

ビール原料とキリンのこだわり



独自の水処理技術により磨き上げ、
厳しい審査基準に合格した水を使用



約1000種類の酵母バンクから、
商品ごとに選び抜かれた酵母を使用



品質基準を満たす
多くの条件をクリアした
選りすぐりの大麦を使用

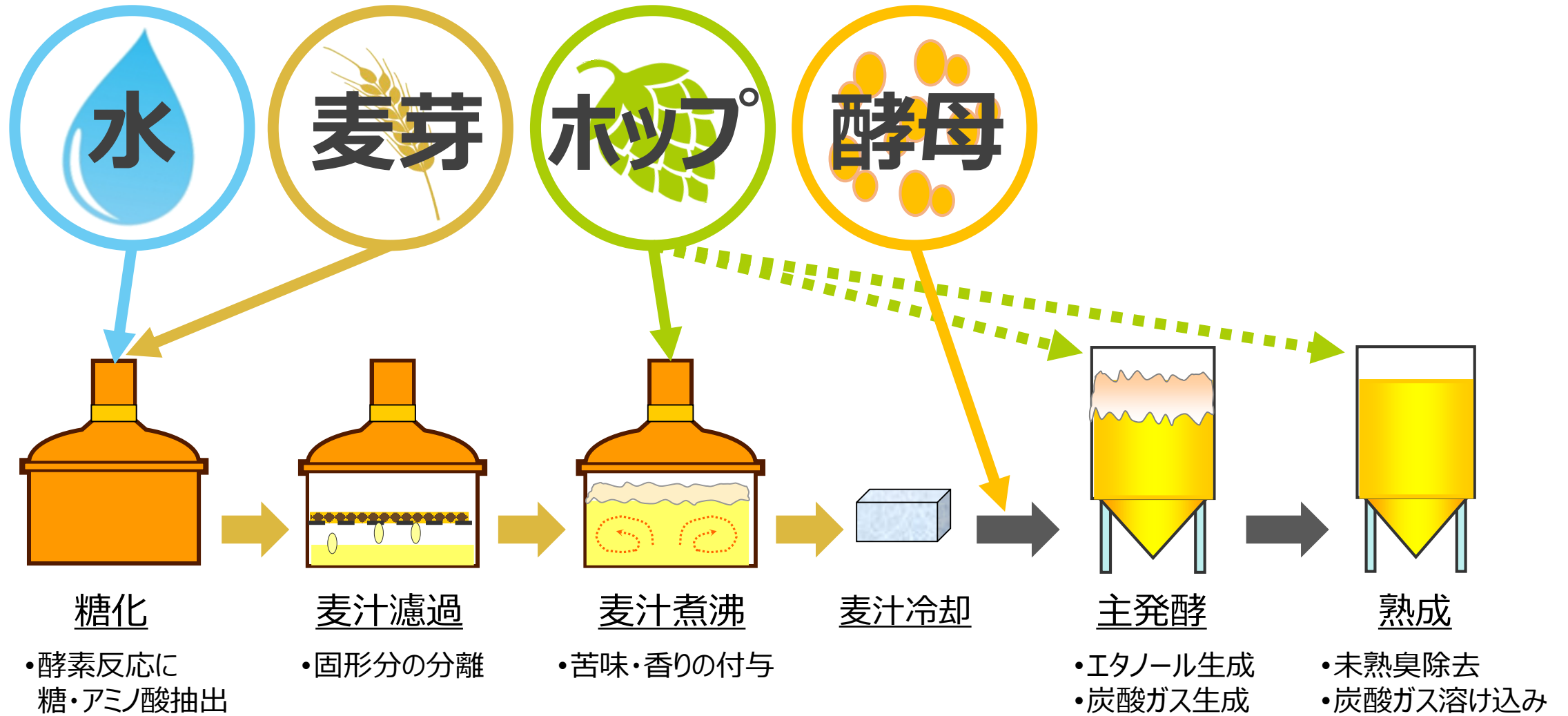
➡ 国内唯一の
自社製麦ビール工場(福岡)



毎年、当社の専門家が
国内外の産地におもむき、
五感を駆使して厳選した
ホップを使用

➡ 日本産ホップ
生産の約7割を使用(東北地方)

