

コラーゲン経口摂取が結合組織（骨、皮膚）におよぼす作用

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 インプラント・口腔再生医学分野*、株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所**

春日井 昇平*、小山 洋一**

Gelatin or gelatin peptide are called "collagen" and "collagen" is a nutritional supplement, which is believed to exert cosmetic effect and to promote health. However, these effects of collagen intake have not been clarified. In the present study, effects of collagen intake on connective tissues were examined. In the first experiment, forty female students in their twenties were divided into two groups. One group was given a drink containing 10g collagen (porcine gelatin peptide) per day whereas another group was given a drink without collagen. At eight weeks, in the collagen intake group, water sorption-desorption test with Skicon-200EX on the skin of the upper arm revealed that the ability to keep water in the skin increased slightly but significantly, compared to the one of the same group at the beginning of the experiment. However, bone mineral density of the heel and bone metabolic markers (bone-type alkaline phosphatase, osteocalcin, Ca, pyridinolin and deoxypyridinolin) were not affected. In the second experiment, the lower incisors of male Wistar rats (13 weeks) were extracted and divided into 5 groups. Each group was given one of the four different powder foods (14% casein; 6% casein + 8% collagen; 10% casein; 6% casein + 4% collagen) or solid food (14% casein). At 4 weeks measurement of bone mineral density of the extracted region of the mandible with a dual-energy X-ray absorptiometry demonstrated no significant difference between the groups. In the third experiment, 5 mm incisions were made on the back skins of Hairless male mice (6 weeks). The animals were divided into 3 groups and each group was given one of the three different foods: 8% casein; 4% casein + 4% collagen; 14% casein. At 7 days and 13 days, tensile strength test of the incised skin did not show any difference between the groups. Conclusively, collagen intake increased skin moisture slightly; however, it did not affect bone metabolism and healing process of bone and skin lesions.

1. 緒言

健康や美容に対する関心が高まり、多種多様な健康補助食品（サプリメント）が市場に登場している。そのようなサプリメントの一つに「コラーゲン」がある。ゼラチンおよびその分解産物であるゼラチンペプチドは、「コラーゲン」という名称で健康食品に幅広く利用されている。結合組織の最大の構成要素であるコラーゲンには、美容と健康に有効な作用があると言われている。コラーゲンを含有する化粧品の皮膚に対する保湿作用は明らかである。しかし、サプリメントとしてコラーゲンを経口摂取した場合においても、皮膚や骨の結合組織に対して有効な作用が表われるかについては科学的には検証されていない。

コラーゲンを経口摂取した場合の作用として、骨関節炎の症状を緩和する作用¹⁾、毛髪を太くする作用²⁾、ツメの状態を改善する作用³⁾、指の血流量を増加させる作用⁴⁾、胃潰瘍を予防する作用や血圧下降作用⁵⁾等が報告されている。また、最近我々はコラーゲンをマウスに摂取させると骨量が増加することを観察した⁶⁾。さらに、一部の国においては外科手術後の治癒促進を期待して、患者にコラー

ゲンを経口摂取させることが行われているようである。したがって、コラーゲンの経口摂取が皮膚や骨の結合組織に対して何らかの作用を示す可能性が考えられる。本研究の目的はコラーゲンの経口摂取が結合組織（骨、皮膚）に及ぼす作用を実験的に検証することである。

2. 実験

2.1 コラーゲンの経口摂取がヒトの皮膚と骨に及ぼす作用

コラーゲン（ゼラチンペプチド、ブタ由来、分子量3,000-5,000）10gを含む100mlのドリンクを作成し茶色のガラスビンに密封した。試験開始前に健康状態に問題の無い20代の女性40名（本学歯学部学生ボランティア）の踵の骨密度を骨密度測定装置（UXA-300、アロカ社）により測定し、2群に分けた。一群にはコラーゲンを含むドリンクを、他群は対照群としてコラーゲンを含まないドリンクを一日一本任意の時間に経口摂取させた。本試験においては、被験者がコラーゲンを摂取しているか否かについては知らせず、また測定者も被験者がどちらの群に属するかが判らない二重盲検法をおこなった。

