

論文の内容の要旨

論文題目 ホップ由来苦味成分の認知機能改善効果に関する研究
氏名 綾部 達宏

序論

我が国では高齢化が急速に進行し、それに伴い認知症患者数が増加しさまざまな社会課題を引き起こしている。アルツハイマー病は認知症のうちもっとも主要な病態であり、細胞外のアミロイド β 沈着や細胞内のタウタンパク質蓄積に伴う神経変性などの特徴に加え、病態惹起に脳内炎症が関与していることが明らかになっている。また、II型糖尿病をはじめとした生活習慣病や肥満が認知症リスクを高めることが明らかになってきている。

認知症の病態や発症メカニズムが精力的に研究されている一方で、いまだ発症後の根本的な治療方法は確立されていない。そのため、食生活などの日常生活を通じた予防法に注目が集まっている。疫学調査の結果から、日常的な適量のアルコール飲料の摂取が認知症の予防因子となることが示唆され、特にワインに含まれるレスベラトロールの認知症予防効果に関する研究がさかんに行われている。一方、世界で最も多く消費されるアルコール飲料であるビールについて、その含有成分の認知症予防に関する研究はほとんどなされていない。

ホップはビールの主要な原料の一つであり、ビールに特徴的な味わいや香りを付与している。ホップには α 酸および β 酸が含まれ、このうち α 酸は醸造工程の加熱により異性化し、ビールの主要な苦味成分であるイソ α 酸 (Iso- α -acids; IAAs) が生成する。一方、 α 酸および β 酸はホップの貯蔵過程で酸化反応を受け、多様な酸化化合物を生成することが古くから知られていた。近年、ホップ由来の酸化化合物のうち代表的なものの構造が決定され、総称して熟成ホップ苦味酸 (Matured hop bitter acids; MHBAs) と名付けられた。イソ α 酸や熟成ホップ苦味酸などのホップ由来苦味酸はビールの風味への寄与だけでなく、多様な生理機能を示すことが明らかになっている。そこで、本研究ではイソ α 酸および熟成ホップ苦味酸に着目し、認知機能に及ぼす影響とそのメカニズムについて検証を行った。

第1章 イソ α 酸の認知機能改善効果

第1節 イソ α 酸は肥満に伴う認知機能低下を改善する

肥満や生活習慣病などが認知症のリスクを高めることが報告されており、そのメカニズムとして脳内炎症の関与が想定されている。イソ α 酸は peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α 、PPAR γ 活性化を介して肥満抑制効果および炎症抑制効果を示すことが報告されており、これらを併せ持つことで肥満に伴う認知機能低下の改善に

有用であると考えられた。そこで、高脂肪食誘導肥満モデルマウスにイソ α 酸を摂餌投与し認知機能に及ぼす影響を評価した。

通常食、高脂肪食、イソ α 酸 (0.05% w/w) 含有高脂肪食を8週間摂餌したところ、イソ α 酸は高脂肪食摂取に伴う体重、内臓脂肪重量、血中トリグリセリド量の増加を有意に抑制した。また、高脂肪食摂取は脳内での炎症性サイトカイン、ケモカイン量を増加させ、それに伴う脂質酸化、神経活動の低下を引き起こしたが、イソ α 酸の摂取によりこれらの反応が抑制された。エピソード記憶の評価系である新奇物体探索試験により記憶機能の評価したところ、高脂肪食摂取マウスでは記憶機能の低下が認められ、イソ α 酸の摂取により記憶機能が有意に改善した。イソ α 酸含有高脂肪食摂取マウスの脳内炎症や記憶機能は体重減少量から予測される以上に改善していたため、肥満抑制効果と抗炎症効果を併せ持つことにより強い認知機能改善効果を示したと考えられる。また、高脂肪食による肥満誘導後のマウスにイソ α 酸を短期投与した場合もイソ α 酸はエピソード記憶を改善した。イソ α 酸は予防的な効果に加えて、認知機能が低下した後に治療的な効果を示すと考えられる。

以上、イソ α 酸が肥満に伴う脳内炎症および認知機能の低下を改善することが明らかになった。イソ α 酸は肥満抑制だけをターゲットとした手段と比較して、より効率的に肥満に伴う認知機能低下を改善することが期待される。

第2節 イソ α 酸はタッチパネルオペラント試験系において高次認知機能を改善する

筆者らの最近の研究で、イソ α 酸は海馬ドーパミン神経系の活性化を介して、海馬に関連した空間作業記憶やエピソード記憶を改善することが明らかになっている。しかし、長期的な学習機能や前頭皮質に関連した注意、実行機能、記憶の柔軟性などの高次認知機能に及ぼす影響は不明であった。そこで、高次認知機能の評価が可能なタッチパネルオペラント試験系を用いて、視覚弁別課題および逆転弁別課題におけるイソ α 酸の影響を検証した。

