脱アシルリン脂質：グリセロホスフォコリンの調製と 中枢賦活機能剤の開発

Preparation of Deacylated Phospholipid: Glycerophosphocholine and Central Nervous System Activated Functional Development

日比野英彦

日本油脂株式会社 食品事業部
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿 1-18-14

Hidehiko HIBINO

FUNCTIONAL FOODS DIVISION
NOF CORPORATION, 18-14 Ebisu, 1-Chome,
Shibuya-ku, Tokyo, 150-0013, JAPAN

論文要旨：脱アシルリン脂質；グリセロホスフォコリン(GPC)はリン脂質の一種であるホスファチジルコリン(PC)より2個の脂肪酸を脱アシル化した水溶性化合物である。GPCは α -GPCとも呼ばれ、そして、それはコリン補給剤として医薬品や機能性食品に用いられている。アメリカ食品医薬品局(FDA)はコリン含有の食品やダイエタリーサプリメントに栄養素含有強調表示を承認した。GPCはPCの消化過程の分解産物であり、それはリンパ管に吸収されるが、一部は門脈に取込まれる。GPCは生体内に存在する物質であるので安全であり、毒性テストでも安全性が確認された。GPCは末梢投与によって中枢神経系に取込まれ、そして、それは神経伝達物質(Ach)前駆体として作用し記憶能の改善に役立つ。GPCの中枢機能賦活効果としては、脳血管障害の回復、老人性痴呆症(認知機能障害)の軽減、学習能の改善、ノンREM睡眠の増加などの効果が検討されている。

Abstract: The deacylated phospholipid: Glycerophosphocholine (GPC), is a water-soluble compound which was found to deacylated two fatty acids from a phosphatidylcholine (PC), a kind of phospholipid. GPC or α -GPC is used in the preparation of medical supplies and functional foods as an agent which provides choline. The FDA in America has approved nutrient containing foods and dietary supplements such as choline. GPC is produced by the digestion of PC and is absorbed by lymph vessels. The compound is partially eliminated by the portal vein. GPC is present in organisms, thus showing it to be safe and without any toxic effect. The compound is taken up by the central nervous system following peripheral administration and functions as an acetylcholine precursor to help restore memory capacity.

GPC was examined for application to the treatment of cerebrovascular disease, reduction of senile dementia (cognitive dysfunction), improvement in learning ability and promotion of non-REM sleep.

Key words: glycerophosphocholine, choline supplying agent, functional foods, acetylcholine precursor, cerebrovascular disease, senile dementia

1 はじめに

グリセロホスフォコリン (Glycerophosphocholine:

GPC) はリン脂質のクラス種であるホスファチジルコリン (PC) より2個の脂肪酸が脱アシル化した水溶性化合物である。また、GPCはグリセリン酸コリン、 α -GPC および L- α -グリセリルホスホリルコリン、choline alfoscerate と呼ばれるコリン (Cho) 補給剤

連絡者：日比野英彦
E-mail: h-hibino@nichiyu-syoji.co.jp

として医薬品や機能性食品として開発されてきた。GPC におけるホスホコリンの結合位置はフィッチャーの投影法に基づく *sn* 表記：立体特異番号 (stereospecific numbering) では *sn*-3 位であるため (Fig. 1), GPC の学名は“グリセロ-*sn*-3-ホスホコリン”である。Fig. 1 に示すように天然 PC の *sn*-2 位の不斉炭素は L 体であり、本総説で対象とする GPC も天然 PC より誘導されることから *sn*-2 位の不斉炭素は L 体である。

Fig. 1 フィッチャーの投影法に基づく PC (ホスファチジルコリン) と GPC (グリセロホスホコリン) の構造

2 GPC の製造と性質

2.1 調製法の経緯

GPC の合成法に関し、1940 年代にはすでに、L 体、D 体、L-α 体の合成手順の報告がある。L-α 体の効率良い合成法としては、D-アセトングリセロールを原料とし、リン酸化剤としてモノフェニルホスホリル二塩化物を用いて 4 段階反応による Baer らの方法が知られている¹⁾。

一方、天然リン脂質原料の大豆レシチンや卵黄レシチンから天然構造を維持したまま GPC を回収する方法が多数提案されている。酵素分解による脱アシル化は大量生産が経済的に不適だった²⁾。原料レシチンの脱アシル化物を、珪酸カラムクロマトグラフィーで分離回収方法であるが、工程と処理量に問題があった³⁾。単離した PC の脱アシル化で塩化水銀⁴⁾、水酸化ナトリウム⁵⁾、水素化リチウムアルミニウム⁵⁾ を用いる方法はラセミ化の問題があった。さらに、GPC を塩化カドミウム複合物として調製する方法である^{6,7)}。GPC の主な用途が食品用である点から、毒性を生じる重金属であるカドミウムの使用は問題であった。

2.2 製造法⁸⁾

本総説においては、天然構造を有した GPC をカドミウムを使用せず、安価に大量に生産できる製造法を述べる。

2.2.1 材料と生成物の確認

原料の大豆 PC は、大豆リン脂質からケイ酸カラムで単離したものをを用い PC 94%, リゾ PC 5%, その他 1% で、Cho 含量はライネック塩比色法⁹⁾ で、リン含量は Bartlett 法¹⁰⁾ で、窒素含量はケルダール法で測定した。

2.2.2 加水分解による脱アシル

大豆 PC 100 g に 500 mL のメタノールを加え、0.5 g ナトリウムメチラートを加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した (Fig. 2)。反応の終了は薄層クロマトグラフィー (TLC) で確認した。TLC 上で、R_f 値 0.3 の PC スポットが消失し、溶媒フロントに脂肪酸メチルのスポットと原点に脱アシル化物 (GPC) のスポットのみが観察された時に反応を終了した。

Fig. 2 GPC の製造法の概略 (PC のメタノリシスによる脱アシル法)

2.2.3 GPC の分離と回収

反応生成物の脂肪酸メチルを除去し、20%塩酸数滴で pH 4.0 ~ 6.0 に調整しアセトン中に攪拌しながら滴下した。アセトン洗浄固体を減圧乾燥させた。シリカゲル吸着 GPC の白色粉末が 55 g 得られた。この粉末は GPC 含量 35 g であるから収率 93.4%であった。

2.2.4 GPC の分析法

前章で得られた GPC は、比旋光度 $[\alpha]_D-2.42$ (卵黄由来の標品: $[\alpha]_D-2.89$)⁴⁾、水分 0.50%, 融点 132.5℃であった。Cho 量 (理論量 41.3%) は 47.1%で、窒素含量 (理論量 5.54%) は 5.27%であった。GPC 含量は、全リン量 (理論量 12.3%) の 11.80%より換算し 98.2%であった。TLC では、単一スポットが認められた。NMR では 3.25 ppm に N-(CH₃)₃, 4.3 ppm に O-CH₂-CH₂, 3.7 ppm に P-O-CH₂ に由来の ¹H のスペクトルが認められた。FAB-MS(pos.)では、m/z 258[M+H]⁺, m/z 280[M+Na]⁺および m/z 515[2M+H]⁺が観察され、GPC の示性式: C₈H₂₁O₆NP から求められた分子量 257 と一致した。本製造法により得られた GPC の物理化学的性質を Table 1 に示した。

