



豚脳由来プラズマローゲン含有リン脂質を含む食品摂取による認知機能への効果

金子 剛¹⁾ / 宮田晃史²⁾ / 張 敏³⁾

Effect on Cognitive Function by Ingesting Foods Containing Plasmalogen-Containing Phospholipids Derived from Porcine Brain

Takeshi KANEKO¹⁾ / Akinobu MIYATA²⁾ / Min ZHANG³⁾

1) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

2) Miyata Medical Clinic

3) GLB Co., LTD

はじめに

わが国の65歳以上の軽度認知障害（MCI）の有病率は15～25%、罹患率は20～50/1,000人/年程度である。認知症の患者数は増加傾向を示しており、今後の増大についても懸念されている。認知症のなかでも6割以上を占めるアルツハイマー型認知症（AD）が増加している¹⁾。

MCIは、必ずしも認知症に進行するとは限らないが、認知症への進行を予防する方法としては、抗認知症薬や非薬物療法などいずれも十分な効果は確認できていない。現状では、MCIから認知症への進行を促進する危険因子である高血圧や糖尿病、脂質異常症などの管理、適度な運動を続けることなどが推奨されている¹⁾。また、2023年9月には、アルツハイマー病治療薬が承認されたが、重大な副作用（Infusion reactionやARIAなど）のリスクがあることや、患者負担額が大きいことなど、課題は多い^{2)～5)}。

認知症は、生活習慣病のひとつともいわれ、日々

の生活習慣と密接に関わっている。なかでも食習慣の重要性が指摘されており、食品由来成分の認知症予防への有用性も知られている⁶⁾。

われわれは、認知機能の低下を自覚する者を対象に、豚脳由来プラズマローゲン含有リン脂質等を原材料とした健康食品を、12週間継続摂取した際の認知機能に関する効果を評価する試験を実施した。なお、本試験は探索的試験の位置づけとし、有効性と長期摂取安全性試験を実施し、加えて過剰摂取安全性試験についても行ったので、報告する。

1. 対象および方法

1-1 被験者

1-1-1 対象

株式会社ブレイクスルー（東京都）を通じて一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、被験品の使用を自ら希望する者を有効性・長期摂取試験の被験者とした。過剰摂取試験の被験者は、有効性・長期摂取試験の被験者から外れた者（試験日程の都合が合わない者、認知機能低下がみ

1) 日本臨床試験協会（JACTA） 2) ミヤタメディカルクリニック 3) GLB株式会社

Key words : 豚脳由来リン脂質 (phospholipids derived from porcine brain), 認知機能 (cognitive function), プラズマローゲン (plasmalogen)

表1 試験品の原材料と栄養成分

| |
|---|
| <p>【原材料】 MCT (中鎖脂肪酸油) (国内製造), 豚脳由来プラズマローゲン含有リン脂質, しそ油/ゼラチン, グリセリン, グリセリン脂肪酸エステル, フィチン酸, 酸化防止剤 (V.E, VC)</p> |
| <p>【栄養成分】 [2粒 520 mg 当たり (推定値)] エネルギー: 3.24 kcal, たんぱく質: 0.14 g, 脂質: 0.26 g, 炭水化物: 0.12 g, 食塩相当量: 0.0008 g</p> |

られなかった者等) で被験品の使用を自ら希望する者とした。

1-1-2 選択基準

1. 40歳以上, 69歳以下の男女
2. 認知症に罹患していないが, 加齢に伴う記憶や認知機能の低下に関して自覚がある者 (スクリーニング検査のMMSE結果が24点以上, 30点未満の者)
3. 本研究への参加について十分な理解のうえ, 本人の自由意思により文書で同意が得られた者

1-1-3 除外基準

1. 認知症と判断・診断される者, 認知症により医師の治療・投薬・生活指導を受けている者, 過去に受けていた者
2. 重篤な脳血管疾患, 心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 消化器疾患, 届出が必要な感染症などに罹患している者
3. 血圧測定, 血液検査で著しい異常が認められる者, 高度の貧血のある者
4. 認知機能に影響する医薬品, 健康食品, サプリメントを常用している者
5. 試験期間中, 従来 of 生活習慣を変える予定がある者 (ダイエットを始める・止める, 今まででは睡眠不足だがこれから十分に眠る, 等を含む)
6. 薬物または食品に対しアレルギー症状を示す恐れのある者, アルコール依存症の者
7. 同意取得時から遡って1カ月以内に他の臨床試験に参加していた者, 他の臨床試験に参加予定がある者
8. 妊娠・授乳中の者, その予定がある者 (出産直後の者含む)
9. 閉経前後で体調に著しい変化がみられる者
10. 40歳以降, 難聴と診断されたことがある者
11. 食物アレルギーのある者

12. その他, 責任医師が不適切と判断した者

1-1-4 サンプルサイズ

有効性・長期摂取試験については, 先行研究により得られた知見をベースに, 有意水準5%, 検出力80%とし, 脱落・中止・除外等を考慮してサンプルサイズは18±2例とした。過剰摂取試験は9±1例とした。

1-2 倫理審査委員会および同意

本試験はヘルシンキ宣言 (2013年10月改訂, フォルタレザ) および, 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」 (2021年3月施行) に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会 (委員長: 宝賀寿男 弁護士) の承認を得たのち, 被験者に対して同意説明文書を渡し, 文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し, 被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。本試験はUMIN Clinical Trials Registryに登録され (試験ID: UMIN000050775), 実施された。

1-3 試験機関

本試験は, 試験実施機関を日本臨床試験協会 (JACTA), 試験総括責任医師を宮田晃史 (ミヤタメディカルクリニック 院長) として実施した。WMS-R・採血・採尿はJACTA内検査室にて行った。

1-4 試験品・無作為化・試験スケジュール

1-4-1 試験品

試験品は, 豚脳由来プラズマローゲン含有リン脂質含有加工品「GLB ブレンアクティブ」 (以下, 試験品と記す) で, GLB株式会社より提供された。試験品の原材料と栄養成分を表1に示す。試験品は毎朝, 水またはぬるま湯とともに摂取させた。

1-4-2 無作為化

50人の応募者がスクリーニング検査のMMSE (mini-mental state examination) を受けた。有効性・長期摂取試験については, 選択/除外基準に従って, MMSEで満点 (30点) となった14人と,

