



[原著]

# 精神的ストレス負荷後の疲労感、およびストレス感に対する北海道産ホタテ由来プラズマローゲン、 $\gamma$ -アミノ酪酸およびヒハツエキスを含有するサプリメント摂取が及ぼす効果

## —ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—

片野秀樹<sup>1,2</sup>, 春木崇<sup>3</sup>, 真弓佳伸<sup>4</sup>, 相馬朗<sup>5</sup>, 松木勇樹<sup>6</sup>, 松木秀明<sup>7</sup>, 鄧鵬宇<sup>8</sup>, 縣右門<sup>5</sup>

- 1) 一般財団法人博慈会 老人病研究所
- 2) 株式会社ベネクス
- 3) 理化学研究所 生命機能科学研究センター
- 4) 大阪体育大学大学院 スポーツ科学研究科
- 5) 日本薬科大学薬学部
- 6) 駒沢女子大学
- 7) 東海大学
- 8) 順天堂大学 スポーツ健康科学部

### 要旨

本研究は、北海道産ホタテ由来プラズマローゲン (HSOP)、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA)、およびヒハツエキスを含有する複合サプリメントの摂取が、精神的ストレス負荷後の主観的疲労感、気分状態、および睡眠の質に及ぼす影響を検討することを目的とした。18歳~60歳の健常な日本人成人を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施し、10週間にわたり介入を行った。主要評価項目はPOMS2短縮版、睡眠評価にはPSQI-Jを、副次項目としてESSおよびVASを用いた。その結果、供試食品摂取群では、混乱-当惑、抑うつ-落ち込み、疲労-無気力、緊張-不安のスコアが有意に改善し、TMD総合スコアも低下した ( $p < 0.05$ )。一方、PSQI-J、ESS、VASの群間比較では有意差は認められなかったが、認知課題負荷後のVAS変化量は負荷前の値より有意な高値が認められた ( $p < 0.05$ )。安全性に関しては、排便や生活習慣の変動、身体計測において臨床的に問題となる変化は認められなかった。今回の結果より、本複合サプリメントは、健常者における一時的ストレスによる気分変動や疲労感の軽減に非薬物的介入として有望である。

**キーワード：**プラズマローゲン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、ランダム化二重盲検試験、精神的ストレス、疲労感・気分状態

### 序論

近年、疲労感やネガティブな感情を表すストレス感に加え、出勤していても十分に

パフォーマンスを発揮できない「プレゼンティズム」や、健康上の問題により欠勤・休職する「アブセンティズム」などが社会

片野秀樹

一般財団法人博慈会 老人病研究所  
株式会社ベネクス

e-mail: katano@venex-j.co.jp

2025年 6月10日受付  
2025年 11月17日受理

的関心を集めている(1)。これらの現象は医療費だけでなく、労働生産性の損失という「見えない健康関連コスト」を伴い、社会的損失の要因となっている。慢性的なストレスは睡眠不調を引き起こし、日中の眠気や注意力低下、遂行能力の減退、イライラ感やうつ状態などの感情的変化を誘発する。これらの恒常性維持機構の破綻をもたらし、最終的に精神的・器質的な障害を誘発する可能性がある。特に、慢性疲労において脳の炎症に関与することが近年の研究で指摘されている(2, 3, 4)。

1999年に厚生省が実施した疫学調査では、疲労を自覚する者は就労者の約60%に達しそのうち半数以上が半年以上続く慢性疲労に悩んでいることが明らかになった。これに伴い、年間で約1.2兆円の経済的損失額が推計されている(2)。また、2022年の日本リカバリー協会による全国調査(n=100000)では、疲労自覚率が80%に達し、23年間で約20%の増加が確認された(5)。これらの研究は、ストレス・疲労関連課題が今後ますます社会的・経済的インパクトを拡大する可能性を示している。

このような背景を踏まえ、疲労やストレスの関連メカニズムを解明し、効果的な介入策を開発することが急務であると言える。本研究では、北海道産ホタテ由来プラズマローゲン (Hokkaido Scallop Oil Plasmalogen; HSOP)、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (Gamma-aminobutylic acid; GABA)、およびヒハツエキスの3成分に注目した。HSOPは神経組織に豊富に存在するリン脂質であり、神経炎症抑制(6)、アミロイド $\beta$ 蓄積抑制(7, 8)および睡眠改善作用(9)など、様々な機能が報告されている。GABAは中枢神経系の抑制系神経伝達物質として、精神ストレス緩和や心理的疲労の軽減(10, 11)に寄与することが示されている。さらに、ヒハツエキスに含まれるピペリンは末梢循環を改善し(12, 13)、生理機能の調節作用を有することが確認されている(14, 15)。しかしながら、これら3成分を複合的に摂取した場合の相乗効果に関するエビデンスはまだ十分に解明されていない。

本研究はランダム化二重盲検プラセボ対

照並行群間比較試験のデザインに基づき、健常成人を対象とした10週間の介入試験を実施した。精神的ストレス負荷後の疲労感およびストレス感の軽減効果に加え、睡眠の質に対する影響も評価し、これらの3成分の複合サプリメントによる新たな抗疲労・ストレス緩和戦略の科学的基盤を構築することを目的とした。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象者は日本薬科大学の関係者(学生および職員)および株式会社ベネクスから募集され、18-60歳の健常な日本人男女38名(男性:19名, 女性:19名)であった。除外基準は下記の通りになる。

①試験関連成分(HSOP、GABA、ヒハツエキス)に対するアレルギー既往歴がある者、②アルコール摂取量(純エタノール換算)が週210gを超える者、または食生活が著しく不規則な者、③医薬品、医薬部外品、サプリメント、健康食品などで試験に影響を及ぼす可能性のあるものを常用している者、④貧血、慢性感染症など器質的疾患による疲労が疑われる者、⑤妊娠中、授乳中、または試験期間中妊娠を希望する者、⑥その他、試験責任者が不適格と判断した者。なお、被験者の募集時には、慢性疲労症候群診断指針(16)に基づき、該当者は除外された。

### 2. 倫理的配慮

本研究は日本薬科大学研究倫理審査委員会の承認(承認番号;日薬倫4-21号)を得て実施された。ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、被験者には書面による十分な説明を行い、文書によりインフォームド・コンセントを実施同意書にて取得した。また、本試験は大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)の臨床研究登録制度に登録されている(UMIN000049617)。

