

学位論文審査結果の要旨

令和6年11月5日

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

学位申請者 鈴木 美威瑠

審査委員 主査 松田 佳和



副査 櫻田 誓



副査 井上 裕子



(論文の内容の要旨)

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検討することとした。

【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、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。これらの分子種は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】

本研究では、これまでの臨床試験で認知機能の改善効果が認められているPLDPについて、本邦で汎用されている改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)のスコアで15点から23点の被験者を募集し、PLDPの連続経口投与によるHDS-Rの総点の変化とHDS-Rの質問項目に対する変化について検討した。

試験は、臨床試験担当医が倫理的に判断し、安全な試験を行う前提で、オープン試験による検討を行うこととした。

その結果、PLDP の摂食後 2 週間及び 4 週間の HDS-R について、有意なスコアの上昇が認められた。また、HDS-R のそれぞれの項目に関しては、PLDP は摂食後 2 週間で、言語の遅延再生を評価している Q7 及び言語流暢性課題を評価している Q9 のスコア、摂食後 4 週間においても Q7 のスコア及び Q9 のスコアを有意に上昇させていた。

以上の結果から、PLDP は言語性記憶の遅延再生を改善させる効果があることが明らかとなった。また、言葉流暢性課題のスコアを高めることは、PLDP が前頭葉の機能を高め、うつ症状を予防や改善させる可能性が示唆された。本研究で認められた効果は、既存の抗うつ薬等の作用機序とは異なる可能性が考えられ、これまでにない新たな抗うつ薬として創薬に結び付くことを期待している。

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。

以上のことから、本論文は本学の博士論文として価値があるものとして認定した。認