表 2-1 試験スケジュール (有効性・長期摂取試験)

| 項目 | 同意 | 有効性・長期摂取試験 | | |
|--------------------|----|------------|----|-------|
| | | スクリーニング | 開始 | 12 週後 |
| 割付 | ● | | | |
| 試験説明 | ● | | | |
| MMSE | | ● | | |
| WMS-R | | | ● | ● |
| 血液検査・尿検査 | | | ● | ● |
| 試験品の摂取 (2 粒群・3 粒群) | | | ↔ | |
| 日誌記入 | | | ↔ | |

●：測定日に実施
 ↔：期間中，毎日実施

表 2-2 試験スケジュール (過剰摂取試験)

| 項目 | 同意 | 過剰摂取試験 | | |
|----------------|----|---------|----|------|
| | | スクリーニング | 開始 | 4 週後 |
| 割付 | | | | |
| 試験説明 | ● | | | |
| MMSE | | ● | | |
| WMS-R | | | × | × |
| 血液検査・尿検査 | | | ● | ● |
| 試験品の摂取 (過剰摂取群) | | | ↔ | |
| 日誌記入 | | | ↔ | |

●：測定日に実施
 ↔：期間中，毎日実施

認知症の疑いの強い 1 人 (19 点) を除外し，残る 35 人から本試験参加者を 20 人選択した。試験に関係のない割付責任者が無作為に割付け，介入実施者と測定者がブラインドされている単盲検とし，試験実施機関がブラインドとなる遮蔽試験を行った。偏りを防ぐために，年齢・性別・MMSE スコアを考慮したうえで，10 人ずつ 2 グループに振り分けた。割付内容は割付責任者が厳重に保管し，キーオープンまで盲検性を維持した。なお，A グループは試験品を毎朝 2 粒摂取するグループ (以下，「2 粒群」と記す)，B グループは毎朝 3 粒摂取するグループ (以下，「3 粒群」と記す) とした。

過剰摂取試験については，MMSE で満点だった者 14 人の中から 10 人を選択し，毎日 15 粒を摂取するグループとした。

1-4-3 試験スケジュール

2023 年 4 月にスクリーニング検査 (MMSE) を実施し，5 月を初回観察日とした。

有効性・長期摂取試験の試験期間については，5 月から 8 月とし，開始前と 12 週後を来所日とした。被験者は，WMS-R と採血の検査を受けるために試験会場に来院した。

長期摂取試験の試験期間については，5 月から 6 月とし，開始前と 4 週後を来所日とした。被験者は採血の検査を受けるために試験会場に来院した。

試験期間中は，全被験者が，認知機能に影響する医薬品や健康食品の使用や摂取を新たに開始しないこと，通常の生活を維持することを指示し，その点を確認するために日誌の提出を義務付けた。それぞれの試験のスケジュールを表 2-1，2-2 に示す。

1-4-4 被験者の順守事項

すべての被験者に対し、試験期間中は通常の生活を送るとともに、以下の事項を遵守するよう指導した。

- (1) 試験参加前からの食事、運動、飲酒、喫煙、睡眠時間等の生活習慣を変えずに維持する。
- (2) 日常範囲を大きく逸脱する過度な運動、睡眠不足、暴飲暴食（宴会、食べ放題、バイキング等）、ダイエットを避ける。
- (3) 試験に影響する効果効能を標榜あるいは強調した医薬品・医薬部外品あるいは健康食品などの使用、特別な施術を受けることを禁止する。
- (4) やむを得ない場合を除き、医薬品を服用しない。医薬品を服用する場合は日誌に医薬品名と内服量を記録する。
- (5) 医薬部外品および健康食品を試験参加前から摂取している場合は、摂取量、摂取頻度、摂取方法を変更せずに継続して摂取する。新たな医薬部外品・健康食品の摂取は禁止する。
- (6) 検査日前3日間は、夜更かし、徹夜および激しい運動（息が上がるようなランニング、水泳、登山など）を禁止する。
- (7) 来所前日は禁酒とし、十分に睡眠をとり、体調を整える。

1-5 評価項目

1-5-1 WMS-R（ウェクスラー記憶検査）

原著は David Wechsler によるもので、1987年に米国で改訂版（WMS-R）が発表された¹³⁾。国際的に最もよく使用されている記憶検査で、日本では2001年に杉下により標準化された¹⁴⁾。短期記憶、長期記憶、言語性・非言語性記憶、即時記憶・遅延記憶など、記憶が持つさまざまな側面を総合的に測定することができ、認知症を始めとする種々の疾患の記憶障害を評価するのに有効である。言語を使った問題と図形を使った問題とで構成され、13の下位検査〔(1) 情報と見当識／(2) 精神統制／(3) 図形の記憶／(4) 論理的記憶Ⅰ／(5) 視覚性対連合Ⅰ／(6) 言語性対連合Ⅰ／(7) 視覚性再生Ⅰ／(8) 数唱／(9) 視覚性記憶範囲／(10) 論理的記憶Ⅱ／(11) 視覚性対連合Ⅱ／(12) 言語性対連合Ⅱ／(13) 視覚性再生Ⅱ〕がある。上記の下位検査の結果をまとめた主要な指標である「一般的記憶」、「注意/集中度」、「遅延再生」を求め、一般的記憶を細分化した「言語性記憶」、「視覚

性記憶」の指標を求めた。1問につき1～5点の得点を合算した合成得点を被験者の年齢に従い換算して指標を算出した¹⁴⁾。表示の値は指数で、数値が大きいほど良好である。

1-5-2 血液・尿検査

試験品の安全性を評価するため、2回の来所時に採血と採尿を行い、血液検査・尿検査を実施した。血液中の総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪（TG）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LD（LDH）、 γ -GT（ γ GTP）、CK（CPK）、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロル、カルシウム、無機リン、血糖（血清）、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、MCV、MCH、MCHC、HbA1c、LDL-C、HDL-Cと、尿中の蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、ビリルビン（いずれも定性）、比重、pH（いずれも定量）を評価した。検査は株式会社福山臨床検査センター（FML）に委託し、標準的な検査法によって測定した。

1-5-3 安全性

医師の診断、測定結果、および試験期間中の有害事象に関する日誌による調査をもとに評価した。試験期間中、不都合な医学的事象があった場合は、有害事象と定義する。ただし、必ずしも被験品と因果関係があるとは限らない。有害事象を確認した場合は発症と経過、重症度、治療の有無、治療内容、予後の詳細を記録して、有害事象の原因と結果との関係を決定する。