Table 1 GPC の物理化学的性質

分子量	256	
GPC 量	98% (リン含量から換算：モリブドバナドリン酸比色法)	
コリン量	41.3% (ライネッケ塩比色法)	
総リン量	12.3%	
総窒素量	5.54%	
融点	132.5 °C	
比旋光度	[α] _D ²⁵ −7.8 °C (水溶液) (天然構造を維持した L 体である)	
外観	白色粉末 (超吸水性)	
風味	無臭でグリセリン様多糖類の弱い甘味を呈す	
溶解性	任意に水に溶解する メタノール，エタノール溶解 アセトン不溶 水溶液は無色透明	
安全性試験	急性毒性試験；経口投与 (LD ₅₀)	13,000 mg/kg 650 mg/kg 経静脈投与

2・2・5 本製造法による GPC の特徴

GPC はその構造中に水酸基とリン酸基を有するため、水溶性化合物である。PC のメタノール中での加水分解反応では、均一系で反応が進行する。本法で GPC の理論収率は 34.0% であるが、GPC をメタノール中でシリカゲルを加えて粉末状として回収すると理論収率の 90% 以上の収量でシリカゲル担持物が得られている。使用したシリカは 16 μm 径以下と比表面積が 110 m^2/g と大きいため GPC を高濃度（約 60% 以上）に含有して粉末となる。

2.3 安全性試験

食品としての安全性を担保するため急性毒性試験を経口投与と経静脈投与で評価した。経口投与は ddy-N 系マウス 5 週齢の雌雄各 10 頭 (20 ~ 22 g) に 36% 蒸留水溶液を胃ゾンデにより 1 回、強制経口投与した。LD₅₀ 値はプロビット法で計算した。GPC の LD₅₀ 値 (経口) は雄 13,365 mg/kg、雌 13,688 mg/kg であった。剖検所見では主要臓器に異常は認められなかった。

経静脈投与は ddy-N 系マウス 5 週齢の雌雄各 10 頭 (22 ~ 26 g) に 2% 生理食塩水溶液をツベルクリン用注射筒および 1/4 注射針を用いて、尾静脈内に 10 ~ 15 秒の速度で 1 回注射した。GPC の LD₅₀ 値 (経静脈) は雄 655 mg/kg, 雌 706 mg/kg となり、GPC の雄に対する急性毒性は雌に比較してやや強いものと思われた。剖検所見では主要臓器に異常は認められなかった。

3 コリン補給剤

3.1 コリンの栄養学的意義¹¹⁾

Choは細胞膜の構造維持に必須なPCの構築、メチル代謝、Cho作動性神経伝達に使われる神経伝達物質アセチルコリン(Ach)の原料、トランスメンブラン信号伝達、脂質やコレステロールの輸送や代謝に重要な役割を持つ食事性成分である。培養ヒト細胞ではChoが必須であり、欠乏によりアポトーシスで死滅する。メチル供与体としてS-アデノシルメチオニンを用いたホスファチディルエタノールアミンの連続メチル化を介するCho分子のデノボ合成に対する内因性代謝経路がある (Fig. 3)。それ故、食事性Choの要求性はChoと3つの栄養素：メチオニン、葉酸、ビタミンB₁₂との間の代謝的メチル交換の関係によって制限される¹²⁾。

Fig. 3 に示された Cho 関連物質のうち Cho, Ach, PC および本総説のテーマである GPC の化学構造式を Fig. 4 に示した。

Cho は肝臓に脂肪が溜まるのを防ぐ効果がある。Cho は体内で合成されないので、食事からの摂取が必要である。Cho は生命に必須であることは明確であり、十分な摂取量が与えられない健常人に生じる効果を検討して発表された唯一の成分である。その検討では、3 週間、十分なメチオニン、葉酸、ビタミン B₁₂ を含まない Cho 欠乏食を健常人に食べさせたところ血漿の Cho 濃度が 10 から 7 μmol/L に優位に低下し、肝臓障害の指標となる血漿アラニンアミノ転移酵素の活性が 0.4 から 0.6 μkat/L に優位に上昇することが報告されている¹³⁾。Cho 欠乏の中心静脈栄養液を受けたヒトは脂肪肝と肝臓障害が進行したが、経口 Cho 源の供給で改善されている¹⁴⁾。Cho 欠乏の中心静脈栄養液を継続的に受けて血漿

Fig. 3 コリン、葉酸とメチオニン代謝は密接な相互関係を持つ

Fig. 4 コリン関連化合物の分子構造

の遊離 Cho 濃度が低下した 4 人の患者に、6 週間 1～4 g/日の塩化コリンが与えられた¹⁵⁾。Cho 補給中、血漿 Cho 濃度は正常範囲に戻った、しかし、Cho 補給を停止すると濃度は減少した。空腹時、血漿 Cho 濃度は 7～20 μmol/L に変化するが通常は 10 μmol/L である¹⁶⁾。

3.2 コリン補給剤

PC, GPC, 塩化コリン, シチジン 5-ジホスホコリン (CDPCho) などの Cho 補給剤は、学習能力、記憶力および睡眠の安定化などの中枢機能を高める物質群として検討されている。脳の機能を高める物質には脳の血行を良くし、脳神経細胞への酸素や栄養の供給を高める脳循環改善物質や脳神経細胞の働きを活性化させる脳代謝改善物質がある。学習能力を向上させる天然の食品成分には α-リノレン酸, DHA, アラキドン酸, ホスファチジルセリン, アスタキサンチンなどが知られ、中枢機能賦活物質にはエレウテロコック, イチョウ葉エキス, バレリアン, γ-オリザノール, γ-アミノ酪酸, トリプトパン, ビタミン B₁₂, 緑の香り, アセチルカルニチンなどが知られている。Cho を分子構造中に保持している中枢機能を高める物質, CDPCho, L-カルニチン, アセチル L-カルニチンを Fig. 5 に示した。

Cho 補給剤としての目的の一つは運動中に起きるといわれている Cho の減少を予防することである。運動能力補助剤として Cho 誘導体を補充した例を示す¹⁷⁾。26 km のマラソンによって血漿 Cho が約 40%減少した。この減少のために Ach レベルが低下し、その結果、筋肉の収縮によって発生し骨格筋を伝わるインパルスの伝達量が減少する。この減少が持久力に負の影響を及ぼす。また、レシチンによる、連続緊張状態の間の血漿 Cho 濃度に対する効果を、トップレベルのトライアスロンの選手 10 名で調査された。被験者は、それぞれの運動の 1 時間前にレシチンまたはプラセボ 0.2 g/kg を与えられた。レシチンなしで自転車運動をした場合、全員の血漿

