



ブタプラセンタエキス含有サプリメントの 健常成人女性のメンタルヘルスへの効果： 無作為化二重盲検並行群間比較試験

永柄真澄^{1)a)} / 永田真紀^{1)b)} / 松本雅子^{1)c)} / 松木貴洋^{2)d)} /
寺本充寛^{2)e)} / 清水邦義^{1)f)*}

はじめに

女性の体はホルモンのバランスによって大きな影響を受けているが、ホルモンバランスは加齢によって変化し、さまざまな不調の原因ともなる。わが国では、閉経前5年と閉経後5年を合わせた10年を更年期としている。更年期は、ホルモン変化に特に敏感な時期と言われ、ホルモンの変動が気分障害発症の危険因子となっている。エストロゲン、プロエストロゲンなどのホルモンは、主要な神経伝達物質であるセロトニン、ドーパミン、BDNF (Brain-derived neurotrophic factor: 脳由来神経栄養因子)などを調整しており、その変化が気分障害を起していると考えられている¹⁾²⁾。我が国でも、厚生労働省において、更年期における健康課題や疾患の予防・健康づくりへの支援の在り方を検討することを目的として、更年期症状等についての実態や支援ニーズ等を明らかにするための調査が実施されている³⁾。主観的な更年期症状に対する医療機関受診状況の調査では、「受診していない」と回答した人の割合が、40歳代・50歳代で男女とも約8～9割を占めていた。気分障害を含む更年期症状の情報について、メディアで取り上げられることも多くなり、

対処法についても、市販薬や健康食品の他、マッサージなどの代替療法などが多くなってきている⁴⁾。

プラセンタは、動物の胎盤から抽出される成分を原料とした医薬品や健康食品のことであるが、古くから更年期症状の改善のために有効とされてきた。現在、国内ではヒトプラセンタのみが、特定生物由来製品として⁵⁾医療用医薬品(注射剤)に使用が認められており、医薬品以外では家畜の胎盤が使われている。サプリメントや化粧品の原料としての家畜の胎盤については、以前は牛の胎盤が使用されていたこともあったが、狂牛病(BSE)の発生を機に厚生労働省から「BSEが発生している国の牛や羊など反芻動物の胎盤を原料としないこと」と通知が出された。現在、国内で製造されているプラセンタ製品の多くは、ブタプラセンタが使用されている。代替療法として、一時的な気分障害の改善を求める人からも、プラセンタエキスを使った食品は注目を集めている⁶⁾。小池らは、更年期症状を有する女性76人を対象とした24週間の無作為化並行群間比較試験を実施し、対照薬である当帰芍薬散に比べ、ブタプラセンタエキスは更年期の諸症状を有意に改善したと報告した⁷⁾。Kitanoharaらは、50人の更年期日

1) 九州大学大学院・農学研究院・森林圏環境資源科学研究室 (〒819-0395 福岡市西区元岡744)

2) 佳秀工業株式会社・ヘルスケア事業部 (〒808-0109 北九州市若松区南二島2-5-3)

《E-mail》

a) nagae.masumi.258@m.kyushu-u.ac.jp; b) nagata.maki.135@m.kyushu-u.ac.jp; c) matsumoto.masako.877@m.kyushu-u.ac.jp;

d) matsuki_takahiro@kasyu.co.jp; e) teramoto_mitsuhiro@kasyu.co.jp; f) shimizu.kuniyoshi.381@m.kyushu-u.ac.jp

* : Correspondence (Tel : 092-802-4675)

表1 選択基準と除外基準

【選択基準】

- ・35歳以上60歳未満で、一般的に健康な女性
- ・本試験にボランティアで参加することについて、事前の署名による同意の得られた人

【除外基準】

- ・同意取得時に、他の健康食品や医薬部外品、医薬品の摂取をしている人
- ・職業が夜勤または昼夜交代制勤務である人
- ・同意取得時に、疾病の治療や予防等のために医療機関等で処置（ホルモン補充療法、薬物療法、運動療法、食事療法）を受けている、もしくは治療が必要な状態と判断される人
- ・糖代謝、脂質代謝、肝機能、腎機能、心臓、循環器、呼吸器、内分泌系、免疫系、神経系の重篤な疾患あるいは精神疾患の既往歴を有している人
- ・アルコール依存または薬物依存である人
- ・食物アレルギーのある人
- ・同意取得時に妊娠、授乳中の者、あるいは試験期間中に妊娠を希望している者
- ・その他、試験機関から不適合と判断された者

本人女性を対象とした12週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で、ブタプラセンタエキスは、更年期女性の主観的な感情を改善したと報告した⁸⁾。

中高年時期はホルモン変化の激しいライフステージであることに加え、心理的な要因（仕事や家庭環境など）も複雑に関与する時期である⁹⁾。社会や家庭での様々なストレスにより一時的に感情のコントロールが難しくなったと感じている女性を対象とした心理症状の評価については、作業課題などの前後で心理的ストレス評価を実施することで症状の再現性が得られるとは考えにくく、介入期間の日常生活を振り返っての心理的ストレス反応の評価を行う必要がある。そこで本研究では、ブタプラセンタエキスを含有する食品の摂取を介入とした効果について、介入期間の日常生活における心理的ストレス反応低減効果について検証することを目的とした。

方 法

1. 試験実施体制

本試験は、近畿大学産業理工学部倫理委員会にて審査承認され（承認番号：2021002）、試験開始前に、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）に、試験計画の登録を行った（UMIN-CTR）。試験はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ修正）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告

示第1号）を遵守して、九州大学森林圏環境資源科学研究室にて実施された。試験担当者は、対象者が試験に参加する前に、本試験の目的や内容等について十分に説明を行い、対象者が内容を十分に理解し、納得したことを確認の上で、本試験への参加について自由意思による同意を文書で取得した。事前測定は、令和3年10月28日～11月2日、摂取4週後の事後測定令和3年11月25日～30日に実施した。

2. 試験方法

2.1 研究対象者の選定

研究対象者数の設定に当たっては、本試験食品と同等の食品による同等の効果を検証した先行研究が他にみられなかったため、主要評価項目SRS-18（Stress Response Scale：心理的ストレス反応測定尺度）¹⁰⁾によって心理的ストレス反応について評価をしたHisashiらの先行研究¹¹⁾を参考とした。本研究の試験品の摂取によって効果が得られると推定し、効果量を0.40、有意水準5%、検出力80%としてサンプルサイズを算出したところ、総サンプルサイズは40名となった。