1-6 統計処理

解析はFASを採用した。測定値（点数）は平均値±標準偏差で示した。被験者背景の偏り・グループ間の比較についてはStudent-t検定、開始前と12週後（もしくは4週後）の比較は対応のあるt検定を行った。データの多重性は考慮せず、欠損値はなかった。いずれも両側検定で危険率5%未満（ $p < 0.05$ ）を有意差ありと判定した。統計解析ソフトは、Statcel 4（柳井久江）を使用した。

2. 結 果

2-1 被験者背景

有効性・長期摂取試験については、20人が試験を開始し、2人が試験の継続を中止した（2粒群：自己都合2人、いずれも女性）。18人が試験を完遂

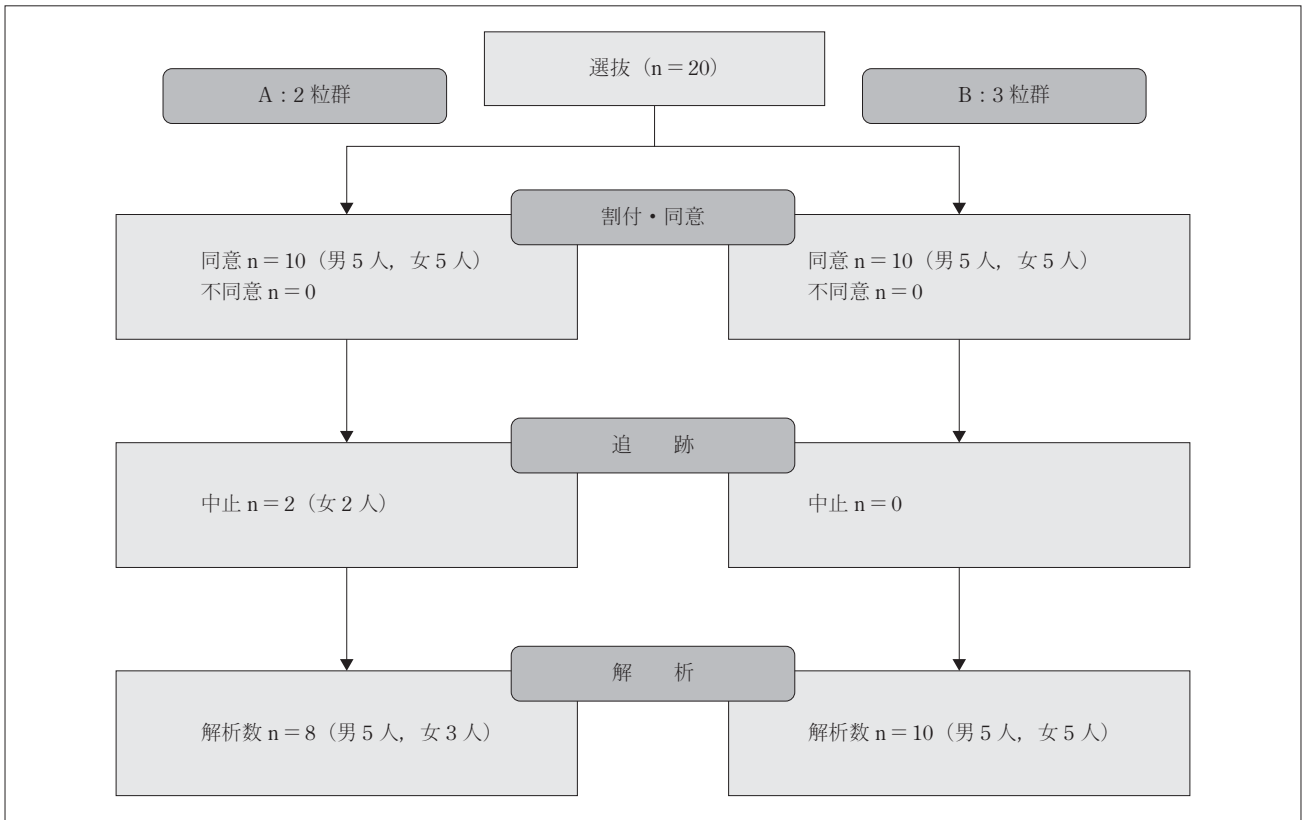


図1 解析対象者決定のプロセス (2粒群 vs. 3粒群)

し、解析対象は18人(45～63歳, 55.8 ± 5.3 歳)であった。解析までのフローを図1に、被験者背景を表3に示す。

過剰摂取試験については、1人が個人都合により初回に来所できず、9人が試験を開始・完遂した、解析対象は9人(男3人, 女6人, 43～66歳, 56.6 ± 7.5 歳)であった。

2-2 WMS-Rの結果 (2粒群 vs. 3粒群)

2粒摂取群と3粒接種群の比較では、有意な差はみられなかった。開始前との比較では、2粒群は「注意力/集中力」を除いた4項目、3粒群は全5項目に有意な差がみられた。結果を表4に示す。

2-3 血液・尿検査の結果

有効性・長期摂取試験については、2粒群・3粒群のいずれにおいても、基準値を外れる有意な変化はみられなかった。また、個別の結果では、2粒群・3粒群にHDL-Cの低下・中性脂肪の増加・貧血がわずかな割合で認められた。

過剰摂取試験については、基準値を外れる有意な変化はみられなかった。個別の結果では、半数に中性脂肪の増加が認められた。

表3 有効解析対象者の被験者背景 (2粒群 vs. 3粒群)

| 項目 | 単位 | 2粒群 (n = 8) | 3粒群 (n = 10) |
|-------|----|------------------|------------------|
| 年齢* | 歳 | 55.8 ± 5.3 | 52.6 ± 7.0 |
| MMSE* | 点 | 27.80 ± 1.30 | 27.60 ± 1.70 |

平均値 ± 標準偏差

* : no significant difference between groups

ただし、3つのグループの被験者の日誌や来所時のヒアリングでは、明らかな健康被害の具体的な症状の訴えは確認できず、試験品に起因する臨床上の副作用は認められなかった。結果を表5-1・5-2に示す。

3. 考 察

40歳以上69歳以下の加齢に伴う記憶や認知機能の低下に関して自覚がある男女を対象に、認知機能を評価する探索的試験を実施した。

スクリーニングとして、認知症の者を除外するためにMMSE (Mini-Mental State Examination) を用いた。MMSE 日本版の信頼性と妥当性は確認され