Fig. 5 コリンを分子構造中に保持している中枢機能を高める物質群

Cho 濃度が 16.9%低下した。運動前にレシチンが与えられると、平均血漿 Cho 濃度は初期値と同じレベルが保たれていた。

3.3 コリンの栄養素含有強調表示

アメリカでは 2001 年 8 月 30 日に、「Cho を含むダイエタリーサプリメントや食品の栄養素含有強調表示は可能」とする旨の文書が承認された¹⁸⁾。2001 年 5 月 1 日にセントラル・ソーヤ社が FDA に「Cho を含む食品またはダイエタリーサプリメントの栄養素含有強調表示を行う」旨の通知を提出した。同社からの通知に対し FDA は 120 日後の 8 月 30 日になっても FDA から禁止や変更を求める通知がなかったため、この表示を行えるようになった。これは、1997 年 11 月に制定された FDA 近代化法に規定されている権威ある文献に基づいた栄養素含有強調表示としては初めてのものである。科学的根拠となった権威ある文献は全米科学アカデミーの下部組織である医療学会の食品栄養会議が 1997 年から発表を始めた一連の参考摂取量中の 1998 年出版された「チアミン, リボフラビン, ナイアシン, ビタミン B₆, 葉酸, ビタミン B₁₂, パントテン酸, ビオチン, Cho に対する参考摂取量」に基づいている。Cho の栄養素含有強調表示としては、「Cho が豊富」, 「Cho の優れた供給源です」, 「Cho 配合量が高い」などが可能となる。一品当たり X mg の Cho を含み、これは摂取量の Y mg の Z% に相当する、また、この食品は一定量当たり Cho を X mg 含みますなどを組み合わせることが出来る¹⁹⁾。

Cho は Ach, リン脂質, メチル供与体ベタインの前駆体として機能する。Cho に対する適正摂取量 (AI) を算定するために用いた第一条件は血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ量測定によって評価された肝臓障害予防である。Cho の成人に対する AI は男性で 550 mg/日で、

女性で 425 mg/日である。これは食品や食品サプリメントからの Cho 摂取の典型的な概算とはならない。なぜなら、食餌中の Cho は遊離の Cho で利用され、ホスホコリン, GPC, スフィンゴミエリン, PC のようなエステルとして結合されている。Cho の大量摂取による危険な有害作用は血圧低下である、それと共に Cho 作動性副作用に基づく原因が確認されているもの、例えば発汗、下痢および魚臭様体臭がある。成人に対する上限摂取許容量 (UL) は 3.5 g/日である¹⁹⁾。

4 コリンの吸収

CHO 補給剤はまず PC で検討された。食品中の Cho は最初 PC に組み込まれ、後で腸粘膜に吸収され肝臓で Cho に代謝される。大部分の Cho は PC に再リン酸化される。しかし、少量の Cho は血流を通して脳へと運ばれ、そこで Ach に変換される。Ach は適切な神経インパルスと、記憶の貯蔵および回復に必要な化学的メッセンジャーである¹⁷⁾。

4.1 PC のコリン代謝過程における分解産物 GPC の吸収

PC は経口投与量の 90% 以上が 24 時間以内に腸管から吸収され、そのほとんどがリンパを経由するが、一部は門脈経路で肝臓に到達される。オートラジオグラフィでは投与 6 時間で消化管に見出され、24 時間後はほとんどが肝臓および腸壁に存在し、一部は肺臓、脾臓、腎臓、心臓、脳に分布している²⁰⁾。腸管腔にある PC は腓臓ホスホリパーゼ A₂ で加水分解されリゾ PC になる。リゾ PC は腸上皮細胞に吸収されリゾ PC アシ

ルトランスフェラーゼにより 50% は再アシル化されて PC を形成しカイロマイクロンに取り込まれてリンパに取り込まれる。また、リゾ PC の残りは腸管腔でリゾホスホリパーゼによって加水分解され GPC と脂肪酸とホスホリルコリンを生じる。GPC は直接、腸上皮細胞に吸収されてから門脈に取り込まれるか、または、腸管腔で GPC ジエステラーゼによってグリセロホスフェートと Cho に加水分解される。加水分解物のホスホリルコリン, GPC および Cho は門脈に取り込まれる (Fig. 6)²¹⁾。

4.2 コリンの脳内取込み

10 人の健常者に 12 時間絶食させた後、1 回の食事に Cho を 2.3 g 含むように塩化コリン 3 g か大豆リン脂質 100 g を経口投与した。その結果、大豆リン脂質は血漿 Cho 濃度を基準値の 3 倍の濃度を 4 ~ 20 時間維持し、塩化コリンは 30 分で 2 倍の最高値に達し、その後、12 時間で基準値に復帰した (Fig. 7)。Cho は遊離体よりも PC 形態の方が血漿濃度を高く維持されていた²²⁾。この濃度はラットを用いた神経インパルスを頻繁に出している神経細胞の Ach 放出量を増加させるのに必要な脳内濃度まで上昇したことが報告されている²³⁾。神経細胞が Cho を合成するためシナプトゾームで加水分解されて生じた Cho を効率よく再利用し、血液中の PC やリゾ PC の形で脳に供給されている Cho を利用しているという考えもある²⁴⁾。

Cho 類の脳内への取込みに関し、PC, リゾ PC, GPC の ²H/¹³C 二重標識化基質を静脈投与した後、ラット脳

Fig. 6 ホスファチジルコリンの消化と吸収 (コリンの吸収)
オレオサイエンス, 133, 2(2002)より引用

Fig. 7 経口投与された塩化コリンと大豆リン脂質の血清コリン濃度に及ぼす効果
試験方法：10人の健康者に1回の食事に塩化コリン3gか大豆リン脂質100gを経口投与した。両食事ともコリンを2.3g含む。被験者は食事前、12時間絶食させた。
R.J. Wurtman, M.J. Hirsch, J.H. Growdon, Lancet 2: 68 (1977) より引用

内のPCをホスホリパーゼA₂で加水分解し、注入基質と脳内PCの²H/¹³C比の類似から脳への取込みを確認し、脳への移動速度はリゾPC ≫ PC > GPCの順であると報告されている。静脈に投与されたCho類は6時間後に肝臓濃度が高まり、3時間後から24時間にわたって投与量の1～2%が脳に取り込まれた²⁵⁾。

血中のCho濃度を高く維持すると何故、脳内にChoが取込まれるのか。血中Choの基準濃度は0.1mM以下であるが、Cho類の摂取によりその濃度は2～3倍に上昇する。しかし、脳血液関門(BBB)にあるCho輸送体のKm値は0.44mMであるので輸送体の存在は能動的にChoを脳内に取込む。輸送体は基質のChoに飽和されず、しかも血中のCho濃度を高く維持すれば脳内濃度も増加すると思われる²⁶⁾。脳内でのCho代謝の主な代謝経路は、上記の血中からのCho類は各成分とともに代謝されると考えられている²⁴⁾。脳のCho合成はホスファチディルエタノールアミンの3段階メチル化で生成され、その分解により供給されるという知見も提唱されている²⁷⁾。

4.3 GPCの吸収、組織分布と脳内取込み²⁸⁾

GPCの動態と代謝を検討するため、ラットの経静脈(10mg/kg)と経口(100～300mg/kg)で投与された。GPCはグリセロール部ラベル体とCho部ラベル体の2つの標識物が使われた。経静脈と経口の投与では動態と代謝が異なっていた。GPCは腸管粘膜のホスホジエステラーゼで加水分解されると考えられる。両標識物は広範に分布し、とくに血液に比べて肝臓、腎臓、肺、脾臓に多く分布されていた(Table 2)。Cho部ラベル体の脳