実験開始時、4週後、8週後に、表皮角層の水分量をSkicon-200EX（アイ・ビー・エス社）で電気伝導度（ μS ）として測定した。測定は高橋の方法⁷⁾に順じておこない、角層水分量、角層吸水能、水分保持能を得た。被験者を室温23-26℃、湿度40-45%の環境に20分間順化させた後、左上腕内側の電気伝導度を10回測定し、数値が安定する後半5回の測定の平均値を「角層水分量」の測定値とした。



Effect of Collagen Ingestion on Connective Tissues (Bone and Skin)

Shouhei Kasugai¹, Yoichi Koyama²

Tokyo Medical and Dental University¹,
Nippi Research Institute of Biomatrix²

次にこの測定部位に 200 μ l の水を滴下し、10 秒後に濾紙で拭き取り電気伝導度を測定しこの値を「角層吸水能」とした。その後、30 秒毎に 3 分後まで電気伝導度を測定しこれらの値を「水分保持能」とした。

実験開始時、4 週後、8 週後に、血液中の骨型アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性とカルシウム (Ca)、オステオカルシン (Oc)、尿中のピリジノリン (PYR)、デオキシピリジノリン (DPYR) 量を測定した。また、8 週後に踵の骨密度を測定した。

2.2 コラーゲン摂取が抜歯後の治癒過程に及ぼす作用

13 週齢の雄性 Wistar ラットを使用した。エーテル麻酔下で 3 日毎に 3 回下顎右側切歯の歯肉から上に露出した部分を歯科用の切削器具を使用した削除した。最後に歯を削除して 3 日後に切歯を抜去した。その後経時的にラットを屠殺し、下顎骨を摘出し中性ホルマリンに浸漬固定した。下顎骨を軟 X 線撮影装置 (SPO-M50; Sofron 社) を用いて撮影し、抜歯した部位 (図 1) の骨密度を二重エネルギー X 線吸収法 (DCS-600R, アロカ社) を用いて測定した。

次に上記と同様に下顎右側切歯を抜歯したラットに、AIN-93M (OYC 改変 AIN-93 精製飼料、オリエンタル酵母工業株式会社) を基本にして成分を表 1 に示すように改変した粉餌を与えて飼育した。コラーゲンとして株式会社ニッピ製のコラーゲンペプチド (タイプ PRA、ウシ皮由来、酵素分解されており分子量 4000 ~ 5000)、カゼインとしては AIN-93M に添加されているものを使用した。抜歯して 4 週後に屠殺し、下顎骨を摘出し中性ホルマリンに浸漬固定し、軟 X 線撮影をおこない抜歯した部位の骨塩量測定をおこなった。

2.3 コラーゲン摂取が皮膚の創傷治癒に及ぼす作用

6 週齢 Hairless mouse (HR-1) を使用した。ネンプタール麻酔下で背部に、体軸に平行に左右対称に 5 mm の切開創を作成し、ナイロン糸を用いて 1 糸縫合をおこなった。

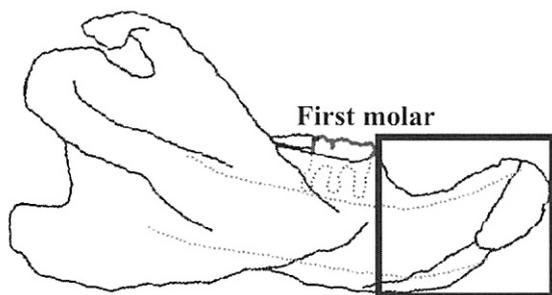


図 1 骨量を測定した部位
ラット下顎切歯を抜去して 1 ヶ月後に、臼歯前方の四角で囲った抜歯した部位の骨量を測定した。

その後経時的にマウスを屠殺し、創部を中央に含むように約 10 mm 長さに背部皮膚を切り取った。創部を中央にして皮膚の両端を 5 mm 離して引っ張り試験機に固定し、1 分間に 5 mm の速度で引っ張り、創部破断時の力を測定した。

