『関節のトータルケア』を約束するE型コンドロイチン

沼田 修治[*1]，安田 英之[*2]，土部 聡福[*3]，谷 久典[*4]，服部 隆史[*4]
ぬまた しゅうじ　やすだ ひでゆき　つちべ さとみ　たに ひさのり　はっとり たかし

はじめに

「ロコモティブ・シンドローム」とは運動器症候群と言い，変形性関節炎や骨粗しょう症などが含まれる．その患者数は約4,700万人[1]に達しており，数年後に介護を要する事になるかも知れない厄介な疾患である．そのうち変形性関節炎（Osteoarthritis，OA）の患者数は約3,000万人[1]と推定され，毎日不快な痛み[2]に悩み，コンドロイチンやグルコサミン，コラーゲンなどのサプリメントを摂取している人が多い．その理由は，服用したサプリメントが直接軟骨に取り込まれ，損傷した関節軟骨の成分を補充するからと言われている．しかし，服用されたコンドロイチンやグルコサミンは体内で代謝・排泄を受け，直接補充に関わる事は極めて少なく，販売促進によく使われているこの宣伝用文言は正確ではない[3]．

変形性関節炎に対するコンドロイチンやグルコサミンの効果に関する研究論文は，現在まで1,000報を超えているが，評価対象の①痛み，②関節腔の幅，③炎症などに一定の結果が得られておらず，特に，症例数の多い大規模臨床試験においては否定的な結果が報告されている[4], [5]．

ところで，最近上市された新型コンドロイチンは，従来のサメ由来コンドロイチンやブタ由来コンドロイチンとは異なり，イカ軟骨から抽出された「E型コンドロイチン」である．もちろん関節痛には優れた効果を示すが，サメ・ブタ由来コンドロイチンなどには全く認められない骨密度にも優れた効果を示し，軟骨と硬骨の両方に効果がある事が明らかになった．

また，E型コンドロイチンは軟骨と硬骨に加え，筋肉にも有効である事が示唆され，「関節のトータルケア」を担う世界で初めての素材である．更に，E型コンドロイチンには育毛，男性機能亢進，インスリン分泌亢進作用があり，いわゆる「加齢による代謝の低下抑制・老化予防」にも効果が確認されつつある．従来のサメ・ブタ由来コンドロイチンなどと比較して，極めて優れたコンドロイチンである事が明らかになってきた．

1　コンドロイチンの「型」と「含有量」

コンドロイチンは，グルクロン酸と*N*-アセチルガラクトサミン２糖の繰り返し構造を持つムコ多糖体で，この２糖のグルクロン酸の２位，*N*-アセチルガラクトサミンの４位，６位のいずれかが硫酸化された物質である．この*N*-アセチルガラクトサミンの硫酸基の位置によりコンドロイチンの型

＊1：函館赤十字病院 整形外科，＊2：ロッテ健康産業株式会社，＊3：研光通商株式会社，＊4：ハイドロックス株式会社

表1　各コンドロイチンの「型」と「構造」と「由来」の相違点

型	2糖鎖状繰り返し構造		由　来
A型	グルクロン酸	*N*-アセチルガラクトサミン4硫酸	ブタ，ウシ，ニワトリ
B型	イズロン酸	*N*-アセチルガラクトサミン4硫酸	ブ　タ
C型	グルクロン酸	*N*-アセチルガラクトサミン6硫酸	サメ，サケ
D型	グルクロン酸2硫酸	*N*-アセチルガラクトサミン6硫酸	ウナギ，サメ
E型	グルクロン酸	*N*-アセチルガラクトサミン4,6二硫酸	イ　カ

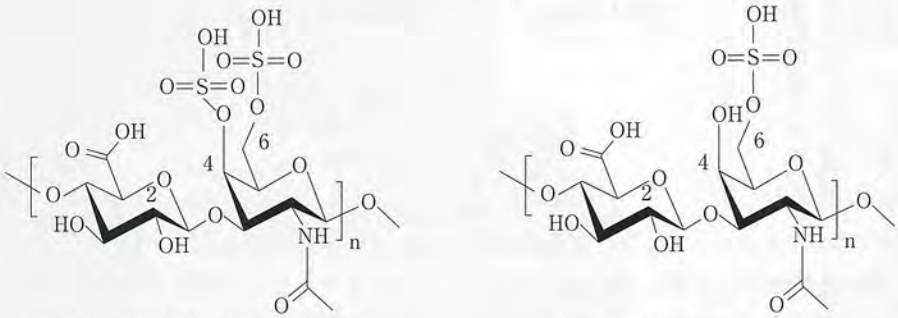


図1　E型コンドロイチンとC型コンドロイチンの「構造式」

が決まる．従来のサメ由来コンドロイチンは「C型」（6位が硫酸化），ブタ由来は「A型」（4位が硫酸化）である．E型コンドロイチンは4位と6位の両方が硫酸化を受けており[6]，イカ軟骨から見出された新素材である[7]．

表1に各コンドロイチンの「型」と「構造」と「由来」の相違点を，**図1**にE型コンドロイチンとC型コンドロイチンの「構造式」を示す．

ところで，サメ由来コンドロイチンの「サメ」については重金属含有の危険性，ヒレのみ採取による残虐性が問題となり，また乱獲による絶滅動植物指定として保護団体から捕獲禁止が提訴されている．「ブタ・ウシ」についても口蹄疫，狂牛病，残留抗生物質の問題を抱え，コンドロイチン原料として必ずしも適当とは思えない．一方，E型コンドロイチンの「イカ」は世界中で揚げ物，麺類の具，燻製として殆どの部位が食されている．1年で体長が2mに達することから，資源供給量や重金属蓄積の心配がなく極めて安全で，コンドロイチン供給源として最も相応しい．