Table 2 L- α -グリセロホスホ(1,2-¹⁴C)コリン([¹⁴G]-GPC)とL- α -(3-¹⁴C)-グリセロホスホコリン([¹⁴C]-GPC)を経口投与後の各組織の放射活性濃度

組織	[¹⁴ G]-GPC		[¹⁴ C]-GPC	
	3 h	72 h	24 h	72 h
全血液	48	4	25	14
心臓	41	7	37	25
肺	53	8	87	46
肝臓	126	17	242	88
脾臓	50	12	80	37
腎臓	91	15	125	67
腸管	280	5	94	22
睪丸	27	5	30	17
脂肪組織	9	5	24	19
筋肉	15	3	18	14
皮膚	33	6	37	16
脳	35	5	13	15
骨	33	4	37	13

[¹⁴G]-GPCと[¹⁴C]-GPCの投与量は100mg/kg n=5
G. Abbiati et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1993, 18 (2) 173 から改変

Fig. 8 L- α -グリセロホスホ(1,2-¹⁴C)-コリン[¹⁴G]-GPC 100mg/kgを経口投与後の血液と脳内の放射活性濃度分析値は各実験群8匹の動物の平均値である。
G. Abbiati et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1993, 18 (2) 173 から改変

の濃度は経血液濃度より低く、グリセロール部ラベル体の1/3であった。Choは投与24時間以内に血液濃度を増加させ、脳内リン脂質に取り込まれた。経口投与したグリセロール部ラベル体の血液と脳の濃度は32時間で平衡になり、Cho部ラベル体は24時間ゆっくりと上昇し、その後、32時間まで一定に維持された(Fig. 8)。この維持されている量は血液濃度の半分に達する。脳内濃度の最高値は各投与量に対し、Cho部ラベル体の0.1%、グリセロール部ラベル体の0.3%に相当すると報告されている²⁸⁾。

4.4 GPCの脳内の分布

ラットに³H-GPCを腹腔内投与および経口投与し、皮

Fig. 9 $^3\text{H}(\text{CH}_3)$ -グリセロホスホコリンの腹腔内および経口投与した後、各種脳部位での分布
ラベルした化合物 ($80 \mu\text{M}/\text{kg}$, $100 \mu\text{Ci}/\text{kg}$) 比活性は $45 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ である。各グループ8匹の平均 $\pm$ SD である。特許出願公告平2-28580号(3)より改変

質、小脳、線条体、海馬、視床下部の放射活性が測定された (Fig. 9)。両投与経路で、視床下部を除いて、投与2時間後に最高値を示し、腹腔内投与では、その後、濃度が漸次低下していくが、経口投与では、低下後、6時間後に向かって上昇していた。さらに、経口投与で蓄積濃度が明確に上昇していたのは、視床下部、皮質、記憶に深い関係を持つ海馬であった (Fig. 10)。経口投与で各脳部位の1時間の蓄積濃度から投与量と各脳部位に達するGPCの量との間に良好な正の関係が見出されている²⁹⁾。

Fig. 10 グリセロホスホコリンの各種投与量を経口投与した後1時間における各脳部位における蓄積濃度分析値は各実験群8匹の動物の平均値である。
 $\text{dpm}/\text{g 組織} : (\text{dpm}/\text{モル})$ からの計算
特許出願公告平2-28580号(4)より改変

5 GPCの生理機能

5.1 一般的認識³⁰⁾

GPCの投与経路は期待される生理機能の目的により経口、経静脈、経筋肉が知られている。投与されたGPCはTable 2に示されたように広く全身に分布し、そ

の分布を受けて各臓器で特異的機能の発現が期待される。GPCは動物やヒトでの検討結果が広く報告されてその機能が証明されている。明確なヒトでの健康機能は5つ知られている³⁰⁾。それらは「精神と肉体」の活性化を含んでいる³⁰⁾。

GPCは成長ホルモン分泌刺激ホルモン (GHRH) と接合して下垂体前葉より分泌される内因性ヒト成長ホルモンを増加させる。すなわち、GPCとGHRHは自然に一致して作用するためヒト成長ホルモンの遊離を刺激する³¹⁾。GPCは神経細胞、筋肉細胞および全ての細胞膜のPCの酵素合成を刺激して、PC生合成の加齢による減少を抑制する。すなわち、GPCは精神の病巣を改善したり、認知機能の刺激に直接役立つ。

GPCはACh前駆体として作用する。それ故、GPCはテストやトレーニングプログラムからのより強いストレスを制限するCho作動性神経伝達を活性化し、視床下部-下垂体軸のソマトスタチン (成長ホルモン分泌抑制ホルモン) レベルを減少させる。また、GPCは好ましいCho貯蔵庫でもあり、新生児の発達する臓器を支えるために母乳中では高濃度に維持されている³²⁾。

GPCは血液や組織の必須栄養素であるCho濃度を上昇させる。Choは肝臓で脂肪親和性 (脂肪肝予防および治療) 機能を発揮するために使われるメチル基転移酵素を維持する。そして、脳や肝臓のメチル基転移を促進するためS-アデノシル-L-メチオニンと葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンB₆とを相乗的に作用させる (Fig. 3参照)。

GPCは脳、心筋、骨格筋、平滑筋の神経伝達を正常化させた結果として技術習得練習やトレーニングと組み合わせた時、「精神と肉体」の安定や調整に利用されている。

GPCは血液中に効率的に吸収され脳に速やかに到着しそこでAChの主要な貯蔵庫として働いている³³⁾。その例として健常者でも、GPC投与は脳電図による神経生理学的評価によりそのプロファイルが改善される³⁴⁾。

5.2 中枢賦活機能

5.2.1 脳血管性障害に対応する物質

GPCは前述のように脳神経に直接働きかける物質で、治療法の少ない脳血管性障害による機能低下などに対する修復作用が期待され、多数の研究報告と臨床試験結果が報告されている。現在までに、延べ4,000人を対象に、神経変性型および脳血管性混合型痴呆症や脳血管性痴呆症、脳卒中および一過性虚血発作後の認識力障害などの臨床データが報告されている³⁵⁾。GPCは中年や老人と同様、若い健常者でも判断の迅速化に役立つ。過去にイタリアで二つの比較試験が実施された。1,200 mg/日の

GPC 投与群はプラセボ群に比較して、19～38歳の若い健康者において短期記憶と注意力の向上に役立っていた^{36,37)}。中年や老人では脳内の反応時間、エネルギー産生や電氣的共同作用の改善に役立っていた^{38,39)}。脳血管性痴呆症を持った高齢者患者に対するいくつかの比較試験において、1,200 mg/日の GPC 投与が情緒不安、混濁、無気力の他に認識の精度を改善した⁴⁰⁾。2,500 人の被験者を含む臨床試験で、GPC を 1 カ月間 1,000 mg/日を筋肉注射し、それから 5 カ月間 1,200 mg/日を経口投与すると脳卒中や脳虚血障害で苦しめられた被験者の症状の回復を促進した^{40,41)}。GPC を用いた数件の臨床試験で、脳への栄養素や医薬品と GPC の比較がされている。試験された GPC (経口投与で 1,200 mg 摂取の場合、筋肉注射で 1,000 mg 投与の場合) は注意力、集中力、短期記憶、言葉の流暢さ、精神機能全般の評価において、シチコリン (CDPCho)、アセチルカルニチン、イデベノン、アニラセタム、オキラセタムに優っていた⁴⁰⁾。

