

# ホスファチジルセリン (PS) と 高齢者の認識力低下 (ARCD)

ラルフ・イエーガー博士

デグサバイオアクティブス社・研究開発担当取締役  
(リパミン広報センターアドバイザー)

## 1. 高齢者の認識力低下

高齢者の認識力低下 (ARCD: Age Related Cognitive Decline)<sup>1)</sup>とは、臨床的には健康な熟年者における記憶の喪失を意味する科学用語である。これは疾病ではなく、老化に伴う生理的過程であって、中年期以後に起こる。臨床的には健康な多くの人々が、40代あるいは50代に差し掛かると、知的な衰えに気づく(時には、早くて30代で記憶を喪失する者もいる)。例えば、徐々に眼鏡や鍵の置き場所を忘れるようになったり、名前を覚えたり、名前と顔を一致させるのに苦労することが多くなる。あるいは、重要な資料を読んだ後に、数分もすると忘れてしまうなどである。ARCDを示す人々の比率は50～59歳では40%を超え、60～69歳では50%を超え、80歳以上の人々では更に高い比率になるというデータも

加齢に伴う記憶力の低下

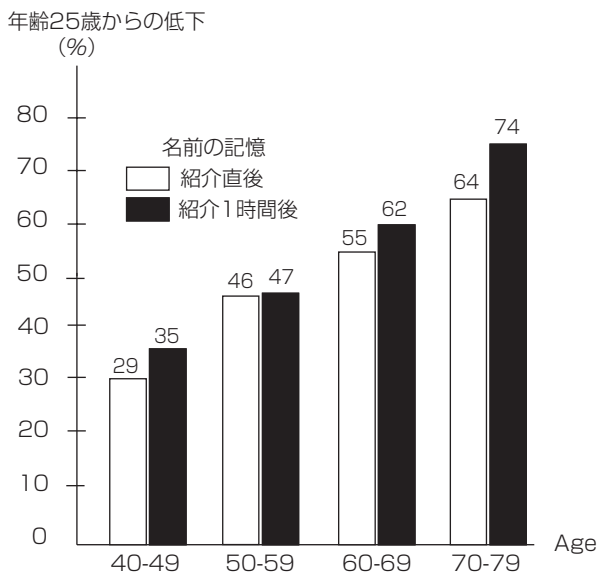


図1 日常生活における極めて重要な記憶作業を綿密にシュミレートし、紹介された人の名前を記憶する客観的な神経心理学的テストで得られたデータ。年齢と共に記憶力は低下し、例えば70歳を超えると、記憶力は最高4分の3まで失われる<sup>1)</sup>。

ある。

記憶力の低下は顕著であり、50～59歳では25歳における記憶能力のほぼ半分が失われ、70歳を過ぎると4分の3までが失われると言われている。

ARCDが最悪の状態となると、仕事や人生に深刻なトラブルを抱えることになる。昔は何でもなかったような働きができなくなる。ARCDの原因は多様で、生化学的および構造的変化に基づいている。年齢と共に脳の全質量は減少(最大100g)する。また、それにも増して重大なのは、シナプス密度の低下と神経細胞の死滅、細胞膜中の脂質の組成ならびに含有量の変化、酵素活性の低下、および神経伝達物質の合成ならびに放出量の減少である。

それらの変化は、老化に関する3種類の理論に類別される。

### 1-1. 老化の生体膜仮説

老化によって生体膜の脂質組成が変化する。すなわち、コレステロール含有量が増加する一方、リン脂質含有量は減少する。結果として細胞膜の平常の粘性が変化するために、酵素活性と輸送のメカニズムが失われる。それらの変化の結果、脳の機能、例えば学習や記憶の機能が損なわれる。

### 1-2. 老化の形態学的仮説

加齢の結果、神経細胞の死滅ならびに脳細胞間の接続の減少(樹状突起棘の喪失)が起こる。シナプス喪失の程度は、認識障害の程度と相関しているこ

老化の結果起こる樹状突起棘の喪失

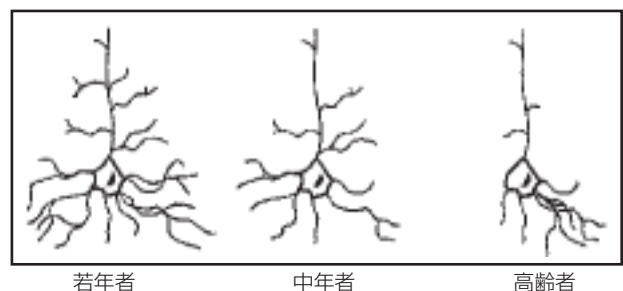


図2 加齢に伴う樹状突起棘の喪失<sup>2)</sup>

とが示されている。

### 1-3. 老化のコリン作用仮説

加齢の結果、神経伝達物質の合成および放出が減少する。加齢に伴う記憶力の喪失には、複合的な神経伝達物質不足が関係づけられている。脳内にあるニューロンの特定の群、とりわけコリン作用性ニューロン群の退行性変化が、認識障害の程度と相関することが示されている。

## 2. 老化に関する3種の理論に基づいてPSの効果を検証する動物実験

### 2-1. 老化の生体膜仮説

ホスファチジルセリン（PS）を投与することにより、リン脂質に対するコレステロールの比率を正常化し、生体膜の流動性と組成を復旧させることができる。PSの投与によって、老齢の実験動物における好ましくないコレステロール対リン脂質比を、若い動物の普通のレベルにまで回復させることができる<sup>3)</sup>。

