



# 熟成にんにくエキス含有食品摂取による 認知機能に関する研究：

## ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

長田裕子<sup>1)2)</sup>／松井 颯<sup>1)2)</sup>／橋口健司<sup>1)</sup>／山崎京子<sup>1)</sup>／  
高重洋治<sup>1)</sup>／山下俊一<sup>2)3)</sup>／西塔正孝<sup>2)4)</sup>

### 抄録

**目的：**本研究では、熟成にんにくエキス含有食品の連続摂取試験を行い、認知機能に対する影響を評価した。

**方法：**ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を健常な40～75歳の日本人男女33名の被験者に対して行った。摂取期間は12週間とした。認知機能はCognitraxを用いて評価した。

**結果：**供試食品の12週間摂取後に、視覚記憶力に群間の有意差がみられ、試験群で高値となった。

**結論：**本試験の結果、熟成にんにくエキス含有食品の連続摂取により視覚記憶力の向上がみられた。

**【事前登録】** UMIN-CTR : UMIN000046973

**【利益相反】** 供試食品の提供および本試験の費用は(株)桃屋の負担にて実施された。(株)桃屋と共著者には謝金の授受はない。

**キーワード：**熟成にんにくエキス、認知機能、視覚記憶

## はじめに

認知機能の低下に関わる状態には認知症の発症、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) の発症、加齢による認知機能の低下状態の3つがある。認知症は一つの疾患単位ではなく、様々な原因疾患に起因する状態であり、一般に、一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続的に低下し、意識障害を伴わない状態で日常生活や社会生活に支障を来すような状態を指す<sup>1)</sup>。一方MCIは、認知機能の低下が年齢相応以上にありながら認知症の定義に含まれる日常生活上の介護を要さない

状態をいい、MCIを引き起こす進行性の疾患が背景になれば、認知症へ移行する確率は極めて低いとされる<sup>1)</sup>。認知症やMCIの原因の一つとして加齢が挙げられるが、病的な変化を伴わなくとも加齢によって認知機能の低下は起こる。脳における病的な変化と生理的な変化との間に明確な境はなく、程度が大きいものが病的な変化とされる。

加齢による脳の生理的な変化の例として大脳の萎縮がある。しかしながら加齢が要因の場合、病的な萎縮と異なり層構造・機能自体は保たれ、情報処理量の低下により発動性の低下、思考の緩慢化が現れるものの、認知症ではないと判断される状態となる<sup>2)</sup>。組織学的には神経細胞の単純萎縮と脱落がみられ、シナプスは60歳以上になると20%程度減少する。その他老人斑の出現・増加、神経原線維変化、脳動脈硬化とそれに伴う虚血も加齢変化として認められ、認知機能の低下が生じる<sup>3)</sup>。

1) 株式会社桃屋

2) 女子栄養大学栄養科学研究所

3) 女子栄養大学保健センター

4) 女子栄養大学食品生産科学研究室

これらの変化の中には以下のように酸化ストレスが関わるものがある<sup>4)</sup>。例えば脳虚血などの血管系の異常は、脳細胞への酸素や栄養の供給を障害し、脳に酸化ストレスをもたらす。これはニューロンに小胞体ストレスを引き起こし、タンパク質の生産過程において不良タンパク質を作らないようにするシステムに問題を生じさせる。その結果、ニューロンは正常な働きができなくなり、アポトーシスを誘導する。また、老人斑は異常タンパク質であるアミロイドβが凝集したものであるが、変異タンパク質の産生も小胞体ストレスを引き起こす。一方で、脳は酸化ストレス状態となりやすい器官であり、これは脳にエネルギー需要が高い、酸素消費量が多い、過酸化しやすい多価不飽和脂肪酸が豊富である、強力な活性酸素触媒である鉄が多く存在する、抗酸化酵素の数が相対的に少ないなどの特徴があることによる<sup>5)</sup>。酸化ストレスは、血漿やミトコンドリア膜などの脂質過酸化や、構造タンパク質や酵素タンパク質、核酸の酸化により、損傷を引き起こす。マウス、ラット、ハトを用いた実験では加齢により脳のスーパーオキシドは増加したが、SOD活性には変化がなかったことから、加齢により活性酸素そのものが増加することで酸化ストレスが増大すると考えられている<sup>6)</sup>。アミロイドβの蓄積は40代から始まっているとされ、加齢による脳の変化は少しずつ進むものであることから、生活習慣の管理や食品の摂取により認知機能の維持および低下を抑制することが望まれている。

本研究で対象としている熟成にんにくエキスは、水抽出したニンニク成分を加熱熟成させてエキス化したものである。ニンニクは熟成によりS-アリルシステイン (SAC) の含有量が増加するが、SACは抗酸化活性を有し<sup>7)~9)</sup>、脳血流関門を通過することが知られている<sup>10)</sup>。本エキス自体も抗酸化活性を有し<sup>11)</sup>、本エキス含有食品を摂取した試験において、酸化ストレス指標であるd-ROMsの減少傾向<sup>9)</sup>、および活性酸素種の消去系酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ活性の向上が血中でみられ、リン脂質の酸化代謝物であるイソプラスタンが尿中で減少したことから<sup>13)</sup>、体内の抗酸化活性を高めることが明らかとなっている。そこで本試験では認知症は対象とせず、加齢により認知機能が低下し始めるといわれる40歳以上の健常なヒトを対象と

