

発酵食品「酒粕」による老化抑制および脳機能活性化の検討

藤井 力^{1*}・伊豆 英恵²・松原 主典³

はじめに

「酒粕」が「発酵食品」？「酒粕」と「老化抑制」・「脳機能活性化」？まったく結びつかない方も多いのではないだろうか。

酒粕は清酒醸造で得られる固形の副産物で、麹菌や清酒酵母、生もと造りでは乳酸菌も製造に関与する。酒粕にはヨーグルトや味噌、塩麹ほど発酵食品のイメージがないものの、成り立ちは、れっきとした「発酵食品」である。また、酒粕は、麹菌が生産する機能性成分と清酒酵母が生産する機能性成分の両方を含み、健康イメージの強い麹や甘酒とも関連が深く、また、麹や甘酒が含有する機能性成分とも関連が深い。酒粕は、欧米にはない日本固有の発酵食品といえる。

また、酒粕中には、処方箋薬や補助食品、あるいは穀類への強制添加ビタミンとして、長い流通実績のある複数の機能性成分が、機能性を示してもおかしくない含量が含まれている。後述するこれらの機能性成分は酵母の代謝経路上も近くに存在し（図1）、報告のある機能性が似ているものも多く、摂取後にヒトや腸内細菌の代謝で変換される可能性や、成分どうしが協調的に効果を示す可能性が考えられる。

筆者らは、酒粕の発酵食品としての特長を明らかにすることを目的に、酒粕中にどのような機能性成分が、どの程度含まれているのか分析するとともに、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）「次世代農林水産業創造技術」に参加し、酒粕の成分や酒粕そのものによる老化抑制や脳機能活性化について検討した。

酒粕の製造方法と米麴の機能性成分

酒粕は、米、米麴、水を仕込み、清酒酵母で発酵した「もろみ」を濾した際の固形部で、液体部分が清酒である。麹菌や酵母の機能性成分には、液体部分である清酒に移行する成分もあるが、菌体とともに固形部の酒粕に移行するものが多い。また、米麴由来の成分であっても、酒粕は米麴よりも成分が高含有される場合がある。たとえば、米麴の機能性成分含量がもろみ中で減少しない（酵母に使われない）場合で、麴歩合（仕込みに使う米のう

ち麴に使う米の割合）20%かつ粕歩合（仕込みに使う米を100とした酒粕の重さの割合）20%の場合、機能性成分が固形部に移行したとすると、含量は米麴中と酒粕中でほぼ同じになる計算である。この前提の場合、麴歩合が約100%の場合や、粕歩合が15%の場合には、米麴の機能性成分は、酒粕中にむしろ濃縮される。さらに、酒粕では、米麴には含まれない酵母（生もとの場合は乳酸菌）の機能性成分が加わるほか、βグルカンなどの菌体成分や食物繊維様活性を持つレジスタントプロテインなどの成分も加わることになる。また、酒粕にはアルコールが含まれているものの、乾燥などの加工工程で除去可能であるほか、はがしたての酒粕そのものに含まれる糖分はきわめて少ないことが多く、使用にあたっては、糖を「添加する・しない」の選択や、「添加量の加減」や「代替甘味料の使用」などの調整が可能である。

なお、酒粕は、山上憶良が万葉集の「貧窮問答の歌」で、糟湯酒（かすゆざけ：酒粕をお湯で溶いたもの）で寒さをしのぐ様子をうたったほど、日本人にとって、食経験が長い食品でもある。

