

プラズマローゲン含有サプリメントによる、日本人の健常者に対する認知機能の改善

—無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—

マサトモ NAJIMA1)、ミツヒコ MUNEKATA2)、タカユキ NAKANO3)、
ヨシタカ NADACHI4)、ヒロユキ KIMURA5)、そして、ヒトシ NAGATA5)

- 1) JACTA (日本臨床試験協会)
- 2) オズ・クリニック
- 3) 鹿児島純心女子大学
- 4) 有限会社梅田事務所
- 5) 株式会社ピーソリューション

要約

目的：この研究の目的は、プラズマローゲンを含むソフトカプセル 2 錠を毎日摂取した場合の効果を調査することである。

方法：認知機能を評価に無作為二重盲検プラセボ対照試験方法にて行われた。試験は、MMSE (ミニメンタルステート検査)、UK 検査 (内田クレペリン検査) と認知機能の主観的レポートを使用した。

結果：135 名の申込者があったが、そのうち 54 名は基準外につき除外された。残った 81 名のうち 6 名が検査中に脱落したため (体調不良；2 名、想定外事情の発生；3 名、身内の不幸；1 名)、最終的に 75 名の被験者にて試験を実施した。[Test-1 (0.5mg) 群：合計 27 名 (うち男性 9 名、女性 18 名)、Test-2 (0.25mg) 群：合計 23 名 (うち男性：10 名、女性：13 名)、プラセボ群：合計 25 名 (うち男性 9 名、女性 16 名)]。12 週間の摂取後、試験は MMSE の結果において有意差を示した。一方、UK 検査の結果は、どの試験群においても有意差も示さなかった。質問票形式の認知機能の主観的レポートに関しては、どちらの試験においても各々の集団内の分析では半数以上の項目において有意差を示し、両試験群とプラセボ群との集団間の分析では、4~14 のアイテムに関する有意差を示しました。尚、いずれの試験群の被験者からも、試験群製品摂取による副作用は観察されなかった。

結論：プラズマローゲン含有のサプリメントの 12 週間の摂取は、言語及び状況に関連した一部の認知機能の改善に寄与するものである。尚、安全性に関する問題は、12 週間の試験期間において発生しなかった。

キーワード：

プラズマローゲン、認知機能、MMSE、UK 検査

1. 序論

2010 年に 65 才以上の高齢者の割合が全人口の 23%到達しており、今や日本社会は“超高齢化社会”とされている。老齢化は、腰やひざの運動機能だけでなく、記憶のような認知機能の低下の原因ともなる。忘れっぽさやもの覚えの悪さ等の認知能力の低下に関する症状は、齢を重ねるにつれ顕著に表れてくる。しかしながら、多くの高齢者は、自分の忘れっぽさが更に深刻

になると痴呆症になるかもしれないという懸念を常に抱いてしまい、必要以上に自分の忘れっぽさを不安視することが多い。厚生労働省によると、2025 年には 65 歳以上の高齢者の 1/5 の人が痴呆症になるであろうと推定している。痴呆症予防としては、老化に起因する記憶力低下の有無にかかわらず、忘れっぽさ予防を怠るこ

Table 1 Nutritional content of the test samples per 100 g

Item	Test-1 (0.5 mg)	Test-2 (0.25 mg)	Placebo
エネルギー	632 kcal	630 kcal	674 kcal
タンパク質	30.7 g	30.6 g	28.5 g
リン脂質	51.8 g	51.1 g	56.7 g
炭水化物	10.7 g	11.9 g	12.5 g
食塩相当量	0.111 g	0.102 g	0.02 g
ビタミン E	25900 mg	25900 mg	—

となく、常日頃から脳を健康的な状態に保つことが重要であると考えられている。情報を記憶は、大脳辺縁系の海馬がコントロールしていると言われている。一方、プラズマローゲンは、体内に存在しているリン脂質の1つで、細胞膜を正常に機能させながら、脂肪とタンパク質を連結させる物質として機能している。プラズマローゲンは、人体でリン脂質の約18%を占め、酸化防止剤としての働きがあるとも言われている。1999年にアルツハイマー病患者の前頭葉のプラズマローゲンの量と海馬の量が著しく減少していたと報告されている。この報告により、プラズマローゲンはヒトが知覚する過程で何らかの関係を有していることが示唆され、その後、多くの研究者らによって、プラズマローゲンは、アルツハイマー病患者や他の痴呆症患者に有効であることを示す研究成果が発表された。しかしながら、プラズマローゲンと正常な（健康的な）人の記憶力の関係性に絞った研究は僅かであった。

それ故、健常者の認知機能と記憶力に、プラズマローゲンがどの程度有効なのかを検証すべく、被験者にプラズマローゲン含有のサプリメントを摂取させて効果を調査する無作為二重盲検プラセボ対照試験を行った。

2. 方法

2.1. 試験方法の設定

無作為二重盲検プラセボ対照試験は、株式会社ピーソリューション（東京）からの資金協力の下、場所は JACTA（東京）にて、試験期間は、2016年4月5日から同年6月29日の12週間とし、ヘルシンキ宣言の倫理的原則のもと行われた。試験プロトコルは、薬事法有識者会議（東京）の治験審査委員会の承諾を得た後、被験者全員からは書面によるインフォームドコンセントを得たものである。

被験者への被験品の割当には、専属の割当業務担当者によって行われ、どの被験者にどの被験品を供与するのかを示す割当リストは、当試

験終了まで JACTA の貸金庫内に厳格に保管された。

2.2. 被験者

当試験には健康的な被験者が参加し、全ての被験者は、CROee 社（東京）のモニターバンクに登録された者であり、2016年3月から4月までに募集された者である。

2.2.1. 採用基準

- (1) 40歳から79歳の健康的な日本人男性と女性であること；
- (2) 認知的困難を有するものの、認知機能に関する質問票（付録1）では認知機能に関する病気と診断されなかった者。

