

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	記憶サポート
機能性関与成分名	イチョウ葉由来フラボノイド配糖体・イチョウ葉由来テルペンラクトン
表示しようとする機能性	本品にはイチョウ葉由来フラボノイド配糖体・イチョウ葉由来テルペンラクトンが含まれます。イチョウ葉由来フラボノイド配糖体・イチョウ葉由来テルペンラクトンは、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）を維持することが報告されています。

2. 作用機序

イチョウ葉エキスは多成分から成る植物抽出物である。個々の成分の生理学的活性は未解明な部分が多いが、主たる成分はイチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンであると考えられている¹⁾。そのため、これらの成分がイチョウ葉エキスの品質を管理する世界的な標準成分となっている。WHOの薬用植物モノグラフにおいて、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体含量22～27%、イチョウ葉由来テルペンラクトン含量5～7%とされており、日本においては、公益財団法人日本健康・栄養食品協会（JHFA）の規格基準の中で、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体含量24%以上、イチョウ葉由来テルペンラクトン含量6%以上と規定されている¹⁻³⁾。イチョウ葉由来フラボノイド配糖体とイチョウ葉由来テルペンラクトンについて、表示しようとする機能性の作用機序を以下にまとめた。

イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンの「認知機能の一部である記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）の維持」に関する主な作用機序は、血小板活性因子（PAF）アンタゴニスト作用、抗酸化作用による脳血流改善、酸化ストレスによる神経細胞ダメージ抑制及びコリン作動性神経活動の調整による神経伝達改善であると考えられる。

*in vitro*においてヒトの血小板はPAFの作用によって凝集するが、イチョウ葉由来テルペンラクトン（ギンコライドA、B、C、J）の共存下では、有意に凝集が抑制されることが確認されている。更にイチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンを規格化したイチョウ葉エキスにおいても同様の作用が報告されている⁴⁾。また、赤血球は酸化により凝集が誘発され、血液粘稠度を増加させる傾向があることが報告されている⁵⁾。イチョウ葉由来フラボノイド配糖体やイチョウ葉由来テルペンラクトンは抗酸化作用を持つことから、活性酸素種からの神経細胞ダメージを防ぐとともに、血液粘稠度を低下させることで脳における血流改善に役立つと考えられる。*in vivo*においては、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンを規格化したイチョウ葉エキスの投与により、ラットの脳の39箇所における局所脳血流が、全部位で増加すること

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

が報告されている⁶⁾。また、イチョウ葉由来テルペンラクトン（ピロバライド、ギンコライド A、B）の投与によるマウスの脳に対する影響を調べた結果、酸化ストレスにより誘発される脳傷害が有意に抑制されることが報告されており、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンを規格化したイチョウ葉エキスの投与においても同様の作用が見出されている⁷⁾。よって、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンは、抗酸化作用及び PAF アンタゴニスト作用により、血栓や血液粘稠度の増加を抑制することで、脳血流を増加させるとともに、酸化ストレスによる神経細胞ダメージを防ぐと考えられる。脳血流はシナプス神経活動を反映する客観的指標であり、脳血流の増加は脳における神経伝達の活性化につながることを示唆されている⁸⁾。

一方、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンは脳の様々な皮質領域でコリン作動性神経活動を亢進することが報告されている^{9,10)}。*in vitro* においては、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンを規格化したイチョウ葉エキス投与により、海馬由来シナプトソームのアセチルコリン放出を増加させることが報告されている¹¹⁾。動物試験においては、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンを規格化したイチョウ葉エキス投与により、抗コリン薬スコポラミンに誘発される健忘症の抑制¹²⁾、海馬のムスカリン受容体の増加が報告されている¹³⁾。これらのコリン作動性神経活動の調整は、作業記憶 (WM) 等の認知機能に影響することが知られている¹⁴⁾。コリン作動性神経伝達の増加は WM 能力を増強し¹⁵⁻¹⁸⁾、コリン作動性神経伝達の減少は、WM 能力を抑制することが報告されている^{19,20)}。従って、コリン作動性神経活動を亢進することにより、認知機能が増強されると考えられる。一方、顔認知の視覚的 WM 課題において、前頭前部の定常状態視覚誘発電位 (SSVEP) の振幅は WM 能力と正の相関があることが報告されている²¹⁾。また、認知症の治療に使用されるフィズスチグミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤においては、左側頭部、前頭前部の脳活性の抑制を示すことが陽電子放射型断層撮影法 (PET) で確認されている^{15,16)}。従って、コリンエステラーゼ阻害剤などによりコリン作動性神経活動が亢進され、認知機能が増強された状態の脳の活動の特徴として、左側頭部と前頭前部のシナプス活動が抑制されるとともに、視覚的 WM 課題中の前頭前部 SSVEP 振幅が増加すると考えられる。

