

アルギニンの機能特性と エネルギー系食品への利用効果

味の素ヘルシーサプライ株式会社

アミノ酸営業本部 原田 潤

アルギニンの機能特性と エネルギー系食品への利用効果

原 田 潤*
はら だ じゅん

はじめに

アルギニンはタンパク質を構成する20種類のアミノ酸のうちの一つであるが、多機能活力アミノ酸として、様々な機能を有するアミノ酸である。その多機能性を応用して、エネルギー系食品をはじめ、スポーツ栄養食品、美容食品、医療・介護食品など様々な食品カテゴリーに使用されている。

本稿ではアルギニンの概要、および元気や活力といったコンセプトを持つエネルギー系食品への利用という観点から、多様な機能特性の中から血流改善効果、疲労回復効果、カフェインの覚醒効果増強効果、免疫賦活効果について述べる。

1 アルギニンの概要

アルギニンはタンパク質を構成する20種類のアミノ酸のうち、体内において糖質や脂質あるいは他のアミノ酸より合成される非必須アミノ酸の1種である。栄養学的には非必須アミノ酸として分類されるが、乳幼児もしくは成人においても手術後や外傷時などのストレス条件下では、体内での合成量が必要量に達しないため外部から摂取する必要がある。このようなことから、アルギニンは準

必須アミノ酸とも呼ばれる¹⁾。

アルギニンは、苦味を呈するアミノ酸で海産物に豊富に含まれることから、海産物の主要な呈味成分となっている¹⁾。食品に使用する際は苦味が課題となることもあるが、甘味・酸味のバランスを整えることにより、マスキングが可能である。また、糖および水共存下で加熱すると一部が糖と反応し、特有な香り（リアクションフレーバー）が生じる。100~150℃ではパンやバター、ポップコーンのようなフレーバー、180℃では焦げた砂糖のようなフレーバーが発生する。これらのリアクションフレーバーは、食品の香味付与用途として工業的に利用されている¹⁾。

構造的な特徴としては、他のアミノ酸は分子内に通常1~2個の窒素基（以下、N基）を持つのに対し、アルギニンは他のアミノ酸にはないグアニジル基を持ち合計4つのN基を持つ（図1）。これが、アルギニンの多機能性を示す要因であると考えられる。アルギニンの血流改善や疲労回復などの機能特性は、大きく分けて以下の4つの生理機能からもたらされると考えられる¹⁾。

- ①一酸化窒素（以下、NO）の前駆体として、体内のNO産生量を増加させる。
- ②体内で代謝されることで、ポリアミン類やクレアチンを産生させる。

*：味の素ヘルシーサプライ(株) アミノ酸営業本部 営業部

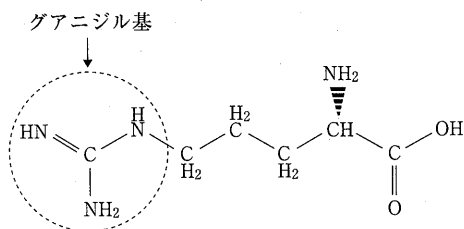


図1 L-アルギニンの化学構造

③尿素サイクルの構成要素としてサイクルの反応を活性化させる。

④アルギニン自体が内分泌系に作用する。

次項より、これらの生理機能を踏まえ、エナジー系食品への利用という観点からアルギニンの機能特性を紹介する。

2 アルギニンの機能特性

2-1 NO産生と血流改善効果

血流改善効果は、アルギニンから産生するNOによる血管拡張作用により発揮される。NOによる血管拡張作用は、1998年にLouis J. Ignarroらがノーベル医学生理学賞を受賞した研究テーマとして知られ、様々な臨床試験も実施されている¹⁾。アルギニンから産生されるNOによる血管拡張作用のメカニズムとしては、次のようになる。

アルギニンは、血管内皮細胞において一酸化窒素合成酵素 (NOS) によりシトルリンに変換されるが、その過程でNOが産生される。産生されたNOは、血管平滑筋細胞へ移行し、細胞内に存在する可溶性グアニル酸シクラーゼ (以下、sGC) を活性化させる。活性化したsGCは、グアノシン-5'-三リン酸 (GTP) を環状GMP (以下、cGMP) に変換する。cGMPは血管平滑筋細胞内のカルシウムイオン濃度を減少させることで、平滑筋の弛緩を引き起こす。血管平滑筋の弛緩により血管が拡張し、その結果血流が増加する¹⁾ (図2)。

以上のように、一連の血管拡張メカニズムの最初のスイッチとなる物質がNOである。以前より、平滑筋を弛緩させる平滑筋弛緩因子(以下、EDRF: endothelium-derived relaxing factor) の存在は指

