

ホスファチジルセリン (PS) の概要とその機能

宮崎 洋祐

PSについて

ホスファチジルセリン (PS) は、ホスファチジルコリン (PC) やホスファチジルエタノールアミン (PE)、スフィンゴミエリン (SPH) などと同様、リン脂質の一種であり、ヒトの脳や神経組織に豊富に含まれている。

PSはジグリセリド-3-リン酸のリン酸基に対し、アミノ酸の一種であるセリンが結合した構造であり(図1)、ヒトの脳中のリン脂質に10~20%の割合で存在している。また、PSの構成成分であるL-セリンやセリン由来脂質は、高次機能の中樞をなす神経細胞・グリア細胞の長期生存維持と樹状突起などの形態形成にきわめて重要である¹⁾。

L-セリンは、グリシン、トリプトファン、システイン、スフィンゴシンなどの前駆体であるため、L-セリンの欠乏により、細胞膜の構築に欠かせない膜リン脂質のPSやスフィンゴ糖脂質の生合成障害が誘発される。さらに、神経細胞にL-セリンが欠乏すると、アポトーシス(細胞死)に至ることが報告されている²⁾。

L-セリンは親水性酸性アミノ酸であるため、そのまま血液脳関門を構成する細胞膜を通過できず、取り込みは膜上のトランスポーターに依存するが、アミノ酸どうしの競合阻害が考えられる³⁾。PSはセリンをホスファチジン酸で脂溶化させた物質であり、血液脳関門からの取り込みが期待される。これらの知見から、PSは脳機能との関連が示唆されている。

PSの原料および製造

動物由来PS PSは1948年にFolch⁴⁾により単離されてから半世紀以上もの間、多くの研究が行われ、1990年代までは動物由来、特にウシの脳から抽出した

PSを用いて、アルツハイマー病⁵⁾や加齢に伴う記憶障害⁶⁾などの脳機能に関する研究が盛んに行われた。しかし、ウシの脳1個から採取できるPSは約1gと少ないため、製造コストが高く、原料の安定確保に問題があることから工業化が難しかった。そのうえ、BSE(ウシ海綿状脳症)問題が起これ、ウシの脳由来のPSの開発は1990年代半ば以降中止された⁷⁾。

植物由来PS 植物由来のPSは、主に大豆レシチンを原料としている。大豆レシチンに含まれるPSは0.3%以下と非常に少なく、当初大豆由来PSの工業化は困難であった。しかし、大豆および大豆レシチンは原料確保が容易であり、さらに、食経験も豊富で安全性も高い。そのため、現在では、大豆レシチンからPSを製造する方法が工業化され、食品素材として流通しているPSは大豆を由来とするものがほとんどを占める。

大豆由来PSの製造 PSは、生体内ではPS以外のグリセロリン脂質のリン酸に結合した塩基がセリンに置換される、いわゆる塩基交換反応によって産生されているが、この反応を触媒する酵素がホスホリパーゼD(PLD, EC3.1.4.4)である。

食品製造に使用が認められているホスホリパーゼは、既存添加物名簿収載品目リストに、基原・製法・本質が指定されている。それによると、ホスホリパーゼは、「動物のすい臓若しくはアブラナ科キャベツ (*Brassica oleracea* LINNE) より、冷時~室温時水で抽出して得られたもの、または糸状菌 (*Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*), 担子菌 (*Corticium*), 放線菌 (*Actinomadura*, *Nocardiosis*) もしくは細菌 (*Bacillus*) の培養液より、冷時~室温時水で抽出して得られたもの、除菌したもの、冷時~室温時濃縮したもの、又はこれより含水エタノール若しくは含水アセトンで処理して得られたもの、樹脂精製後、アルカリ性水溶液で処理したものである。」と規定されている⁸⁾。

PLDはリン脂質に反応し、リン酸と塩基部分の加水分解反応を触媒する。すなわち、この酵素はPCホスファチドヒドロラーゼである。また、リン脂質と1級アルコール化合物をこの酵素存在下で反応させると、アルコール化合物にホスファチジン酸残基部分を転移する反応を生体内の酵素と同様に触媒する。

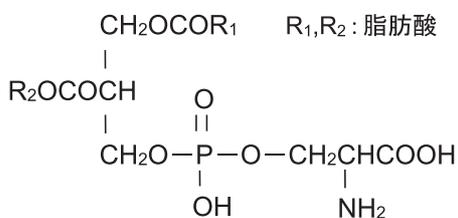


図1. PSの構造式

PLDが塩基交換反応を触媒できる化合物、すなわち分子内に1個以上の1級アルコール基を有する化合物には、オリゴサッカライド、ヌクレオチド、ビタミン類、ポリアルコール、脂肪族アルコール、芳香族アルコール、複素環アルコールが含まれる。

