

## 作用機序に関する説明資料

### 生体内のプラズマローゲン

言葉や位置情報、状況などの情報の記憶を司るのは、大脳辺縁系の一部の海馬である<sup>1)</sup>。

記憶力の低下は海馬の神経細胞が酸化ストレスにより破壊されて海馬が萎縮することや、アミロイドβという脳神経細胞の老廃物が溜まることにより起こるとされる<sup>1)</sup>。

アミロイドβが多量に蓄積することで認知機能が低下した者は、そうでない者に比べて赤血球プラズマローゲンが有意に少ないという研究があるが<sup>2)</sup>、プラズマローゲンを経口投与すると赤血球プラズマローゲンが増大すると報告されている<sup>3),4)</sup>。

プラズマローゲンは生体内オルガネラ「ペルオキシソーム」と小胞体で生合成される汎用的な膜構成成分で、生体膜に安定化に寄与している。脳や神経組織に多く、ミエリンには大量に含まれており、加齢や認知機能減弱に伴って減少することが報告されている<sup>5)</sup>。

### 鶏由来プラズマローゲン

鶏由来プラズマローゲンは鶏肉由来エキスに脱ガム(余分な中性脂質(ガム質)を抜く)処理を施し、更にホスホリパーゼ A1 (PLA1) で酵素処理を行って製造される。この PLA1 の処理により、ジアシルリン脂質の SN-1 位のエステル結合が全て分断され、プラズマローゲンから分離される。その結果製造された鶏由来プラズマローゲンは「プラズメニルコリン結合型 DHA」及び「プラズメニルコリン結合型アラキドン酸」を主体とするω-3、ω-6などの多価不飽和脂肪酸誘導体である。

鶏由来プラズマローゲンは、プラズメニン酸コリンエステルと DHA<sup>6)</sup>、アラキドン酸などのω-3、ω-6などの多価不飽和脂肪酸誘導体であり、構造的にはビニルエーテル結合を有すること、機能的には強い抗酸化性を有すること及び生体内プラズマローゲンの生合成を促すこと、の各々で一般的なリン脂質とは別異な化合物であることが認められている<sup>7),12)</sup>。

脳内ではプラズメニルエタノールアミンが主流であるが、鶏胸肉には、心筋と同じく、極めて特異的にプラズメニルコリンが多く含まれている。

プラズメルコリン結合型脂肪酸は経口摂取により、小腸上皮系において、エンドサイトーシスを回避してタイトジャンクションを通過することが示唆され、依ってプラズメルコリン結合型脂肪酸のままで取り込まれる特異的機能を持つことが報告されている<sup>8),9)</sup>。

その結果、鶏由来プラズマローゲンは、生体内プラズマローゲン産生系小器官「ペルオキシソーム」内の律速酵素 Far1<sup>10)</sup>の発現を亢進させ、最終的に脳内のプラズマローゲン(エタノールアミン型が非常に多い)の恒常性を維持していると報告されている<sup>11)</sup>。

### 鶏由来プラズマローゲンの研究報告

in vitro 試験の結果、鶏由来プラズマローゲンは Akt (protein kinase B) や ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase)などの蛋白リン酸化酵素の活性を高めることにより、

神経細胞のアポトーシスを抑制すると報告されている<sup>13)</sup>。

鶏由来プラズマローゲンのマウスへの経口投与は、リン酸化酵素を活性化させ、老化や様々なストレスによる神経炎症刺激によるアミロイドβの沈着の原因となる神経炎症を抑制することが明らかにされている<sup>14)</sup>。

また、in vivo 試験により、鶏由来プラズマローゲンには、神経細胞新生促進作用や抗神経炎症作用及びアミロイドβ生成予防作用があることも報告されている<sup>15)</sup>。

以上のことから、鶏由来プラズマローゲンを経口摂取することで、海馬の神経細胞の新生促進、アミロイドβの蓄積抑制、神経炎症抑制などの作用により、認知機能の一部である、言葉、位置情報、状況などの情報の記憶力を維持する機能<sup>16)</sup>が得られると考えられる。

## 参考文献

- 1) Newton,2017(No.3)24-57
- 2) Isono T,et.al, Neurosci Res. 77(3) 180-185 (2013)
- 3) S Oma, et.al, Dement Geriatr Cogn Diaord Extra 2:298-303,2012
- 4) S Mawatari,et.al, Lipids in Health and Disease 11:161-167,2012
- 5) Han X,et.al, J Neurochem 77 (No.4) ;1168-1180 (2001)
- 6) Abe Y,et.al, Biochem Biophys Acta-Mol.CellBiol,Lipids 1841(4):610-619,2014
- 7) 永田ら、診療と新薬 53(12) 39-49 (2016)
- 8) 原 博ら、脂質生化学研究 50 (No.6),102-103 (2001)
- 9) 原ら、特許第 5934483 号 (2016/6/15)
- 10) Honsho,M et.al, J Biol Chem, 2010
- 11) 第 2 回「プラズマローゲンシンポジウム」東京国際フォーラム要旨集 (2015/10/29)
- 12) A A,Farooqui,et.al, J Mol.Neurosci 10,263-272 (2001)
- 13) Shamim Hossain, et,al, PLoS ONE, 8 (12) :e83508,2013
- 14) M Ifuku,et.al, J Neuroinflammation, 9:197,2012
- 15) T Katafuchi,et al, Ann.N.Y.Acad.Sci.1262(2012)85-92
- 16) Katafuchi T, et.al, Fukuoka Igaku zasshi 106 (11) :293-301,2015