究開発を進める一方で、オルニチンの効果・効能、およびオルニチンと関わりが深い肝臓ケアの重要性について、生活者に向けた継続的な情報提供を行ってきた。

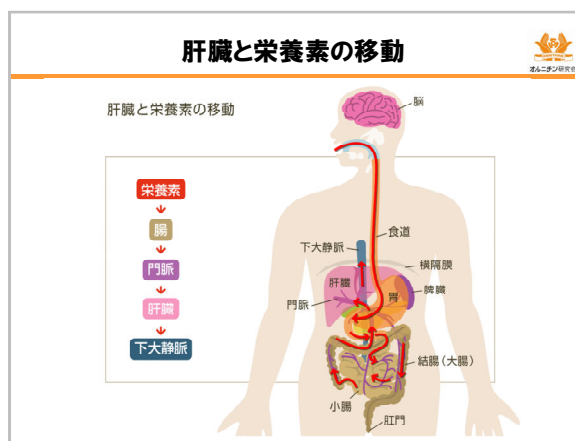
アミノ酸などの栄養素は食道、胃を通過して小腸から吸収され、門脈を経て肝臓に到達する。肝臓は右の上腹部にある人体最大の臓器であり、肝臓に到達した栄養素は、ここで数々のコントロールを受け、必要に応じて全身に行き渡る。重要なポイントは、「アミノ酸などの栄養素はすべて肝臓を通り、肝臓のコントロールを受ける」という点である(【図1】参照)。

肝臓では非常に多くの化学反応が行われており、「身体の化学工場」と呼ばれる。肝臓でのエネルギー消費からその役割の配分比率を見ると、ブドウ糖やグリコーゲンの合成という「血糖の維持」に約50%が割かれる一方、人体にとって有害な物質であるアンモニアを解毒する「尿素合成」に約10～20%が充てられている。

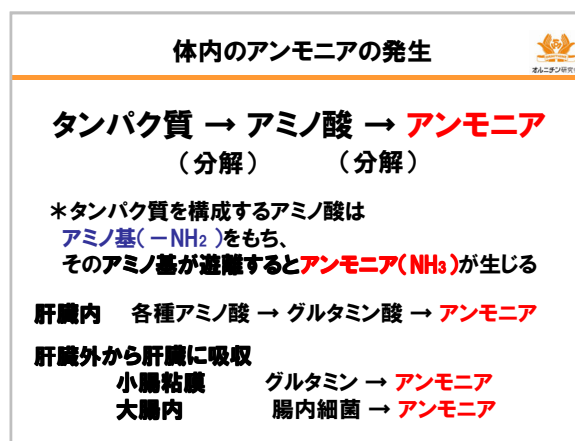
体内のアンモニアの発生源

アンモニアは体内で発生する有害物質で、不快な強い刺激性の臭いがする。そのアンモニアは実に体を作り、大切な栄養素であるタンパク質から発生する(【図2】参照)。すなわち、タンパク質はその構成するアミノ酸に分解して、アミノ酸からアンモニアが発生する。アミノ酸はアミノ基と酸をもつのでアミノ酸とよばれる。アミノ酸からアミノ基(-NH₂)が遊離するとアンモニア(NH₃)が生じる。体内のアンモニアの主な発生場所は肝臓だが、その約3割が腸から発生する。そこで、体内のアンモニア発生を軽減するには、腸内のアンモニア減少対策が重要となっている。

【図1】肝臓と栄養素の移動



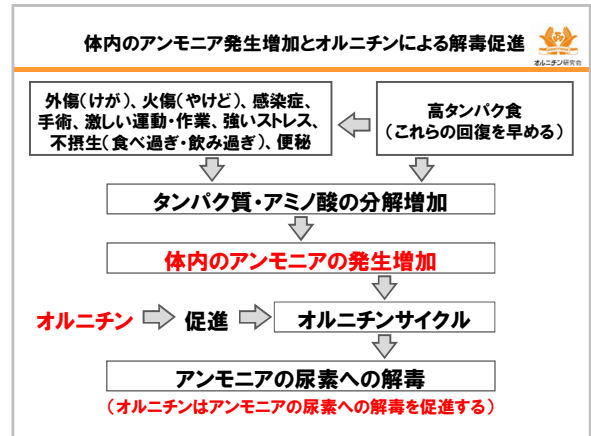
【図2】体内のアンモニアの発生



体内のアンモニアの発生増加

けが、やけど、感染症、手術など、また日常生活では激しい運動・作業、強いストレス、飲み過ぎ、食べ過ぎなどで、体内のタンパク質の分解が増加して、アンモニアの発生が増加する(【図3】参照)。高タンパク食を摂ることで、これらの体調不良からの回復を早めるが、高タンパク食自身が体内のアンモニアの発生を増加させる。便秘になるとアンモニアの腸での発生が増加し、その排泄も悪くなり、体内のアンモニアの発生が増加する。この有害なアンモニアの素早い解毒には、オルニチンが重要な働きをする。アンモニアは肝臓のオルニチンサイクルにより解毒され、この解毒にオルニチンは重要な役割を果たし、またオルニチン自身が解毒を促進する。このように体調不良からの回復にオルニチンが大切な働きを行う。

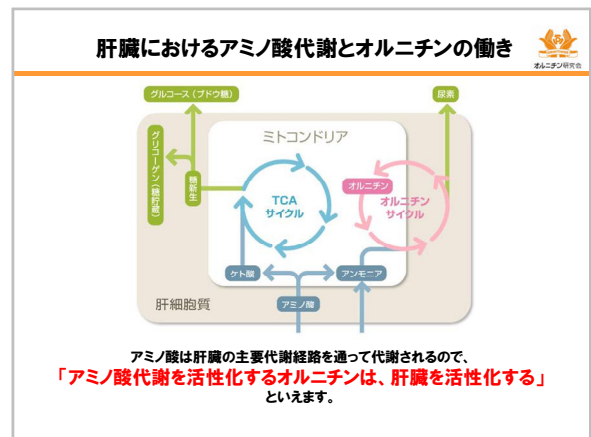
【図3】体内のアンモニア発生増加とオルニチンによる解毒促進



肝臓のアミノ酸代謝とオルニチンの働き

肝臓には、アンモニアを尿素に変えて解毒する代謝経路があり、これを「オルニチンサイクル(尿素回路)」と呼ぶ。【図4】は肝臓におけるアミノ酸代謝とオルニチンの関係を示したものである。アミノ酸のアミノ基は、肝臓でアンモニアとなり、オルニチンサイクルに入って尿素に解毒される。炭素部分は、ケトン酸となってTCAサイクルに入りエネルギーになるか、糖新生のルートをとってブドウ糖に合成される。オルニチンサイクルがあるのは肝臓だけ。これらアミノ酸代謝は肝臓の主要な働きであり、この働きにオルニチンサイクルは欠かせない。遊離アミノ酸の一種であるオルニチンを摂取することによりオルニチンサイクルが活性化することから、オルニチンは肝臓の機能を活性化させる成分と言えるだろう。また、人体全体のアミノ酸代謝の観点からのオルニチンの役割を見ると、骨格筋でのアミノ酸代謝にも寄与している(【図5】参照)。

