◆解 説◆

ヒアルロン酸の機能と利用

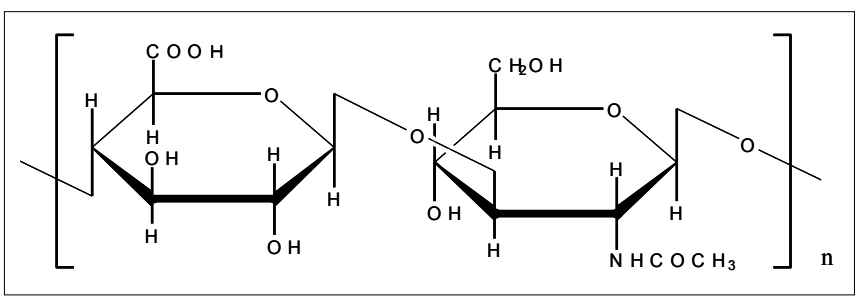
やまざき・たろう
明治大学大学院農学研究科農芸化学専攻修了。キユーピー株式会社入社，現在，ファインケミカル開発部研究員。

山 﨑 太 朗

◆1．はじめに◆

ヒアルロン酸とはN-アセチルグルコサミンとD-グルクロン酸が交互に結合した分子量数万から数百万の直鎖状の高分子多糖であり（**第1図**），1934年にMeyerらにより牛の硝子体から分離・同定された物質である[1)]。

全ての脊椎動物と一部の微生物体内に存在し，生体内では皮膚，関節液，血管，血清，脳，軟骨などあらゆる結合組織，器官に存在している[2)]。ヒアルロン酸の機能性の中で特記すべきはその高い水分保持能力と粘性である。ヒアルロン酸の理論的な水分保持能力は2～6L／gといわれ[3)]，この高い水分保持能力によって細胞保持機能を発揮するとともに，組織の柔軟性を保つ働きを果たしている。ヒアルロン酸はこの性質を利用し，医薬品や化粧品，食品の原料として幅広く用いられている。



第1図 ヒアルロン酸の構造

◆2．ヒアルロン酸の生理学的性質◆

ヒアルロン酸には生体内において様々な機能が報告されている。その一部を紹介する。

2－1．生体内の水分保持効果

ヒアルロン酸はタンパク質と結合して細胞間隙に存在するといわれている[4)]。このヒアルロン酸－タンパク質複合体は強い親水性を持ち，細胞外液の保持に作用している。細胞間隙のヒアルロン酸が減少すると細胞外液の保持力が弱まり，細胞への栄養成分の輸送，ならびに老廃物除去が滞り，さらに細胞の老化につながると考えられる。この細胞の老化が顕著に現れるのが皮膚である。皮膚のヒアルロン酸が失われると細胞外液をとどめる力が弱まり，皮膚の水分量の減少や細胞の新陳代謝の衰えの原因となる。皮膚の水分蒸発や老廃物蓄積が進むと細胞の柔軟性が失われ萎縮する。また，加齢とともに皮膚が薄くなり弾性を失うことで毛細血管が傷つきやすくなり鬱血が多くなる。これらは皺（しわ）やシミの原因と考えられている。

2－2．創傷治癒効果

創傷治癒の過程においてヒアル

ロン酸が関わっていることが知られている。ヒアルロン酸は組織修復期に関与しており肉芽組織の形成に欠かせないものである。皮膚の創傷ができた時にヒアルロン酸を塗布するとケロイド状にならないことが知られており[5]，このことからもヒアルロン酸が創傷治癒の一端を担っていることがうかがえる。

２−３．潤滑作用

関節を動かすための潤滑剤として関節液が存在する。関節液にはヒアルロン酸が含まれており，関節軟骨が滑りあう際にその摩擦を低減している。関節液に含まれるヒアルロン酸は分子量800万程度と非常に高分子である。

