ホップ水抽出物の I 型アレルギー抑制作用

瀬川修一[†], 高田善浩, 栗原利夫, 金子隆史, 金田弘拳, 渡 淳二

サッポロビール株式会社 価値創造フロンティア研究所

Antiallergic Properties of Hop Water Extract

Shuichi SEGAWA[†], Yoshihiro TAKATA, Toshio KURIHARA, Takafumi KANEKO,
Hirotaka KANEDA and Junji WATARI

Frontier Laboratories of Value Creation, Sapporo Breweries, 10 Okatohme, Yaizu, Shizuoka 425-0013, Japan

The antiallergic properties of hop water extract (HWE) were investigated by evaluating histamine release from human basophilic KU812 cells induced by calcium ionophore A23187. HWE significantly inhibited histamine release, but boiling water extract and chloroform-methanol extract did not show any inhibitory effect on it. A 50% methanol-eluted fraction separated from HWE by XAD-4 column chromatography (MFH) had a strong inhibitory effect as compared with HWE. Quercetin glycosides and kaempferol glycosides were identified in MFH. Most quercetin and kaempferol in HWE existed in glycoside form and their aglycone content, obtained by acid hydrolysis, were approximately 200 μ g/g. The antiallergic properties of a hop water extract (HWE) were studied by evaluating the Evans blue leakage from ICR mice caused by compound 48/80 stimulation, and the histamine release from ovalbumin (OVA)-sensitized BALB/c mice. An oral administration of HWE significantly inhibited the vascular permeability and histamine release. HWE itself did not have any influence on the total and antigen-specific immunoglobulin E (IgE) production in OVA-sensitized mice. These results indicate that HWE exerted an antiallergic effect by inhibiting the release of chemical mediators from mast cells and basophiles.

Keywords: hops, allergy, histamine release, flavonoid, compound 48/80

1. 緒 言

アレルギー性鼻炎は最近患者数が増加し、日本人の有病率はスギ花粉症 16% 程度、通年性アレルギー性鼻炎 18% 程度であると報告されている [1]。これらアレルギー性鼻炎は I 型アレルギーに分類される。I 型アレルギー反応のメカニズムは概ね以下のとおりである。体内へ侵入した抗原が抗原提示細胞により処理されたのち、B 細胞から IgE 抗体が産生される。産生された IgE 抗体はマスト細胞上の IgE 抗体に対するレセプターである FcεR1 と細胞膜上で結合し、再度侵入した抗原が IgE 抗体に結合しマスト細胞上で抗原を介した架橋が形成されることによりマスト細胞が活性化され、ヒスタミン、ロイコトリエンなどのケミカルメディエーターが遊離する (Fig. 1)。これらケミカルメディエー

ターはくしゃみや鼻汁などの即時相アレルギー反応を引き起こす [2]。したがって、これらケミカルメディエーターの遊離を阻害する成分はアレルギー症状を緩和する方法として有効であると考えられている。

さまざまな食品に含まれるポリフェノールはアレルギー抑制作用を示すことが報告されており、中でも緑茶に含まれる epigallocatechin-3-*O*-methyl-gallate [3]、ペパーミントに含まれる luteolin-7-*O*-rutinoside [4]、トマト果皮に含まれる narigenin chalcone [5]、リンゴに含まれる procyanidin [6]、シソに含まれる rosmarinic acid [7] などはマスト細胞もしくは好塩基球からの脱顆粒を抑制することが報告されている (Fig. 1)。

ホップ (*Humulus lupulus* L.) はアサ科の植物で、その雌株はビール製造においてビール特有の苦味と香りに付与するために使用されている。これまでにホップの生理機能として、骨吸収抑制作用 [8]、化学発癌抑制作用 [9,10]、8-prenylnaringenin のエストロゲン様作用 [11]、NO 産生抑制作用 [12,13] などが報告されてい

(受付 2007 年 7 月 4 日, 受理 2007 年 8 月 29 日)

〒425-0013 静岡県焼津市岡当目 10 番地

Fax: 054-629-3144, E-mail: syuichi.segawa@sapporobeer.co.jp

Fig. 1 Sequence of events in type-I allergic reaction.