2.2.2. 除外基準

- 認知的疾患の治療を行っている者；
- (2) 薬物（漢方を含む）を服用している者；
 - (3) 妊娠している者、看護もしくは育児を行っている者、試験中に妊娠が疑われる者；
 - (4) 主任調査員より試験に参加には不相当であると判断された者；

2.3. 無作為抽出

135人の申込者のうち、認知機能に関する質問票への回答の結果、54人が脱落した。

採用基準は、主任調査員によって判断された。全被験者は、乱数表に基づき、A群（n=26）、B群（n=28）とC群（n=27）に、順番に割り当てられた。

被験者を各集団へ割当する際、被験者属性の偏在を避けるために、性別、年齢、UK検査

(2.5.2.2) を検討した上で割当が行われた。A群の被験者は偽薬を、B群は被験品サンプル-2（0.25mgのプラズマローゲン）を、C群は被験品サンプル-1（0.5mgのプラズマローゲン）を12週間摂取した。

2.4. 被験品の説明と盲検化

被験品は、株式会社ピーソリューションによって提供された。1日の摂取量は、ソフトカプセル2錠（ソフトカプセル1錠の重量は270mg、2錠で540mg）とした。偽薬にはプラズマローゲンは含有していない。表1は、被験品の栄養成分を示すものである。全3種類のソフトカプセ

Table 2 Schedule for the study.

Item	Term	Screening	Pre trial test	Test period	
				6 w	12 w
インフォームド Consent		●			
選定・割当		●			
MMSE			●	●	●
U-K 検査			●	●	●
主観的レポート			●	●	●
被験品摂取				←→	
ログ				←→	

● : 実行
 ↔ : 試験期間中毎日実行

ルは、形、色または味覚では区別できず、識別記号によってのみ管理され、試験内容にかかわる全ての情報は秘匿とされた。

2.5. 試験手順

2.5.1. 試験プロトコル

被験者は、12 週の間毎日熱い水か冷たい水で、サプリメントのソフトカプセル 2 錠を摂取する。尚、被験者は、試験期間中以下事項の指示を受けた；指示された通りに割り当てられた食事を行うこと；被験者自身のいつもの習慣のままの日常生活を過ごすこと；食物、飲物またはアルコールの過度の摂取を避けること；試験期間中の間に被験者自身の体調と思い出せない記憶の有無を毎日記録すること；試験コーディネーターへ毎日の記録を送ること。

2.5.2. 結果

表 2 の予定に沿って、有効性と安全に関するパラメーターを測定した。パラメーターの測定は、試験前と試験後に実施された。

2.5.2.1. MMSE (ミニメンタルステート検査)

知力状態の確認のためにミニメンタルステート検査 (以下「MMSE」という。) が使用された (付録 2)。MMSE は、人の記憶、注意と言語を含む異なる領域の知力を調べるものである。30 点満点で評価される。

2.5.2.2. UK 検査 (内田クレペリン検査)

計算能力確認のため、内田クレペリン検査 (以下「UK 検査」という。) が使用された。UK 検査は、連続した加算テストで、30 分以内に行えるだけ正確に且つ早く計算することが求められる試験であり、この試験内容は横 1 行に一桁のランダムな数字が並び、それが 15 行並んだテスト用紙で試験が行われる。被験者は、今どの行を計算しているかに関わらず、1 分毎に次の新しい行を計算するように指示される。各行には、試験官の指示で次の新しい行へ移るよう指示さ

れない限り 1 分間では到底計算しきれない程の数字が並んでいる。評価は、良い結果を残した場合は高い段階の評価と、7 段階の得点合計で行われる。

2.5.2.3. 主観評価

前述の試験以外に、認知機能に関する主観的レポートでは、被験者より質問票への回答を得る形式で行われた。質問票には、27 項目 (付録 3) の質問があり、被験者は各質問の回答を、0 から 4 の 5 段階で評価する。尚、評価は 2 が真ん中の尺度とし、良好な結果の場合は高い尺度で評価するものである。

2.5.2.4. 安全性

被験品の安全性を評価のため、有害事象は試験期間中、書面での質問票で回答を得る形式で行った。安全性は、副次的な結果として評価された。

2.6. データ解析法

すべての分析方法は最近の研究から採用され、そして、テスト内容による重みづけは行っていない。すべての統計は、標準偏差 (SD) の土として表している。我々は、対応する t 検定 (統計処理方法) を用いて 0 週、6 週、そして最終の 12 週に、検定結果の違いを評価した。さらに、MMSE、U-K テスト、主観評価の同じグループのベースライン ($\Delta 0-6w$ と $\Delta 0-12w$) からの変化に対しても対応する t 検定を用いて評価された。スチューデント t 検定 (統計処理方法) は 0 週、週 6 と 週 12 に実施された検定結果とベースライン ($\Delta 0-6w$ と $\Delta 0-12w$) からの変化の群間比較のために使用された。一元配置分散分析法は、グループ間で被験者群の背景を比較するのに用いられた。特別な出来事からの多様性による結果の調整はしていない。価値のない被験者は、分析から除外している。