また，現市販品中のサメ由来コンドロイチン（C型）やブタ由来コンドロイチン（A型）の含有量表示には問題がある（食品用）．国民生活センターは18市販品中のコンドロイチン量を測定して，表示量と実含有量に大きな相違がある事を指摘した[8]．例えばコンドロイチン1200mg含有と表示しているにも拘らず125mgしか含有していないとか，全く含有していないとか，サメ由来表示なのにブタ由来コンドロイチンが含有されているなどの問題である．

測定法にも問題がある．現市販品のコンドロイチン含量は，硫酸バリウム重量法で測定されているが，この手法は定性法であって定量法ではない．日本栄養評議会（CRN Japan）[9]は，サメ由来コンドロイチン（C型）では，硫酸バリウム重量法以外に高速液体クロマトグラフィー（以下HPLC）

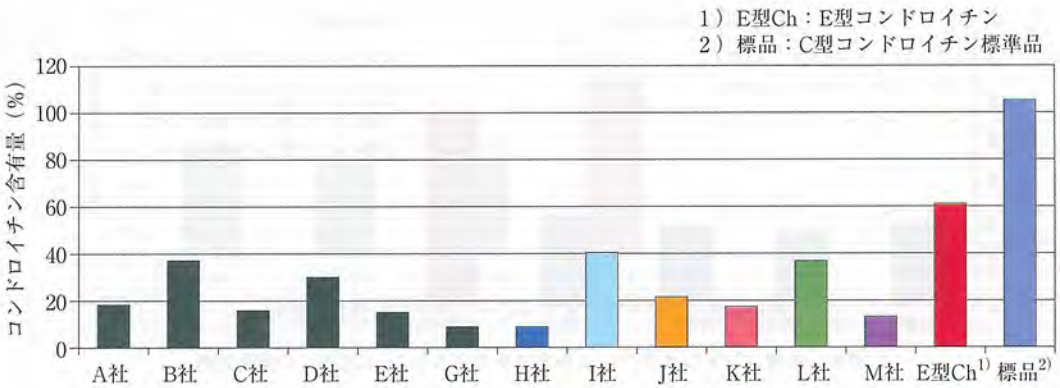
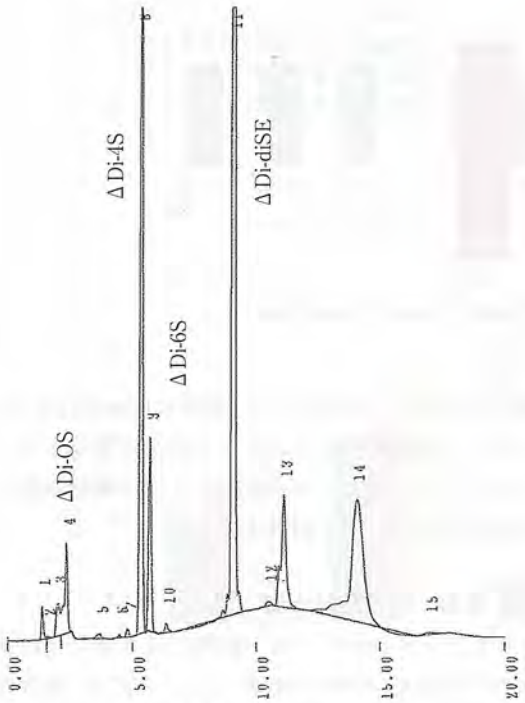


図2　電気泳動法による各社コンドロイチンの含有量比較



ΔDi-OS：ヒアルロン酸（3％）
ΔDi-6S：C-unit不飽和2糖鎖（12%）
ΔDi-4S：A-unit不飽和2糖鎖（22%）
ΔDi-diSE：E-unit不飽和2糖鎖（66%）

図3　E型コンドロイチンの高速液体クロマトグラム

法による測定値を併記するよう提案している．しかし，実態は従来法による誤った高コンドロイチン量を表示している市販品が殆どである．

一方，E型コンドロイチンについては，電気泳動およびHPLCの2方法で正確に測定されているので，最も信頼がおける素材と言える[10), 11)]．**図2**に電気泳動法による各社のコンドロイチン含有量の測定値を示す．図中のE型Chのコンドロイチン含有率が最も高いことが明らかである．結局，E型コンドロイチン素材は，電気泳動でE型を40％以上，（A+C）型コンドロイチンを20％未満，総コンドロイチン60％以上を含有，その他，Ⅱ型コラーゲンを30％以上含有する素材である．HPLC法でも高含有量が保証されている．

図3に，精製したE型コンドロイチンのHPLC法によるチャートを示す[11)]．同法ではE-unit不飽和2糖鎖含有量66％，C-unit不飽和2糖鎖12％，A-unit不飽和2糖鎖22％で，高いE型コンドロイチン量が確認された．

2　E型コンドロイチンの作用

E型コンドロイチンの構造は，*N*-アセチルガラクトサミンの4位と6位の両方が硫酸化されている（多硫化物）．サメ由来コンドロイチン（C型）は6位の1個のみ，ブタ由来コンドロイチン（A型）は4位の1個のみが硫酸化されている．この構造の違いから，サメまたはブタ由来コンドロイチンには全く認められない作用が出現し[12)~16)]，E型コンドロイチンをして最強の生理活性を示すコンドロイチンにしている[17), 18)]．