6 週齢の Hairless mouse を 3 群に分け、表 2 に示した 3 種類の異なる飼料を与え 6 週間飼育した。本来 AIN-93M はミルクカゼインを 14% 含んでおり、今回調整した飼料のタンパクの不足分はコーンスターチを加え補正した。上記と同様にマウスの背部に切開創を作成し縫合し、切開創を作成して 7 日後と 13 日後に屠殺し、同様に創部の破断時に必要な力を測定した。さらに、大腿骨を摘出して二重エネルギー X 線吸収法を用いて骨密度を測定した。

3. 結果

3.1 コラーゲンの経口摂取がヒトの皮膚と骨に及ぼす作用

表皮角層の水分量は、皮膚の電気伝導度によって表わすことができる。皮膚の電気伝導度の測定結果を図 2 に示した。図 2 のグラフにおいて、角層水分量は一番左側の点、角層吸水能は左から二番目の点、水分保持能は左から三番目以降の点によって示される。

角層水分量は、コラーゲン摂取群と対照群のいずれにおいても、実験開始時に比較して 4 週後と 8 週後において有意に増加していた ($p < 0.05$, paired t-test)。しかし、実験開始時、4 週後、8 週後の 3 時点において、角層水分量はコラーゲン摂取群と対照群の間で有意な差はみとめられなかった (unpaired t-test)。

角層吸水能は、実験開始時、4 週後、8 週後の 3 時点において、コラーゲン摂取群と対照群の間で有意な差はみとめられなかった (unpaired t-test)。統計的に有意な差ではないが、角層吸水能は 4 週後と 8 週後においてコラーゲン摂取群が対照群に比較して上昇していた。コラーゲン摂取群の角層吸水量は、実験開始時に比較して 8 週後において有意に増加していた ($p < 0.05$, paired t-test)。一方対照

表 1 抜歯後の治癒実験に使用した餌の成分

Group	餌の成分	
A	AIN-93M (粉末)	14% カゼイン
B	AIN-93M (粉末) を改変	6% カゼイン + 8% コラーゲン
C	AIN-93M (粉末) を改変	10% カゼイン
D	AIN-93M (粉末) を改変	6% カゼイン + 4% コラーゲン
E	AFM (通常固形飼料)	14% カゼイン

表 2 皮膚の創傷治癒実験に使用した餌の成分

Group	餌の成分	
A	AIN-93M (固形飼料) を改変	8% カゼイン
B	AIN-93M (固形飼料) を改変	4% カゼイン + 4% コラーゲン
C	AFM (通常固形飼料)	14% カゼイン