セリンは、タンパク質を構成するアミノ酸の一つで2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸、すなわち含窒素脂肪族アルコールである。

そのため、大豆PCのコリン基をPLDによりセリンと塩基交換反応を触媒することで、大豆PSを工業的に製造できるようになった(図2)。

ウシ脳由来PSと大豆由来PSの比較 当初、大豆由来PSとウシ脳由来PSでは脂肪酸組成が異なるため、大豆由来PSはウシ脳由来PSと同様の脳機能改善効果はないと考えられていた⁹⁾。しかし、大豆由来PCをホスホリパーゼD (PLD) により塩基交換した大豆由来PSをマウスに腹腔内投与すると、脳機能改善効果のバイオマーカーと考えられている脳内グルコース量の増加が、ウシ脳由来PSと同程度認められた。この結果より、ウシ脳由来PSと脂肪酸組成が異なる大豆由来PSであっても同様の脳機能改善効果を示すことが証明された¹⁰⁾。

各国における大豆由来PSの認証

大豆由来PSは食経験が豊富であり、BSE感染のおそれもなく、安全な食品素材である。動物試験においても、変異原性試験、ラットへの経口単回投与さらに1か月および6か月の反復投与試験などでも毒性は認められていない⁷⁾。

日本では、PSは厚生労働省医薬局食品保健課長発の食基発第20号(平成13年6月28日付)により、「医薬品の効能効果を標榜しない限り食品と認められる成分本質(原材料)」リスト、「3. その他(化学物質等)」に掲載された。そのため、日本においては、PSは医薬品的

効能効果を標榜しない限り、一般食やサプリメントの原材料として食品として販売および摂取することが認められている。

米国では、大豆由来PSは米国食品医薬品局(FDA)よりGRAS(Generally Recognized As Safe, 一般に安全と認められる食品)認証を取得している。さらに、2003年5月には、大豆由来PSの認知機能障害および認知症リスク低減効果の限定的強調表示が認可されており、米国では大豆由来PSを配合したサプリメントに対して、上記機能の限定的強調表示が可能となっている。

韓国では、2013年に韓国食品医薬品安全庁(KFDA)より、メーカーを問わずPSを300 mg配合しているサプリメントに対して、「高齢者の認知力の低下をサポートする」という旨の強調表示を認可している。

PSの臨床報告

前述の通り、PSは米国や韓国をはじめとする海外において、脳機能を改善する「ブレインフード」として広く認知されている。さらに、脳機能以外にも、さまざまな臨床報告がなされている¹¹⁾。それら臨床報告例を表1.にまとめた。アルツハイマー病、認知症、加齢に伴う記憶力低下(AAMI)、抑うつ症、てんかん患者の発作の改善効果、ストレス耐性の向上効果、甲状腺ホルモンや甲状腺刺激ホルモンの分泌リズムの正常化、体内時計(サーカディアンリズム)の異常修復効果が確認されている。

PSの機能性 脳機能の改善

日本はすでに超高齢社会であり、内閣府による平成27年版高齢社会白書によると、2025年には高齢化率30%、2060年には40%に達する見込みである¹²⁾。高齢化の進行に伴い、2012年に462万人だった認知症患者数も増加が見込まれており、厚生労働省による最新の推計

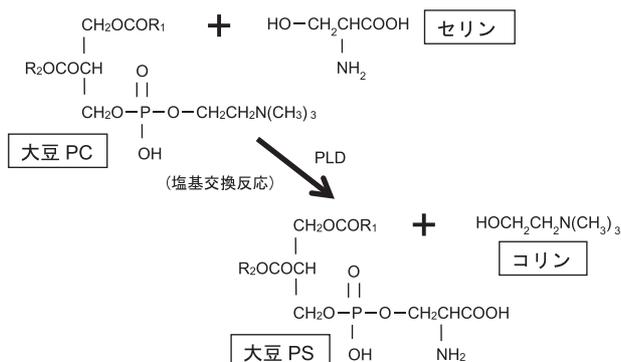


図2. 大豆由来PSの製造方法

表1. ヒトのPS臨床報告例

アルツハイマー病	300 mg/日投与にて有効
認知症	300 mg/日投与にて有効
加齢に伴う記憶力低下(AAMI)	300 mg/日投与にて有効
抑うつ症	300 mg/日投与にて有効
てんかん患者に対する発作の減少	
若者運動時ストレスのコルチゾール低下(ストレス耐性)	
甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン分泌リズムの正常化	
体内時計(サーカディアンリズム)の異常を回復	