### 3. 試験デザイン

本研究は2022年11月から2023年2月までにかけて多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。無作為割付は、年齢(18~30

歳、31~45歳、46~60歳)、BMI (<18.5、18.5~25.0、>25.0)、および内田クレペリン検査誤答数(疲労感受性の指標としてベースラインの上位30%)を層化因子とし、置換ブロック法(4名/ブロック)により群間バランスを最適化した。盲検化に独立した統計解析担当者がSAS 9.4 (SAS Institute) を用いて割付表を作成し、被験者IDを3桁コード(例: GABA群=G01~G19, プラセボ群=P01~P19)で管理した。緊急時を除き割付表の開封を禁止する二重盲検体制を徹底した。なお、本試験は、複合配合製品の有効性と安全性を、プラセボを対照として検証することを目的とした。検出力と被験者負担、多重比較の増大を考慮し、各成分の単独摂取群は設定しなかった。したがって、本試験からは各成分の寄与や相乗性の有無を識別することはできない。

介入内容としては、試験群に対して北海道産ホタテ由来プラズマローゲン(0.5mg)、GABA(28mg)、ヒハツエキス(82.5mg)含有錠剤(大和薬品株式会社製)を1日2粒(朝食後)摂取させた。対照群は外観・風味・質感を一致させたマルトデキストリン含有プラセボを同条件で10週間摂取した。また、試験開始の2週間前から飲酒制限、睡眠時間の安定化、運動強度の標準化など生活習慣の統一を被験者に指導した。なお、HSOP(北海道産ホタテ由来プラズマローゲン)は多施設ランダム化二重盲検実験において、1mg/日が24週間摂取の設定で用いられており、ヒトでの先行用量として妥当と判断した(17)。GABAは先行研究で30-100mg程度の摂取により自律神経やストレス、睡眠関連指標への影響が報告されており、本実験では日常摂取の実用性と安全域の観点から、レンジ内56mg/日を設定した(18)。ヒハツエキスは、主成分であるピペリンは吸収促進や血流改善を改善しれることが報告されているため、継続摂取の実用量として設定した(19)。

#### 4. 測定項目

有効性の評価指標 主要評価項目として気分・感情状態の変化を評価するため

にPOMS2 (Profile of Mood States 2) 成人用短縮版(金子書房)(20)を使用した。本尺度は「怒り-敵意(AH)」「混乱-当惑(CB)」「抑うつ-落ち込み(DD)」「疲労-無気力(FI)」「緊張-不安(TA)」「活気-活力(VA)」「友好(F)」の7つの尺度および総合指標としての気分障害スコア(Total Mood Disturbance; TMD)から構成された。また、睡眠の質に関してはピッツバーグ睡眠質問票日本語版(PSQI-j)(21)を用いて、「主観的睡眠の質」「入眠時間」「睡眠時間」「睡眠効率」「睡眠障害」「睡眠薬の使用」「日中覚醒困難」の7項目を評価し、0-21点の総合スコアとして算出した。

副次評価項目として日中の眠気傾向はエプワース眠気尺度(Epworth Sleepiness Scale; ESS; 日本呼吸器学会監修)(22)により評価した。さらに、主観的疲労感評価については日本疲労学会が開発した疲労感 Visual Analogue Scale (VAS)(23)を使用した。VASは100mm直線スケール上に「全く疲れていない(0mm)」から「極度に疲れている(100mm)」までを被験者が自覚的に評価するものであり、mm単位での数値として定量化された。全ての心理測定は、認知機能負荷課題として実施された内田クレペリン検査(30分間の連続計算課題)(24, 25)の直後に、標準化された環境下で実施した。

#### 5. 安全性の評価指標

安全性のモニタリングは、下記の2項目を用いた。(1)排便状態および生活習慣の変化に関する簡易アンケート: 被験者には、排便、食事、睡眠、運動などの日常生活の変動を記録する自己記入式アンケートを配布した。(2)身体計測(身長・体重・BMI)である。これらの情報は、介入開始2週間前から試験終了まで毎日記録され、独立データ安全監視委員会によって月次でレビューされた。

全ての評価項目は介入前のベースライン評価を含めて、合計6のタイムポイントで実施した(表1)。各評価の前24時間において、アルコール摂取を禁じ、夕食は22時までに終え、24時までに就寝するよう

被験者に指導した。検査当日の朝食は測定 2 時間までに済ませ、その後は絶食状態で測定を行った。実験当日は、被験者とも午後の同一時間帯に測定を行い、同一被験者内では全時点で同じ枠で実施した。

#### 6. 解析対象除外基準

下記の基準に該当する被験者は有効性解析対象者から除外した。①研究食品の摂取率が 80 %未満であった者（服薬記録および未使用カプセルのカウントによる二重確認に基づく）、②主要評価時点においてデータ欠損（2 回以上）が判明された者、③禁止薬剤を使用したことが判明された者（例：血漿 GABA 濃度の異常上昇により判明したケースなど）、④試験期間中に転居や重篤な疾患罹患などの重大なライフイベントが発生したと判断された者、⑤その他、研究責任者が科学的妥当性を損なうと判断した明確な理由のある者。

#### 7. 有害事象およびその判定

本研究において被験者に発生したすべての好ましくない、または意図しない傷病もしくは兆候を有害事象(AEs: Adverse Events)として記録された。これには、試験食品との因果関係が明らかでない場合も含む。各有害事象に関しては、日本薬科大学の定める判断基準に加え、米国 CDC が定義する筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) ( ) (26)を参考とし、研究責任者が個別に評価を行った。その中でも、介入との因果関係がある、または否定できないと判断された有害事象については副作用 (Adverse Drug Reactions: ADRs) として区別して報告した。

#### 8. 統計解析

POMS2 成人用短縮版および VAS に関しては、各測定時点におけるベースライン値からの変化量の群間比較を行うため、両側 2 標本 t 検定を用いた。また、各群内の経時的変化の検証には対応のある t 検定を用いた。PSQI-j および ESS に関しては、非正規分布の可能性を考慮し、Friedman 検定により多時点間の順位比較を行った。また、群内のベースライン値からの変化量については Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。統計解析