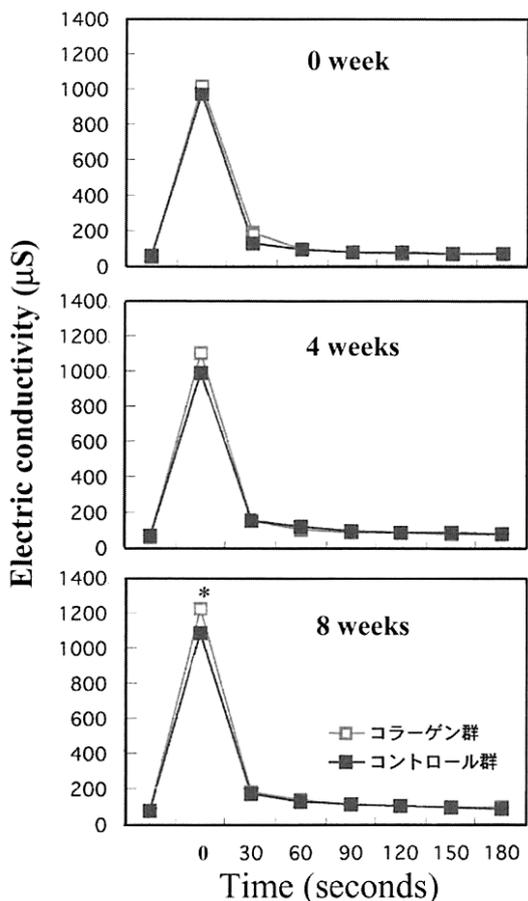


図2 皮膚の水分量の測定結果

20代の女性40名を2群に分け、一群は1日10gのコラーゲンを摂取し、対照群は摂取しなかった。実験開始時、4週後、8週後に左側上腕内側の電気伝導度を測定し、皮膚の水分量とした。測定方法の詳細については、本文中に記述した。

群の角層吸水量は、実験開始時に比較して4週後と8週後において有意な差は認められなかった。

骨密度および骨代謝マーカーの測定結果を表3に示した。実験開始時、4週後、8週後の3時点において、コラーゲン摂取群と対照群の間で、これらの測定値に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$, unpaired t-test)。また、それぞれの群内で、実験開始時に比較して、4週後と8週後のこれらの測定値に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$, paired t-test)。

なお、実験期間中コラーゲン摂取群と対照群全ての被験者の中に、何らかの不快症状を訴えた者はいなかった。

3.2 コラーゲン摂取が抜歯後の治癒過程に及ぼす作用

ラット下顎切歯の歯肉から露出した部分を3回3日毎に削除することで、この切歯を容易に抜歯することが可能となった。図3に示したように、ラットの切歯は大きく、下

表3 骨密度および骨代謝マーカーの測定値

対照群	開始時	4週	8週
BMD	0.425(0.073)	測定せず	0.427(0.078)
ALP (U/l)	24.13(5.95)	20.62(5.45)	20.33(4.55)
Ca (mg/dl)	9.59(0.30)	9.55(0.23)	9.47(0.26)
Oc (ng/ml)	6.42(2.59)	5.26(1.60)	6.69(2.46)
PYR (pM/microM)	22.13(3.84)	22.44(5.38)	19.60(3.25)
DPYR (pM/microM)	3.76(0.56)	3.41(1.01)	3.31(0.73)

コラーゲン摂取群	開始時	4週	8週
BMD	0.415(0.070)	測定せず	0.417(0.065)
ALP (U/l)	24.31(4.76)	21.62(4.38)	19.89(4.29)
Ca (mg/dl)	9.61(0.31)	9.61(0.35)	9.36(0.44)
Oc (ng/ml)	6.04(1.44)	4.73(1.58)	5.97(1.44)
PYR (pM/microM)	22.04(4.45)	22.12(5.56)	20.03(5.43)
DPYR (pM/microM)	3.93(0.87)	4.04(1.26)	3.36(0.89)