◆３．利用方法◆

３−１．医薬品としてのヒアルロン酸

ヒアルロン酸の医療分野での利用方法を紹介する。

３−１−１．整形外科領域

加齢により，関節軟骨の保湿成分（ヒアルロン酸，コンドロイチン硫酸，コラーゲン等）は失われていき，組織がすり減り炎症を起こすことがある。これを変形性関節症といい，進行すると膝が変形したり，歩行困難などの症状を引き起こす。この治療にヒアルロン酸が用いられており，ヒアルロン酸水溶液を関節に注射する形態で使用される。変形性関節症に対するヒアルロン酸の効果としては関節液正常化や軟骨表層被覆保護，軟骨変性抑制，関節可動域の改善および疼痛抑制などが知られている[6]。

３−１−２．眼科領域

点眼剤としてのヒアルロン酸使用例も多い。保水作用，創傷治癒促進作用が認められており，ドライアイの治療，眼科手術後はコンタクトレンズの装着による外傷治癒に使用される。創傷治癒効果については，ヒアルロン酸がフィブロネクチンと結合し，その作用を介して上皮細胞の接着，伸展を促進すると考えられる。また，高度に精製されたヒアルロン酸の水溶液は高い粘弾性を持つことに加え，透明度も非常に高い。この性質を利用して，眼内レンズ移植，角膜手術等の際に補助剤として前房に注入され手術を容易にするのに利用される。

近年ではコンタクトレンズの使用やパソコン等のモニター画面を見る機会の増加により，涙の分泌量が減ったり，涙の組成が変化したりすることによって目の表面を潤す力が低下している人が増えてきている。ヒアルロン酸点眼薬はまだ一般用医薬品として認可されていないが，涙液を安定化させ目の渇きを防ぐ効果があるヒアルロン酸点眼製剤が消費者のセルフメディケーションとして利用されればその価値は高いと考えられる[7]。

３−２．化粧品としてのヒアルロン酸

ヒアルロン酸は先に述べた水分保持作用を有しているため，化粧品分野では保湿効果の目的で化粧水，乳液，ファンデーション，リップクリーム，フェイスマスク，ヘアケア用品などに幅広く利用されている。皮膚のヒアルロン酸は加齢とともに減少することが知られており，中高年者の皮膚が弾力性を失い，ドライスキン状態になるのは皮膚のヒアルロン酸含量が低下することが原因の１つと考えられている[8]。ヒアルロン酸を配合した化粧品は，皮膚表面に水分を含んだ膜を形成し，皮膚の水分蒸散を防ぐ効果があるため，肌の保湿状態を保つのに有用である。

３−３．食品としてのヒアルロン酸

ヒアルロン酸の食品への利用は，現状ではサプリメントなどの健康食品分野が最も多い。訴求点は主に女性をターゲットとした美肌である。ヒアルロン酸の呈味性は無味無臭で，水溶液では無色透明である。このことから，食品に配合しても食品の風味を損なうことがなく，近年では飴，ガム，ジュレ，清涼飲料水，酒類など幅広い食品に配合されている。

ヒアルロン酸を摂取することの安全性については，1996年に厚生省科学研究報告書において食品添加物ヒアルロン酸の調査が行われており[9]，その内容から安全性は確認されている。さらに，弊

第１表　左眼下の水分含量の変化

（％　平均値±標準偏差）

	観察期間	摂取直前	摂取３週間	摂取６週間
ヒアルロン酸群	45.7±7.9	45.6± 7.5	51.9±11.2*	51.9± 9.5*
プラセボ群	45.7±8.9	45.8±12.0	45.5±13.1	47.9±15.5

*；P<0.1　摂取直前

社でも安全性試験を実施し，その安全性を確認している。

ヒアルロン酸を経口摂取した場合の効果について，キユーピー㈱では，科学的なデータとして取得してきた。以降では，このヒアルロン酸の経口摂取による効果について述べたい。

