

## シリーズ：世界の健康食品のガイドライン・ガイダンスの紹介

### 第8回

# —欧州食品安全機関 (EFSA). 認知機能に関する機能性評価—

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)<sup>1\*</sup>      野田 和彦 (NODA Kazuhiko)<sup>1</sup>  
波多野 絵梨 (HATANO Eri)<sup>1</sup>      中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)<sup>1</sup>  
高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)<sup>1</sup>      LIU XUN<sup>1</sup>  
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)<sup>1</sup>      馬場 亜沙美 (BABA Asami)<sup>1</sup>  
山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)<sup>1</sup>

Key Words：欧州食品安全機関，ヒト試験，健康食品，認知機能，記憶，注意，警戒

## Introduction to Guidelines or Guidance for Health Food Products in the World: European Food Safety Authority (EFSA) series —Functional Assessment of Cognitive Function—

Keywords: European food safety authority, clinical trials, health food, cognitive function, memory, attention, alertness

### Authors:

Naoko Suzuki<sup>1\*</sup>, Kazuhiko Noda<sup>1</sup>, Eri Hatano<sup>1</sup>, Shunichi Nakamura<sup>1</sup>, Noriyuki Takahashi<sup>1</sup>, Xun Liu<sup>1</sup>, Toshihiro Kakinuma<sup>1</sup>, Asami Baba<sup>1</sup>, Kazuo Yamamoto<sup>1</sup>

\*Correspondence author: Naoko Suzuki

### Affiliated institution:

<sup>1</sup> ORTHOMEDICO Inc.

[2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.]

### はじめに

前回 (2023 Vol.65 No.8 掲載, 「シリーズ 世界の健康食品のガイドライン・ガイダンスの紹介—欧州食品安全機関 (EFSA) . 身体パフォーマンスに関する機能性評価—」) に引き続き, 欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) の発行する

ガイダンス (以下, EFSA ガイダンス) について隔月で紹介する。今回は, EFSA ガイダンスの「Guidance on the scientific requirements for health claims related to functions of the nervous system, including psychological functions」<sup>1)</sup> の「4.1. Claims on cognitive function」に記載されている, 認知機能に関する機能性評価に

<sup>1</sup> 株式会社オルトメディコ \*責任著者: 鈴木 直子  
〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階  
Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

ついてまとめた。本ガイダンス<sup>1)</sup>における認知機能 (cognitive function) は、心理学的構成概念としてよく定義されており、様々な領域 (domain)、すなわち「記憶 (memory)」、「注意・集中 (attention/concentration)」、「警戒 (alertness)」、「学習 (learning)」、「知能 (intelligence)」、「言語 (language)」、「問題解決 (problem solving)」を含む。上述した一つ以上の認知領域の向上、維持、および損失の抑制は、有益な生理学的効果をもたらすと考えられている。そこで、本稿では、本ガイダンス<sup>1)</sup>に記載される、(1) 有益な生理学的効果として考えられたヘルスクレームの種類、(2) そのヘルスクレームが対象とする集団の定義、(3) そのヘルスクレームの根拠となるヒト試験の特徴、の3項目に焦点を当て紹介する。

## 認知機能に関するヘルスクレーム

### 1. 認知機能の評価指標

上述した認知機能領域のうち、一つ、あるいは複数の特定の認知機能領域に関するヘルスクレームを実証するために必要な科学的根拠の要件には、(1) ヒトを対象とした介入研究であること、(2) 以下に列挙するような特定の認知領域を評価する客観的指標において効果が示されていることが挙げられている。

- i. 標準的な心理測定検査 (standard psychometric test; コンピューター検査 (computerized test) あるいは筆記検査 (paper-and-pencil test) など)
- ii. 既存の検査バッテリー (established test battery)
- iii. ヘルスクレームの対象となる特定の認知領域に関する有効かつ信頼できる検査