n=20, 平均値(1SD)を表示した。それぞれの時点における両群の測定値の間、それぞれの群内において各時点での測定値の間に、統計的に有意な差はなかった。

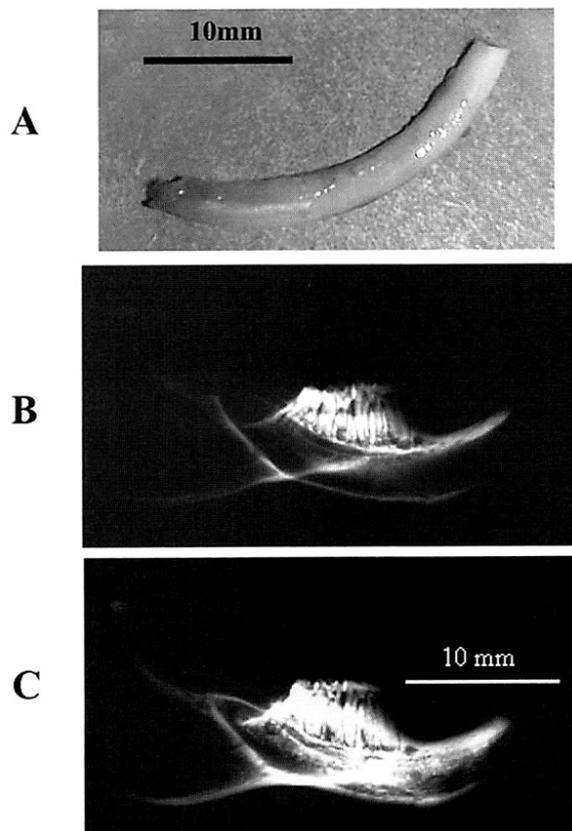


図3 抜去したラット下顎切歯 (A) と切歯抜歯後の下顎の軟X線像 (B,C)
B: 抜歯直後 C: 抜歯の1ヶ月後

顎骨全体のかなりの部分を占めているため、抜歯後には大きな抜歯窩が形成される。軟X線写真 (図3 C) で明らかに抜歯窩には新生骨が形成された。この抜歯窩の新生骨の形成によって、抜歯した部位の骨密度は次第に増加した (図4)。

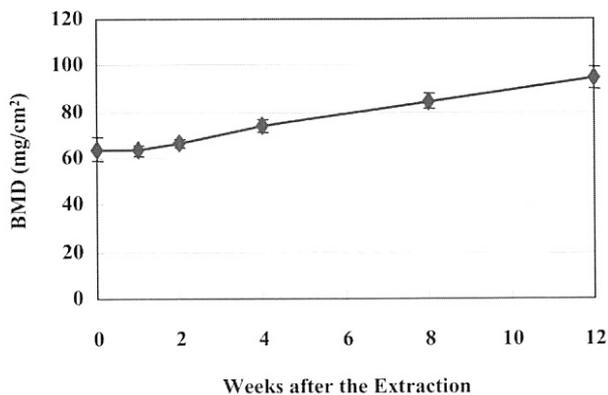


図4 ラット下顎切歯を抜歯した後の抜歯した部位（図1）の骨密度の変化

この実験モデルにおいて、抜歯後に5種類の組成の異なる飼料を与え1ヶ月飼育し、抜歯部の骨量を測定した結果を表4に示した。各群間に統計的に有意な差は認められなかった。

3.3 コラーゲン摂取が皮膚の創傷治癒過程に及ぼす作用

Hairless マウスの背部に切開創を作成し、経時的に創部の強度を引っ張り試験により測定した。結果を図5に示した。時間の経過とともに創部の強度は増大し、10日ではほぼプラトーに達して13日で安定した値を示した。

Hairless マウスに3種類の組成の異なる飼料を与え6週間飼育し、背部に切開創を作成した。7日後と13日後に測定した創部の強度、さらにそれらのマウスの大腿骨骨密度を表5に示した。3つの群の間で、創部の強度と大腿骨の骨密度に有意な差はなかった。

4. 考 察

コラーゲンを含有する化粧品が保湿効果を示すことは明らかである。しかし、経口で摂取したコラーゲンが皮膚に対して何らかの有効な作用を示すかについては明らかでない。本実験において、20代の女性にコラーゲンを含有するドリンクを8週間摂取させ、種々の計測をおこなった。本実験は2重盲検法でおこなわれた実験であり、可能な限り客観的な結果が得られるように実験をおこなった。実験開始時、4週後、8週後の3時点において、コラーゲン摂取群と対照群の間に皮膚の水分量に有意な差はなかった。しかし、コラーゲン摂取群においては、実験開始時に比較して8週後において角層吸水能が統計的に有意に上昇していた。それ以外の測定値は有意な差を示さなかったが、この結果からコラーゲンを経口摂取することで皮膚の保湿度が改善されることが示唆される。