酒粕中に高含有されていた機能性成分

筆者らは全国の清酒製造場の協力のもと、製造方法の

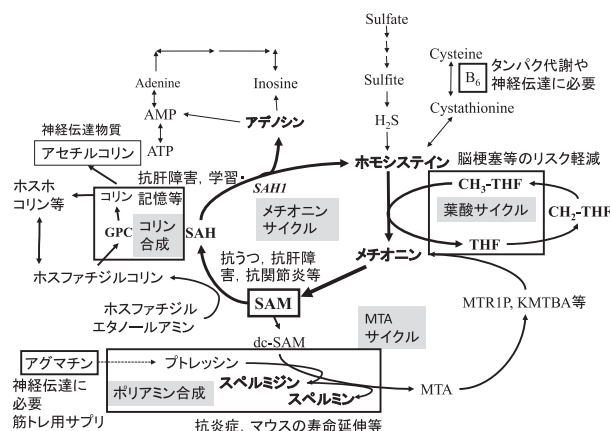


図1. 酒粕に高含有される機能性成分と酵母の代謝。ビタミンB₆、葉酸、SAM、ポリアミン、アグマチン、GPCはいずれも老化や脳機能に関連する知見が知られ、いずれも酵母の代謝経路に近い。

著者紹介 ¹前・独立行政法人酒類総合研究所（部門長）、福島大学農学群食農学類（教授） E-mail: tsfujii@agri.fukushima-u.ac.jp
²独立行政法人酒類総合研究所（主任研究員） E-mail: izu@nrrib.go.jp
³広島大学大学院教育学研究科（准教授） E-mail: kmatsuba@hiroshima-u.ac.jp
 生物工学 第97巻 第10号（2019）

異なる酒粕109点を収集し、清酒酵母が高生産することが知られ、酒粕中にも高含有されていると考えられたSアデノシルメチオニン (SAM) について酒粕中の含量を測定した。また、SAMの代謝経路に近く(図1)、老化抑制や脳機能活性化に関係する知見の報告がある機能性成分についても、酒粕中の含量を測定した。

本研究で測定した成分について、「老化」や「脳機能」関係の論文がどの程度報告されているのか見てみたい。表1は、論文検索サイトPubMedで「成分名」と「老化や脳機能に関するキーワード」の二つで検索し、抽出された論文数をまとめたものである。このやり方だと、直接関係のない論文も抽出されてしまうものの、関連を示す論文も多く抽出されていた。抽出論文数が多い成分については、キーワードと一定の関連があることを示すと思われるが、検索結果は、いずれの成分も、「老化」や「脳機能」と一定の関連があることを示している。

SAM さまざまな微生物の中で、糸状菌や乳酸菌といった微生物よりも酵母、中でも特に清酒酵母が、SAMを生産する能力が高いことが1984年にShiozakiらにより報告された¹⁾。SAMは、ドイツやロシアなどで処方箋薬、カナダや米国などでは補助食品として、40年以上の流通実績があり、一定の効果と安全性が確保されている成分である。SAMには、気分改善効果や抗肝障害効果、抗関節炎効果などが知られている。SAMは、日本では「専ら医薬品として使用される成分本質」のリストにあるが、元来食品が含んでいる場合は医薬品として扱わないことが確認された²⁾。

酒粕中のSAM含量調査の結果、酒粕は、現実的な摂取量で、SAMの機能性を示してもおかしくない含量のSAMを含んでいることがあきらかとなった。酒粕の次に高含有な食品はにごり酒(酒粕に比べ含量は「桁違い」に少ない)と報告されている³⁾ほか、一般の食品にはSAMは含有されないとされている^{4,5)}。つまり、酒粕は処方箋薬やサプリメント以外で機能性を示してもおかしくないSAMが摂取できる唯一の食品ということになる。

なお、SAMは生体の主要なメチル基供与体で、多くのメチル化反応に関わっている。SAMは一炭素代謝の主要成分であり、エピジェネティックな調節にも関係が深い。

清酒酵母がSAMを高生産するのはなぜか。筆者らは、実験室酵母と清酒酵母を用いたQTL解析により、清酒酵母のSAM高生産に関する遺伝子の同定に成功した⁶⁾。同定遺伝子は、酵母の寿命に関連する遺伝子として広島大学の水沼らが単離した遺伝子⁷⁾と同じ遺伝子であった。本遺伝子の解析については、本特集の水沼先生の記事をご覧ください。

葉酸 葉酸は米国などの世界86か国以上で、穀類などに強制添加されているビタミンで、胎児の二分脊椎の発生頻度を著しく抑制する。また、血中ホモシステイン濃度を抑制、脳梗塞や心筋梗塞などのリスクを軽減する。実際、米国などの葉酸強制添加国では、脳卒中の頻度などが減少し、経済的な効果についても評価されている⁸⁾。

