



# コラーゲン架橋分子ピリジノリンの 新たな生理作用

明治大学 農学部 生命科学科  
専任教授 渡辺 寛人

平成30年11月20日



# コラーゲン

- ・われわれの体を構成する主要なタンパク質  
タンパク質の30%がコラーゲン
- ・さまざまな組織に存在  
組織の枠組み(細胞の土台)となっている  
骨をビルにたとえると、コラーゲンは鉄筋の役割
- ・加齢やある種の疾病によりコラーゲン量が減少
- ・コラーゲンの減少は  
たとえば皮膚組織では、シワやたるみにつながる  
骨粗鬆症など骨量の減少とも結びついている



# 本発明の特長

## 従来技術

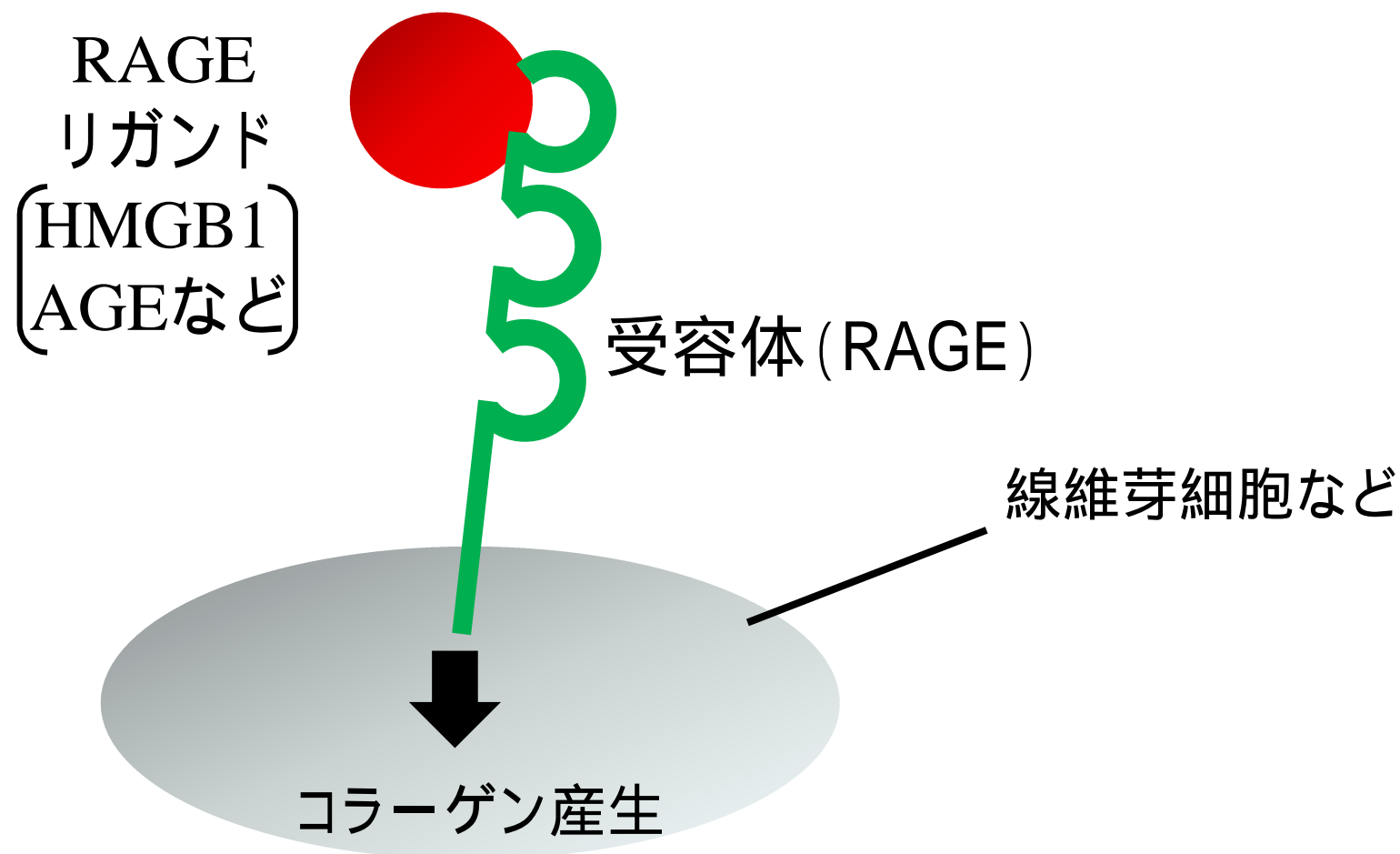
- ・コラーゲン産生促進剤としては「植物抽出物」など開発例が存在する
- ・しかしながら、その作用機序が明確であるものは少ない