表1 供試食品の成分組成 (1食5g当たり)

	試験食	プラセボ
エネルギー (kcal)	14.1	14.2
たんぱく質 (g)	0.2	0.0
脂質 (g)	0.0	0.0
炭水化物 (g)	3.3	3.5
食塩相当量 (g)	0.0034	0.0039
S-アリルシステイン (mg)	2.8	0.0

し、本熟成にんにくエキス含有食品が認知機能に与える影響を調べた。

## I 対象と方法

### 1 倫理と試験登録

本研究は研究開始にあたり、女子栄養大学研究倫理審査委員会で審議され、承認された (承認日: 2022年3月16日, 承認番号: 第390号)。試験はヘルシンキ宣言を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行われた。試験への参加に際し、被験者には試験に関する説明を行い、文書による同意を得た。また、本研究は大学病院医療情報ネットワークの臨床研究に登録し、実施した (UMIN 000046973)。

### 2 対象

被験者は本試験の主旨を理解し、同意の得られた40~75歳の健常な男女を対象とした。除外基準は、①試験関連食品にアレルギーを有する者、②過度なアルコール常習者ならびに食生活が極度に不規則な者、③試験に影響を及ぼす可能性のある医薬品、医薬部外品、サプリメント、健康食品等を常用している者、④認知症と判断される者、認知症により医師による治療、投薬、生活指導を受けている者、過去に受けたことがある者、⑤授乳中または妊娠中あるいは試験期間中妊娠を希望する者、⑥その他、試験責任医師あるいは試験実施責任者が不適格であると判断した者とした。被験者目標数は40名と設定した。これは認知機能を評価した同様の試験を参考にした<sup>14)15)</sup>。

### 3 供試食品

供試食品の熟成にんにくエキス量は既報<sup>12)13)16)17)</sup>の2倍量とし、当該量での安全性を検証した論文<sup>18)</sup>と同じ試験食とした。試験食は熟成にんにくエキス、黒蜜、砂糖、黒酢を配合した食品5g、プ

ラセボは試験食の配合から熟成にんにくエキスを除き、食味が類似するように黒蜜、砂糖、黒酢の配合を調整した食品5gとした。熟成にんにくエキスは、特許5968729号の方法で製造した。具体的には、ニンニクに水を加え、100℃で数日間加熱し、固形物をろ過後濃縮することで製造した。表1に供試食品の栄養成分を示した。SACは既報<sup>19)</sup>に従って分析し、試験食の栄養成分は(一財)日本食品分析センターに分析を委託した。プラセボについては各原料の栄養成分値から算出した。

#### 4 試験デザイン

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験にて実施した。試験は2022年4月から9月に行った。試験開始1カ月前から被験者募集を行い、試験参加への同意を得た。事前測定を行い、年齢、性別を基に層別化し、4人のブロックを作り、置換ブロック法にて2群に割り付けた。割付は試験に関わらない割付責任者が行った。割付責任者が割付表を封緘し、割付表開封時まで密封保管した。これにより被験者、試験実施者、解析担当者等、試験実施に関与した者の盲検化を行った。なお、被験者は乱数表を基に割り当てた3桁の番号コードで管理した。

摂取期間は12週間とし、1日1回5gの供試食品を自由に摂取させた。認知機能測定は摂取開始前と摂取12週間後に行った。被験者は認知機能と関わりのあるQOL(生活の質)として活力、気分、活動に関する日誌を、摂取開始2週間前から摂取期間終了までの間、毎日5段階で記入した。また、摂取期間中は供試食品の摂取の有無を記録させた。

試験期間中はこれまでの生活、特に睡眠、運動・労働、食事の状態を大きく変えることを禁止した。特に認知機能に関わる健康食品、医薬品の摂取は禁止した。

#### 5 検査項目

主要評価項目はCognitrax(株)ヘルス・ソリューション)による認知機能評価スコアとした。CognitraxはCNS Vital Signs社が開発した認知機能検査を日本向けにデザインした神経認知機能検査法である<sup>20)</sup>。コンピューターを用いて行うものであり、学習効果や天井効果が非常に低いとされる。10種類のテスト(言語記憶テスト、視覚記憶テスト、指たたきテスト、SDCテスト、ストループテ

スト、注意シフトテスト、持続処理テスト、表情認知テスト、論理思考テスト、4パート持続処理テスト)で構成され、テストの種類は組み合わせで使用することができる。本試験では表情認知テスト以外の9種のテストを実施し、総合記憶力、言語記憶力、視覚記憶力、認知機能速度、反応時間、総合注意力、認知柔軟性、処理速度、実行機能、論理思考、ワーキングメモリー、持続的注意力、単純注意力、運動速度の実測値を評価した。

QOLについては、「活力」については普段より「疲れた」を1点、「元気だった」を5点とした。「気分」については普段より「マイナスの気分(憂鬱、神経質)」を1点、「プラスの気分(楽しかった)」を5点とした。「活動」については普段より「できなかった」を1点、「できた」を5点とした。

