

## 論文審査の要旨及び担当者

### 論文題名

ホップ (*Humulus lupulus* L.) 由来苦味成分の認知機能および精神機能改善効果に関する研究

### 論文審査の要旨

#### 1. 論文の要旨

認知症や認知機能および精神機能の低下は高齢期を好発期としており、高齢社会において解決すべき重要な課題である。認知症は抑うつや不安症状を頻繁に併発することに加え、うつ病自体が認知症の危険因子であることから、認知症対策のためには認知機能のみならず精神機能も含めてケアすることが重要である。現時点では、根本から認知症を治療する方策が確立されていないため、認知症の前段階である主観的認知機能低下 (SCD, subjective cognitive decline) や軽度認知障害の段階から一次予防を開始することが重要である。近年、疫学研究や前向き介入研究により認知症の予防因子と危険因子が明らかにされており、食習慣をはじめとする生活習慣を適正化することによって、認知症の発症を遅らせることが可能であると指摘されている。

本論文提出者は、ビールの原料として知られるホップ (*Humulus lupulus* L.) 由来の苦味成分の一つである熟成ホップ由来苦味酸 (MHBA, matured hop bitter acids) に着目し、認知機能および精神機能に対する有効性を行動薬理学的手法を用いて見出した。さらには、ヒトに対する有効性を2つのランダム化比較試験によって明らかにし、MHBAの認知症やその周辺症状への有用可能性を非臨床と臨床の両面から示した。

本論文は、第一章「序論」、第二章「MHBAによる空間認知機能および物体認識機能改善効果に対するアセチルコリン受容体の関与の検討」、第三章「MHBAが脳内炎症モデルマウスのうつ様行動に与える影響およびその作用機序の検討」、第四章「MHBAが健常な中高齢者の認知機能および精神機能に及ぼす影響の検証 -ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-」、第五章「MHBAが主観的認知機能低下を伴う中高齢者の認知機能およびストレスに及ぼす影響の検証 -ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-」、第六章「総括」より構成されている。

第二章では、MHBAによる空間認知機能および物体認識機能改善効果に対するアセチルコリン受容体の関与について述べられている。先行研究により、MHBAが迷走神経を介して空間認知機能を改善することが報告されている。迷走神経は青斑核を介してコリン作動性ニューロンの集積するマイネルト基底核にシグナル伝達することに着想し、本論文提出者はニコチン型アセチルコリン受容体の関与を検討した。ニコチン型アセチルコリン受容体のアンタゴニストであるメカミルアミン塩酸塩を前処理したマウスでは、MHBAによる空間認知機能

および物体認識機能の改善効果が消失することを明らかにした。さらに、ニコチン型アセチルコリン受容体のサブタイプのうち、認知機能への関与が強いとされる $\alpha 7$ 型のアンタゴニストであるメチルリカニコチンクエン酸塩の前処理によっても MHBA による物体認識機能改善効果は消失した。以上より、MHBA の認知機能改善効果にはアセチルコリンを介した作用メカニズムの存在が示唆された。このことは、MHBA の作用が迷走神経を介していることを裏付けるとともに、MHBA がアセチルコリンを介したさらなる機能性を有していることが示唆された点で意義深い。

第三章では、脳内炎症によって惹起されたうつ様行動に対する MHBA の有効性について述べられている。本論文提出者は、てんかんの治療法として知られる「迷走神経刺激療法」が難治性のうつ病の治療にも用いられること、および脳内炎症を抑制することが報告されていることに着想し、MHBA の脳内炎症およびうつ様行動に対する有効性を検討した。MHBA または蒸留水を 7 日間強制経口投与（1 回/日）したマウスに、リポ多糖を脳室内投与し脳内炎症を誘導した際のうつ様行動を尾懸垂試験により評価したところ、MHBA は蒸留水を投与した対照群と比較してうつ様行動を有意に改善した。また、MHBA は炎症性サイトカインである海馬の IL-1 $\beta$  量を減少させ、海馬のノルエピネフリン量を増加させた。うつ様行動と海馬の IL-1 $\beta$  量は正の弱い相関、ノルエピネフリン量は負の弱い相関をそれぞれ示したことから、MHBA がこれらの因子に影響することで脳内炎症に伴ううつ様行動を改善した可能性が示唆された。一方で、迷走神経を切除したマウスではうつ様行動に対する MHBA の効果は消失したことから、認知機能改善効果と同様に迷走神経を介してその効果を発揮していると考えられた。以上の結果は、MHBA が認知機能のみならず、認知症の周辺症状である抑うつ症状にも有効であることを示すものであり、脳の健康維持に対する MHBA の活用可能性を上げた点で大きな意義がある。