ビールの醸造工程



ビール醸造における大麦の役割

麦芽は酵母が発酵するための栄養源、同時にビールに香ばしさや飲みごたえを付与

麦芽 = 発芽させた麦



発芽により、生育に必要な酵素が合成
➡ この“酵素”がビール造りで重要

麦の種類

- 大麦の使用が主流
- クラフトビールをはじめ一部のビールでは、小麦などを使用するものも

麦芽の焙煎度

- 濃色ビールでは焙煎した濃色麦芽の使用比率が高い
- 濃色麦芽の使用により、香ばしさ、焦げた香味が付与される

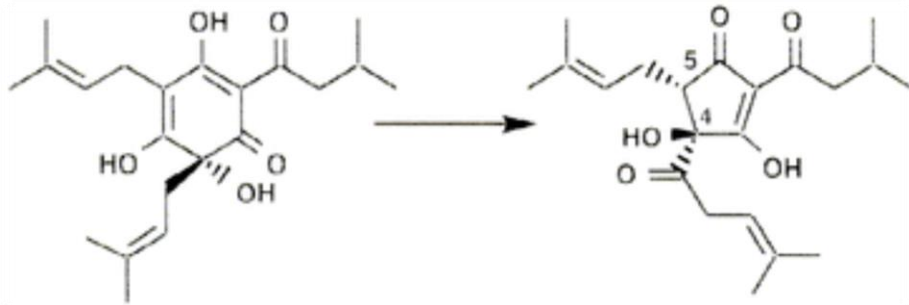


ビール醸造におけるホップの役割

ビール醸造におけるホップの役割

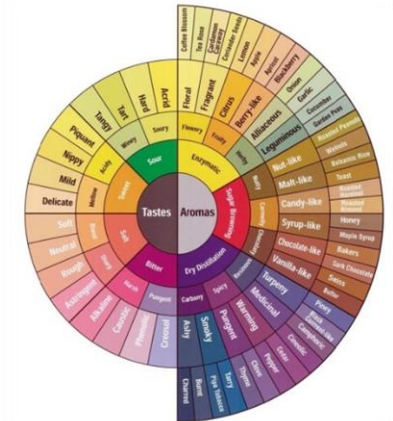
苦み

- 麦汁煮沸時に添加したホップの α 酸が異性化してイソ α 酸（苦味の主成分）となる



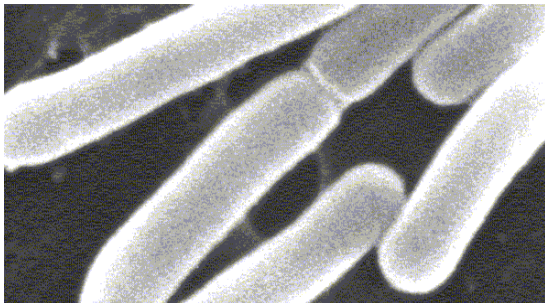
香り

- ホップ品種や添加タイミングによって様々な香気を醸し出す



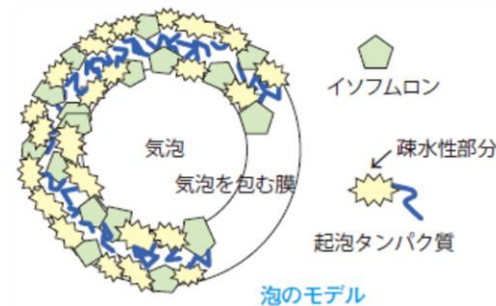
抗菌性

- 乳酸菌等の混濁菌の増殖を阻害し、ビールの保存性を高める



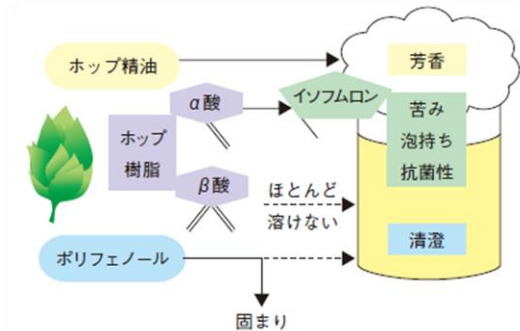
泡形成

- イソ α 酸は泡形成の重要因子として働き、良質な泡に寄与する



安定性

- 麦汁中の余分なタンパクを凝固させ清澄させる



キリンの独自技術

キリンはビール原料を制御するさまざまな独自技術を発展させてきた