は SPSS (Version 26, IBM Corp.) を使用して実施し、記述統計量は平均値±標準偏差(SD)で示し、有意水準は両側 5 %未満とした。

### 結果

#### 1. 対象者

当初の登録者 38 名（男性 19 名、女性 19 名）のうち、下記の解析対象除外基準（摂取率 80%未満：1 名、主要評価時点のデータ欠損：2 名、ライフインベンによる中断：2 名）を除外した。その結果、有効性解析対象者は 33 名（男性 18 名、女性 15 名）となった。なお、安全性解析は全 33 名を対象とし、ベースライン特性の群間差に有意な差は認められなかった（表 2）。

#### 2. 有効性の評価

##### 2.1 主要評価項目

##### (1) POMS2 (気分・感情状態)

POMS2 の総合的気分状態の結果は表 2 に示した。10 週間の摂取期間後、供試食品摂取群とプラセボ群との間に有意な変化が認められなかった。一方、POMS 2 成人用短縮版を用いて評価した「気分・感情状態」の推移結果は図 1-8 に示した。「混乱-当惑」、「抑うつ-落ち込み」、「疲労-無気力」、「緊張-不安」、「総合的気分状態」において、供試食品摂取群はプラセボ群より有意に低かった ( $p < 0.05$ )。一方、「怒り-敵意」、「活気-活力」、「友好」については、群間に有意な差が認められなかった。

##### (2) PSQI-j (主観的睡眠評価)

PSQI-j による主観的睡眠状態の結果は表 3 に示した。「総合スコア」、「睡眠の質」、「入眠時間」、「睡眠時間」、「睡眠効率」、「睡眠障害」、「睡眠薬の使用」、「日中覚醒困難」のいずれにおいても、供試食品摂取群で減少傾向が見られましたが、プラセボ群との間に有意な差が認められなかった。

##### 2.2 副次評価項目

##### (1) ESS (エプワース眠気尺度)

本研究では 10 週間の介入期間中、各時点（ベースラインおよび 2, 4, 6, 8, 10 週目）における ESS の変化量 ( $\Delta$ 値) の群間差は表 4 に示した。その結果、通常条件下の ESS はいずれの時点でも群間差は認められなかった。

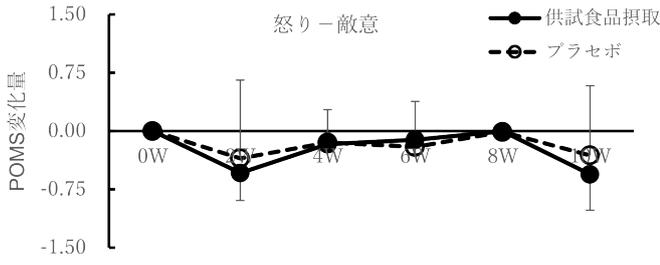


図 1. POMS による気分・感情状態の結果 (怒り-敵意)

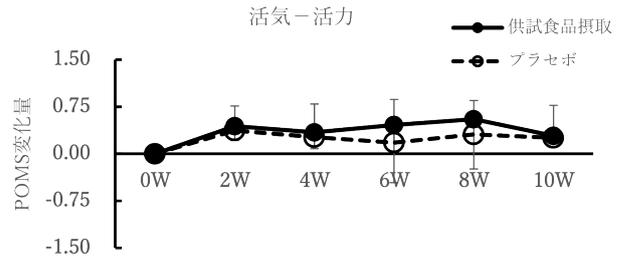


図 6. POMS による気分・感情状態の結果 (活気-活力)

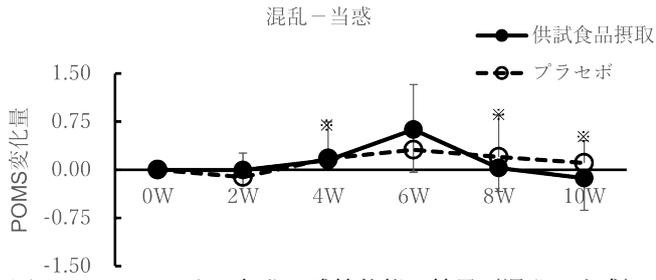


図 2. POMS による気分・感情状態の結果 (混乱-当惑)  
※vs. プラセボ p<0.05

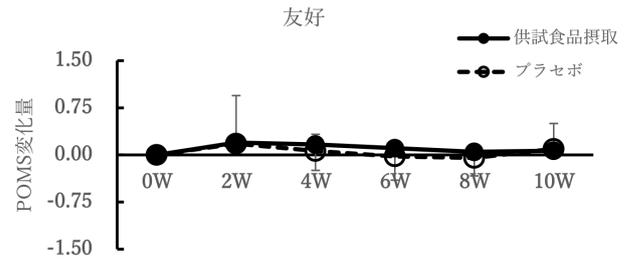


図 7. POMS による気分・感情状態の結果 (友好)

