

## 最終製品の届出『記憶の精度を高める』【第3回届出News】

超高齢社会である現代において、「健康長寿」のための健全な食生活に関して注目が集まっています。そこで今回は、『記憶の精度を高める』製品に関する届出製品の関与成分や機能性評価指標についてお伝えします。

### ●『記憶の精度を高める』製品の関与成分

最終製品を用いて届出をしている製品はプラズマローゲンを関与成分として表示しているものが半数以上を占めており、その中でも鶏由来のプラズマローゲンとホヤ由来のプラズマローゲンに分かれていました（図1.）。次いで、クルクミンを関与成分として表示している届出製品が2件ありました。そこで、プラズマローゲンとクルクミンについて、機能性や効果についてご紹介します。

#### プラズマローゲン（リン脂質の一種）

哺乳類の体内の脳・心臓・骨格筋といった酸素消費量の多い組織に含まれる成分です。リン脂質は脳に存在する脂質の約半分を占め、プラズマローゲンはそのうちの20%を占めており、脳にとって重要な役割を果たしています。また、高齢者やアルツハイマー患者の脳にはプラズマローゲンが少ないことも分かっています<sup>1,2)</sup>。本成分については、脳神経細胞を用いた研究からマウスやヒトでの研究も多く行われていることが、『記憶の精度を高める』製品の機能性関与成分としてよく用いられている理由の一つであると考えられます。

プラズマローゲンはホヤ、ホタテ貝、鶏肉などに含まれていますが、熱により壊れてしまうため食品から有効量を摂取するのは難しいとされています。

そこでサプリメントの形態で摂取するのが効果的です。実際に、最終製品を用いた『記憶の精度を高める』届出においてほとんどすべてがサプリメント形状となっていました（オーラプテンを関与成分とした製品のみジュース形状）。

#### クルクミン（ウコン等に含まれるポリフェノール類）

ウコン（ターメリック）などに含まれ、スパイスや食品領域の着色剤として利用されており、日本ではウコン色素として既存添加物に指定されています。アルツハイマー型認知症は、アミロイドβと呼ばれる物質が脳内に凝集し脳神経に悪影響を与えることで起こるとされていますが、クルクミンはこのアミロイドβの凝集を抑制することがこれまでの研究で分かっています<sup>3)</sup>。実際に、最終製品を用いたクルクミンの機能性指標において、脳の画像解析により視覚的に脳内視床下部のアミロイドβの蓄積を評価した臨床試験もありました（1件のみであるため図2からは除外）。

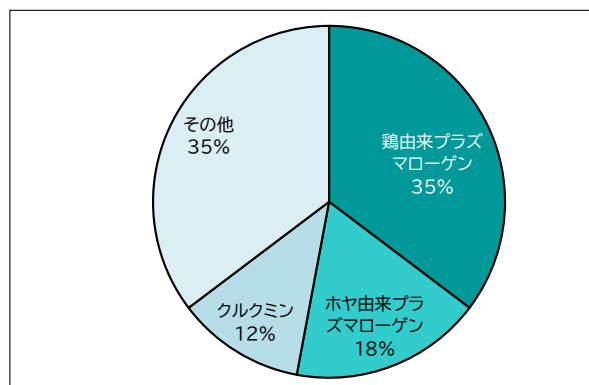


図1. 関与成分ごとの届出割合

※その他・・・10%以下となる関与成分

オーラプテン、フェルラ酸、大豆由来ホスファチジルセリン、ジオスゲニン、本わさび由来6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネート（6-MSITC）、アスタキサンチン、L-テアニン、βラクトリン

## ●機能性評価指標

認知機能を評価する上で用いられた評価指標は Mini-Mental State Examination (MMSE) と内田クレペリン検査が大半を占めていました (図2)。評価方法について、具体的にどのようなものであるかご説明します。

### ミニメンタルステート検査 (MMSE)<sup>4)</sup>

アルツハイマー型認知症の疑いがある場合によく使用される検査方法です。質問形式で、現在の日付や指示された図形の模写などの記憶力、計算力、言語力、見当識の程度を点数化し、認知症について評価します。総得点が 23 点以下ならば軽度認知症、24 点以上 27 点以下ならば軽度認知障害 (MCI)、28 点以上ならば健常者と評価されます。

### 内田クレペリン検査<sup>5)</sup>

簡便な足し算を連続的に行い、作業の継続性や計算力について評価を行います。また、性格・行動面の特徴についても把握できます。

### Cognitrax<sup>6)</sup>

コンピューターを用いた認知機能検査方法です。言語力、視覚記憶、持続処理などを測定し、結果を点数化することで、認知機能を評価します。

### ウエクスラー記憶検査 (WMS-R)<sup>7)</sup>

世界的に広く利用されている記憶検査方法であり、13 の下位検査より「一般的記憶」、「注意/集中力」、「言語性記憶」、「視覚性記憶」、「遅延再生」の5 因子の指標を算出します。