る。しかしながら、ホップのアレルギー抑制作用についてはこれまであまり調べられていなかった。そこで、我々は好塩基球様細胞である KU812 細胞からのヒスタミン遊離抑制 (*in vitro*) を指標として、ホップの抽出方法による抗アレルギー活性の差異およびその活性成分について調査を実施した。*in vitro*でのヒスタミン遊離抑制活性が認められたホップ水抽出物について、動物実験によりその I 型アレルギー抑制作用について評価を行ってきた。本稿では、筆者グループが行ってきたホップ水抽出物のアレルギー抑制作用について解説したい。

2. ホップの抽出方法によるヒスタミン遊離抑制活性の差異

ホップ抽出物の抗アレルギー活性の評価は、ヒト好塩基球様細胞株である KU812 細胞を用いて行った。KU812 細胞は高親和性 IgE 受容体を発現し、ヒスタミンを含む顆粒球を形成している。この KU812 細胞をカルシウムイオノフォアで刺激すると、細胞内カルシウム濃度が上昇し、細胞からのヒスタミン遊離が促進される。そこで、我々は、カルシウムイオノフォア A23187 で KU812 細胞を刺激したときに遊離されるヒ

スタミン量から、(1) 式によりヒスタミン遊離抑制率を算出し、各種ホップ抽出物のヒスタミン遊離抑制活性を評価した。

$$\text{ヒスタミン遊離抑制率 (\%)} = \frac{100 \times (1 - (S - N) / (P - N))}{1} \quad (1)$$

ここで、 S はカルシウムイオノフォア A23187 およびサンプルを添加した際のヒスタミン遊離量、 N は細胞からの自然遊離量、 P はサンプルを添加しない A23187 刺激によるヒスタミン遊離量を表す。

ザーツ地方 (チェコ共和国) にて収穫されたホップから水抽出物 (HWE)、熱水抽出物 (HHE) およびクロロホルム-メタノール抽出物 (HCME) を調製し、それぞれの抽出物についてヒスタミン遊離抑制率を調べたところ、水抽出物に最も強いヒスタミン遊離抑制効果が認められた。熱水抽出物およびクロロホルム-メタノール抽出物にはヒスタミン遊離抑制効果が認められなかった (Fig. 2)。クロロホルム-メタノール抽出物のヒスタミン遊離抑制率は負の値を示したが、これはクロロホルム-メタノール抽出物の添加により細胞内総ヒスタミンの約 90% が遊離し、カルシウムイオノフォアのみでの刺激よりも遊離量が大きくなったためである。水抽出物で認められたヒスタミン遊離抑制活

性が熱水抽出により失われたことから、ホップ中のヒスタミン遊離抑制に寄与する活性成分が熱処理により失活する可能性を考え、ホップ水抽出物の加熱処理によるヒスタミン遊離抑制率への影響を調べたが、Fig. 3

Fig. 2 Effect of hop water extract (HWE), chloroform-methanol extract (HCME), and boiling water extract (HHE) on histamine release from human basophilic KU812 cells induced by calcium ionophore A23187 stimulation.

Each value represents the mean $\pm$ SEM, $n=3$. * Significantly different from the corresponding control group at $P < 0.05$.

Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990-2997 (2006) with permission from Japanese Society for Bioscience, Biotechnology, and Agriculture (JSBBA).

Fig. 3 Effect of heat treatment of HWE (100°C, 30 min) on histamine release from KU812 cells.

Each value represents the mean $\pm$ SEM, $n=3$. ** Significantly different from the corresponding control group at $P < 0.01$.

Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990-2997 (2006) with permission from JSBBA.