その作用は，(1)軟骨・硬骨の増強作用，(2)抗

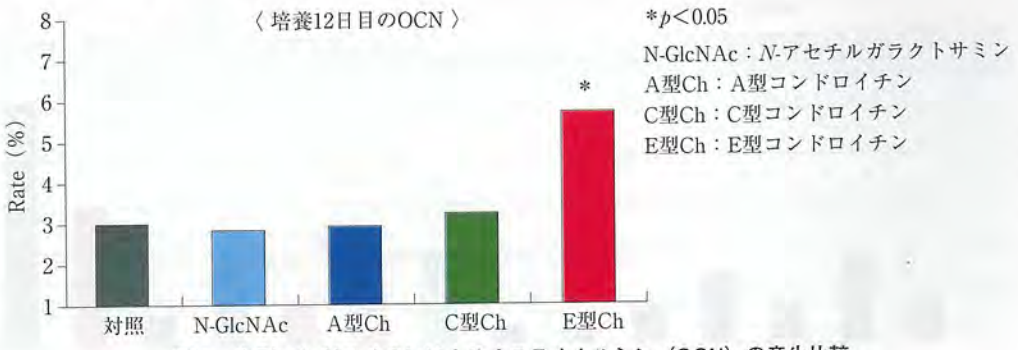


図4　各型コンドロイチンによるオステオカルシン（OCN）の産生比較

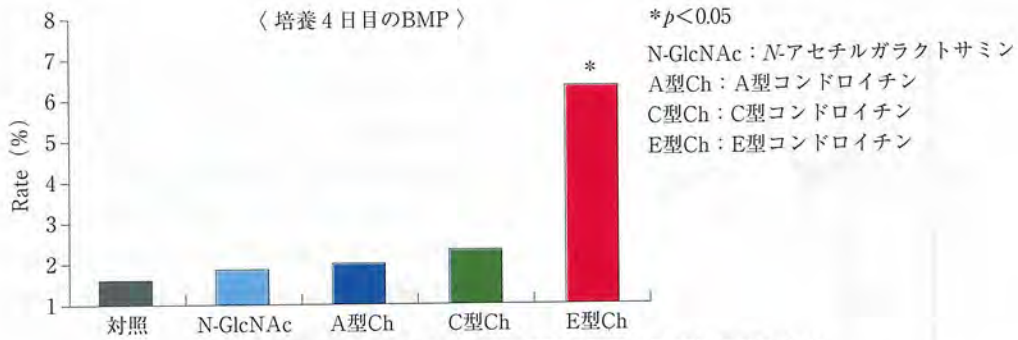


図5　各型コンドロイチンによる骨形成因子（BMP）の産生比較

炎症作用，最新の研究による（3）男性ホルモン分泌促進作用，（4）インスリン分泌促進作用，（5）神経細胞の伸長などに及んでいる．

3　E型コンドロイチンの作用機序

多硫化物であるE型コンドロイチンの，（1）軟骨・硬骨増強作用の機序は，軟骨・硬骨成分の補充作用ではなく，骨芽細胞から軟骨・硬骨形成ホルモンである①オステオカルシン（OCN）や骨形成因子（BMP）の産生，②コラーゲンおよびヒアルロン酸の産生を促し，軟骨・硬骨の修復をする．更に（2）炎症抑制作用の機序は，①ミッドカイン（MK）の捕捉，②細胞接着因子（CD44）の切断，③免疫パラメーター（Th1/Th2比）の改善などである．

最近は，（3）男性ホルモン分泌亢進の機序が報告されている．これら3つの機序が相互的に関与し，痛みの改善・骨密度の改善・関節筋肉の強化など，つまり「関節のトータルケア」効果を発揮する．なお（4）インスリン分泌促進作用，（5）神経細胞の伸長機序についても紹介する．

（1）軟骨・硬骨増強作用

E型コンドロイチンは，軟骨形成や硬骨形成ホルモンである①オステオカルシン（OCN）や骨形成因子（BMP）の産生，②コラーゲンおよびヒアルロン酸の産生を促進し，軟骨・硬骨を増強する[19)~22)]．なお，これらのホルモンは骨芽細胞から分泌される．

図4に，各型コンドロイチンによるオステオカルシン（OCN）の産生比較を示す．E型コンドロイチンだけが，オステオカルシン（OCN）を有意に増加（対照との比較）させ，他コンドロイチンは増加させなかった．