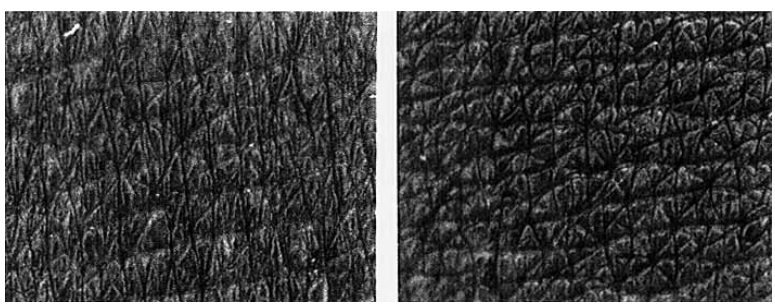
◆４．摂取による肌改善効果◆

体内に含まれるヒアルロン酸の約３分の１が毎日ターンオーバーしていること[10]や，その合成量が加齢とともに減少していくことなどから，加齢に伴う皮膚症状の改善のために積極的にヒアルロン酸を摂取することは望ましいと考えられる。ヒアルロン酸の経口摂取時の肌に対する作用については，ヒアルロン酸単独で試験を行った結果はこれまで報告がなかった。そこで，我々は，この点について明らかにするためにヒトによるヒアルロン酸摂取試験を実施したので，その効果をここで紹介する。

１日240mgのヒアルロン酸とプラセボを日頃，慢性的に乾燥肌や肌荒れに悩む男女22名（男性３名，女性19名，平均年齢26.7歳±6.6歳）に６週間摂取させ，その間，皮膚水分量の測定，皮膚表面の顕微鏡的解析，皮膚科的問診を二重盲検試験法により実施した[11]。その結果，左眼下の水分量において，プラセボ群では摂取開始後に大きな変化を認めなかったのに対し，ヒアルロン酸群では摂取前と比較し，摂取３週間目以降有意な水分量の増加を認めた（**第１表**）。

皮膚表面の顕微鏡的解析では，皺の深さの平均から算出した皮膚の滑らかさの指標が，プラセボ群では有意な改善が認められない一方，ヒアルロン酸群では摂取３週間目に左上腕部で，６週間目には頸（けい）背部で摂取前に比較して有意な改善を認めた。また，ヒアルロン酸群の皮膚科的問診においては，顔の皮膚症状で「乾燥」および「潮紅」の項目に有意な改善を認め，全身の所見では摂取３週目以降に「掻痒（そうよう）」，「乾燥」の項目で，６週間目では「潮紅」と「びらん」，「鱗屑（りんせつ）」の項目で有意な改善が認められた。一方プラセボ群では，摂取６週間目に「乾燥」が改善した以外には有意な変化は認められなかった。

また，１日120mgのヒアルロン酸を摂取するヒト試験（男性13名，女性22名，平均年齢31.5±13.3歳）も実施しており[12]，その結果，２週間目には左眼下においてプラセボ群と比較して有意な差を認め，皮膚表面の顕微鏡的解析では，ヒアルロン酸群で摂取前と比較し，摂取２週間目に左眼下で皮膚の滑らかさを示す指標に，頸背部で皺の数と幅を示す指標に有意な改善が認められた（**第２図**）。



（摂取直前）　（摂取開始４週間後）

第２図　ヒアルロン酸120mg摂取群の頸背部における変化（Sa-5 23歳女性）

以上の結果より，ヒトにおいて120mg以上のヒアルロン酸を経口摂取することにより，皮膚の症状の改善（乾燥肌・かさつきの改善，弾力性・柔軟性の向上，しわの改善）が図られることが示唆された。