論文に発表された結果ではないが、20 - 50代の女性25

表4 抜歯後1ヶ月後の抜歯部骨量

Group	BMC (g)	Area (cm ²)	BMD (g/cm ³)
A	29.56 (0.95)	0.40 (0.02)	74.12 (4.51)
B	28.16 (1.26)	0.39 (0.03)	73.04 (4.39)
C	27.78 (2.30)	0.38 (0.02)	72.26 (4.31)
D	28.44 (3.44)	0.38 (0.02)	75.26 (4.48)
E	29.30 (2.02)	0.38 (0.02)	76.44 (2.58)

n=5, 平均値(1SD)を表示した。BMC (Bone Mineral Content), BMD (Bone Mineral Density). $BMD=BMC/Area$ の計算式が成立する。各群間に統計的に有意な差はなかった。

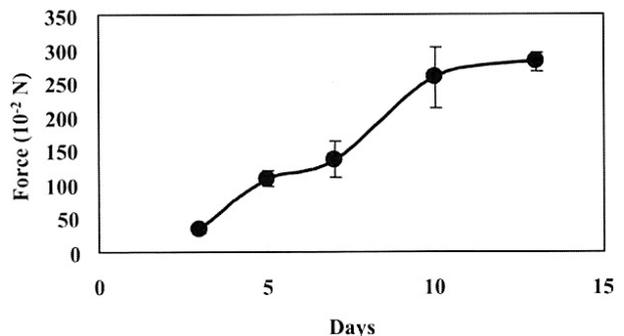
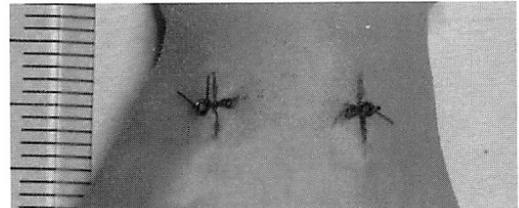


図5 Hairless マウス背部の切開創と創部強度の経時変化

表5 マウスの切開部の強度と大腿骨骨密度

Group	切開部の強度 (10 ⁻² N)		BMD (g/cm ³)
	7日	13日	
A	141.9 (23.5)	276.5 (35.4)	37.40 (1.37)
B	149.2 (28.6)	285.3 (30.1)	37.35 (1.75)
C	152.3 (34.7)	273.7 (38.5)	37.06 (1.92)

n=5, 平均値(1SD)を表示した。BMD (Bone Mineral Density). 各群間に統計的に有意な差はなかった。

名にコラーゲンを一日5g、6週間摂取させた場合、上腕と背中中の皮膚の水分量が上昇し、皮膚の柔軟性と弾力性が上昇したという結果が報告されている。この実験においては、実験開始時と実験終了時の測定値の比較がおこなわれており、2群に分けておこなった我々の実験とは実験のデザインが異なる⁸⁾。また、被験者数を含め実験の詳細は不明であるが、10 - 40代の女性に一日1gのコラーゲンを8週間摂取させた場合、プラシーボを摂取した場合や何も摂取しなかった場合に比較して、上腕の皮膚の水分保持能が高くなることが報告されている⁹⁾。いずれにせよ、これらの実験結果は我々の実験結果を支持するものである。