日本では、葉酸は通常の食事から十分摂取されていると考えられていたが、食生活の欧米化の影響か、1970年代に比べ、胎児の二分脊椎の発生頻度が増大している

表1. 酒粕に高含有されている成分(左列)とキーワード(上行)の組合せによる検索でのPubMed検索ヒット数(2019年7月23日検索実施)。

	(Total)	aging	longevity	brain	memory	depression	alzheimer
adenosylmethionine	9,507	226	22	919	53	285	61
glycerophosphocholine	1,814	50	3	355	20	23	37
folate	58,327	1,227	75	2,341	478	918	407
polyamine	100,768	787	97	8,181	272	932	181
agmatine	1,527	20	1	364	36	60	8
vitamin b6	19,833	458	17	1,620	143	392	97
(Total)		411,053	43,239	1,890,412	293,759	417,819	106,377

	(Total)	inflammatory	homocysteine	liver	one carbon metabolism	epigenetic	cancer
adenosylmethionine	9,507	174	1,812	2,069	347	342	1,271
glycerophosphocholine	1,814	60	14	188	17	1	274
folate	58,327	1,340	7,583	5,314	1,401	694	18,955
polyamine	100,768	1,944	167	8,789	231	104	14,471
agmatine	1,527	50	3	77	9	0	89
vitamin b6	19,833	350	1,724	2,210	251	49	1,267
(Total)		717,490	24,489	1,093,756	32,371	71,619	3,898,839

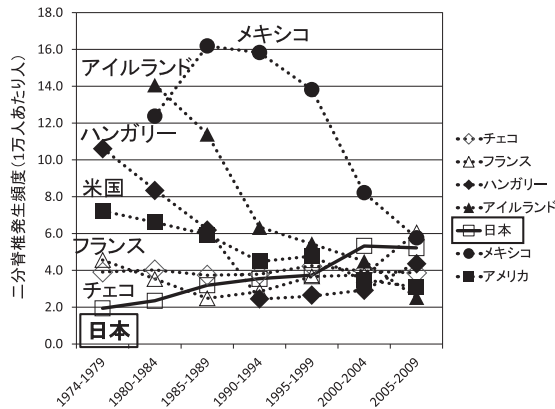


図2. 各国の胎児の二分脊椎発生頻度. International Clearinghouse Annual Report 2011のデータを用い、筆者らがグラフ化した. 1970年代の日本では発生頻度が低く、食生活から葉酸が十分摂取できていたと推定されるが、食生活の変化に伴い、二分脊椎の発生頻度が増大している. 一方、穀類に葉酸の強制添加を行っている国々では、二分脊椎の発生頻度は減少した.

(図2). また、女子栄養大学と埼玉県坂戸市が協同で実施した「さかど葉酸プロジェクト」(葉酸摂取の栄養指導などを主体としたプロジェクト)では、医療費の削減効果が報告された⁹⁾. 胎児の二分脊椎発生頻度抑制のみならず、脳卒中の抑制(や健康寿命の延伸、老後QOLの向上)、医療費削減という観点からも、葉酸は積極的に摂取した方がよいビタミンだと考えられる.

葉酸含量の高い食品としては、ドライイーストや海苔、レバーなどがあげられるが、葉酸含量の高い酒粕では、40 g程度で1日に必要な量の葉酸が摂取できるくらい高含有していた. また、調査した酒粕のうち、約25%の酒粕は100 gで1日に必要な量の葉酸が摂取可能な含量であった. 葉酸はSAMと異なり、他の食品からも摂取できる. 酒粕単独で1日分の葉酸を摂取する必要がないことを考えると、葉酸も、現実的な酒粕摂取量で効果が期待できる成分と考えられる.

なお、葉酸は、SAMと同様、メチル化反応の主体であり、一炭素代謝の中心成分である(図1, 表1).