→ 新しい原料を作る

- 原料の品種改良によって、香味の多様性を生み出す

→ 新しい製法を作る

- 原料加工・製造工程の工夫で、香味を進化させる

→ 新しい価値を生む

- 原料由来の成分を活かし、健康機能性を付与する



キリンの強み技術①

凍結生ホップ（日本産）使用技術



通常は
収穫後に乾燥



ペレット

- 保存性、輸送性、製造現場でのハンドリングに優れた加工形態



収穫したその日に
“生”のまま出荷



凍結粉碎加工



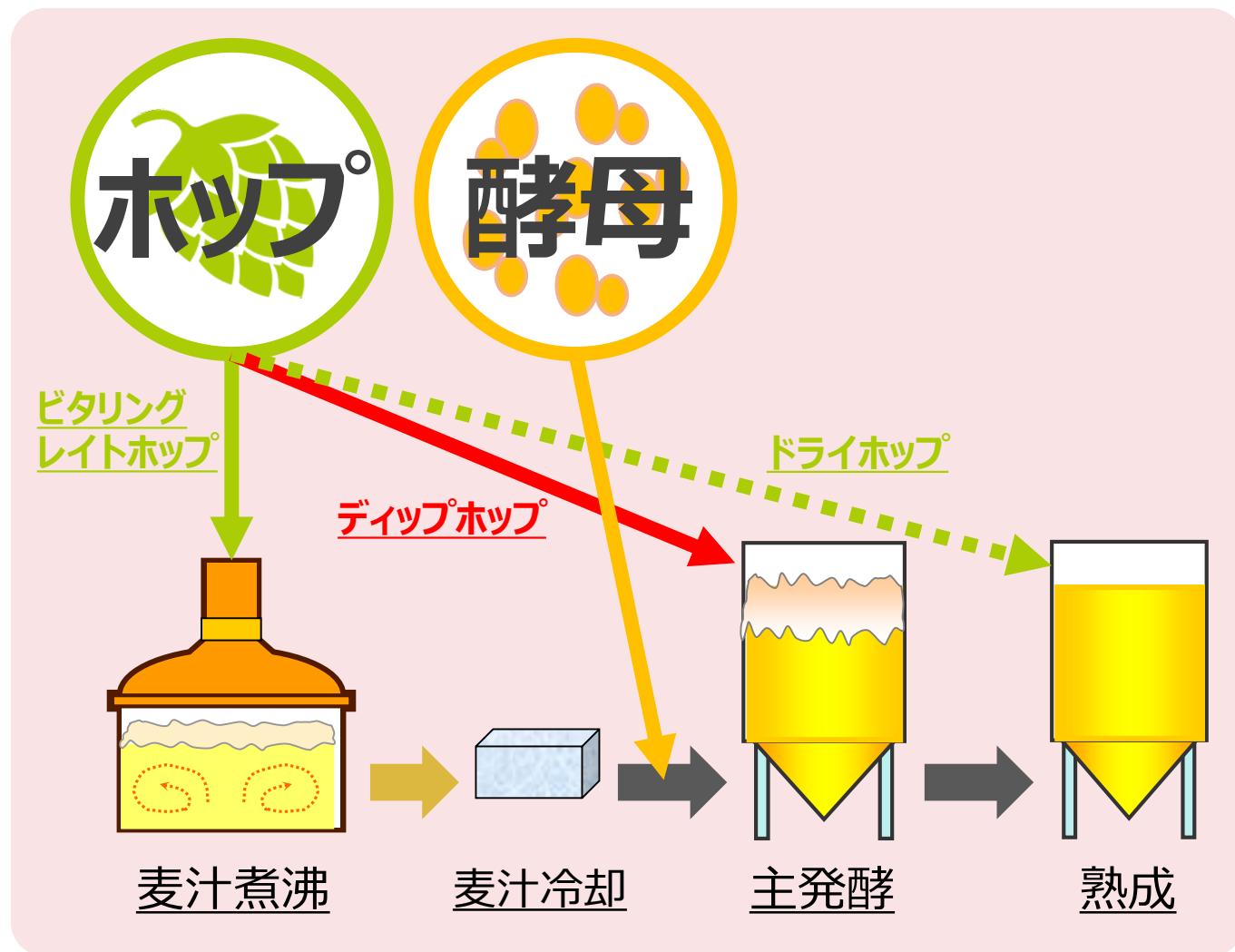
“生”のホップを
手作業で投入



発売17年目！

キリンの強み技術②

ディップホップ製法（ホップアロマ製法）




ホップの “いいところ取り”技術

発酵中にホップを漬け込むことで、
良好なホップ香をふんだんに残しながら、
過度な苦味や刺激香を抑制



品種改良 = 育種とは

育種とは、新しい性質を持った遺伝的集団（=新品種）を作ること



**新しい品種を作る際に
長年の植物研究による「栽培特性の評価」に加え
「醸造特性の評価」もできることがキリンの強み**

キリンの独自品種、MURAKAMI SEVEN

製品の高付加価値化（収益性向上）と日本産ホップ生産維持（地域創生）の両立により
“キリンならではのCSV”の実現が期待できる

MURAKAMI SEVEN



醸造家にとっての魅力(醸造特性)

世界に類をみない個性豊かな香り

➡ “イチジク様、マスカット様、和柑橘様”



生産者にとっての魅力(栽培特性)

優れた栽培特性

➡ “高い収量、省力化栽培が可能”