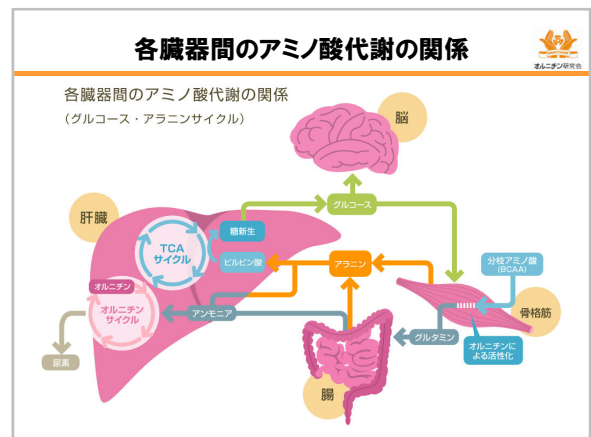
【図4】肝臓におけるアミノ酸代謝とオルニチンの働き



慢性肝疾患における肝ミトコンドリア障害

肝臓におけるアミノ酸代謝には、肝細胞のミトコンドリアが重要な役割を演じる(【図4】参照)。そこで、慢性肝疾患における肝ミトコンドリアの機能を、そのエネルギー産生能をあらわす動脈血中ケトン体比を用いて調べた(【図6】参照)。それぞれの症例は肝生検で診断を確定した症例である。脂肪肝は生活習慣病として、肥満などで容易に起こり、最近急増する肝臓病である。その脂肪肝において、すでに肝臓のミトコンドリアの機能を表すエネルギー産生能は重症肝臓病の肝硬変と同じ程度に障害され、低下した。

【図5】各臓器間のアミノ酸代謝の関係



肝臓病のサイン

肝臓は余力が大きい臓器であり、状態が深刻になるまで自覚症状がなかなか出てこないため、一般に「沈黙の臓器」と呼ばれている。肝硬変などで病状が進行すると、異常行動が起こったり昏睡状態に陥ることがある。これは、本来肝臓で代謝されるはずのアンモニアが肝機能の低下によって体内に蓄積し脳に到達することで引き起こされるため、肝性脳症と呼ばれている。肝性脳症まで行かなくとも肝機能が低下すると疲労感を感じやすくなることが分かっており、アンモニア代謝は人体にとって重要な機能であることが分かる。

オルニチンの研究史

アミノ酸が最初に発見されたのは1806年のこと。野菜のアスパラガスから、アスパラギンが見出されたのである。その後1930年代までに、オルニチンサイクルを構成するすべてのアミノ酸が確認され、1932年のクレブスとヘンゼンライトによるオルニチンサイクルの発見につながった。クレブスはその後、クレブスサイクル(TCAサイクル)も発見しており、これらの業績により1953年にノーベル生理学医学賞を受賞している。


肝性脳症のメカニズムは1950年に日本の猪瀬博士によって初めて報告され、アンモニアと精神症状の関係が明らかになった。1970年から1980年代にかけては、激しい運動によって血液中のアンモニア濃度が上昇し、運動性疲労が起こることが解明された。また1973年ごろからはオルニチンの肝保護作用、肝機能改善作用が明らかになり、この研究は今日まで続いている。

さらに2005年ごろから、オルニチンに抗疲労作用があることが見出され、研究が進められている。最も新しい報告としては、2007年ごろからの研究で、オルニチンに抗ストレス作用もあることが発表されている。メンタルストレスの多い現代社会において、オルニチンにこの作用が発見されたことは、非常に意味が大きい(【図7】参照)。

第3回セミナーでの講演


今回の第3回セミナーでは、疲労・肝臓・オルニチンの関係について、久留米大学大学院の津田彰先生より「オルニチンの疲労・ストレス軽減効果」について、東京シナジークリニックの森田祐二先生より「オルニチンの疲れ肌改善効果」について、大阪市立大学大学院の河田則文先生より「オルニチンのNASH(非アルコール性脂肪肝炎)抑制効果」について、最新研究結果の報告を予定している。ご清聴頂ければ幸いです。

【図6】各種慢性肝疾患の肝ミトコンドリアのエネルギー産生能

各種慢性肝疾患の肝ミトコンドリアのエネルギー産生能 	
(早朝空腹時における動脈血中ケトン体比*)	
対象(症例数)	ケトン体比
正常例(14例)	1.74 ± 0.650
脂肪肝(11例)	0.819 ± 0.520
肝線維症(7例)	1.19 ± 0.564
慢性肝炎(30例)	1.18 ± 0.647
肝硬変(57例)	0.890 ± 0.561
肝細胞癌合併肝硬変(30例)	0.696 ± 0.392

* 動脈血中ケトン体比は肝ミトコンドリアのエネルギー産生能(エネルギー充電や酸化還元状態)を表す。
* 肝ミトコンドリアのエネルギー産生能は生活習慣病の脂肪肝でも重症肝臓病の肝硬変と同じ程度に障害される。

【図7】オルニチンの研究史

オルニチンの研究史 	
1806年～1930年代	各種のアミノ酸の発見
1932年	クレブスとヘンゼンライトによる「オルニチンサイクル」の発見 (オルニチンサイクルはアンモニアを尿素に解毒するので尿素サイクルともいう)
1937年	クレブスによるクレブス・サイクル(TCAサイクル)の発見
1953年	クレブスはノーベル生理学医学賞を受賞
1950年～1960年代	アンモニアによる肝性脳症(異常行動・昏睡)の解明
1970年～1980年代	アンモニアと運動性疲労との関連解明
1973年頃～	オルニチンの肝保護作用・肝機能改善作用の解明
2005年頃～	オルニチンの抗疲労作用の発見と解明
2005年頃～	オルニチンの肌質改善効果の発見と解明
2007年頃～	オルニチンの抗ストレス作用の発見と解明 (オルニチンのメンタルストレス軽減作用)



津田 彰

久留米大学大学院 心理学研究科 教授

1951年生。1974年上智大学文学部卒業。1976年教育学修士。1987年医学博士。久留米大学医学部助手、講師等を経て、1992年同大学文学部教授。1994～1995年ロンドン大学客員教授。2001年より現職。専門は、健康心理学、ストレス科学。日本行動医学会賞、日本ストレス学会賞など多くの受賞歴があり、ストレスと健康について精力的に発表を行っている他、科学的根拠に基づくストレスマネジメントの理論構築と実践に取り組んでいる。