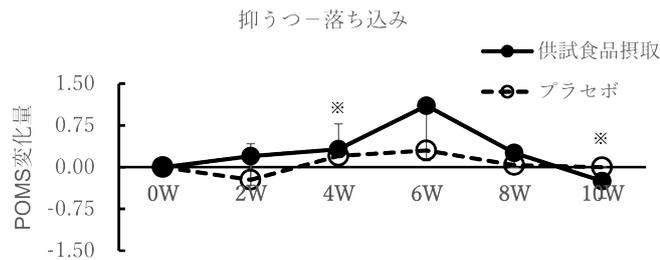


図 3. POMS による気分・感情状態の結果 (抑うつ-落ち込み)  
※vs. プラセボ p<0.05

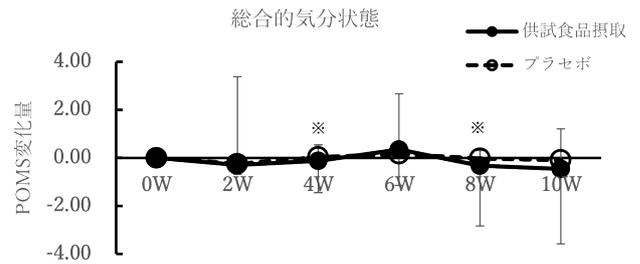


図 8. POMS による気分・感情状態の結果 (総合的気分状態)  
※vs. プラセボ p<0.05

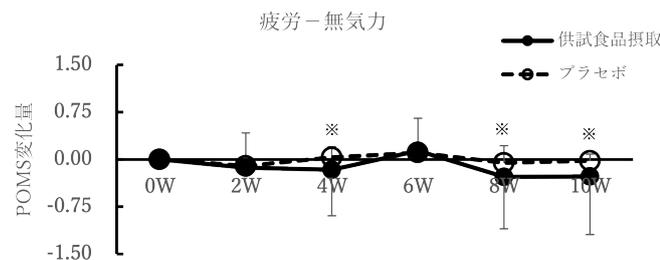


図 4. POMS による気分・感情状態の結果 (疲労-無気力)  
※vs. プラセボ p<0.05

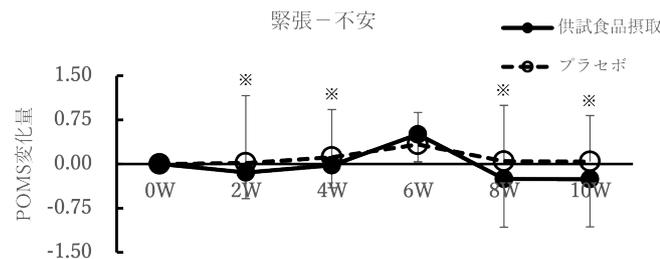


図 5. POMS による気分・感情状態の結果 (緊張-不安)  
※vs. プラセボ p<0.05

## (2) VAS (クレペリン検査負荷前後の主観的疲労感)

本研究では 10 週間の介入期間中、各時点 (ベースラインおよび 2, 4, 6, 8, 10 週目) における内田クレペリン検査による精神的負荷前後の VAS スコアのベースラインからの変化量および課題前後の変化量 ( $\Delta$  値) を表 5-8 に示した。その結果、供試食品摂取群及びプラセボ群では課題前後の変化量に有意な差が認められた ( $p < 0.05$ )。一方、群内比較では供試食品摂取群とプラセボ群との間に有意な差が認められなかった。

## 3. 安全性の評価

研究期間を通じて、いずれの被験者にも自覚症状あるいは臨床検査上の異常は認められず、重篤な副作用も報告されなかった。また、排便状態および BMI の推移においても、臨床的有害事象は観察されなかった。



表 4 エプワース眠気尺度による主観的な睡眠状態

項目	週	プラセボ群		供試食品摂取群			p 値 (群間)
		n=16		n=17			
		スコア	Δ値	スコア	Δ値		
総合スコア	0	5.63±4.1	—	5.71±3.0	—		0.95
	2	4.28±2.8	-24% -1.35±3.7	5.19±4.0	-9%	-0.52±2.5	0.45
	4	5.44±4.3	-3% -0.19±3.2	4.50±3.1	-21%	-1.21±3.6	0.47
	6	4.88±3.0	-13% -0.75±3.8	4.06±3.2	-29%	-1.65±3.8	0.47
	8	4.61±4.7	-18% -1.02±3.4	3.69±3.4	-35%	-2.02±3.0	0.52
	10	4.94±4.8	-12% -0.69±3.7	3.69±2.9	-35%	-2.02±3.8	0.41

平均値±標準偏差

表 5. VAS 負荷前によるプラセボ群及び供試食品摂取群の主観的な疲労感

週	プラセボ群		供試食品摂取群			p 値 (群間)
	n=16		n=17			
	mm	Δ値	mm	Δ値		
0	36.9±19.7	—	43.9±24.8	—		0.36
2	41.3±19.9	0.12 4.45±23.3	36.8±19.6	-0.16	-7.06±24.1	0.50
4	38.8±24.8	0.05 1.98±29.2	36.3±23.6	-0.17	-7.56±24.8	0.76
6	42.2±22.6	0.15 5.37±25.3	41.4±17.9	-0.06	-2.49±32.5	0.90
8	36.0±23.2	-0.02 -0.90±28.0	31.5±18.5	-0.28	-12.34±35.3	0.54
10	40.6±22.6	0.10 3.76±24.3	36.8±22.0	-0.16	-7.12±36.6	0.62

平均値±標準偏差

表 6. VAS 負荷後によるプラセボ群及び供試食品摂取群の主観的な疲労感

週	プラセボ群		供試食品摂取群			p 値 (群間)
	n=16		n=17			
	mm	Δ値	mm	Δ値		
0	61.4±14.0	—	65.1±23.4	—		0.56
2	64.0±19.1	0.04 2.63±19.2	59.8±26.5	-0.08	-5.30±37.8	0.58
4	65.6±20.5	0.07 4.24±24.2	57.7±25.1	-0.11	-7.44±26.4	0.32
6	68.0±20.1	0.11 6.63±24.7	67.7±23.0	0.04	2.54±30.5	0.96
8	60.7±26.2	-0.01 -0.69±28.6	55.4±20.6	-0.15	-9.69±26.4	0.52
10	70.0±19.8	0.14 8.63±33.7	59.5±23.6	-0.09	-5.60±30.0	0.18

平均値±標準偏差

表 7. VAS 負荷前後によるプラセボ群の主観的な疲労感

週	プラセボ (前)				プラセボ群 (後)				p 値 (群間)
	n=16				n=16				
	m m		Δ値		m m		Δ値		
0	36.9±19.7		-		61.4±14.0		-		p<0.05
2	41.3±19.9	0.12	4.45±23.3		64.0±19.1	0.04	2.63±19.2		p<0.05
4	38.8±24.8	0.05	1.98±29.2		65.6±20.5	0.07	4.24±24.2		p<0.05
6	42.2±22.6	0.15	5.37±25.3		68.0±20.1	0.11	6.63±24.7		p<0.05
8	36.0±23.2	-0.02	-0.90±28.0		60.7±26.2	-0.01	-0.69±28.6		p<0.05
10	40.6±22.6	0.10	3.76±24.3		70.0±19.8	0.14	8.63±33.7		p<0.05