技術の背景

ホップや麦だけでなく、さまざまな植物や農産物で
世にない新しい品種をつくりたいという思いから植物研究が始まった

ホップや大麦の育種・品種改良



バイオテクノロジー



植物を大量に増殖させる技術の開発

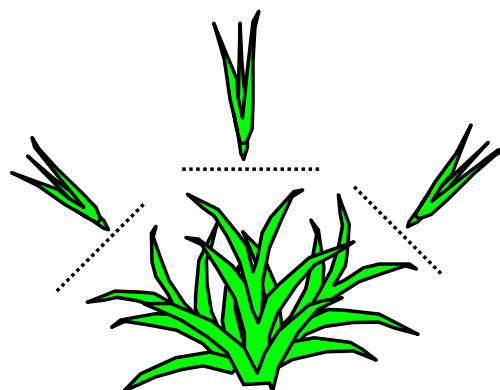
技術の概要

高品質かつ均一な植物を生産するには、母株と同じ特徴を持つ植物の増殖が必要であり、通常は「挿し木」で行われる

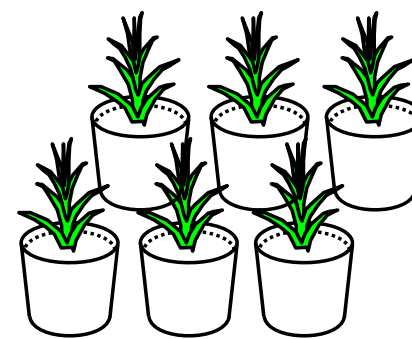
従来の方法
【さし木】



母株



手作業で一つずつ..