安価で安全、かつ作用機序のはっきりした  
コラーゲン産生促進剤の開発

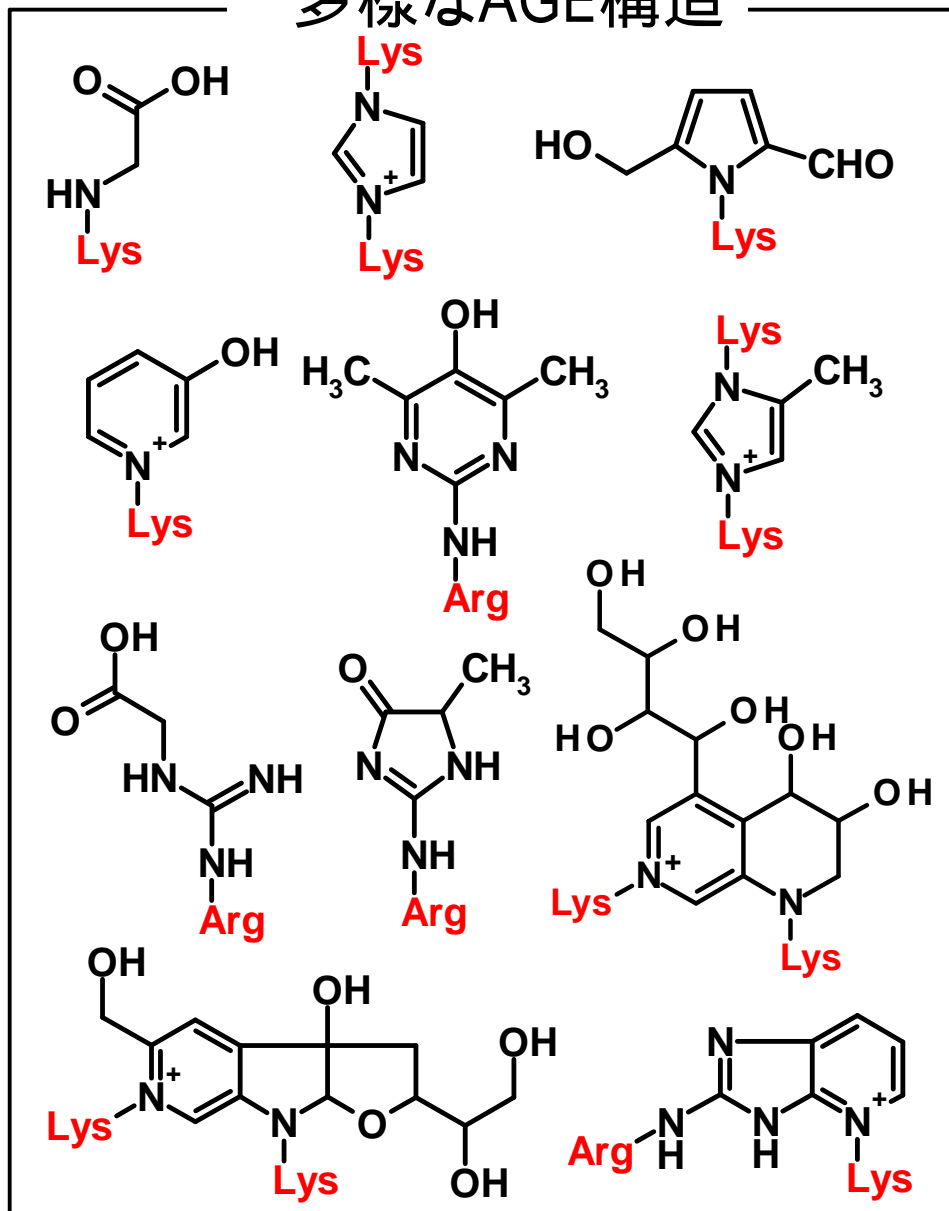
# 背景

受容体の一種「RAGE」を介してコラーゲン産生が促進される

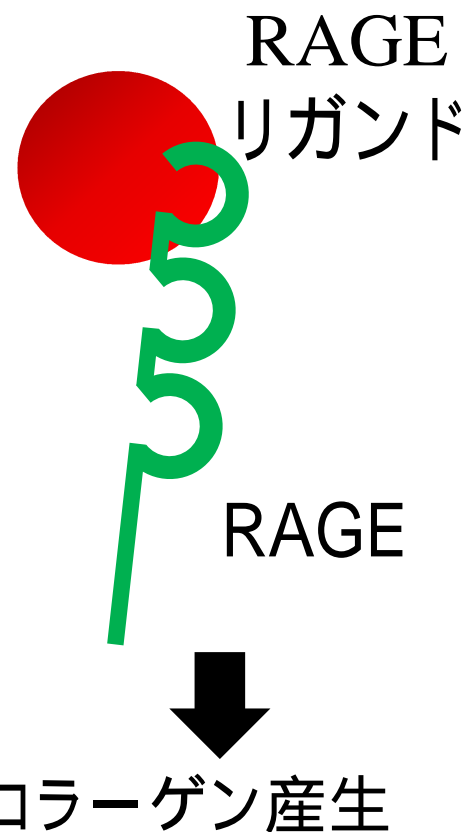


