

## 認知機能改善と体脂肪低減作用を有する熟成ホップの発見と事業応用



①

②

③

キリンホールディングス株式会社 阿野 泰久

キリンホールディングス株式会社 福田 隆文

キリンホールディングス株式会社 山崎 雄大

### はじめに

昨今の急速な高齢化に伴い、生活習慣病や加齢に伴う疾患が増え、健康寿命の延伸は大きな社会課題である。中でも認知症は国内で2025年に730万人に達するとされ、対策の重要性が増している。壮年期の肥満は認知症発症リスクとして挙げられ、食事を始めとした予防・健康づくりの行動変容は重要で、手軽に続けられるソリューション開発が求められている。

適量の酒類の摂取は認知症の防御因子とされ、赤ワインのレスベラトロールは臨床エビデンスが多く報告されている。一方、消費の多いビールに含まれる成分に関しては殆ど報告がなされていなかった。我々は、ビール苦味成分として知られるホップ由来苦味酸の認知機能改善、体脂肪低減に関する作用を発見し、一連のエビデンスを取得したので紹介する。

### 1. ビール苦味成分のアルツハイマー病予防および認知機能改善作用の発見

日本では主にビールの原料として知られるホップであるが、欧州では古来より薬用植物として民間療法などに活用されている。我々は様々なホップ由来の成分を探索した結果、ビールの苦味成分であるイソ $\alpha$ 酸がアルツハイマー病予防効果および認知機能改善作用を示すことを見出した。イソ $\alpha$ 酸を投与したアルツハイマー病モデルマウスにおいて、脳内ミクログリアによる炎症性サイトカイン産生が低下し、アルツハイマー病の原因物質のアミロイド $\beta$ の貪食除去機能が亢進した。新奇物体認識試験における認知機能低下も改善した<sup>1)</sup>。また、神経原線維変化が生じるタウオパチーマウスや自然加齢マウスでもイソ $\alpha$ 酸による脳内炎症抑制、認知機能改善が確認された。

さらに、スコボラミン惹起の健忘マウスを用いた試験で、イソ $\alpha$ 酸の経口投与は空間認知機能低下を改善するが、求心性の迷走神経を切除したマウスではその活性が消失した<sup>2)</sup>。

これらの結果より、イソ $\alpha$ 酸は脳内炎症の抑制および迷走神経の活性化により、認知機能改善およびアルツハイマー病予防効果があることが確認された。

### 2. 苦味が低減された熟成ホップ由来苦味酸

一連の研究よりイソ $\alpha$ 酸の強い薬理効果を確認したものの、その非常に強い苦味から多様な食品への応用が困難であった。研究開発を続ける過程で、ホップに含まれる $\alpha$ 酸、 $\beta$ 酸を特定の条件で酸化することで、イソ $\alpha$ 酸と共通の分子構造である $\beta$ トリカルボニル構造を有し、苦味が低減された熟成ホップ由来苦味酸（以下、熟成ホップ）が生じることを見出した（図1）。

まず、熟成ホップの苦味受容体への作用を検証した。HEK細胞に種々の苦味受容体を発現させて熟成ホップ処理による応答を評価した結果、苦味受容体のサブタイプのうちTAS2R1、

TAS2R8、TAS2R10に特異的に作用することを確認した。さらに、マウス由来腸内分泌細胞株STC-1に対して熟成ホップを作用させたところ、消化管ホルモンの一種であるコレシストキニンの分泌が促され、TAS2R1、TAS2R8、TAS2R10に対応する受容体のノックダウンによりその分泌が抑制された。コレシストキニンは迷走神経を活性化するため、熟成ホップは腸管の苦味受容体を介して迷走神経を活性化し、その生理活性を発揮していると考えられる。

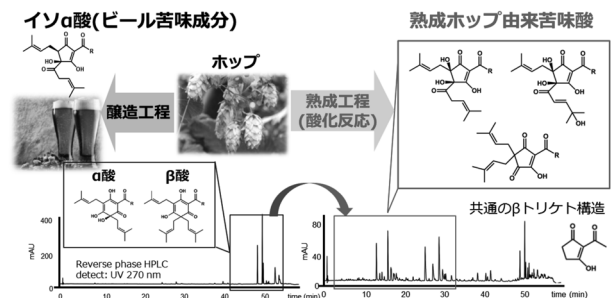


図1 ビール苦味成分「ホップ由来苦味酸」

### 3. 熟成ホップの認知機能改善効果（非臨床研究）

続いて、イソ $\alpha$ 酸と同様の手法で、熟成ホップがマウスの認知機能を改善し、その作用が迷走神経の切除により消失することを確認した。さらに、熟成ホップの経口摂取は脳内ノルエピネフリン量を増加し、ノルエピネフリン依存的に認知機能を改善することを確認した<sup>3)</sup>。

