

学位論文の内容の要旨

学位論文題目：ヒト前頭葉機能に及ぼす豚肝臓分解物の臨床薬学的評価

指導教員 松田佳和



学位申請者 鈴木美威瑠



ブタ肝臓分解物（Porcine Liver Decomposition Product：PLDP）は、ブタの肝臓ホモジネートをプロテアーゼで処理し、高圧蒸気滅菌後にカプセル充填した機能性表示食品であり、ホスファチジルコリン（PC）を含む多様なリン脂質が多く含まれている。

本研究では、PLDP に含まれるリン脂質について液体クロマトグラフィー質量分析法によって分子種レベルの定量を行うとともに PLDP の効果について改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）を指標としたオープン試験で実施し、総スコアとともに各質問項目における効果を評価することとした。その結果、『機能性リン脂質』を基盤とした創薬の可能性について考察することとした。

【PLDP 中のリン脂質及びリゾリン脂質定量解析】

PLDP 中のリン脂質解析については、液体クロマトグラフィー質量分析法によって、定量を行うこととした。定量したリン脂質は、ホスファチジルコリン（PC）、リゾホスファチジルコリン（LPC）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、リゾホスファチジルエタノールアミン（LPE）、ホスファチジン酸（PA）、リゾホスファチジン酸（LPA）、ホスファチジルセリン（PS）、リゾホスファチジルセリン（LPS）、ホスファチジルイノシトール（PI）、リゾホスファチジルイノシトール（LPI）、ホスファチジルグリセロール PG、リゾホスファチジルグリセロール（LPG）及びスフィンゴミエリン（SM）とした。

その結果、PLDP には PC が最も多く含まれており、次いで LPC、PE が含まれていた。また、PLDP には 24 種類の PC、17 種類の LPC、18 種類の PE、17 種類の LPE、23 種類の PA、13 種類の LPA、18 種類の PS、15 種類の LPS、20 種類の PI、15 種類の LPI、15 種類の PG、11 種類の LPG 及び 10 種類の SM が分子種として含まれてい

ることを確認した。その中で、PC は diacyl 34:1 PC、diacyl 34:2 PC、LPC は acyl 18:0 LPC、acyl 18:2 LPC、PE は diacyl 34:4 PE が多く含まれていた。これらのリン脂質が PLDP の活性本体である可能性が考えられる。

【ヒト前頭葉機能に及ぼす豚肝臓分解物の臨床薬学的評価】

ブタ肝臓分解生成物(PLDP)は、ブタ肝臓ホモジネートをプロテアーゼで処理し、カプセルに充填することによって得られた。PLDP は視覚記憶を増強し、記憶想起を遅らせることが 3 つの臨床試験ですでに確認されており、その作用はホスファチジルコリン(PC)を含む様々なリン脂質によるものと考えている。本研究では、認知機能の低下に伴う、うつ症状に対する PLDP の臨床評価を行った。この臨床試験は、日本ではミニメンタルステート検査 (MMSE) と同様に、一般的に使用されている改訂長谷川式認知症スケール (HDS-R) を用いて実施した。また、以前の臨床試験では、プラセボ群に 3 回投与した HDS-R のスコアに変化はなかった。倫理的配慮から、PLDP 投与前のスコアを対照としてオープン試験を実施した。本試験では、PLDP を 1 日 4 カプセルで経口投与し、投与 2 週間後と 4 週間後に HDS-R を確認した。HDS-R スコアの有意な増加は、PLDP 投与後 2 週間および 4 週間で観察された。また、HDS-R の各項目について、遅延想起を評価する質問項目では経口投与後 2 週間および 4 週間で PLDP が有意に増加し、言語流暢性課題を評価する質問項目が認められた。以上の結果から、PLDP が言語記憶の遅延想起を改善する効果の再現性を確認した。さらに、言語流暢性課題のスコアの増加は、PLDP が前頭葉機能を高め、抑うつ症状を予防または改善する可能性があることを示唆している。本研究で観察された効果は、既存の抗うつ薬の作用機序とは異なる可能性があり、新たな抗うつ薬の発見につながる可能性があると考えている。

PLDP に多く含まれているリン脂質は diacyl 34:1 PC、diacyl 34:2 PC、acyl 18:0 LPC、acyl 18:2 LPC、diacyl 34:4 PE であり、これらのリン脂質が PLDP の活性本体である可能性が考えられる。また、微量に含まれているリン脂質についても活性が高い可能性もあり、PLDP のリン脂質について、その作用を検討することは今後の重要な課題と言える。