#### 6 統計解析

供試食品の摂取率が75%未満の者は解析対象から除外することとした。認知機能検査については、摂取開始前のデータからの差を算出して供試食品の摂取による影響を評価し、平均値±標準誤差で示した。two-way repeated measures ANOVAで有意差があった場合、群間の検定はunpaired t-testにて行った。QOLの調査票に関しては4週間ごとに集計をして中央値(第1四分位点-第3四分位点)で示し、群間の検定をMann-Whitney U-testにて行った。試験群とプラセボ群の群分け結果は、摂取開始前のデータを用いunpaired t-testまたはMann-Whitney U-testにて解析した。なお、多項目・多時点での検定について多重性の補正はしなかった。統計解析にはIBM SPSS Statistics 29を使用した。すべての検定は両側検定で行い、有意水準は5%とした。

## II 結 果

### 1 被験者背景

図1に試験対象者の登録および事前検査から解析に至る流れを示した。試験参加に同意した41~73歳の男女33名に事前検査を実施し、割付を行った(試験群17名、プラセボ群16名)。試験期間中に自己都合により試験を辞退した被験者が1名、COVID-19による長期体調不良があった者1名、日誌に不備があった者1名を解析対象から除外した。供試食品の摂取率が75%未満の者はいなかった。

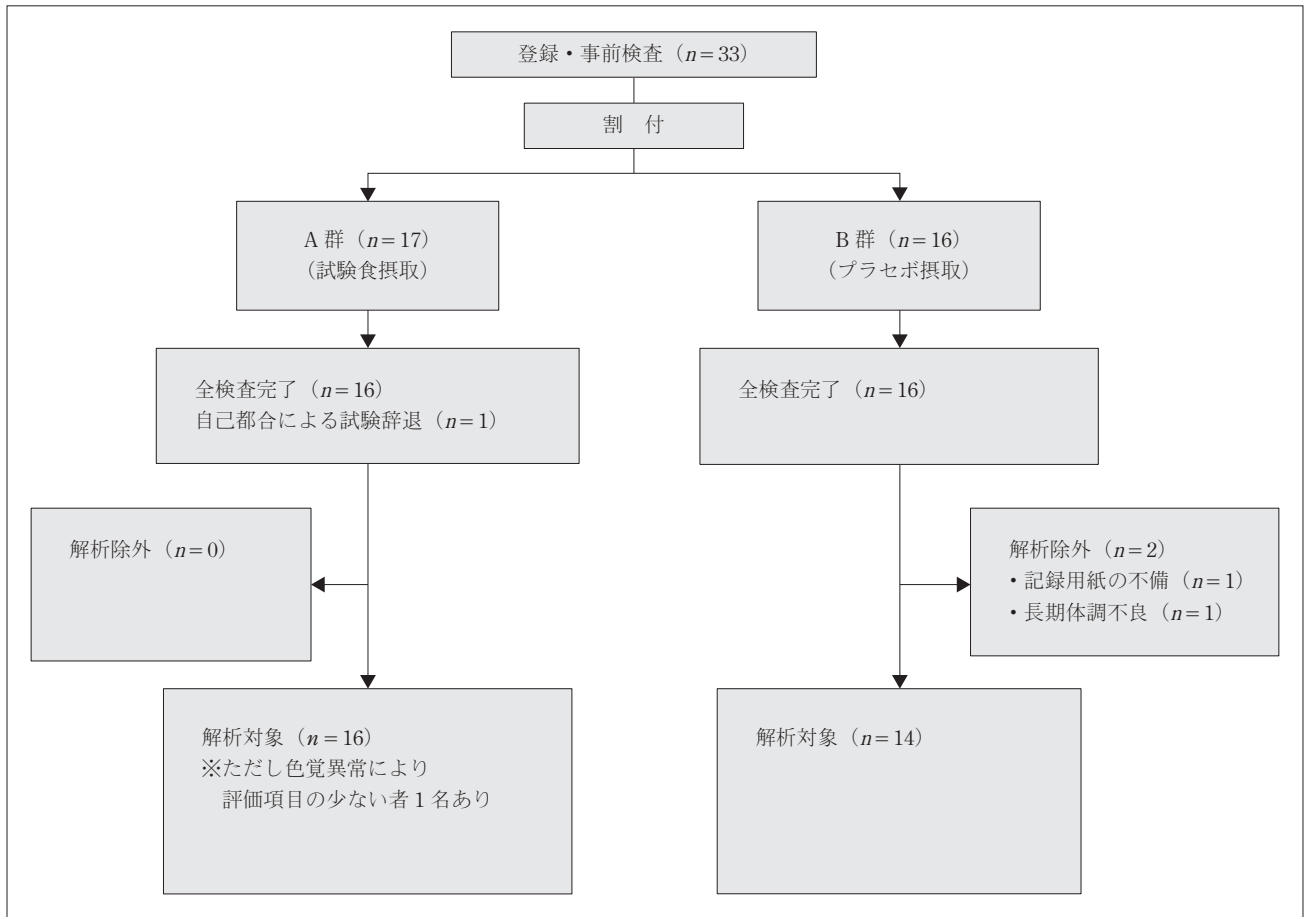


図1 被験者の登録および事前検査から解析までの経過

解析対象者の年齢および標準偏差は、試験群  $52.7 \pm 5.7$  歳、プラセボ群  $54.8 \pm 7.8$  歳であり、年齢および摂取開始前の評価項目（表2, 3）に関して、いずれの項目も群間の偏りはなかった。なお、試験群の被験者に色覚異常の者が1名おり、回答に問題のないテストのみを受けた。