2.2 選択基準および除外基準と試験食品の割付

研究室に事前に登録している試験モニター・データベースの中から、更年期症状を含む心理ストレス症状を示すことが多い35歳以上60歳未満の女性を対象とし、選択基準外および途中脱落者の発生を考慮し、試験参加者44名が募集された。表1に示

		登録	割り付け	摂取前 (0 w)	4 週間後 (4 w)
登録	適格性の診断 インフォームドコンセント 背景因子調査 割り付け	● ● ●	●		
介入	試験品群 プラセボ群			←→	←→
評価項目	SRS-18 DASS-21 POMS2 (短縮版) 疲労感 VAS OSA-MA 版 血液検査 摂取記録			● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●

図 1 試験スケジュール

す選択基準に該当し、除外基準に抵触しない健常女性参加者が登録され、性別、年齢、BMI (Body Mass Index) を考慮した乱数表を使用して、試験に関係のない割り付け責任者によって試験品群またはプラセボ群にランダムに割り付けられた。割り付けは、すべての参加者がテストを終了するまで隠蔽された。

2.3 試験食品の調整

試験食品は、佳秀工業株式会社 (福岡県北九州市) によって製造されたブタプラセンタ抽出物 (製品コード: KHP002) 含有サプリメントが提供された。ブタプラセンタ抽出物の製造については、佳秀工業株式会社と京都大学ウイルス研究所と共同研究により確立した、ブタプラセンタ抽出物のウイルスを不活化する技術と、医薬品グレードの除菌フィルターが使用されている。事前サンプリングの結果に基づいて、健常者の最適な用量は 1 日 200 mg であり、200 mg/1 錠のサプリメントを 2 錠 /1 日摂取するよう設計された。プラセンタエキスサプリメント 1 錠には、デキストリン 111 mg、プラセンタエキス末 (KHP002) 100 mg が配合され、プラセボ製品 1 錠には 211 mg のデキストリンが含有されていた。測定に直接関与のない 2 人の試験担当者により、試験品とプラセボは外観および香りについても区別がつかないことが確認され、研究の開始まで、温度と湿度が制御された実験室で安全に保管された。

2.4 試験方法

試験は無作為化二重盲検並行群間比較試験により実施した (図 1)。事前測定の前に、生年月日、身長、体重測定、コンプライアンス遵守の確認を実施した。

2.5 試験期間中の制限事項、禁止事項

試験期間中は次の制限事項および禁止事項の順守を研究対象者に求めた。

- ① 食生活や嗜好品やアルコールの摂取、起床・就寝時刻等のライフスタイルを大きく変えることは控える。
- ② 本試験に影響を及ぼす可能性のある医薬部外品、サプリメント、保健機能食品 (栄養機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品) の摂取は禁止とする。

3. 評価

3.1 評価項目

それぞれの時点における評価項目の得点について評価し、摂取前をゼロとした時の変化量 (Δ 値) を指標とした。試験評価スケジュールについて、図 1 に示す。主要評価項目は、SRS-18¹⁰⁾ および DASS-21 (Depression, Anxiety, Stress scale: うつ病不安ストレススケール -21)¹²⁾ とし、副次評価項目は POMS 2 (Profile of Mood States 2nd Edition) 短縮版¹³⁾、疲労感 VAS (Visual Analog Scale) 検査¹⁴⁾、OSA 睡眠調査票 MA 版¹⁵⁾、血清中の BDNF 量とした。各評価項目について以下に示す。それぞれの評価にあたっては、事前測定・事後測定ともに、ここ

1カ月(4週間)を振り返って評価をするように求めた。

① SRS-18 (Stress Response Scale) : 心理的ストレス反応測定尺度

SRS-18は普段の生活の中で経験するストレス場面における心理的ストレス反応を測定する質問紙である。18の質問からなり、それぞれ3つの因子「抑うつ・不安」「不機嫌・怒り」「無気力」に分類される。最も状態が良い場合を0、最も状態が悪い場合を3として、0-3までの4段階で気持ちや行動の状態を被験者が自己評価し、各因子得点を算出する。

② DASS-21 (Depression, Anxiety, Stress scale) : うつ病不安ストレススケール-21

DASS-21は、抑うつ、不安、ストレスを評価する質問紙である。21の質問からなり、それぞれ3つの因子「うつ」「不安」「ストレス」に分類される。最も状態が良い場合を0、最も状態が悪い場合を3として、0-3までの4段階でどのように感じたかを被験者が自己評価し、各因子得点を算出する。

③ POMS 2 (Profile of Mood States 2nd Edition) 短縮版

POMS 2は、気分を評価する質問紙である。過去1週間にどのように感じたかを「0」～「4」の5段階で評価した。質問は6つの尺度に分類される。AH(怒り-敵意)・CB(混乱)・DD(抑うつ-落ち込み)・FI(疲労)・TA(緊張-不安)の5尺度においては得点が低いほど良好であり、VA(活力)の1尺度は得点が高いほど良好な状態を示す。またネガティブな気分を総合的に表すTMD(Total Mood Disturbance)得点を算出する。TMD得点は得点が高いほどネガティブな感情が高いとされる。

④ 疲労感VAS (Visual Analog Scale) 検査

日本疲労学会制定の疲労感VAS (Visual Analogue Scale) 検査法を採用した。A4の用紙に100mmの線を横に示し、「これまでの経験した中でもっともそれを自覚している(悪い)」を右端、「まったくないと自覚している(良好)」を左端とした場合、現在の状態の位置に「|」を記入させ、起点から「|」印までの距離(mm)を各項目の得点とする。

⑤ OSA-MA (OSA sleep inventory MA version) :

OSA 睡眠調査票 MA 版

OSA-MAは、中高年・高齢者を対象とした、起

床時の睡眠内省を評価する心理尺度である。この調査票は、第1因子：起床時眠気、第2因子：入眠と睡眠維持、第3因子：夢み、第4因子：疲労回復、第5因子：睡眠時間の5因子形16項目から構成されている。4) 前日の夜の睡眠の状態や現在の心身の状態を4段階評価法で自己評価する。統計的検定は、変換されたZc得点(反応尺度値)を使って行う。