5.2.2 中枢機能に影響を及ぼす物質

脳内の Cho は GPC から代謝されたものや PC から代謝されたものおよび BBB から直接血液から取り込まれたもの等が起源であり、脳内の Ach の前駆体と考えられている。Cho 作動性物質と関連する酵素の働きについて、Ach 合成を行うコリンアセチル転移酵素は老化により濃度が減少し、分解を行う Ach エステラーゼは老化による濃度の上昇が知られている⁴²⁾。このことから、加齢に伴い脳内の Ach 合成の低下によりシナプトソームの Ach 濃度が低下し、神経伝達刺激に対するシナプスから放出される Ach 量の低下が生じる (Fig. 11)⁴³⁾。さらに、*in vivo* の ¹H NMR 法試験で、空腹時に 50 mg/kg の Cho を摂取させ血液からの脳内への Cho の取込みを測定すると高齢者は若齢者に比べて 16%低下している

Fig. 11 マウス脳シナプスから放出されるアセチルコリン量の年齢変化

シナプトソームは高カリウムメディアで培養した；放出されたアセチルコリン量は HPLC で定量した。

Y. Tanaka, A. Hasegawa, S. Ando, J. Neurosci. Res., 43, 63 (1996) より

ことが確認されている⁴⁴⁾。これらのことから、Ach 量の低下が原因と考えられているアルツハイマー型老年性痴呆症を Ach 前駆体である GPC による治療の試みも多く報告されている。たとえば、軽い認知障害のある中程度アルツハイマー型老年痴呆症に GPC を投与し多施設・二重盲検・無作為・プラセボ-コントロール試験で評価した。その結果、メキシコの研究者達は、認知障害を和らげるため、明らかに症状の軽い患者群で、認知機能を GPC が改善すると断定した⁴⁵⁾。さらに、メキシコスタディでは、4,054 人の患者は GPC を 1,200 mg/日を 6 カ月間服用した。患者は 60～80 歳で全員試験前に認知機能を評価し、GPC とプラセボを受けた。アルツハイマー病の進行度を評価できるさまざまな基準において、GPC 患者はプラセボ群より好ましい数値を示した。これらの結果はアルツハイマー病患者の治療に用いられる処方薬のアリセプト、エクエロン、ラミニルで得られた結果に匹敵しており、副作用はほとんどなかった⁴⁶⁾。

5.2.3 アセチルコリン伝達遮断剤スコポラミンに影響を及ぼす物質

1990 年から、薬理的に Ach の伝達遮断剤であるスコポラミンによって誘導されるラットの健忘症や脳部位の Ach 量の低下に対して、GPC は改善効果を示すことから認知促進剤としての検討が始まった。その結果、経口摂取させた GPC は受動回避試験でスコポラミンによる健忘症を回復した。GPC 600 mg/kg の使用で、効果のピークは試験 5 時間後に観察された。薬剤の効果は薬物動態学的特徴と一致して長時間 (30 時間以上) 持続した。投与された GPC は腸粘膜細胞中でグリセロリン酸と遊離 Cho に分解されるので、この薬剤が Ach 前駆体プールを増加させるように推測される。この考察は、GPC がスコポラミン投与による脳 Ach 量の減少を部分的に防ぐという観察からも支持される。効果は海馬と皮質で観察され線状体ではなかった。さらに、組織切片実験では、GPC はカリウム刺激後にラット海馬スライスによって放出される Ach 量を増加することもできた⁴⁷⁾。

健康人に対してスコポラミンを投与して記憶障害や注意力低下を起こし、その回復に関する GPC の効果を評価した。32 人の健康で若い被験者を無作為に 4 群に分けた。被験者は 10 日間、GPC かプラセボを経口投与され、11 日目にプラセボかスコポラミンを筋肉注射した。スコポラミンの投与前および投与後、0.5, 1, 2, 3, 6 時間目に被験者は注意力や記憶力試験を受けた。その結果、スコポラミンで注意力や記憶力が低下した被験者群の機能は GPC 投与で投与直後から機能を維持した (Fig. 12)³⁶⁾。

Fig. 12 健康人でのスコボラミン誘発記憶注意能低下に対する GPC の効果
(対照対各群のベースライン*) * = $p < 0.05$
GPC 1,200 mg/日 10 日経口投与, 11 日目スコボラミン 0.5 mg 筋注 1 群 8 人の平均スコア
N. Canal et al, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 29 No. 3 103-107 (1991)

5.3 学習に及ぼす効果

学習とは一般にある場面での経験がその後の同一または類似の場面でのその個体の行動もしくは行動の可能性に変容をもたらすことと定義されている。また、生体と環境の相互関連のなかで、体験の繰り返しによって形成された適応の一つであり、種の維持にとって不可欠で、中枢神経系の働きで確立された現象で記憶の一過程とも考えられている。馴化、迷路学習、オペラント条件付け、回避学習、弁別学習の試験がある⁴⁸⁾。

GPC の学習に及ぼす効果は受動的回避学習とオペラント条件付け弁別学習で評価されている。

5.3.1 受動的回避学習

受動的回避学習試験は常に一方向への移動を要求される片道型回避条件付け、2 部屋の間を交互に行き来する往復型回避条件付けで行われた⁴⁸⁾。

ラットにスコボラミンを投与して健忘を誘発して、受動回避試験を用いて GPC, PC, グリセロホスホエタノールアミンの記憶力回復効果を条件付け試験の潜時の回復で評価された。被験物質は条件付け試験の 5 時間前に腹腔内に投与した。スコボラミンは条件付け試験の 30 分前に腹腔内に投与した。その結果、PC とグリセロホスホエタノールアミンの潜時の回復は小さく、GPC は 400 と 800 mg/kg に回復が認められた (Fig. 13)⁴⁹⁾。

5.3.2 オペラント条件付け弁別学習

弁別学習は二つ以上の刺激を与え、刺激間の区別を課題とする学習である。弁別刺激としては視覚刺激、聴覚刺激、化学刺激、皮膚刺激がある。筆者が採用した『ブザー音の識別による電気衝撃の回避に基づく学習試験』は弁別型回避条件付けである。

Fig. 13 スコボラミン誘発健忘ラットに対する受動回避試験
投与物質の用量は mg/kg で腹腔内投与ある (条件付け試験の 5 時間前)。スコボラミンは条件付け試験前 30 分に 0.75 mg/kg 腹腔内投与ある。
* $p < 0.03$ two-tailed Wilcoxon 検定
特開昭 61-257924