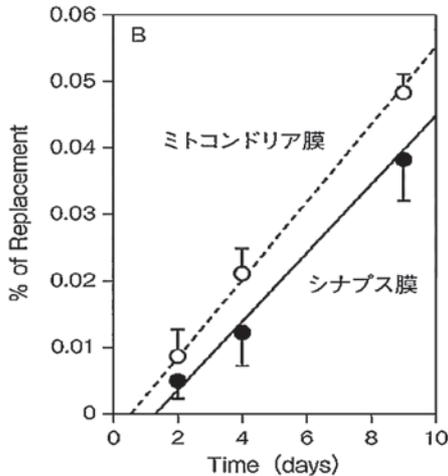


図3. 経口摂取したPSの脳への取り込み¹³⁾

値では、各年齢の認知症有病率が上昇した場合、2025年に730万人、2060年に1154万人に達する見込みである¹²⁾。このようなわが国にとって、認知症対策は非常に重要であり、その対策としてPS摂取による脳機能改善効果に対する期待は大きい。

動物試験による報告 動物試験によって、経口摂取したPSが脳内に取り込まれることが報告されている。マウスに重水素標識化したPS (PS[Ser-D₃])を経口投与した結果、マウス大脳皮質のミトコンドリア膜およびシナプス膜において重水素標識体が検出され、その割合は経時的に直線的に増加した(図3)¹³⁾。

アルツハイマー病の症状改善¹⁴⁾ 認知症には脳の神経細胞の数が徐々に減少する変性疾患である「アルツハイマー型認知症」「レビー小体型認知症」、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血などが原因で起こる「血管性認知症」など多くの種類があり、もっとも多いのはアルツハイマー型認知症である。ウシ脳由来PSを1日あたり300 mg摂取することにより、アルツハイマー病の症状改善が報告されている。軽度～中等度のアルツハイマー病を持つ被験者35名(65～91歳)を対象に、摂取期間6週間の摂取で、認知および記憶に関するRCT試験を実施した。その結果、認知力の指標となる、クリクトン尺度、ペリ尺度、サークルクロッシング試験のいずれも、摂取前と比較して改善が認められ、ペリ尺度についてはプラセボ群と比較して有意な改善を示した($p < 0.01$)。

加齢に伴う記憶力低下(AAMI)の改善¹⁵⁾ 大豆由来PSを1日あたり100 mg、または300 mg摂取することにより、加齢に伴う記憶力低下(AAMI)の改善が報告されている。加齢に伴う記憶力低下を自覚している健康な被験者73名(50～69歳)を対象に、摂取期間6か

月間の長期摂取で、認知および記憶に関するRCT試験を実施した。その結果、全被験者においてはプラセボ群と比較して有意な認知機能の改善は認められなかった。しかし、開始時のリバーミード行動記憶検査(RBMT)コアが相対的に低かった被験者(RBMT < 19)、すなわち相対的に記憶に関する機能が低下している被験者について、大豆由来PS摂取群の摂取終了3か月目(摂取開始から9か月目)に、大豆由来PS100 mg/日、300 mg/日のいずれも、認知機能の有意な改善を示した($p < 0.05$)。この報告は、PSを100 mg/日以上摂取、かつ、相対的に記憶力が低下している中高齢者であれば、健康者に対しても効果が得られることを示唆している。

PSによる脳機能改善効果の作用機序についてはさまざまな仮説があり¹⁶⁾、脳内アセチルコリンの増加¹⁷⁻¹⁹⁾、脂質過酸化反応の抑制²⁰⁻²²⁾、神経細胞の形態維持²³⁾、 τ タンパク質の異常なリン酸化重合の抑制²⁴⁾、生態膜機能の向上^{25,26)}、アポトーシスの抑制²⁷⁾、などがあげられる。

PSの機能性 ストレス耐性の向上

現代はストレス社会といわれ、ストレスが原因で引き起こされる「うつ病」などの精神疾患は近年大幅に増加している。厚生労働省の発表によると、精神疾患により医療機関にかかっている患者数は、2011年は320万人にもなる。一般的に「うつ病」は女性、若年者に多いとされるが、日本では中高年にも多く、社会経済的影響が大きい。そこで、PSの精神ストレス耐性向上作用に期待される。

大豆由来PSを1日あたり300 mg摂取することにより、精神ストレス耐性の向上が報告されている²⁸⁾。若年成人健康男性の被験者48名(20.8 ± 2.6歳)を対象に、摂取期間30日間の摂取で、暗算などの精神的負荷を伴う作業ストレス負荷時のストレス耐性に関するクロスオーバーRCT試験を実施した。その結果、全被験者においてはプラセボ群と比較して、ストレススコアの有意な差は認められなかった。しかし、ストレスを感じやすい被験者、すなわちプラセボ群において作業後のストレススコアの上昇が大きかった被験者について、大豆PS摂取によるストレス耐性の有意な向上を示した($p < 0.01$)。