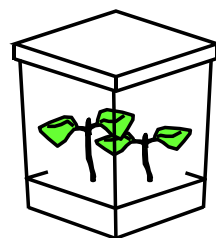


母株と同じ植物

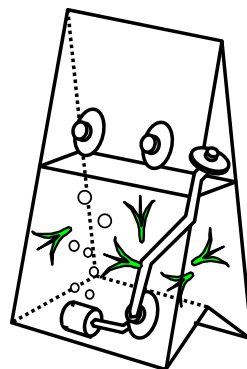
本技術の特長①

「袋型培養増殖技術」は「挿し木」に比べて圧倒的に効率が良い

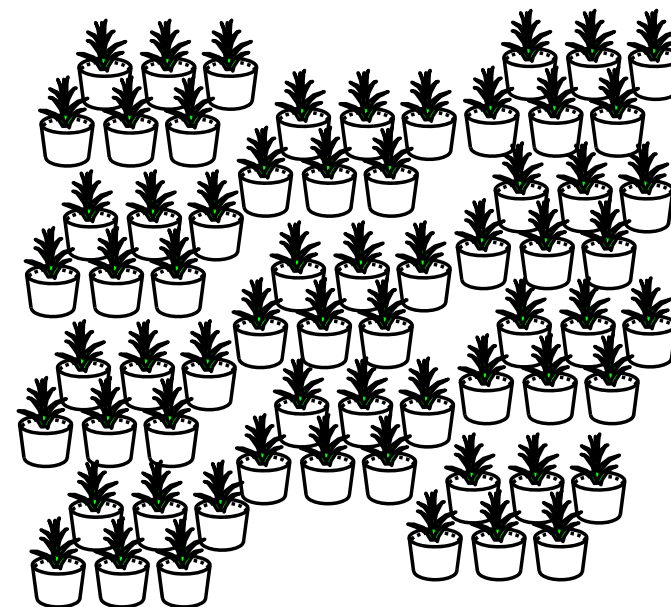
キリン独自法
【袋型培養技術】



母株



独自の袋の中で
液体培養



母株と同じ植物

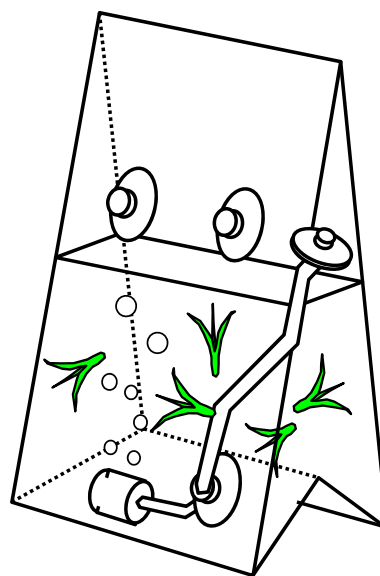
本技術の特長②

「袋」を用いる増殖はキリン独自の技術で、さまざまな特長がある

袋数の変更だけで
自由に生産量調整

無菌保持が可能

タンクなどより安価



作業が簡便

小さくて扱いやすい

軽くて安全

技術の活用①

カーネーションの大量生産で母の日のカーネーション定着に貢献

袋型培養



- 片手で持てる大きさ
- 無菌の袋内で増殖
- 袋の数で簡単に増産/生産調整

苗木に移植



- 均一かつ高品質な生育
- 高い生存率

出荷直前



- 開花時期がそろっており
パレットごとの出荷が可能

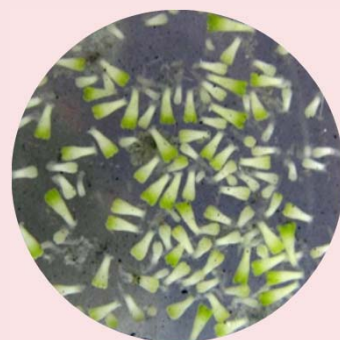
技術の活用②

高効率性を生かし、震災を受けた海岸防災林の復興に貢献した

東日本大震災で大きな被害を受けた海岸防災林



マツカサの採取



袋型増殖技術で
害虫抵抗性のクロマツを増殖



培養苗



植林用の苗

(協働機関：森林総合研究所、他)

技術の活用③

日本のジャガイモ生産・産業にも活用されている



新種の害虫が海外から侵入
抵抗性のある品種の急速な普及が急務
しかしイモの増殖率は10倍程度/年

農研機構種苗管理センターへの技術提供



無菌培養で害虫抵抗性のある
品種を増殖



1容器で数百個
年に何度も収穫可能



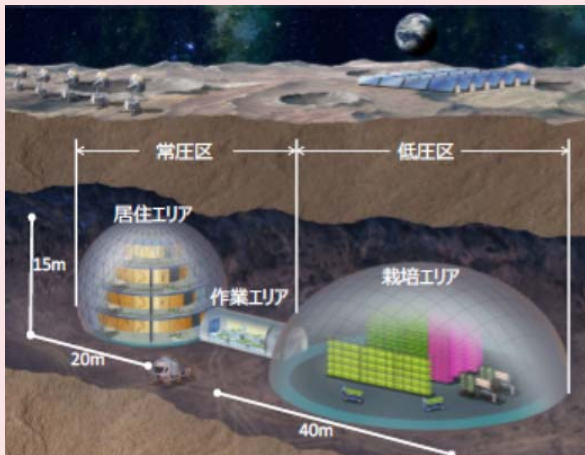
急速なジャガイモ増殖が可能

今後の展望

社会課題解決につながる、さまざまな分野への活用が期待される

- ➡ 資源エネルギーに関連した植物の苗の増殖
- ➡ 熱帯・亜熱帯のプランテーション植物の苗（苗生産効率化、新品種の迅速普及）
- ➡ 栽培法の革新が望まれる分野（挿し木法からの進化）