表4 WMS-Rの推移 (2粒群 vs. 3粒群)

| 項目 | 群 | スコア | | | p 値 ¹⁾ | p 値 ²⁾ |
|--------------|-----|--------------|--------------|-------------|--------------------|--------------------|
| | | 開始前 | 12 週後 | 前後の変化量 | | |
| 言語性記憶 指標 | 2 粒 | 78.3 ± 11.5 | 94.3 ± 15.0 | 16.0 ± 11.7 | 0.006** | 0.088 [‡] |
| | 3 粒 | 93.9 ± 16.4 | 101.9 ± 16.2 | 8.0 ± 6.8 | 0.005** | |
| 視覚性記憶 指標 | 2 粒 | 83.4 ± 15.8 | 101.0 ± 7.2 | 17.6 ± 20.9 | 0.048* | 0.307 |
| | 3 粒 | 83.1 ± 13.4 | 92.3 ± 7.7 | 9.2 ± 12.8 | 0.049* | |
| 一般的記憶 指標 | 2 粒 | 77.5 ± 14.2 | 95.8 ± 10.2 | 18.3 ± 11.8 | 0.003** | 0.084 [‡] |
| | 3 粒 | 89.2 ± 15.9 | 98.6 ± 14.1 | 9.4 ± 8.6 | 0.007** | |
| 注意力 / 集中力 指標 | 2 粒 | 107.9 ± 10.0 | 119.0 ± 10.2 | 11.1 ± 14.8 | 0.072 [†] | 0.838 |
| | 3 粒 | 108.7 ± 9.2 | 118.5 ± 13.5 | 9.8 ± 12.2 | 0.031* | |
| 遅延再生 指標 | 2 粒 | 80.1 ± 11.1 | 93.6 ± 9.0 | 13.5 ± 15.1 | 0.040* | 0.806 |
| | 3 粒 | 82.5 ± 15.0 | 94.5 ± 8.8 | 12.0 ± 10.4 | 0.005** | |

平均値 ± 標準偏差

1) [†]: p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 開始前

2) [‡]: p < 0.1 vs. 3 粒群

ており、一般社団法人日本老年医学会 (The Japan Geriatrics Society) がスクリーニング検査の1つとして推奨している。MMSE は 30 点満点のうち、23 点以下は認知症疑い、27 点以下は MCI が疑われる認知機能検査である^{7)~9)}。

有効性評価については、国際的に最もよく使用されている記憶検査 WMS-R を用いた。WMS-R は国際的に最も広く用いられており、その妥当性も確認されている。WMS-R の結果は、5 つの記憶に分類され (言語性記憶・視覚性記憶・一般的記憶・注意力 / 集中力・遅延再生) 評価される^{10)~12)}。

被験者は 1 日に 2 粒摂取するグループと 3 粒摂取するグループに無作為に振り分けられた。2 粒摂取群と 3 粒接種群の比較では、有意な差はみられなかった。開始前との比較では、2 粒群は「注意力 / 集中力」を除いた 4 項目、3 粒群は全 6 項目に有意な差がみられた。

試験品には豚脳由来プラズマローゲン含有リン脂質の他に、MCT やしそ油、フィチン酸などが配合されている。プラズマローゲンのもつビニルエーテル構造は活性酸素やラジカルを補足する能力を有し、酸素消費量の多い脳において、脳を酸化ストレスから保護していると考えられる。アポトーシス誘発因子の発現を抑制・制御し、ストレスに感受性の高い脳神経細胞の重要な防御物質といえる¹³⁾。長期の酸化・炎症ストレス負荷によりプラズマローゲンが消費され、神経細胞中の濃度が低下すると、スト

レス耐性の低下やアミロイド β の生産増加が起こり、神経アポトーシスにつながると考えられる。実際に、AD 罹患者の脳のプラズマローゲン量は、健常者の脳と比較すると 20 ~ 30% 低く、脳のプラズマローゲン量は AD 進行に伴い低下する。これらのことから、脳内でのプラズマローゲンの低下・欠乏は、脳の情報処理能力維持に大きなダメージをもたらし、AD の進行に関与していると考えられる。また、アルツハイマーラットでの試験では、プラズマローゲン摂取により空間認知力低下が抑制され、長期記憶と短期記憶において効果がみられた^{13)~17)}。

MCT は中鎖脂肪酸油であるが、中鎖脂肪酸を摂取することは、免疫系、中枢神経系あるいは代謝系を介して認知機能に影響を与えていると考えられ、食生活において MCT 摂取量が多いと、認知機能低下が抑制されるとの報告もある^{18)~21)}。

試験品には他にも、アミロイド β 凝集阻害活の高いシソ油²²⁾²³⁾、フィチン酸²⁴⁾²⁵⁾ が配合されている。これらの成分の働きが本試験の結果につながったと考えられた。

また、本試験では安全性を評価する試験を行った。2 粒摂取群と 3 粒摂取群は、長期摂取安全性評価として血液検査と尿検査を行った。過剰摂取群は 4 週間、毎日 15 粒を摂取し、血液検査と尿検査を行った。その結果、2 粒摂取群・3 粒摂取群に肝機能障害、脂質代謝異常 (HDL-C 低下および中性脂肪増加)、貧血が認められる者があった。また、過

表 5-1 血液・尿検査の推移 (2粒群 vs. 3粒群)