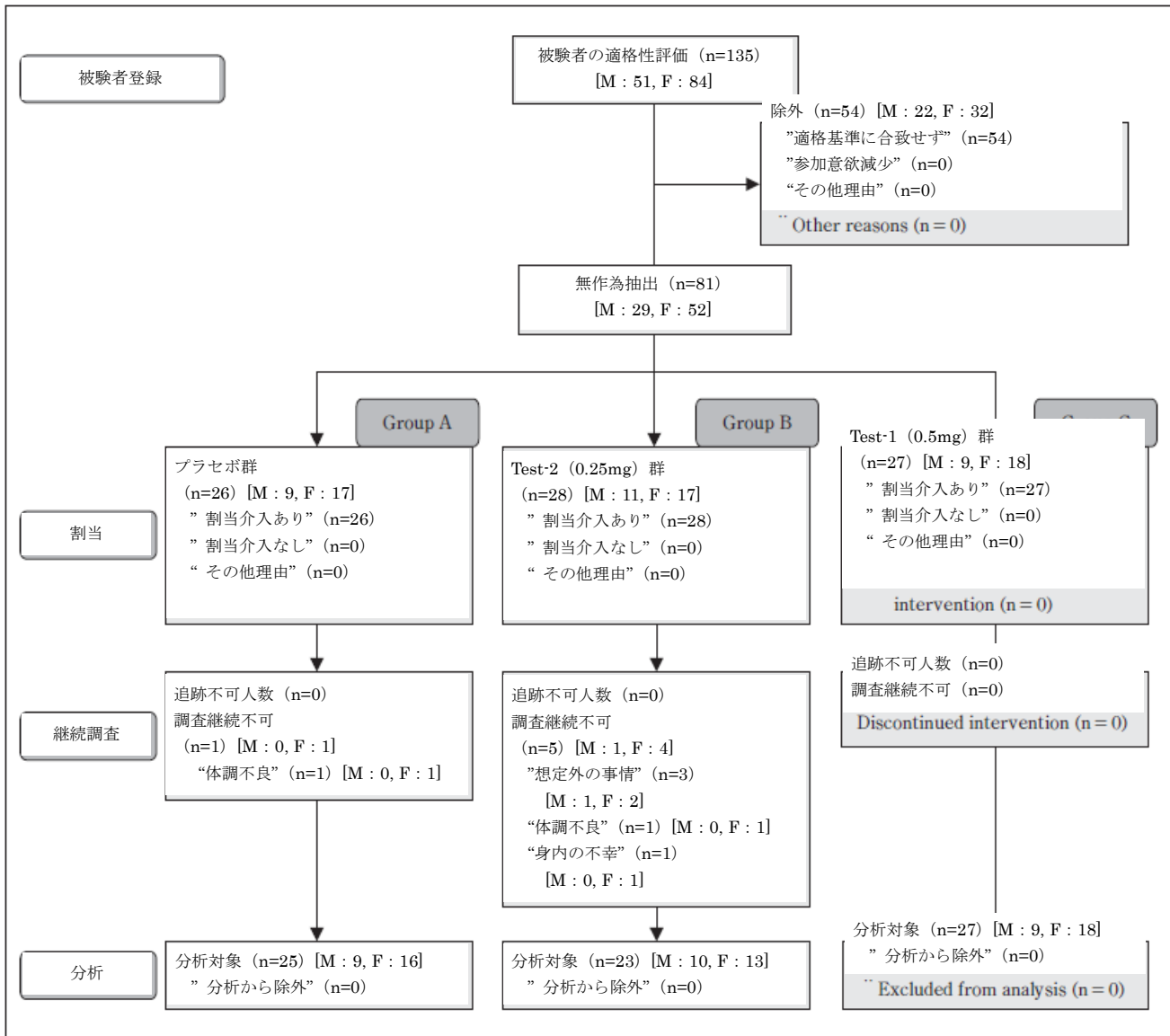


Fig. 1 Flow diagram of subject disposition

項目	単位	Test-1 (0.5 mg)	Test-2 (0.25 mg)	プラセボ Placebo	p 値 p-value
被験者	人	27	23	25	—
男性：女性	人	9:18	10:13	9:16	0.758
年齢	歳	57.0 ± 10.7	58.8 ± 10.5	57.2 ± 9.5	0.795
U-K 検査	点	4.4 ± 1.6	4.0 ± 1.8	4.0 ± 1.5	0.575

平均±SD

* 著明な差異なし

統計分析計算は statcel 4(Yanai,2015)と Excel Tokei 2015(SSRI)を使用した。
統計結果は、双方向からの検定において<5%のレベルであることが重要であると考えます。

3. 結論

3.1. 参加者の人口統計

81人の被験者は、介入群に無作為に割当てられ、被験品の摂取をもって開始とした。6名が検査中に脱落したため（体調不良；2名、想定外事情の発生；3名、身内の不幸；1名）、75名の被験者で試験を完了した。このように75名の被験者から得られたデータ（Test-1群；27人、Test-