図5に，各型コンドロイチンによる骨形成因子

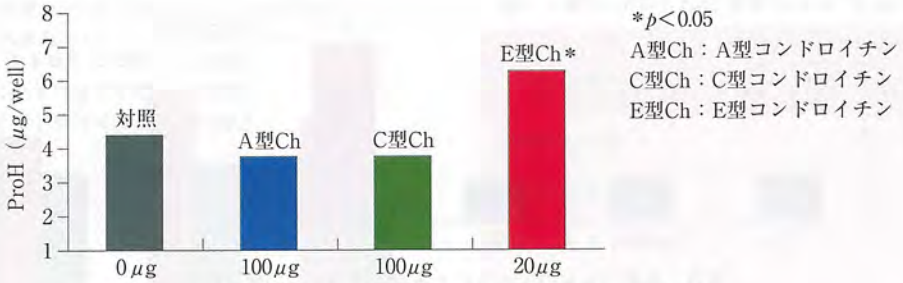


図6　各型コンドロイチンによるコラーゲンの産生比較

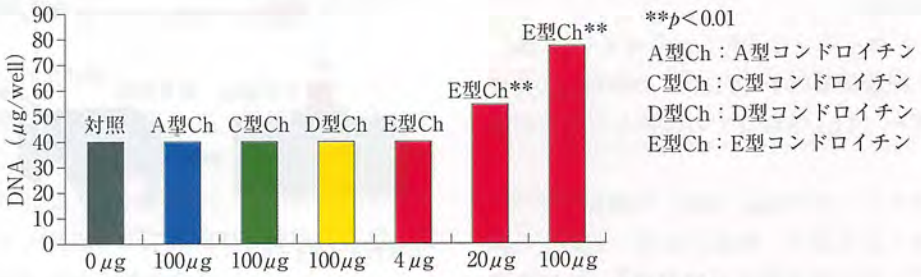


図7　各型コンドロイチンによる骨芽細胞の増殖比較

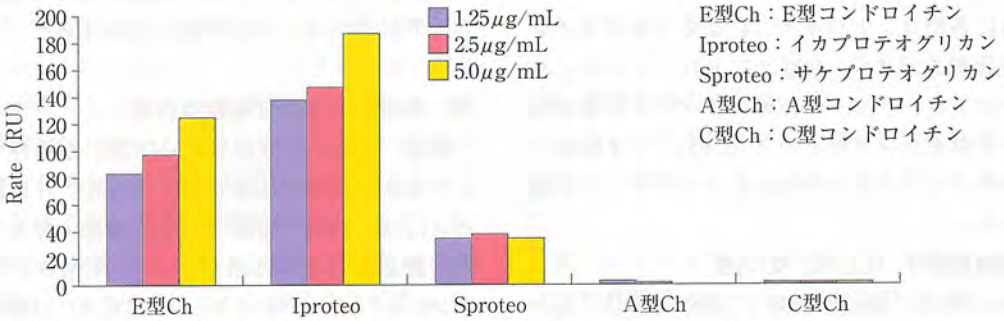


図8　各型コンドロイチンによるミッドカイン（MK）の捕捉比較

(BMP)の産生比較を示す．E型コンドロイチンだけが骨形成因子（BMP）を有意に増加（対照との比較）させ，他コンドロイチンでは増加しなかった．

図6に，各型コンドロイチンによるコラーゲンの産生比較を示す．E型コンドロイチンだけが20μg濃度でコラーゲンを有意に増加（対照との比較）させ，他コンドロイチンは100μgでも増加させなかった（5倍以上の活性差）．

E型コンドロイチンは，以上（オステオカルシン，骨形成因子，コラーゲン）の産生を有意に増加させる事により，骨芽細胞を増殖させる．

図7に各型コンドロイチンによる骨芽細胞の増殖比較を示す．E型コンドロイチンだけが骨芽細胞を20μg濃度で有意に増加（対照との比較）させたが，他コンドロイチンは100μgでも増加させなかった（5倍以上の活性差）．

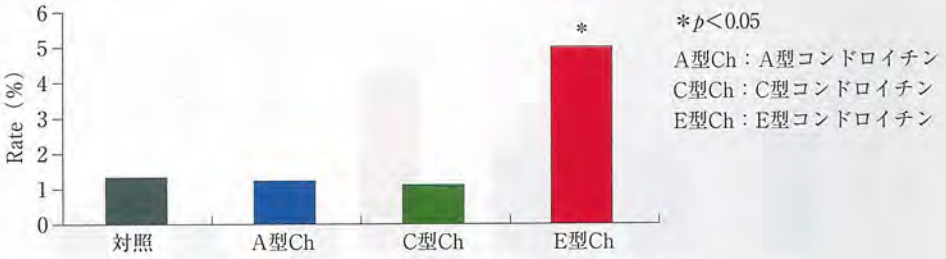


図9　各型コンドロイチンによる男性ホルモンの産生比較

(2) 抗炎症作用

E型コンドロイチンは，①ミッドカイン（MK）の捕捉，②細胞接着因子（CD44）の切断，③免疫パラメーター（Th1/Th2比）の改善などで炎症を抑制する．

①ミッドカイン（Midkine，MK）の捕捉

ミッドカインは通常，細胞の成長・遊走・生存を促進し[23]，特に炎症部位や癌部位[24), 25]に出現してその病状を悪化させる．E型コンドロイチンは，このミッドカインを特異的に捕捉[14), 26]し，炎症や癌の悪化を抑制する[27), 28]．

図8に各型コンドロイチンによるミッドカインの捕捉比較を示す[29]．E型コンドロイチンおよびイカプロテオグリカンのみがミッドカインを捕捉し，サメ由来コンドロイチン（C型），ブタ由来コンドロイチン（A型）の何れもミッドカインを捕捉しなかった．

②細胞接着因子（CD44）の切断

CD44は細胞と細胞が接着する際，突起状に現れる糖蛋白質だが，免疫細胞と結合することで炎症に強く関与する．E型コンドロイチンは，このCD44に作用[30]してCD44を切断する．その結果，炎症情報が遮断され炎症が抑制される[31]．