⑥ 血清中・BDNF量

うつ病・うつ状態では、脳でのBDNF産生および血小板からのBDNF分泌が低下し、血中(血清および血漿)BDNF低下として反映されると考えられている¹⁶⁾。

3.2 安全性の評価

介入期間中は、摂取記録の記載を求め、有害事象および副作用(自覚症状、他覚所見)を集計した。

4. 統計解析

本研究では評価項目を複数設定したため、検定を行う順番を試験計画時に決め、決められた順で実施していき、有意でない結果が算出されたところで検定を中止する閉手順により、多重性を回避した。主要評価項目が検証された場合にのみ、副次評価項目の解析に進むものとし、副次評価項目についても、主要評価項目と同様に、閉手順を採用した。具体的な解析計画は次のとおりであった。

主要評価項目では、まず、SRS-18の解析を行い、合計得点の4週間後の変化量について、試験品群とプラセボ群の間の群間有意差について検証し、群間有意差が認められた場合のみ、次にDASS-21の解析を行う。副次評価項目では、まず、POMS 2の解析を行い、ネガティブ感情の評価であるTMD得点の4週間後の変化量について、試験品群とプラセボ群の間の群間有意差について検証する。POMS 2のTMD得点について、群間有意差が認められた場合のみ、疲労感VAS (Visual Analog Scale) 検査、OSA睡眠調査票MA版の第4因子(疲労回復)、血液中のBDNF量の変化量について試験品群とプラセボ群の間の群間有意差について検証することとした。

各評価項目について、試験品群、プラセボ群のそれぞれの平均値および標準誤差、中央値および四分位値を算出し、摂取前の対象者の特性については、スチューデントのt検定によって2群の特性につい

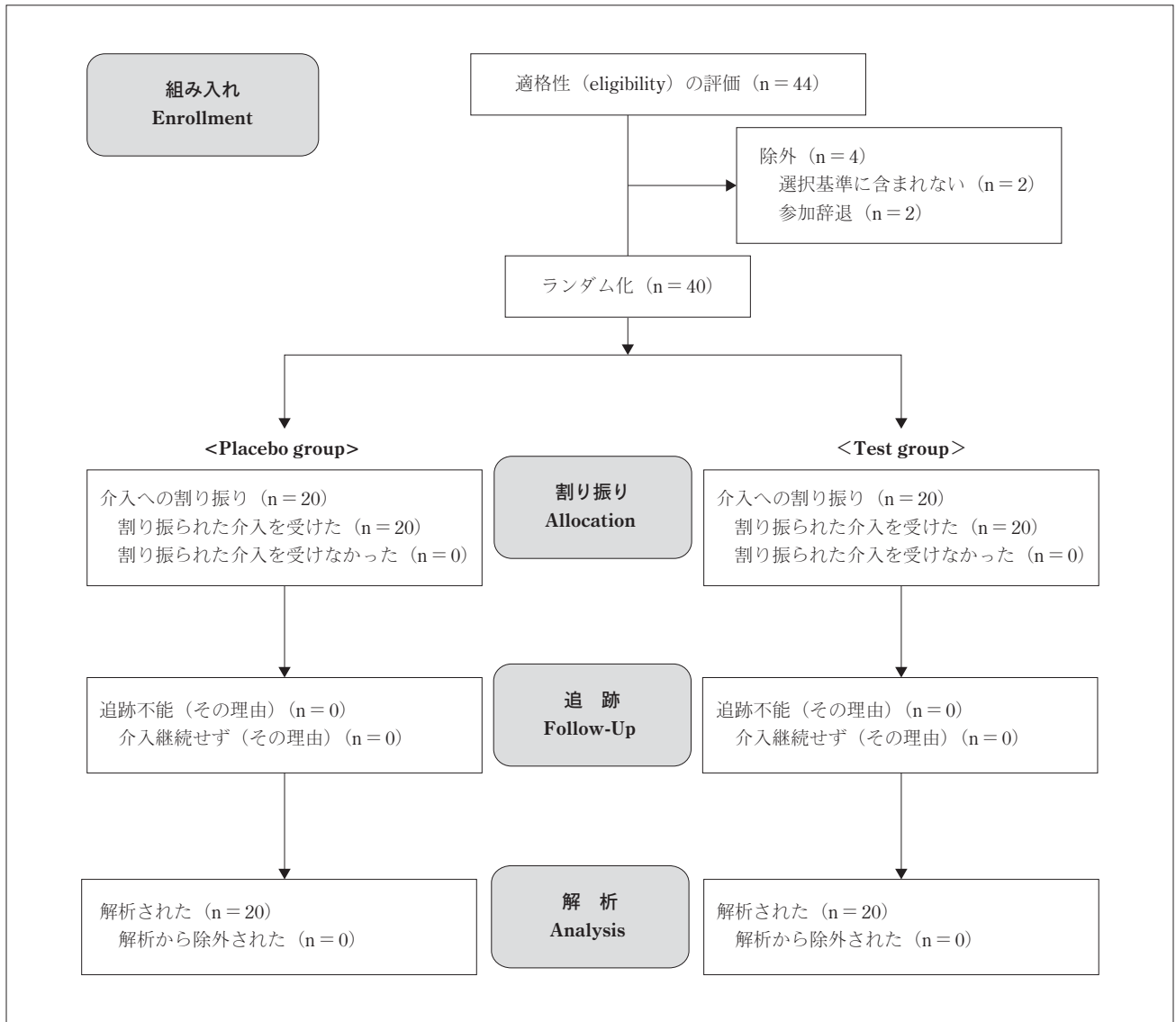


図2 試験のフロー

て比較を行った。摂取前後でのそれぞれの項目の比較では、ウィルコクソンの符号順位検定、4週間の変化量についての試験品群とプラセボ群の群間比較については、マン・ホイットニーのU検定を行った。なお、有意水準は5%とし、5%未満を有意差ありと判断した。

結 果

1. 試験のフロー

試験の組み入れ、割り付け、追跡、データ解析に関するフローチャートを図2に示した。

2. 研究対象者の特性

対象者の特性について表2に示す。

表2 被験者特性

項目	群	摂取前値	p値
人数 (人)	試験品	20	
	プラセボ	20	
年齢 (歳)	試験品	47.5 ± 5.9	0.978
	プラセボ	47.5 ± 5.6	
BMI (kg/m ²)	試験品	21.8 ± 3.2	1.000
	プラセボ	21.8 ± 2.9	
SRS-18 合計得点	試験品	15.7 ± 9.1	0.941
	プラセボ	15.5 ± 7.9	
DASS-21 合計得点	試験品	14.0 ± 8.2	0.466
	プラセボ	16.1 ± 9.8	