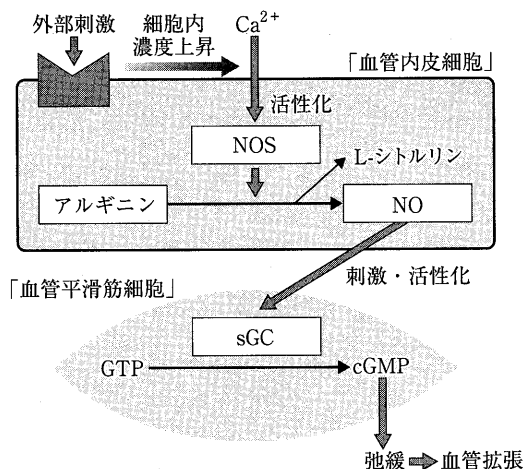
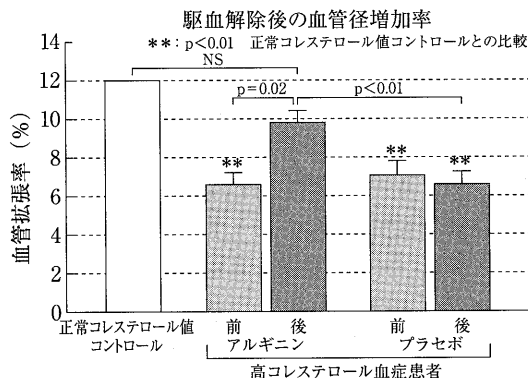


図2 アルギニンの血管拡張メカニズム



Andrew J. Maxwell, Barbara Anderson, Michael P. Zapien and John P. Cooke, Cardiovascular Drugs and Therapy (2000)

試験方法: 高コレステロール血症患者に固形栄養食品としてアルギニンを3g×2回×7日摂取させ、一定時間駆血(駆血帯などを用いて静脈を圧迫すること)した後、解除する。そして解除前後の血管拡張率を測定した。また参考値として健常者(コントロール群)の血管拡張率も測定した。

図3 高コレステロール血症患者におけるアルギニン摂取による血管拡張率の変化

摘されていたが、物質としては特定されていなかった。上述のLouis J. Ignarroらの研究でEDRFがNOであると同定された。その後、NOの生化学的役割に注目が集まり、血管系その他、脳神経系、免疫系など様々な分野において研究が進められた²⁾。アルギニンはこのNOの主原料であることから、血流改善効果を有する。

高コレステロール血症患者を対象に実施した臨床試験では、アルギニン摂取により駆血(腕など

を縛ることで血流を一時的に止めること) 解除後の血管拡張率が、健常者の血管拡張率と有意差のない範囲まで改善された³⁾と報告されている(図3)。ラットを使用した動物実験では、ヒラメ筋や腹部皮膚など末端の血流改善が確認されている⁴⁾。

このように、アルギニンは血流改善効果が期待されることから、長期の寝たきりなどによる皮膚の血流低下が原因で発生する褥瘡(床ずれ)の予防を目的とした医療食などへも利用されている。また、摂取量や個人差にもよるが、アルギニン摂取により身体の温熱感を得られる可能性もあるため、元気や活力といった体感が期待されるエネルギー系食品に活用できる機能特性と考えられる。

2-2 疲労回復効果

疲労は一般に、筋肉などの疲労である末梢性疲労と脳の疲労である中枢性疲労の2種類に分類される。筋肉や脳に高い負荷がかかったり、長時間負荷がかかったりすることにより、疲労物質が発生する。疲労物質は、骨格筋細胞や神経細胞などの細胞機能の低下や、それらの細胞のエネルギー産生の低下を引き起こすことで、疲労を感じる原因の1つとなる。アンモニアはその疲労物質の1つである。肝臓には、アンモニアを無毒な尿素へ変換する尿素サイクルという仕組みが備えられており、アンモニアが生体内に過剰に蓄積することを防いでいる。

アルギニンはこの尿素サイクルを構成する物質の1つである。外部からアルギニンを摂取することで尿素サイクルの回転が促進され、より多くのアンモニアを尿素に変換することができる(図4)。

臨床試験では、運動前にアルギニン塩酸塩3gを静脈投与したところ、運動後の血中アンモニア濃度の上昇を抑制した⁵⁾という報告がある(図5)。このようにアルギニン摂取により、血中アンモニア濃度上昇を抑制し疲労回復につながると考えられる。