オルニチンの疲労・ストレス軽減効果

ストレスと疲労は国民的健康課題

疲労やストレスを軽減したいという願望は多くの人が持っているが、実際に行動に移している人は少ない(【図1】参照)。

私たちが成人850名を対象に行った調査では、実際に何か健康に良いことをしている人は、3割程度しかいなかった。「6カ月以内に健康行動をしようとする意図がない」は35%、「6カ月以内に健康行動をしようとする意図がある」が15%、「30日以内に健康行動をしようとする意図がある」が16%で、7割近くは健康行動をとっていなかったの

である。私たちの大半は、ストレスや疲れを感じているにも関わらず、何ら対策をとっていなかったり、対策をとっていてもうまく解消できていなかったりする。まさに国民的な健康課題と言っても良いだろう。抗ストレスおよび抗疲労は切実な健康課題であり、科学的根拠にもとづく抗ストレス・抗疲労商品の開発が望まれている。

このような背景を受け、我々は「オルニチンが疲労・ストレスを軽減するために有効な食品である」という科学的根拠を見出してきたので、改めてご報告させて頂きたい。

継続摂取による客観的ストレス指標の改善

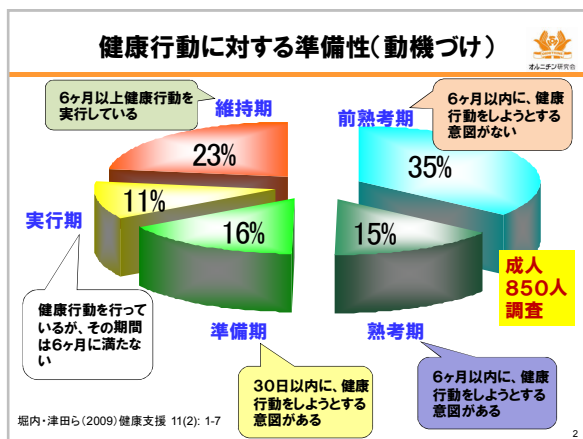
まず、オルニチンを8週間継続摂取した場合の疲労・ストレス軽減効果に関するデータを発表する。この試験はダブルブラインド並行群間比較試験という方法で行った。ダブルブラインドとは、オルニチンを飲んでいるのか、プラセボ食品(オルニチンが入っていない試験食品)を飲んでいるのかが、被験者本人および試験を実施する私たちにも、わからないようにすることである。この方法をとることで、被験者の思い込みによる影響を排除し、私たちが行う試験結果の評価にもバイアスがかけられないよう配慮した。

被験者は30歳から60歳までの男女52名で、内科的な疾患はないが、疲労感を感じている人たち。彼らを実験(ランダム)にわけ、8週間にわたってオルニチン400mg、またはプラセボ食品を毎日摂取してもらった。

評価項目としては、血液中のコルチゾール分泌量とその拮抗ホルモンであるDHEA-S分泌量の比率、および睡眠調査票、気分プロフィール尺度を採用した。

まず、生理学的指標(=客観的指標)に関する結果である。コルチゾールは代表的なストレスホルモンだが、プラセボ食品摂取群では、コルチゾール/DHEA-Sの比率がほとんど変わらなかったのに対し、オルニチン摂取群では2週間後より減少を始め4週間後には統計的に有意な結果が得られた。すなわち、DHEA-Sの合成が高まりコルチゾールの分泌量が下がったということであり、オルニチンが疲労・ストレスの軽減効果を持つということが生理学的な客観性を持って確認された(【図2】参照)。

【図1】健康行動に対する準備性(動機づけ)



単回摂取での主観的ストレス反応の抑制

次に体感に関する指標(=主観的指標)も確認する。睡眠の質や気分がどのように変化したか、その結果である。

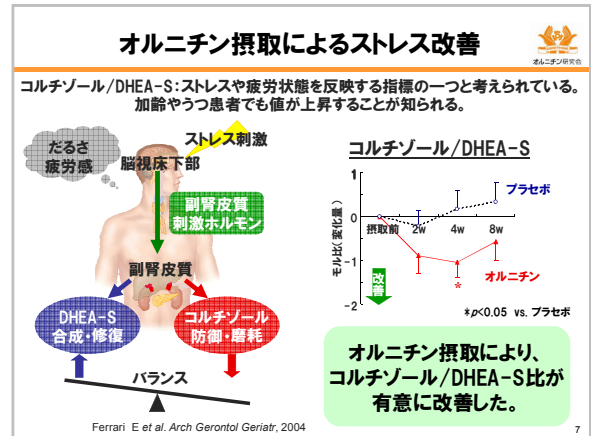
まず、独立行政法人睡眠研究所が開発した熟睡感を測定する指標である「OSA睡眠調査」では、プラセボ摂取群ではほとんど変化がなかったのに対し、オルニチン摂取群では経時的に睡眠時間の改善が自覚された。

加えて、世界保健機関(WHO)が中心になって設立した「睡眠と健康に関する世界プロジェクト」が作成した世界共通の不眠症判定法である「アテネ不眠尺度」でも評価したところ、オルニチン摂取群では睡眠の状態が有意に改善されるという結果が得られた。

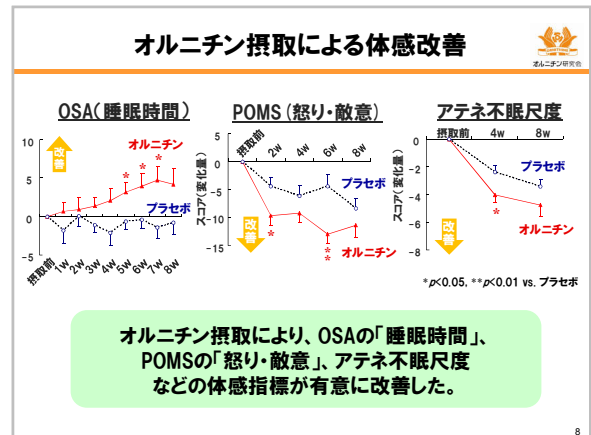
次に、人間の情動を気分・感情・情緒といった主観的側面からアプローチすることを目的に開発された尺度である「POMS(Profile of Mood States)」で評価すると、「怒り」「敵意」といった気分が、オルニチン摂取群では摂取2週目から有意に改善されたことが分かった(【図3】参照)。

以上の結果から、疲労を感じている被験者でのオルニチン摂取試験において、血中コルチゾール/DHEA-S比、OSA睡眠調査による睡眠時間、アテネ不眠尺度による睡眠の質、POMSによる「怒り・敵意」といった気分が有意に改善され、日頃から疲れを感じている人にとってオルニチン摂取が有効であるという結論が得られたと言える。