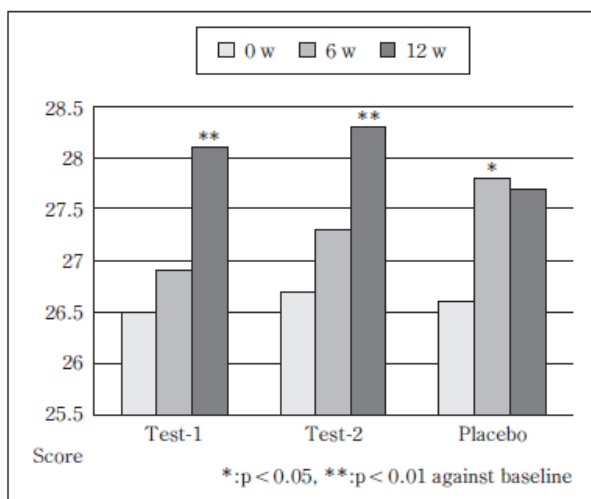


Fig. 2 MMSE

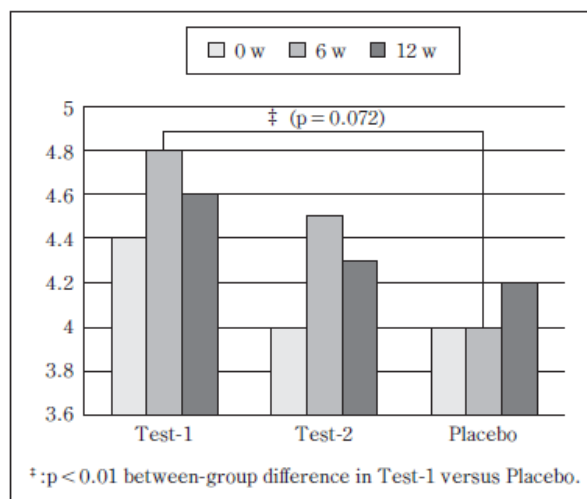


Fig. 3 U-K test

Table 4 Results of test analyses

項目 (単位)	測定 時点	Test-1 (0.5 mg) (n = 27) ¹⁾	Test-2 (0.25 mg) (n = 23) ¹⁾	Placebo (n = 25) ^{1),2)}
MMSE (score)	Baseline	26.5 ± 2.0	26.7 ± 2.2	26.6 ± 2.7
	6-week	26.9 ± 2.3	27.3 ± 1.6	27.8 ± 2.2*
	Δ 0-6 w	0.4 ± 2.4	0.6 ± 2.5	1.2 ± 2.2
	12-week	28.1 ± 1.8**	28.3 ± 1.7**	27.7 ± 2.5
	Δ 0-12 w	1.6 ± 2.4	1.7 ± 2.2	1.1 ± 3.5
U-K test (grade)	Baseline	4.4 ± 1.6	4.0 ± 1.8	4.0 ± 1.5
	6-week	4.8 ± 1.3	4.5 ± 1.3	4.0 ± 1.6 [‡]
	Δ 0-6 w	0.3 ± 1.8	0.4 ± 1.6	0.0 ± 1.6
	12-week	4.6 ± 1.4	4.3 ± 1.6	4.2 ± 1.5
	Δ 0-12 w	0.1 ± 2.1	0.3 ± 1.5	0.2 ± 1.7

値は平均値を±SDとして表される。

1) * :p < 0.05, ** :p < 0.01 Baseline に対して

2) ‡ :p < 0.1 Test-1 対プラセボの集団間差異

2 群 ; 23 人、プラセボ群 ; 25 人)は、有効性分析 (図 1) に使用され、尚、集団間の性別比率、年齢、UK 検査では有意差は見られなかった (表 3)。

3.2. MMSE

MMSE の結果は図 2 と表 4 にて示す。有意な増加が、12 週目の Test-1 と Test-2 の集団内分析にて観察された。一方、プラセボ群の集団内分析では、6 週目に顕著に増加を示した。Test-1 とプラセボ群、また Test-2 とプラセボ群の集団間の分析では、それぞれに有意差は確認できなかった。

3.3. UK 検査

図 3 と表 4 では UK 検査の全体的な評価の結果を示す。Test-1、Test-2、プラセボ群の集団内分析においては、有意な差は見られなかった。また、Test-1 とプラセボ群間分析で、6 週目の測定等級の比較においてのみ、異なる傾向が見られた。

3.4. 主観的レポート

被験者の身体状況評価の結果については、表 5 にて示す。Test-1 とプラセボ群、Test-2 とプラセボ群との集団間の変化分析については、6 週目に、#1 (Test-1、Test-2)、#5 (Test-1)、#7 (Test-1、Test-2)、#8 (Test-1)、#12 (Test-1)、#13 (Test-1)、#17 (Test-1、Test-2)、#18 (Test-1)、#26 (Test-2)、#27 (Test-1、Test-2) で、一方、12 週目では、#1 (Test-1)、#2 (Test-1、Test-2)、#4 (Test-1、Test-2)、#5 (Test-1、Test-2)、#8 (Test-1、Test-2)、#12 (Test-1)、#15 (Test-2)、#16 (Test-2)、#17 (Test-2)、#20 (Test-2)、#21 (Test-2)、#23 (Test-2)、#24 (Test-1)、#26 (Test-2)、#27 (Test-1、Test-2) で有意差が見られた。Test-1 とプラセボ群の比較では、6 週目に有意差を示した 10 項目は、12 週目では 6 項目へ減少した。一方、Test-2 とプラセボ群で有意差を示した 4 項目は、12 週目で 14 項目にまで増加した。

Table 5 Results of questionnaire analyses (1)