本実験において、20代の女性にコラーゲンを含有する

ドリンクを8週間摂取させ、踵の骨密度と5種類の骨代謝マーカーを測定した。コラーゲン摂取群と対照群のこれら測定値の間に有意な差は認められなかった。骨組織においては骨のリモデリング（改造）すなわち破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成がおこなわれており、骨の吸収量と形成量の収支によって骨量が決まる。本実験においては、コラーゲン摂取が8週間の期間が短期間であったため骨密度の変化として表れなかった可能性が考えられる。骨型アルカリフォスファターゼ（ALP）は骨芽細胞に存在する酵素であり、オステオカルシン（Oc）は骨芽細胞が分泌する基質タンパクであり、これらの血中濃度は骨芽細胞の活性を表わし、骨形成マーカーである¹⁰⁾。骨基質中のI型コラーゲンはピリジノリンおよびデオキシピリジノリンにより架橋結合している。破骨細胞による骨吸収により、これらの架橋成分が血液中に放出され尿中に排泄される。尿中のピリジノリン（PYR）とデオキシピリジノリン（DPYR）の濃度は、骨吸収のマーカーと考えられる。本実験において、これらの骨代謝マーカーに変化が観察されなかったことから、コラーゲン摂取は健康な20代女性の骨のリモデリングに影響を与えないと考えられる。

歯を失った後にその部位の骨の減少が起き、その後の義歯やインプラントによる治療が難しくなることが多い。抜歯窩の治癒を促進することにより、歯を失った部位の骨の減少を予防することが可能になる。抜歯窩の治癒を促進させる方法を検討するためには、簡便な実験動物モデルが必要である。ラットの臼歯を抜去する実験モデルが多く用いられてきた。しかし、ラットの臼歯は多根であり根が肥厚しているため根を破折することなく抜歯することが困難である。さらに、抜歯窩の治癒を定量するためには組織切片を作成する必要がある。一方、ラットの切歯は巨大であり、抜歯後に顎骨に大きな欠損を生じる。ラットの切歯は生涯萌出を続ける歯であり、先端を削除することで萌出速度が増加し、容易に抜歯することが可能になる¹¹⁾。本研究で示したように、ラットの下顎切歯を抜歯した場合、X線を用いて抜歯窩の治癒過程を容易に定量することが可能である。この実験動物モデルは、抜歯窩の治癒を促進させる方法を検討するために有用な実験モデルであると考えられる。

本研究では、Hairlessマウスの背部に切開創を作成しその強度を測定した。他の系統のマウスやラットを用いて同様の実験が他の研究者によっておこなわれている。Hairlessマウスは文字通り毛がないため切開創を作成しやすく、創部の治癒状態を観察し易い利点がある。この実験動物モデルは、切開創の治癒を促進させる方法を検討するために有用な実験モデルであると考えられる。

本研究において、コラーゲンを含有する飼料を与えることは、ラット切歯抜歯後の抜歯窩の治癒と、マウスの背部

切開創の治癒に影響を与えなかった。これらの結果から、コラーゲンを摂取することによって、骨組織修復や皮膚損傷の治癒が促進される可能性は少ないと考えられる。最近我々はコラーゲンをマウスに摂取させると骨量が増加することを観察した⁶⁾。この実験は以下のおこなわれた。通常の飼料は14%のタンパクを含んでいる。このタンパク量を10%に減少した2種類の異なる飼料（10%カゼイン、6%カゼイン+4%コラーゲン）をマウスに10週間与えた後、大腿骨の骨密度を測定した。すると6%カゼイン+4%コラーゲンの飼料で飼育したマウスの大腿骨骨密度は、10%カゼインの飼料で飼育したマウスの大腿骨骨密度に比較して高かった。しかし、14%のタンパクを含む2種類の異なる飼料（14%カゼイン、6%カゼイン+8%コラーゲン）でマウスを飼育した場合には、大腿骨骨密度に差はなかった。これらの結果は、タンパク摂取量が少ない状態では、コラーゲン摂取により骨密度が上昇するが、タンパク摂取量が充分な状態では、コラーゲン摂取は骨密度上昇作用を表さないことを示している。