【図2】オルニチン摂取によるストレス改善



【図3】オルニチン摂取による体感改善



単回摂取でのストレス反応の抑制

次はオルニチンのメンタルストレスへの効果である。この試験では連続摂取した場合のオルニチンの効果ではなく、単回摂取による急性的効果を調べている。先ほどの試験と同様に、ダブルブラインド並行群間比較試験で、被験者は20歳から42歳までの、男性17名、女性10名。ストレス負荷の方法には、メンタルテストとして世界標準となっているTrier Social Stress Test (TSST)を用いた。これはドイツのトリアー大学で開発されたテストであり、被験者にスピーチ課題や暗算課題といった社会的圧力をかけるような課題を与える。急性的効果の検証のため、被験者には先程の継続的效果を測定する試験より多い2400mgのオルニチンまたはプラセボ食品をテスト前に1回摂取してもらった。

評価項目としては、客観的なストレス指標としてストレスホルモンのひとつである唾液中コルチゾールを、主観的なストレス反応として疲労感、集中力などの自覚に関するアンケート(VAS: Visual Analogue Scale)を実施した。

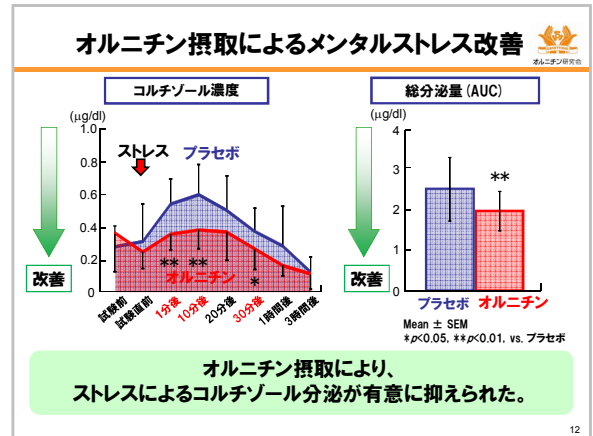
TSSTのような強いストレスをかけると、唾液中にコルチゾールが分泌されるが、プラセボ食品摂取群と比べてオルニチン摂取群は明らかにコルチゾールの分泌反応性が抑えられ、ストレス負荷後の回復も比較的早かった。ストレス負荷後3時間までのコルチゾールの総分泌量を見ても、オルニチン摂取群の方が有意に少なかった(【図4】参照)。

TSSTでストレスをかけられた被験者のその後の体感も調査した。ストレス負荷後は食事や宿泊など可能な限り条件を一定にしたが、オルニチン摂取群では特に翌朝の精神的疲労感が大幅に軽減していた。同時に集中力もプラセボ摂取群より高かった。以上のことから、オルニチンはコルチゾール分泌量という生理学的変化だけでなく、体感的にも有意にメンタルストレスを改善すると言える(【図5】参照)。

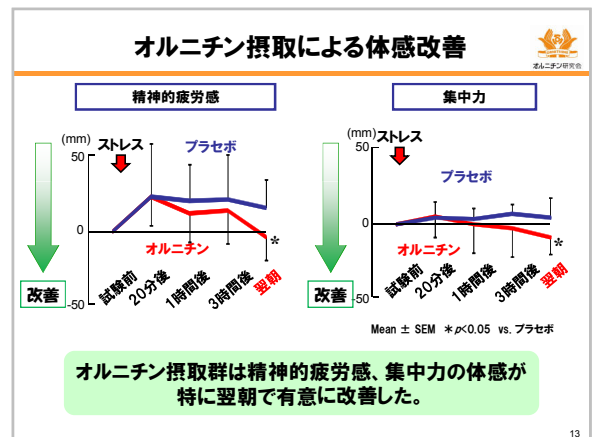
以上のことから、メンタルストレス負荷時のオルニチンの単回摂取試験においては、連続摂取と同じように、唾液中コルチゾール、あるいは翌日の疲労感・集中感が有意に改善されることが明らかになった。つまり、ストレスを感じている人に対して、単回でもオルニチンの効果は期待できると考えて良い。

今日は、日常生活のなかでオルニチンを連続摂取した場合と、オルニチンを単回摂取し、急性ストレス負荷を実験的に与えた場合の試験結果を紹介した。どちらの結果もオルニチン摂取が、客観的指標である血液および唾液中のストレスホルモンを低下させることがわかった。また主観的には、とくに睡眠の質や気分の改善、精神的疲労感の除去に作用することも示され、このようなことから、翌朝の精神的疲労感の軽減につながったと推察される(【図6】参照)。

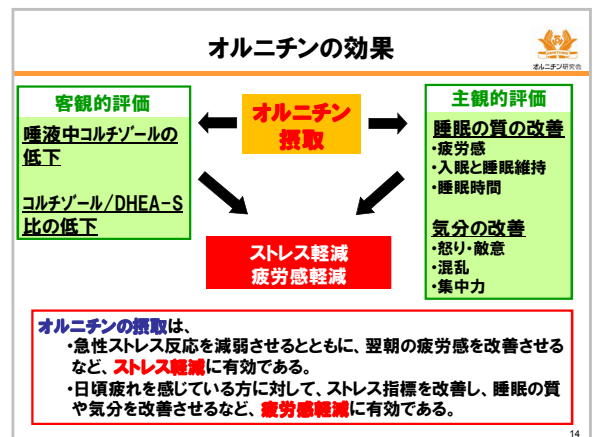
【図4】オルニチン摂取によるメンタルストレス改善



【図5】オルニチン摂取による体感改善



【図6】オルニチンの効果





森田 祐二

東京シナジークリニック院長／
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター研究員

1984年東京医科大学卒業。国立がんセンター、札幌医大等で内科臨床・研究活動を経て、2005年から札幌アンチエイジングラボラトリー所長、2007年から銀座アンチエイジングラボラトリー所長を兼務し、2011年、抗加齢医療と先端抗癌医療を行う東京シナジークリニックの立ち上げに参加し院長就任。日本内科学会認定医、日本呼吸器学会指導医、日本抗加齢医学会専門医として診療に従事する傍ら、日本抗加齢医学会評議員、東京医科大学兼任講師、同志社大学アンチエイジングリサーチセンター研究員として講演・メディア等による啓蒙活動や学会・研究活動を精力的に展開している。

オルニチンの疲れ肌改善効果

疲れ・ストレスで肌の状態は悪化する

私たちが自分の体調を考えると、「痛み」や「だるさ」などに加えて重要な判断材料としている要素がある。それは「顔色や肌の調子」だ。オルニチンが疲労・ストレスを軽減する効果はすでに報告されているが、私からは疲労・ストレスの典型的な症状のひとつである肌の状態に対するオルニチンの効果について検証した試験結果を発表したい。

肌は体調を映す鏡である。誰も毎日一回は鏡の前に立ち自分の顔を見ると思われるが、疲れやストレス、不規則な生活を自覚しているとき、鏡に映る自分の顔にその影響を感じることは多いだろう。特に女性にとって、くすみやシワ、目の下のクマが増えるなど、肌は体調を鋭敏に映し出すバロメーターであると言って良い。