また、PSにはトレーニングや過度な運動による肉体ストレスの緩和作用も報告されている。アスリートやスポーツ愛好家にとって、試合やトレーニングによる肉体ストレスの緩和は、身体パフォーマンスを向上させるための重要な要素である。以下に詳細を説明する。

大豆由来PSを1日あたり600 mg摂取することにより、肉体ストレスの緩和が報告されている²⁹⁾。成人健康男性

の被験者10名(26.2 ± 1.5歳)を対象に、摂取期間10日間の摂取で、運動ストレス負荷時のストレス耐性に関するクロスオーバーRCT試験を実施した。その結果、運動初期において、プラセボ群と比較して、大豆PS摂取による血中コルチゾール濃度の有意な低下が認められた。コルチゾールは作業負荷による精神ストレスや過度な運動による肉体ストレスの増加により分泌が促進され、精神や肉体の疲労につながる事が知られている。また、血中コルチゾール濃度のAUC(血中濃度-時間曲線下面積)についても、プラセボ群と比較して、大豆PS摂取による有意な低下が認められた。

おわりに

PSは牛脳由来のものも含めると半世紀以上もの間研究されてきた歴史ある素材である。そして、脳機能改善をはじめとして、さまざまな機能が臨床試験により明らかにされてきた。特に、超高齢社会への突入による急激な認知症患者の増加が懸念される日本において、「ブレインフード」としてのPSは、非常に重要な素材となると推察される。さらに、PSの臨床試験報告には成人健康人を対象にした報告も複数含まれており、機能性表示食品制度にも対応可能な素材であると考えられる。今後、PSが市場に広く定着されることを期待する。

文 献

- 1) Mitoma, J. *et al.*: *Neurosci. Res.*, **30**, 195 (1998).
- 2) Mitoma, J. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **273**, 19363 (1998).
- 3) 日比野英彦: 月刊ファインケミカル, **34**, 30 (2005).
- 4) Folch, J.: *J. Biol. Chem.*, **174**, 439 (1948).
- 5) Delwaide, P. J. *et al.*: *Acta Neurol. Scand.*, **73**, 136 (1986).
- 6) Crook, T. H. *et al.*: *Neurology*, **41**, 644 (1991).
- 7) 工藤 聡: *Food Style* **21**, **3**, 45 (1999).
- 8) 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団: 既存添加物名簿収載品目リスト, 17. 最終改正2014年1月30日.
- 9) Bruni, A. *et al.*: *Nature*, **260**, 331 (1976).
- 10) Sakai, M. *et al.*: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 47 (1996).
- 11) 田中和彦: *New Food Industry*, **41**, 21 (1999).
- 12) 内閣府: 平成27年版高齢社会白書「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」(平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業九州大学二宮教授)による速報値
- 13) 脇 初枝ら: *脂質栄養学*, **14**, 176 (2005).
- 14) Delwaide, P. J. *et al.*: *Acta Neurol. Scand.*, **73**, 136 (1986).
- 15) Kato-Kataoka, A. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **47**, 246 (2010).
- 16) 酒井正士ら: *栄養と健康のライフサイエンス*, **4**, 177 (1999).
- 17) Pepeu, G. *et al.*: *Neurosci. Res. Commun.*, **13**, S63 (1993).
- 18) 田中康一ら: *脂質栄養学*, **2**, 27 (1993).
- 19) Yamatoya, H. *et al.*: *Jpn. J. Pharmacol.*, **84**, 93 (2000).
- 20) Yoshida, K. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **179**, 1077 (1991).
- 21) Amaducci, L. *et al.*: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **640**, 245 (1991).
- 22) Xie, C. X. *et al.*: *Arch. Biochem. Biophys.*, **327**, 222 (1996).
- 23) Nunzi, M. G. *et al.*: *Aging*, **8**, 501 (1987).
- 24) Shea, T. B.: *J. Neurosci. Res.*, **50**, 114 (1997).
- 25) Tanaka, Y. *et al.*: *Brain Res.*, **506**, 46 (1990).
- 26) Tsakiris, A. *et al.*: *Biochem. J.*, **220**, 301 (1984).
- 27) Uchida, K. *et al.*: *J. Biochem.*, **123**, 1073 (1998).
- 28) Benton, D. *et al.*: *Nutr. Neurosci.*, **4**, 169 (2001).
- 29) Starks, M. A *et al.*: *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, **5**, 11 (2008).