エネルギー系食品は、疲労時に元気や活力を付けたい時に喫食することが多いと思われるため、疲労回復効果もまたエネルギー系食品へ活用できると

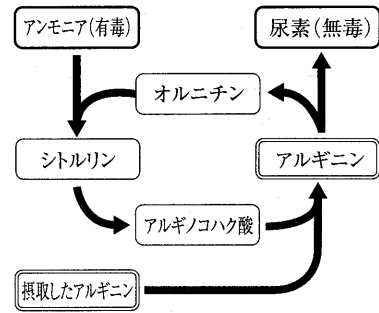
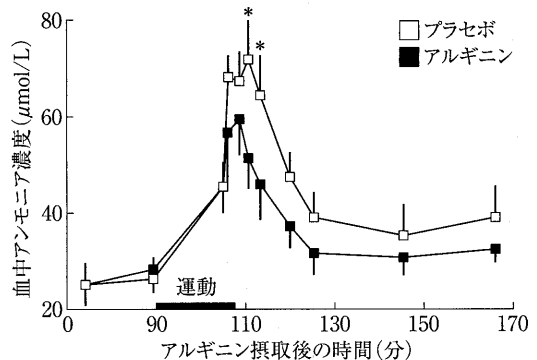


図4 尿素サイクル



A Shaefer et al. International Journal of Sports Medicine (2002)

試験方法：健常者にアルギニン塩酸塩3g(0.9%生理食塩水30mLに溶解し、末梢静脈内投与)を摂取させ、90分後に自転車エルゴメーター運動を最大運動強度に達するまで行わせ、血中アンモニア濃度を測定した。

図5 アルギニンによる運動後のアンモニア上昇抑制

考えられる。

2-3 カフェインの覚醒効果増強効果

カフェインは、交感神経を活性化させ覚醒効果を発揮することはよく知られており、エネルギー飲料の基本原料として使用されている。アルギニンにはカフェインと合わせて摂取することで、この覚醒効果を増強する効果がある¹⁾。

まず、カフェインの交感神経活性化のメカニズムを述べる。交感神経を活性化する神経伝達物質の1つにドーパミンがある。脳の神経細胞よりシナプス間隙にドーパミンが放出され、シナプス後部の神経細胞に存在する受容体と結合することにより、信号が伝わり交感神経系が活性化される。ドーパミンは、アデノシンという睡眠誘発に関連

する神経伝達物質により阻害される。アデノシンは、神経細胞に存在するアデノシン受容体に結合すると、ドーパミンがドーパミン受容体に結合した際に発する信号を阻害する。カフェインは構造上、アデノシン受容体に結合することが可能であり、アデノシンが受容体に結合する前に結合することによって、アデノシンのドーパミン阻害効果を抑制できる。結果として、カフェインが存在することにより、ドーパミンの交感神経系活性化信号をアデノシンに阻害されることなく進めることができるため、交感神経を活性化させ覚醒効果が発揮される。

また、交感神経系を興奮させる神経伝達物質の1つに環状アデノシン—リン酸（以下、cAMP）というものが存在するが、これはホスホジエステラーゼという酵素によって分解されてしまう。カフェインは、ホスホジエステラーゼのcAMP分解作用を阻害するため、この働きによってもカフェインは交感神経系の活性化に寄与する。

一方、アルギニンから産生されるNOもNO自体が神経伝達物質として働くことで覚醒効果を持つと考えられる。生理活性物質などの刺激により、脳のNO作動性神経細胞に存在するNOSが活性化され、NOが放出される。放出されたNOは、NO作動性神経後部の細胞内のsGCに直接作用する。「2-1 NO産生と血流改善効果」にて述べたsGCの作用により、脳の血管が拡張されることで脳の血流が改善される。脳の血流が改善することにより、覚醒効果がもたらされる可能性があると考えられる。

カフェインとNOの主原料であるアルギニンを併用すると、以下の試験のように併用した際の自発運動量を増加させる。

マウスを用いた試験により、生理食塩水のみ、カフェイン+生理食塩水、カフェイン+アルギニン投与後300分間の自発運動量を測定し、それぞれの覚醒効果を確認した。結果として自発運動量は、カフェイン+アルギニン>カフェイン+生理食塩水>生理食塩水 という順となった(図6)。