◆５．経口摂取時のヒアルロン酸の吸収について◆

腸管吸収後の体内動態を調べるた

第２表　経口摂取後の血漿ヒアルロン酸濃度

時間（h）	放射能濃度（μg eq. ヒアルロン酸）
0.08	N. D
0.25	N. D
0.50	N. D
1	N. D
2	N. D
4	1.1±0.8
8	7.6±0.6
24	3.5±0.3
48	2.0±0.1
72	1.3±0.1
96	0.9±0.0
120	0.7±0.1
144	0.5±0.0
168	0.4±0.1

第３表　経口摂取したヒアルロン酸の排泄率および体内残存率

時間（h）	放射能の排泄率（投与量に対する％）			
	尿	糞	呼気	合計
0－4	0.0±0.0	－	1.5±1.2	－
8	1.0±0.3	－	45.9±1.9	－
24	2.5±0.3	7.8±1.6	70.7±1.2	81.1±1.5
48	2.7±0.2	11.0±1.0	73.4±1.3	87.0±0.9
72	2.8±0.2	11.4±1.0	74.7±1.5	88.8±0.9
96	2.9±0.2	11.6±1.0	75.4±1.5	89.9±1.0
120	2.9±0.2	11.7±1.0	75.8±1.5	90.4±1.0
144	2.9±0.3	11.8±1.0	76.2±1.5	90.9±1.0
168	3.0±0.2	11.9±1.0	76.5±1.6	91.3±1.0
屍体（168h）				8.8±0.6

め，鶏の鶏冠を用いた組織培養法により，平均分子量92万の^{14}C－ヒアルロン酸を合成した。この^{14}C－ヒアルロン酸を雄性ラットに単回経口投与し，血漿中放射能濃度，排泄動態，全身オートラジオグラフィーの測定を行った[13]。経口投与後の血漿中放射能濃度を**第２表**に示した。

投与後４時間目から放射能が検出され，８時間後に最高濃度を示し，以降緩やかに消失した。放射能の経時的な尿，糞，呼気中排泄率および168時間目での体内残存率を**第３表**に示した。

最終的に尿中から3.0%，糞中から11.9%，呼気中からは76.5%の放射能が検出され，屍体からは8.8%の放射能が検出された。これらのことから，経口摂取したヒアルロン酸は摂取後４時間目までに代謝がはじまり，糞中排泄率が11.9%であったことから，約90%が腸管から吸収されていると考えられる。なお，ヒアルロン酸を静脈内や腹腔内に投与した試験から，ヒアルロン酸の主な代謝臓器は肝臓であることが報告されている[14, 15]。

経口摂取後８，24，96時間目の全身オートラジオグラムを画像解析し，肝臓，血液，皮膚の単位面積当たりの発光強度の比較を行った（**第３図**）。

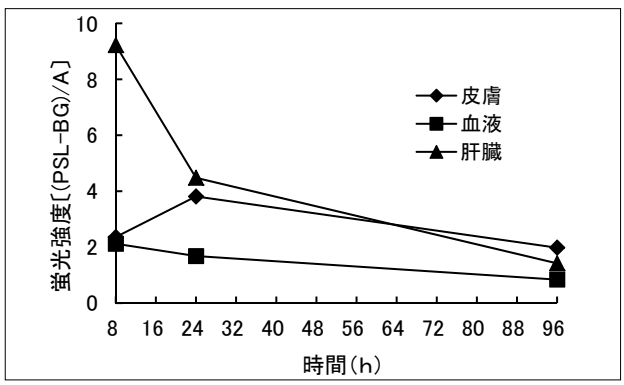
その結果，肝臓や血液の発光強度は８時間目から96時間目まで漸次減少していくが，皮膚では８時間目から24時間目に上昇しており，96時間目には肝臓や血液より高い値となっていた。これらのことから，吸収されたヒアルロン酸は肝臓で代謝され，呼気や尿中に排泄される一方，ヒアルロン酸の分解物またはその代謝物が皮膚に移行し，利用されていることが示唆された。