また、リポ多糖（LPS）の脳室内投与による脳内炎症モデルマウスを用いた試験で、熟成ホップの投与が脳内炎症による空間認知機能低下およびうつ様行動を改善することを確認した<sup>4)</sup>。

さらに、ノルエピネフリン作動性ニューロンを消失させたアルツハイマー病モデルマウスを用いた試験で、野生型マウスおよびアルツハイマー病マウスでは熟成ホップの混餌投与により、新奇物体認識試験で評価される記憶機能の改善が確認された一方で、その改善はノルエピネフリンニューロンを消失させることで認められなくなり、熟成ホップによるミクログリアの脳内炎症の抑制効果も認められなくなった<sup>5)</sup>。

一連の結果より、熟成ホップは求心性迷走神経を介した脳腸相関活性化で、ノルエピネフリン作動性神経細胞を活性化し、認知機能改善、うつ様行動の改善、ミクログリアの炎症抑制作用を示すことが示唆された。

### 4. 熟成ホップの認知機能改善効果（臨床試験）

物忘れの自覚症状を有する健常中高齢者を対象に、熟成ホップまたはプラセボを12週間摂取させて高次脳機能を評価する

ランダム化比較試験を2回実施した。その結果、熟成ホップ群では注意・実行機能を評価する言語流暢性、ストロープおよび符号数字モダリティテスト (SDMT) の成績が、プラセボ群と比較して有意に向上することが確認された<sup>6), 7)</sup>。また、精神機能の評価では、疲労感や不安感・緊張感、ストレス状態が有意に改善することが確認された (図2)。さらに、熟成ホップが自律神経に及ぼす作用を検証する臨床試験を行った。その結果、熟成ホップ群はプラセボ群と比較して、自律神経総活動が高まることも確認された。

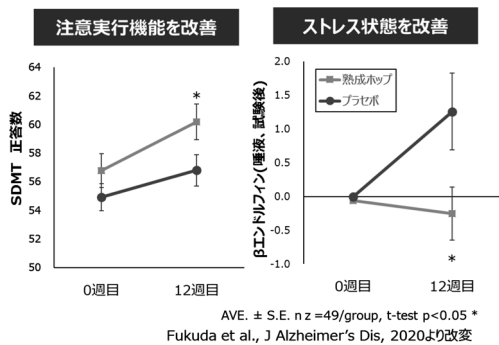


図2 熟成ホップによる注意・実行機能改善とストレス状態改善

一連の結果より、熟成ホップの摂取はヒトにおいても認知機能を改善すること、自律神経を活性化することが確認された。

### 5. 熟成ホップの体脂肪低減効果

高脂肪食誘導の肥満マウスに熟成ホップを混餌投与したところ、対照群と比較して有意に脂肪蓄積が抑制され、体重増加を抑えられた。体脂肪の燃焼に寄与する褐色脂肪組織を評価したところ、熱産生を促す因子である Mitochondrial uncoupling protein 1 の遺伝子発現量、およびタンパク質量の増加が確認された。また、電気生理的手法を用いて褐色脂肪細胞を支配する交感神経活動を評価したところ、通常ラットでは熟成ホップ投与による交感神経活動が上昇したのに対し、迷走神経を切除したラットでは確認されなかった。そのため、抗肥満作用についても迷走神経を介した作用が示唆される<sup>8)</sup>。

さらに、BMIが25-30 kg/m<sup>2</sup>の健常成人を対象に、熟成ホップまたはプラセボを12週間摂取させ、腹部脂肪面積・内臓脂肪面積・皮下脂肪面積を評価するランダム化比較試験を再現性の確認も含めて実施した。その結果、プラセボと比較して熟成ホップ群では腹部総脂肪面積が有意に減少した<sup>9)</sup>。