## 2 認知機能

表2にCognitraxによる認知機能検査の結果を示す。視覚記憶力において12週間摂取後の群間に有意な差があり、試験群で高値であった ( $P = 0.046$ )。Cohen's dは0.76であった。

## 3 QOL

QOLの結果を表3に示す。プラセボ群との群間には、「活力」では摂取5～8週目において試験群で高い有意差 ( $P = 0.043$ ) が、9～12週目においては試験群で高い傾向 ( $P = 0.096$ ) がみられた。「気分」は値が高いほど「楽しい」などのプラスの気分の状態を表すが、摂取9～12週目において試験群で高い傾向 ( $P = 0.079$ ) がみられた。「活動」

は値が高いほど普段の活動がよりできた状態を表すが、摂取5～8週目に試験群で高い傾向 ( $P = 0.094$ ) がみられた。

## III 考 察

本研究では、加齢により認知機能が低下し始めるといわれる40歳以上を対象とし、熟成にんにくエキス含有食品を12週間摂取する試験を行った。その結果、視覚記憶力に群間の有意差がみられ、試験群で高値となった。この時のCohen's dは0.76であった。2群の平均値の差の検定において、Cohenの効果の大きさの目安は、0.5で「効果中」、0.8で「効果大」であり<sup>21)</sup>、供試食品12週間摂取後における視覚記憶力の群間の平均値の差は中程度であった。なお、同様にCognitraxを用いて供試食品を12週間摂取させ視覚記憶力を評価した報告において、有意な群間差があった試験におけるCohen's dを論文上の値から計算したところ0.70<sup>22)</sup>、0.73<sup>23)</sup>であり、本試験と同程度であった。

表2 認知機能評価項目の摂取開始日からの変化

	群	n	摂取開始日	摂取12週間後	摂取開始日からの差
総合記憶力	プラセボ群	14	97.9 ± 1.8	100.1 ± 2.5	2.2 ± 1.5
	試験群	16	96.5 ± 2.2	99.7 ± 2.5	3.2 ± 1.9
言語記憶力	プラセボ群	14	50.3 ± 1.5	53.4 ± 1.5	3.1 ± 0.9
	試験群	16	51.6 ± 1.1	52.5 ± 1.4	0.9 ± 1.2
視覚記憶力	プラセボ群	14	47.6 ± 0.9	46.7 ± 1.3	-0.9 ± 1.2
	試験群	16	44.9 ± 1.2	47.2 ± 1.3	2.3 ± 0.9 <sup>#</sup>
認知機能速度	プラセボ群	14	178.0 ± 4.0	182.3 ± 4.3	4.3 ± 1.8
	試験群	16	171.4 ± 4.8	176.9 ± 4.3	5.5 ± 2.1
反応時間	プラセボ群	14	683.5 ± 19.1	680.0 ± 16.4	-3.5 ± 13.2
	試験群	15	681.9 ± 17.1	653.1 ± 14.7	-28.8 ± 12.8
総合注意力	プラセボ群	14	5.4 ± 1.4	5.9 ± 0.9	0.5 ± 1.5
	試験群	15	6.1 ± 1.2	5.3 ± 1.1	-0.8 ± 0.9
認知柔軟性	プラセボ群	14	42.9 ± 3.1	43.6 ± 2.4	0.7 ± 3.0
	試験群	15	42.5 ± 3.0	45.5 ± 2.7	2.9 ± 2.2
処理速度	プラセボ群	14	57.9 ± 2.8	58.9 ± 2.8	0.9 ± 1.2
	試験群	16	57.1 ± 2.0	57.5 ± 2.1	0.4 ± 1.5
実行機能	プラセボ群	14	43.6 ± 3.1	44.8 ± 2.4	1.2 ± 2.9
	試験群	16	44.1 ± 2.8	46.8 ± 2.5	2.6 ± 2.1
論理思考	プラセボ群	14	4.9 ± 1.6	6.4 ± 1.0	1.4 ± 1.4
	試験群	15	4.7 ± 1.1	6.5 ± 1.0	1.8 ± 1.2
ワーキングメモリー	プラセボ群	14	11.7 ± 0.8	10.5 ± 1.1	-1.2 ± 1.1
	試験群	15	10.9 ± 0.7	12.0 ± 0.9	1.1 ± 1.1
持続的注意力	プラセボ群	14	32.8 ± 1.2	30.4 ± 1.9	-2.4 ± 2.0
	試験群	15	30.9 ± 1.5	32.7 ± 1.4	1.8 ± 1.6
単純注意力	プラセボ群	14	39.6 ± 0.2	39.4 ± 0.3	-0.2 ± 0.4
	試験群	16	39.7 ± 0.2	39.4 ± 0.2	-0.3 ± 0.1
運動速度	プラセボ群	14	119.5 ± 2.0	122.6 ± 2.3	3.1 ± 1.6
	試験群	16	113.4 ± 3.5	118.5 ± 3.1	5.1 ± 1.8