平均値±標準偏差

表 8. VAS 負荷前後による供試食品摂取群の主観的な疲労感

週	供試食品摂取 (前)				供試食品摂取 (後)				p 値 (群間)
	n=17				n=17				
	m m		Δ値		m m		Δ値		
0	43.9±24.8		-		65.1±23.4		-		0.0225
2	36.8±19.6	-0.16	-7.06±24.1		59.8±26.5	-0.08	-5.30±37.8		p<0.05
4	36.3±23.6	-0.17	-7.56±24.8		57.7±25.1	-0.11	-7.44±26.4		p<0.05
6	41.4±17.9	-0.06	-2.49±32.5		67.7±23.0	0.04	2.54±30.5		p<0.05
8	31.5±18.5	-0.28	-12.34±35.3		55.4±20.6	-0.15	-9.69±26.4		p<0.05
10	36.8±22.0	-0.16	-7.12±36.6		59.5±23.6	-0.09	-5.60±30.0		p<0.05

平均値±標準偏差

従って、本研究に用いた HSOP、GABA およびヒハツエキス含有食品は、健常成人に対して良好な安全性プロファイルを有することが示唆された。

#### 考察

本研究では、健常な成人男女を対象に、北海道産ホタテ由来プラズマローゲン (HSOP)、γ-アミノ酪酸 (GABA)、およびヒハツエキスの複合サプリメントの 10 週間摂取が、一時的な精神的ストレス負荷後の主観的疲労感、ストレス感、ならびに睡眠の質に与える影響について評価した。その結果、POMS2 の複数のネガティブ感情尺度 (混乱-当惑、抑うつ-落ち込み、

疲労-無気力、緊張-不安) および TMD スコアにおいて、供試食品摂取群はプラセボ群に比べ有意にスコアが低下していた。これは、供試成分が精神ストレスによる情動反応の緩和に寄与した可能性を示唆した。一方、睡眠の質 (PSQ-j)、日中の眠気 (ESS)、および主観的疲労感 (VAS) においては、群間差は認められなかった。しかし、内田クレペリン検査による認知負荷前後の VAS 変化は、供試食品摂取群において群間差が有意であり、ストレス負荷に対する回復力の向上が示唆された。この効果は、GABA による自律神経の調整作用および HSOP の抗炎症作用によって媒介され

た可能性がある。このような効果の背景には、自律神経系のバランス調整作用に関与していると考えられる。GABA は中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質であり、交感神経活動の抑制と副交感神経の亢進を通じてリラクセス効果をもたらす(18, 27, 28)。また、経口摂取された GABA が末梢神経節に作用し、自律神経の調整機能を通じてストレス緩和効果を発揮する可能性が報告されている(29)。一方、30-100mg を 2-8 週間摂取し、就寝前に評価した入眠潜時の短縮や非レム睡眠時間の増加が報告されているが(30)、これらは就寝前の睡眠指標を主評価に置いたものであり、精神的ストレス直後の気分反応や日中の主観尺度を主要アウトカムとした本研究とは評価枠組みが異なると考えられる。HSOP は神経細胞膜に多く含まれるリン脂質の一種であり、抗酸化作用と抗炎症作用に優れることが示されている(31)。特に、活性酸素 (ROS) の除去および炎症サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  など) の抑制により、神経系の恒常性維持に寄与する(32, 33)。これにより、HPA 軸 (視床下部-下垂体-副腎) の過剰反応を抑制し(34)、アロスタティック負荷の軽減を通じてストレス応答の適応性を高めると考えられる(35, 36)。また、ヒハツエキスに含まれるピペリンは、末梢循環の改善、COX-2 や NF- $\kappa$ B 経路の抑制、さらには Nrf2 経路の活性化を通じた抗酸化酵素の産生促進作用を有する(37)。さらに、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現促進(38, 39)により、神経可塑性の向上とストレスによる認知機能低下の予防効果も期待される。

睡眠は心理的および身体的な健康に密接に関連していることから、本研究でも重要な評価項目として PSQI-j を用いて検討した。その結果、供試食品摂取において 8 週間後のスコア (睡眠の質及び眠剤の使用) において改善傾向が認められたものの、プラセボ群との有意な差は認められず、効果の可能性を明確に示すには至らなかった。主観睡眠のプラセボ反応はメタ解析でも確認され(40)、健常若年者では主観睡眠のばらつきが小さいとの報告もある(41)。一方、

疲労や睡眠の質に悩む女性を対象とした GABA 摂取試験で、プラセボ効果が観察されており(42)、本研究結果も同様の影響を受けた可能性があると考えられる。GABA は脳内の代表的な抑制系神経伝達物質であり、リラクセスや睡眠促進に関与し、睡眠潜時の短縮やノンレム睡眠の質の改善に寄与することが報告されている(43)。また、L-テアニンなどの他の化合物との組み合わせにより相乗効果が得られることも示唆されている(44)。さらに、GABA 作動性シグナル伝達の調節は、睡眠と覚醒のバランス維持において極めて重要であるとされている。ショウジョウバエを用いたアストロサイト特異的 GABA トランスポーターの研究では、これらの輸送体が GABA トーンの調節を通じて、睡眠の質および量に有意な影響を及ぼすことが実証されている(45)。本研究では、本配合の睡眠の質に対する効果は確認できなかったが、成分間の相互作用が関与する可能性は否定できないため、相乗性の有無は、用量探索を組み込んだ今後の研究で検証する必要がある。

本研究では、日内変動と急性摂取後の影響を最小化するため、測定を一定時間帯に統一し、摂取からも十分な間隔を確保した。先行研究では、主観的覚醒や気分の一部が時刻により系統的に変動し、午前帯は陰性気分が高く活動感が低い傾向、午後帯は活力が高い傾向が示されている(46-48)。また、光環境や短時間の仮眠が気分に影響することも報告されている(49)。以上を踏まえると、本研究は検査間の比較可能性を高める利点がある一方で、効果量を保守的に見積もる方向に働く可能性がある。また、本研究で用いた配合用量は既報の研究が示す実用範囲に収まっている。一方、先行研究の多くは、HSOP で軽度認知障害を対象とした長期摂取下で認知関連指標や、GABA で短期間摂取下の睡眠関連指標、ヒハツで若年女性に単回摂取下の皮膚温と末梢循環の回復を主に検証している(17, 19, 50-53)。これに対して本研究は、健常成人を対象に、10 週間の継続摂取下で、精神的ストレスを伴う状況における気分や疲労感を主たる評価領域とした。測定対象や