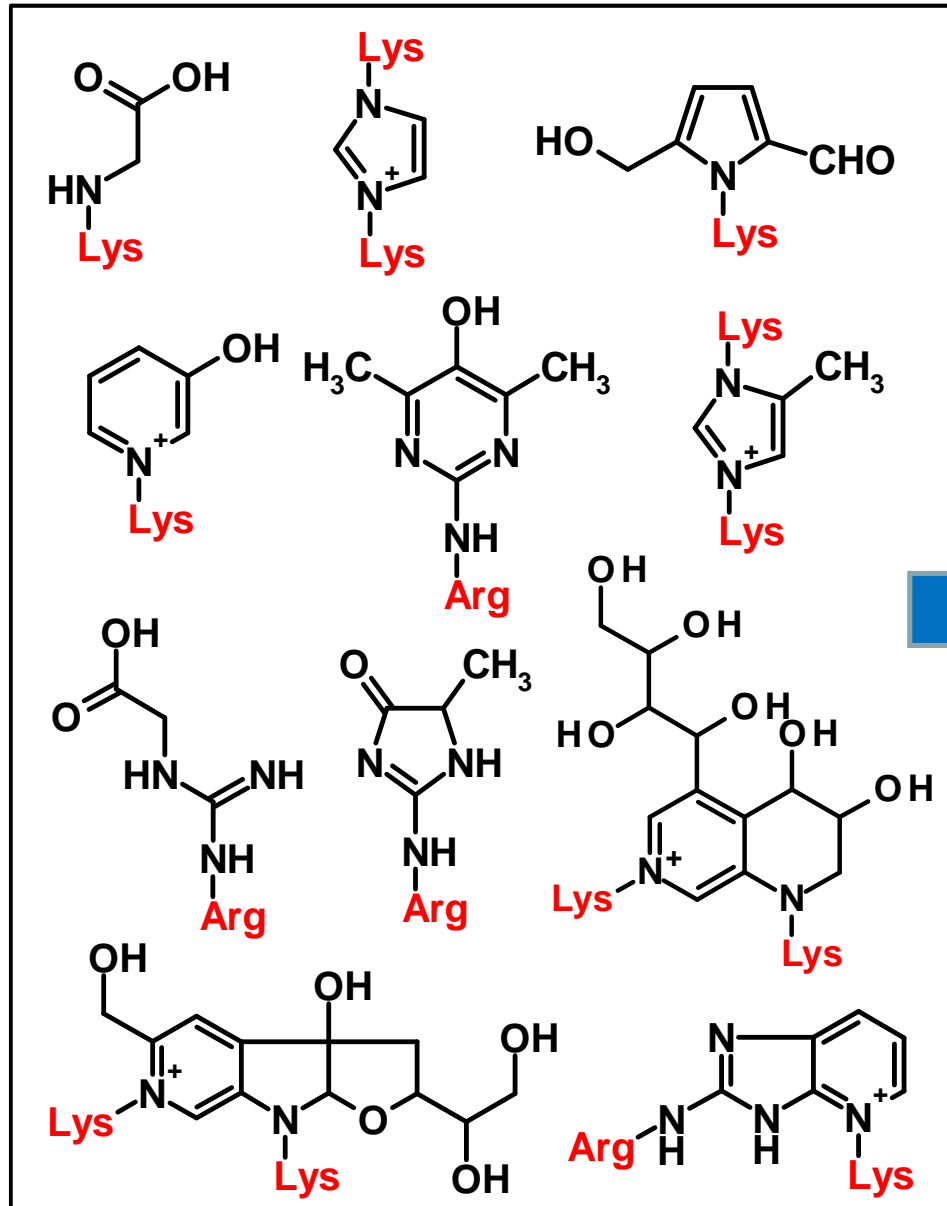
# 背景

## 多様なAGE構造

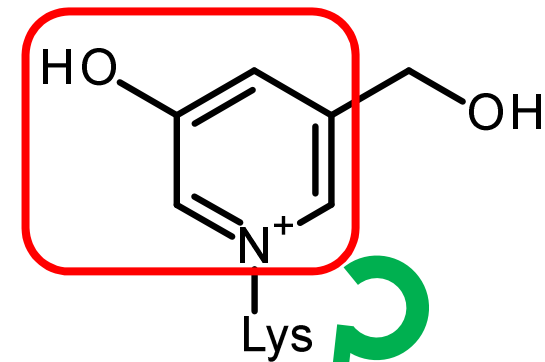


AGEは  
受容体RAGEを活性化  
させるリガンドである