平均値 ± 標準誤差

<sup>#</sup>P < 0.05 (プラセボ群と比較して有意差あり)

表3 QOLの変化

	群	n	摂取前	摂取1~4週目	摂取5~8週目	摂取9~12週目
活力	プラセボ群	14	2.5 (2.0-3.0)	3.0 (2.3-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.3-3.0)
	試験群	16	3.0 (2.8-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0) <sup>#</sup>	3.0 (3.0-3.0)
気分	プラセボ群	14	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)
	試験群	16	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)
活動	プラセボ群	14	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)
	試験群	16	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)

中央値 (第1四分位点 - 第3四分位点)

<sup>#</sup>P < 0.05 (プラセボ群と比較して有意差あり)

本試験で使用した認知機能検査における視覚記憶力は、まず図形を覚え、その後表示される図形の中から覚えた図形を見つけるテストを行うことにより、図形の位置、形、向きなどを正確に認識し、一時的に記憶して、それを後から呼び起こすことができるか、つまり図形や空間的な表現の処理能力を評価するものである。これは日常においては例えば地図、人の顔、物の場所、機械の操作ボタンの配置などを覚え、その後思い出すといったことに関係するため、生活と密着した処理能力といえる。具体的には戸締りやガスの元栓を閉めたことを覚えていること、その日訪れた場所へのルートや場所の様子、そこで見た内容を人に伝えられること、急に話しかけられるなどして中断した作業に戻った際に物の場所や作業状態を思い出すこと、ホワイトボードの文字や図を正確に書き写すことなどがこの能力に関わる。

記憶は情報の取り込みから再生までの保持時間を基に、数十秒後までを即時記憶、数分から数十日を近時記憶、数カ月から数十年にわたり何度も繰り返し思い出すような記憶を遠隔記憶と、3種類に分類される<sup>24)</sup>。本検査の視覚記憶力は、図形を覚えた直後と、すべての検査の最後に再度繰り返す方法で評価されるため、この記憶は近時記憶に分類される。近時記憶は新しい情報の獲得いわゆる学習能力に相当し、即時記憶とは異なり一旦脳裡から消えて再び想起される。また記憶内容による分類では、この試験内容は陳述記憶に分類される。陳述記憶は記憶内容が言語化やイメージ化が可能な記憶とされる<sup>24)</sup>。

学習・記憶は、高次感覚連合野からの感覚情報を嗅周野が受け取り、様々な嗅内野を介して海馬に供給する一方で、海馬や嗅内野からの信号は逆行性に嗅周野に伝達されることで行われる<sup>25)</sup>。このうち視覚記憶に関しては、視対象の認知に関与している側頭連合野からの新皮質入力は嗅周皮質で強く、空間の認知に関与している頭頂連合野や前頭連合野からの新皮質入力は後部海馬傍回で強い<sup>26)27)</sup>。嗅周皮質の36野ニューロンの神経活動の一部は、図形を見たときには視覚連合野である下側頭皮質のTE野の浅層と協調的に働いて図形を認知し、図形を想起する際にはTE野の深層と協調的に働くため、この神経回路の切り替えがうまくいかないと正しく図形を思い出すことができない<sup>28)</sup>。以上から、これらの脳

の部位の働きが加齢等により低下すると学習・記憶・想起が正しく行われなことが考えられる。

図の種類認知については、下側頭皮質のニューロンの多くに、それぞれ特有な刺激偏好性があることにより行われる<sup>29)</sup>。例えば、TE野には色のついた複雑な図形を好む領域とそうでない領域がある<sup>30)</sup>。1視覚性対象に特異的に応答するニューロンも約5~10%存在し、あるニューロンは「+」の図形に特異的に応答する<sup>29)</sup>。このニューロンは、「+」の大きさ、明るさ、色を変えた場合には同様に応答するが、他の図形(△, ○, □)や「+」の構成要素である「—(横棒)」や「| (縦棒)」には応答しない。この種のニューロンは類似図形である、「×(回転図形)」、「┘」、「└(部分図形)」, 図地明暗逆転図形に対してもほぼ同様に応答するのに対し、非応答性図形の類似図形には全く応答しない。一方、基本図形の部分図形や類似図形にはほとんど応答性を示さないニューロン、図形の大きさによって反応の大きさが変わるニューロンなどもある。これらのニューロンの働きが総合されて視覚的認知は行われるため、ある種のニューロンの働きの低下は、視覚認知の精度の低下を引き起こすと考えられる。