| 項目 (単位) | 群 | 測定値 | | | p 値 ¹⁾ | p 値 ²⁾ |
|-------------------|---------|---------------|---------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| | | 開始前 | 12 週後 | 前後の変化量 | | |
| 総蛋白 (g/dL) | 2 粒 | 6.98 ± 0.27 | 7.06 ± 0.28 | 0.09 ± 0.21 | 0.277 | 0.067 [‡] |
| | 3 粒 | 7.41 ± 0.25 | 7.30 ± 0.18 | - 0.11 ± 0.21 | 0.137 | |
| アルブミン (g/dL) | 2 粒 | 4.34 ± 0.23 | 4.36 ± 0.31 | 0.03 ± 0.20 | 0.732 | 0.131 |
| | 3 粒 | 4.58 ± 0.34 | 4.43 ± 0.30 | - 0.15 ± 0.25 | 0.096 [†] | |
| 総コレステロール (mg/dL) | 2 粒 | 215.1 ± 23.5 | 218.3 ± 28.5 | 3.1 ± 18.7 | 0.650 | 0.701 |
| | 3 粒 | 216.7 ± 36.7 | 216.1 ± 44.9 | - 0.6 ± 21.1 | 0.930 | |
| 中性脂肪 (TG) (mg/dL) | 2 粒 | 170.8 ± 197.0 | 157.4 ± 124.3 | - 13.4 ± 129.8 | 0.779 | 0.574 |
| | 3 粒 | 93.3 ± 43.9 | 104.8 ± 61.5 | 11.5 ± 42.0 | 0.409 | |
| AST (GOT) (U/L) | 2 粒 | 21.5 ± 5.3 | 21.5 ± 5.5 | 0.0 ± 3.3 | 1.000 | 0.934 |
| | 3 粒 | 24.9 ± 7.2 | 24.7 ± 7.8 | - 0.2 ± 6.0 | 0.918 | |
| ALT (GPT) (U/L) | 2 粒 | 16.4 ± 4.4 | 18.8 ± 6.1 | 2.4 ± 3.2 | 0.077 [†] | 0.425 |
| | 3 粒 | 22.9 ± 8.3 | 23.5 ± 10.0 | 0.6 ± 5.4 | 0.732 | |
| ALP (U/L) | 2 粒 | 65.9 ± 16.3 | 70.9 ± 13.9 | 5.0 ± 15.4 | 0.390 | 0.117 |
| | 3 粒 | 64.1 ± 19.3 | 60.8 ± 17.7 | - 3.3 ± 3.6 | 0.017 [*] | |
| LD (LDH) (U/L) | 2 粒 | 183.0 ± 21.2 | 189.5 ± 19.6 | 6.5 ± 22.5 | 0.441 | 0.314 |
| | 3 粒 | 186.7 ± 42.2 | 181.5 ± 32.6 | - 5.2 ± 24.6 | 0.521 | |
| γ-GT (γGTP) (U/L) | 2 粒 (男) | 36.0 ± 21.3 | 47.2 ± 30.0 | 11.2 ± 12.5 | 0.115 | 0.226 |
| | 3 粒 (男) | 99.6 ± 129.7 | 94.0 ± 106.1 | - 5.6 ± 25.8 | 0.652 | |
| | 2 粒 (女) | 16.7 ± 4.9 | 22.7 ± 9.3 | 6.0 ± 6.2 | 0.238 | 0.180 |
| | 3 粒 (女) | 15.2 ± 5.8 | 16.4 ± 5.1 | 1.2 ± 2.9 | 0.414 | |
| CK (CPK) (U/L) | 2 粒 (男) | 134.8 ± 105.2 | 103.8 ± 13.7 | - 31.0 ± 108.6 | 0.558 | 0.724 |
| | 3 粒 (男) | 124.6 ± 88.9 | 114.2 ± 40.1 | - 10.4 ± 63.5 | 0.733 | |
| | 2 粒 (女) | 92.3 ± 32.6 | 79.3 ± 39.5 | - 13.0 ± 8.2 | 0.111 | 0.933 |
| | 3 粒 (女) | 110.8 ± 39.1 | 100.4 ± 40.4 | - 10.4 ± 49.7 | 0.664 | |
| 総ビリルビン (mg/dL) | 2 粒 | 0.71 ± 0.18 | 0.55 ± 0.12 | - 0.16 ± 0.18 | 0.035 [*] | 0.070 [‡] |
| | 3 粒 | 0.75 ± 0.41 | 0.78 ± 0.26 | 0.03 ± 0.23 | 0.691 | |
| 尿素窒素 (mg/dL) | 2 粒 | 13.5 ± 3.1 | 14.3 ± 3.7 | 0.8 ± 3.0 | 0.469 | 0.188 |
| | 3 粒 | 13.4 ± 2.7 | 12.2 ± 1.9 | - 1.2 ± 3.1 | 0.259 | |
| クレアチニン (mg/dL) | 2 粒 (男) | 0.826 ± 0.143 | 0.850 ± 0.085 | 0.024 ± 0.070 | 0.485 | 0.394 |
| | 3 粒 (男) | 0.876 ± 0.140 | 0.858 ± 0.074 | - 0.018 ± 0.077 | 0.630 | |
| | 2 粒 (女) | 0.713 ± 0.060 | 0.697 ± 0.038 | - 0.017 ± 0.032 | 0.464 | 0.924 |
| | 3 粒 (女) | 0.694 ± 0.120 | 0.674 ± 0.132 | - 0.020 ± 0.051 | 0.430 | |
| ナトリウム (mEq/L) | 2 粒 | 141.3 ± 1.2 | 142.0 ± 1.4 | 0.8 ± 1.7 | 0.244 | 0.045 [#] |
| | 3 粒 | 140.6 ± 1.3 | 139.9 ± 1.3 | - 0.7 ± 1.2 | 0.089 [†] | |
| カリウム (mEq/L) | 2 粒 | 4.2 ± 0.3 | 4.2 ± 0.3 | 0.0 ± 0.3 | 1.000 | 0.581 |
| | 3 粒 | 4.7 ± 0.3 | 4.6 ± 0.4 | - 0.1 ± 0.3 | 0.411 | |
| クロル (mEq/L) | 2 粒 | 103.0 ± 1.2 | 103.4 ± 1.2 | 0.4 ± 1.3 | 0.442 | 0.400 |
| | 3 粒 | 102.2 ± 2.3 | 102.0 ± 2.3 | - 0.2 ± 1.5 | 0.678 | |
| カルシウム (mg/dL) | 2 粒 | 9.26 ± 0.22 | 9.18 ± 0.24 | - 0.09 ± 0.20 | 0.262 | 0.062 [‡] |
| | 3 粒 | 9.35 ± 0.31 | 9.49 ± 0.29 | 0.14 ± 0.26 | 0.127 | |