No.	Time point	Scores		
		Test-1 (0.5 mg) (n = 27) ¹⁾	Test-2 (0.25 mg) (n = 23) ¹⁾	Placebo (n = 25) ²⁾³⁾
1	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.4 ± 0.8**	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.5 ^{b, e}
	12-week	2.6 ± 0.8**	2.3 ± 0.6*	2.0 ± 0.5
	Δ 0-12 w	0.6 ± 0.8	0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.5 ^c
2	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.5	0.0 ± 0.5
	12-week	2.5 ± 0.8**	2.5 ± 0.5**	2.0 ± 0.7
	Δ 0-12 w	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.5	0.0 ± 0.7 ^{b, e}
3	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4
	12-week	2.4 ± 0.7**	2.3 ± 0.5*	2.4 ± 0.6**
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.6 ^d
4	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.6 [†]	2.3 ± 0.5**	2.0 ± 0.6
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.6
	12-week	2.5 ± 0.6**	2.5 ± 0.5**	2.2 ± 0.5 [†]
	Δ 0-12 w	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.5 ^{b, e}
5	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.4 ± 0.6**	2.4 ± 0.6**	1.8 ± 0.6 [†]
	Δ 0-6 w	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6**	- 0.2 ± 0.6 ^c
	12-week	2.6 ± 0.6**	2.5 ± 0.6**	1.8 ± 0.6 [†]
	Δ 0-12 w	0.6 ± 0.6	0.5 ± 0.6	- 0.2 ± 0.6 ^{c, f}
6	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.4 ± 0.7**	2.2 ± 0.5 [†]	2.3 ± 0.5**
	Δ 0-6 w	0.4 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.5
	12-week	2.4 ± 0.8**	2.3 ± 0.4*	2.1 ± 0.4
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.8	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.4 ^a
7	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.8*	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.0
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.8	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0 ^{b, e}
	12-week	2.4 ± 0.8**	2.2 ± 0.5 [†]	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4
8	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.4 ± 0.8**	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.2
	Δ 0-6 w	0.4 ± 0.8	0.1 ± 0.5	0.0 ± 0.2 ^b
	12-week	2.5 ± 0.8**	2.3 ± 0.5*	2.0 ± 0.0
	Δ 0-12 w	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0 ^{c, e}
9	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.1 ± 0.8	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.1 ± 0.8	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.5
	12-week	2.4 ± 0.7*	2.4 ± 0.5**	2.1 ± 0.4
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.7	0.4 ± 0.5	0.1 ± 0.4 ^d

点数は±SDの標準偏差で表すものとする

1) [†]: p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 Baseline に対して

2) ^b : p < 0.05, ^c : p < 0.01 Test-1 対プラセボの集団間差異

3) ^d : p < 0.1, ^e : p < 0.05, ^f : p < 0.01 Test-2 対プラセボの集団間差異

Table 5 Results of questionnaire analyses (2)

No.	Time point	Scores		
		Test-1 (0.5 mg) (n = 27) ¹⁾	Test-2 (0.25 mg) (n = 23) ¹⁾	Placebo (n = 25) ^{2),3)}
10	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.6*	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.2
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.2 ^{a,d}
	12-week	2.4 ± 0.7**	2.4 ± 0.6**	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.7	0.4 ± 0.6	0.2 ± 0.4
11	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	1.9 ± 0.6	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.4
	Δ 0-6 w	- 0.1 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.4 ^d
	12-week	2.1 ± 0.4	2.3 ± 0.5*	2.1 ± 0.3 [†]
	Δ 0-12 w	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.3
12	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.6**	2.3 ± 0.4*	2.0 ± 0.4
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.4	0.0 ± 0.4 ^{b,d}
	12-week	2.4 ± 0.5**	2.3 ± 0.5*	2.0 ± 0.4
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.4 ^{c,d}
13	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.5*	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.3
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.3 ^{b,d}
	12-week	2.2 ± 0.5*	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.5
	Δ 0-12 w	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.5
14	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.1 ± 0.6	2.3 ± 0.6**	2.0 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.1 ± 0.6	0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.5 ^d
	12-week	2.2 ± 0.6 [†]	2.4 ± 0.6**	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-12 w	0.2 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.2 ± 0.4
15	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.1 ± 0.7	2.3 ± 0.5**	2.1 ± 0.6
	Δ 0-6 w	0.1 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.6 ^d
	12-week	2.2 ± 0.6	2.4 ± 0.5**	2.0 ± 0.5
	Δ 0-12 w	0.2 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.0 ± 0.5 ^f
16	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.6**	2.3 ± 0.5**	2.1 ± 0.3 [†]
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.3
	12-week	2.4 ± 0.8*	2.7 ± 0.6**	2.1 ± 0.3
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.8	0.7 ± 0.6	0.1 ± 0.3 ^{a,f}
17	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.7*	2.3 ± 0.5**	1.9 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.7	0.3 ± 0.5	- 0.1 ± 0.5 ^{b,f}
	12-week	2.4 ± 0.9*	2.4 ± 0.5**	2.1 ± 0.4
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.9	0.4 ± 0.5	0.1 ± 0.4 ^e
18	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.5**	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.3
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.4	0.0 ± 0.3 ^b
	12-week	2.4 ± 0.8*	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.8	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.4

Scores are expressed as the mean ± SD.

1) [†]:p < 0.1, * :p < 0.05, ** :p < 0.01 Baseline に対して

2) ^a :p < 0.1, ^b :p < 0.05, ^c :p < 0.01 Test-1 対プラセボの集団間差異

3) ^d :p < 0.1, ^e :p < 0.05, ^f :p < 0.01 Test-2 対プラセボの集団間差異

Table 5 Results of questionnaire analyses (3)