本研究に用いた熟成にんにくエキスに含まれるSACは、熟成ニンニク中で最も豊富な有機硫黄化合物の1つで、吸収、代謝、体内動態、排泄機構、バイオアベイラビリティの高さが明らかにされており、生体内でも薬理作用を有する<sup>31)</sup>。SACは抗酸化活性を有し<sup>7)~9)</sup>、脳血流関門を通過するが<sup>10)</sup>、ラットに拘束ストレスを与えると生じる海馬の酸化的損傷がSAC摂取により抑制されることが報告されている<sup>32)</sup>。また、熟成ニンニク抽出液やSACが活性酸素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)から神経細胞を保護することも示されている<sup>33)</sup>。さらに熟成ニンニク抽出液中の有機硫黄化合物やSACがラット海馬ニューロンの生存を促進させる作用や、SACが軸索分岐を促進する作用を持つこと<sup>34)</sup>、SACや低温熟成ニンニク抽出物が初代培養海馬神経細胞の総突起長を伸長させ、突起数も増加させることなど<sup>35)</sup>、SACや熟成ニンニクが神経細胞に変化をもたらすことを示す研究も多い。熟成ニンニク抽出液を老化促進マウスに摂取させた試験においては、前頭葉の萎縮抑制がみられている<sup>36)</sup>。このような作用が認知機能にも影響を与

えることが考えられ、SACや熟成ニンニクを用いた記憶低下の抑制に関与する様々な行動学習試験が行われている。特に視覚記憶に関しては、低温熟成ニンニク抽出液やSACを老齢SAMP10マウスに摂取させた新奇物質探索試験において、加齢に伴う記憶低下が抑制され、非空間情報の記憶保持能が増強されたと報告されている<sup>35)</sup>。また、熟成ニンニク抽出液がSAMP8マウスのMorris水迷路試験における学習障害を著明に改善したことから、加齢に伴う空間記憶の記憶障害を予防する可能性も示唆されている<sup>37)</sup>。

一方、脳における神経伝達物質は大部分がグルタミン酸であるが<sup>38)</sup>、SAC単独とSAC以外の成分も含む熟成ニンニクとでは、シナプスに発現しているグルタミン酸受容体への作用性が異なるという報告がある<sup>35)</sup>。老齢SAMP10マウスの海馬では、シナプス伝達、記憶制御機構に関わるグルタミン酸受容体であるNR2B-pY1472, NR2B, GluRα-pS831, GluR1, およびリン酸化酵素CaMKII-pT286のタンパク質発現レベルの低下がみられるが、このマウスに低温熟成ニンニク抽出物を摂取させた場合、これらすべての発現低下が抑制された。しかしながら、この試験で用いた低温熟成ニンニク抽出物に含まれるSACと同量のSACのみを与えた場合には、GluR1およびCaMKII-pT286の発現低下だけが有意に抑制された。この研究<sup>35)</sup>では、低温熟成ニンニク抽出物摂取群とそれに含まれる同量のSAC摂取群の学習記憶能が同等であったことから、ニンニク熟成物による認知機能の改善は、主にSACによりGluR1の発現低下が抑制されることによると結論づけられているが、熟成ニンニクに含まれるSAC以外の成分がSACとは異なる受容体のタンパク質の発現低下を抑制するという事は、情報伝達強度に差がある可能性も示す。シナプスに発現しているグルタミン酸受容体の量については、後シナプス神経細胞の興奮性を直接決定するためシナプスでの情報伝達強度に関係し<sup>39)</sup>、グルタミン酸受容体サブユニットの数については、①NR2B分子の数はシナプスの大きさに関わらず一定である、②GluR1分子はシナプスが大きくなると受容体密度が増大する、③その他のグルタミン酸受容体(NR2A, NR1, GluR2, GluR3)の数はシナプスの大きさに比例して数が増える、といった3つのパターンがあ

るため<sup>40)</sup>、どのグルタミン酸受容体のサブユニットの発現低下を抑制させるかは、情報伝達強度に影響を与える。既報とは異なる行動学習試験や実験条件でニンニクの熟成物とSAC単独の認知機能の評価を比較した場合には、異なる結果が得られる可能性があり、今後検討を行いたい。

前出の熟成ニンニク抽出液、低温熟成ニンニク抽出物、本研究の熟成にんにくエキスについては、すべて異なる製造方法により製造されている。ニンニクに含まれる有機硫黄化合物等は、温度や溶媒などの諸条件により多様な化合物に変化するため、加工処理方法によって含まれる有機硫黄化合物等は異なる<sup>41)</sup>。各種熟成ニンニク中の主要な機能性成分はSACであるとされるが、含まれる有機硫黄化合物等や割合が異なるということは、上述のように異なる作用性を示すことが考えられる。

SACやニンニクの熟成物については、視覚記憶以外の認知機能に関する動物実験においても、有効性が示されている<sup>42)43)</sup>。本研究では、Cognitraxを用いた試験により熟成にんにくエキスによる視覚記憶力の有意な改善がみられたが、他の認知機能評価法を用いて試験を行い、異なる認知機能への影響や視覚記憶の中でも特に強く作用を及ぼす条件等を今後明らかにしたい。

認知機能の低下はQOLも低下させるといわれている<sup>44)</sup>。「活力」については、群間の検定において摂取5～8週目に試験群で高い有意差が、摂取9～12週目に試験群で高い傾向があり、試験食の摂取により認知機能の一部が高まるとともに、QOLについても向上する可能性が示された。

本研究では、健常な40歳以上の男女を被験者としており、また供試食の連続摂取という点のみ介入を行ったため、加齢により低下する認知機能の評価する試験として、一般化可能性は高いと考える。