平均値 ± 標準偏差

1) † : p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 開始前

2) ‡ : p < 0.1, †† : p < 0.01 vs. 3 粒群

表 5-1 血液・尿検査の推移 (2 粒群 vs. 3 粒群) (つづき)

| 項目 (単位) | 群 | 測定値 | | | p 値 ¹⁾ | p 値 ²⁾ |
|---------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| | | 開始前 | 12 週後 | 前後の変化量 | | |
| 無機リン (mg/dL) | 2 粒 | 3.04 ± 0.71 | 2.89 ± 0.82 | - 0.15 ± 0.36 | 0.275 | 0.895 |
| | 3 粒 | 3.30 ± 0.51 | 3.12 ± 0.47 | - 0.18 ± 0.54 | 0.320 | |
| 血糖 (血清) (mg/dL) (前) | 2 粒 | 96.5 ± 23.6 | 91.4 ± 8.1 | - 5.1 ± 19.1 | 0.473 | 0.100 |
| | 3 粒 | 91.3 ± 20.5 | 98.5 ± 16.9 | 7.2 ± 10.5 | 0.058 [†] | |
| 白血球数 (/μL) | 2 粒 | 4987.5 ± 556.6 | 5387.5 ± 706.0 | 400.0 ± 495.7 | 0.056 [†] | 0.975 |
| | 3 粒 | 5380.0 ± 1424.2 | 5770.0 ± 1674.7 | 390.0 ± 778.1 | 0.147 | |
| 赤血球数 (万 /μL) | 2 粒 (男) | 494.6 ± 55.4 | 500.4 ± 68.8 | 5.8 ± 23.6 | 0.611 | 0.422 |
| | 3 粒 (男) | 496.0 ± 43.1 | 487.4 ± 46.3 | - 8.6 ± 29.9 | 0.555 | |
| | 2 粒 (女) | 449.3 ± 35.1 | 438.3 ± 35.3 | - 11.0 ± 27.4 | 0.559 | 0.435 |
| | 3 粒 (女) | 456.6 ± 26.6 | 458.2 ± 30.0 | 1.6 ± 16.2 | 0.836 | |
| ヘモグロビン (g/dL) | 2 粒 (男) | 15.34 ± 0.77 | 15.48 ± 1.12 | 0.14 ± 0.59 | 0.621 | 0.216 |
| | 3 粒 (男) | 15.14 ± 0.69 | 14.68 ± 0.97 | - 0.46 ± 0.81 | 0.272 | |
| | 2 粒 (女) | 13.40 ± 0.90 | 12.97 ± 1.10 | - 0.43 ± 0.97 | 0.520 | 0.514 |
| | 3 粒 (女) | 13.58 ± 0.66 | 13.50 ± 1.05 | - 0.08 ± 0.51 | 0.742 | |
| ヘマトクリット (%) | 2 粒 (男) | 46.24 ± 2.52 | 47.38 ± 3.95 | 1.14 ± 2.12 | 0.295 | 0.207 |
| | 3 粒 (男) | 46.06 ± 1.50 | 45.06 ± 2.85 | - 1.00 ± 2.77 | 0.465 | |
| | 2 粒 (女) | 41.53 ± 2.40 | 40.97 ± 2.99 | - 0.57 ± 2.42 | 0.724 | 0.724 |
| | 3 粒 (女) | 42.04 ± 2.20 | 41.94 ± 2.71 | - 0.10 ± 1.24 | 0.866 | |
| 血小板数 (万 /μL) | 2 粒 | 25.95 ± 3.44 | 27.99 ± 9.31 | 2.04 ± 8.30 | 0.510 | 0.289 |
| | 3 粒 | 24.39 ± 4.00 | 23.52 ± 3.81 | - 0.87 ± 1.39 | 0.079 [†] | |
| MCV (fL) | 2 粒 | 93.49 ± 5.15 | 94.71 ± 5.45 | 1.23 ± 0.48 | 0.000 ^{**} | 0.000 ^{**} |
| | 3 粒 | 92.75 ± 5.53 | 92.23 ± 5.39 | - 0.52 ± 0.80 | 0.070 [†] | |
| MCH (pg) | 2 粒 | 30.71 ± 1.89 | 30.60 ± 2.27 | - 0.11 ± 0.59 | 0.607 | 0.268 |
| | 3 粒 | 30.22 ± 1.92 | 29.84 ± 1.74 | - 0.38 ± 0.40 | 0.014 [*] | |
| MCHC (g/dL) | 2 粒 | 32.83 ± 0.60 | 32.30 ± 0.79 | - 0.53 ± 0.53 | 0.027 [*] | 0.319 |
| | 3 粒 | 32.60 ± 0.58 | 32.37 ± 0.58 | - 0.23 ± 0.65 | 0.296 | |
| HbA1c (NGSP) (%) | 2 粒 | 5.53 ± 0.38 | 5.55 ± 0.41 | 0.03 ± 0.07 | 0.351 | 0.056 [‡] |
| | 3 粒 | 5.45 ± 0.37 | 5.57 ± 0.38 | 0.12 ± 0.11 | 0.009 ^{**} | |
| LDL-C (mg/dL) | 2 粒 | 119.8 ± 19.5 | 122.4 ± 21.2 | 2.6 ± 14.0 | 0.613 | 0.416 |
| | 3 粒 | 120.1 ± 22.8 | 116.8 ± 30.5 | - 3.3 ± 15.6 | 0.521 | |
| HDL-C (mg/dL) | 2 粒 (男) | 63.8 ± 15.5 | 60.0 ± 7.9 | - 3.8 ± 11.4 | 0.496 | 0.957 |
| | 3 粒 (男) | 81.2 ± 12.5 | 77.8 ± 21.3 | - 3.4 ± 11.4 | 0.540 | |
| | 2 粒 (女) | 82.0 ± 9.2 | 78.3 ± 14.0 | - 3.7 ± 5.5 | 0.368 | 0.734 |
| | 3 粒 (女) | 91.4 ± 27.2 | 85.6 ± 25.9 | - 5.8 ± 9.3 | 0.234 | |
| 尿比重 | 2 粒 | 1.018 ± 0.007 | 1.017 ± 0.008 | - 0.001 ± 0.005 | 0.438 | 0.155 |
| | 3 粒 | 1.012 ± 0.004 | 1.015 ± 0.006 | 0.003 ± 0.007 | 0.217 | |
| 尿 pH | 2 粒 | 6.38 ± 0.69 | 6.31 ± 0.65 | - 0.06 ± 0.82 | 0.836 | 0.663 |
| | 3 粒 | 6.35 ± 0.75 | 6.15 ± 0.58 | - 0.20 ± 0.48 | 0.223 | |
| 尿酸 (mg/dL) | 2 粒 | 5.14 ± 1.34 | 5.24 ± 1.45 | 0.10 ± 0.60 | 0.649 | 0.203 |
| | 3 粒 | 5.05 ± 1.60 | 4.77 ± 1.32 | - 0.28 ± 0.61 | 0.180 | |

