

関節系疾患の予防改善に有効なサミー酵母

(株)オムニカ やまなかのりこ
山中典子

はじめに

SAM-e(サミー)はS-Adenosyl methionine(S-アデノシルメチオニン：図1)の略称で、体内の全細胞に存在してさまざまな代謝にかかわっている重要な生化学物質であり、変形性関節症や関節炎対策など、ロコモティブ・シンドロームへの効果はすでに歴史的な裏付けがある。

サミーは1952年に発見¹⁾されてから1976年うつ病に対する効果が臨床試験で明らかにされ²⁾、ヨーロッパを中心にうつ病の治療薬として使用されてきた。そして、うつ病被験者へのインタビューで、サミー投与後に関節の調子がいいという声が多く寄せられたこと³⁾から、この時期に、変形性関節症患者に対する臨床試験が行われ、有効性が確認された⁴⁾。

その後、サミーに対して、臨床試験を含む非常に多くの研究が行われ、その性質や機能性が明らかになり、現在では心の健康だけでなく、関節の健康に役立つロコモティブ・シンドローム素材の一つとして注目されている。

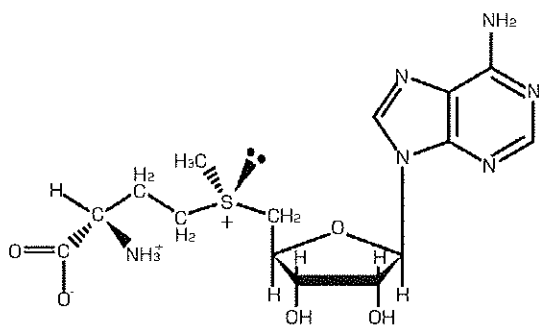


図1 S-アデノシルメチオニン(SAM-e)の化学構造

1. サミーとはどんな物質か

サミーはもともと我々の体内に存在し、約100種類の生体反応に関連を持つことが知られている、生体に必須な生化学物質である。体内では必須アミノ酸であるメチオニンとATP(アデノシン3リン酸)から、酵素MTAの働きを経て生合成される。具体的には、図2に示すような3つの重要な経路を持っており、これらが体の全細胞における反応に関与している。サミーは「サミー回路」と呼ばれる2つの回路の中を巡るように代謝し、もう一度サミーとして再生産されることが図2に表されている。他方、代謝が硫黄移動経路に向かう場合、回路の中を巡ることなく分解代謝される。この硫黄移動経路は、グルタチオン産生という大きな役割をもち、肝臓に蓄積されるグルタチオンの50%はこの経路から生まれている。ちなみに、この硫黄移動経路にサミー代謝物を導く酵素に対しても、サミーは補酵素的な役割で関与し、硫黄移動経路を支える役割も負っている。

また、サミー投与により、軟骨に水分を蓄える成分であるプロテオグリカンなどの構成成分が増加したことが確認されたという報告もある⁵⁾。このことから、サミーがロコモに対して、痛み止めとして対症療法的に効果があるのではなく、関節軟骨を修復するように直接作用し、その結果としてさまざまな効果を生み出すと考えられる。このようにサミーは、関節軟骨において、ロコモ症状緩和への貢献が期待されるのである。

2. 天然のサミーを含有するサミー酵母

サミーは単独では物性的に不安定であるため、近年この欠点を解決する特許技術が開発された。海外ではシリン酸などの化合物と合成した「サミー塩」が流通しているが、日本では「SAM-eスーパーエッセ」をはじめとする、天然のサミーを含有する「サミー酵母」が流通している。

このサミー酵母は、サッカロミセス・セレビシエという酒酵母の菌種を用いており、酵母内で生合成したサミーをそのまま酵母の体内に蓄積する性質を利用して、

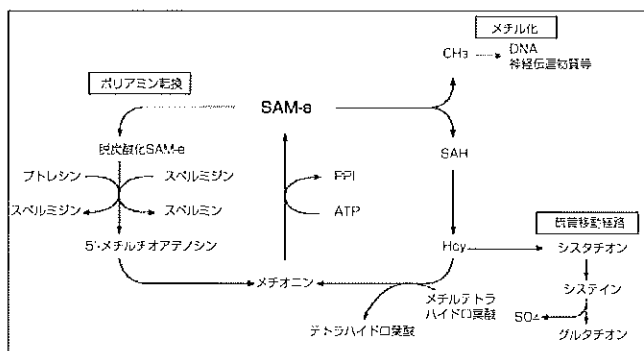


図2 サミー回路図

サミーの高含有を実現している。さらに、後述するように(S,S)配置を保って安定化させる特許技術を駆使して、サミーを画期的に安定化させている。また、製造技術の刷新によりさらなる高含有化が期待されている。