複数の研究により、PSが酵素活性を回復させる効果を持つことが示されている。PSは老齢のラットの大脳皮質中において、ニューロン細胞内の神経伝達物質による信号伝達カスケードの一部をなす酵素であるプロテインキナーゼCを活性化させる<sup>4)</sup>。チロシンヒドロキシラーゼ<sup>5)</sup>、アセチルコリンエステラーゼ<sup>6)</sup>、およびナトリウム/カリウムで活性化されるATPアーゼ（アデノシントリホスファターゼの略称）も、PSによって活性化される<sup>6, 7)</sup>。この最後の酵素は、細胞内と細胞外の間のナトリウム/カリウ

PSは、リン脂質対コレステロールの比率を正常化する  
コレステロール対リン脂質比

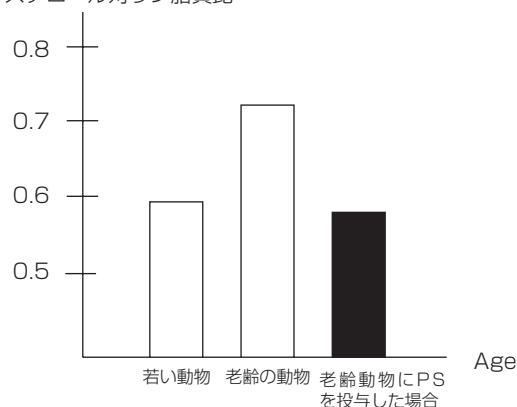


図3 PSには、老齢の動物のコレステロール対リン脂質比を、若い動物の普通のレベルにまで回復させ<sup>3)</sup>、それによって生体膜の流動性と組成を復旧させる能力を持つ。

ム勾配、ならびにカルシウム/マグネシウム勾配を調節するものであり、そのためPSの投与は、老齢に至ってからのニューロン興奮性、ならびに細胞内のメッセージ伝達を維持する助けとなるのである。

### 2-2. 老化の形態学的仮説

興奮入力シナプス後の目的地である海馬錐体細胞の樹状突起棘は、情報を保存する実体、すなわち認識プロセスを実行するハードウェアであるという仮説が出されている。ヒトの脳で、錐体ニューロンの突起棘が高齢になるに従って失われることが報告されている。更に、シナプス喪失の程度は、認識障害の程度と相関することが示されている。ホスファチジルセリンの長期投与により、加齢に伴うラットの海馬における樹状突起棘密度の減少を予防することができる<sup>8)</sup>。

### 2-3. 老化のコリン作用仮説

神経伝達物質であるアセチルコリンは、酵素コリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）により、アセチル補酵素Aとコリンから合成される。放出後、アセチルコリンは酵素アセチルコリンエステラーゼによって加水分解され、不活性化される。1分間当り、脳にプールされている全アセチルコリンの30%が使用される。他のすべての神経伝達物質に比べ、アセチルコリンの脳内における代謝回転率は少なくとも10倍も高い。これは、脳が適正に機能するためには、迅速な再合成速度が得られねばならないことを明らかに示している。事実、老齢で障害を持つラットには、前脳（大脳皮質）内におけるChAT陽性ニューロンの減少があり、そのために神経伝達物質

PS投与、および不投与の場合の平均棘密度

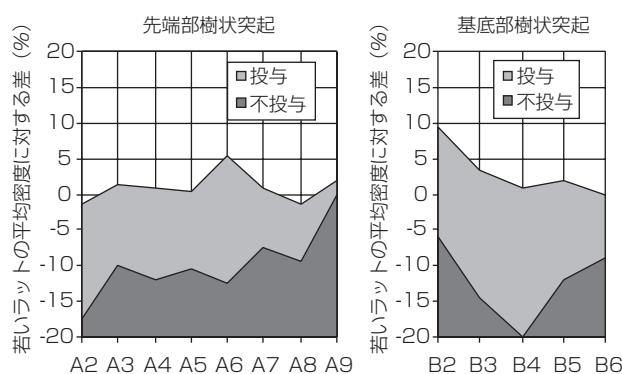


図4 3月齢の若いラット（基準値=0と仮定）と27月齢の老年ラットにPSを投与する場合と投与しない場合の、基底部斜影（B2 - B6）および先端部斜影（A2 - A9）樹状突起オーダーにおける平均棘密度のパーセンテージ差

であるアセチルコリンの産生能力が低下している。ホスファチジルセリンの投与によってChAT陽性細胞の減少を防ぎ、活性値を若い動物に匹敵するレベルに維持することができる<sup>9)</sup>。

ホスファチジルセリンは、適切なアセチルコリン供給量を維持することにより、アセチルコリンの放出を回復させる。PSは、新たなアセチルコリンの合成と放出に利用され得る内因的なコリンを増加させることができる<sup>10-14)</sup>。ホスファチジルコリンを用いて同様の処置を施した場合、効果は得られなかった<sup>15)</sup>。

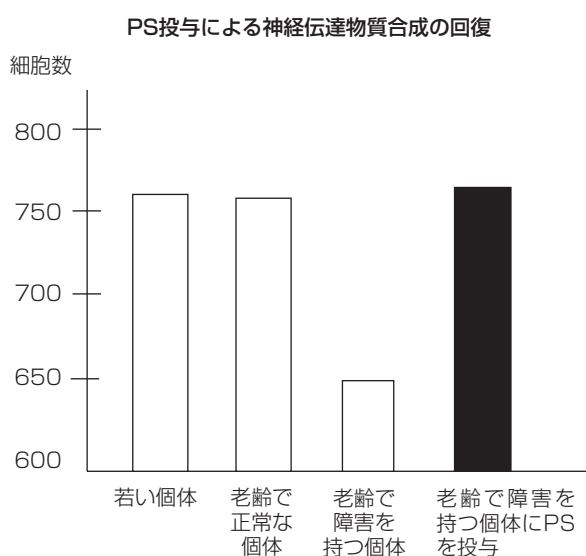


図5 老齢で障害を持つラットでは、ChAT陽性細胞、すなわちコリンとアセチル補酵素Aから神経伝達物質アセチルコリンを産生する能力を持つ細胞の数が減少している。PSの投与によってChAT陽性細胞の数を回復させ、それによりこの必須脳神経伝達物質の合成と放出に好影響を及ぼすことができる。