では、肌質はどのように悪化するのか。根底には現代人の生活環境やライフスタイルから来る悪影響が考えられる。不規則な生活や日々の生活の中で受ける様々なストレス、喫煙や飲酒といった嗜好品、食品からの影響などが代表的だ。こうしたファクターによって人は疲労を感じ、場合によっては病気になる。その結果として肌質悪化が引き起こされるのである。くすみの原因、アトピー性皮膚炎の増悪因子として疲労・ストレスを位置づける論文もあり、肌と疲労・ストレスは密接な関係にあると言えよう(【図1】参照)。

「疲れ肌」改善とオルニチン

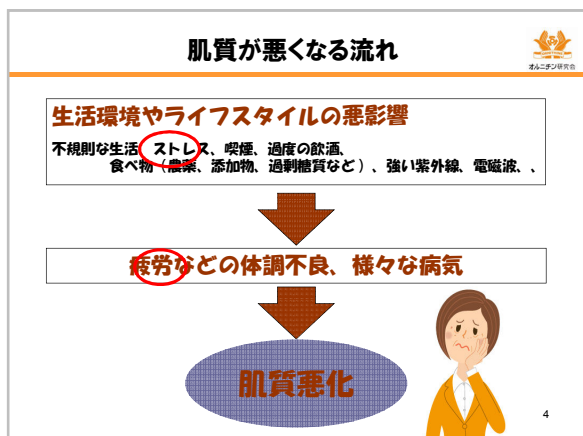
疲れやストレスを原因とした肌質低下を、その性質上「疲れ肌」と名付ける。この「疲れ肌」の改善には疲労やストレスの軽減が非常に重要な解決策であるが、日常生活で摂取する食品だけで対応することは難しい。そこで、久留米大学大学院・津田彰先生らによって疲労やストレスの軽減効果が報告されている機能性素材・オルニチンの「疲れ肌改善効果」を検証した。

被験者は25歳から60歳までの健康な日本人女性。「疲れ気味」かつ「同年代女性に比べ肌質が悪い」と回答した方・40名を無作為に2グループに分け、8週間に渡りオルニチン400mg、またはプラセボ食品を毎日摂取してもらった。試験期間中、オルニチン摂取群のうち1名に疾患が発見されたため、最終的に39名の試験結果となった。

試験はダブルブラインド並行群間比較試験という方法を採用した。ダブルブラインドとは、オルニチンを飲んでいるのか、プラセボ食品(オルニチンが入っていない試験食品)を飲んでいるのかが、被験者側にも試験を実施する側にも分からないように行う試験を指す。この方法により、被験者の思い込みによる影響(プラセボ効果)を排除し、評価側にもバイアスが掛かることがない。

試験結果は主観的評価と客観的評価の両方で評価を行った。主観的評価では3つのアンケートを採用した。1つ目は、「皮膚に関する体感評価(VAS: Visual Analogue Scale)」。2つ目は日本抗加齢学会で汎用されている「抗加齢QOL共通問診票」。これは、心と身体の諸症状を5段階で評価するものである。3つ目が「皮膚に関する問診票」である。被験者には、試験開始前、2週目、4週目、6週目、8週目と計5回、アンケートに回答して頂いた。客観的評価では最新の測定機器を使用した。ひとつは皮膚の粘弾性を測定する「キュートメーター」。もうひとつが、皮膚のシミ、特に肉眼では発見できず将来的なシミの予備軍である「隠れジミ」を測定できる皮膚画像解析カウンセリングシステム「VISIA(ヴィジア)」。このふたつにより、試験開始前、4週目、8週目と計3回、被験者の肌質を客観的に評価した。

【図1】肌質が悪くなる流れ



オルニチンは肌質の体感を改善する

まず主観的評価の結果について報告する。

VASでの結果を解析すると、「疲労感の程度が強い人ほど体感としての肌質が悪い」ということが明らかになった。逆の言い方になるが、疲労の程度が弱い人は自分の肌質が良いと、主観的に感じているということになる。統計学的には相関係数が0.44であり、「疲労感(体感)と肌質(体感)は中程度の相関性がある」ということになった。

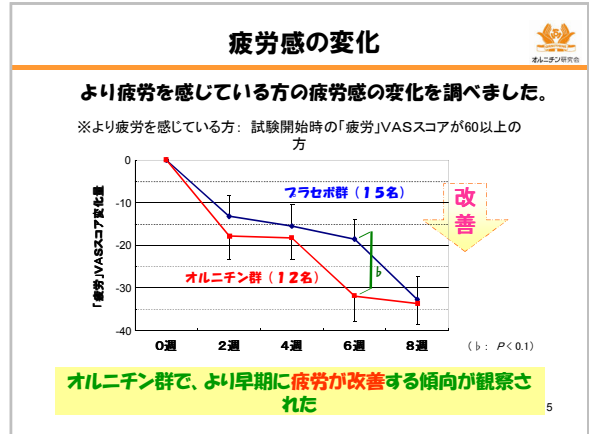
さらに、試験開始時の疲労のVASスコアが60以上、つまり疲労の程度がかなり強いという方だけを対象とした層別解析では、オルニチン摂取群、プラセボ摂取群、ともに経時的に疲労感は改善傾向を示したが、オルニチン摂取群でより早期に改善傾向が認められた。特に、試験開始後6週目ではプラセボ摂取群に対して有意な傾向が見られた(【図2】参照)。

次に「抗加齢QOL共通問診票」でのアンケートの結果を示す。「身体の症状」というカテゴリーの中の「肌の不調」という項目におけるオルニチン摂取群とプラセボ摂取群での群間比較を見ると、試験開始8週後でオルニチン摂取群がプラセボ摂取群に対して統計学的有意に肌の不調の体感が改善したことが分かった(【図3】参照)。

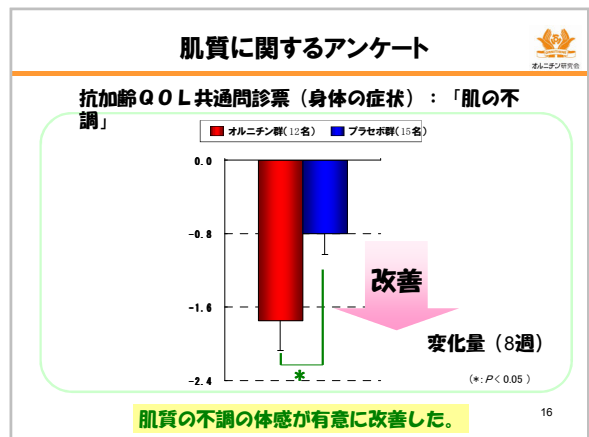
最後に「皮膚に関する問診票」の結果である。「肌全体がくすんできた」「ハリ・つやがない」「顔色が悪い」「シミ・ソバカスが気になる」など全16項目から成るアンケートの結果を見ると、全体的にオルニチン摂取群で改善傾向を示した。特に、「全体的に肌が乾燥する」という項目では、試験開始8週後で統計学的有意な結果が得られた(【図4】参照)。

