



2023年1月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## ビール苦味成分である熟成ホップ由来苦味酸の摂取が、健常成人の自律神経活動を調整し、注意力を向上させることを臨床試験で確認 —熟成ホップ由来苦味酸による認知機能・精神機能改善メカニズムの一端を解明—

慶應義塾大学文学部心理学研究室の梅田聡教授、キリンホールディングス株式会社 R&D 本部 キリン中央研究所の研究グループは、熟成ホップ由来苦味酸の単回摂取が注意力を必要とする認知機能検査中の自律神経活動を調節し、注意力を向上させる機能があることを、健常成人を対象とした、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較（注1）の臨床試験で確認しました。今まで熟成ホップ由来苦味酸のメカニズムはヒトにおいては解明されていませんでしたが、本結果はその一端を解明する研究成果です。

ホップは古来より薬用ハーブとして知られ、多様な薬理作用が知られている植物です。本研究グループでは、これまでにホップに含まれるビール苦味成分であるイソ $\alpha$ 酸や、ホップを熟成することで生じる熟成ホップ由来苦味酸に、認知症予防効果や認知機能改善効果があることを報告してきました。また最近行われた健常な中高年者を対象にした臨床試験では、熟成ホップ由来苦味酸の継続的な摂取で記憶力や注意力が向上し、不安感が低減することを明らかにしました。しかしながら、熟成ホップ由来苦味酸のヒトにおける認知機能や精神機能改善のメカニズム検証はなされていませんでした。

これまでの非臨床研究で熟成ホップ由来苦味酸が自律神経の一つである迷走神経を介して認知機能や精神機能を改善することが確認されていたため、本研究では、熟成ホップ由来苦味酸のヒトの自律神経活動への関与を検証するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を健常成人対象に実施しました。その結果、熟成ホップ由来苦味酸群では、プラセボ群と比較して、総自律神経活動が統計学的に有意に上昇することが確認され、実行機能・注意機能を評価する認知機能検査の成績が向上することが示されました。

現代の世の中では超高齢社会に伴う認知症患者の増加や、うつ病などの精神疾患患者の増加が社会課題となっています。今回の成果は、認知機能や精神機能の改善作用が臨床試験で報告されている熟成ホップ由来苦味酸の作用メカニズムの一端を解明することが出来ました。今後は脳の健康に関する社会課題解決に向けて、科学的エビデンスに基づいたソリューション開発が期待されます。

本研究の成果は、2022年12月17日に国際学術誌『Journal of Functional Foods』に掲載されました。

### 1. 研究のポイント

- ・健常な成人男女 34 名を対象とした、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験で、熟成ホップ由来苦味酸を一回摂取することで、認知機能課題中の総自律神経活動がプラセボと比較して統計学的に有意に向上しました。

- これまでの臨床試験で熟成ホップ由来苦味酸の継続摂取による改善が確認されている注意機能について、本試験では熟成ホップ由来苦味酸の一度の摂取により、実行機能・注意機能を評価する注意シフトテスト（注 2）のスコアがプラセボに比較して統計学的に有意に向上することが確認されました。
- 熟成ホップ由来苦味酸の摂取により、自律神経活動の調節による脳機能改善というヒトにおけるメカニズムの一端が示唆されました。
- 社会課題である認知症や認知機能低下、精神疾患患者の増加に対して、熟成ホップ由来苦味酸を活用したソリューションの開発が今後期待されます。

## 2. 研究の背景

超高齢社会の到来と新型コロナウイルス感染症の大流行により、認知症や加齢に伴う認知機能の低下、メンタルヘルスが重要な社会課題となっています。このような脳や心の健康に関する社会課題に対して、健康的な食習慣など日常生活における対策に注目が集まっています。

近年の疫学調査によると少量の酒類の摂取は脳の健康に良い作用があるとする研究報告があります。また、香りや苦味を付与するためにビール醸造に伝統的に使用されているハーブであるホップ (*Humulus lupulus* L.) は、薬用ハーブと呼ばれるように様々な健康効果をもつ植物として古くから知られています。キリングループでは、今までにホップに含まれるイソ $\alpha$ 酸や、ホップを加熱熟成することで生じる熟成ホップ由来苦味酸に、アルツハイマー病予防や、加齢に伴う認知機能低下の抑制、うつ様行動抑制の効果を非臨床試験で確認しています (Ano et al., *Journal of Biological Chemistry* 2017, Ano et al., *FASEB Journal* 2019, Ayabe et al., *Scientific Reports* 2018, Ano et al., *Scientific Reports* 2020, Fukuda et al., *Frontiers in Neuroscience* 2019)。