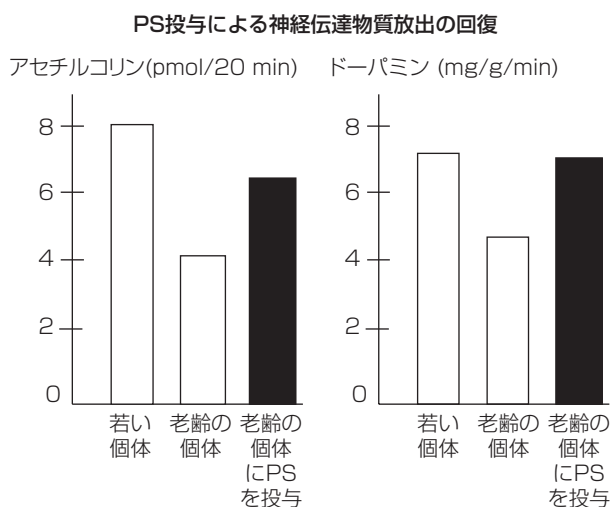


図6 PSの投与によって、神経伝達物質であるアセチルコリンおよびドーパミンの放出が回復する。これら2種の神経伝達物質の放出量は、加齢に伴って低下する<sup>9-16)</sup>。

それに加え、PSはドーパミン放出を回復させ<sup>16)</sup>、グルタミン酸の作用による神経伝達を促進する<sup>17)</sup>。実は、ドーパミンの作用、グルタミン酸の作用、およびコリンの作用による神経伝達は、ヒトにおける学習、記憶、およびその他の認識機能における本質的な役割を演じているのである。

### 3. 動物によるPSの効能試験

ヒトであれ各種の動物であれ、加齢の特徴は学習機能ならびに記憶機能の低下である。老齢に差し掛かった動物における学習ならびに記憶の欠陥は、脳内における栄養剤の効能の有無を評価するツールとして広く利用されている。PSは加齢に伴う記憶障害に対する種々の動物試験によって研究され<sup>18-26)</sup>、常に統計学的有意レベルの改善を示した。

#### 3-1. モーリス迷水路（ウォーターメイズ）試験（Morris Water Maze Test）

モーリス迷水路試験<sup>27)</sup>では、位置と進路によって学習および記憶能力が測定される。試験装置としては、水を張った大型の丸い水槽を使用する。水は褐色の食用色素で着色し、ある一定の温度に保つ。水槽の縁に等距離の4点を出発位置として指定し、水面下1 cmに透明なプラットホームを固定する。ラットは、それぞれ4回の試験の2区分で、4箇所の出発位置すべてを無作為の順序で使用して訓練した。ラットが120秒以内に水面下に隠されたプラットホームに辿りつけない時は、実験者がそこに置いてやる方法をとった。

老齢（21～24月齢）のラットを用いて試験を行い、成績を若い5月齢のラットと比較した。ヒトと同様に、ラットの認識障害が発現する程度も種々さまざまであるため、加齢に伴う能力低下は母集団を通じて一様ではなかった。モーリス迷水路試験でラットをスクリーニングし、老齢で障害を持つラットと老齢で障害をもたないラットに選り分けた。老齢で障害を持つラットを平均成績スコアが釣り合うように2群に分け、PS投与群または対照群に割り付けた。最初のスクリーニング後、PSを経口投与し、7週間後および12週間後に試験を繰り返した。

老齢で障害を持つラットは、徹底的な訓練のあとも、若いラットの最良成績レベルには達しなかった。この永続的な学習力欠如は、有効な探索挙動の

欠如に示されるように、本質的に、隠されたプラットフォームの位置の特定における空間的正確さの低下に帰することができる。PS投与を受けたラットでは、脱出までの平均所要時間の統計学的有意レベルの短縮と、成績の改善が7週間、12週間のいずれの試験でも認められた。

### 3-2. 回避学習試験 (Avoidance Learning Tests)

PSの効能が種々の受動的および能動的回避試験によって研究され<sup>18-26</sup>、PSが加齢による脳の機能低下を回復させるのに有効であることが示された。更に、PSを長期間経口投与することにより、ある種の脳欠陥の発現を予防することができる。2月齢からスタートし、17カ月間PSを投与されたラットを研究対象として、同じ月齢であるがPS投与を受けないラットと比較した。19月齢の対照ラットは、回避の条件反応を学習する能力の低下を示した。しかし、長期間のPS投与により、能動的な回避習得の衰えが完全に防止された。老齢で、PSの投与を受けたラットは、若い群とまったく差異を示さなかった。

PS投与により、加齢による認識力の衰えが回復する  
脱出までの平均所要時間 (秒)