No.	Time point	Scores		
		Test-1 (0.5 mg) (n = 27) ¹⁾	Test-2 (0.25 mg) (n = 23) ¹⁾	Placebo (n = 25) ²⁾³⁾
19	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.5
	12-week	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.6**	2.2 ± 0.5 [†]
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.5
20	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.7 [†]	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.3
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.3
	12-week	2.3 ± 0.7*	2.4 ± 0.5**	2.0 ± 0.4
	Δ 0-12 w	0.3 ± 0.7	0.4 ± 0.5	0.0 ± 0.4 ^{a,f}
21	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.3 ± 0.7*	2.3 ± 0.4*	2.1 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.3 ± 0.7	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.5
	12-week	2.3 ± 0.7*	2.6 ± 0.7**	2.1 ± 0.4
	Δ 0-12 w	0.3 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.1 ± 0.4 ^f
22	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.6 [†]	2.2 ± 0.5 [†]	2.0 ± 0.4
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.4
	12-week	2.4 ± 0.7**	2.2 ± 0.4*	2.1 ± 0.3
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3
23	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.6 [†]	2.1 ± 0.3 [†]	2.0 ± 0.5
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.5
	12-week	2.3 ± 0.8 [†]	2.7 ± 0.7**	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-12 w	0.3 ± 0.8	0.7 ± 0.7	0.2 ± 0.4 ^f
24	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.3 [†]	1.9 ± 0.4
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.8	0.1 ± 0.3	- 0.1 ± 0.4 ^d
	12-week	2.3 ± 0.8*	2.5 ± 0.7**	1.8 ± 0.5
	Δ 0-12 w	0.3 ± 0.8	0.5 ± 0.7	- 0.2 ± 0.5 ^{b,f}
25	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.4 ± 0.7**	2.2 ± 0.4*	2.1 ± 0.3
	Δ 0-6 w	0.4 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3 ^b
	12-week	2.4 ± 0.7*	2.4 ± 0.5**	2.2 ± 0.4*
	Δ 0-12 w	0.4 ± 0.7	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4 ^d
26	Baseline	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	6-week	2.2 ± 0.7	2.3 ± 0.6*	2.0 ± 0.2
	Δ 0-6 w	0.2 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.2 ^e
	12-week	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.7**	2.1 ± 0.3
	Δ 0-12 w	0.3 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.1 ± 0.3 ^f
27	Baseline	52.0 ± 0.0	52.0 ± 0.0	52.0 ± 0.0
	6-week	58.6 ± 12.0**	57.5 ± 6.5**	52.7 ± 4.3
	Δ 0-6 w	6.6 ± 12.0	5.5 ± 6.5	0.7 ± 4.3 ^{b,f}
	12-week	61.7 ± 15.8**	62.0 ± 7.9**	54.4 ± 3.7**
	Δ 0-12 w	9.7 ± 15.8	10.0 ± 7.9	2.4 ± 3.7 ^{b,f}

Scores are expressed as the mean ± SD.

1) [†]:p < 0.1, * :p < 0.05, ** :p < 0.01 Baseline に対し

2) ^a :p < 0.1, ^b :p < 0.05 Test-1 対プラセボの集団間差異

3) ^d :p < 0.1, ^e :p < 0.05, ^f :p < 0.01 Test-2 対プラセボの集団間差異

3.6. 安全性

被験品の有害事象は一連の試験期間中確認されなかった。

4. 本論

プラズマローゲンを含有する食物（サプリメント）の有効性を調べるため、無作為二重盲検プラセボ対照試験にて試験を行った。当試験の目的は、健常者によるプラズマローゲン含有サプリメントの摂取が、記憶力と認知容量に影響を及ぼすかどうかを確かめるものである。当試験は試験方法として、(Test-1) では 0.5mg のプラズマローゲンを含有する被験品を使用したものの、(Test-2) では 0.25mg のプラズマローゲン含有の被験品を使用したものと 2 種類の試験を行っている。

MMSE の主たる成果として、12 週間の被験品の摂取後の 2 つの Test 群とプラセボ群との比較では、両 Test 群はプラセボ群よりも有意差を示した。一方、UK 検査の結果は、いずれの集団においても有意差は見られなかった。質問票による認知機能についての主観的レポートでは、被験品の集団内分析では、半数以上の項目で有意差を示した。一方では、Test-2 とプラセボグループの群間比較においては良い結果評価が 4 項目から 14 項目へ著増している。更に、二次成果として、一連の試験期間中に被験品に関する副作用は見られなかったことから、被験品の摂取上の安全性が確認された。

主たる成果

MMSE の結果で、摂取後 12 週間後の Test-1 (0.5mg) と Test-2 (0.25mg) の集団内分析において、それぞれ有意差の増加が確認された。MMSE は認知機能確認のために一般的に使用される調査方法であり、その試験の主な目的は、認知機能の測定結果から認知症度を調べるものであるが、しばしば健常者が自分の認知機能の衰えを確認するためにも使用される。

一方、UK 検査の結果については、Test-1 群、Test-2 群、プラセボ群のどの集団内でも、集団内分析において、有意差は確認されなかった。クレペリン検査では、連続した単純な加算計算を行うことで、受検者の知性や稼働特性だけでなく、精神衛生状態も評価することができるものである。質問票を使用した認知機能の主観的レポートでは、Test-1 群 (0.5mg) と Test-2

(0.25mg) の集団内分析では、半数以上の項目で有意差を示した。また、プラセボ群と比較して、Test-1 群の摂取 6 週間後にて、集団間分析では、10 項目で著しい改善をみせ、また、Test-2 群においては、摂取 12 週間後では 14 項目にて著しい改善を見せた。更に、(プラセボ群を含

む) 全集団で、基準点と比較して、全てのスコアで有意差が確認された。認知機能に関する質問票の項目は当試験担当医師によって事前に準備されたものであり、また、これらの項目は、認知機能や生命機能の衰えを判断できるものとなっている。この質問票は、独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所の情報に基づいて作成されている。質問票で有意差の回答が、言語や位置情報、状況判断等主に生活機能に関連した項目で確認されたが、同時にプラセボ群においても、多くの項目で有意差を示した。上記に基づくと、評価ツールとしての計算作業を強いるクレペリン検査においては何ら有意差を見出すことはできなかったが、他の試験においては、情報の記憶に関する何らかの認知機能の改善を見出すことができた。