しかしながら、健常なヒトを対象としたことで、認知症など極度に認知機能が低下した被験者が含まれない点、またCognitraxでは多種の認知機能の評価するため、評価項目ごとにみると認知機能がそれほど低下していないヒトも含まれる点に研究の限界があると考えられる。そのため、認知機能項目ごとに低下したヒトを対象としたさらなる研究が必要であると考える。

## 結 論

熟成にんにくエキス含有食品の連続摂取により視覚記憶力に群間の有意差がみられ、試験群で高値となった。本研究では40歳以上の健常な男女を対象者としており、本熟成にんにくエキスが加齢により低下する認知機能の一部を向上させることが示された。

## 文 献

- 1) 和田健二. 認知症とは? *In*: 中島健二, 下濱 俊, 富本秀和, 三村 将, 新井哲明. 認知症ハンドブック. 第2版: 医学書院; 2020. p.4-9.
- 2) 池田研二. 生理的加齢の神経病理. <https://square.umin.ac.jp/dementia/link4-3.html>. 日本認知症学会. 2018年4月4日.
- 3) 神崎恒一. 加齢に伴う認知機能の低下と認知症. 日本内科学会雑誌 2018; **107**: 2461-8.
- 4) 塩坂貞夫. 脳の発達と老化. *In*: 横越英彦編. 脳機能と栄養. 幸書房; 2004. p.62-70.
- 5) Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Ruggiero C, Baroni M. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks. *J Alzheimers Dis* 2018; **62**: 1319-35.
- 6) 佐々木徹. 自然老化動物を用いた酸化ストレスの解析と抗老化研究. 薬学雑誌 2010; **130**: 29-42.
- 7) Imai J, Ide N, Nagase S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant and radical scavenging effects of aged garlic extract and its constituents. *Planta Med* 1994; **60**: 417-20.
- 8) Ide N, Matsuura H, Itakura Y. Scavenging effect of aged garlic extract and its constituents on active oxygen species. *Phytother Res* 1996; **10**: 340-1.
- 9) Ide N, Nelson AB, Lau BHS. Aged garlic extract and its constituents inhibit Cu<sup>2+</sup>-induced oxidative modification of low density lipoprotein. *Planta Med* 1997; **63**: 263-4.
- 10) Yan CD, Zeng FD. Pharmacokinetics and tissue distribution of S-allylcysteine in rats. *Asian Journal of Drug Metabolism Pharmacokinetics* 2005; **5**: 61-9.
- 11) 北 鴻介, 松井 颯, 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治. 熟成にんにくエキスの抗酸化活性とS-アリルシステイン及び総ポリフェノール含有量の測定. 日食科工誌 2022; **69**: 39-44.
- 12) 松井 颯, 北 鴻介, 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による睡眠の質向上効果および疲労感軽減効果に関するメカニズムの研究—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—. 薬理と治療 2022; **50**: 673-86.
- 13) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による疲労感および睡眠の質に関する研究: ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験. 薬理と治療 2019; **47**: 527-36.
- 14) Hidese S, Ogawa S, Ota M, Ishida I, Yasukawa Z, Ozeki M, Kunugi H. Effects of L-theanine administration on stress-related symptoms and cognitive functions in healthy adults: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2019; **11**: 2362.
- 15) Tohda C, Yang X, Matsui M, Inada Y, Kadomoto E, Nakada S, Watari H, Kunugi H. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: A placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. *Nutrients* 2017; **9**: 1160.
- 16) 長田裕子, 中村 彩, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による抗疲労効果に関する研究: ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験. 薬理と治療 2017; **45**: 405-21.
- 17) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による冬から春における抗疲労効果に関する研究: ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験. 薬理と治療 2019; **47**: 305-14.
- 18) 長田裕子, 松井 颯, 上平帆香, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による安全性に関する研究. 診療と新薬 2024; **61**: 91-103.
- 19) Boogers I, Plugge W, Stokkermans YQ, Duchateau AL. Ultra-performance liquid chromatographic analysis of amino acids in protein hydrolysates using an automated pre-column derivatisation method. *J Chromatogr A* 2008; **1189**: 406-9.
- 20) Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; **21**: 623-43.
- 21) Cohen J. The t test for means. *In*: Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. p.19-74.
- 22) Watanabe H, Okawara M, Matahira Y, Mano T, Wada T, Suzuki N, Takara T. The Impact of Ascidian (*Halocynthia roretzi*)-derived Plasmalogen on cognitive function in healthy humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oleo Sci* 2020; **69**: 1597-607.
- 23) Nagasaki Y, Ohki A, Nakamura F, Saito J, Tanabe S. Effect of a dietary supplement containing heat-killed *Bifidobacterium longum* N61 on neurocognitive functions in healthy old adults with perceived memory impairment — A randomised, double-blind, placebo-controlled trial —. *Jpn Pharmacol Ther* 2019; **47**: 1677-88.