③免疫パラメーターTh1/Th2比の改善

免疫細胞のひとつであるヘルパーT細胞には，炎症を悪化させるヘルパーT2細胞（Th2）と炎症には関予せず免疫力を亢進するヘルパーT1細胞（Th1）がある．

E型コンドロイチンはヘルパーT2細胞（Th2）を抑制し，強い抗炎症効果を示す一方，ヘルパーT1細胞（Th1）を増加し，免疫力を高めるため，Th1/Th2のバランス比を最も改善する[32), 33]．

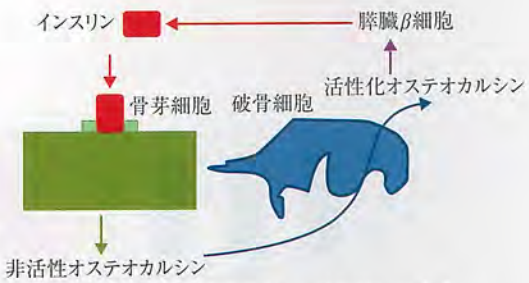


図10　オステオカルシン（OCN）による インスリンの分泌促進

(3) 男性ホルモン分泌促進作用

最近，オステオカルシン（OCN）が男性ホルモンの分泌を促進する事が報告された[34]．男性ホルモンには，筋肉の増強・毛髪の伸長・骨太・男性的行動強化などの作用がある[35]．E型コンドロイチンにも，オステオカルシン（OCN）の産生促進により（図4），男性ホルモンの分泌亢進が期待された．

図9に，各型コンドロイチンによる男性ホルモンの産生比較を示す[36]．E型コンドロイチンだけが，男性ホルモンを有意に増加（対照との比較）させており，A型，C型コンドロイチンは増加させなかった．

(4) インスリン分泌促進作用

最近，オステオカルシン（OCN）がインスリンの分泌を促進する事が発表された[37), 38), 39]．イン

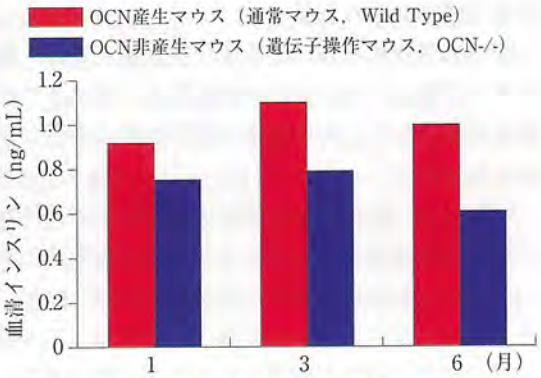


図11　オステオカルシン（OCN）産生および非産生マウスのインスリン濃度（血清中）

スリンが骨芽細胞に作用して，活性のないオステオカルシン（OCN）を産生する．次に破骨細胞（骨の破壊）により活性化され，この活性化オステオカルシン（OCN）が，膵臓のβ細胞に作用してインスリンの分泌を促進する．

図10に，骨芽細胞とオステオカルシンとインスリンの関係を示す．分泌されたインスリンは骨芽細胞に作用し，「骨芽細胞」―「非活性オステオカルシン」の分泌―「破骨細胞」―「活性化オステオカルシン」への変化―「インスリン分泌」のサイクルが成立しており，「血糖値上昇抑制」―「糖尿病予防」につながる．骨に関する新しい知見がぞくぞく得られ，ますますE型コンドロイチンと他コンドロイチンの違いが明確になってきている．

図11にオステオカルシン（OCN）産生マウスと，非産生マウスのインスリン産生の比較を示す．オステオカルシン（OCN）産生マウスの方がインスリンを多く分泌し，血液中のグルコース濃度も抑制した[39]．

(5) 神経細胞の伸長

E型コンドロイチンには，細胞増殖，情報伝達，形態形成，創傷治癒作用などがあるが[40]，神経細胞の神経突起の伸長作用も認められている[41),42]．本作用は，中枢神経損傷を修復させるので記憶力の向上，認知症の予防効果，視力改善効果[43]が期待される．一方，ブタ由来（A型）やサメ由来（C型）には認められていない．

表2　E型コンドロイチンと他型コンドロイチンとの活性比較

項目＼型	コンドロイチン		
	A型	C型	E型
関節痛の緩和	○	○	○
骨密度増強	×	×	○
OCN（オステオカルシン）産生	×	×	○
BMP（骨形成因子）産生	×	×	○
Coll（コラーゲン）産生	×	×	○
HA（ヒアルロン酸）産生	△	△	○
MK（ミッドカイン）の捕捉	×	×	○
CD44切断	△	△	○
Th1/Th2（ヘルパーT1/ヘルパーT2）比改善	△	△	○
筋肉増強	×	×	○
毛髪改善	×	×	○
Ins（インスリン）分泌	×	×	○

○：活性強い　△：活性弱い　×：活性なし

(6) 基礎作用のまとめ

上述してきたE型コンドロイチンの作用とその活性を，他型コンドロイチンと比較して**表2**に示した．

他コンドロイチンと比較して，E型コンドロイチンの作用は多様，且つ強力なので，多くの方々に服用されることで，その評価はますます高まってゆくものと思われる．

4　E型コンドロイチンの臨床効果

最近，E型コンドロイチンについての臨床試験が報告された[44]．その生理活性から関節痛と骨密度を対象として臨床試験が実施された．50mgのCa製剤（Ca30mgとMg20mg含有）単独投与群（25例）を対照とし，これにE型コンドロイチン150mgを併用した併用群（25例）による無作為化一重盲