5.3.3 オペラント条件付け弁別学習能の測定

学習試験のスケジュールは、① 5 秒間ブザー音の提示、② ブザー音の終了までにレバー押しがあれば、発光ダイオードを点灯し、床面への通電回路を遮断、③ レバー操作がなければ床面への DC70V, 0.1 mA の電気衝撃を 4 秒通電、④ 25 秒間の休止である。GPC と生理食塩水はラットに腹腔内に投与し、その投与量は 0.3 ~ 0.5 mg/生理食塩水、すなわち GPC では 1 ~ 2 mg/kg である。両投与群における各セッションを 5 ブロックに分けた時の各ブロックにおける電撃回避率の平均値を Fig. 14 に示した。

Fig. 14 GPC のオペラント学習の成立過程に対する効果
1 セッションを 20 試行毎の 5 ブロックに分け、両試料は↑で示す第 1 ブロックと第 2 ブロックの学習実験の直前に 5 匹のラットに腹腔内に投与した。
特開平 6-56671 第 2, 第 4 図より改変

GPC 投与群とコントロール投与群におけるセッション毎のレバー押し回数 (反応回数) と電撃回避率の平均値を Fig. 15 に示した。学習試験の被験試料は Cho 類縁体と脂質類である。GPC と塩化 Cho は生理食塩水 (2 $\mu\text{mol/mL}$) に、オレイン酸, DHA, ジオレイル PC (PC-OA), オレオイル-DHA ジアシルグリセロール

Fig. 15 GPC 投与群とコントロール投与群におけるセッション毎のレバー押し回数 (左図) と電撃回避率 (右図) の平均値
特開平 6-56671 第 2, 第 4 図より

(DG-OD) はエタノール (28 $\mu\text{mol/mL}$) に溶解した。これらの溶液を学習試験を開始する 5 分前に腹腔内投与した。GPC の腹腔内投与は回避率でコントロール投与群に比べて高かった。また、GPC は Cho 類縁体の Cho や PC, 脂質類のオレイン酸, DHA, ジアシルグリセロールに比べて回避率が高かった (Fig. 16)⁵⁰⁾。

Fig. 16 弁別ショック回避学習に対する GPC 関連物質の効果
OA: オレイン酸, PC-OA: ジオレイル PC,
DG-OD: オレイル DHA ジアシルグリセロール
Neuroscience Letters (1994) 167 171 を改変

学習能の測定結果では正常ラットで電気衝撃に対する弁別回避訓練の学習期間中に腹腔内投与された GPC が学習能を促進することを示している。Cho 類縁体の中で GPC が高い回避率を示したことは中枢神経系における学習・記憶に重要である Cho 作動性神経系の機能を変化させた可能性が考えられる。Cho 類縁体の腹腔内投与は Cho の血中濃度を上げるのでその分解後、脳内の Cho 量も上げることが期待される。GPC と塩化 Cho および PC との血中濃度の直接比較はないが、GPC と Fig. 5 の医薬品の CDPCho との筋肉注射後の血漿 Cho 濃度の比較では GPC は CDPCho より濃度が高く持続時間も長いことが知られている⁵¹⁾。これらのことから GPC は Cho 類縁体の中で最も優れた Ach 前駆体の貯蔵庫として

Cho 作動性神経細胞に利用されるのかもしれない。

5.4 睡眠に及ぼす効果

健康な人の睡眠は、入眠直後に脳の休息である深い睡眠段階にある徐波睡眠が集中して明確に出現する。徐波睡眠はノンレム睡眠 (身体も脳も休息) の内、睡眠段階のステージ 3, 4 であり、1 秒間に 0.5 ~ 4 回 (ヘルツ) 振動する δ 波が顕著になる脳波を示し、ノンレム睡眠のときは大脳新皮質も眠っており血圧や心拍数も安定している。睡眠の促進や睡眠量の増加を高等動物の中枢神経系に作用する化学物質によって制御できることが知られている⁵²⁾。このことは種々の神経症状において総睡眠量が低下したり、レム (身体だけ休息) / ノンレム睡眠のバランスが乱れた中枢神経系でも化学物質により機能回復が出来ることを意味している。催眠や睡眠量の増加に有効な物質として脳内から発見された蛋白質、ヌクレオチド、ペプチド、アミノ酸例えばグリシン、プロスタグランジン D_2 等を主体とする睡眠物質^{53,54)}、セロトニン量増加組成物および有機ブロム化合物関連物質がある⁵⁵⁾。

GPC の睡眠に対する作用を評価するため、ラットに対して GPC を側脳室投与すると総睡眠時間は変化させないがレム睡眠量を低下させ、全日 24 時間中と昼間 12 時間中のノンレム睡眠量を増加させることが分かった (Table 3)⁵⁶⁾。

Table 3 GPC のノンレム睡眠増加効果

測定時間	解析結果	対照群 N = 4	実験群 N = 4	有意差
全日 24 時間	総睡眠量 [分]	596 $\pm$ 70	546 $\pm$ 137	無し
	ノンレム睡眠の割合 [%]	86.1 $\pm$ 3.5	94.8 $\pm$ 4.4	5%
昼間 12 時間	総睡眠量 [分]	394 $\pm$ 39	308 $\pm$ 38	無し
	ノンレム睡眠の割合 [%]	86.3 $\pm$ 4.2	96.0 $\pm$ 3.1	5%

1 wt % GPC 滅菌水溶液を 250 μg /ラットを 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ で側脳室に投与し、24 時間、脳電図、筋電図を測定し、覚醒、レム睡眠、ノンレム睡眠を判定した。

特許登録番号 3143892 号 表 1 より

5.4.1 睡眠の測定法

試料の側脳室投与は 20 $\mu\text{L}/\text{h}$ の一定比率で行った。GPC は 3, 25 μg /ラットの投与量を各群に投与した。覚醒相、レム睡眠相およびノンレム睡眠相は 24 時間を通じて注入の開始から総計した、そして 24 時間中の総睡眠時間 (TST), 24 時間中のレム睡眠時間 (PST), TST に対する PST の % (% PST) を計算した。

5.4.2 睡眠の測定結果

GPC 投与の結果概要は Table 4 に示した。GPC は 3 μg /ラットで TST, PST, % PST をわずかに減少させ、25 μg /ラットでは TST の変化もなしに PST と % PST

Table 4 生理食塩水（コントロール）またはGPCの脳室内投与の睡眠に与える効果

各投与量に対するラット4匹からの平均値をS.E.Mで示した。
24時間内の総睡眠時間(TST), TST内のレム睡眠時間(PST)
TST内のレム睡眠時間のパーセンテージ(PST %)
コントロールは生理食塩水注入ラット(n=8)からのデータから計算した。

	コントロール	GPC	
		3 μ g	25 μ g
TST [min]	599.3 $\pm$ 22.4	557.5 $\pm$ 48.2	546.0 $\pm$ 68.5
PST [min]	86.3 $\pm$ 4.2	75.8 $\pm$ 8.0	*27.0 $\pm$ 12.6
% PST [%]	14.5 $\pm$ 0.9	13.6 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 2.2

*P<0.01, significantly different from control.
Neuroscience Letters, 158 (1993) 29-32