に示すとおり、ヒスタミン遊離抑制率の低下は認められなかった。このことから、ホップ水抽出物に含まれるヒスタミン遊離抑制に寄与する活性成分は熱に安定であると考えられる。水抽出物と比較して熱水抽出物のヒスタミン遊離抑制活性が低下する理由としては、ヒスタミン遊離を促進する成分が熱処理により抽出されるためではないかと推察している。この成分の詳細については現時点で不明であるが、水では抽出されず、熱水で抽出されることから疎水性の高い物質ではないかと考えている。

3. ホップ水抽出物に含まれる抗アレルギー活性成分

ホップ水抽出物について KU812 細胞からのヒスタミン遊離抑制活性が認められたため、その活性成分を同定するために、吸着樹脂であるアンバーライト XAD-4 による分画を実施した。ホップ水抽出物を XAD-4 に通液したのち、カラムに蒸留水（非吸着画分）、10、20、30、50、100% メタノールを順次通液し、その溶出画分を回収した。得られた各画分のヒスタミン遊離抑制率を測定したところ、非吸着画分および 50% メタノール溶出画分に有意なヒスタミン遊離抑制効果が認められた (Fig. 4)。この 2 画分についてヒスタミン遊離抑制率と濃度の関係を調査したところ、両画分とも濃度の増加とともにヒスタミン遊離抑制率が増加し、濃度依存性が認められた (Fig. 5)。50% メタノール溶出画分は非吸着画分よりもより低い濃度で高いヒスタミン遊離抑制効果を示し、高い比活性を示した。この結果より、ホップ水抽出物中のヒスタミン遊離抑制活性に寄与する成分は 50% メタノール画分中に存在するものと考え、さらに C18 カラムを用いた HPLC による分画を行った。LC-MS などを用いた解析の結果、50% メタノール画分中には、フラボノール配糖体であるケルセチン配糖体 (isoquercitrin, rutin および quercetin 3- O - β -6''-malonylglucoside) およびケンフェロール配糖体 (astragaline, kaempferol rutinoside および kaempferol 3- O - β -6''-malonylglucoside) が同定された。これらフラボノール配糖体のクロマトグラムを Fig. 6 に、化学構造式を Fig. 7 に示す。ホップ水抽出物中にはケルセチンおよびケンフェロール配糖体のみが検出されアグリコンを検出することができなかった。

経口摂取されたフラボノイド配糖体は、 β -グルコシダーゼによる分解などを受けてその多くがアグリコンとして体内に吸収され、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体として血流に移行することが報告されている [14,15]。また、炎症部位では β -グルコニダーゼが遊離し、フラボノイドグルクロン酸抱合体がアグリコンに変換されることが報告されている [16]。このことから、ホップ水抽出物中に存在するケルセチン配糖体お

Fig. 4 Inhibitory effect of separated fractions of HWE by Amberlite XAD-4 column chromatography on histamine release from KU812. Each value represents the mean±SEM, $n=3$. ** Significantly different from the corresponding control group at $P<0.01$. Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990-2997 (2006) with permission from JSBBA.

Fig. 5 Relationship between inhibition of histamine release and concentration of hop extracts, (a) HWE, (b) 50% MeOH Fraction, and (c) Not Adsorbate Fraction. Each value represents the mean±SEM, $n=3$. ** Significantly different from the corresponding control group at $P<0.01$. Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990-2997 (2006) with permission from JSBBA.

Fig. 6 HPLC chromatogram of HWE. Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990-2997 (2006) with permission from JSBBA.

よびケンフェロール配糖体は経口摂取により、アグリコンとして吸収され、炎症部位においてアグリコンとして抗アレルギー効果を発揮することが考えられる。そこで、水抽出物、50%メタノール画分および非吸着画分を酸加水分解によりアグリコンに分解し、HPLCにてそれぞれのケルセチン、ケンフェロールアグリコン量を定量した (Fig. 8)。Table 1 に示すとおり、ホップ水抽出中のケルセチン、ケンフェロールアグリコン量は約 200 $\mu\text{g/g}$ であり、50%メタノール画分中にはその約3倍量のケルセチン、ケンフェロールが含まれていた。ケルセチン、ケンフェロールについて KU812 細胞からのヒスタミン遊離抑制効果について調査したところ、ケルセチンにヒスタミン遊離抑制活性が認められ、その50%阻害濃度 (IC_{50}) は 0.07 mM (24 $\mu\text{g/ml}$) であった (Fig. 9)。50%メタノール画分は約 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でヒスタミン遊離を約 40%抑制していること、および MFH 中のケルセチン含量を考慮すると、HWE のヒスタミン遊離抑制効果はこれらフラボノール配糖体以外