さらに、二重盲検ランダム化比較試験において、熟成ホップ由来苦味酸を含むサプリメントを 6 週間もしくは 12 週間の摂取することによって、健康な中高齢男女において、記憶力や注意力、気分状態を改善することを報告しております (Fukuda et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2020, Fukuda et al., *Journal of Alzheimer's Disease* 2020)。

しかし、ヒトにおける熟成ホップ由来苦味酸のメカニズムについては、これまで検証がなされておりました。

## 3. 研究の成果と意義

本研究では、熟成ホップ由来苦味酸のヒトにおけるメカニズムを調べることを目的としました。これまでの非臨床研究で熟成ホップ由来苦味酸が自律神経の 1 つである迷走神経を介して認知機能や精神機能を改善することが確認されていたため (Ano et al., *FASEB Journal* 2019, Ayabe et al., *Scientific Reports* 2018, Fukuda et al., *Frontiers in Neuroscience* 2019)、熟成ホップ由来苦味酸によるヒトの自律神経活動への影響を検証するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施しました。

初めに、事前検査を通過した 34 名の参加者 (年齢: 30-64 歳) を試験食品の摂取順番が異なる 2 つのシーケンス (17 名ずつ) に無作為に割り付けました。そして、参加者にプラセボまたは熟成ホップ由来苦味酸のカプセルを一回摂取してもらい、試験食品の摂取前後に認知機能課題を実施しました。また、試験実施中の自律神経活動をモニターするために、心拍計によって心拍変動を測定しました。その結果、プラセボ群と比較して熟成ホップ由来苦味酸群では、認知機能課題実施中の TP (Total power, 総自律神経活動の指標) が統計学的に有意に増加しました (図 A)。また、注意機能を評価する注意シフトテストの成績や、注意シフトテストの結果から算出される実行機能スコアについて、プラセボ群と比較して熟成ホップ由来苦味酸群では統計学的に有意に向上しました (図 B, C)。以上のことから、熟成ホップ由来苦味酸の摂取は、

健康な成人における自律神経活動を調節することが明らかになりました。また、これまでの臨床試験では、熟成ホップ由来苦味酸の継続摂取により、記憶力や注意力などの認知機能改善効果が確認されていましたが、本試験により一回の摂取でも注意力が向上することが新たに明らかになりました。また、これまでの試験では中高齢を対象とした試験でしたが、今回の試験により 30-60 代というより幅広い世代に対して熟成ホップ由来苦味酸が効果を発揮することが示されました。