また、実際にカフェインの覚醒効果を持続させる要因がNOであることを確認するため、アルギニ

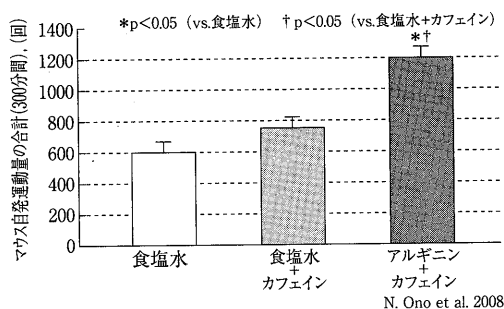


図6 アルギニンによるカフェインの覚醒効果増強効果

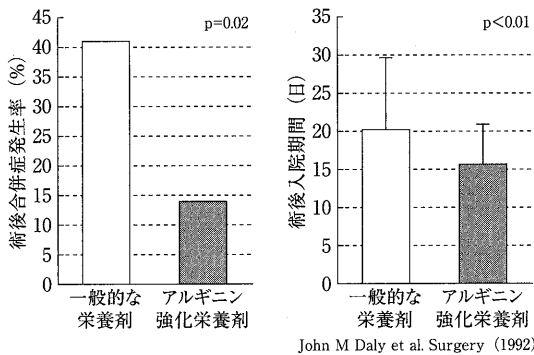
ン投与前にL-NAME(N ω -nitro L-arginine methyl ester) という、アルギニンからNOを合成する一酸化窒素合成酵素(NOS)の阻害剤を投与した。結果として、アルギニン+カフェインの自発運動量が、カフェイン+生理食塩水投与時の自発運動量とほぼ同等に留まったことから、アルギニンから生産されるNOがカフェインの自発運動促進効果を促進していることが確認された⁶⁾。

多くの消費者は、覚醒状態になることを期待しエナジー系食品を摂取すると考えられる。その意味で、多くのエナジードリンクにはカフェインが使用されている。エナジー系食品においては、カフェインに加えて、カフェインの覚醒効果増強効果を持つアルギニンの意義は大きいと考えられる。今後は、エナジードリンク以外のエナジー系食品に対するアルギニンとカフェイン併用の展開や、もともとカフェインが含まれる食品素材に対するアルギニン添加などが考えられる。

2-4 免疫賦活効果

免疫賦活効果もまた、アルギニンから産生されるNOの作用によりもたらされる。免疫系には体外から侵入してきた細菌やウイルスを攻撃するマクロファージという免疫細胞が存在する。マクロファージは細菌やウイルスを内部に取り込み消化・無害化する食作用という働きを持つが、その無害化は抗菌・抗腫瘍作用を持つNOを作り出すことによってなされる。

アルギニンから産生されたNOは、このマクロファージの食作用をサポートすることで、細菌や



試験方法：胃がんの摘出手術を受けた入院患者にアルギニン 14.1g/Lを含む経腸栄養剤を1日1.2~1.4L程度、7日間摂取させ、入院中の合併症発症率と術後入院期間を測定した。

図7 アルギニンによる術後合併症発症率抑制効果

ウイルスによる侵襲から生体を防御する。このようにアルギニンは、NOを介して、免疫を賦活化させる効果も持つと考えられる。

ヒト臨床試験では、がん摘出手術後の患者にアルギニン強化栄養剤を摂取させたところ、一般的な栄養剤を摂取したグループに対して、術後の合併症の発症率と術後の入院期間が有意に低下した⁷⁾(図7)。

臨床試験では、胃がん患者に対するものであったが、健康な人に対しても同様のメカニズムで免疫賦活効果が期待される。エネルギー系食品には、正常状態からパフォーマンスを高めた状態にすることが期待されているが、その土台としてアルギニンは、細菌やウイルスに感染しにくい抵抗力のある身体作りに貢献できる可能性があると考えられる。

まとめ

以上のようにアルギニンは、エネルギー系食品へ利用可能な機能特性を多数有している。それらの機能特性は、アルギニンから産生するNOの機能によるものが多い。NOの生理機能についてはLouis J. Ignarroらのノーベル医学生理学賞受賞以降、様々な研究が進められている。

今後もNOの新たな生理機能の発見が期待され

ることから、NOの主原料であるアルギニンの用途拡大の可能性もまた大きいと考えられる。また、アルギニンはNOの主原料ということによる機能以外にも、コラーゲン合成促進効果や成長ホルモン分泌促進効果などを持つ。これらの効果を応用することで、健康食品やスポーツ栄養食品などエネルギー系食品以外への展開も期待される。

参考文献

- 1) 味の素株式会社：『アルギニンハンドブック』(2012)
- 2) 木本英治：『L-アルギニンの栄養化学』，開成出版(1999)
- 3) Andrew J. Maxwell, Barbara Anderson, Michael P. Zapien and John P. Cooke : Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity, *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 14(3), 309-316 (2000)
- 4) Fumio Ohta, Tomo Takagi, Hiroyuki Sato and Louis J. Ignarro : Low-dose L-Arginine administration increases microperfusion of hindlimb muscle without affecting blood pressure in rats, *Proceedings of the National Academy of Science*, 104(4), 1407-1411 (2007)
- 5) A Schaefer et al. : L-Arginine Reduces Exercise-Induced Increase in Plasma Lactate and Ammonia, *International Journal of Sports Medicine*, 23, 403-407 (2002)
- 6) M.Kimura, I.Ushijima, M.Hiraki, M.Kimura and N.Ono : Enhancement of caffeine-induced locomotor hyperactivity produced by combination with L-arginine or taurine in mice: Possible involvement of nitric oxide, *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 31(9), 585-589 (2009)
- 7) John M Daly et al. : Enteral nutrition with supplemental arginine RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation, Immunologic, metabolic, and clinical outcome, *Surgery*, 112, 56-67 (1992)