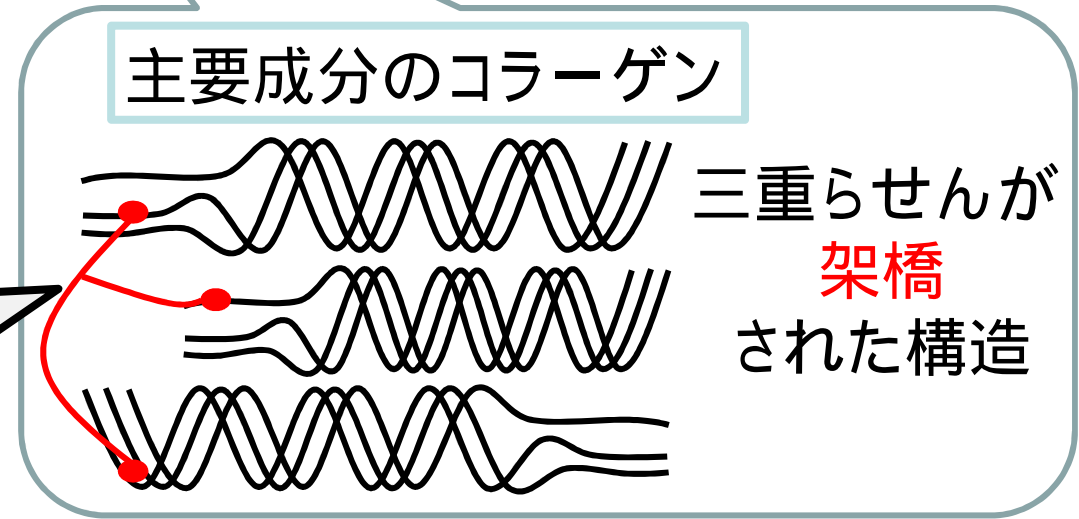
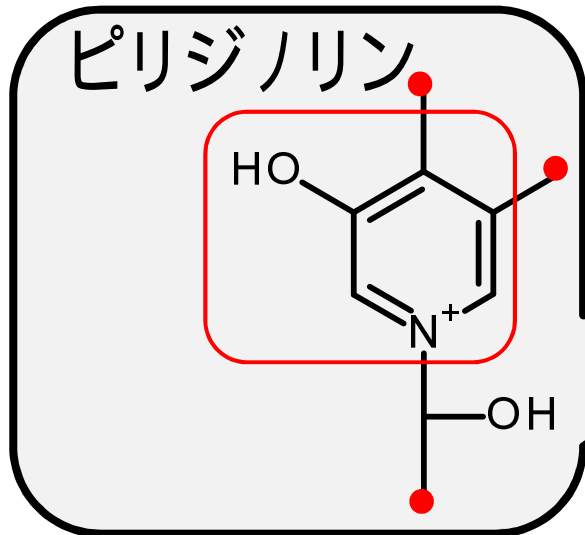
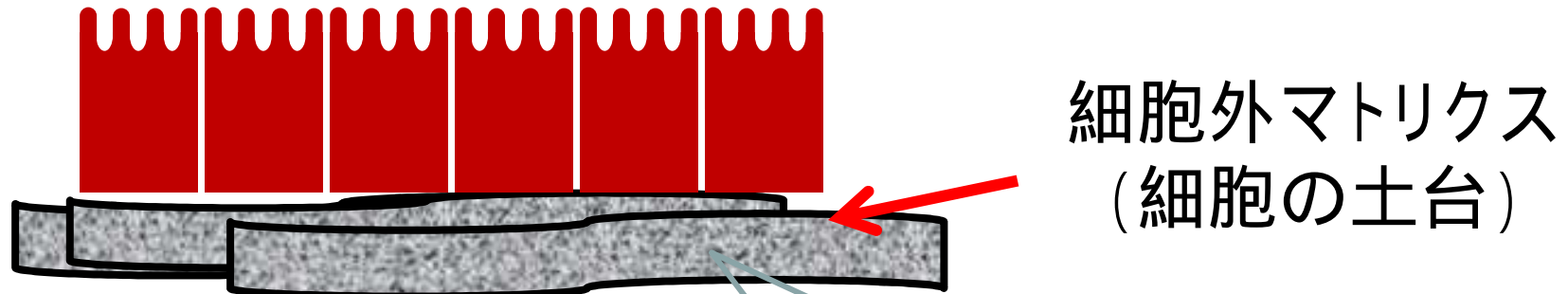
RAGEと実際に結合する構造を同定した