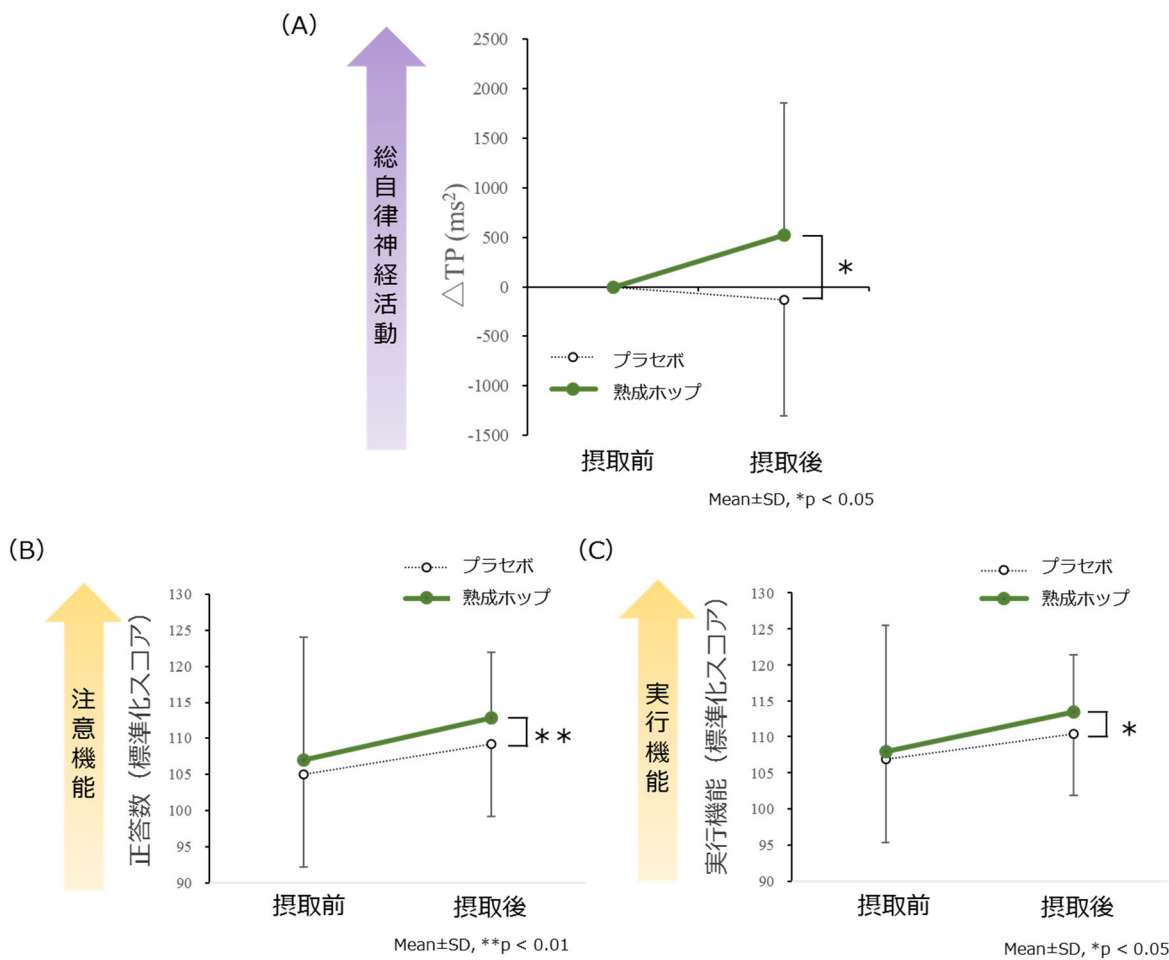


図 自律神経の変化 (A: 総自律神経活動) と注意シフトテストの結果 (B: 注意シフトテストの正答数、C: 実行機能スコア)

#### 4. 今後の展開

今回の研究成果より、熟成ホップ由来苦味酸の認知機能や精神機能に対する有効性について、ヒトにおけるメカニズムの一端が解明されました。今後は、熟成ホップ由来苦味酸の更なる作用機序の解明や、アルツハイマー病への有用性などの臨床試験での検証が期待されます。

## 5. 論文

英文タイトル : Effects of matured hop bitter acids on heart rate variability and cognitive performance: A randomized placebo-controlled crossover trial

タイトル和訳 : 熟成ホップ由来苦味酸の心拍変動や認知機能への影響 : ランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験

著者 : Ayana Kanatome, Tsuyoshi Takara, Satoshi Umeda, Yasuhisa Ano  
(金留理奈、高良毅、梅田聡、阿野泰久)

掲載誌 : 『Journal of Functional Foods』

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105383>

### 【用語解説】

- (注1) ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較 : 被験者を無作為に2群に分け、各群に別々の介入(プラセボまたは治療薬(食品))を行い評価した後に、各群の介入方法を交換して再度評価し、治療薬(食品)とプラセボで比較検討を行う方法。試験実施者も被験者もいずれの介入を行っているかが分からないよう工夫された状態で行う。
- (注2) 注意シフトテスト : 臨床研究で使用される認知機能検査の1つであり、実行機能や注意機能の評価するために使用される。PC画面上段に1つ、下段に2つの図形が表示され、上段の図形と形または色が一致するものを、下段から1つ選択する作業を90秒間繰り返す試験である。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学文学部  
教授 梅田 聡 (うめだ さとし)  
E-mail : [umeda@flet.keio.ac.jp](mailto:umeda@flet.keio.ac.jp)

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾広報室 (豊田)  
TEL: 03-5427-1541 FAX: 03-5441-7640  
E-mail : [m-pr@adst.keio.ac.jp](mailto:m-pr@adst.keio.ac.jp)  
<https://www.keio.ac.jp/>