ヘルスクレームは急性効果 (食品・食品成分 (food/constituent) の摂取直後に生じる一時的な効果) または長期効果 (食品・食品成分の反復摂取後、絶食

状態で測定可能な効果) に言及する場合がある。また代償機構 (compensatory mechanism) による適応を除外するために、食品・食品成分の反復摂取時に急性効果をもたらすかを検証することが必要とされている\*。なお、有効な臨床診断ツールを用いて得られた認知疾患 (認知症など) の発症率への効果に関するエビデンスは、認知機能の維持に関するヘルスクレームを実証する際に使用できるとされている。

認知機能エンドポイントを客観的に評価するために使用された心理測定検査や検査バッテリーが、研究対象集団にとって適切である根拠を示す必要があるとされている。また、認知検査を繰り返し実施する研究では、練習の交絡効果の可能性を検討する必要がある。試験デザインにおいて、練習効果を考慮すべきであり、その効果を適切な統計学的手法で検討することも求められている。なお、練習効果を検討する適切な方法は研究の状況 (context) に依存しており、ケースバイケースで選択し、その理由を説明する必要性が述べられている。さらに、観察された効果の一貫性や、結果の再現性は、機能性の根拠を検討する際に重要な考慮事項として挙げられている。

その他にも、関連する認知課題の遂行中に得られた脳の神経活性の測定結果 (事象関連電位 (ERPs)、磁気共鳴機能画像法など) は、認知機能に関するヘルスクレームの科学的実証のための認知機能エンドポイントの心理測定評価の裏付け根拠として使用できる可能性があるとされている。

### 2. 対象者

研究対象集団を特徴づけるために用いた方法と選択基準・除外基準が明確に定義されている限り、認知症や認知障害の原因となる心理学的あるいは神経学的な疾患の臨床診断を受けていない軽度な認知低

\* 「急性効果」、「長期効果」、および「代償機構」に関する補足

長期効果とは、食品成分が体外に排出されている状態でも発揮される生理学的効果を指すため、絶食状態でも測定可能な効果として記されている。一方で、急性効果とは、食品成分が体内にある状態で発揮される一時的な生理学的効果を指す。例えば、10~12時間絶食させた健康高齢者を対象にグルコースを摂取させた研究では、摂取直後の注意機能の向上が認められている<sup>2)</sup>。ただし、特に医薬品において確認されるように、初めの使用では有益な反応を示す一方で、継続的な使用に伴って誘発される負担に対する生物学的システムの固有の適応 (代償機構) によって、効果の部分的または完全な喪失につながる可能性があり<sup>3)</sup>、「急性効果」については食品・食品成分の繰り返しの摂取によっても効果が持続することを確認することが必要とされていると考えられた。

下者を対象として実施された研究の結果は、認知機能のヘルスクレームの科学的実証に使用できる可能性があるとされている。

認知疾患（認知症など）の臨床診断を受けた患者を対象とした研究で得られた結果を、ヘルスクレームの対象集団（疾患のない者など）に外挿する場合には、その根拠（疾患のある者に対してヘルスクレームの効果を示した食品成分のメカニズムが、疾患のない者にも関連するエビデンスなど）を示すべきであり、ケースバイケースで検討すると述べられている。また、必要に応じて、医薬品との交絡による影響も考慮する必要があり、例えば、ヘルスクレームの効果において、食品と医薬品の併用による相互作用がない根拠を示すことが求められている。

### 2.1. 乳児や小児を対象としたヘルスクレーム

乳児や小児にとって、一つ以上の特定の認知機能領域の発達に寄与することは有益な生理学的効果と考えられている。認知的発達は時間の経過による認知能力の成熟と進行に関連するため、ヘルスクレームが適応される特定のライフステージを明示することが必要とされている。認知機能における一つ以上の特定の領域の発達に関連するヘルスクレームを実証するための科学的根拠は、研究対象集団の年齢の範囲において、ヘルスクレームの対象となる特定の認知領域を評価するために設計された有効な神経発達検査（neurodevelopmental tests）で効果を示すヒト介入試験によって得られるとされている。研究内および研究間での異なる検査による結果の一貫性は、重要な考慮事項であり、ケースバイケースで検討されると述べられている。