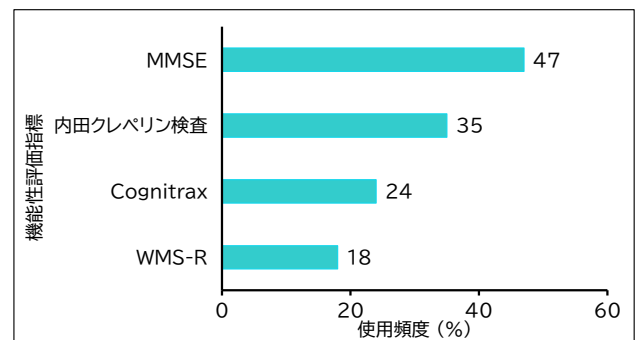


図 2. 機能性評価指標の使用頻度

- ※1 臨床試験においてはこれら指標を複数組み合わせで使用
- ※2 使用頻度が 15%以下となる指標は除く

弊社では、過去の知見や関連する文献を網羅複合的に調査し、より質の高い臨床試験を目指して適切なプロトコルをご提案します。さらに、消費者庁への届出代行や消費者庁からの問い合わせへの対応など、臨床試験から受理後の関連業務までの「トータルサポート」に取り組んでおりますので、ぜひお気軽にご相談ください。

引き続き、皆様に満足いただけるような情報をお伝えしていきますので、今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

表 1. 『記憶の精度を高める』届出製品の臨床試験に関する学術論文の試験概要一覧

届出 No.	文献	関与成分	機能性評価指標
C260	Nakajima M, et al (2016) <sup>8)</sup>	鶏由来プラズマローゲン	MMSE 内田クレペリン検査
C268			
C280			
D299			
D366			
D596			
D100	Igase M, et al (2018) <sup>9)</sup>	オーラプラン	MMSE
D515	Small GW, et al (2018) <sup>10)</sup>	クルクミン	テスト (言語記憶、視覚記憶)、 FDDNP-PET (脳内撮影)
E269	渡邊ら (2019) <sup>11)</sup>	ホヤ由来プラズマローゲン	Cognitrax DASC-21 (認知機能や生活機能 について)
E396			
E730			
E420	Tohda C, et al (2017) <sup>12)</sup>	ジオスゲニン	MMSE、RBANS
E709	河本ら (2019) <sup>13)</sup>	クルクミン、フェルラ酸、大豆由来ホスファチジルセリン	WMS-R (言語性対連合) Tapping Span (視覚的記憶) PASAT
E720	Okunishi I, et al (2019) <sup>14)</sup>	本わさび由来6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネート (6-MSITC)	RAVLT、WMS-R、PASAT、 G-SCWT
E769	Sekikawa T, et al (2019) <sup>15)</sup>	アスタキサンチン	Cognitrax
E811	Hidese S, et al (2019) <sup>16)</sup>	L-テアニン	Trail-Making Test、ストルー プテスト、統合失調症認知機能簡 易評価尺度
F1	Kita M, et al (2019) <sup>17)</sup>	βラクトリン	RBANS、WMS-R、CAT、S- PA、RMT-F

【参考文献】

1) Maeba R et al., Plasmalogens in human serum positively correlate with high-density lipoprotein and decrease with aging. J Atheroscler Thromb. 2007; 14(1):12-8

2) Han X et al., 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.

3) Yang F et al., Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and

- reduces amyloid in vivo. J Biol. Chem. 2005; 280 (7): 5892-901.
- 4) 杉下ら, 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.
- 5) 外岡豊彦. 内田クレペリン精神検査・基礎テキスト. 日本・精神技術研究所編. 東京: 日本・精神技術研究所; 1973. 1-16 p.
- 6) Gualtieri CT, et al., Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. 2006; 21: 623-643.
- 7) 大村ら, 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): 34-36.
- 8) Najima M, et al., Improvement in cognitive function by supplement contained plasmalogen for healthy Japanese -A randomized, double-blind, placebo-controlled study-. Med Cons New-Remed. 2016; 53(12): 1125-1135.
- 9) Igase M, et al., Auraptene in the peels of citrus kawachiensis (Kawachibankan) contributes to the Presevation of cognitive function: A randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. J Prev. Alz. Dis. 2018; 5(3): 197-201.
- 10) Small GW, et al., Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in Non-demented adults: A double-blind, placebo-controlled 18-month trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2018; 26(3): 266-277.
- 11) 渡邊ら, ホヤ由来プラズマローゲンの摂取が健康者の認知機能に及ぼす影響を評価したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の再解析. 応用薬理. 2019; 96(1/2) 11-19.
- 12) Tohda C et al., Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-cintrolled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. Nutrients. 2017; 9, 1160: 1-13.
- 13) 河本ら, 複合サプリメント (クルクミン, フェルラ酸, 大豆由来ホスファチジルセリン含有) の摂取が健康な中高齢者の認知機能に及ぼす影響 -ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-. 薬理と治療 2019; 47(8): 1253-1268.
- 14) Okunishi I, et al., The effects of wasabi root-derived 6-(methylsulfinyl) hexyl isothiocyanate on neurocognitive functions in cognitively intact middle-aged and older adults-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial-. Jpn Pharmacol Ther 2019;47:275-86.



15) Sekikawa T, et al., Cognitive Function Improvement with Astaxanthin Intake: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Pharmacometrics* 2019;97(1/2):1-13.

16) Hidese S, et al., Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive

Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(10):2362.

17) Kita M, et al., Supplementation With Whey Peptide Rich in  $\beta$ -Lactolin Improves Cognitive Performance in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Front Neurosci* 2019;13:399.