本届出の研究レビューの採用文献において、60~70 歳の健常な男性に、1 日当たりイチョウ葉由来フラボノイド配糖体 19.2mg 及びイチョウ葉由来テルペンラクトン 4.88mg (イチョウ葉エキスとして 80mg)、8 ヶ月間継続摂取させた結果、プラセボと比較して、血液粘稠度が有意に低下するとともに、左右両脳の内側側頭部、大脳基底核エリア 1、大脳基底核エリア 2、右脳の前頭、前頭頭頂、頭頂、後頭部、左脳の前頭、頭頂、後頭部における脳血流量が有意に増加した²²⁾。また、50~61 歳の健常な男女に、1 日当たりイチョウ葉由来フラボノイド配糖体 21.4mg 及びイチョウ葉由来テルペンラクトン 5.4mg (イチョウ葉エキスとして 80mg)、14 日間継続摂取させた結果、プラセボと比較して、視覚的 WM 課題の成績が向上するとともに、WM 課題中の前頭部と頭頂部の SSVEP 振幅、左側頭部と左前頭部の SSVEP 潜時が有意に増加した²³⁾。WM 課題の待機時間中の SSVEP 潜時の増加は、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンが上記の脳領域において、待機時間中のシナプス活動を抑制していることを示唆する。これらの脳の活動

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

の特徴から、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンがコリン作動性メカニズムを介し、認知機能を亢進していることが示唆される。

上記の知見から、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンの摂取により、抗酸化作用及びPAFアンタゴニスト作用により脳の血流が増加するとともに、酸化ストレスによる神経細胞ダメージが抑制されることで、シナプス神経活動が調整され、コリン作動性メカニズムを介し、記憶力を含む認知機能が亢進されることが示唆される。

3. 参考文献

- 1) 高柿了士, *New Food Ind.*, **40**(5), 1-7(1998).
- 2) WHO monographs on selected medicinal plants, **1**, 154-167(1999).
- 3) JHFA 健康補助食品規格基準集, イチョウ葉エキス食品品質規格基準, (2009).
- 4) Koch E., *Phytomedicine*, **12**(1-2), 10-6(2005).
- 5) Chung TW., Ho CP., *Clin Hemorheol Microcirc.*, **21**(2), 99-103(1999).
- 6) Krieglstein J., Beck T., Seibert A., *Life Sci.*, **39**(24), 2327-34(1986).
- 7) Nada SE., Shah ZA., *Neurobiol Dis.*, **46**(1), 180-9(2012).
- 8) Jueptner M., Weiller C., *Neuroimage.*, **2**(2), 148-56(1995).
- 9) Ramassamy C. et al., *Curr Alzheimer Res.*, **4**(3), 253-62(2007).
- 10) Mahadevan S., Park Y., *J Food Sci.*, **73**(1), R14-9(2008).
- 11) Kristofiková Z., Klaschka J., *Dement Geriatr Cogn Disord.*, **8**(1), 43-8(1997).
- 12) Chopin P., Briley M., *Psychopharmacology (Berl.)*, **106**(1), 26-30(1992).
- 13) Taylor JE., *Presse Med.*, **15**(31), 1491-3(1986).
- 14) Ellis KA., Nathan PJ., *Int J Neuropsychopharmacol.*, **4**(3), 299-313(2001).
- 15) Furey ML. et al., *Brain Res Bull.*, **51**(3), 213-8(2000).
- 16) Furey ML. et al., *Science.*, **290**(5500), 2315-9(2000).
- 17) Rombouts SA. et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, **73**(6), 665-71(2002).
- 18) Terry AV Jr. et al., *Cereb Cortex.*, **3**(4), 304-12(1993).
- 19) Mori K. et al., *Pharmacopsychiatry.*, **35**(1), 6-11(2002).
- 20) Rusted JM., *Psychopharmacology (Berl.)*, **96**(4), 487-92(1988).
- 21) Perlstein WM., *Neurosci Lett.*, **342**(3), 191-5(2003).
- 22) Santos RF. et al., *Pharmacopsychiatry.*, **36**(4), 127-33(2003).
- 23) Silberstein RB. et al., *Evid Based Complement Alternat Med.*, **2011**, 164139, (2011).