が14%から5%に明確に減少した。

5.4.3 睡眠への作用

GPCの構造中Cho基が睡眠の増加に関与しているか評価するためPCとの比較検討した。GPCの投与で脳Achは増加するかもしれないがレム睡眠は増加しなかった。PC（約800）とGPC（257）の分子量からPC 10 μ gのCho分子数は3 μ gGPCに相当する。これらの投与量での両物質のCho基が脳内で全部Achに変換されてもラット脳Ach含量は正常な生理的範囲と計算される⁵⁷⁾。この比較から、ラットのノンレム睡眠の増加にはホスファチジン酸誘導体のPCのCho基よりも、PCより脱アシルされているグリセロホスホ誘導体のGPCのCho基に影響を受けた。レム睡眠はAchに、ノンレム睡眠はドーパミンで制御されていることから、GPCはレム睡眠量の増加に影響すると推定して側脳室投与して直接脳への作用を観察したが、総睡眠時間に影響せずレム睡眠の減少、すなわち、ノンレム睡眠の増加という予想外の効果が観察された。ノンレム睡眠の増加は脳と身体が休息している状態であり、GPCがヒトの睡眠臨床において睡眠直後のファーストレムの前に出現し、その徐波睡眠段階のステージが3、4であることが確認出来れば睡眠科学的に重要な知見となるが、現時点では未確認である。

6 おわりに

一般的には、Choは成人の脳ではデノボ合成できないため、血流中から外因性のChoを連続的に取込まなくてはならないと考えられている。脳のCho濃度は一般に血漿濃度より高いがBBBにおけるCho輸送体の存在²⁶⁾による能動的なChoの脳内取込みに依存している。血漿Cho濃度を増加させる処置、例えばGPCの投与は中枢賦活機能を発揮されるものと思われる。そのため、PC、塩化Cho、Ach、CDPCho、コリンエステラーゼ阻害剤等の投与が試みられている。食品中でChoを最も多く

含む卵黄は⁵⁷⁾ 1.7%のCho（PCとして含有）を含んでいるがこの濃度では、わずか130 mgのCho摂取に7.6 gの卵黄の摂取が必要である。血漿Cho濃度を256%上昇させ12時間保持するのに必要なCho量2,300 mgを摂取するために100 gという大量の大豆顆粒レシチンが必要である²²⁾ ため腹部膨満、軟便、飲み込みの負担などの問題を生じるがGPCであれば5.6 gで済む。塩化コリンは摂取後30分で血漿Cho濃度が最高になり直ちに減少している。塩化コリン摂取は魚の腐敗臭（トリメチルアミン臭）を呈する発汗や胃の痙攣等の問題がある。AchはFig. 4に構造式を示したように4級アミンの影響によりBBBを通過出来ないといわれている。コリンエステラーゼ阻害剤は作用時間が短く、長期にわたって脳内に留まることが出来ずその効果は一過的であり、腎障害も知られているが、近年これらの問題を解決した医薬品も販売されている。Fig. 5に掲載したCho骨格を有するCDPChoに関し、12人の健常者に対する、GPCとCDPChoを1,000 mg/回、筋肉注射した後の経過時間と血漿遊離Choおよび内因性由来血漿遊離Cho濃度の関係が測定された。二つの試料のCho含量はGPCでは405 mg, CDPChoでは213 mgである。両者のCho含量からその血漿Cho濃度に与える効果はほぼ同等と観察される（Fig. 17）⁵¹⁾。しかし、両者を血管性痴呆患者120名に90日間1,000 mg/回筋肉注射した多施設オープン臨床試験ではGPCは全般症状の改善に有意にCDPChoより優れていたとの報告もある⁵⁸⁾。さらにGPC 1,200 mg/日とFig. 5に掲載したCho骨格を有するアセチル-L-カルニチン 1,500 mg/日を中程度のアルツハイマー型老人性痴呆症患者126名に4カ月間、経口投与した多施設無作為コントロール臨床試験でGPCは行動尺度や精神測

Fig. 17 健常者に対するGPCとCDPコリンの筋肉注射後の遊離血漿コリン量の比較図

12人の健常者に対する、GPCとCDPコリンを1回1,000 mg 筋肉注射した後の経過時間と遊離血漿コリン（左図）と内因性由来遊離血漿コリン濃度の関係。二つの試料のコリン含量はGPCでは405 mg, CDPコリンでは213 mgである。

G. Gatti et al, *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 30 (9) 331 (1992)

定で有意にアセチル-L-カルニチンより優れていたとの報告もある⁵⁹⁾。

血漿 Cho 濃度が外因性の Cho 摂取によって高まると、脳内の Cho 濃度も高まることが見出された。従って脳の神経細胞に対する Cho の供給源としては食品摂取によって血漿 Cho 濃度を高める安全性の高いものであれば、中枢賦活機能物質として使用でき、GPC はこのような Cho 源として適しており、効率もよい。GPC は、①単位重量当たりの Cho 含量が高く、②脂肪酸鎖に基因する副作用がなく、③生体中の代謝過程で産生される生体内物質であるので安全性に問題もなく、④水に対する溶解性が良く取扱い易いなどの特徴がある。

本稿では GPC の中枢賦活機能を中心に論述してきたが、最後に末梢で示す Cho 作動性の一部を紹介する。大動脈の内皮細胞または平滑筋細胞に対する GPC は Ach 様の弛緩現象を示す。これらの細胞はノルエピネフィリンによって収縮されたものが GPC により弛緩され、GPC が細胞膜に取り込まれて Ach に代謝され弛緩作用を発現していると推定される。摘出ラット大動脈を一定容量のマグヌス管に栄養液として、Krebs-Ringer's 液を用いて懸垂し、Ach による弛緩力を GPC と比較した。大動脈切片の両端を糸でしっかりと縛った後、糸の一端を固定棒に切片が 0.5 cm 離れるように結びつけた。これらをマグヌス管に固定し、他端とトランスデューサに接触した。切片の収縮はトランスデューサを介してペンレコーダーに描記した。溶液中には導入管を経て 20 ~ 30 泡/分で気泡を送り 37 °C に調節した。ノルエピネフィリン 10^{-7} g/mL を栄養液に添加し、Sensitivity: 5, mean で大動脈切片を収縮させておき、続いて、Ach を 10^{-9} から 10^{-6} g/mL まで漸次濃度を高めて弛緩作用による反応曲線を描いた。次に、栄養液を取り替え、上記同様ノルエピネフィリン 10^{-7} g/mL を栄養液に添加し、

Fig. 18 ラット大動脈切片のノルエピネフィリン収縮に対するアセチルコリンと GPC の弛緩作用に関する容量依存曲線
特開昭 62-111926 (6)

大動脈切片を収縮させておいた。この条件で GPC の添加を 10^{-9} から 10^{-6} g/mL まで漸次を高めたところ Ach 様弛緩作用が緩慢に認められた。ラット大動脈切片に対する Ach とそれに続く GPC の弛緩作用に関する容量依存曲線を Fig. 18 に示した⁶⁰⁾。このことが、Cho 大量摂取による血圧低下の原因の一つであると推定される。