試験である．膝の痛みにはVAS（Visual Analog Score）を，骨密度には超音波骨密度測定装置を使用し，30日，45日，60日目における両群の効果を観察した．

図12に膝の「関節痛」評価（VAS）を示す．E型コンドロイチン併用群は30日目で有意差が認められ，45，60日目では，その差が更に大きくなり効果は確実なものとなった．

図13に骨密度評価（超音波骨密度測定装置）を示す．E型コンドロイチン併用群は，30日目で有意差が認められ，60日目では効果は更に確実なものとなった．

E型コンドロイチンの商品（イカ軟骨抽出物）が幾つか販売されている．1日1粒（E型コンド

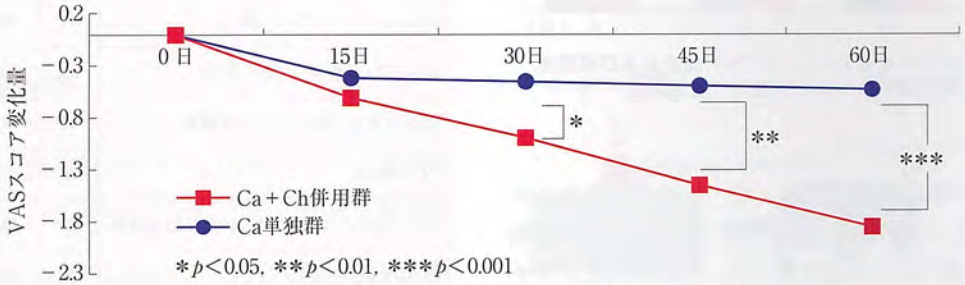


図12　膝の「関節痛」評価（VAS：Visual Analog Score）

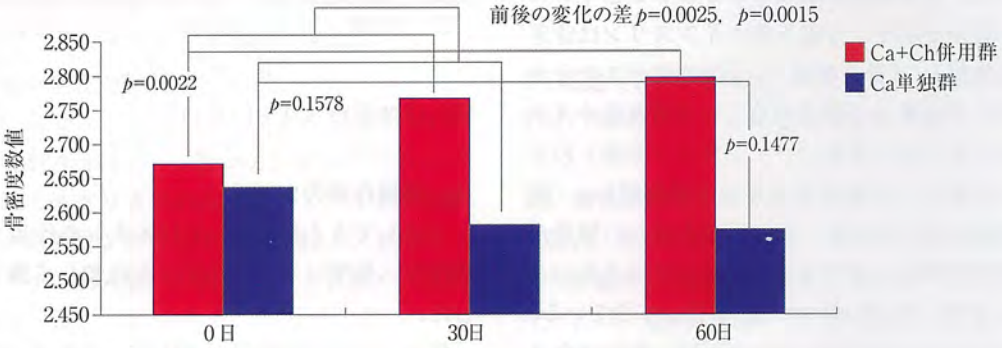


図13　骨密度評価（超音波測定）

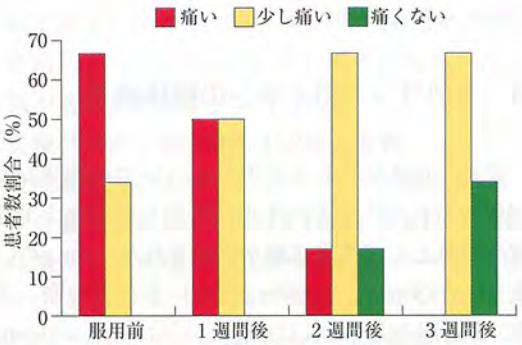


図14　膝の「関節痛」の効果発現時期

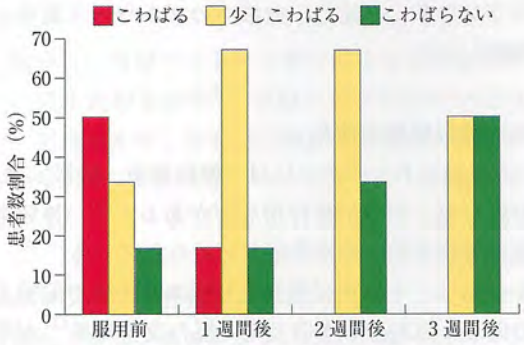


図15　膝の「こわばり」の効果発現時期

ロイチン150mg含有）を就寝前に服用するのが目安である．他型コンドロイチン，グルコサミンが6～10粒などと大変服用し難いのと比較して，1回1粒と大変飲み易くなっている．なお，膝の「関節痛」と膝の「こわばり」を対象にした効果発現時期についての試験が（被験者10数例）行われた．その効果は何れも1～2週間後に出現した[45]．

図14に膝の「関節痛」の効果発現時期，**図15**に膝の「こわばり」の効果発現時期を示す．およそ1週間の服用で15％位の被験者「痛み」が和らぎ，2週間後で「痛い」という被験者は40％位減少，3週間後には「痛い」という被験者はいなくなった．1週間程度の服用で35％位の被験者が膝の「こわばり」に変化を感じ，2週間後には膝の「こわばり」が消失，3週間後には膝が「こわばらない」被験者が50％に至った．

なお，「筋肉増強」について1例を紹介する（30歳男性会社員，筋トレ中）．大学時代は重量挙げの選手で，当時は体脂肪率8％を達成，卒業後も筋肉質の体形維持に筋肉増強に良いアミノ酸，クレアチン，ビタミン，ミネラルなどを長期服用していたが，目立った筋肉量の増加は認められなかった．逆に，最近は筋肉量が低下し体脂肪率が上昇していた．