RAGE

とくに  
3-ヒドロキシピリジニウム構造  
がRAGEとの結合に重要である

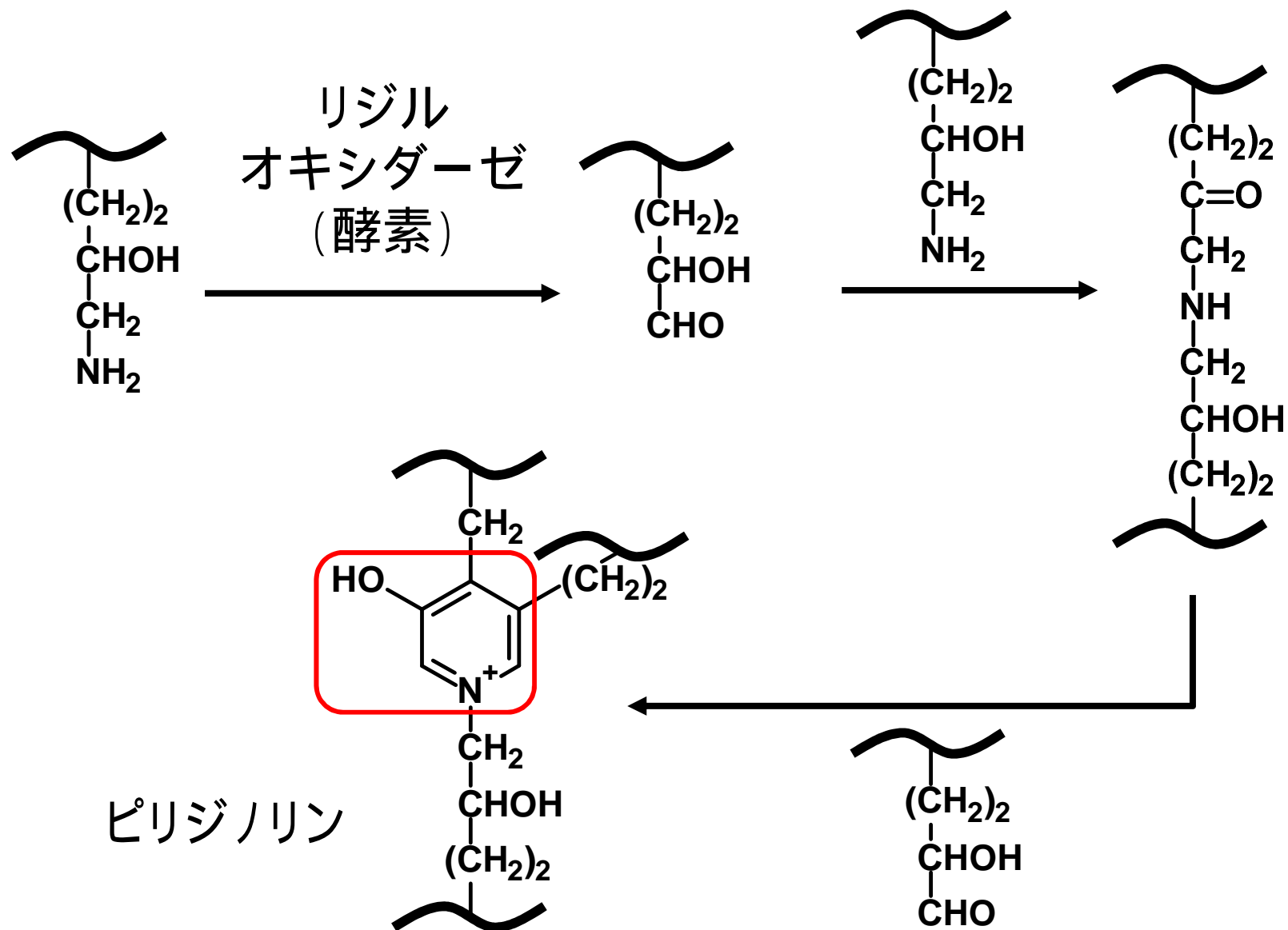
# コラーゲンに特有の構造「ピリジノリン」



ピリジノリンは3-ヒドロキシピリジニウム構造をもつ  
コラーゲン線維架橋分子である



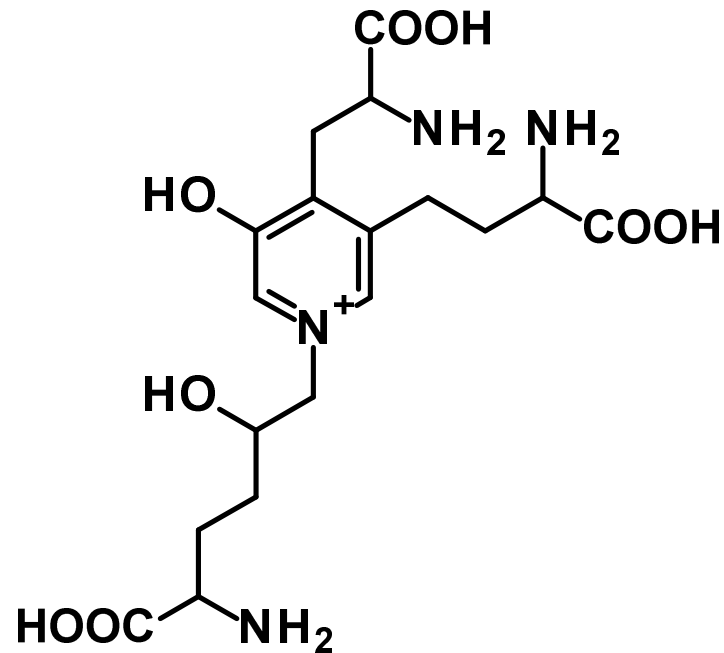
# ピリジノリンの生合成経路







# ピリジノリン



東京農工大・藤本大三郎教授  
により発見(1978)

組織の物性(弾性)などに関与

コラーゲンの分解により放出



骨(コラーゲンが主要成分)の  
分解の指標となる  
(骨粗鬆症などの診断マーカー)

食品コラーゲンにも含まれる

しかしながら、その生理作用は全く不明であった



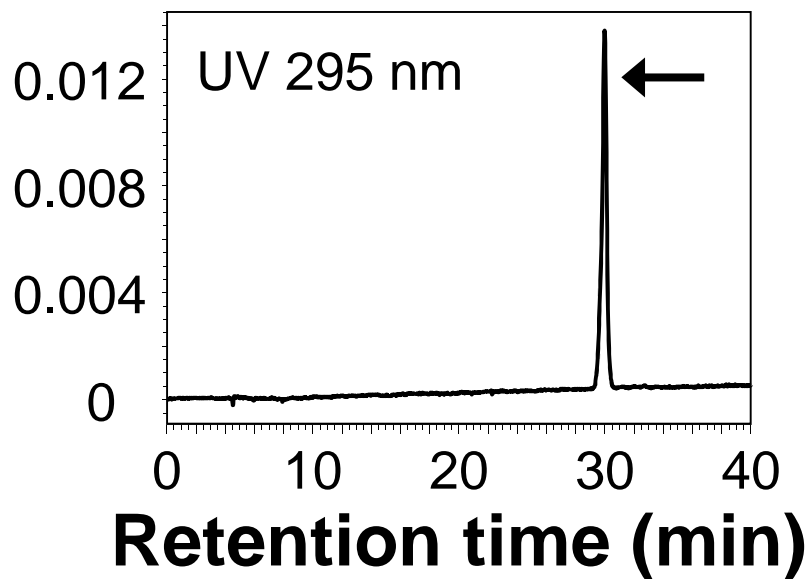
# ピリジノリンの調製

ウシアキレス腱(その他の材料でも可)