アウトカム、摂取様式、課題特性が異なるため、効果量や検出感度が相対的に小さくなることは合理的であり、この相違と曝露期間の短さが一貫した群間差を検出しにくかった一因と考えられる。それでも POMS2 の一部の指標および VAS の変化量では一貫した改善方向が示され、現実的な遵守性を確保した保守的用量でも生体反応が得ることが示唆された。これら 3 成分の相乗作用により、抗酸化、抗炎症、自律神経調整の多重機構が構築され、HPA 軸の過剰活性を抑えるという新たな生理学的調整機構が示唆された。本研究結果は、複合機能性食品がストレス緩和および精神的疲労軽減において非薬理学的手段として有用である可能性を示すものであり、今後の臨床応用に向けた基礎データとなりうる。

本研究はいくつかの限界がある。複合サプリメント摂取の短期的な影響を検討したが、横断的な研究であり、ストレス緩和効果や睡眠の質の改善に対する長期的な持続性はまだ未調査のままである。また、本研究は複合配合とプラセボの二群比較であり、各成分の単独摂取群を含まない。このため、成分別の効果や相互作用の有無は識別できない。

#### 結論

本研究は、健常な成人を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により、北海道産ホタテ由来プラズマローゲン (HSOP)、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA)、およびヒハツエキスを含有する複合サプリメントの 10 週間摂取が、一時的な精神的ストレス負荷後の気分状態改善に有効である可能性を示した。

#### 利益相反の有無

本研究は株式会社ベネクス の資金提供を受けて実施された。著者のうち、片野秀樹および真弓佳伸は同社の社員である。その他の著者には、開示すべき利益相反は存在しない。

#### 引用文献

(1) Omori, Miho, Nagata, Tomohisa, Nagata, Masako, Fujino, Yoshihisa,

Mori, Koji. Effect of Psychological Distress on the Association of Workplace Social Capital with Presenteeism and Sickness Absence. *Journal of UOEH*. 2021, vol. 43, no. 3, p. 293-303.

(2) 倉恒弘彦. みえてきた慢性疲労のメカニズムとその対処法. *日本未病システム学会雑誌*. 2006, vol. 12, no. 1, p. 22-24.

(3) 渡辺恭良. 疲労の科学・脳科学と抗疲労製品の開発. 4, *日本生物学的精神医学会*, 2013. [https://doi.org/10.11249/jsbpjpp.24.4\\_200](https://doi.org/10.11249/jsbpjpp.24.4_200), (参照 2025-05-28).

(4) 倉恒弘彦. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) . 6, *日本神経治療学会*, 2020. [https://doi.org/10.15082/jsnt.37.6\\_S189](https://doi.org/10.15082/jsnt.37.6_S189), (参照 2025-05-28).

(5) 一般社団法人日本リカバリー協会. 休養・抗疲労白書 2022. 2022.

(6) Hossain, Md. Shamim, Tajima, Ayako, Kotoura, Satoshi, Katafuchi, Toshihiko. Oral ingestion of plasmalogens can attenuate the LPS-induced memory loss and microglial activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018, vol. 496, no. 4, p. 1033-1039.

(7) Katafuchi, Toshihiko, Ifuku, Masataka, Mawatari, Shiro, Noda, Mami, Miake, Kiyotaka, Sugiyama, Masaaki, Fujino, Takehiko. Effects of plasmalogens on systemic lipopolysaccharide-induced glial activation and  $\beta$ -amyloid accumulation in adult mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012, vol. 1262, no. 1, p. 85-92.

(8) Ifuku, Masataka, Katafuchi, Toshihiko, Mawatari, Shiro, Noda, Mami, Miake, Kiyotaka, Sugiyama, Masaaki, Fujino, Takehiko. Anti-

- inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2012, vol. 9, no. 1, p. 197.
- (9) *Peroxisome Biology: Experimental Models, Peroxisomal Disorders and Neurological Diseases*. Cham, Springer International Publishing, 2020, (Advances in Experimental Medicine and Biology), ISBN978-3-030-60203-1. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-60204-8>, (参照 2025-05-28).
- (10) Yamatsu, A. The Beneficial Effects of Coffee on Stress and Fatigue can be Enhanced by the Addition of GABA—A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Crossover-designed Study—. *薬理と治療*. 2015, vol. 43, no. 4, p. 515–519.
- (11) Kanehira, Tsutomu, Nakamura, Yoshiko, Nakamura, Kenji, Horie, Kenji, Horie, Noriko, Furugori, Kaori, Sauchi, Yusuke, Yokogoshi, Hidehiko. Relieving Occupational Fatigue by Consumption of a Beverage Containing  $\gamma$ -Amino Butyric Acid. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2011, vol. 57, no. 1, p. 9–15.
- (12) 山田典子, 西原千恵, 吉村裕之, 山口泰永. 冷え症に対するヒハツ (*Piper longum* L.) 摂取の影響: 緩和な寒冷ストレス負荷後の皮膚表面温度の経時的変化. *Japanese journal of psychopharmacology*. 2009, vol. 29, no. 1, p. 7–15.
- (13) 篠崎綾子. フラボノイド系化合物の体内時計に対するインビトロ評価と作用機序の解明. Waseda University, 2017, 100p., Doctoral dissertation. <https://dl.ndl.go.jp/pid/11099339>.
- (14) 大野裕和. 血管の老化予防 (Tie2 活性化) に着目したヒハツエキスの冷えの予防効果. *Food style* 21. 2014, vol. 18, no. 6, p. 76–79.
- (15) 山口泰永. さまざまな植物エキスの機能性 3) ヒハツエキスによる“冷え”の予防効果. *Food Style* 21. 2008, vol. 12, no. 7, p. 32–34.
- (16) 日本疲労学会. 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて. *日本疲労学会誌*, 2008, 3.
- (17) Fujino, Takehiko, Yamada, Tatsuo, Asada, Takashi, Tsuboi, Yoshio, Wakana, Chikako, Mawatari, Shiro, Kono, Suminori. Efficacy and Blood Plasmalogen Changes by Oral Administration of Plasmalogen in Patients with Mild Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *eBioMedicine*. 2017, vol. 17, p. 199–205.
- (18) Fujibayashi Mami, Kamiya Tomoyasu, Takagaki Kinya, Moritani Toshio. Activation of Autonomic Nervous System Activity by the Oral Ingestion of GABA. *Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi*. 2008, vol. 61, no. 3, p. 129–133.
- (19) Yamada, Noriko, Nishihara, Chie, Yoshimura, Hiroyuki, Yamaguchi, Yasunaga, Takagaki, Ryoji, Miyakoshi, Masazumi, Mizutani, Kenji. Effects of *Piper longum* L. on chills in Japanese young women: time-dependent changes in skin surface temperature and its recovery rate following the exposure to mild cold stress. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi = Japanese Journal of Psychopharmacology*. 2009, vol. 29, no. 1, p. 7–15.