第四章では物忘れを自覚する健常な中高齢者を対象として MHBA の有効性を評価したランダム化比較試験について述べられている。物忘れを自覚する健常な中高齢男女（45-64 歳）60 名を 30 名ずつ 2 群に無作為に分け、研究食品として MHBA を 35 mg 含むカプセルもしくはプラセボカプセルを 12 週間毎日摂取させた。認知機能および精神機能の評価は、研究食品の摂取開始前、摂取開始 6 週間後および 12 週間後に実施した。その結果、長期記憶からの検索機能や実行機能を反映する語流暢性のスコア、および注意の制御機能を反映するストルーブテストのスコアがプラセボ群と比較して MHBA 群で有意に改善した。さらに、精神機能のうち不安感、緊張感および疲労感が摂取開始 12 週間後にプラセボ群と比較して MHBA 群で有意に改善した。

さらに、第五章では SCD-questionnaire で選抜した SCD 症状を有する男女（45-69 歳）を対象として MHBA の有効性を評価したランダム化比較試験について述べられている。研究対象者 100 名を 50 名ずつ 2 群にランダムに分け、研究食品として MHBA を 35 mg 含むカプセルもしくはプラセボカプセルを 12 週間毎日摂取させた。認知機能、精神機能および唾液・血中指標の評価は、研究食品の摂取開始前、摂取開始 12 週間後に行った。その結果、注意の配分機能を反映する数字符号モダリティテストのスコアがプラセボ群と比較して MHBA 群で有意に改善した。また、視床下部・下垂体・副腎系の唾液中ストレス指標である $\beta$ -エン

ドルフィンがプラセボ群と比較して MHBA 群で有意に低下した。さらに、アミロイドβと結合しシナプス毒性の抑制などに関与するトランスサイレチンの血中濃度がプラセボ群と比較して MHBA 群で有意に高値を示した。一連の臨床研究により、MHBA が認知症予防において重要な段階である SCD の認知機能および精神機能に対して有効であることが示された。ヒトでの有効性繰り返しが確認されたことは、MHBA を社会に実装するにあたり大いに重要な知見である。

本論文提出者は、ビールの原料として食経験が豊かなホップ由来苦味成分の一つである MHBA による認知機能改善効果の作用メカニズムの深耕、および脳内炎症によって惹起されたうつ様行動への有効性を非臨床試験によって明らかにした。さらに、認知症予防において重要な段階である SCD を対象として、認知機能および精神機能に対する MHBA の有効性を再現性も含めて確認した。社会課題である認知症やその周辺症状に対し、サプリメントをはじめとした機能性食品で手軽に対策できる可能性を示した重要な成果である。

## 2. 審査の方法、内容の評価、結論

本論文は、令和 4 年 6 月に提出され、上記 3 名の論文審査担当者がそれぞれ査読した。さらに、令和 4 年 10 月 24 日午後 4 時から 1 時間にわたって、学習院大学理学部南 7 号館 4 階セミナー室で開催された公聴会では、当該論文の内容およびこれに関する分野の学識ならびに生命科学全般にわたる学力について、詳細な質疑応答形式による口頭試験により審査した。

本論文は、食経験が豊かなホップ由来苦味成分の一つである MHBA による認知機能および精神機能改善効果を見出したものであり、これらの知見は社会課題である認知症およびその周辺症状の予防やケアにつながる可能性を有している。

以上を総合し、本論文は博士の学位論文として十分な内容があり、3 名の論文審査担当者は一致して本学位申請者に博士（理学）の学位を授与するにふさわしいと認めた。

論文審査主査	高島 明彦	教授
	嶋田 透	教授
	柳 茂	教授