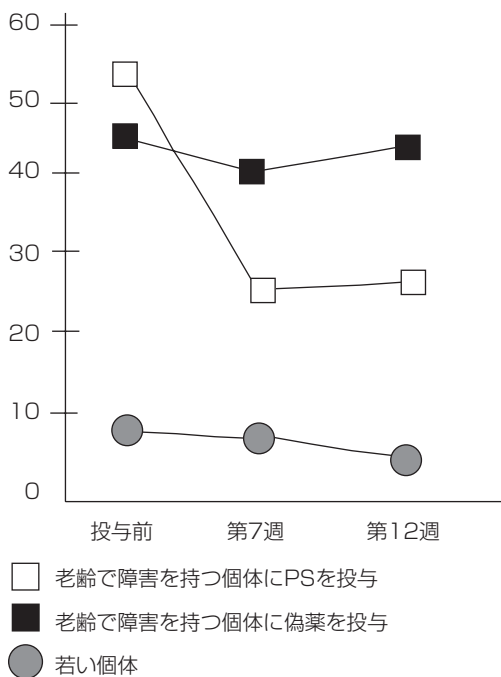


図7 スクリーニング期間 (投与前)、第7週、および第12週最後の4区分の試験を通じて得られた、脱出までの平均所要時間<sup>18)</sup>。PS投与により、モーリス迷水路試験の成績が、統計学的有意レベルで改善される。

長期間のPS投与によって脳の機能低下が予防される  
反応した個体の比率 (%)

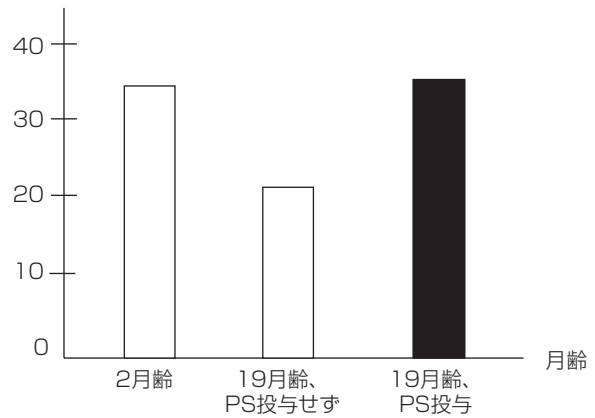


図8 長期間のPS投与により、加齢に伴う脳機能 (能動的回避の習得) の衰えが完全に予防される<sup>19)</sup>。

## 4. ヒトに対する臨床試験

PS投与の効能は、数多くの、偽薬を対照に用いた無作為化二重盲検法による臨床試験<sup>28、29、32-40</sup>によって立証された。試験の期間は6週間から6カ月間までさまざま、1日の共通投与量は300mgであったが、100mgという低用量も試験された。世界中の各地 (欧州はイタリア、ドイツおよびベルギー; 中東はイスラエル; アメリカ大陸はアメリカ合衆国) 出身の人々を用い、1回の試験で最大494人までの被験者による臨床試験が行われた。PS投与の効能は、日常生活における学習および記憶の作業に関連した種々の行動試験を用いて調査された。

### 4-1. ヒトによる臨床試験の例

チェナッキ (Cenacchi) 等<sup>38)</sup>は、認識障害を持つ一群の人々にホスファチジルセリン経口投与 (1日当たり300mgで6カ月間) の効能および安全性を評価するために、偽薬を対照とし、二重盲検法による臨床試験を行った。複数センター (23箇所) で行われたこの試験では、中程度から重症の認識障害を持つ合計494人の高齢の患者 (年齢65歳~93歳) を募集した。脱落者が69人あったため、425人が統計学的解析に用いられた。ホスファチジルセリン投与群では、偽薬群に比べ、行動パラメーターおよび認識パラメーターの両方で、統計学的有意レベルの改善が認められた。高度に有意の結果が、例えば全追想 ( $p = 0.008$ )、長期貯蔵 ( $p = 0.008$ )、長期的な想起 ( $p = 0.004$ )、および長期的な首尾一貫した想起

リパミン - PSは、ヒトに対してウシ大脳皮質PSと同等の効果を示す

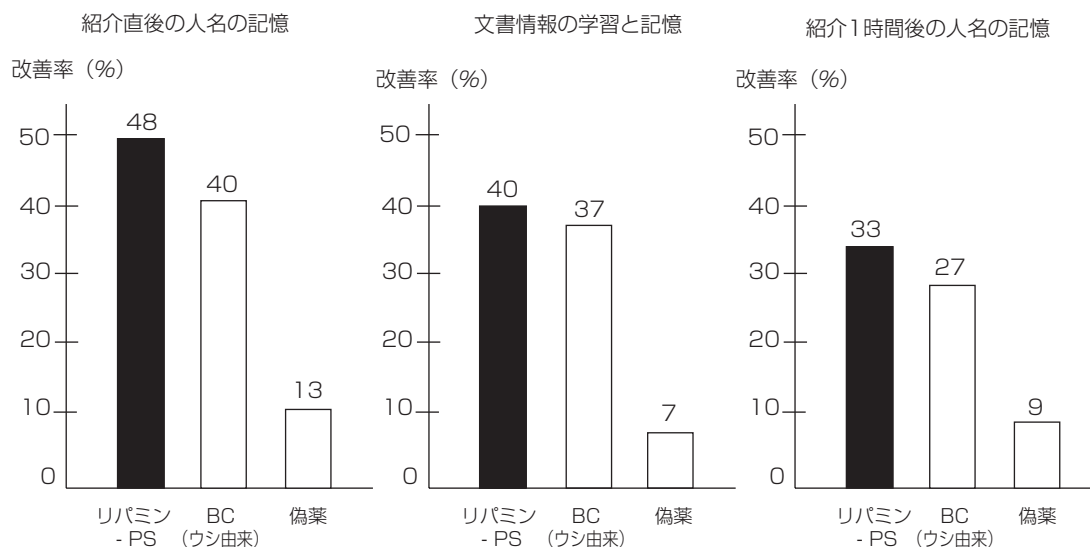


図9 リパミン - PS (大豆由来) の効能は、ウシ由来のPS (BC - BS) に匹敵するのみならず、統計学的有意差でリパミン - PSが勝っているほどである<sup>1)</sup>。