本研究においては、上記の我々の以前の実験に比較してさらに低栄養の8%タンパク量の飼料を用いたにもかかわらず、コラーゲン摂取はマウスの大腿骨骨密度に影響を与えなかった。その理由としてはマウスの系統の違いや摂取期間が6週間であったことが考えられるが、明確ではない。ところで、卵巣摘出ラットは閉経後骨粗鬆症の動物実験モデルであり、この動物においては骨が減少する。我々の共同研究者の野村は、低タンパク食で飼育した卵巣摘出ラットにおいては、コラーゲン摂取が骨密度上昇作用を示すことを報告している¹²⁾。したがって、正常動物に通常の栄養状態でコラーゲンを摂取させた場合には、骨量に変化をおよぼさないが、卵巣摘出した骨減少症の動物に低栄養状態でコラーゲンを摂取させた場合には骨量が増加すると考えられる。本研究においては、正常動物にコラーゲンを摂取させた場合、抜歯窩の治癒や皮膚の切開創の治癒に影響を与えなかった。しかし、骨粗鬆症や糖尿病の疾患動物モデルに低栄養状態でコラーゲンを摂取させた場合には、治癒促進効果が表れる可能性も考えられる。

5. 総括

20代の健康な女性において、コラーゲン摂取は皮膚の保湿度を増加させた。しかし、骨密度と骨代謝マーカーには影響を与えなかった。また、コラーゲンを含有飼料での飼育は、ラットの切歯抜歯窩の治癒と、マウスの背部切開創の治癒と大腿骨骨密度に影響を与えなかった。したがって、実験動物の骨や皮膚の修復過程に対しては、コラーゲン摂取は顕著な作用を示さないと考えられる。サプリメントとしてコラーゲンを摂取することの有効性に関しては、今後その機序を含めてさらに検討をおこなう必要がある。

謝 辞

本研究は、株式会社ニッピの桑葉くみ子様と広田亜里彩様、東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科の宗田大教授、さらに東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科先端材料評価学分野の高橋英和助教授、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科摂食機能制御学分野大学院生の角田愛美君と石岡樹成君と佐藤大輔先君のご協力によりおこなわれました。ここに深く感謝致します。

(参考文献)

- 1) Adam M. Welche Wirkung haben Gelatinepraeparate? Therapiewoche 38:2456-2461, 1994
- 2) Scala J, Hollies NRS, Sucher KP. Effect of daily gelatine ingestion on human scalp hair. Nut Rep Int 13:579-592, 1976
- 3) Schwimmer M, Mulinos MG. Salutory effects of gelatin on nail defects in normal subjects. Antibiotic Med Clin Ther 4:403-407, 1957
- 4) Mulinos MG, Kadison ED. Effect of gelatin on the vascularity of the finger. Angiology 16:170-176, 1965
- 5) 梶原苗美 等. コラーゲン由来ペプチドの栄養・生理機能特性について. 必須アミノ酸研究 140:43-46, 1994
- 6) Koyama Y et al. Ingestion of gelatin has differential effect on bone mineral density and body weight in protein undernutrition. J Nutr Sci Vitaminol 47(1):84-86, 2001
- 7) 高橋元次. 皮膚保湿効果の測定法とその評価. Fragrance Journal 臨時増刊 17:61-70, 2000
- 8) <http://net.meiji.co.jp/health/amino/verify1.html> 明治製菓ホームページ
- 9) 田口靖希 他. 経口投与したニワトリ由来コラーゲンペプチドが皮膚の組織再生および保水能におよぼす影響、ならびに血中濃度の検討. 第42回日本食肉研究会(2001.3.29 仙台) 講演要旨 :23-25, 2001
- 10) 井上俊 他. 骨代謝マーカー測定の意義. The Bone 12(4):35-39, 1998
- 11) Chiba M et al. Effects of repeated shortenings and of artificial restraint on the tensile strength of the periodontium of the rat mandibular incisor. Arch Oral Biol 26: 135-41, 1981
- 12) Nomura Y et al. Effect of the administration of shark type I collagen to ovariectomized rats. 第34回日本結合組織学会学術大会(2002.4.4-5 浜松) 講演要旨, 2002