

## 機能性食品としてのシチコリンの用途開発研究



キリンホールディングス株式会社 中 崎 瑛 里

## はじめに

世界的な高齢化を背景に、認知症、または、その予備軍は増加の一途を辿ると考えられており、認知症の予防や記憶障害の改善に対して、機能性食品の摂取によりアプローチすることへの期待が高まっている。さらには、加齢に伴う認知機能の低下のみならず、幅広い年齢の人々においても、注意集中力、記憶力、学習能力の向上のための選択肢として、脳機能を改善するための食品開発が希求されている。

キリングループでは、微生物の発酵を活かした、医薬品原料や食品成分の効率的な生産技術を開発すると共に、その物質の健康機能を探索し評価してきた。健康維持に役立つ機能性食品素材を事業展開する上では、用途を明確にするために生理機能を明らかにすること、さらには臨床試験を行ってヒトでの有効性のエビデンスを取得することが重要な課題となる。本稿では、筆者らが進めてきたシチコリンの健康機能に関する研究について紹介する。

## 1. シチコリンについて

シチコリン (CDP-コリン、図1) は細胞膜を構成する主な成分であるリン脂質の一種ホスファチジルコリンの生合成経路の中間体である。体内において、コリンはシチコリンの形態を経て1,2-ジアシルグリセロールに取り込まれ、ホスファチジルコリンが生成する (図2)。ヒトの消化管吸収の際、シチコリンはウリジンとコリンに分解され<sup>1)</sup>、スナネズミの体内動態では代謝物が血液脳関門を通過し、シチコリンが脳内で再構成されると報告されている<sup>2,3)</sup>。

過去の研究では、シチコリンがリン脂質代謝を亢進することで神経細胞膜の構造を維持し、神経細胞への障害を抑制することが明らかとされ、脳血管疾患や頭部外傷、パーキンソン病、アルツハイマー病、緑内障の患者に対する神経保護作用も報告

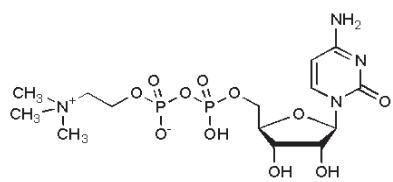


図1. シチコリンの構造式

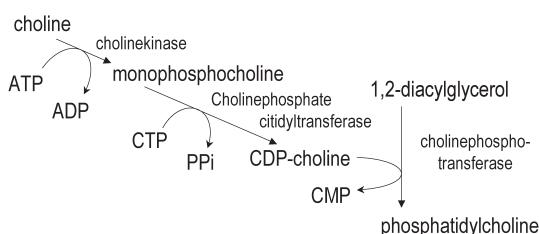


図2. ホスファチジルコリンの生合成経路

されている<sup>4)</sup>。

このように、その作用メカニズムからシチコリン (ナトリウム塩) は脳神経疾患等の医薬品としての用途で長年使用されており、キリングループの協和発酵バイオ株式会社では、独自の発酵技術により大量製造可能となったシチコリンを医薬品原末として製造販売している。一方で、シチコリンは食品素材として展開可能な地域も拡大しており、健康機能食品としての用途開発を目的として、筆者らが実施して得られた知見を以降に紹介する。

## 2. シチコリンによる記憶力の向上作用

過去の研究において、健常人におけるシチコリンの有効性エビデンスは、脳機能のうちの注意力に限定するものであった。一般的な加齢に伴う不調としては、脳機能の中でも記憶力に悩みを抱える高齢者が多く、記憶をサポートする食品への期待が大きい。そこで我々は、シチコリンの記憶機能への効果を検証するため、シチコリンが食品として許可されている米国にて臨床試験を実施した。

本試験は、ランダム化二重盲検プラセボ比較臨床試験により、50歳から85歳までの健康な男女100名を対象に12週間の介入期間を設け評価した。参加者は、シチコリンを1日当たり500 mg摂取する群とプラセボ摂取群に無作為に分けられ、介入開始時点と介入終了時点に、脳研究で一般的に用いられているコンピューターテストにより記憶力を評価した。その結果、シチコリン群では、記憶力全般の指標である Composite Memory のスコアが、プラセボ摂取群と比較して統計学的に有意に向上した (図3)<sup>5)</sup>。また、シチコリン群では、エピソード記憶の評価項目である Paired Associates テストのスコアが、プラセボ摂取群と比較して統計学的に有意に向上した (図4)<sup>5)</sup>。これらの結果から、シチコリンは、加齢による記憶力低下に対して有益である可能性が示唆され、記憶力をサポートする健康機能食品素材としての活用を後押しするエビデンスを取得した。

## 3. 若年層におけるシチコリンによる記憶力の向上作用

注意力の低下は、高齢者のみならず、若年層でも ADHD (注意欠如・多動症) として社会課題となっている。ADHD 発症時は、脳内の神経伝達物質であるドーパミンが不足し、それにより注意欠陥や多動性などの症状が現れることが報告されている。シチコリンは、線条体におけるドーパミン放出を促進することが前臨床試験において明らかとなっていたことから、注意力が散漫な若年層において注意力向上作用が期待された。そこで、若年層におけるシチコリンの注意力への効果を検証するため、シチコリンが食品として許可されている米国にて臨床試験を実施した。