平均値 ± 標準偏差

1) [†]: p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 開始前2) [‡]: p < 0.1, ** : p < 0.01 vs. 3 粒群

表 5-2 血液・尿検査の推移 (過剰摂取群)

| 項目 (単位) | 性別 | 測定値 | | | p 値 ¹⁾ |
|---------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| | | 開始前 | 12 週後 | 前後の変化量 | |
| 総蛋白 (g/dL) | | 7.01 ± 0.33 | 7.03 ± 0.48 | 0.02 ± 0.41 | 0.875 |
| アルブミン (g/dL) | | 4.40 ± 0.31 | 4.42 ± 0.20 | 0.02 ± 0.31 | 0.836 |
| 総コレステロール (mg/dL) | | 201.7 ± 24.3 | 196.3 ± 36.3 | - 5.3 ± 19.0 | 0.424 |
| 中性脂肪 (TG) (mg/dL) | | 117.4 ± 58.2 | 127.9 ± 53.3 | 10.4 ± 53.1 | 0.572 |
| AST (GOT) (U/L) | | 18.4 ± 3.8 | 17.8 ± 3.6 | - 0.7 ± 1.6 | 0.242 |
| ALT (GPT) (U/L) | | 15.3 ± 4.8 | 14.2 ± 4.1 | - 1.1 ± 2.2 | 0.169 |
| ALP (U/L) | | 84.1 ± 24.0 | 85.6 ± 23.3 | 1.4 ± 5.1 | 0.422 |
| LD (LDH) (U/L) | | 170.3 ± 22.0 | 166.3 ± 19.6 | - 4.0 ± 14.2 | 0.422 |
| γ-GT (γGTP) (U/L) | 男 | 22.7 ± 2.5 | 19.7 ± 2.9 | - 3.0 ± 1.7 | 0.095 [†] |
| | 女 | 13.8 ± 2.6 | 15.2 ± 3.1 | 1.3 ± 1.2 | 0.043 [*] |
| CK (CPK) (U/L) | 男 | 139.0 ± 52.5 | 92.7 ± 46.4 | - 46.3 ± 9.3 | 0.013 [*] |
| | 女 | 78.0 ± 11.7 | 72.3 ± 14.1 | - 5.7 ± 9.0 | 0.183 |
| 総ビリルビン (mg/dL) | | 0.58 ± 0.23 | 0.62 ± 0.14 | 0.04 ± 0.21 | 0.548 |
| 尿素窒素 (mg/dL) | | 14.9 ± 3.3 | 14.6 ± 2.9 | - 0.2 ± 1.7 | 0.701 |
| クレアチニン (mg/dL) | 男 | 1.047 ± 0.119 | 0.940 ± 0.135 | - 0.107 ± 0.090 | 0.177 |
| | 女 | 0.792 ± 0.203 | 0.793 ± 0.175 | 0.002 ± 0.111 | 0.972 |
| ナトリウム (mEq/L) | | 140.9 ± 1.5 | 141.1 ± 2.0 | 0.2 ± 1.7 | 0.708 |
| カリウム (mEq/L) | | 4.40 ± 0.14 | 4.49 ± 0.39 | 0.09 ± 0.36 | 0.474 |
| クロル (mEq/L) | | 104.6 ± 1.2 | 103.9 ± 1.9 | - 0.7 ± 1.2 | 0.141 |
| カルシウム (mg/dL) | | 9.19 ± 0.28 | 9.31 ± 0.28 | 0.12 ± 0.41 | 0.399 |
| 無機リン (mg/dL) | | 3.39 ± 0.38 | 3.41 ± 0.44 | 0.02 ± 0.44 | 0.884 |
| 血糖 (血清) (mg/dL) (前) | | 99.7 ± 9.8 | 104.7 ± 14.2 | 5.0 ± 18.6 | 0.443 |
| 白血球数 (/μL) | | 5944.4 ± 1292.4 | 6222.2 ± 1223.5 | 277.8 ± 1020.8 | 0.438 |
| 赤血球数 (万 / μL) | 男 | 473.7 ± 55.5 | 452.3 ± 40.1 | - 21.3 ± 21.0 | 0.220 |
| | 女 | 447.5 ± 30.3 | 458.3 ± 24.1 | 10.8 ± 24.2 | 0.323 |
| ヘモグロビン (g/dL) | 男 | 14.87 ± 1.59 | 14.20 ± 1.13 | - 0.67 ± 0.47 | 0.135 |
| | 女 | 13.30 ± 1.22 | 13.33 ± 1.21 | 0.03 ± 0.57 | 0.891 |
| ヘマトクリット (%) | 男 | 44.57 ± 4.97 | 42.67 ± 3.40 | - 1.90 ± 1.71 | 0.193 |
| | 女 | 40.60 ± 3.12 | 41.58 ± 3.05 | 0.98 ± 1.76 | 0.229 |
| 血小板数 (万 / μL) | | 25.30 ± 4.00 | 27.33 ± 4.54 | 2.03 ± 2.25 | 0.027 [*] |
| MCV (fL) | | 91.86 ± 3.25 | 91.93 ± 3.71 | 0.08 ± 1.12 | 0.840 |
| MCH (pg) | | 30.28 ± 1.52 | 29.87 ± 1.94 | - 0.41 ± 0.74 | 0.132 |
| MCHC (g/dL) | | 32.94 ± 0.72 | 32.44 ± 0.89 | - 0.50 ± 0.69 | 0.060 [†] |
| HbA1c (NGSP) (%) | | 5.54 ± 0.16 | 5.49 ± 0.21 | - 0.06 ± 0.07 | 0.051 [†] |
| LDL-C (mg/dL) | | 118.9 ± 24.0 | 109.3 ± 28.1 | - 9.6 ± 14.6 | 0.086 [†] |
| HDL-C (mg/dL) | 男 | 62.3 ± 24.4 | 53.0 ± 23.6 | - 9.3 ± 1.2 | 0.005 ^{**} |
| | 女 | 69.0 ± 8.9 | 70.8 ± 9.2 | 1.8 ± 4.4 | 0.350 |
| 尿比重 | | 1.019 ± 0.006 | 1.015 ± 0.008 | - 0.004 ± 0.008 | 0.163 |
| 尿 pH | | 6.39 ± 0.86 | 6.22 ± 0.44 | - 0.17 ± 0.71 | 0.500 |
| 尿酸 (mg/dL) | | 5.27 ± 1.39 | 5.13 ± 1.08 | - 0.13 ± 0.83 | 0.644 |