Fig. 7 Chemical structure of main flavonoid glycosides in HWE. (a) isoquercitrin, (b) rutin, (c) isoquercitrin malonate (quercetin 3-*O*- β -D-6''-malonylglucoside), (d) astragaline, (e) kaempferol rutinoid, (f) astragaline malonate (kaempferol 3-*O*- β -D-6''-malonylglucoside).

Fig. 8 HPLC chromatogram of HWE (a) and acid hydrolyzed HWE (b).

Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990–2997 (2006) with permission from JSBBA.

Table 1 Flavonoid (quercetin and kaempferol) Contents as Aglycone Equivalents in Hop Extract (HWE, MFH, WFH).

	Quercetin ($\mu\text{g/g}$)	Kaempferol ($\mu\text{g/g}$)
HWE	198 $\pm$ 30	192 $\pm$ 38
MFH	547 $\pm$ 13	434 $\pm$ 20
WFH	8 $\pm$ 0.6	12 $\pm$ 0.2

HWE, MFH, and WFH was hydrolyzed with 2N HCl at 100°C for 30 min. The hydrolyzed solution was applied to a C18 cartridge and then eluted with methanol. The concentration of quercetin and kaempferol was determined by HPLC. Results are represented as the mean $\pm$ SEM of three independent measurements.

Fig. 9 Inhibitory effect and dose-dependence of quercetin and kaempferol on histamine release from KU812.
Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 2990-2997 (2006) with permission from JSBBA.

の成分の関与も考えられる。

4. 動物実験によるホップ水抽出物のアレルギー抑制作用の評価

in vitro の試験において、ホップ水抽出物にヒスタミン遊離抑制作用が認められたことから、その経口投与による抗アレルギー作用について動物実験にて検証を行った。コンパウンド 48/80 はマスト細胞からの脱顆粒を促進し、即時型アレルギー反応を引き起こす性質を有している [17]。コンパウンド 48/80 のこのような性質を利用して、ホップ水抽出物の経口投与がアレルギー抑制作用を示すか評価した。マウスに青色色素であるエバンスブルーを静脈内投与した直後に、そのマウスの刈毛した背部皮内に 5 μ g のコンパウンド 48/80 を投与した。コンパウンド 48/80 投与部位においてマスト細胞の脱顆粒が起こり、その結果、投与部位の血管透過性が亢進し、あらかじめ静脈内投与したエバンスブルーが血管から漏出する。コンパウンド 48/80 を皮内投与してから 30 分後にマウスを屠殺し、そのエバンスブルー漏出部位を切り出し、水酸化カリウムによりエバンスブルーを組織から抽出し、595nm における吸光度を測定することで、エバンスブルー漏出量を定量した。すなわち、抗アレルギー作用を有する被験サンプルの経口投与は、コンパウンド 48/80 刺激によるエバンスブルー漏出量の低下を引き起こすことが期待される。ホップ水抽出物および 50%メタノール溶出画分を一週間マウスに連続経口投与したところ、水抽出物は 500 mg/kg mouse の投与量で、50%メタノール画分は 100 mg/kg mouse の投与量で対照群（蒸留水投与）と比較して有意にエバンスブルーの漏出量を抑制した

(Fig. 10)。陽性対照としてヒスタミン H₁ レセプターのアンタゴニストかつヒスタミン遊離抑制作用を有するケチフェンフマル酸塩を陽性対照として設定したところ、ケチフェンフマル酸塩は 10 mg/kg mouse の投与量において有意にエバンスブルーの漏出を抑制した。この結果から、ホップ水抽出物はマウスへの経口投与によりコンパウンド 48/80 刺激による血管透過性亢進を抑制し、その作用はマスト細胞からのヒスタミンなどの化学伝達物質の遊離抑制によるものと考えられる。