- (20) Heuchert, J. W. P., McNair, D. M., 横山和仁 (監訳), 渡邊一久 (協力). POMS 2 日本語版 マニュアル. 金子書房, 2015.
- (21) Doi, Yuriko, Minowa, Masumi, Uchiyama, Makoto, Okawa, Masako, Kim, Keiko, Shibui, Kayo, Kamei, Yuichi. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research*. 2000, vol. 97, no. 2-3, p. 165-172.
- (22) Takegami, Misa, Suzukamo, Yoshimi, Wakita, Takafumi, Noguchi, Hiroyuki, Chin, Kazuo, Kadotani, Hiroshi, Inoue, Yuichi, Oka, Yasunori, Nakamura, Takaya, Green, Joseph, Johns, Murray W., Fukuhara, Shunichi. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Medicine*. 2009, vol. 10, no. 5, p. 556-565.
- (23) 日本疲労学会. 抗疲労臨床評価ガイドライン. 2008.
- (24) 佐藤達哉, 小杉正太郎. 内田クレペリン検査と性格傾向に関する研究. *教育心理学研究*. 2001, vol. 49, no. 4, p. 423-432.
- (25) 内田勇三郎. クレペリン内田作業素質検査法手引. 1951.
- (26) Adkins, Julie, Cash, Jill C., Byram, Beverly R., Glass, Cheryl A., Ownby, Kristin, Obulaney, Pat. "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome". *Adult-Gerontology Practice Guidelines*. Cash, Jill C., Glass, Cheryl A.編. 2, New York, NY, Springer Publishing Company, 2019, ISBN978-0-8261-9518-0. <http://connect.springerpub.com/lookup/doi/10.1891/9780826159311.0020e>, (参照 2025-05-28).
- (27) Nakamura, H., Takishima, T., Kometani, T., Yokogoshi, H. Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009, vol. 60, no. sup5, p. 106-113.
- (28) Okita, Yoshimitsu, Nakamura, Harunobu, Kouda, Katsuyasu, Takahashi, Isao, Takaoka, Terumi, Kimura, Motohiko, Sugiura, Toshifumi. Effects of Vegetable Containing Gamma-Aminobutyric Acid on the Cardiac Autonomic Nervous System in Healthy Young People. *Journal of PHYSIOLOGICAL ANTHROPOLOGY*. 2009, vol. 28, no. 3, p. 101-107.
- (29) Bryson, Alexander, Hatch, Robert John, Zandt, Bas-Jan, Rossert, Christian, Berkovic, Samuel F., Reid, Christopher A., Grayden, David B., Hill, Sean L., Petrou, Steven. GABA-mediated tonic inhibition differentially modulates gain in functional subtypes of cortical interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020, vol. 117, no. 6, p. 3192-3202.
- (30) Rus, Holly, Danoff-Burg, Sharon, Weaver, Morgan, Carmon, Kiara, Mertz, Catalina, Ledesma, Duvia Lara. 1117 Oral Microemulsion Gel Shows Improvements in Objective and Perceived Sleep. *SLEEP*. 2024, vol. 47, no. Supplement\_1, p. A479-A480.

- (31) Bozelli, José Carlos, Azher, Sayed, Eband, Richard M. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2021, vol. 12, p. 730829.
- (32) Carlson, Noel G., Wieggl, Whitney A., Chen, Jian, Bacchi, Annalisa, Rogers, Scott W., Gahring, Lorise C. Inflammatory Cytokines IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  Impart Neuroprotection to an Excitotoxin Through Distinct Pathways. *The Journal of Immunology*. 1999, vol. 163, no. 7, p. 3963–3968.
- (33) Song, Chao, Heping, Huangfu, Shen, Yongshu, Jin, Shuangxing, Li, Deyin, Zhang, Aiguo, Ren, Xiaoli, Wang, Kunli, Zhang, Lei, Wang, Jundong, Shi, Dongmei. AMPK/p38/Nrf2 activation as a protective feedback to restrain oxidative stress and inflammation in microglia stimulated with sodium fluoride. *Chemosphere*. 2020, vol. 244, p. 125495.
- (34) Karaca, Zuleyha, Grossman, Ashley, Kelestimur, Fahrettin. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021, vol. 22, no. 2, p. 179–204.
- (35) Hill, M. N., Tasker, J. G. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience*. 2012, no. 204, p. 5–16.
- (36) Rao, Rohit, Androulakis, Ioannis P. Allostatic adaptation and personalized physiological trade-offs in the circadian regulation of the HPA axis: A mathematical modeling approach. *Scientific Reports*. 2019, vol. 9, no. 1, p. 11212.
- (37) Lee, Soon-Young, Cho, Seung-Sik, Li, YongChun, Bae, Chun-Sik, Park, Kyung Mok, Park, Dae-Hun. Anti-inflammatory Effect of *Curcuma longa* and *Allium hookeri* Co-treatment via NF- $\kappa$ B and COX-2 Pathways. *Scientific Reports*. 2020, vol. 10, no. 1, p. 5718.
- (38) Colucci-D' Amato, Luca, Speranza, Luisa, Volpicelli, Floriana. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, vol. 21, no. 20, p. 7777.
- (39) Rahmani, Maryam, Rahmani, Farzaneh, Rezaei, Nima. The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression. *Neurochemical Research*. 2020, vol. 45, no. 2, p. 221–231.
- (40) McCall, W. Vaughn, D' Agostino, Ralph, Dunn, Aaron. A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials. *Sleep Medicine*. 2003, vol. 4, no. 1, p. 57–62.
- (41) Zavec, Zsófia, Nagy, Tamás, Galkó, Adrienn, Nemeth, Dezso, Janacsek, Karolina. The relationship between subjective sleep quality and cognitive performance in healthy young adults: Evidence from three empirical studies. *Scientific Reports*. 2020, vol. 10, no. 1, p. 4855.
- (42) Hokazono, Hideki, Uehara, Eriko.