- 24) 池田 学. 認知症診断に必要な記憶障害の臨床. 老年期認知症研究会誌 2010; **17**: 57-60.
- 25) 安部 博, 岩崎庸男. 嗅周皮質の学習・記憶機能に関する研究の動向. Tsukuba Psychological Research 1998; **20**: 1-7.
- 26) Burwell RD, Witter MP, Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 1995; **5**: 390-408.
- 27) Suzuki WA, Amaral DG. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol* 1994; **350**: 497-533.
- 28) Takeda M, Hirabayashi T, Adachi Y, Miyashita Y. Dynamic laminar rerouting of inter-areal mnemonic signal by cognitive operations in primate temporal cortex. *Nat Commun* 2018; **9**: 4629.
- 29) 岩井榮一, 渡辺譲二, 阿山みよし. 形の認識と下部側頭葉皮質. *VISION* 1991; **3**: 1-12.
- 30) Tamura H, Tanaka K. Visual response properties of cells in the ventral and dorsal parts of the macaque inferotemporal cortex. *Cereb Cortex* 2001; **11**: 384-99.
- 31) 角慎一郎. ニンニク特有成分の吸収・代謝・排泄. *In*: 齋藤洋監修. ニンニクの科学. 朝倉書店; 2000. p.133-43.
- 32) Colín-González AL, Becerril H, Flores-Reyes BR, Torres I, Pinzón E, Santamaría-Del Angel D, Túnez I, Serratos I, Pedraza-Chaverri J, Santamaría A, Maldonado PD. Acute restraint stress reduces hippocampal oxidative damage and behavior in rats: Effect of S-allyl cysteine. *Life Sci* 2015; **135**: 165-72.
- 33) Ray B, Chauhan NB, Lahiri DK. Oxidative insults to neurons and synapse are prevented by aged garlic extract and S-allyl-L-cysteine treatment in the neuronal culture and APP-Tg mouse model. *J Neurochem* 2011; **117**: 388-402.
- 34) Moriguchi T, Matsuura H, Kodera Y, Itakura Y, Katsuki H, Saito H, Nishiyama N. Neurotrophic activity of organosulfur compounds having a thioallyl group on cultured rat hippocampal neurons. *Neurochem Res* 1997; **22**: 1449-52.
- 35) Hashimoto M, Nakai T, Masutani T, Unno K, Akao Y. Improvement of learning and memory in senescence-accelerated mice by S-Allylcysteine in mature garlic extract. *Nutrients* 2020; **12**: 1834.
- 36) Nishiyama N, Moriguchi T, Saito H. Beneficial effects of aged garlic extract on learning and memory impairment in the senescence-accelerated mouse. *Exp Gerontol* 1997; **32**: 149-60.
- 37) Moriguchi T, Saito H, Nishiyama N. Aged garlic extract prolongs longevity and improves spatial memory deficit in senescence-accelerated mouse. *Biol Pharm Bull* 1996; **19**: 305-7.
- 38) Somogyi P, Tamás G, Lujan R, Buhl EH. Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; **26**: 113-35.
- 39) Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci* 2003; **26**: 360-8.
- 40) 篠原良章. シナプスレベルから見た海馬の左右非対称性. *生化学* 2013; **81**: 806-11.
- 41) 松浦広道. ニンニクの化学. *In*: 齋藤洋監修. ニンニクの科学. 朝倉書店; 2000. p.93-122.
- 42) Moriguchi T, Takashina K, Chu PJ, Saito H, Nishiyama N. Prolongation of life span and improved learning in the senescence accelerated mouse produced by aged garlic extract. *Biol Pharm Bull* 1994; **17**: 1589-94.
- 43) Nishiyama N, Moriguchi T, Morihara N, Saito H. Ameliorative effect of S-allylcysteine, a major thioallyl constituent in aged garlic extract, on learning deficits in senescence-accelerated mice. *J Nutr* 2001; **131**: 1093-5.
- 44) 認知病者の quality of life (QOL) はどのようにして評価されるか. *In*: 日本神経学会監修. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017. p.31-32.

## A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Study of the Effects of Food Containing Aged Garlic Extract on Cognitive Function

Yuko NAGATA<sup>1)2)</sup> / Hayate MATSUI<sup>1)2)</sup> / Kenji HASHIGUCHI<sup>1)</sup> / Kyoko YAMASAKI<sup>1)</sup> / Hiroharu TAKASHIGE<sup>1)</sup> / Toshikazu YAMASHITA<sup>2)3)</sup> / Masataka SAITO<sup>2)4)</sup>

1) Momoya Co., Ltd.

2) Institute of Nutrition Sciences, Kagawa Nutrition University

3) Health Service Center, Kagawa Nutrition University

4) Laboratory of Food Science and Technology, Kagawa Nutrition University

### Abstract

**Objectives:** This study investigated the effects of foods containing aged garlic extract on cognitive function.

**Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study included 33 healthy Japanese males and females aged 40 to 75 years. The intake period was 12 weeks. Cognitive function was assessed using Cognitrax.

**Results:** After consuming the test food for 12 weeks, a significant difference was observed in visual memory between the groups, with the test group having the highest value.

**Conclusions:** Foods containing aged garlic extract can improve visual memory.

**Trial registration:** UMIN-CTR: UMIN000046973

**Key words:** Aged garlic extract, Cognitive function, Visual memory