E型コンドロイチン適当量をペットボトル茶に溶かして1カ月間飲用したところ，筋肉量が2％上昇し，体脂肪率も4％に低下した．現在，仲間にも勧めており，成果が認められた者も現れているという．

毛髪についても1例を紹介する（59歳男性会社員）．起床時に膝の「こわばり」が強くなったので，E型コンドロイチンをペットボトル茶に溶かして2カ月間飲用したところ，膝の「こわばり」が消失した．同時に，頭髪が少し増えた感じがしたという．このところ，年々気になって育毛剤などを使用し，シャンプー・リンスなども高級品を用いるようにしていたようだ．脱毛を少なくしているのかも知れないが，増毛の実感はしていなかった．その後，膝の「こわばり」は無くなったが，増毛のため継続して飲用しており，良い調子で頭の黒さが増してきているという．

おわりに

E型コンドロイチンの高い生理活性は，多硫化物構造に基因する．*N*-アセチルガラクトサミンに1個しか硫酸基を持たないサメ由来コンドロイチン（C型）やブタ由来コンドロイチン（A型）とは異なり，多様な蛋白質と結合してヒトに重要な生理活性を示す．

E型コンドロイチンは，軟骨・硬骨・筋肉を強化し，関節周辺をバランス良くケアする「関節のトータルケア」を実現する．更にオステオカルシン（OCN）の産生促進作用は，男性ホルモン（テストステロン）産生やインスリン分泌などにも関与することから，E型コンドロイチンには加齢による代謝の低下予防，いわゆる老化予防も期待される．

なお，E型コンドロイチン素材にはⅡ型コラーゲンが30％以上含有されているので，美容にもよく，肌の明るさ，はり，美白，保水などにも効果があることが明らかにされている[46)～54)]．

参考文献

1）「今後の調査研究の在り方について」介護予防の推進向けた運動器疾患対策に関する検討会日本学術会議（2008），日本臨床整形外科学会（2009）

2）Hannan MT., et al. : Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.*, 27, 1513-1517（2000）

3）永井克孝編：未来を拓く糖鎖科学，172-174，金芳堂（京都）

4）Simon W., et al. : Effects of glucosamine, Chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee : network meta-analysis. BMJ 2010 : 341 : c4675, 10. 1136/bmj.c4675

5）Philip WM., et al : Effect of glucosamine on Pain-Related Disability in Patients with chronic Low

Back pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis Randomized Controlled Trial. *JAMA*, July 7, Vol 304, No1

6) Kawai Y., et al. : Chondroitin polysulfate of squid cartilage. *J. Biochem* (Tokyo), 60, 317-321 (1966)

7) Suzuki S., et al. : Formation of three types of bisulfate disaccharides from chondroitin sulfates by chondroitinase digestion. *J. Biol. Chem.*, 243, 1543-1550 (1968)

8) 関節に良いとされる成分を含む「健康食品」—消費者への警告—行政・業界への要望—について 独立行政法人 国民生活センター, 平成20年8月15日

9) 健康産業速報, 1482号, 11月26日 (2010)

10) Tani H., et al : コンドロイチン硫酸の簡易測定法 食品と開発, Vol.46, No3, 93-94 (2011)

11) 服部隆史, ハイドロックス株式会社, 11月 (2011)

12) Bao X., et al. : Chondroitin sulfate/Dermantan-sulfate hybrid chains from embryonic pigbrain, which contain a higher proportion of L-iduronic acid than those from adult pig brain, exhibit neuriotogenic and growth factor binding activities. *J. Biol. Chem.*, 279, 9765-9776 (2004)

13) Bao X., et al. : Heparin-binding growth factor, pleiotrohin, mediates neuritogenic activity of embryonic pig brain-derived chondroitin sulfate/dermantan sulfate hybrid chains. *J. Biol. Chem.*, 280, 9180-9191 (2005)

14) Ueoka C., et al. : Neuronal cell adhesion, mediated by the heparin-binding neuroregulatory factor midkine, is specifically inhibited by chondroitin sulfate E. Structural and functional implication of the over-sulfated chondroitin sulfate. *J. Biol. Chem.*, 275, 37407-37413 (2000)

15) Stevens RL., et al. : Identification of chondroitin sulfate E proteoglycans and heparin proteoglycans in the secretary granules of human lung mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 2284-2287 (1988)

16) Saigo K., ; Purification and some properties of acid mucopolysaccharide of bovine brain. *J. Neurochem.*, 17, 633-647 (1970)

17) Kawashima H., et al. : Oversulfated chondroitin/dermatan sulfates containing GlcA β1/IdoAa α1-3GalNAc (4,6-*O*-disulfate) interact with L- and P-selectin and chemokines. *J. Biol. Chem.*, 277, 12921-12930 (2002)

18) Clement AM., et al. : The DSD-1carbohydrate epitope depends on sulfating, correlates with chondroitin sulfate D motifs, and is sufficient to promote neuritis outgrowth. *J. Biol. Chem.*, 273, 28444-28453 (1998)

19) Miyazaki T., et al. : Oversulfated chondroitin sulfate-E binds to BMP-4 and enhances osteoblast differentiation. *J. Cell. Physiol.*, 217, 769-777 (2008)