当試験の被験品に含まれるプラズマローゲンは、グリセロール脂質の sn-1 の位置にビニル・エーテル結合基の存在によって特徴づけられるグリセロン脂質の独特な下位構造であり、多くの哺乳類の組織の細胞膜で、高濃度で発見されている。一方、ヒトの脳は主に 3 つの部位より構成されている；生存する上で根源的な機能を掌握する脳幹、本能、感情、記憶等の機能を掌握する大脳辺縁系、進化した活動を掌握する大脳皮質。短期間記憶保持装置の海馬は大脳皮質に位置する。新しい情報は、一旦海馬にて保持され、そして海馬が長期間の記憶保持する必要があると認めるとその情報は大脳辺縁系に保管される。海馬は非常にもろく、壊れやすく、一旦機能障害を発症すると、ヒトは新しいことを覚えることが出来なくなってしまう。また、脳への酸素不足がもたらす脳の損傷は海馬の損傷にも繋がる。更に、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やアルツハイマー型認知症は、海馬の混乱の結果として引き起こされるものである。認知機能の衰えは、酸化ストレスやアミロイド β タンパク質の蓄積により海馬の損傷を引き起こすものと考えられている。

アルツハイマー病患者の脳内には、少量のプラズマローゲンしかないとする論文もあり、この仮説は、プラズマローゲンが認知機能に関わりがあることを示すものでもある。プラズマローゲンは、ERK (細胞外シグナル制御キナーゼ) や Akt (プロテインキナーゼ B) のようなタンパク質キナーゼの活発化を高めることで、神経細胞の死滅 (アポトーシス) を防ぐ働きがあるとの報告もある。また、他の論文では、プラズマローゲンは、神経形成、抗神経炎症作用、アミロイド β の抗アミロイド形成作用等の促進効果あるとの報告もある。プラズマローゲンの経口投与により、赤血球エタノールアミンプラ

ズマローゲンの量の増加が報告されている。これらの報告に基づき、プラズマローゲンの経口摂取により認知機能の改善に寄与していると推測される。また、その認知機能改善により、タンパク質キナーゼの活性化、赤血球エタノールアミンプラズマローゲンの増加、タンパク質キナーゼの活性化、アミロイドβの蓄積また生成阻止、海馬の神経形成促進等の改善をもたらす。他方、クレペリン検査にて必要とされる能力というのは、海馬が掌握する一時的記憶だけでなく、脳の他の部位との関りを持つ計算処理や集中等の複雑な機能である。それ故、プラズマローゲンの経口摂取は前述のように認知機能の改善には有効であるが、一方、脳の他の部位との深く関わる複雑な機能にはあまり寄与しないと云える。

二次成果

当試験において、有害事象は試験期間中、書面での質問票で回答を得る形式で行い、摂取期間中に被験品摂取から通常とは異なる変化は観察されなかった。試験期間中に、6名の被験者が試験継続を停止させたが、その理由は、感冒や自己の業務といった被験品摂取と関係のない被験者個人的なものであった。このように12週間の試験期間内の被験品摂取による安全性が示された

一般情報

現在日本の高齢化社会において、痴呆症に罹患している通院中と入院中の患者数は増加している。また、要介助者の増加、少子化、核家族化傾向の要因は、介護者負担の増加を招いており、最終的に、介護者のQOLを著しく損ねるものとなっている。これらの現象は今や深刻な社会問題として捉えられている。痴呆症の症状は、脳損傷の進行により、日数を経るごとに悪化するものである。それ故、痴呆症をいかに予防するかを考えておくことが重要である。当試験で使用されたプラズマローゲンは、痴呆症の誘因媒体として捉えられているアミロイドβの蓄積を抑えるものであり、このことは痴呆症予防として有効であるという仮説を裏付けるものでもある。また、記憶や処理速度、問題解決を含む様々な認知能力は、加齢とともに減少するものであると研究者らは実証している。それ故、認知機能がQOLに著しく関与する考えることは当然のことである。前述の内容に基づき、サプリメントタイプ（簡易なもの）での食物摂取は高齢者にとっても生活をより豊かにするものであることが、期待される。

限定

当試験にて、我々はヒトの認知機能を証明した。認知機能は脳を象徴するものであり、被験

者の感情や意識により大きく影響を受けるものである。それ故、結果についてはプラセボ効果よりもたらされた一種の偏りがあることは否めない。我々はプラセボ群で行った質問票のいくつかの項目な著明な改善を確認した。この結果はまさに思い込み効果によるものと思われる。それ故、試験結果の分析には、質問票のような主観的レポートだけでなく、客観的な指標によって評価されることが求められる。更に、多数の被験者からデータを集め、実際の効果と思い込みによる効果との比較する必要がある。