乳酸菌や β -カロチンなどは Th1/Th2 バランスを Th1 型へ改善することで IgE 抗体の産生を抑制し、アレルギー抑制作用を示すことが報告されている (Fig. 1) [18-21]。ホップ水抽出物がヒスタミン遊離抑制活性を有することをこれまで述べてきたが、ホップ水抽出物にも Th1/Th2 バランスの改善能が認められるか、オボアルブミン (OVA) 免疫マウスを用いて検討を行った。BALB/c マウスを抗原である OVA をアジュバンドである水酸化アルミニウム (Alum) とともに複数回免疫することで、免疫バランスを Th2 優位に誘導し、IgE 抗体の産生を増強させることができる。20 μ g の OVA を初回免疫時とその 2 週間後の追加免疫時の計 2 回、Alum とともに BALB/c マウスの腹腔内へ投与した。ホップ水抽出物を 0.05%もしくは 0.25%添加した飼料を初回免疫の 1 週間前から追加免疫の 1 週間後の計 4 週間にわたって OVA 免疫マウスに投与したところ、試験終了時の血清中総 IgE 抗体濃度および抗原 (OVA) 特異的 IgE 抗体濃度には変化が認められなかった (Fig. 11)。このことから、今回試験を行ったホップ水抽出物の添加濃度では、OVA 免疫マウスの Th1/Th2 バランスの改善能は認められなかった。OVA 免疫マウスのような

Fig. 10 Effect of repeated oral administration of HWE and 50% MeOH fraction for a week on the vascular permeability induced by compound 48/80 stimulation.

Each value represents mean $\pm$ SEM ($n=8$). *, ** Significantly different from the control group with $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively. Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71, 1577-1581, (2007) with permission from JSBBA.

Fig. 11 Effect of the oral administration of HWE on total IgE and OVA-specific IgE in the serum of OVA-sensitized mice.

Each value represents the mean $\pm$ SEM, ($n=10$). ** Significantly different from the OVA-sensitized control group with $P < 0.01$. Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71, 1577-1581, (2007) with permission from JSBBA.

な血中 IgE 抗体量の高い状態のマウスに対して大量の抗原 (OVA) を腹腔内投与すると即時型アレルギー反応であるアナフィラキシーが起こる。これはマスト細胞上の高親和性レセプターである FcεRI に結合した IgE 抗体と腹腔内に大量に投与された抗原が架橋を形成することで I 型アレルギー反応が起こり、マスト細胞からヒスタミンなどのケミカルメディエーターが遊離することで引き起こされる。OVA 免疫マウスに 2mg の OVA を腹腔内投与したのち、その 8 分後に採血を行い、血清中ヒスタミン含量を競合 ELISA 法にて測定したところ、OVA 免疫マウスは抗原大量投与により、免疫を

行っていない通常マウスと比較して、血清中へのヒスタミン遊離が認められた (Fig. 12)。また、ホップ水抽出物を 0.05%, 0.25% 添加した飼料を与えた OVA 免疫マウスは、抗原投与後の血清中ヒスタミン含量の減少傾向が認められ、0.25% 添加群では陽性対照群と比較して有意な血清中へのヒスタミン遊離の抑制が認められた (Fig. 12)。この結果から、ホップ水抽出物はその経口投与により、マスト細胞上に結合した IgE 抗体と抗原の架橋形成による I 型アレルギー反応による脱顆粒を抑制する作用を有すると考えられる。

Fig. 12 Effect of the oral administration of HWE on histamine levels in the serum of OVA-sensitized mice 8 min after the intraperitoneal antigen challenge.

Each value represents the mean $\pm$ SEM, ($n=10$). *, ** Significantly different from the OVA-sensitized control group with $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively. Figure adapted from *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71, 1577-1581, (2007) with permission from JSBBA.