## 3. 各認知領域に対するヘルスクレーム

本ガイドランスでは、上述した認知領域のうち、(1)「警戒」、(2)「注意」、(3)「記憶」に対するヘルスクレームについて詳細に紹介されていた。

### 3.1. 警戒 (alertness)

「警戒」は認知的構成概念として定義され、情報を受け取り、処理し、反応するための覚醒 (arousal) や準備 (readiness) が強化された状態を示している。認知的「警戒」の維持（損失の抑制）は、「警戒」の程度の改善を望む者において有益な生理学的効果

とされている。

認知的「警戒」の変化は、標準化された課題に対する反応時間や反応速度を測定する有効な心理測定検査（単純反応時間検査 (simple reaction time test)、選択反応時間検査 (choice reaction time test) における反応時間や、標準的な覚醒検査 (standard vigilance test) における反応速度など）によって測定できると述べられている。

また、「警戒」という用語は、特定の気分/感情 (mood/affect) の構成概念（すなわち、「意識がはっきりとしている (feeling alert)」）と関連することもあり、気分/感情の構成概念としての「警戒」の改善は、反応時間や反応速度のパフォーマンスの向上と必ずしも関連しないため、自己評価尺度による「警戒」の結果は、認知的「警戒」のヘルスクレームの実証に使用することはできないと述べられている。

なお、気分/感情に対するヘルスクレームについては、「シリーズ世界の健康食品のガイドライン・ガイドランスの紹介—欧州食品安全機関 (EFSA)、ストレス・視力・睡眠に関する機能性評価—」(2022 Vol.64 No.3 掲載)<sup>4)</sup>にて紹介しているので、参照されたい。

### 3.2. 注意 (attention)

「注意 (集中)」は認知的構成概念として定義され、感受した感覚情報に注意を向け、選択して活用する能力を示している。「注意」は「選択性注意 (selective attention)」と「持続性注意 (sustained attention)」の大きく2つのカテゴリーに分かれ、「選択性注意」は一つの課題や情報源に集中して、そのほかの課題や情報源は排除する能力であり、「持続性注意」あるいは「警戒 (vigilance)」は一定期間にわたって集中する能力であるとされている。「選択性注意」や「持続性注意」、およびその両方の向上、維持、または損失の抑制は有益な生理学的効果とされている。

また、「注意」の変化の評価には、例として以下のような種々の有効な心理測定検査を用いることができるとされている。

#### < 選択性注意 >

- i. 視覚選択性検査 (visual selective search test)
- ii. カテゴリー探索注意検査 (categorical search attention test)



### < 持続性注意 >

- i. 持続遂行課題 (continuous performance task)
- ii. 急速視覚情報処理課題 (rapid visual information processing task)
- iii. 視覚性警戒課題 (visual vigilance task)
- iv. 聴覚性警戒課題 (auditory vigilance task)

一方で、標準化された注意検査バッテリー (standardised attention test battery) は検査のセットを用いることで、「注意」の全領域 (full spectrum) における総合評価を可能にしていると述べられている。注意検査のパフォーマンスや、速度と正確性 (accuracy) 間のトレードオフ制御を評価するためには、正確性および反応時間/反応速度の測定を同時に考慮することが必要とされている。

研究の対象集団について、上述した全般的な認知機能に関するヘルスクレームと一貫して、研究対象集団を特徴づけるために用いた方法と選択基準・除外基準が明確に定義されている限り、注意欠陥障害 (注意欠陥多動障害 (ADHD) など) や、そのほかの認知障害の原因となる可能性がある心理学的あるいは神経学的な疾患の臨床診断を受けていない注意機能が低下している者を対象として実施された研究の結果は「注意」のヘルスクレームの科学的実証に使用できるとされている。