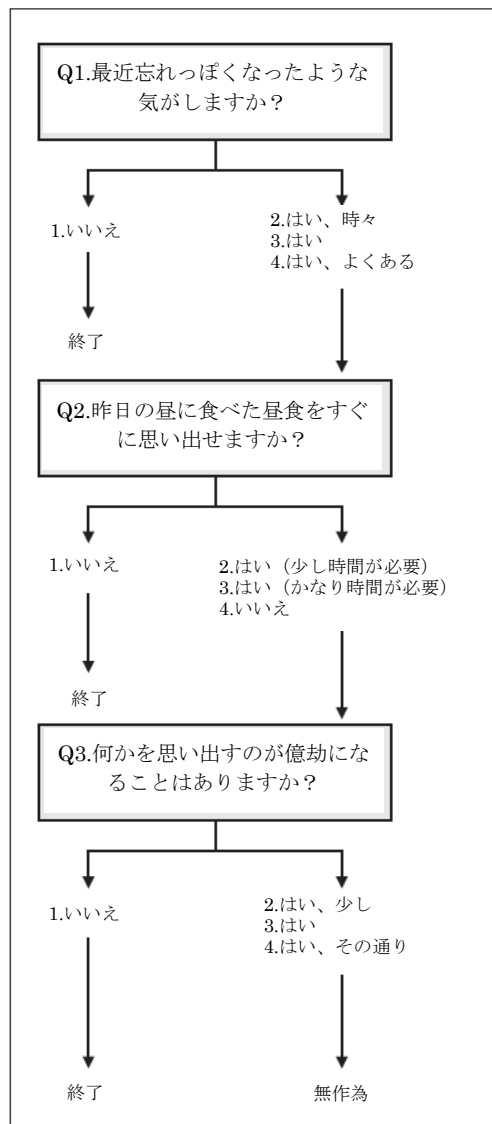
5. 結論

プラズマローゲン含有のサプリメントの12週間の摂取は、言語及び状況に関連した一部の認知機能の改善に寄与するものである。更に、12週間の試験期間中に如何なる安全性に関する問題は発生しなかった。

利益相反

当試験の全ては、株式会社ピーソリューションの資金によって賄われた。永田仁氏は当企業の代表である。筆者は、当試験が利益相反として捉えられかねない如何なる関係者をも排除された状況にて行われたことをここに述べるものである。

Appendix 1. Questionnaire for screening



Appendix 2. MMSE

The Mini-Mental State Exam
 Patient : _____ Examiner : _____ Date : _____

<Maximum><Score>

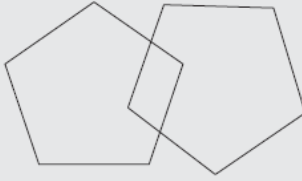
Orientation
 5 () 何年、季節は、何月何日?
 5 () 今いる場所は?何県、何市、何町、何病院、何階?

Registration
 3 () 1つの物につき1秒で3つの物の名前を言い、その後被験者に何の物が言われたのか尋ねなさい。1つ正解につき1ポイントを付け、被験者が3つの物全て言えるまで同じことを繰り返し、回数を数え、記録しなさい。
 Trials _____

Attention and Calculation
 5 () 100から順に7を引く。1つ正解につき1ポイントを付ける。5回答すれば終了。そして、“word”を後ろから書き取らせなさい。

Recall
 3 () 上記の3つの物が何かを尋ね、1つ正解につき1ポイントを付ける。

Language
 2 () 鉛筆と時計の名前を言いなさい。
 1 () 次の言葉“**No ifs, ands, or buts**”を繰り返し言いなさい。
 3 () 次の3命令通りの行動をしなさい。
 ”紙を手に取り、それを半分折り、床に置きなさい”
 次の言葉を読み、それに従って行動しなさい。“**CLOSE YOUR EYES**”
 文章を書きなさい。
 下のデザインと同じ形を書き取りなさい。



Total score : _____

判定 : 24-30 ; 認知的欠陥見られず、18-23 ; 中度の認知的欠陥あり、0-17 ; 重度の認知的欠陥あり

Appendix 3. Questionnaire of subjective reporting

Scale of 0 to 4, with 2 representing the baseline status, with higher scores indicating a better result.

- 質問#1 : 今日の日付は?
- 質問#2 : あなたは以前に行ったことがある場所に行くことができますか?
- 質問#3 : 自分の住所と電話番号を覚えていますか?
- 質問#4 : あなたが何か物を置いている場所を覚えていますか?
- 質問#5 : 物がいつもと異なる場所にある時、それを簡単に見つけ出せますか?
- 質問#6 : テレビ、洗濯機、リモコン等の使い方がわかりますか?
- 質問#7 : 状況に応じて衣服を選択できますか?
- 質問#8 : 物を購入する際、正確な合計金額を現金で支払えていますか?
- 質問#9 : 健康にもかかわらず、何か活動したい動機に欠けていると思いますか?
- 質問#10 : テレビ番組の本の内容を全て理解できますか?
- 質問#11 : 手紙を書きますか?
- 質問#12 : 数日前に人と話した内容を覚えていますか?
- 質問#13 : 他の人の助けを借りることなく、数日前の会話を思い出すのは億劫ですか?

- 質問#14 : 会話中に、言いたいことを忘れることはありますか?
- 質問#15 : 会話中に、言うべき言葉をすぐに忘れることはありますか?
- 質問#16 : 自分の知人の顔がわかりますか?
- 質問#17 : 知人の名前を覚えられますか?
- 質問#18 : その人達の生活している場所や働いている場所を思い出せますか?
- 質問#19 : 最近のことについてできえ忘れっぽくなっていると思いますか?
- 質問#20 : 短時間の間に同じことを言ったり尋ねたりすることはありますか?
- 質問#21 : 何か物を置き間違えたり、置きっぱなしにしていることを忘れたりすることが時々ありますか?
- 質問#22 : 詳細を思い出せずに、人との約束を見過ごしたり、遅れたりすることはありますか?
- 質問#23 : 計算間違いすることがよくありますか?
- 質問#24 : 慣れた場所で道に迷うことがありますか?
- 質問#25 : 使用後にガスの元栓や蛇口を閉めるのを忘れたと気づくことはありますか?
- 質問#26 : 簡単に用を足せますか? また頻繁に用を足していますか? 時々失禁することはありますか?
- 質問#27 : 全体的所感