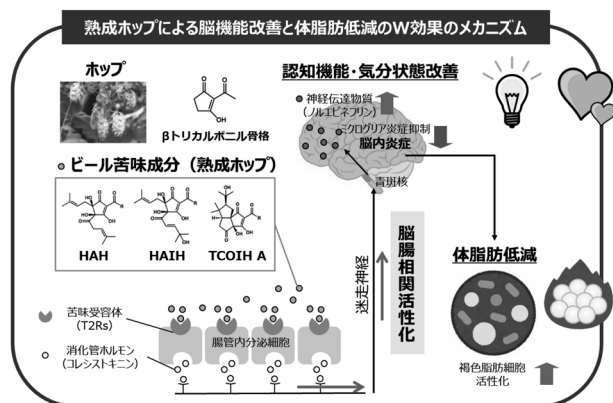


図3 熟成ホップの作用メカニズム

おわりに

我々は、ビール苦味成分 (イソα酸) のアルツハイマー病予防作用および認知機能改善作用を発見し、幅広い用途で活用するため苦味が低減された熟成ホップを見出して食品素材を開発した。さらに熟成ホップの作用メカニズムを解明するとともに、ヒトでの臨床エビデンスを取得した。熟成ホップは消化管の苦味受容体に作用して迷走神経を介した脳腸相関を活性化できる新しいメカニズムにより、予防・健康づくりの新たなアプローチとなることが期待される。一連の成果を活用して、体脂肪低減効果、認知機能の維持効果、一時的な不安感の低減効果を訴求した機能性表示食品が上市され、社会実装が開始されている。今後、日常生活で継続可能な健康維持のツールとして浸透させるため、更なる社会実装活動が期待される。

(引用文献)

- Ano Y, Dohata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Iso- $\alpha$ -acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of Alzheimer's Disease. *J Biol Chem.* 292(9): 3720-3728, 2017
- Ano Y, Hoshi A, Ayabe T, Ohya R, Uchida S, Yamada K, Kondo K, Kitaoka S, Furuyashiki T. Iso- $\alpha$ -acids, the bitter components of beer, improve hippocampus-dependent memory through vagus nerve activation. *FASEB J.* 33(4): 4987-4995, 2019
- Ayabe T, Ohya R, Taniguchi Y, Shindo K, Kondo K, Ano Y. Matured hop-derived bitter components in beer improve hippocampus-dependent memory through activation of the vagus nerve. *Sci Rep.* 8(1): 15372, 2018
- Fukuda T, Ohya R, Kobayashi K, Ano Y. Matured hop bitter acids in beer improve lipopolysaccharide-induced depression-like behavior. *Front Neurosci.* 13: 41, 2019
- Ano Y, Ohya R, Yamazaki T, Takahashi C, Taniguchi Y, Kondo K, Takashima A, Uchida K, Nakayama H. Hop bitter acids containing a  $\beta$ -carbonyl moiety prevent inflammation-induced cognitive decline via the vagus nerve and noradrenergic system. *Sci Rep.* 10(1): 20028, 2020
- Fukuda T, Obara K, Saito J, Umeda S, Ano Y. Effects of hop bitter acids, bitter components in beer, on cognition in healthy adults: A randomized controlled trial. *J Agric Food Chem.* 68(1): 206-212, 2020
- Fukuda T, Ohnuma T, Obara K, Kondo S, Arai H, Ano Y. Supplementation with matured hop bitter acids improves cognitive performance and mood state in healthy older adults with subjective cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 76(1): 387-398, 2020
- Yamazaki T, Morimoto-Kobayashi Y, Koizumi K, Takahashi C, Nakajima S, Kitao S, Taniguchi Y, Katayama M, Ogawa Y. Secretion of a gastrointestinal hormone, cholecystokinin, by hop-derived bitter components activates sympathetic nerves in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 64: 80-87, 2019
- Suzuki S, Yamazaki T, Takahashi C, Kaneko Y, Morimoto-Kobayashi Y, Katayama M. The relationship between the effect of matured hop extract and physical activity on reducing body fat: Re-analysis of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study. *Nutr J.* 17(1): 98, 2018

謝辞 本研究開発および事業開発に際し、多くのご指導・ご鞭撻賜りました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。またご支援・ご尽力頂きましたグループ会社関連の皆様にも心より感謝申し上げます。