( $p = 0.007$ ) において得られた [ 記憶の過程はコード化 (encoding) 、貯蔵 (storage) 、想起 (retrieval) の3段階から成るとされている。全追想 (total recall) は過去の考え、言葉、行為を思い出す過程である ] それに加え、臨床評価試験と実験室での試験により、PSは許容性が良好であることが示された。被験者は老年医学的な集団を代表する患者たちであったから、これらの結果は臨床的に重要である。

クルック (Crook) 等<sup>35)</sup> は、加齢による記憶障害の基準に該当する149人の被験者に12週間、300mgのホスファチジルセリン、または偽薬を投与する処理を行った。名前 / 顔を覚えること、名前 / 顔を思い出すことの遅れ、顔の認識、電話番号を思い出すこと、および物品の置き場所を思い出すことが試験された。ホスファチジルセリン投与によって、すべてのパラメーターで統計学的有意 ( $p = 0.05$  ないし  $P = 0.001$ ) の改善を得ることができた。試験開始時に最悪の成績であった人々に、最大の改善効果が認められた。

初期の研究は、ウシの脳に由来するPS (ウシ大脳皮質PS) を用いて行われていた。英国でウシのBSE (いわゆる狂牛病) が最初に見られて以後、安全のために、ウシ由来のPSを用いた研究はすべて中止された。デグサ・バイオアクティブス社は、大豆由来のPSを「リパミン - PS<sup>®</sup> (LIPAMIN - PS<sup>®</sup>) 」という商標名で発売した。動物試験<sup>41-43)</sup> およびヒトに対する臨床試験<sup>1, 39, 40, 44)</sup> により、大豆由来のPSはウシ由

偽薬を超えるリパミン - PSの効能

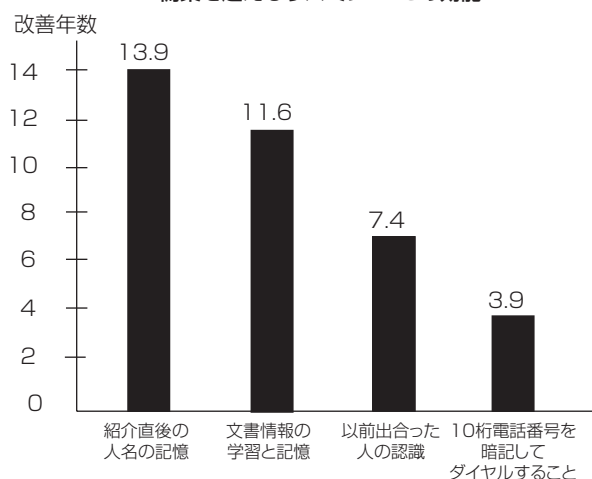


図10 リパミン - PSで、日常生活の種々作業などに通常見られる、加齢に伴う記憶力の低下を逆行させ得る。リパミン - PSが、人名を学習し記憶する能力に及ぼす効果が最も顕著である。年齢による衰えの14年近い逆行が認められた。リパミン-PSを12週間投与した後、66歳の人が52歳の人のような成績を示した<sup>1)</sup>。

来のPSと同等の効能を有することが示された。

リパミン - PS<sup>®</sup> 300 mgを12週間投与 (被験者50人、平均年齢60.5歳、52%が女性) した試験では、リパミン - PS<sup>®</sup> とウシ由来のPS (BC - PS) の効果は同等で<sup>1)</sup>、大豆由来のリパミン - PS<sup>®</sup> の方が若干優れているほどであった。

リパミン - PS<sup>®</sup> の人名を学習し記憶する能力に対する効果は最も顕著で、この場合には加齢による衰えの14年近い逆行が認められた。すなわち、66歳の

人が、12週間のリパミン - PS<sup>®</sup> 投与後には、52歳の人のような成績を示すのである。

## 5. 食餌中のPS源、毎日の摂取量および栄養上のPS供給不足

ホスファチジルセリンは肉や魚中、主として脳、肝臓および腎臓のような内臓に見出される。

乳製品や、白豆を除く植物質食品には少量のPSしか含まれていない。

例えば臓物類を食べなくなったなどの消費者姿勢の変化、健康食品に対する認識が強まったこと（例えば低脂肪、低コレステロール食品とか、肉食の減少）そしてBSE（いわゆる狂牛病）、口蹄疫のような種々の食品危機といったような、時代の移り変わりによる種々の重要な出来事が起こった結果、近年、1日あたりのPS消費量がかなり減少しているという研究結果がある。更に悪いことには、新式の油脂製造法が食品中のリン脂質含有量を低下させ、そのため私たちの1日あたりPS摂取量も減少しているのである。

勧められているように1週間に3～4食分の肉（100～200g）、1～2食分の魚（150～200g）、3～4食分のポークソーセージと鶏卵2～3個、それに毎日250mlの牛乳と1～2切れのスライスチーズを

表1 種々の食品中のPS含有量<sup>45)</sup>

食品	PS含有量 (mg/100 g)
<b>肉 類</b>	
ウシの脳	713
臓物 (平均値)	305
脾臓 (ブタ)	239
腎臓 (ブタ)	218
家禽肉 (脚)	134
家禽肉 (平均値)	110
家禽肉 (胸)	85
牛肉	69
豚肉	57
肝臓 (ブタ)	50
<b>魚 肉</b>	
サバ	480
ニシン	360
ウナギ	335
マグロ	194
イセエビ類 (Crayfish)	40
タラ	28
<b>乳製品</b>	
牛乳 (脂肪3.5%)	1
牛乳 (脂肪1.5%)	0.5
<b>その他</b>	
豆類	107
全粒穀類	20
米 (未精白)	3