注意障害 (ADHD など) の臨床診断を受けた患者を対象とした研究で得られた結果を、ヘルスクレームの対象集団 (疾患のない者など) に外挿する場合には、その根拠 (疾患のある者に対してヘルスクレームの効果を示した食品成分のメカニズムが、疾患のない者にも関連する証拠など) を示すべきであり、ケースバイケースで検討すると述べられている。また、必要に応じて、医薬品との交絡による影響も考慮する必要があり、例えば、ヘルスクレームの効果において、食品と医薬品の併用に相互作用がない根拠を示すことが求められている。

### 3.3. 記憶 (memory)

「記憶」は、以前学習した情報を維持し、後からアクセスして使用する認知的能力である。「記憶」は一元的な構成概念ではなく、一連の異なる認知プロセス (ワーキングメモリ (working memory), 顕在記憶 (explicit memory), 潜在記憶 (implicit memory) など) を反映している。「記憶」に関する一つ以上の認知プロセスの改善, 維持, および損失の抑制は有益な生理学的効果と考えられており, 記憶に関する様々な側面 (ワーキングメモリ, 顕在記憶, 潜在記憶など) の変化は, 有効な心理測定テストを用いて測定できるとされている。

#### おわりに

超高齢社会を迎えた我が国では、認知症患者の増加が懸念されているが、認知症の治療薬は開発段階ということもあり、基本的には早期に認知機能の低下を防ぐことが望ましい。本稿では、EFSA ガイダンスにおける「認知機能に関する機能性評価」について紹介したが、日本でも、「記憶力の維持」や「注意力の精度の向上」を目的とした機能性表示食品が存在しており、上述した背景から、今後もこのような「加齢に伴い低下する認知機能の維持・向上」を謳う食品の開発が望まれると考える。その一方で、機能性表示食品は、その制度上、対象者は成人に限定され、中でも認知機能については、機能性の科学的根拠となり得る対象被験者は、原則 40 歳以上の軽度認知障害の者を含む健常者とされている<sup>5)</sup>。上述したように、本ガイダンス<sup>1)</sup>では乳幼児や小さな子供にとって、一つ以上の特定の認知機能領域の発達に寄与することは有益な生理学的効果とされているほかにも、20 代以降の認知機能の低下も示唆されており<sup>6)</sup>、日本においても現行の制度上の対象者以外でも食品の機能性を評価することが重要となる可能性が考えられる。本稿が今後の食品開発や適切なヒト試験の実施に貢献すれば幸いである。なお、今回は「血糖値に関する機能性評価」について紹介する。

## 参考文献

1. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA): Guidance on the scientific requirements for health claims related to functions of the nervous system, including psychological functions. *EFSA Journal* **10**(7): 1–13, 2012.
2. Gagnon C, Greenwood CE, Bherer L: The acute effects of glucose ingestion on attentional control in fasting healthy older adults. *Psychopharmacology (Berl)* **211**(3): 337–46, 2010.
3. Ilan Y: Overcoming Compensatory Mechanisms toward Chronic Drug Administration to Ensure Long-Term, Sustainable Beneficial Effects. *Mol Ther Methods Clin Dev* **18**: 335–344, 2020.
4. 鈴木直子, 野田和彦, 波多野絵梨, 金子拓矢, 中村駿一ら：世界の健康食品のガイドライン・ガイダンスの紹介 —欧州食品安全機関 (EFSA). ストレス・視力・睡眠に関する機能性評価—. *New Food Industry* **64**(3): 175–178, 2022.
5. 消費者庁：機能性表示食品に関する質疑応答（平成 29 年 9 月 29 日 消食表第 463 号）一部改正 令和 4 年 4 月 1 日 消食表第 136 号, 2022.
6. Sánchez-Izquierdo M, Fernández-Ballesteros R: Cognition in Healthy Aging. *Int J Environ Res Public Health* **18**(3): 1–28, 2021.