以上が主観的評価によるオルニチンの疲れ肌改善効果の試験結果である。

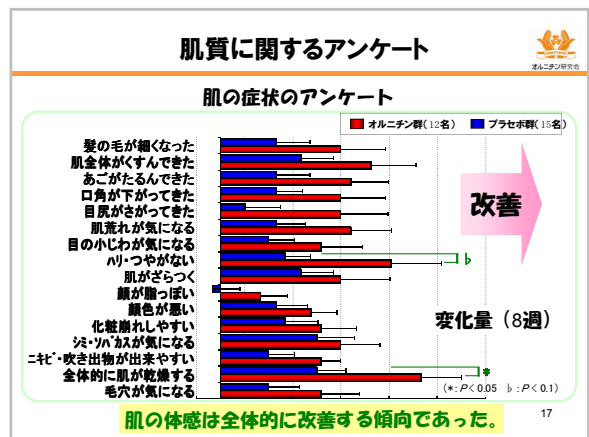
【図2】疲労感の変化



【図3】肌質に関するアンケート(抗加齢QOL共通問診票)



【図4】肌質に関するアンケート



測定機器での客観的評価でも効果確認

次に客観的評価の結果についても報告する。

肌の粘弾性を計測する「キュートメーター」によって被験者の上腕部内側で「肌のはり」を確認した。キュートメーターは陰圧(1気圧以下)になっているプローブ部分を押し付けることでその内部に皮膚を引き込み、その時の皮膚の到達高度をプリズムによって測定する機器である。皮膚の粘弾性が高ければ(「肌のはり」があれば)、それだけ到達高度も高くなり、粘弾性が低ければ(「肌のはり」がなければ)、到達高度は低くなる。また、プローブの陰圧を解除すると引き込まれた皮膚が元に戻ろうとする。この復元速度が速ければ、これも皮膚の粘弾性が高い、すなわち「肌のはりがある」ということになる。その試験結果は「R2スコア」という数値で評価され、1に近いほど復元率が高いことを意味する。

オルニチン摂取群とプラセボ摂取群で皮膚の復元率を比較すると、試験開始8週後でオルニチン摂取群が有意差を持って改善傾向を示した(【図5】参照)。

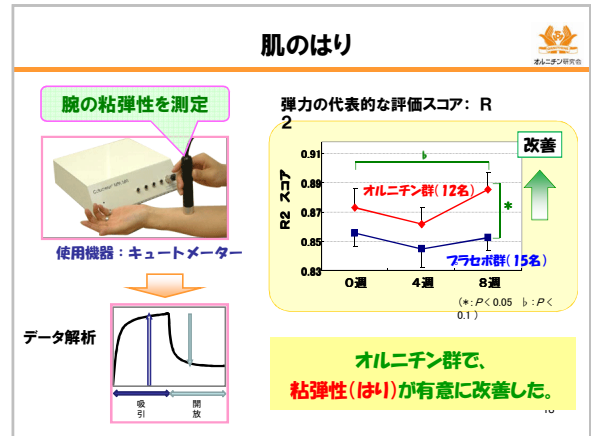
また、皮膚画像解析カウンセリングシステム「VISIA(ヴィジア)」により「隠れジミ」を測定した。「隠れジミ」は肉眼では確認できないが放置しておくとも将来的にシミになる可能性がある、言わば「シミ予備軍」のことを指す。被験者は室温20℃・湿度50%の部屋に20分安静にした後、左頬の皮膚の状態を撮影・解析した。結果、試験開始8週後において、オルニチン摂取群で「隠れジミ」の数が有意に減少した(【図6】参照)。

以上のように、3種類のアンケート試験による主観的評価でも、2種類の測定機器による客観的評価でも、オルニチンの「疲れ肌」改善効果が示唆されることとなった。

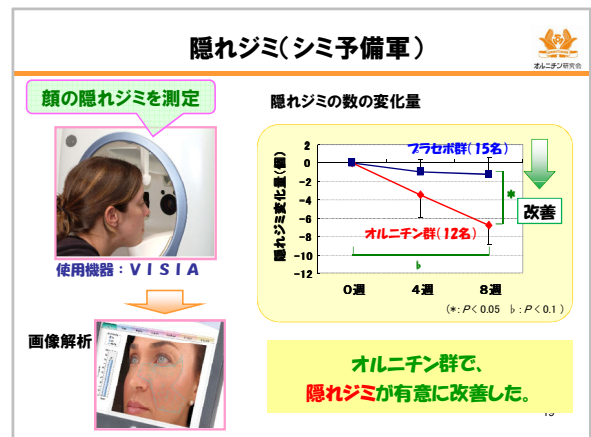
オルニチンが「疲れ肌」を改善する作用機序を考えてみたい。オルニチンを摂取すると肝臓のオルニチンサイクルが活性化する。すると、疲労物質のひとつであるアンモニアが尿素に変換されて解毒されるため、肝臓でのエネルギー産生が活発になる。その結果、肌を構成する重要な成分であるコラーゲンの前駆体であるプロリンなどの産生も増えるため、結果として肌質が改善されると考えられる。またオルニチンは、皮膚(真皮)の構成成分であるコラーゲン・エラスチン・ヒアルロン酸を作り出す線維芽細胞の働きを活発にすることも知られており、オルニチンサイクル活性化という間接的効果だけでなく、直接的にも「疲れ肌」の改善に寄与していると考えられる(【図7】参照)。

オルニチンのストレス改善効果については、ひとつのメカニズムの推定ではあるが、オルニチンサイクルが活性化することでストレス軽減効果が認められている「γ-アミノ酪酸(いわゆるGABA)」の産生も促進されたためとも考えられる。

【図5】肌のはり



【図6】隠れジミ(シミ予備軍)



【図7】オルニチンの作用機序の推定





河田 則文

大阪市立大学大学院医学研究科 教授

1959年生。1986年大阪市立大学卒業。1991年医学博士。1991～92年ドイツフライブルグ大学生化学研究施設に留学し、肝構成細胞について研究。大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学教授、大阪市立大学医学部付属病院肝胆膵内科部長、同輸血部部長、肝疾患診療連携拠点病院事業担当者として活躍中。ウイルス性肝炎、脂肪性肝炎等の分子機構について研究。日本肝臓学会専門医・指導医、米国消化器病学会Fellow、ISHSR President。

オルニチンのNASH(非アルコール性脂肪肝炎)抑制効果

脂肪肝とは何か？

本日は肝臓専門医として、聞いたことはあるが分かっているようで分かっていない「脂肪肝」という病態と、その脂肪肝の予防に対するオルニチンの可能性について、紹介させて頂ければと考えている。