ポリアミン ポリアミンは第一級アミノ基が二つ以上結合した直鎖脂肪族炭化水素の総称であるが、本稿では、プトレッシン、スペルミン、スペルミジンのことを指す. ポリアミンは、正常マウスの寿命伸長効果を示した初めての成分¹⁰⁾であり、抗炎症作用などが知られている. なお、ポリアミン含量が高い食品としては、醤油(たまり)、乾燥大豆、緑茶葉などが報告されている. ポリアミンもSAM代謝経路の近傍にある成分である(図1).

グリセロホスホコリン(GPC) GPCは、イタリア・ロシア・韓国・南米では医薬品、米国・英国・独国など

では補助食品として流通している. GPCはコリンの補給源としても有効で、コリン補給が不足すると一炭素代謝に関連した化合物の不足を招き、肝機能低下、ビタミンB₁₂欠乏による貧血、めまい、葉酸欠乏による免疫低下、メチオニン不足による肝臓解毒能低下などが発生する可能性がある¹¹⁾. 一炭素代謝の中心成分で、神経伝達物質アセチルコリンの前駆体でもある. 乾燥させたニジマスや燻製した紅鮭などに多い¹²⁾.

アグマチン アグマチンはポリアミンの中間体(図1)で、脳で生産される神経伝達物質であると推測されている. 一酸化窒素(NO)を産生し、血管を拡張させ血流量を増やすことから、米国では筋トレの際の補助食品として流通しているが、神経保護作用が報告され、近年論文数が増大している成分である¹³⁾. なお、アグマチン含量の高い食品として報告のあるのは、韓国味噌などである¹⁴⁾. また、酒粕のみならず、清酒中の含量が高いことも報告されている¹⁵⁾.

ビタミンB₆ ビタミンB₆は、タンパク質の代謝に不可欠なビタミンで、メチオニン合成経路との関連のほか、脂質の代謝や神経伝達物質の合成などに関与している. 葉酸やビタミンB₁₂とともにホモシステイン濃度を抑制し、脳萎縮抑制や脳卒中抑制効果が示唆されている. 食品としては、とうがらしやんにんにくに高含有されている.

なお、これら酒粕中の成分の機能を活かすためには、保存や加工による成分含量変化についても考慮する必要がある. 筆者らは、酒粕の乾燥方法の違いにより、機能性成分含量がどのように変わるかについても検討した¹⁶⁾. その結果、凍結乾燥法で乾燥した酒粕に比べ、乾熱乾燥法で乾燥した酒粕は、SAMが大きく減少したものの、ポリアミンやコリン・GPC、ビタミンB₆やアグマチン、βグルカン、レジスタントプロテインなどの含量は大きくは変わらないことが明らかとなった.

酒粕や酒粕成分によるマウスの老化抑制効果と脳機能活性化効果の検証

酒粕を摂取すると、実際に酒粕中のこれらの機能性成分は機能性を示すのか?

筆者らは酒粕中に含まれる成分のうち、まずSAMとGPCに着目した. これらの成分をマウスに経口投与することで、老化や脳機能にどのような効果が出るのか検証した.

まず、肥満・糖尿病モデルのKK-A^yマウスを用いて実験を行った¹⁷⁾. SAMやGPCは飲水として与えたが、酒粕を餌に混ぜて与えた場合と1日あたりの摂取量があ

まり変わらない濃度とした。その結果、対照群に比べ、試験群で、血糖値やコレステロール、トリアシルグリセロールが低く、糖および脂質代謝の改善傾向が見られた。また、インシュリンやレプチンも低く、糖・脂質代謝のみならず、肝機能改善効果や脳の酸化ストレス軽減効果が確認された。

次に、GPC摂取の老化抑制効果についても検討した¹⁸⁾。GPCは先の実験と同様、同濃度の飲水にて与えた。なお、老化抑制を観察するには時間がかかる。そこで、短命と学習・記憶障害を特徴とする老化促進マウスSAMP8を用いた。その結果、GPC摂取の試験群では対照群に比べ、36週令での老化スコア¹⁹⁾や関節症進行度の評価であるOARSIスコアが低いことがわかった。また、アミロイドβやトランスサイレチン(TTR)の沈着について観察したところ、アミロイドβの沈着に差はなかったが、TTRの沈着に差が見られた、TTRの沈着抑制が脳内の炎症を抑制し、脳機能を保護していることが示唆される結果となった。