【事例：宇宙農場への活用検討】



- ウイルスフリー、高効率、少量生産可能などの特長から、宇宙という特殊環境での植物栽培実現が期待される

本技術の概要

「植物袋型増殖技術」を“細胞”に応用することで有用な物質を大量生産できる

→ 有用物質とは

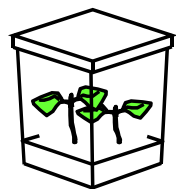
医薬品原料や
機能性成分など



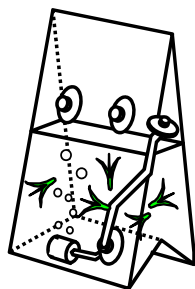
本技術の概要

個体増殖と細胞増殖

個体増殖



植物個体



袋型増殖

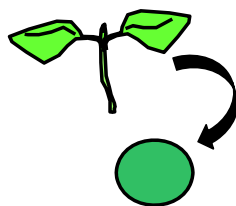


植物個体

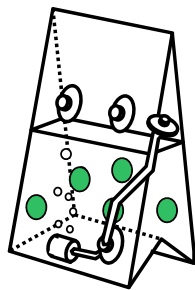


農産物

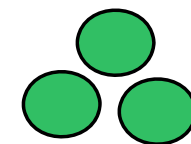
細胞増殖



植物体から
取った植物細胞



袋型増殖



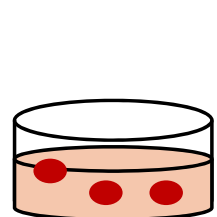
植物細胞



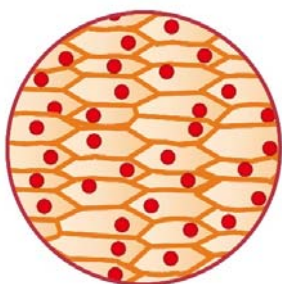
有用物質
・機能性成分
・医薬品原料

本技術の背景

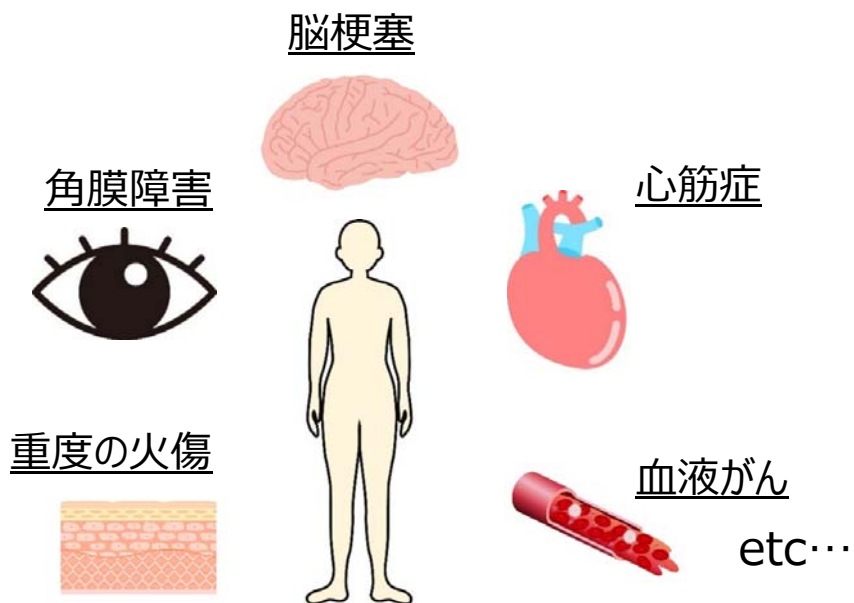
再生医療とは「細胞」や「遺伝子」そのものを体に入れることで機能不全の臓器や生体組織を再生する医療



製造



投与



脳梗塞

角膜障害

心筋症

重度の火傷

血液がん

etc...

iPS細胞など
再生医療用細胞

再生医療用細胞から
つくった組織
(再生医療等製品)

機能不全となった
臓器・組織が再生する

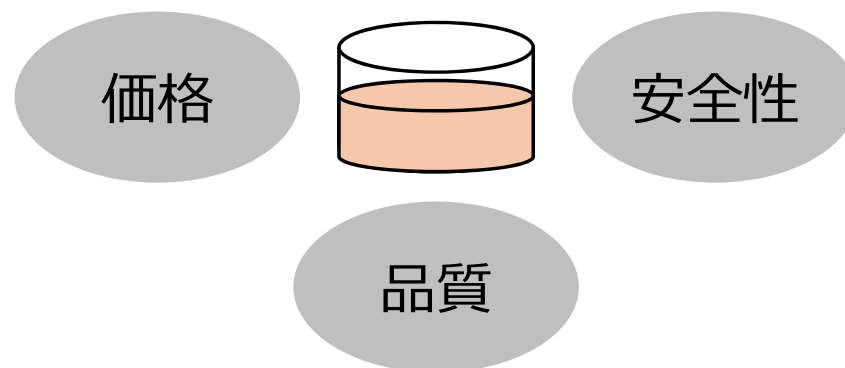
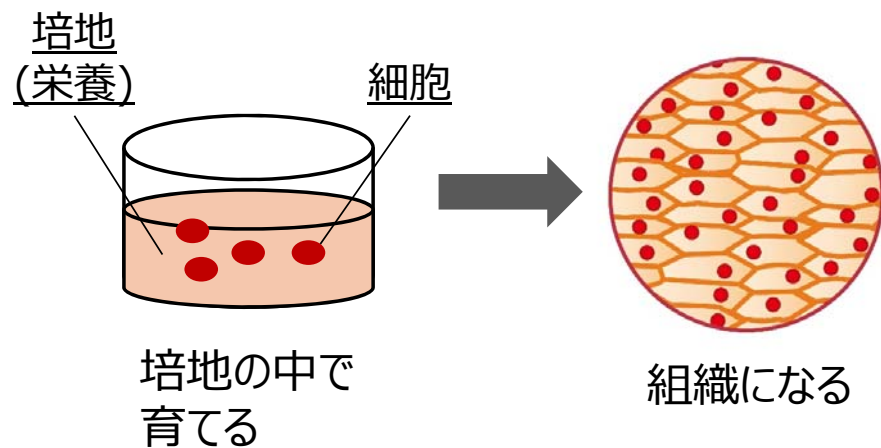
本技術の背景