平均値 ± 標準偏差

1) [†] : p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 開始前

剰摂取群の中には中性脂肪の増加が認められた者があった。いずれも、明らかな健康被害の具体的な症状の訴えは確認できず、医師の判断において、有害事象とは認められなかった。

本試験では、有効性評価の WMS-R において、3 粒群の方が有意な差を示した項目が多くみられたが、2 粒群の値が、すべての項目でより改善方向に大きく推移していた。

安全性評価、摂取量による効果の現れについては、さらなる研究の成果を待ちたい。

4. ま と め

40 歳以上 69 歳以下の加齢に伴う記憶や認知機能の低下に関して自覚がある男女を対象に、WMS-R を用いて、認知機能を評価する試験を実施した。被験者は 1 日に 2 粒摂取するグループと 3 粒摂取するグループに無作為に振り分けられた。

2 粒摂取群と 3 粒接種群の比較では、有意な差はみられなかった。開始前との比較では、全 5 項目のうち、2 粒群は「注意力/集中度」を除いた 4 項目、3 粒群は全 6 項目に有意な差がみられた。

2 粒摂取群と 3 粒摂取群は、同時に長期摂取安全性評価として血液検査と尿検査を行った。また過剰摂取群は 4 週間、毎日 15 粒を摂取し、血液検査と尿検査を行った。その結果、2 粒摂取群・3 粒摂取群に HDL-C の低下・中性脂肪の増加・貧血がわずかな割合で認められ、過剰摂取群の半数に中性脂肪の増加が認められたが、明らかな健康被害の具体的な症状の訴えは確認できず、試験品に起因する臨床上の副作用は認められなかった。

利 益 相 反

本研究は、GLB 株式会社による財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

参 考 文 献

- 1) 一般社団法人日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編：認知症疾患診療ガイドライン 2017, 医学書院, 2017.
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：レカネマブ（遺伝子組み換え）[<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1190408>] 2023.2.14 参照.
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：レケンビ点滴静注 200 mg/ レケンビ点滴静注 500 mg 添付文書 [<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataS>

etPDF/170033_1190408A1025_1_01] 2024.2.14 参照.

- 4) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター：アルツハイマー病の新しい治療薬（前編）レカネマブについて [<https://www.ncgg.go.jp/ri/labo/14.html>] 2024.2.14 参照.
- 5) アルツハイマー型認知症の新薬（レカネマブ；レケンビ®）発売にあたって [<https://www.ncgg.go.jp/hospital/monowasure/news/20231204.html>] 2024.2.14 参照.
- 6) 下方浩史：認知症の要因と予防. 名古屋学芸大学健康・栄養研究年報 2015; **7**: 1-14.
- 7) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; **12** (3): 189-98.
- 8) 杉下守弘, 腰塚洋介, 須藤慎治, 杉下和行, 逸見 功, 唐澤秀治, 猪原匡史, 朝田 隆, 美原 盤: MMSE-J (精神状態短時間検査-日本版) 原法の妥当性と信頼性. *認知神経科学* 2018; **20** (2): 91-110.
- 9) Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY: Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; **175** (9): 1450-8.
- 10) 杉下守弘：痴呆の記憶障害の研究に向けて. *神経心理学* 1991; **7** (2): 100-4.
- 11) 大村一史, 杉下守弘：日本版 WMS-R 標準化標本における確認的因子分析. *認知神経科学* 2001; **3** (1): 34-6.
- 12) 村山憲男：記憶 ウェクスラー記憶検査 (WMS-R). *日本老年医学会雑誌* 2020; **31** (6): 589-96.
- 13) 山下慎司, 木下幹朗, 仲川清隆：アルツハイマー型認知症におけるプラズマローゲンの意義. *化学と生物* 2016; **54** (10): 701-3.
- 14) 宮澤陽夫：ホヤ由来プラズマローゲンによる認知症予防の試み. *日本水産学会誌* 2011; **77** (2): 258.
- 15) 宮澤陽夫, 宮澤大樹, 仲川清隆, ホヤ (海鞘) プラズマローゲンによる認知症予防に向けた基礎的取り組み. *Sessile Organisms* 2010; **27** (2): 85-7.
- 16) Ginsberg L, Rafique S, Xuereb JH, Rapoport SI, Gershtfeld NL: Disease and anatomic specificity of ethanamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. *Brain Res* 1995; **698** (1-2): 223-6.
- 17) Han X, Holtzman DM, McKeel DW Jr: Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry. *J Neurochem* 2001; **77** (4): 1168-80.
- 18) 大塚 礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史：地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が 8 年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. *日本栄養・食糧学会誌* 2015; **68** (3): 101-11.

- 19) Page KA, Williamson A, Yu N, McNay EC, Dzuira J, McCrimmon RJ, Sherwin RS: Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia. *Diabetes* 2009; **58**: 1237-44.
 - 20) Pan Y, Larson B, Araujo JA, Lau W, de Rivera C, Santana R, Gore A, Milgram NW: Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *Br J Nutr* 2010; **103** (12):1746-54.
 - 21) 川西秀徳, 芦澤菜月, 高橋有紀子, 富林かおり, 滝川浩二, 堀晃史, 垣木憲一: MCT (中鎖脂肪酸) オイル経口投与で観察された重症認知症中核並びに行動・心理症状の改善効果. *京都医学会雑誌* 2019; **66** (2): 37-45.
 - 22) 上井幸司: アルツハイマー病予防を目指した, 天然由来のアミロイドβ凝集阻害物質. *ファルマシア* 2021; **57** (2): 129-33.
 - 23) 徳樂清孝: シソがつかないだ地域連携: 室蘭工業大学と北海道白糠町の包括連携協定による抗認知症物質の探索. *北海道東北地域経済総合研究所機関誌* 2016; **91**: 16-9.
 - 24) Abe TK, Taniguchi M: Identification of myo-inositol hexakisphosphate (IP6) as a β -secretase 1 (BACE1) inhibitory molecule in rice grain extract and digest. *FEBS Open Bio* 2014; **4**:162-7.
 - 25) 大坪研一, 中村澄子: 糖尿病および認知症の複合予防効果の期待される米飯および米加工食品開発の試み. *生物工学会誌*, 2019; **97** (10): 610-5.
-