20) 谷 久典ら：イカ軟骨由来コンドロイチン硫酸による骨形成因子に及ぼす効果. 第64回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, 3J-02a (2009)

21) Takada T., et al. : Sulfated polysaccharides enhance the biological activities of bone morophogenetic proteins. *J. Biol. Chem.*, 278, 43229-43235 (2003)

22) Daivid-Raoudi M., et al. : Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan Synthases : Role of p38 and Akt. Arthritis Rheum., 60, 760-770 (2009)

23) 村松 喬：ミッドカインの機能と医学的意義, 蛋白・核酸・酵素, 47, 1259-1267 (2002)

24) Muramatsu T. ; Midkine and pleiotrophin: Two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis. *J. Biochem.* (Tokyo), 132, 359-371 (2002)

25) Kadomatsu K., et al. : A retinoic acid responsive gene MK found in the terato carcinoma system is expressed in spatially and temporally controlled manner during mouse embryogenesis. *J. Cell Biol.*, 110, 606-616 (1990)

26) Maeda N., et al. : A receptor-like protein-tyrosine

phosphatase PTP ζ RPTP β binds a heparin-binding growth factor midkine. Involvement of arginine 78 of midkine in the high affinity binding to PTP ζ. *J. Biol. Chem.*, 274, 12474-12479 (1999)

27) Kawashima H., et al. : Oversulfated chondroitin/dermatan sulfates containing GlcA-1/IdoAa-1-3 GalNAc (4,6-*O*-disulfate) interact with L-and P-selectin and chemokines. *J. Biol. Chem.*, 277, 12921-12930, 2002.

28) Nara Y., et al. : Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human breast tumours with special reference to PG-M/versican. *Histochem. J.*, 29, 21-30 (1997)

29) 服部隆：ハイドロックス株式会社，5月（2011）

30) 特開2006 - 327955，公開日平成18年12月7日

31) 新和之，他：L-セレクチンとCD44の共通リガンド，コンドロイチン硫酸プロテオグリカン．蛋白質 核酸 酵素，47，2241-2220（2002）

32) 戸井田敏彦：グルコサミン研究第4回（2009）

33) 酒井信夫：コンドロイチン硫酸の簡易微量分析法の開発と免疫化学的活性に関する研究．千葉大学学位論文，18-41（2003）

34) Oury F., et al. : Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*, 144, 796-809 (2011)

35) Yeh S, et al. : Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: An *in vivo* model for the study of androgen functions in selective tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 15, 13498-13503, (2002)

36) 服部隆：ハイドロックス株式会社，11月（2011）

37) Ferron M., et al. : Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, 142, 296-308 (2010)

38) Fulzele K., et al. : Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*, 142, 309-319 (2011)

39) Lee NK., et al. : Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130, 456-469 (2007)

40) Mikami T., et al. : The biological inportance of specific sulfation of chondroitin sulfate/dermatan sulfate in their functional expression *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, 18, 165-183 (2006)

41) 水本秀二ら：コンドロイチン硫酸/デルマンタン硫酸による神経突起形成の調節　実験医学，vol.25，No7，990-996（2007）

42) Gama CI.,et al., : Sulfation patterns of glycosaminoglycans encode molecular recognition and activity. *Nat. Chem. Biol.*, 2, 467-473 (2006)

43) 三上雅久ら：神経系におけるコンドロイチン硫酸鎖の糖鎖暗号，生化学，第83巻，第3号，23-239（2011）

44) Tsuchibe S., et al. : E型コンドロイチンを主成分とするイカ軟骨抽出物の「骨密度」と「関節痛」に対する効果，食品と開発，Vol.46，No7，70-72（2011）

45) 株式会社協和，酒井勝幸，小川明子：未発表資料，11月（2011）

46) Eskellinen A., et al. : Special Natural Cartilage Polysaccharides for the Treatment of Sun-damaged Skin in Females, *The Journal of International Medical Research* 20, 99-105 (1992)

47) Eskellinen A., et al. : Natural Cartilage Polysaccharided for the Treatment of Sun-damaged Skin in Females : a double-blind Comparison of Vivida and Imedeen. *The Journal of International Medical Research*, 20, 227-233 (1992)

48) Elholm K. A., et al. : Imedeen in the treatment of photoaged skin : an efficacy and safety trail over 12 Months. *Journal of the European Academy of Deramatology and Venerology*, 11, 129-136 (1998)

49) Murad H., et al. : The effect of an oral supplement containing glucosamine, amino acids, minerals, and Antioxidants on cutaneosu aging : a preliminary study. *Journal of Dermatological treatment*, 12, 47-51 (2001)

50) Distante F., et al. : Oral fish cartilage Polysaccharides for the Treatment of photoageing : biophysical findings. *International Journal of Cosmetic Science*, 24, 81-87 (2002)

51) Gentili L. et al. : The effect of a new Food Supplement (VIVIDA) on Sun damaged skin In females. http://www.llogo.hu/vivida/vivida2.html

52) Primavera G., et al. : Clinical and instrumental evaluation of a food supplement in improving skin hydration. *International Journal of Cosmetic Science*, 27, 199-204 (2005)

53) Heule F., et al. : The improvement of the consequences of cutaneous aging. *The Journal of the European Accademy of dermatology and Venereology*, 3, 224 (1994)

54) Heule F. : An Oral Approach to the Treatment of Photodamaged Skin : a Pilot Study. *The Journal of International Medical Research*, 20, 273-278 (1992)

☆ ☆ ☆