再生医療には“再生医療用培地”が必須

～培地の課題が再生医療普及拡大の一つの障害となっている

細胞を育てるための
培地が必要不可欠

培地に関する
さまざまな課題

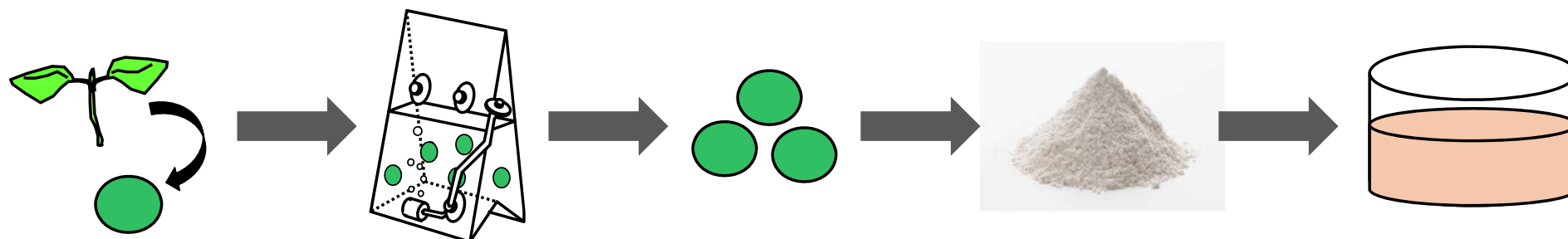


細胞が育てられない

適切な培地がない

本技術で実現できること

「植物袋型増殖技術」を用いることで、該課題をクリアした再生医療用培地を生産可能



植物体から
取った植物細胞

袋型増殖

植物細胞

培地成分

培地

すべて
クリア


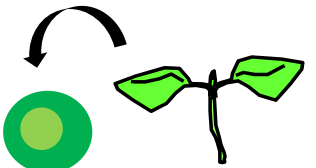

価格

安全性

品質

本技術の独自性

培地成分のような組換えタンパクは、動物細胞でつくることが多いが、植物細胞でつくことで、ウイルスフリーで安全 × 製造が簡便で安価

	価格	安全性	品質
 動物細胞	高価な原料が必要	ウイルス感染リスク	動物・植物ともに医薬品と同レベルの高品質を保つには特殊設備が必要
	↓ 安価	↓ 安全	↓
 植物細胞	安価な原料で製造可能	植物からヒトに感染するウイルスはない	キリンは建設済み 