各値は平均値 ± 標準偏差を示す。

BMI : Body mass index

表3 SRS-18の因子別得点の群内比較および4週間の変化量についての群間比較の結果

項目	群	介入前	介入後	p値 ^{a)}	4週間の変化量	p値 ^{b)}
第I因子 抑うつ・不安	試験品	3.5 (1.3 - 7.8)	2.0 (0.0 - 3.8)	0.001	-1.0 (-4.8 - 0.3)	0.149
	プラセボ	5.0 (3.0 - 7.0)	2.5 (1.0 - 6.8)	0.243	-1.0 (-3.0 - 1.0)	
第II因子 不機嫌・怒り	試験品	5.5 (3.3 - 7.0)	2.0 (0.0 - 3.8)	0.001	-3.0 (-6.0 - -1.0)	0.008
	プラセボ	5.0 (1.0 - 6.8)	3.0 (0.3 - 6.0)	0.009	-1.0 (-2.0 - 0.0)	
第III因子 無気力	試験品	5.5 (1.3 - 9.8)	2.5 (0.0 - 5.8)	0.030	-2.5 (-4.8 - 0.0)	0.355
	プラセボ	6.5 (3.5 - 9.0)	5.0 (2.0 - 7.8)	0.004	-1.0 (-3.8 - 0.8)	
合計得点	試験品	15.5 (6.8 - 23.3)	7.0 (1.3 - 10.8)	0.001	-6.5 (-12.5 - -4.0)	0.028
	プラセボ	16.0 (9.0 - 20.8)	8.5 (6.0 - 20.8)	0.021	-3.0 (-8.5 - 1.0)	

データは中央値 (25% - 75%) を示す。

a) Wilcoxon signed rank test (介入前 vs 介入後)

b) Mann-Whitney U test (プラセボ群 vs 試験品群)