純粋な GPC を製造する方法は 2 章で紹介した純粋な PC を原料として脱アシル化するほか、塩基性イオン交換樹脂リアクターにより一段階で塩基の違いを利用して純粋な GPC を分別する方法も提案されている⁶¹⁾。この方法を利用し、安価で大量に入手できる大豆レシチンをアセトン洗浄、エタノール分画、マグネシウム塩処理という簡易な操作により容易に調製できる PC 濃縮物を原料に用い、脱アシル化物の GPC、グリセロホスホエタノールアミン、グリセロホスホセリン等の親水性残基の違いに着目して、それらをイオン交換樹脂に通すことにより、グリセリン様の GPC を大量に高収率で製造することも期待される。

文 献

- 1) E. Brich & M. Kate, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1394 (1948).
- 2) M. Uziel & D.J. Hanahan, *J. Biol. Chem.*, 220, 1 (1956).
- 3) E.C. Robles & G.F.M. Roels, *Chem. Phys. Lipids*, 6, 31 (1971).
- 4) N.H. Tattrie & C.S. McArthur, *Can. J. Biochem. Physiol.*, 33, 761 (1955).
- 5) C. Urakami & H. Okura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 31, 779 (1958).
- 6) H. Brockerhoff & M. Yurkowski, *Can. J. Biochem.*, 43, 1777 (1965).
- 7) J.S. Chadha, *Chem. Phys. Lipids*, 4, 104 (1970).
- 8) 日比野英彦, 岩崎博司, 仲地理, 特開平 2-101086 (1990).
- 9) D. Glick, *J. Biol. Chem.*, 156, 643 (1944).
- 10) G.R. Bartlett, *J. Biol. Chem.*, 234 (1959).
- 11) A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intake and Subcommittee on Upper Reference Level of Nutrients Food and Nutrition Board Institute of Medicine, DIETARY REFERENCE INTAKES for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, 390 NATIONAL ACADEMY PRESS, Washington, D.C. p390
- 12) S.H. Zeisel & J.F. Blusztajn, *Annu. Rev. Nutr.*, 14, 269 (1994).
- 13) S.H. Zeisel, K-A daCosta, P.D. Franklin *et al.*, *FASEB J.*, 5, 2039 (1991).
- 14) A.L. Buchman, M. Dubin *et al.*, *Gastroenterology*, 102, 1363 (1992).
- 15) A.L. Buchman, M. Dubin *et al.*, *Hepatology*, 22, 1399 (1995).
- 16) L. Savendahl, M-H Mar *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 66,

- 622 (1997).
- 17) J.E. ピゾルノ, Jr, M.T. マレイ監修, 自然療法 I, 375
046 スポーツ栄養学 コリン, 産調出版, 東京 (2004).
- 18) 健康産業新聞, 10月10日, p16 (2001).
- 19) U.S. Food and Drug Administration Center for Food
Safety and Applied Nutrition Office of Food Labeling
June 11, 1998 ; Center for Food Safety and Applied
Nutrition Office of Nutritional Products, Labeling and
Dietary Supplements August 30, 2001
- 20) 小田琢三, 最新医学, 24, 77 (1969).
- 21) 永尾晃治, 柳田晃良, オレオサイエンス, 2, 129 (2002).
- 22) R.J. Wurtman, M.J. Hirsch & J.H. Growdon, *Lancet*, 2, 68
(1977).
- 23) R.J. Wurtman, *Sci. Am.*, 202, 48 (1985).
- 24) 国下龍英, 服部 浩, 原 厚, 武富 保, 蛋白質核酸
酵素, 29, 1130 (1984).
- 25) D. Lekim & H. Betzing, *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 34,
Nr5, 557 (1984).
- 26) 中川八郎, 脳の栄養, 54, 共立出版, 東京 (1988).
- 27) J. K. Blusztajn & R.J. Wurtman, *Science*, 221, 614 (1983).
- 28) G. Abbiati, T. Fossati *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Phar-
macokinet.*, 18, 173 (1993).
- 29) K. スコラスチコ, G. プラグリア, 出願広告 平 2-28580
号 (1990).
- 30) Alpha GPC Medline [http://www.futurefood.com/Pages/
Alpha%20GPC%20Medline.html](http://www.futurefood.com/Pages/Alpha%20GPC%20Medline.html)
- 31) G.P. Ceda, *et al.*, *Horm metabolic Res*, 24, 119 (1991).
- 32) M.Q. Holmes-McNary *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 64, 572
(1996).
- 33) P. de Moliner *et al.*, *Le Basi Razionali della Terapia*,
23, 75 (1993).
- 34) M. Locattelli *et al.*, *Le Basi Razionali della Terapia*,
20, 79 (1990).
- 35) 健康産業流通新聞, 平成 17 年 5 月 26 日, 596 号 (3).
- 36) N. Canal *et al.*, *Intl. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxi-
col.*, 29, 103 (1991).
- 37) N. Canal, *et al.*, *Le Basi Razionali della Terapia*, 23,
102 (1993).
- 38) A. Moglia, S. Bergonoli & P. de Moliner, *Le Basi
Razionali della Terapia*, 20, 83 (1990).
- 39) L. Sicurella *et al.*, *Le Basi Razionali della Terapia*, 20,
(3 Suppl.1) 91 (1990).
- 40) L. Parnetti, F. Amenta & V. Gallai, *Mechs Ageing Devel-
opment*, 122, 2041 (2001).
- 41) G. Barbagallo Sangiogi *et al.*, *Ann NY Acad Sci*, 717,
253 (1994).
- 42) 朝長正徳, 入来正躬, 脳の老化, 中枢神経系の老化に
よる変化, 共立出版, 東京 (1971).
- 43) Y. Tanaka, A. Hasegawa & S. Ando, *J. Neurosci. Res.*,
43, 63 (1996).
- 44) B.C. Cohen *et al.*, *JAMA*, 274, 902 (1995).
- 45) M. Moreno *et al.*, *Clin Therap*, 178, 193 (2001).
- 46) L. Parnetti *et al.*, *Mech Ageing Dev*, Nov, 122 (16), 2041
(2001).
- 47) C.M. Lopez *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39, 835
(1991).
- 48) <http://www.nihs.go.jp/center/yougo/saiki.html>
- 49) K. スコラスチコ, G. プラグリア, 特開昭 61-257924
(1990).
- 50) Y. Izaki, M. Hashimoto *et al.*, *Neuroscience Letter*, 167,
171 (1994).
- 51) G. Gatti *et al.*, *Intl. J. Clin. Pharmacol., Therapy and
Toxicol.*, 30 331 (1992).
- 52) 高橋康郎, 神経精神薬理, 6, 235 (1984).
- 53) 菰田泰夫, ファルマシア, 21, 423 (1985).
- 54) 長崎紘明, 化学と工業, 40, 355 (1987).
- 55) 鳥居鎮夫, 精神医学, 25, 135 (1983).
- 56) M. Masaaki *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 158, 29 (1993).
- 57) E.L. Cohen & R.J. Wurtman, *Science*, 191, 561 (1976).
- 58) R. Di Perri *et al.*, *J. Interl. Med. Res.*, 19, 330 (1991).
- 59) L. Parnetti *et al.*, *Drugs Aging*, 3, 159 (1993).
- 60) 日比野英彦, 野口泰久, 福田信雄, 友部容子, 特開昭
62-111926 (1987).
- 61) D.E. Lorenzo *et al.*, Euro. Pat. Appl. 93105892.9 (1993).