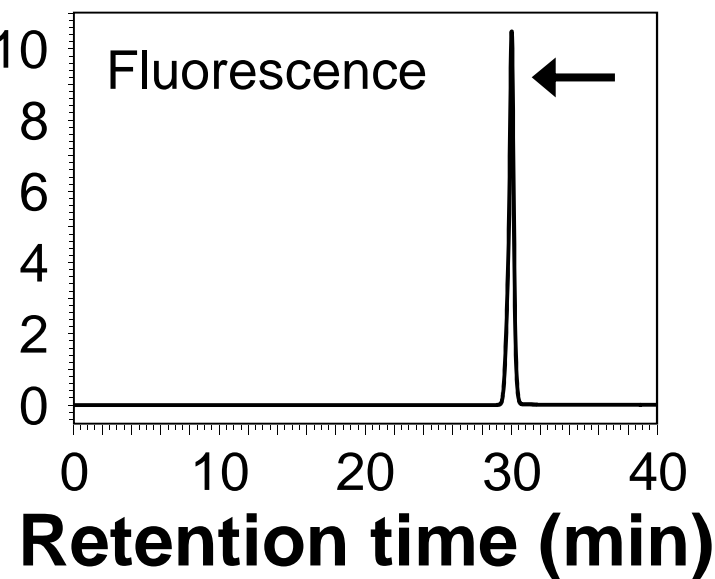
- 6 M HCl による加水分解
- 陽イオン交換クロマトグラフィー
- 固相抽出 (Sep-pak C18)
- HPLC (Inertsil ODS-4 column)

精製ピリジノリン

Absorbance at 295 nm



Relative fluorescence  
Ex. 295 nm/Em. 395 nm





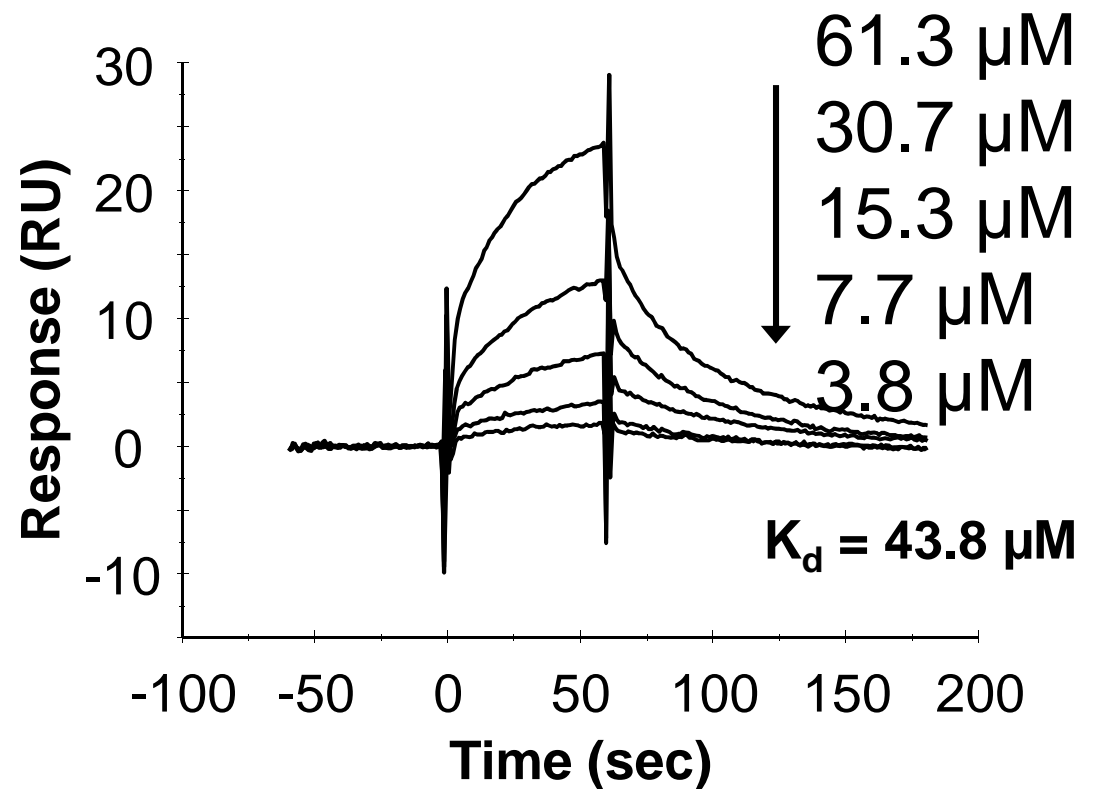
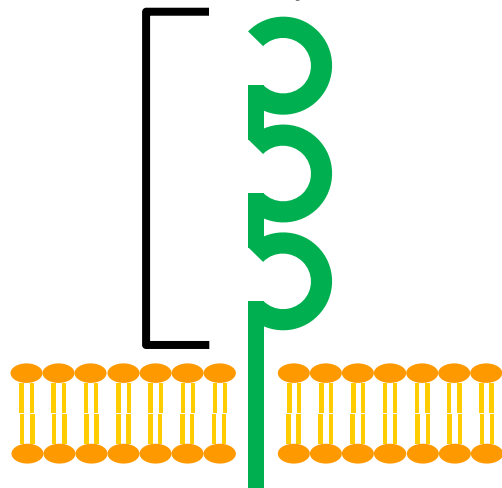
# RAGEへの結合性

表面プラズモン共鳴法  
(Biacore X-100 system)