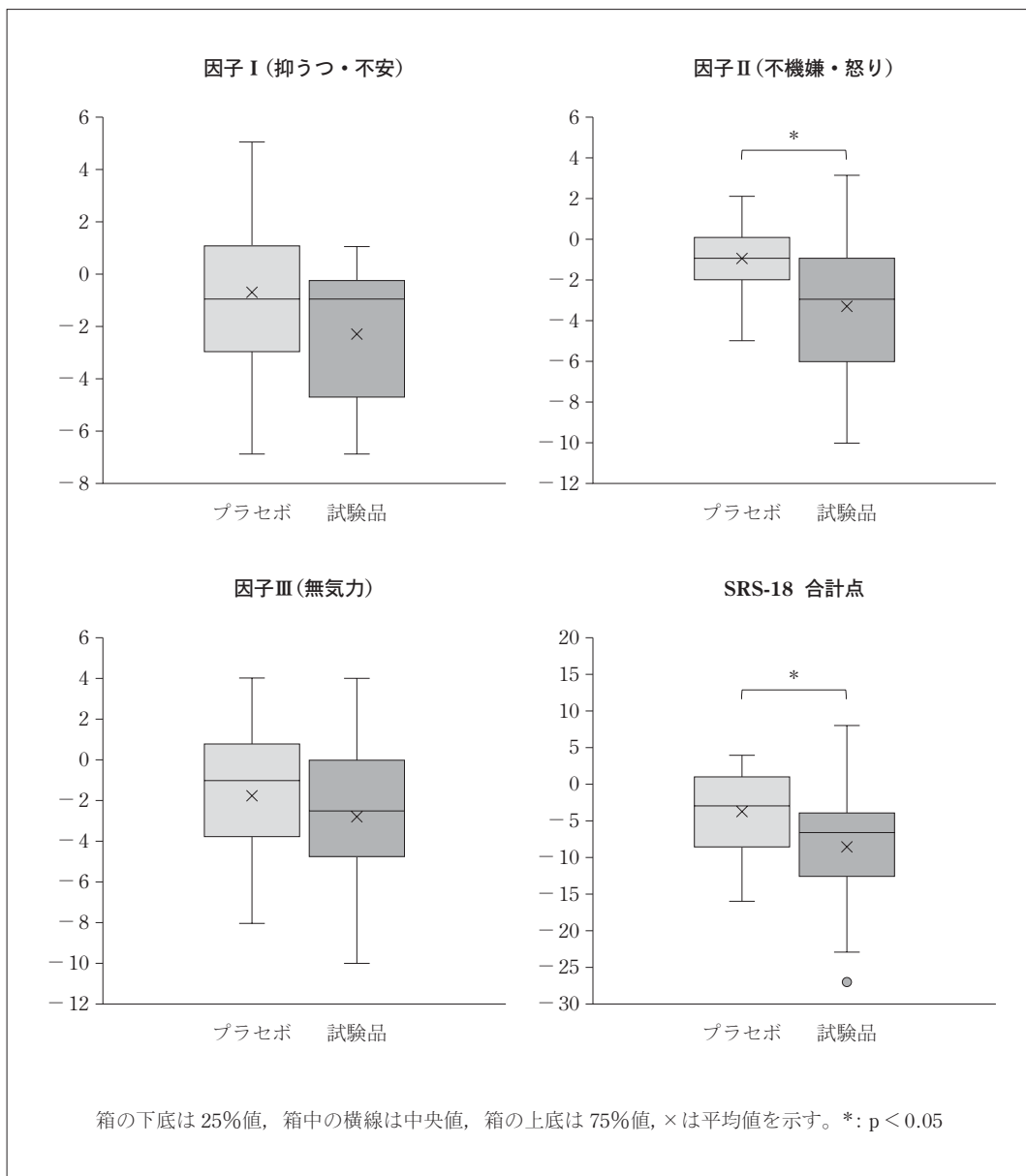


図3 SRS-18 下位項目および合計点の変化量の群間比較

表4 DASS-21 の因子別得点の群内比較および4週間の変化量についての群間比較の結果

項目	群	介入前	介入後	p 値 ^{a)}	4週間の変化量	p 値 ^{b)}
第I因子 抑うつ	試験品	5.0 (1.0 - 7.8)	1.0 (0.0 - 3.5)	0.001	- 3.0 (- 4.0 - 0.0)	0.640
	プラセボ	5.5 (3.0 - 6.8)	2.0 (0.0 - 6.0)	0.005	- 2.0 (- 4.8 - 0.0)	
第II因子 不安	試験品	2.0 (1.0 - 3.0)	1.0 (0.0 - 1.8)	0.061	- 0.5 (- 1.8 - 0.0)	0.495
	プラセボ	1.5 (1.0 - 4.8)	1.0 (1.0 - 3.0)	0.251	0.0 (- 1.8 - 0.8)	
第III因子 ストレス	試験品	7.0 (3.5 - 8.8)	2.0 (0.0 - 4.8)	<0.001	- 2.5 (- 6.0 - - 2.0)	1.000
	プラセボ	7.0 (4.5 - 11.8)	3.5 (1.0 - 6.0)	0.001	- 4.0 (- 6.0 - - 0.3)	
合計得点	試験品	14.0 (7.5 - 19.8)	3.5 (2.0 - 10.0)	<0.001	- 6.5 (- 10.0 - - 1.3)	0.738
	プラセボ	16.0 (9.3 - 21.8)	6.5 (2.0 - 15.0)	<0.001	- 6.5 (- 10.0 - - 1.0)	

データは中央値 (25% - 75%) を示す。

a) Wilcoxon signed rank test (介入前 vs 介入後)

b) Mann-Whitney Utest (プラセボ群 vs 試験品群)

表5 POMS (気分状態主観的評価) 2短縮版の群内比較および4週間の変化量についての群間比較の結果

項目	群	介入前	介入後	p 値 ^{a)}	4週間の変化量	p 値 ^{b)}
AH 怒り - 敵意	試験品	5.0 (4.0 - 8.8)	3.5 (1.0 - 5.0)	0.005	- 2.0 (- 4.0 - 0.0)	0.072
	プラセボ	4.0 (1.3 - 6.8)	3.0 (1.3 - 6.8)	0.088	- 0.5 (- 1.8 - 0.0)	
CB 混 乱	試験品	4.5 (3.0 - 6.8)	2.0 (0.0 - 4.0)	0.003	- 2.0 (- 4.0 - 0.0)	0.529
	プラセボ	5.0 (2.0 - 7.8)	3.0 (0.3 - 6.5)	0.002	- 1.0 (- 2.8 - 0.0)	
DD 抑うつ - 落ち込み	試験品	3.5 (1.0 - 6.8)	1.0 (0.0 - 3.5)	0.003	- 1.0 (- 3.0 - - 0.3)	0.383
	プラセボ	3.5 (1.0 - 6.0)	1.5 (0.0 - 4.8)	0.021	- 1.0 (- 2.0 - 0.0)	
FI 疲 労	試験品	9.0 (5.0 - 11.8)	4.0 (3.0 - 7.8)	0.002	- 2.0 (- 5.8 - - 0.3)	0.698
	プラセボ	10.0 (7.5 - 13.0)	6.0 (3.3 - 10.8)	0.001	- 3.5 (- 5.8 - - 1.0)	
TA 緊張 - 不安	試験品	6.5 (4.0 - 8.0)	3.5 (2.0 - 6.5)	0.001	- 3.0 (- 4.0 - 0.0)	0.192
	プラセボ	8.0 (5.3 - 12.0)	5.0 (1.0 - 8.0)	<0.001	- 3.5 (- 5.8 - - 2.0)	
VA 活 力	試験品	5.0 (1.5 - 7.0)	7.5 (4.3 - 10.0)	<0.001	3.0 (1.0 - 4.8)	0.277
	プラセボ	5.0 (3.3 - 6.8)	7.0 (4.3 - 9.0)	0.006	2.0 (0.0 - 4.0)	
TMD 総合的 気分状態得点	試験品	25.5 (14.0 - 33.5)	5.5 (2.3 - 16.0)	<0.001	- 11.0 (- 24.0 - - 5.5)	0.820
	プラセボ	25.5 (15.5 - 39.3)	12.5 (0.3 - 29.5)	<0.001	- 13.5 (- 21.5 - - 2.5)	

データは中央値 (25% - 75%) を示す。

a) Wilcoxon signed rank test (介入前 vs 介入後)

b) Mann-Whitney Utest (プラセボ群 vs 試験品群)

3. ストレス状態主観的評価 (SRS-18)

ストレス状態に関する質問紙 (SRS-18) の変化を表3にまとめた。第I因子「抑うつ・不安」では、介入前後で試験品群のみが有意に減少したが、4週間の変化量については2群間に有意な差は認められなかった。第II因子「不機嫌・怒り」および第III因子「無気力」および合計得点では、両群ともに介入前後での有意な減少が認められた。4週間の変化量についての群間比較では、第II因子「不機嫌・怒り」および合計得点において、試験品群はプラセ

ボ群に比べ有意に減少した。変化量の群間比較の結果について、図3に示す。

4. ストレス状態主観的評価 (DASS-21)

ストレス状態主観的評価 (DASS-21) の結果を表4にまとめた。第I因子 (抑うつ) および第III因子 (ストレス) および合計点では、介入の前後で、それぞれの群内において有意な低下がみられたが、4週間の変化量についてはいずれも有意な群間の差は認められなかった。

5. 気分状態主観的評価 (POMS 2 短縮版)

気分状態に関する主観的評価 (POMS 2 短縮版) の変化を表5にまとめた。AH (怒り - 敵意) 尺度では、介入前後で試験品群のみが有意に減少した。その他の気分尺度ではどちらの群にも介入前後で低下がみられた。4週間の変化量については、2群間に有意な差は示されなかった。

主要評価項目では、SRS-18の合計得点の4週間後の変化量について群間有意差が認められたため、副次評価項目POMS-2の解析を実施したが、POMS-2のTMD得点について群間有意差が認められなかったため、閉手順の計画に従って解析を終了した。

考 察

本研究では、ブタプラセンタサプリメントの摂取がストレス症状に与える効果を検証した。主要評価項目SRS-18は、普段の生活の中で経験するストレス場面における心理ストレス反応を評価する尺度であるが、「抑うつ・不安」「不機嫌・怒り」「無気力」の因子の中で、「不機嫌・怒り」の因子においてプラセボ群との差異が明らかであり、総合得点においても試験品群の改善がより明らかであった。本試験の試験品にはブタプラセンタエキスが含まれているが、プラセンタエキスには胎盤の構造体であるタンパク質の加水分解物としてのペプチド、アミノ酸等、生体内で生理活性を示す物質が豊富に含まれている¹⁷⁾。プラセンタエキスについては、ヒト細胞における抗酸化作用¹⁸⁾や女性の更年期症状の改善効果^{7,8)}など、女性のストレスやメンタルヘルス改善についての報告も多数みられているが、本研究では、同様のストレス症状の改善効果が示された。本研究におけるブタプラセンタエキス摂取後のストレスやメンタルヘルスの改善効果については、その体内作用機序を解明する、研究対象者のバイオマーカーについての評価ができていないが、上述のペプチド、アミノ酸等が本作用に寄与していると推定される。本研究チームにおいて、体内作用機序解明の一助となる細胞実験を実施している (未公開データ; 付録参照)。