- Dermal Effects of Oral Administration of GABA in Humans. NIPPON SHOKUHIN KAGAKU KOGAKU KAISHI. 2016, vol. 63, no. 7, p. 306–311.
- (43) Kim, Suhyeon, Jo, Kyungae, Hong, Ki-Bae, Han, Sung Hee, Suh, Hyung Joo. GABA and L -theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharmaceutical Biology*. 2019, vol. 57, no. 1, p. 64–72.
- (44) Xie, Xinya, Wan, Juan, Zheng, Xin, Pan, Wenjing, Yuan, Jiayi, Hu, Baozhu, Feng, Meiyang, Liu, Zhonghua, Cai, Shuxian. Synergistic effects of epigallocatechin gallate and l-theanine in nerve repair and regeneration by anti-amyloid damage, promoting metabolism, and nourishing nerve cells. *Frontiers in Nutrition*. 2022, vol. 9, p. 951415.
- (45) Chaturvedi, Ratna, Stork, Tobias, Yuan, Chunyan, Freeman, Marc R., Emery, Patrick. Astrocytic GABA Transporter controls sleep by modulating GABAergic signaling in *Drosophila* circadian neurons. *Neuroscience*, 2021. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.04.27.441638>, (参照 2025-05-28).
- (46) Chtourou, Hamdi, Engel, Florian Azad, Fakhfakh, Hassen, Fakhfakh, Hazem, Hammouda, Omar, Ammar, Achraf, Trabelsi, Khaled, Souissi, Nizar, Sperlich, Billy. Diurnal Variation of Short-Term Repetitive Maximal Performance and Psychological Variables in Elite Judo Athletes. *Frontiers in Physiology*. 2018, vol. 9, p. 1499.
- (47) Monk, Timothy H., Moline, Margaret L., Fookson, Jeffrey E., Peetz, Suzanne M. Circadian Determinants of Subjective Alertness. *Journal of Biological Rhythms*. 1989, vol. 4, no. 4, p. 393–404.
- (48) Essid, Sana, Cherif, Moncef, Chtourou, Hamdi, Souissi, Nizar. Time-of-day effects in physical performances and psychological responses in young elite male handball players. *Biological Rhythm Research*. 2022, vol. 53, no. 8, p. 1261–1272.
- (49) KAIDA, Kosuke, TAKAHASHI, Masaya, OTSUKA, Yasumasa. A Short Nap and Natural Bright Light Exposure Improve Positive Mood Status. *Industrial Health*. 2007, vol. 45, no. 2, p. 301–308.
- (50) Yamatsu, Atsushi, Yamashita, Yusuke, Maru, Isafumi, Yang, Jinwei, Tatsuzaki, Jin, Kim, Mujo. The Improvement of Sleep by Oral Intake of GABA and Apocynum venetum Leaf Extract. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015, vol. 61, no. 2, p. 182–187.
- (51) Hepsomali, Piril, Groeger, John A., Nishihira, Jun, Scholey, Andrew. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2020, vol. 14, p. 923.
- (52) Yadav, Vaishali, Krishnan, Anuja, Vohora, Divya. A systematic review on *Piper longum* L.: Bridging traditional knowledge and pharmacological evidence for future translational research. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020, vol. 247, p. 112255.
- (53) Fujino, Minoru, Fukuda, Jun,

Isogai, Hirohisa, Ogaki, Tetsuro,  
Mawatari, Shiro, Takaki, Atsushi,  
Wakana, Chikako, Fujino,  
Takehiko. Orally Administered  
Plasmalogens Alleviate Negative  
Mood States and Enhance Mental  
Concentration: A Randomized,  
Double-Blind, Placebo-Controlled  
Trial. *Frontiers in Cell and  
Developmental Biology*. 2022, vol.  
10, p. 894734.

# A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Study of Effects of Food containing Hokkaido Scallop oil Plasmalogen, Gamma-aminobutyric acid, Piper longum on Fatigue and Stress

Hideki KATANO<sup>1,2</sup>, Susumu HARUKI<sup>3</sup>, Yoshinobu MAYUMI<sup>4</sup>, Akira Soma<sup>5</sup>, Yuuki MATSUKI<sup>6</sup>, Hideaki MATSUKI<sup>7</sup>, Pengyu Deng<sup>8</sup>, Umon AGATA<sup>5</sup>

1) Institute of Gerontology, Adachi-Ku, Tokyo, Japan

2) Venex Co.,Ltd

3) Faculty of Sport Science, Nippon Sport Science University, Tokyo, Japan

4) Osaka University of Health and Sport sciences

5) Nihon Pharmaceutical University

6) Komazawa Women's University, Tokyo, Japan

7) Tokai University

8) Institute of Health and Sports Science & Medicine, Juntendo University, Chiba, Japan

## Summary

This study was a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study that examined the effects of a 10-week course of supplements containing  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), Hokkaido scallop-derived plasmalogen (HSOP), and Piper longum extract on mood, fatigue, and sleep quality after mental stress in healthy Japanese adults (aged 18–60). Using the Profile of Mood States 2 (POMS2), sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J), and secondary outcomes including the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and a fatigue Visual Analogue Scale (VAS) were used to assess the supplement group and placebo group. As a result, the supplement group showed significant improvements in the POMS2 subscales of confusion-bewilderment, depression-dejection, fatigue-inertia, and tension-anxiety, as well as a reduction in the Total Mood Disturbance score compared to the placebo group. However, no significant differences were observed in PSQI-J, ESS, or VAS scores between the supplement group and placebo group. Moreover, safety monitoring, including self-reported questionnaires on bowel habits and lifestyle, as well as anthropometric measures, revealed no clinically relevant adverse events. These findings suggest that this multi-ingredient supplement may help alleviate temporary stress-induced mood disturbances and perceived fatigue in healthy adults.

**Keywords:** Plasmalogen, Gamma-aminobutyric acid, psychological stress, Randomized controlled trial, Fatigue and mood states