固定化 : GST-sRAGE

移動相 : ピリジリン

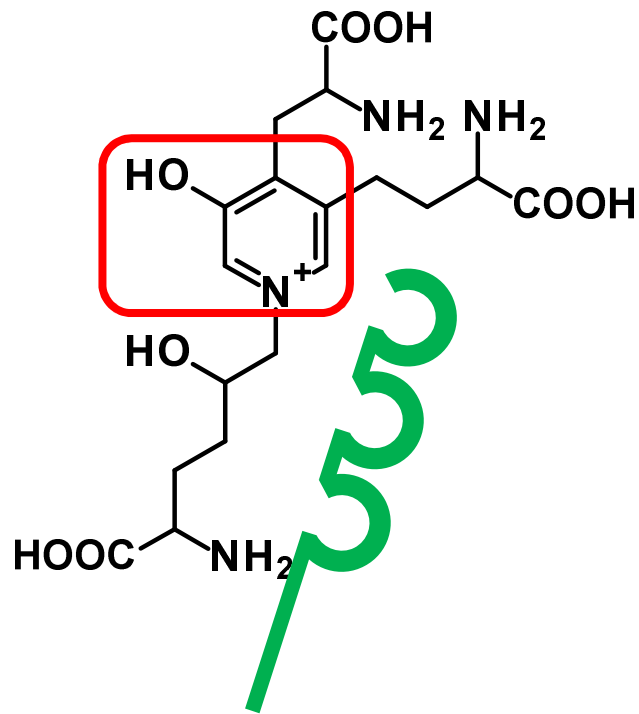
RAGE 細胞外ドメイン  
(sRAGE)



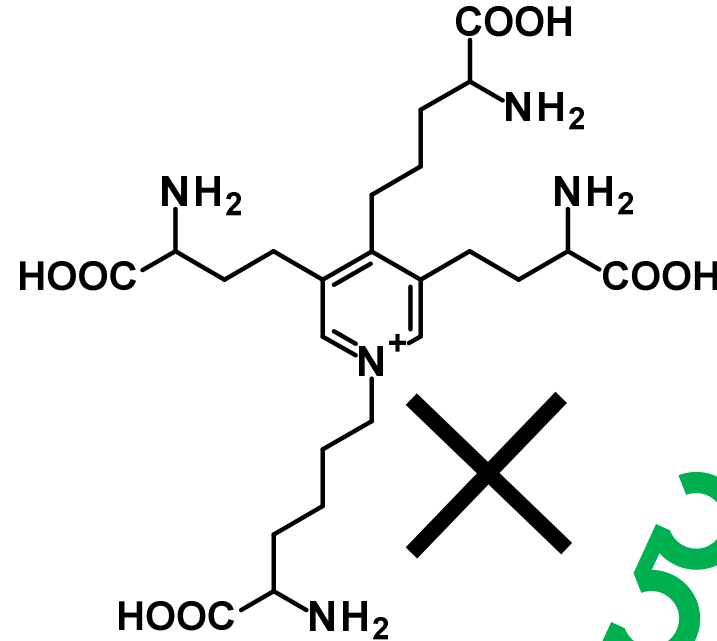
ピリジリンはRAGEに特異的に結合する

# 結合特異性の確認

ピリジノリン(コラーゲン由来)



デスモシン(エラスチン由来)

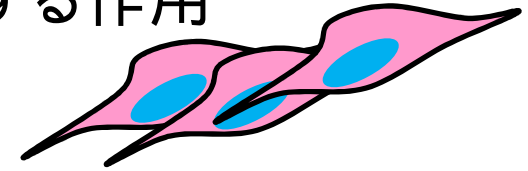


結合しない

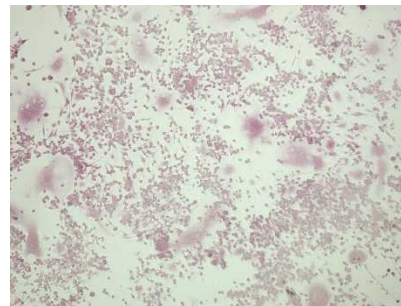
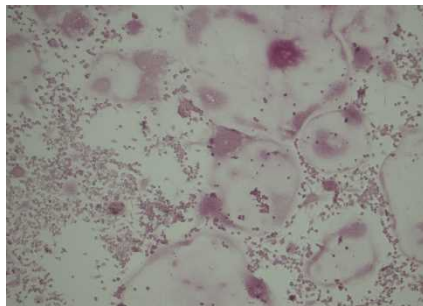
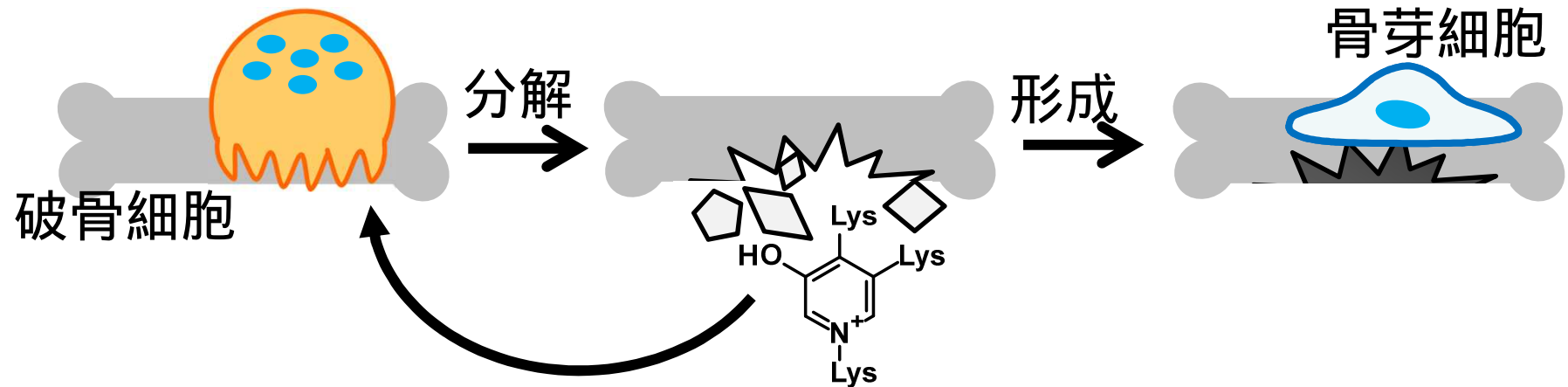
3-ヒドロキシピリジニウム構造(赤枠)が必要である