BDNFは神経機能の発達、維持に重要な役割を果たす分子で、精神疾患のような脳に起因する疾患に深く関わっており、Karegeらがうつ病患者の血

清中におけるBDNFが健常者に比べて低値であることを報告している¹⁹⁾。さらに、Hanらは、デンマークブタプラセンタ (DPP) とその主要なジペプチドは、トレッドミル運動による疲労したマウスの脳内のドーパミン、BDNF、リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼのレベルを高めたと報告しており²⁰⁾、ブタプラセンタエキスとそれに含まれるペプチド等が、BDNFのレベルを高めた結果、抑うつ症状を軽減させた可能性が考えられる。また、コルチゾールは、脳の恒常性におけるいくつかのプロセスの調整に関与しており、BDNFとコルチゾールは、ともにストレス応答性の因子であるが、神経系で相補的な役割を果たしている²¹⁾。本研究において、ブタプラセンタエキス摂取群に示された「ストレス場面における心理ストレス反応」の軽減結果については、BDNF産生促進効果やコルチゾール調整機能が関与した可能性がある。加えてその効果については、心理ストレス反応の因子によって差異が示されたことと合わせて考察する必要がある。SRS-18の3つの因子では、ブタプラセンタサプリメント摂取群では、特に「不機嫌・怒り」の反応に多くの改善効果が認められたが、その他の「抑うつ・不安」「無気力」の反応には、明確な改善効果は示されなかった。これらのストレス反応の因子別の効果については、DASS-21の評価でも同様であり、3つの因子「うつ」「不安」「ストレス」はいずれもブタプラセンタ摂取による明確な効果は示されなかった。さらに副次評価項目のPOMS 2短縮版の各気分尺度においても、有意な効果ではなかったものの、AH (怒り - 敵意) 尺度では、介入前後で試験品群のみが有意に減少し、試験品群、プラセボ群の2群間においては、有意水準10% ($p = 0.072$) で変化量に差が示された。

Izawaらは、長期にわたるストレスはストレス期間中およびストレス期間後にコルチゾールの分泌に影響を与えることを報告している²²⁾が、本研究の対象者は慢性的なストレスに晒されていたわけではなく、一時的に予期せぬ気分障害を発症する健康状態にあった。すなわち、本試験の対象者は、介入期間中にコルチゾールの分泌が慢性的に高くなる状況であったとは考えにくく、慢性的ストレス曝露後に高くなると報告されている「抑うつ」「不安」「疲労」等の症状は比較的小さく、ストレス反応抑制効

果が明確に表れなかった可能性がある。一方、日常的なストレス状況下であれ、作業課題などが与えられた実験室的な状況であれ、血中および唾液中のコルチゾールは瞬間的に上昇することが報告されている²³⁾。Henckensらは、増加したコルチゾールは脅威刺激の処理を促進し、脅威への行動的反応を促進することを示唆している²⁴⁾。Kimuraらは、実験室において「怒り顔」の脅威刺激を使って、コルチゾールの増加と脅威への行動的反応が促進されたことを報告している²⁵⁾が、本研究において、試験品群の「不機嫌」「怒り」などのストレス反応がより軽減したのは、ブタプラセンタエキス摂取によってコルチゾールの産生が促進され、脅威刺激の処理が促進されたためとも推察できる。

本研究の限界として、まず、対象者が「一時的な更年期症状を含む心理ストレス症状を有する健常女性」と、対象年齢や有症状の幅がより大きかった点が挙げられる。日本産科婦人科学会では、更年期に現れるさまざまな症状の中で他の病気を伴わないものを「更年期症状」とされている²⁶⁾。研究参加時に対象とした研究対象者の一時的な症状は、医療機関における「更年期症状」の診断ではなく、対象者による主観的な「更年期症状を含む心理ストレス症状」をベースに評価しており、それぞれの症状の大きさや頻度も4週間を振り返っての自覚症状調査であった。より幅広い年齢層および多様な心理ストレス症状を有する対象者にブタプラセンタエキスの摂取効果が示されたものの、更年期症状に限定される対象者についての効果の大きさについては、より詳細で専門的な検証が必要である。また、本研究では対象者のバイオマーカーについての分析・評価を実施しておらず、作用機序は、細胞実験や先行研究の報告による推察に他ならない。バイオマーカーを含めたさらなる科学的な検証によるメカニズムの解明により、胎盤素材の有効性を活かした健康利用をさらに進めていきたい。

資金提供

本研究は、経済産業省・戦略的基盤技術高度化支援事業助成金および佳秀工業株式会社、株式会社ユーザーライフサイエンスによる資金提供を受けた。

謝辞

本研究の遂行にあたり、ご協力を頂きました近畿大学産

業理工学部 生物環境化学科・大貫研究室の皆様には、感謝の意を表します。

利益相反

松木、寺本は、佳秀工業株式会社所属であり、研究資金の提供と試験品の準備を行ったが、研究データの収集および解析等にはかかわっておらず、本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。研究は九州大学大学院農学研究院森林圏環境資源科学研究室で実施され、論文は著者全員理解をもって適切かつ客観的に作成された。