視覚弁別課題において、通常マウスと比較してスコポラミン誘導健忘症モデルマウスの正答率が有意に低下し、反応時間が有意に増加した。イソ α 酸 (1 mg/kg) の経口投与により、スコポラミンに伴う正答率低下、反応時間増加が有意に改善した。続いて、視覚弁別課題を完了したマウスを用いて逆転弁別課題を実施したところ、イソ α 酸 (1 mg/kg) の経口投与により逆転弁別課題の正答率が有意に改善した。

以上、イソ α 酸は学習機能、注意、実行機能、記憶の柔軟性などの前頭皮質に関連した高次認知機能を改善することが明らかになった。また、食品成分の有効性評価において、タッチパネルオペラント試験系の有用性を示した。

第2章 熟成ホップ苦味酸の認知機能改善効果

第1節 熟成ホップ苦味酸は肥満に伴う認知機能低下を改善する

熟成ホップ苦味酸は迷走神経活性化を介して肥満抑制効果を有することが明らかになっており、肥満に伴う認知機能低下を抑制することが期待された。そこで高脂肪食誘導肥満モデルマウスを用いた検証を行った。

マウスに通常食、高脂肪食、熟成ホップ苦味酸 (0.05% w/w) 含有高脂肪食を8週間摂取させたところ、熟成ホップ苦味酸は高脂肪食摂取に伴う体重、内臓脂肪重量の増加を有意に抑制し、血中グルコース、インスリン濃度を低下させた。さらに、新奇物体探索試験によりエピソード記憶を評価したところ、熟成ホップ苦味酸摂取マウスのエピソード記憶が有意に改善した。体重および内臓脂肪重量はエピソード記憶と負の相関があり、熟成ホップ苦味酸は体重、脂肪重量低下を介して認知機能を改善することが示唆された。また、高脂肪食による肥満誘導後のマウスにおいて、熟成ホップ苦味酸 (10 mg/kg) の短期投与により肥満に伴う認知機能低下が改善することが明らかになった。

以上、熟成ホップ苦味酸は肥満に伴う認知機能低下を改善することが明らかになった。

第2節 熟成ホップ苦味酸は迷走神経およびノルエピネフリンシグナルの活性化を介して認知機能を改善する

熟成ホップ苦味酸が迷走神経の活性化を介して肥満抑制効果を示すことが報告されている。迷走神経の刺激はノルエピネフリン神経を介して様々な脳領域を活性化することが報告されていることから、熟成ホップ苦味酸が認知機能を改善する可能性が考えられた。そこで、行動薬理学的手法を用いてマウスの認知機能に及ぼす熟成ホップ苦味酸の作用およびメカニズムを検証した。

スコポラミン誘導健忘症モデルマウスを用いて、空間作業記憶の評価系である Y 字迷路試験により熟成ホップ苦味酸の効果を検証したところ、熟成ホップ苦味酸 (10 mg/kg) およびそこに含まれる代表的な化合物の投与により空間作業記憶が有意に改善した。通常マウスを用いて新奇物体探索試験を実施したところ、熟成ホップ苦味酸 (10 mg/kg) の投与によりエピソード記憶が有意に改善した。熟成ホップ苦味酸は海馬のノルエピネフリン含有量および分泌量を有意に増加させた。また、ノルエピネフリン受容体阻害剤の投与により認知機能改善効果が消失したことから、熟成ホップ苦味酸はノルエピネフリン系を介して認知機能を改善すると考えられる。さらに、迷走神経切除マウスを用いて Y 字迷路試験および新奇物体探索試験を実施したところ、熟成ホップ苦味酸の効果が減弱した。

以上、熟成ホップ苦味酸は迷走神経活性化を介して海馬ノルエピネフリン神経系を活性化し、認知機能を改善することが明らかになった。本研究は食品成分による迷走神経活性化を介した認知機能改善効果を示した初めての例であり、認知症予防への新たなアプローチの可能性を示した。

まとめ

本研究において、ビールに含まれるホップ由来苦味成分イソ α 酸および熟成ホップ苦味酸が肥満抑制を介して認知機能低下を改善すること、および迷走神経活性化や脳内モノアミン神経伝達活性化を介して認知機能を改善することを明らかにした。これらの知見が認知症の予防、治療に活用され人々の健康維持に貢献することを期待したい。

以上