◆６．ヒアルロン酸の製造方法◆

ヒアルロン酸の工業的製造方法を紹介する。工業的製造方法は生体組織から抽出する方法と，ヒアルロン酸産生菌を用いた微生物発酵法との２つに大別される。

６－１．生体組織からの抽出法

生体組織から抽出する方法では，ヒアルロン酸含量が約１％含まれている鶏冠が主な原料として利用されている。鶏冠中に含まれるヒアルロン酸は平均分子量約1,000万程度であるといわれてい



第３図　発光強度の比較

第４表　鶏冠抽出法

鶏冠
↓
前処理（加熱処理，脱脂処理，ホモジナイズなど）
↓
夾雑物分解（酵素処理，アルカリ処理，酸処理など）
↓
夾雑物除去（活性炭処理，樹脂処理，有機溶媒による沈殿形成など）
↓
精製（有機溶媒による沈殿形成，限外ろ過など）
↓
乾燥

第５表　微生物発酵法

培養（Streptococcus 属の培養）
↓
菌体，培養成分除去（活性炭処理，遠心分離，ろ過など）
↓
精製（有機溶媒による沈殿形成，限外ろ過など）
↓
乾燥

る。抽出，精製工程において徐々に低分子化するが，最大で平均分子量約500万程度の精製ヒアルロン酸を得ることができる。

６－２　微生物発酵法

微生物発酵法でよく用いられるヒアルロン酸産生菌は Streptococcus zooepidemicus と Streptococcus epui である。これらの菌株から得られたヒアルロン酸は生体組織のヒアルロン酸と構造や基本的性質がほぼ同じである。微生物発酵法ではヒアルロン酸の大量生産が可能であり，近年のヒアルロン酸の需要が拡大しており，微生物発酵由来のヒアルロン酸の生産が年々増加している。弊社では鶏冠抽出法（**第４表**）と微生物発酵法（**第５表**）の２種類の製品を取り扱い，その精製度は95％以上と高度に精製されている。

◆７．ヒアルロン酸の今後の展開◆

先に述べたように，ヒアルロン酸は様々な機能性があり，医薬，化粧，食品の分野で幅広く活用され，使用量も伸びている素材である。

近年ではこれまでのヒアルロン酸にさらに機能を付加した，修飾ヒアルロン酸，低分子ヒアルロン酸などの高機能ヒアルロン酸が上市されており，今後もヒアルロン酸の市場は成長していくことが予想される。高齢化が進む日本において，痛みを和らげ，美容に貢献し，QOL を向上させるヒアルロン酸の活用がさらに求められていくことを期待する。

参　考　文　献

1）K. Meyer, J. W. Palmer, *J. Biol. Chem*, **107**, 629－634（1943）.
2）阿武喜美子，長谷川栄一“ムコ多糖実験法[1]”南江堂 , p. 6－7.（1972）
3）T. C. Laurent, J. R. Fraser, *FASEB J*, **6**, 2397－2402（1992）
4）内海耕造“細胞表面の糖鎖と機能”学会出版センター，p99－100
5）L. Sundblad,“The Amino Suger HA”, Academic Press, New York, p. 229.
6）宗田大“膝痛　知る診る治す”加藤文社明，p.132－135（2007）
7）厚生労働省“医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書”4, p. 89－95（2011）
8）境鶴雄　和地陽二“機能性化粧品”株式会社シーエムシー , p. 226－229（1990）
9）林裕造 , 平成８年度厚生科学研究報告書，p. 82－83（1996）
10）R. Stern, Eur. J. *Cell Res*., **83**（2004）
11）梶本修身“新薬と臨床”**50**, p. 109－201（2001）
12）佐藤稔秀，Aesthetic Dermatology, **12**, 109－120（2001）
13）佐藤稔秀 , メディカル・コア，**2**, 323－328（2005）
14）坂本崇“応用薬理”**28**, 421－431（1984）
15）水野祥二“応用薬理”**33**, 849－857（1987）