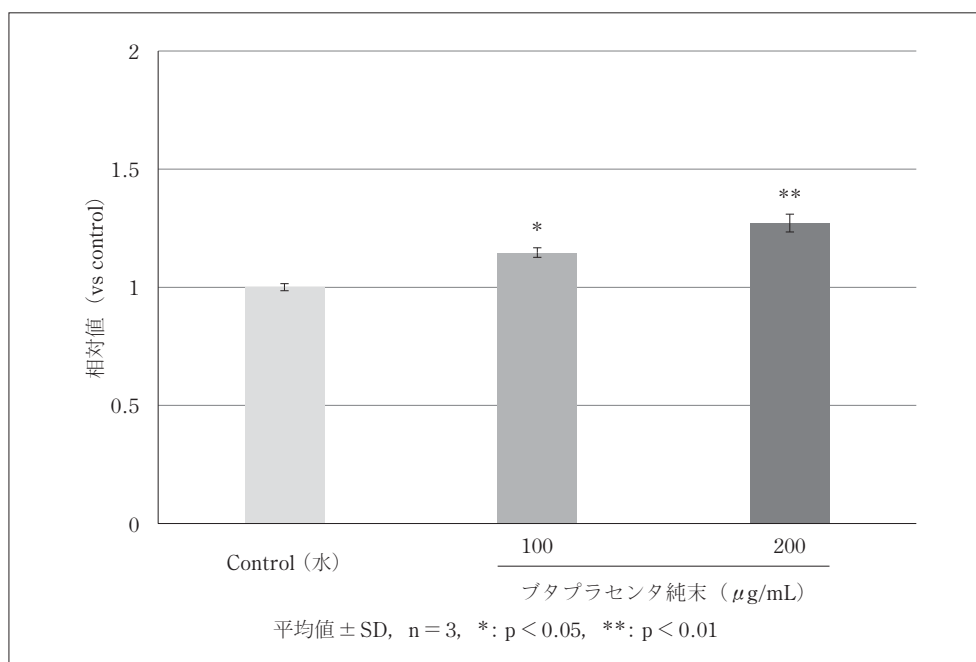
《付録》神経栄養因子遺伝子発現評価試験

食物や食物由来成分が脳機能の維持、発達および改善に効果があるということが明らかになりつつある。その1つとして、ヒト腸管上皮細胞において吸収された成分が脳由来神経栄養因子 (BDNF; brain derived neurotrophic factor) 産生を増強し、産生されたBDNFが神経細胞の活性化を促すという腸管の活性化を介した脳機能制御機構がある。BDNFと神経成長因子 (NGF) の増強は、神経系の成長や維持の増強、さらに脳機能制御機構により、メンタルヘルスや睡眠に与える影響についても多くの知見が確認できる。BDNFやNGFが増強されることにより、記憶力向上、気力の向上 (うつ病の予防または改善)、食欲抑制 (過食や肥満の抑制) などが報告されている。さらに、血清BDNF濃度やNGF合成を促進する天然成分と睡眠障害との関連についての報告もある。

本検討では、腸管上皮細胞モデルとしてCaco-2細胞を用い、BDNF遺伝子の発現を指標として、神経系の成長や維持の増強、さらに脳機能制御機構により、評価サンプルが、メンタルヘルスに与える影響を評価した。

【実験方法と結果】

ヒト結腸癌由来細胞 (Caco-2) は Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (高グルコース) (含1%ペニシリン-ストレプトマイシンおよび10%ウシ胎児血清 (FBS)) を用いて、コンフルエントになるまでφ10 cm ディッシュにて前培養した。その後、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄し、培地に再懸濁後、24穴プレートに 1.0×10^5 cells/well の濃度で播種し、CO₂ インキュベーター (37°C, 5% CO₂) でオーバーナイト培養した。オーバーナイト培養後、評価サンプルブタプラセンタ純



付録 - 図 1 ブタプラセンタ純末添加後の Caco-2 細胞における BDNF 遺伝子の発現変化

末 P100 (Lot.19GP) を含む無血清 DMEM 培地 (含 1% ペニシリン - ストレプトマイシン) に交換し、CO₂ インキュベーターにて 24 時間培養した。評価サンプル添加培養後の Caco-2 細胞を回収し、PureLink RNA Mini kit (Invitrogen) を用いて total RNA を抽出した。ReverTra Ace qPCR RT Master Mix with gDNA Remover (TOYOBO) にて、抽出した total RNA から cDNA を合成した。合成した cDNA を鋳型として AriaMX リアルタイム PCR 装置 (アジレント・テクノロジー) でリアルタイム PCR を行った。リアルタイム PCR 反応には、THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix (TOYOBO) を用いた。BDNF 遺伝子用プライマーとして 5'-GTCAAGTTGGGAGCCTGAAATAGTG-3' および 5'-AGGATGCTGGTCCAAGTGGTG-3' を、内部標準 GAPDH 用プライマーとして 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3' および 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGT-3' を使用した。リアルタイム PCR 反応条件として、95°C、3 分の初期変性後、95°C、3 秒での変性、60°C、30 秒のアニーリング / 伸長という 2 ステップの PCR 反応を 40 サイクル行った。

ブタプラセンタ純末がメンタルヘル스에及ぼす影響について検討するため、Caco-2 細胞における神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子発現を評価した。

付録 - 図 1 には、ブタプラセンタ純末添加 24 時間後の Caco-2 細胞における BDNF 遺伝子の発現変動を示した。その結果、ブタプラセンタ純末添加時にコントロール (水) と比較して、BDNF 遺伝子の発現が有意に上昇することが認められた。

以上の結果より、ブタプラセンタ純末は BDNF 産生を促進することが示唆された。したがって、ブタプラセンタ純末は、脳由来神経栄養因子産生を増強し、産生された BDNF が神経細胞の活性化を促すという腸管の活性化を介した脳機能制御機構によりメンタルヘルスを改善することが期待できる。

文 献

- 1) Maebayashi, A. Climacteric Disorder. *Journal of Nihon University Medical Association* 2021, **80** (4), 177-180. https://doi.org/10.4264/numa.80.4_177.
- 2) Turek J; Gašior Ł. Estrogen Fluctuations during the Menopausal Transition Are a Risk Factor for Depressive Disorders. *Pharmacological Reports* 2023, **75** (1), 32-43. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00444-2>.
- 3) 「更年期症状・障害に関する意識調査」基本集計結果. <https://www.mhlw.go.jp/content/000969166.pdf> (accessed 2023-11-14).
- 4) 飯岡由紀子. 更年期女性が体験する心身の変化とそれに対する対処. *日本女性心身医学会雑誌* 2010, **15** (2), 237-247.
- 5) 厚生労働省. 厚生労働大臣が指定する生物由来製品及