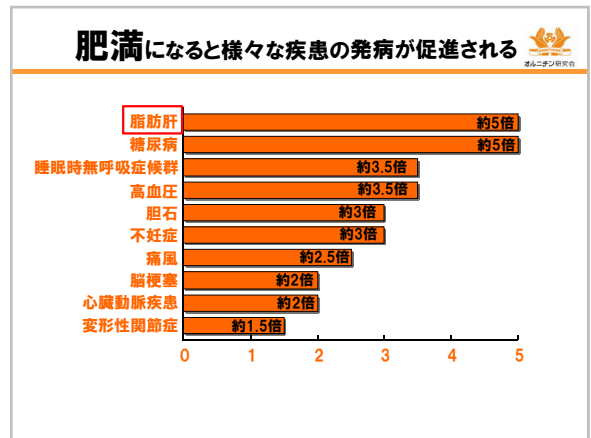
厚生労働省はウイルス性肝炎の撲滅に力を入れているが、肝臓専門医の立場からすると、脂肪肝やアルコール性肝炎といった生活習慣と密接な関係にある肝疾患こそ喫緊の課題と捉えている。

すでに国民的課題となっている肥満であるが、標準体重の方と比較して「脂肪肝」「糖尿病」「高血圧」といった疾患に罹る割合が3倍から5倍に達する。また、それぞれは単一の疾患ではなく、原因・結果の関係、もしくは誘因・増悪因子になっているため、個別に対応するだけでは不十分であると理解すべきである。非飲酒習慣者のBMI(Body Mass Index)と脂肪肝発症率の関係をみると、BMI・25以上の人で約35%、30以上になると約80%が脂肪肝を発症しており肥満との関係が示唆されている(【図1】参照)。

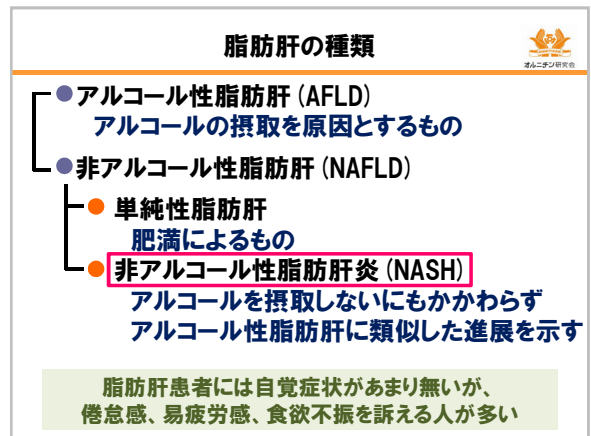
脂肪肝とは「肝細胞の30%以上に中性脂肪が蓄積した状態」になると診断される病態であり、放置すると肝炎などを惹き起こす。基本的には良性的の疾患であるため、かつては経過観察でよしとされていたが、時間の経過とともに炎症を起こし、線維化、肝硬変、肝ガンへと発展しうることが明らかになるにつれ、医学的にも非常に重要な病態として注目されるようになってきた。

脂肪肝は大きく二つに分けられる。ひとつはアルコール摂取を原因とする「アルコール性脂肪肝(AFLD)」とアルコール摂取以外を原因とする「非アルコール性脂肪肝(NAFLD)」である。アルコール性か否かは、エタノール換算で20gを日常的に摂取しているかを判断基準としている。そのNAFLDの中に、肥満を原因とし非進行性の「単純性脂肪肝」と、アルコールを摂取しないにも関わらずアルコール性脂肪肝に似た進展を示す進行性の「非アルコール性脂肪肝炎」がある。これがNASHと呼ばれる病態である(【図2】参照)。

【図1】肥満になると様々な疾患の発病が促進される



【図2】脂肪肝の種類



NASHは進行性の恐ろしい病態

「非アルコール性脂肪肝炎(NASH)」の危険性は、1980年代から米国の病理学者によって提唱されていた。理論上、まず単純性脂肪肝が発症し、そこにふたつ目の増悪因子(セカンド・ヒット)が加わることでNASHが惹起されると考えられている。このセカンド・ヒットには、エンドトキシン(体内で発生する毒素)やサイトカイン(炎症性物質)の増加、酸化ストレスの多量発生、鉄分の多量摂取などが含まれる。このような増悪因子でNASHになった場合、その後放置すると肝硬変や肝ガンに発展する可能性が高まる。加えて、肝臓は「沈黙の臓器」と呼ばれるほど疾患が進行しても自覚症状をほとんど呈さない。本人が知らないうちに恐ろしい病気が進行している可能性があるということを是非知っておいて頂きたい(【図3】参照)。

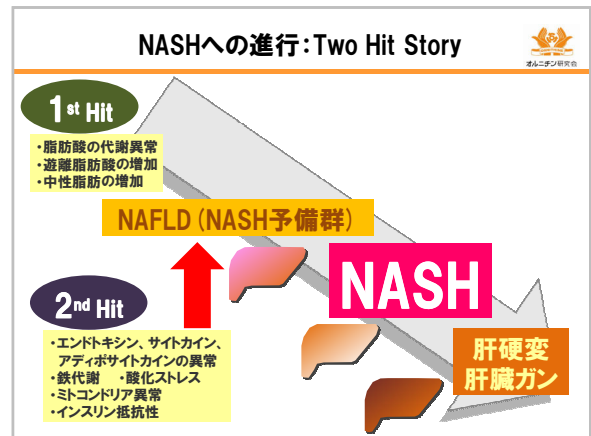
日本において、進行型の疾患であるNASHは約100万人。NASH予備軍とも言える「単純性脂肪肝」の患者は約1,000万人いると考えられている。欧米では人口の約10~20%が脂肪肝である。NASHは不可逆性、つまり、一度NASHになってしまったら単純性脂肪肝には戻らない。そして、良性疾患である単純性脂肪肝にはない肝硬変や肝ガンへの進行リスクがあるため、単純性脂肪肝からNASHへの進行を抑制することが重要となってくる(【図4】参照)。

このようにNASHという疾患の概念や特徴は徐々に明らかになってきているが、明確な治療法はないというのが現状でもある。糖尿病、高血圧、高脂血症といった疾患を伴うため、これらに対する薬物治療を行うというのが主流で、NASHに特異的に効果を発揮する治療法は見つかっていない。

従って、NASH予防のために、最も効果的なのは体重をコントロールすることである。ただし、減量というのはなかなか難しいというのも現実であるため、肝臓を専門に研究する者としては、NASHに特異的に作用する治療法や医薬品を開発することが大きな目標となっている(【図5】参照)。

そのひとつの可能性として、我々が白羽の矢を立てたのがオルニチンというアミノ酸である。以下、オルニチンのNASH抑制効果の可能性に関する試験結果を紹介したい。

【図3】NASHへの進行：Two Hit Story



【図4】NASHへの進行：予防の重要性

NASHへの進行：予防の重要性

本邦において

NASH予備軍：1,000万人
NASH：100万人

といわれている

- **NASHになってしまうと
もとの単純性脂肪肝には戻らない**
- **しかも、肝硬変から肝臓ガンへの
進行の危険性を常に有することに**

NASHへの進行を防ぐことが大切

【図5】NASH予防のためにできること

NASH予防のためにできること

その他のアプローチ

- **体重を減量すること！**
 - 最善の食餌構成成分はまだ検討されていない
 - 急激なカロリー制限は危険である
 - ・脂肪肝が減少しているケースも存在する。
 - ・脂肪肝と肝線維化との効果が不一致。
 - ・術後に肝不全が生じたケースが報告されている。
 - ・手術の術式が一定していない。