例えば、サミー含有量8%の塩化されない酵母由来のサミーについて、塩化された合成医薬品サミー塩と比較すると、CACO-2細胞薬物透過試験において、吸収率が2.5倍～3.0倍であることが示されている(図3)。

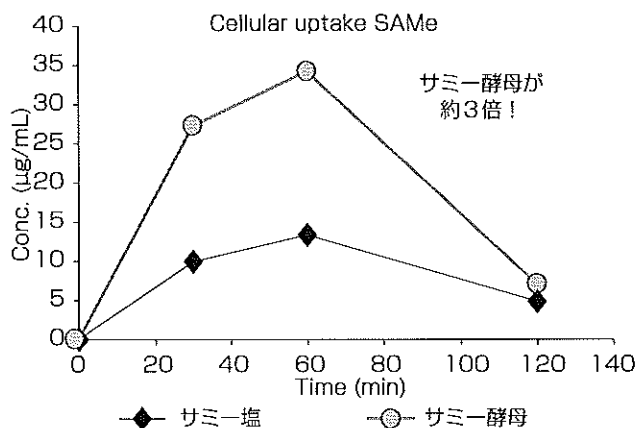


図3 サミー酵母とサミー塩のCACO-2細胞薬物透過試験

3. サミーの臨床試験

3-1 歴史的経緯

サミーは臨床試験が豊富なことも特徴的である。例えば、1980年～87年に行われたOA(変形性関節症)の臨床試験がリスト化されており、その中には2万人以上を対象に行ったドイツにおける大規模な多施設オープンフィールド試験もある⁹⁾。その後、2002年に行われたメタアナリシスにおいて、サミーに関するヒト臨床試験は、14件のOAに対する報告を対象に行われ、その中でサミーの有効性が強く示唆された⁷⁾。さらに2003年以降も引き続き、数多く重要な臨床試験が報告されている。今日では調査機関である米国保健省国立衛生研究所(National Institute of Health)の調査機関HSTATにおいて、OAへの効果として「プラセボより効果があり、非ステロイド製剤と同等の効果」と支持されている(AHRQ Evidence Reports No. 64)。

3-2 臨床試験の一例

具体例として、サミー塩とイブプロフェンを比較した臨床試験を紹介する⁸⁾。OA患者18人ずつに、それぞれサミー1,200 mg/dayまたはイブプロフェン1,200 mg/dayを4週間投与した結果、期間全体にわたってサミー投与群

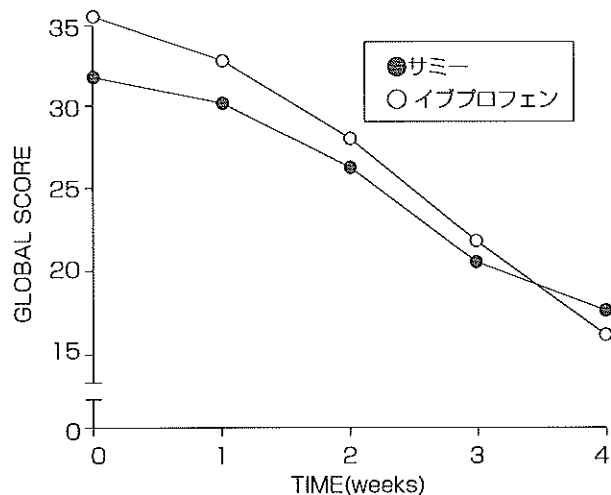


図4 期間全体にわたるスコア平均値の変化

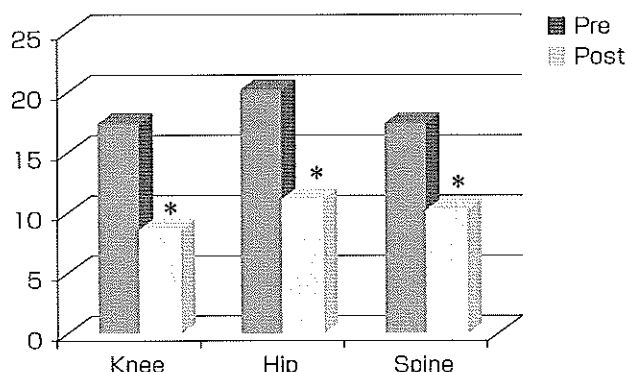


図5 サミー投与前後の臨床スコア平均値

で有意な改善が確認された。また、サミーはイブプロフェンとほぼ同等の効果を示したことも確認できた(図4)。さらに臨床スコアでも、サミー投与群において投与前後を比較したところ、膝関節、股関節、脊椎で改善がみられた(図5)。この臨床試験の他にも、サミーの有効性は多数報告されている。