表2 食肉消費量の変化<sup>46)</sup>

食品	1人当たり年間消費量	1人当たり年間消費量
	1986年度	2000年度
臓物類	2.0 kg	1.0 kg
牛肉	15.7 kg	9.7 kg
豚肉	43.1 kg	39.6 kg
家禽肉	6.0 kg	9.3 kg

表3 PS消費量の変化<sup>47)</sup>

1日当たりPS 摂取量 1980年代	1日当たりPS 現在 肉の多い食餌	1日当たりPS 現在 低脂肪食	1日当たりPS 現在 菜食主義者
250 mg	180 mg	100 mg	< 50 mg

摂取すると考えるならば、典型的な1日当たりPS摂取量は約130mgになるであろう<sup>47)</sup>。しかし、実際の欧米における食餌を見ると、魚よりもはるかに多量の牛肉、豚肉および家禽肉が消費されていることがわかる。肉の多い食事の結果、1日あたりのPS摂取量は約180mgとなる。

1980年代の値と比較した場合、栄養としてのPSの供給量低下は、平均的な食餌を考えるならば1日当たり70～150mgの範囲であるが、菜食主義者の食餌の場合には更に甚だしく、1日当たり200～250mgも少なくなる場合もある。この単純な解析だけでも、私たちの毎日の食餌に100～300mgの純PSの補足が、特に菜食主義者や、低脂肪および/または低コレステロールの食餌を摂取している人々、および高齢者に必要なことは明らかである。近代的な食習慣においてPSの消費量が少なくなっていることが、適切な身体を健康を維持し、かつ精神的機能を向上させるために、この生命維持に不可欠の物質をサプリメントの形で摂取すべきだという考えを正当化している。

## 6. 1日当たり摂取量に関する提案

ヒトを対象とし、最大500人の被験者に6週間から6カ月にわたりPSを投与した、二桁の数の臨床試験における共通の1日当たり用量は300mgであり、この量で有効であることが証明されている。

リパミン - PS<sup>®</sup> の300mg投与で得られると同じ効果が100mgという低用量で得られるか否かという問題を明らかにする目的で、12人の被験者による試験が行われた。リパミン - PS<sup>®</sup> 投与の3週間後、および12週間後の効果を比較するために、紹介直後の人名記憶、ならびに紹介1時間後の人名記憶という2種

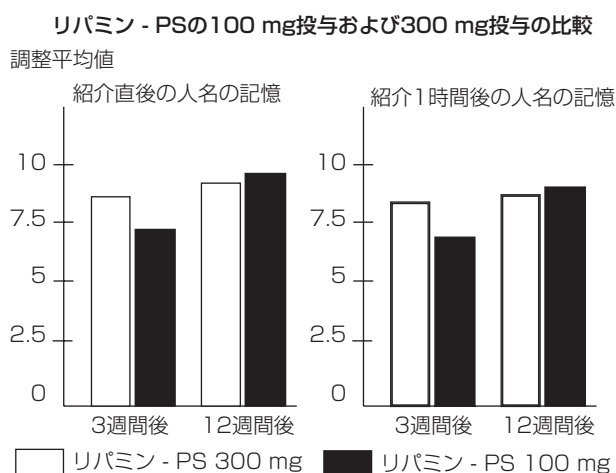


図11 2種類の共通試験（紹介直後の人名記憶、および紹介1時間後の人名記憶）によるリパミン - PSの100 mg投与と300 mg投与の比較は、同一の効果を示す<sup>1)</sup>。

類の試験を行なった。3週間後に見られた効果は300mg投与群の方が優位であったが、統計学的に有意ではなかった。12週間投与後にはリパミン - PS<sup>®</sup>を300mg投与した場合も、リパミン - PS<sup>®</sup>を100mg投与した場合も同じであり、最初300mgで投与を開始し、1カ月ないし2カ月後に100mgに減らすのが最適の投与方法であるように思われる。

## 7. 総括

加齢による認識力の低下は、もはや不可避のものと考えなくても良いかも知れない。これまでに公表された研究論文は合計3,000編に近く、その内60編以上がヒトに対する臨床研究の報告である。これらによってホスファチジルセリンは第一級の脳増強剤であることが証明されている。脳全体の生体膜機能を改善することにより、PSは多くの神経伝達物質を増強すると同時に、脳全体にわたるそれらの協調作用を改善するよう見える。リパミン - PS<sup>®</sup>（デグサバイオアクティブス社製品）は、脳の衰えの時計を逆戻りさせ得ることを、明らかに示している。

### 参考文献

1) T.H. Crook. : Treatment of Age-Related Cognitive Decline: Effects of Phosphatidylserine, in *Anti-Aging Medical Therapeutics*, vol. , edited by R.M. Klatz, Health Quest Publications, Chicago, 20-29 (1998)