オルニチンの脂肪肝抑制効果の可能性

我々は、ヒトのNASHに非常に近い状態の肝臓モデルを再現できるウサギを作ることに成功している。ウサギを採用している理由は、マウスやラットとは異なり、脂質代謝経路がヒトととてもよく似ているためである。このウサギに高コレステロール・高脂肪食餌を与えることで、9ヶ月後には肝硬変の病態が完成する。オルニチンは成長ホルモンの分泌を促進すること、そして、成長ホルモンはコレステロールや脂質の分解を促進することが、それぞれ既に分かっている。つまり、このウサギにオルニチンを投与することにより、肝硬変を持つウサギの脂質代謝系が改善されるのではないかと、というのが我々の立てた仮説になる(【図6】参照)。

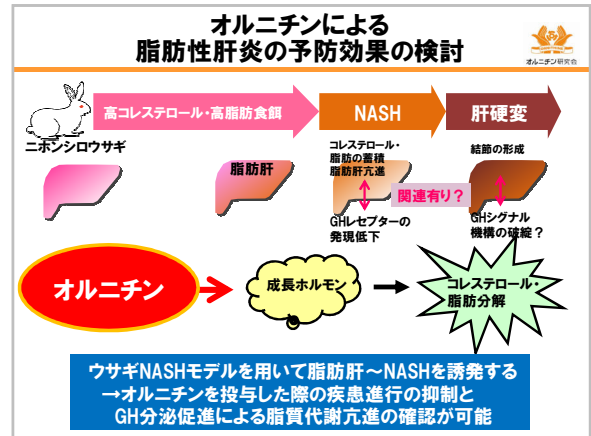
16~20週齢のオスのウサギに対して8週間、高脂肪食のみを与える群、高脂肪食とオルニチン75mg/日を与える群、高脂肪食とオルニチン750mg/日を与える群の3群間で、オルニチンの脂肪肝抑制効果を検証した。

肝臓中の中性脂肪と総コレステロールを測定すると、肝臓内のコレステロールはあまり変化がなかったが、肝臓中の中性脂肪はオルニチン摂取群で減少傾向を示した(【図7】参照)。

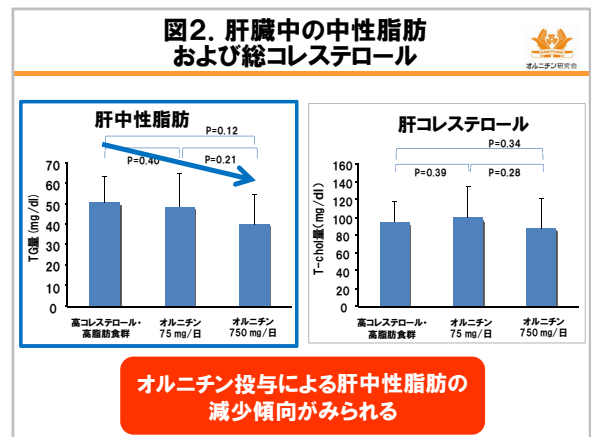
また、血中の生科学的指標を見てみると、血糖値にほとんど変化がなかった一方で、中性脂肪は明確な減少傾向を示し、中性脂肪が分解されたと考えられる遊離脂肪酸は反対に増加傾向を示した。この結果は、オルニチンには中性脂肪の分解促進効果がある、ということを示唆していると言えよう。この結果には、おそらく成長ホルモンが関与していると考えられるが、実際に肝臓内での成長ホルモン受容体の発現数も増加傾向を示していた(【図8】参照)。

以上のことから、オルニチンの投与により中性脂肪の分解促進効果が得られ、NASHを含む脂肪肝の進行を抑制する可能性が示唆された。脂肪肝の治療には運動や食生活の改善に加えて、オルニチンのような脂肪肝の進行を抑制する可能性のある食品を摂取することも効果的であると考えられる。脂肪肝の特異的治療薬が開発されるまでの間、オルニチンのような食品類を摂取することは、非常に有意義であると言えよう。

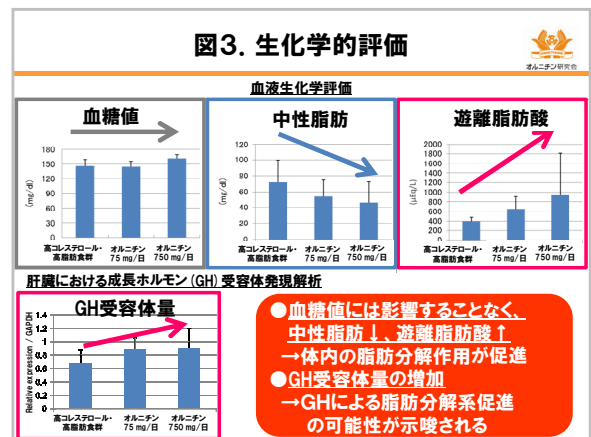
【図6】オルニチンによる脂肪性肝炎の予防効果の検討



【図7】肝臓中の中性脂肪および総コレステロール



【図8】生科学的評価





須田 都三男

日本肝臓学会専門医 / 医学博士 オルニチン研究会座長

1943年生。1969年東京慈恵会医科大学卒業。1975年医学博士。1975～77年米国国立保健研究所(NIH)に留学し、アミノ酸代謝について研究。城山病院院長、出版健康保険組合・健康管理センター院長、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科准教授などを歴任し、アルコール性肝障害、肝不全、肝疾患と代謝・栄養・アミノ酸等について研究。専門分野は一般内科診療で主に肝臓病、消化器病、代謝栄養疾患、骨粗鬆症。

オルニチン研究会の今後の活動予定

オルニチン研究の今後の方向性

本日の第3回マスコミセミナーでは、久留米大学大学院・津田彰先生より「オルニチンの疲労・ストレス軽減効果」が、東京シナジークリニック・森田祐二先生より「オルニチンの疲れ肌改善効果」が、大阪市立大学・河田則文先生より「オルニチンのNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)抑制効果」が報告された。

今後は、現代人の日常生活における様々な生活課題に対する効果、すなわち生活の質(Quality of Life)を高める切り札としてのオルニチンの効果・効能を明らかにしていきたいと考えている。オルニチンには抗老化作用を持つ成長ホルモンの分泌を促す作用もあるため、こちらの方向性での研究も進めていきたい。

このようにオルニチンは、私たちの身近な日常の健康問題を解決する可能性に満ちたアミノ酸といえるだろう。

【図1】オルニチン効果（体内の働き）