4. (S,S) 配置とサミー酵母の利点

このように、関節系疾患の改善に非常に有効であるサミーだが、これらの有効性を得るには、サミーの構造として(S,S)配置であることが必要とされる。サミーには、「(S,S)配置」と「(R,S)配置」の異性体が存在し、それぞれジアステレオマーとして立体配置が異なる。そのうち、体内で機能性を示し、上記などの生理活性を有するのは、(S,S)配置型サミーであると考えられている⁹⁾。関節系疾患に対する効果では、硫黄移動経路を経由して硫酸基供与を行うことが非常に重要と考えられているが、そのメカニズムにおいても(S,S)型であることが必須と考えられ、(R,S)型には十分な根拠となる証明がない。

現時点では関節系素材として、サミーが(S,S)配置であることが必須条件である。

一方、サミー酵母は確立された十分な安定化技術により製造されていれば、ほとんどがこの(S,S)配置型サミーを含有していることが知られており、先に述べた吸収率の向上も勘案すると、サミーとしての価値や有効性は、医薬品サミー塩と同様に極めて高いと考えられる。加えて、サミー塩のように、安定化のために化学物質を摂らずに、より自然な「酒酵母」を摂取することで、サミーを補うことができるため、サミー酵母として摂取することは大きな利点があるといえる。

おわりに

本稿で示したとおり、サミーは変形性関節症などの関節系疾患を予防・改善することが、すでにヒト臨床試験で数多く証明されている。サミー酵母は、(S,S)型と(R,S)型が混在して合成されるサミー塩より体内への吸収率が高い。関節系への有効性は、(S,S)型が必須条件であることも考え合わせると、サミー酵母として摂取することの優位性が強く示唆される。酵母から由来するサミーの(S,S)配置を保って安定化させたサミー酵母は、関節系疾患の予防改善に対して非常に有効な機能性食品素材である。

《 《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》 》

- 1) Cantoni, GL.: The Nature of the Active Methyl Donor Formed Enzymatically From L-Methionine and Adenosinetriphosphate., *J Am Chem Soc*, 74, 2942-2943 (1952)
- 2) Agnoli, A., *et al.*: Effect of S-adenosyl-L-methionine (SAME) upon depressive symptoms., *J Psychiatr Res*, 13(1), 43-54 (1976)

- 3) Bottiglieri, T.: S-adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule., *Am J Clin Nutr.*, 76(5), 1151S-1157S (2002)
- 4) Polli E., *et al.*: Pharmacological and clinical aspects of S-adenosylmethionine (SAME) in primary degenerative arthropathy (osteoarthritis)., *Minerva Med.*, 66(83), 4443-4459 (1975)
- 5) Lippiello, L., A Prudhomme.: Advantageous use of glucosamine combined with S-adenosylmethionine in veterinary medicine: preservation of articular cartilage in joint disorders., *Intern J Appl Res Vet Med.*, 3(1), 6-12 (2005)
- 6) di Padopa,C.: S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies, *AM J Med*, 83, 60-65 (1987)
- 7) Hardy ML, *et al.*: S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease., *Evid Rep Technol Assess (Summ).*, 64, 1-3 (2003)
- 8) Muller-Fassbender H.: Double-blind clinical trial of S-adenosylmethionine versus ibuprofen in the treatment of osteoarthritis., *Am J Med*, 83(suppl 5A), 81-83 (1987)
- 9) G. de la Haba , *et al.*: S-Adenosylmethionine: The Relation of Configuration at the Sulfonium Center to Enzymatic Reactivity, *J. Am. Chem. Soc.*, 81(15), pp 3975-3980 (1959)

やまなか・のりこ / Noriko Yamanaka

(株)オムニカ 研究チーム

2010年 東京海洋大学海洋科学部食品生産科学科卒業、2012年 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科食機能保全化学専攻(ヘルスフード科学(中島董一郎記念)寄附講座)修了、2012年(株)オムニカ入社

専門・研究テーマ：

食品生産科学、食機能保全化学、ヘルスフード科学