- 2) Asymmetry of brain microsomal membranes. In: L. Horrocks, ed. *Phospholipids in the nervous system*, v.1. New York: Raven Press, 37-47 (1982)
- 3) G. Calderoni, F. Aporti, F. Bellini, A.C. Sonetti, R. Rubini, S. Telato, C. Xu, A. Canotti, G. Toffano. : Phospholipids as pharmacological tools in the aging brain. In: L.A. Horrocks, J.N. Kanfer, G. Porcellati (eds). *Phospholipids in the nervous system*, vol 2, Physiological roles. Raven Press, New York, 11-19 (1985)
- 4) K. Kaibuchi, Y. Takay, Y. Nishizuka. : Cooperative roles of various membrane phospholipids in the activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.*, **256**, 7146-7149 (1981)
- 5) J. Raese, R.L. Patrick, J.D. Barchas. : Phospholipid-induced activation of tyrosine hydroxylase from rat brain striatal synaptosomes. *Biochem Pharmacol.*, **25**, 2245-2250 (1976)
- 6) S. Tsakiris, G. Deliconstantinos. : Influence of phosphatidylserine on (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-stimulated ATPase and acetylcholinesterase activities of dog brain synaptosomal plasma membranes. *Biochem J.*, **220**, 301-307 (1984)
- 7) S.C. Specht, J.D. Robinson. : Stimulation of the (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-dependent adenosine triphosphatase by amino acids and phosphatidylserine: chelation of trace metal inhibitors. *Arch Biochem Biophys.*, **154**, 314-323 (1973)
- 8) M.G. Nunzi, F. Milan, D. Guidolin, G. Toffano. : Dendritic spine loss in hippocampus of aged rats. Effect of brain Phosphatidylserine administration. *Neurobiol Aging*, **8**, 501-510 (1987)
- 9) M.G. Vannucchi, G. Pepeu. : Effect of Phosphatidylserine on Acetylcholine Release and Content in Cortical Slices From Aging Rats. *Neurobiol Aging*, **8**(5), 403-407 (1987)
- 10) M.G. Vannucchi, F. Casamenti, G. Pepeu. : Decrease of acetylcholine release from cortical slices in aged rats: investigations into its reversal by Phosphatidylserine. *J. Neurochem.*, **55**, 819-25 (1990)
- 11) G. Pepeu, L. Giovanelli, M.G. Giovannini, F. Pedata. : Effects of Phosphatidylserine on cortical acetylcholine release and calcium uptake in adult and aging rats. In *Phospholipid research and the nervous system. Biochemical and molecular pharmacology*. L.A. Horrocks, L. Freysz, G. Toffano (Eds), Liviana

- Press, Padova, 265-271(1986)
- 12 ) M.G. Vannucchi, F. Casamenti, G. Pepeu. : Decrease of Acetylcholine release from cortical slices in aged rats: investigations into its reversal by Phosphatidylserine. *J. Neurochem.*, **55**, 819-825(1990)
- 13 ) F. Casamenti, P. Mantovani, L. Amaducci, G. Pepeu. : Effect of phosphatidylserine on acetylcholine output from the cerebral cortex of the rat. *J. Neurochem.*, **32**, 529-533(1979)
- 14 ) F. Casamenti, C. Scali, G. Pepeu. : Phosphatidylserine reverses the age-dependent decrease in cortical acetylcholine release: a microdialysis study, *Eur. J. Pharmacol.*, **194**, 11-16(1991)
- 15 ) F. Pedata, L. Giovannelli, G. Spignoli, M.G. Giovannini, G. Pepeu. : Phosphatidylserine increases acetylcholine release from cortical slices in aged rats. *Neurobiol Aging*, **6**, 337-339(1985)
- 16 ) S. Mazzari, A. Battistella. : Phosphatidylserine effects on dopamine release from striatum synaptosomes. In: *Multidisciplinary Approach to Brain Development*. C. Benedetta, R. Balazs, G. Gombos, G. Porcellani (Eds.). Elsevier/North Holland, Amsterdam, 569-570(1980)
- 17 ) S.A. Cohen, W.E. Müller. : Age-Related alterations of NMDA-receptor properties in the mouse forebrain: partial restoration by chronic phosphatidylserine treatment. *Brain Research*, **584**, 174-180(1992)
- 18 ) A. Zanotti, L. Balzelli, G. Toffano. : Chronic phosphatidylserine treatment improves spatial memory and passive avoidance in aged rats. *Psychopharmacology*, **99**, 316-321(1989)
- 19 ) A. Zanotti, F. Aporti, R. Rubini, G. Toffano. : Learning and memory deficits in rat during aging: effect of phosphatidylserine treatment. In: *Modulation of central and peripheral transmitter function*. G. Biggio, P.F. Spano, G. Toffano, G.L. Gessa (Eds), Liviana Press, Padova, 323-330(1986)
- 20 ) F. Drago, G. Toffano, L. Catalano Rossi Danielli, G. Continella, U. Scapagnini. : Phosphatidylserine facilitates learning and memory process in aged rats. In: *Aging of the brain*, D. Sanual, *et al* (Eds), Raven Press, New York, 309-316(1983)
- 21 ) M. Furushiro, S. Suzuki, *et al.* : Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated PS on impaired learning of passive avoidance in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, **75**, 447-450(1997)
- 22 ) M. Sakai, H. Yamatoya, S. Kudo. : Pharmacological effects of Phosphatidylserine synthesized from soybean lecithin on brain functions in rodents. *Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 47-54(1996)
- 23 ) A. Zanotti, F. Aporti, G. Toffano, L. Balzelli. : Effects of phosphatidylserine on avoidance relearning in rats. *Pharmacol Res Comm.*, **16**, 485-493(1984)
- 24 ) F. Drago, P.L. Canonico, U. Scapagnini. : Behavioral effects of PS in the aged rats. *Neurobiol. Aging*, **2**, 209-213(1981)
- 25 ) J. Corwin, R.L. Dean, R.T. Bartus, J. Rotrosen, D.L. Watkins. : Behavioral effects of Phosphatidylserine in aged Fischer 344 rats: amelioration of passive avoidance deficits without changes in psychomotor task performance. *Neurobiol Aging*, **6**, 11-15(1985)
- 26 ) A. Blokland, W. Honig, F. Brouns, J. Jolles. : Cognition-enhancing properties of subchronic phosphatidylserine (PS) treatment in middle-aged rats: comparison of bovine cortex with egg PS and soybean PS. *Nutrition*, **15**, 778-783(1999)
- 27 ) R.G.M. Morris. : Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci Methods*, **11**, 47-60(1984)
- 28 ) P.J. Delwaide, A.M. Gyselynck-Mambourg, A. Hurlet, M. Ylieff. : Double-blind randomized controlled study of Phosphatidylserine in senile demented patients. *Acta Neurol Scand.*, **73**, 136-140(1986)
- 29 ) G. Ransmayr, S. Ploerer, F. Gerstenbrand, G. Bauer. : Double-blind placebo-controlled trial of phosphatidylserine in elderly patients with arteriosclerotic encephalopathy. *Clin J Trials*, **24**, 62-72(1987)
- 30 ) P. Caffarra, V. Santamaria. : The Effects of Phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. *Clin. Trials J.*, **24**, 109-114(1987)
- 31 ) L. Allegro, V. Favaretto, G. Ziliotto. : Oral Phosphatidylserine in elderly patients with cognitive deterioration. An open study. *Clin. Trials J.*, **24**, 104-108(1987)
- 32 ) G. Palmieri, R. Palmieri, M.R. Inzoll, A.M. Agrati, A. Vargiu. Double-blind controlled trial of phos-



- phatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin. Trials J.*, **24**, 73-83(1987)
- 33) J.C. Villardita, S. Grioli, G. Salmeri, F. Nicoletti, G. Pennisi. : Multicenter clinical trial of brain phosphatidylserine in elderly patients with intellectual deterioration, *Clin. Trials J.*, **24**, 84-93(1987)
- 34) E. Sinforiani, C. Agostinis, P. Merlo, S. Gualtieri, M. Mauri, A. Mancuso. : Cognitive Decline in ageing brain. Therapeutic Approach with Phosphatidylserine. *Clin. Trials J.*, **24**, 115-124(1987)
- 34) L. Amaducci and the SMID group. : Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer disease: results of a multicenter study. *Psicopharmacol Bull.*, **24**, 130-134(1988)
- 35) T.H. Crook, J. Tinklenberg, J. Yesavage, W. Petrie, M.G. Nunzi, D.C. Massari. : Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurol.*, **41**, 644-649(1991)
- 36) T.H. Crook, W. Petrie, C. Wells, D.C. Massari. : Effects of Phosphatidylserine in Alzheimer's Disease. *Psicopharmacol Bull.*, **28**, 61-66(1992)
- 37) R.R. Engel, W. Satzger, W. Günther, N. Kathmann, D. Bove, S. Gerke, U. Münch, H. Hippus. : Double-Blind cross-over study of phosphatidylserine vs. placebo in patients with early dementia of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol.*, **2**, 149-155(1992)
- 38) T. Cenacchi, T. Bertoldin, C. Farina, M.G. Fiori, G. Crepaldi, *et al.* : Cognitive decline in the elderly: A double-blind, placebo-controlled multicenter study on the efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging Clin. Exp. Res.*, **5**, 123-133(1993)
- 39) J. Gindin, M. Novikov, D. Dedar, A. Walter-Ginzburg, S. Naor, S. Levi. : The Effect of plant phosphatidylserine of age-associated memory impairment and mood in the functioning elderly. The Geriatric Institute for Education and Research, and Department of Geriatrics, Kaplan Hospital, Rehovot, Israel(1995)
- 40) S. Schreiber, O. Kampf-Sherf, M. Gorfine, D. Kelly, Y. Oppenheim, B. Lerer. : An open trial of plant-source derived Phosphatidylserine for the treatment of age-related cognitive decline. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, **37**, 302-307(2000)
- 41) M. Sakai, H. Yamatoya, S. Kudo. : Pharmacological effects of Phosphatidylserine synthesized from soybean lecithin on brain functions in rodents. *Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 47-54(1996)
- 42) M. Furushiro, S. Suzuki, *et al.* : Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated PS on impaired learning of passive avoidance in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, **75**, 447-450(1997)
- 43) A. Blokland, W. Honig, F. Brouns, J. Jolles. : Cognition-Enhancing Properties of Subchronic Phosphatidylserine (PS) Treatment in Middle-Aged Rats: Comparison of Bovine Cortex PS With Egg PS and Soybean PS. *Nutrition*, **15**, 778-783(1999)
- 44) T.D. Fahey, M.S. Pearl. : The Hormonal and Perceptive Effects of Phosphatidylserine Administration During Two Weeks of Weight Training-Induced Over-Training, *Biol. Sport.* **15**, 135-144(1998)
- 45) S.W. Souci, E. Fachmann, H. Kraut. : Food Composition and Nutrition Tables. Medpharm Scientific Publishers Stuttgart(2000)
- 46) ZMP (Zentrale Markt- und Preisberichtsstelle für Erzeugnisse der Land-, Forst- und Ernährungswirtschaft GmbH Bonn): Marktbilanz(2001)
- 47) M. Hamm. : Ernährungswissenschaftliche Stellungnahme zur Veränderung der nutritiven Versorgung mit Phosphatidylserin (PS), (2002)



ラルフ・イエーガー博士 / Dr. Ralf Jäger

1994年 有機化学、無機化学、物理化学学士取得、1997年 ドイツ・ボン大学卒業にて合成有機化学博士号取得、

1998年 アメリカ・カリフォルニア工科大にて生物有機化学博士号取得、1999年 SKW トロストバーク、ファインケミカルズ部門において、ダイエタリーサプリメント開発を手掛ける。2000年 デグサ社ヒューマンニュートリション研究開発部門部長に就任後、現在、同社のバイオアクティブ部門研究開発担当取締役