筆者らは、酒粕成分だけではなく、酒粕を餌に混ぜ、投与する実験も行った²⁰⁾。GPC摂取実験と同様、老化促進マウスSAMP8を用いた。その結果、対照群に比べ、酒粕投与の試験群では、血漿、腓腹筋と脳の分岐鎖アミノ酸(BCAA)含量が有意に高くなり、握力も強いことがわかった。なお、高い血中BCAA濃度と代謝性疾患など病的状態との関連が報告されているが、糖や脂質代謝指標は対照群と試験群で差がなく、今回の実験では病的な状態を示すものではないと考えている。また、試験群ではBCAAのみならず、血漿中のビタミンB₆や抗老化効果が注目されているNADの合成に必要なナイアシンが増加していた。

これらの結果は、酒粕や酒粕成分の有効性を示すものであり、老後QOLの向上に役立つものと考えながら、未知のこともまだまだ多く、酒粕の健康効果とその機構については、さらなる研究が必要である。

なお、筆者らは、SIPの枠組の中、共同で酒粕の機能性を確認するヒト試験も実施することができた。ヒト試験結果についても結果をまとめ、論文化する予定である。

おわりに

本研究では、SAMと代謝経路の近い成分を中心に、処方箋薬や補助食品、穀類への添加などにより効果が知

られている機能性成分含量を測定し、いずれも他の食品に比べ、酒粕中に高含有されていることを示した。このことは、酒粕がすでにエビデンスのある機能性成分を複数、高含有していることを示している。また、動物実験を通じ、酒粕成分や酒粕の有効性の一端を示すとともに、ヒト試験を実施した。酒粕については研究者が圧倒的に少なく、まだまだ未知の機能が残っていると思われる。健康効果の機構の解析と新しい機能についても研究が進むことを期待している。

謝 辞

貴重な酒粕試料や清酒製造条件などをご提供いただきました清酒製造場の皆様に、心より御礼申し上げます。なお、本研究は、内閣府戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「次世代農林水産業創造技術」およびJSPS科研費 JP17K07791の助成を受け、実施されました。

文 献

- 1) Shiozaki, S. *et al.*: *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 2293 (1984).
- 2) 厚生労働省: <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190318I0110.pdf> (2019/7/17).
- 3) 関口喜則: *食品と開発*, **45**, 57 (2010).
- 4) WebMD: <https://www.webmd.com/diet/supplement-guide-sam-e#1> (2019/7/26).
- 5) Cochrane: https://www.cochrane.org/CD007321/MUSKEL_s-adenosylmethionine-same-for-osteoarthritis (2019/7/26).
- 6) Kanai, M. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **123**, 8 (2017).
- 7) Ogawa, T. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 11913 (2016).
- 8) Bentley, T. G. *et al.*: *Public Health Nutr.*, **12**, 455 (2009).
- 9) Kagawa, Y. *et al.*: *Congenit. Anom. (Kyoto)*, **57**, 157 (2017).
- 10) Soda, K. *et al.*: *Exp. Gerontol.*, **44**, 727 (2009).
- 11) 大久保剛: *BIO INDUSTRY*, **29**, 26 (2012).
- 12) Patterson, K. Y. *et al.*: USDA Database for Choline content of Common Foods, Nutrient Data Laboratory, Beltsville Human Nutrition Research Center, ARS, USDA (2008).
- 13) Laube, G. and Bernstein, H. G.: *Biochem. J.*, **474**, 2619 (2017).
- 14) Galgano, F. *et al.*: *Front. Microbiol.*, **3**, 199 (2012).
- 15) 堀井幸江ら: *酒類総合研究所報告*, **183**, 26 (2011).
- 16) Izu, H. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **83**, 1477 (2019).
- 17) Izu, H. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **83**, 747 (2019).
- 18) Matsubara, K. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **82**, 647 (2018).
- 19) Takeda, T. *et al.*: *Mech. aging Dev.*, **17**, 183 (1981).
- 20) Izu, H. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **83**, 1490 (2019).