5. 結 言

細胞レベルおよび動物実験レベルで得られた実験データをもとにホップ水抽出物の I 型アレルギー抑制作用について紹介した。今回の一連の研究から、ホップ水抽出物は主として顆粒を有するマスト細胞および好塩基球からの脱顆粒を抑制することで抗アレルギー効果を示すことが分かった。動物実験においてもその効果が確認されていることから、ホップ水抽出物中の活性成分は経口摂取において腸管から体内へ吸収されることで抗アレルギー作用を発揮するものと考えられる。また、ホップ水抽出物中の抗アレルギー成分としてフラボノール配糖体が検出されたが、酸加水分解により定量したアグリコン含量から判断すると、フラボノール以外の活性成分の存在も可能性として考えられ、その成分の特定に関しては今後の課題である。我々は、ヒト花粉症患者に対するホップ水抽出物の摂取がその花粉症症状を軽減することを確認しているが [22]、花粉症以外のアレルギー症状についてもヒトでの効果を確認することができれば、さまざまなアレルギー症状を緩和する食品素材としての用途の拡大が期待される。

引 用 文 献

[1] 馬場廣太郎, 今野昭義, 竹中洋; “2005 年版 鼻アレルギー診断ガイドライン ダイジェスト”, 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編, ライフ・サイエンス, 2005,

pp.2-10.

- [2] A. K. Abbas, A. H. Lichtman; “Cellular and Molecular Immunology, Fifth Edition” Elsevier Saunders, 2005, pp.432-452.
- [3] H. Tachibana, Y. Sunada, T. Miyase, M. Sano, M. Maeda-Yamamoto, K. Yamada; Identification of a methylated catechin as an inhibitor of degranulation in human basophilic KU812 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 452-454 (2000).
- [4] T. Inoue, Y. Sugimoto, H. Masuda, C. Kamei; Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from mentha piperita L. *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 256-259 (2002).
- [5] T. Yamamoto, M. Yoshimura, F. Yamaguchi, Y. Kouchi, R. Tsuji, M. Saito, A. Obata, M. Kikuchi; Anti-allergic activity of narigenin chalcone from a tomato skin extract. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 1706-1711 (2004).
- [6] T. Kanda, H. Akiyama, A. Yanagida, M. Tanabe, Y. Goda, M. Toyoda, R. Teshima, Y. Saito; Inhibitory effect of apple polyphenol on induced histamine release from RBL-2H3 cells and rat mast cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 1284-1289 (1998).
- [7] T. Makino, A. Furuta, H. Fujii, T. Nakagawa, H. Wakushima, K. Saito, Y. Kano; Effect of oral treatment of *Perilla frutescens* and its constituents on type-I allergy in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 1206-1209 (2001).
- [8] H. Tobe, Y. Muraki, K. Kitamura, O. Komiyama, Y. Sato, T. Sugioka, B. H. Maruyama, E. Matsuda, M. Nagai; Bone resorption inhibitors from hop extract. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 158-159 (1997).
- [9] C. Gehauser, A. Alt, E. Heiss, A. Gamal-Eldeen, K. Klimo, J. Knauf, I. Neumann, R. H. Scherf, N. Frank, H. Bartsch, H. Becker; Cancer chemopreventive activity of xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol. Cancer Ther.*, **1**, 959-969 (2002).
- [10] J. W. Chen, K. J. Lin; Mechanisms of cancer chemoprevention by hop bitter acids (beer aroma) through induction of apoptosis mediated by Fas and caspase cascades. *J. Agric. Food Chem.*, **52**, 55-64 (2004).
- [11] S. Milligan, J. Kalita, V. Pocock, A. Heyerick, L. De Cooman, H. Rong, D. De Keukeleire; Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin. *Reproduction*, **123**, 235-242 (2002).
- [12] F. Zhao, H. Nozawa, A. Daikonnya, K. Kondo, S. Kitanaka; Inhibitors of nitric oxide production from hops (*Humulus lupulus* L.). *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 61-65 (2003).
- [13] F. Zhao, Y. Watanabe, H. Nozawa, A. Daikonnya, K. Kondo, S. Kitanaka; Prenylflavonoids and phloroglucinol derivatives from hops (*Humulus lupulus*). *J. Nat. Prod.*,