- び特定生物由来製品。厚生労働省告示第二百九号。May 20, 2003. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa4899&dataType=0&pageNo=1 (accessed 2023-10-17).
- 6) 永柄真澄; 清水邦義; 大貫宏一郎. 実際の健康食品・サプリメント プラセンタ - 根強い人気の動物由来成分の謎に迫る. *診断と治療* 2021, **109** (8), 1135-1138.
- 7) Koike K; Yamamoto Y; Suzuki N; Yamazaki R; Yoshikawa C; Takano F; Takuma K; Sugiura K; Inoue M. Efficacy of Porcine Placental Extract on Climacteric Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women. *Climacteric* 2012, **16** (1), 28-35. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.696290>.
- 8) Kitano-hara M; Yamamoto T; Masunaga S; Ohishi M; Komatsu Y; Nagase M. Effect of Porcine Placental Extract on the Mild Menopausal Symptoms of Climacteric Women. *Climacteric* 2017, **20** (2), 144-150. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1279140>.
- 9) 安井敏之; 手束典子; 山田正代; 上村浩一; 苛原 稔; 青野敏博. 更年期女性にみられる精神神経症状. *四国医学雑誌* 2000, **56** (2), 35-39.
- 10) Suzuki S; Shimada H; Miura M; Katayanagi K; Umamo R; Sakano Y. 新しい心理的ストレス反応尺度 (SRS-18) の開発と信頼性・妥当性の検討. *行動医学研究* 1997, **4** (1), 22-29. <https://doi.org/https://doi.org/10.11331/jjbm.4.22>.
- 11) Mitsuishi H; Endo S; Ishiwata T; Oishi K. The Effects of Resilience on Subjective Stress Response and Salivary Secretory Immunoglobulin A in University Students. *J Phys Fit Sports Med* 2016, **5** (4), 319-327. <https://doi.org/10.7600/jpfs.5.319>.
- 12) 村上由希; 今村行雄; 三谷智子. 女子大生を対象とした日本語版 The Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21) の信頼性と妥当性の検討. *日本健康医学会雑誌* 2022, **31** (3), 380-389.
- 13) 横山和仁 監訳; 渡邊一久 協力. Heuchert JP & McNair DM. POMS 2 日本語版マニュアル. 金子書房: 東京, 2015.
- 14) 日本疲労学会 疲労感の評価方法. <https://www.hirougakkai.com/hyouka.pdf> (accessed 2023-10-04).
- 15) 山本由華吏; 田中秀樹; 高瀬美紀; 山崎勝男; 阿住一雄; 白川修一郎. 中高年・高齢者を対象とした OSA 睡眠感調査票 (MA 版) の開発と標準化. *脳と精神の医学* 1999, **10**, 401-409.
- 16) 吉村玲児. うつ病での脳由来神経栄養因子 (BDNF) の血中動態. *日本生物学的精神医学会誌* 2011, **22** (2), 83-87.
- 17) 鈴木信孝. 機能性食品プラセンタエキス. *日本補完代替医療学会誌* 2020, **17** (2), 99-104.
- 18) Choi H Y; Kim S W; Kim B W; Lee H N; Kim S J; Song M; Kim S; Kim J; Kim Y B; Kim J H; Cho S G. Alpha-Fetoprotein, Identified as a Novel Marker for the Antioxidant Effect of Placental Extract, Exhibits Synergistic Antioxidant Activity in the Presence of Estradiol. *PLoS One* 2014, **9** (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099421>.
- 19) Karege F; Perret G; Bondolfi G; Schwald M; Bertschy G; Aubry J-M *Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Major Depressed Patients*; 2002; Vol. 109.
- 20) Han N; Kim H; Kim N; Lee W; Jeong H; Kim H; Jeong H. Leucine and Glycine Dipeptides of Porcine Placenta Ameliorate Physical Fatigue through Enhancing Dopaminergic Systems. *Mol Med Rep* 2017. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8335>.
- 21) de Assis G G; Gasanov E V. BDNF and Cortisol Integrative System - Plasticity vs. Degeneration: Implications of the Val66Met Polymorphism. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Academic Press Inc. October 1, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100784>.
- 22) Izawa S; Saito K; Shirotaki K; Sugaya N; Nomura S. Effects of Prolonged Stress on Salivary Cortisol and Dehydroepiandrosterone: A Study of a Two-Week Teaching Practice. *Psychoneuroendocrinology* 2012, **37** (6), 852-858. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.10.001>.
- 23) Dickerson S S; Kemeny M E. Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychol Bull* 2004, **130** (3), 355-391. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>.
- 24) Henckens M J A G; van Wingen G A; Joëls M; Fernández G. Time-Dependent Effects of Cortisol on Selective Attention and Emotional Interference: A Functional MRI Study. *Front Integr Neurosci* 2012, **6**. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00066>.
- 25) Kimura K; Yamada K C. Cortisol Reactivity to Psychosocial Stress and Attentional Disengagement from Threat Stimuli. *生理心理学と精神生理学* 2016, **34** (1), 41-51. <https://doi.org/10.5674/jjppp>.
- 26) Japan Society of Obstetrics and Gynecology. https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=14 (accessed 2023-11-13).

Effects of Pork Placenta Extract-Containing Supplements on the Mental Health of Healthy Adult Women:

A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study

Abstract

Porcine placenta is a pharmaceutical or health food made from ingredients extracted from the placenta of animals, and has long been effective for improving menopausal symptoms. Middle-aged and elderly age are also a time when psychological factors (work, family environment, etc.) are also intricately involved. For the evaluation of psychological symptoms in women who feel that they have temporarily difficulty controlling their emotions due to various stresses in society and at home, it is necessary to evaluate the psychological stress response by looking back on daily life. The purpose of this study was to examine the effect of the intake of foods containing porcine placenta extract as an intervention on reducing the psychological stress response in daily life during the intervention period. Healthy women volunteers between 35 to 59 years ($n = 40$) were randomly assigned to receive either placebo or 200 mg of porcine placenta extract once daily for 4 weeks from October 28 to November 30 in 2021. SRS-18 (Stress Response Scale-18), DASS-21 (Depression, Anxiety, Stress scale-21), POMS 2 (Profile of Mood States 2nd Edition) Shortened version, Fatigue Vas (Visual Analog Scale), OSA-MA (OSA sleep inventory MA version) and amount of BDNF (brain-derived neurotrophic factor) in serum were assessed at baseline and after 4 weeks. After 4 weeks, one factor of SRS-18 and overall score were significantly improved in the porcine placenta group compared with the placebo group. These results suggest that porcine placenta extract can be used as a health food ingredient to improve or maintain psychological symptoms of women's condition in middle-aged and elderly age.

Key words: porcine placenta extract, menopausal symptoms, estrogen, BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), cortisol