# ピリジノリンの生理作用

線維芽細胞におけるコラーゲン発現に対する作用



破骨細胞の分化への作用





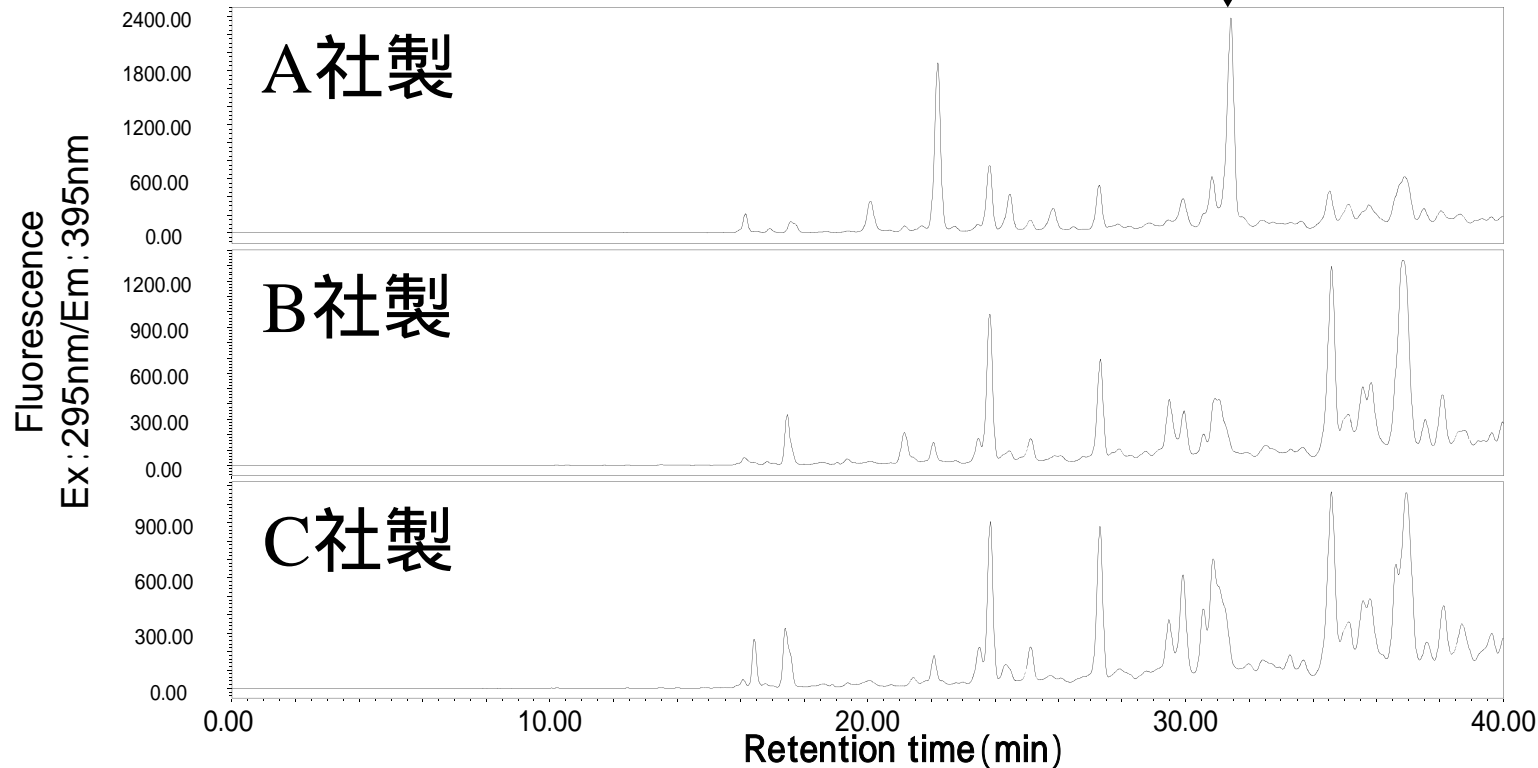
# 将来的に期待される用途・優位性

化粧品素材(コラーゲン産生促進)

食品素材(骨形成促進など)

作用機序が明確 既存成分は不明であるものがほとんど  
既発の食品・商品にも含まれる成分である(安全?)、安価

市販コラーゲンペプチド粉末中のピリジノリン





# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : コラーゲン産生促進剤
- 出願番号 : 特願2018-135929
- 出願人 : 明治大学
- 発明者 : 渡辺寛人、早瀬文孝



# お問い合わせ先

明治大学

研究推進部 生田研究知財事務室

津熊・西

T E L 044 - 934 - 7639

F A X 044 - 934 - 7917

e - mail [tlo-ikuta@mics.meiji.ac.jp](mailto:tlo-ikuta@mics.meiji.ac.jp)