- 68, 43-49 (2005).
- [14] C. Morand, V. Crespy, C. Manach, C. Besson, C. Demigne, C. Remesy; Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties. *Am. J. Physiol.*, **275**, R212-219 (1998).
- [15] K. Murota, J. Terao; Antioxidative flavonoid quercetin: implications of its intestinal absorption and metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, **417**, 12-17 (2003).
- [16] K. Shimoi, N. Saka, R. Nozawa, M. Sato, I. Amano, T. Nakayama, N. Kinae; Deglucuronidation of a flavonoid, luteolin monoglucuronide, during inflammation. *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 1521-1524 (2001).
- [17] C. R. Benyon, C. Robinson, K. M. Church; Differential release of histamine and eicosanoids from human skin mast cells activated by IgE-dependent and non-immunological stimuli. *Br. J. Pharmacol.*, **97**, 898-904 (1989).
- [18] K. Shida, K. Makino, A. Morishita, K. Takamizawa, S. Hachimura, A. Ametani, T. Sato, Y. Kumagai, S. Habu, S. Kaminogawa; *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **115**, 278-287 (1998).
- [19] D. Fujiwara, S. Inoue, H. Wakabayashi, T. Fujii; The anti-allergic effects of lactic acid bacteria are strain dependent and mediated by effects on both Th1/Th2 cytokine expression balance. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **135**, 205-215 (2004).
- [20] Y. Ishida, I. Bandou, H. Kanzato, N. Yamamoto; Decrease in ovalbumin specific IgE of mice serum after oral uptake of lactic acid bacteria. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 951-957 (2003).
- [21] Y. Sato, H. Akiyama, H. Suganuma, T. Watanabe, M. H. Nagaoka, T. Inakura, Y. Goda, T. Maitani; The feeding of b-carotene down-regulates serum IgE levels and inhibits the type I allergic response in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 978-984 (2004).
- [22] 瀬川修一, 高田善浩, 脇田義久, 金子隆史, 金田弘拳, 渡淳二, 榎本多津子, 榎本雅夫; “ホップ水抽出物の花粉症軽減効果”, *New Food Industry*, **49**, 13-21 (2007).

要 旨

ヒト好塩基球様 KU812 細胞からのヒスタミン遊離抑制を指標としてホップ抽出物のアレルギー抑制作用を評価した。ホップの抽出法によりヒスタミン遊離抑制活性には大きな差異が認められ、水抽出物に強い活性が認められたが、熱水抽出物およびクロロホルム-メタノール抽出物には活性が認められなかった。ホップ水抽出物を吸着樹脂 (XAD4) により分画したところ、50%メタノール溶出画分に強い活性が認められ、ケルセチン配糖体およびケンフェロール配糖体が同定された。これらフラボノールのうち、ケルセチンに強いヒスタミン遊離抑制活性が認められた。 *in vitro* でのヒスタミン遊離抑制作用が認められたホップ水抽出物について、動物実験にてその I 型アレルギー抑制効果を検討した。コンパウンド 48/80 刺激による ICR マウス背部皮膚へのエバンスブルー漏出量、オボアルブミン (OVA) 感作 BALB/c マウスからの抗原刺激によるヒスタミン遊離量からホップ水抽出物のアレルギー抑制作用を評価した。その結果、ホップ水抽出物の経口投与により血管透過性亢進およびヒスタミン遊離は有意に抑制された。しかしながら、その経口投与は免疫グロブリン E 産生には影響を及ぼさなかった。これらの結果から、HWE はマスト細胞、好塩基球からのケミカルメディエーターの遊離を抑制することで I 型アレルギー抑制効果を発揮することが示唆された。