本試験は、ランダム化二重盲検プラセボ比較臨床試験により、13歳から18歳までの健康な男子75名を対象に4週間の介

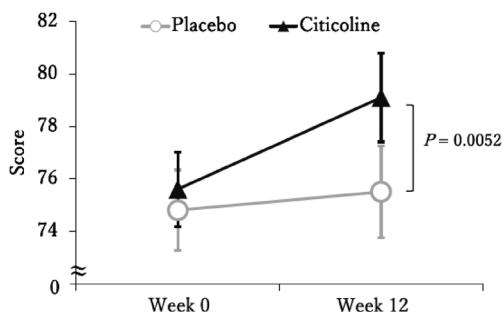


図3. 高齢者におけるシチコリンの記憶力全般に対する効果 (Composite Memory スコア)

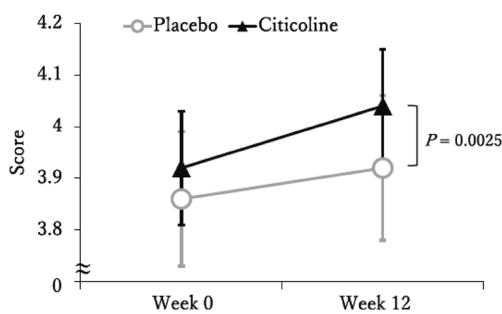


図4. 高齢者におけるシチコリンのエピソード記憶に対する効果 (Paired Associates テストスコア)

入期間を設け評価した。参加者は、シチコリンを1日当たり250、もしくは500 mg摂取する群とプラセボ摂取群に無作為に分けられ、介入開始時点と介入終了時点に、脳研究で一般的に用いられているテストにより注意力を評価した。その結果、シチコリン群では、注意力の指標であるRuff 2&7 テストのスピードスコアが、プラセボ摂取群と比較して統計学的に有意に向上した(図5)<sup>6)</sup>。これらの結果から、シチコリンは、若年層において注意力向上に役立つ機能性食品成分として、幅広い世代の脳の健康に貢献できると考えられる。

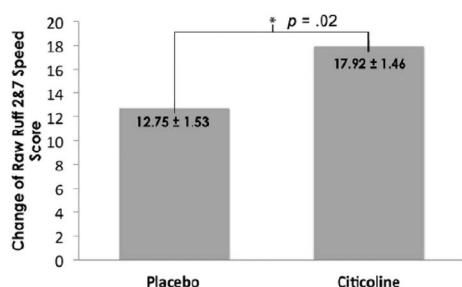


図5. 若年男性におけるシチコリンの注意力に対する効果 (Ruff 2&7 スピードスコア)

#### 4. 脳機能におけるシチコリンとDHAとの組合せ効果

シチコリンの商品展開を拡大するため、食品成分との組み合わせを検討した。シチコリンの作用メカニズムであるリン脂質代謝に関連する脂肪酸に着目し、その中でも脳機能を改善する食品として効能が明らかとされているDocosahexaenoic Acid (DHA)とシチコリンを組み合わせる効果を検証した。両側総頸動脈一過性虚血モデルマウスにおいて、シチコリンとDHA

の組み合わせが、海馬の神経細胞死を抑制することにより、短期記憶学習能を改善することを確認した<sup>7)</sup>。また、海馬のDHA結合型リン脂質が高値であることが確認され、シチコリンとDHAとの組み合わせによる脳機能改善効果の機序の一端が明らかとなった。今後、シチコリンとDHAの組み合わせによるヒトでの効果の検証や商品展開が期待される。

#### おわりに

我々は、シチコリンの健康機能性研究を継続して発展させることで、その機能性食品としての用途を広げてきた。既に米国を中心としてシチコリンを含む健康食品の販売が進んでいる。それにより、食から医の幅広い領域で、シチコリンが世界の人々への脳の健康に役立つ素材として広く活用されることを願っている。そして、シチコリンと同じく微生物の発酵の力で生み出される新しい物質の中には、健康機能が隠れた物質が日の目を見ることを待っていると考えている。今後も、その隠された健康機能を解き明かすという研究を通して、人々の健康に貢献していきたい。

#### (引用文献)

- Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol.* 60, 989-992, (2000)
- Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline: Neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J. Neurosci. Res.* 58 (5), 697-705, (1999)
- Lopez-Coviella I, Agut J, Savci V, Ortiz JA, Wurtman RJ. Evidence that 5'-cytidine-diphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem.* 65 (2), 889-894, (1995)
- Alexander G, Schauss, Eri Nakazaki. 67-Citicoline (CDP-Choline), *Textbook of Natural Medicine (Fifth Edition)*, 515-525. e3, (2020)
- Eri Nakazaki, Eunice Mah, Danielle Citrolo, Fumiko Watanabe. Citicoline and memory function in healthy older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Nutr.* 151 (8), 2153-2160, (2021)
- Erin McGlade, Anna Monica Agoston, Jennifer DiMuzio, Miho Kizaki, Eri Nakazaki, Toshikazu Kamiya, Deborah Yurgelun-Todd. The effect of citicoline supplementation on motor speed and attention in adolescent males. *J. Atten. Disord.* 23 (2), 121-134, (2019)
- Eri Nakazaki, Yasushi Yabuki, Hisanao Izumi, Yasuharu Shioda, Fumiko Watanabe, Yukihiro Hishida, Ayako Kamimura, Kohji Fukunaga. Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia. *J. Pharmacol. Sci.* 139 (4), 319-324, (2019)

**謝 辞** 本研究を遂行するにあたり、キリンホールディングス株式会社ならびに協和発酵バイオ株式会社の関係者の皆様から多くのご支援ご指導を賜りました。研究グループのメンバーには、時に刺激的な議論で的確な助言を頂くとともに、暖かくサポートして頂きました。また、共同研究として研究を推進頂くと共に、ご指導賜りました先生方に深謝致します。改めまして、日々の研究を支えて下さった皆様に深く感謝致しますとともに、心から御礼申し上げます。