本技術の背景

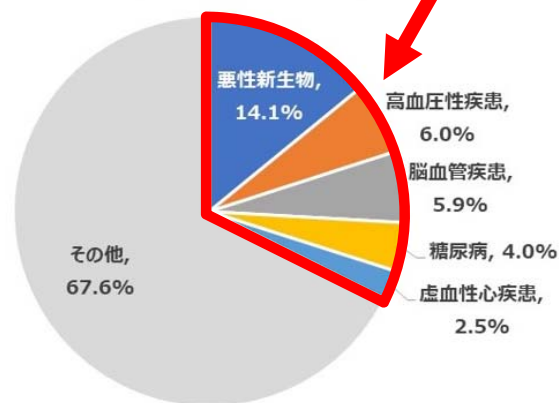
脂肪の過剰な蓄積は生活習慣病リスクを高めると考えられている

*厚生労働省政策統括官付保健統計室「平成26年患者調査」

■生活習慣病になる人は1780万人*

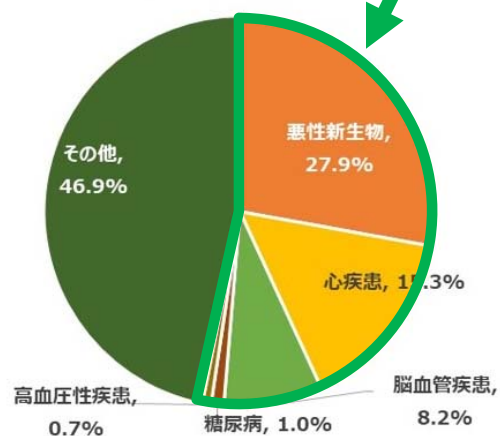
■生活習慣病は、医療費の約30%、死亡者数の約50%を占める

一般診療医療費の構成割合



資料：厚生労働省「平成28年度(2016)国民医療費の概況」

死因別死亡割合



資料：厚生労働省「平成29年(2017)人口動態統計(確定数)の概況」

脂肪の過剰な蓄積



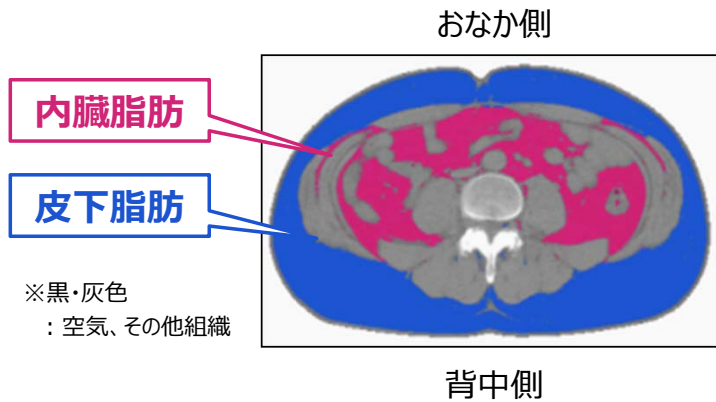
罹患リスク上昇

- ・糖尿病
- ・動脈硬化
- ・脂肪肝

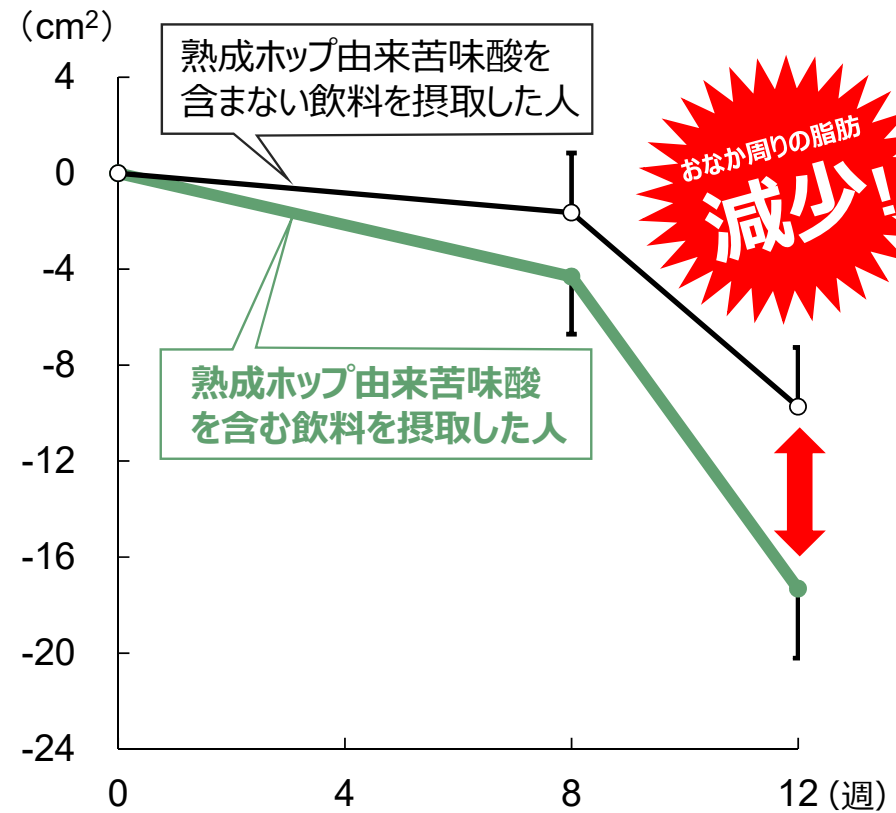
本技術について

熟成ホップ由来苦味酸は体脂肪減少効果のあるキリンの独自素材

お腹まわりの脂肪 = 内臓脂肪 + 皮下脂肪



腹部全脂肪面積の変化量



*Morimoto-Kobayashi Y. et al. Nutri J, 2016, 15, 25.

*Yamazaki T. et al. Jpn Pharmacol Ther, 2016, 44, 8, 1193.

*Koizumi K. et al. Jpn Pharmacol Ther, 2016, 44, 8, 1179.

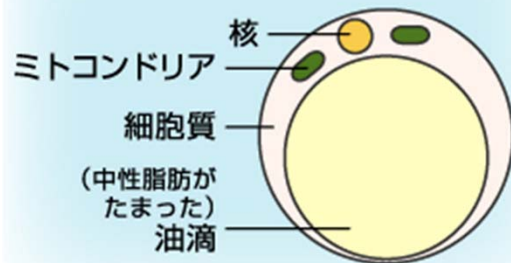
本技術について

「脂肪を燃やして熱エネルギーに変える」ユニークなメカニズム

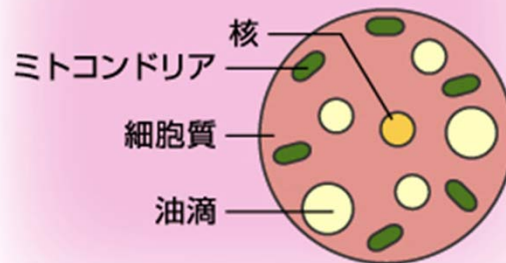
→ 脂肪の吸収を抑えたり分解を促進するメカニズムとは違い、
脂肪を燃やして熱エネルギーに変える

脂肪細胞は2種類

ためる
白色脂肪細胞



燃やす
褐色脂肪細胞



熟成ホップ由来苦味酸は
褐色脂肪細胞を活性化！

↓
脂肪を燃やす！

↓
熱エネルギーとして放出！

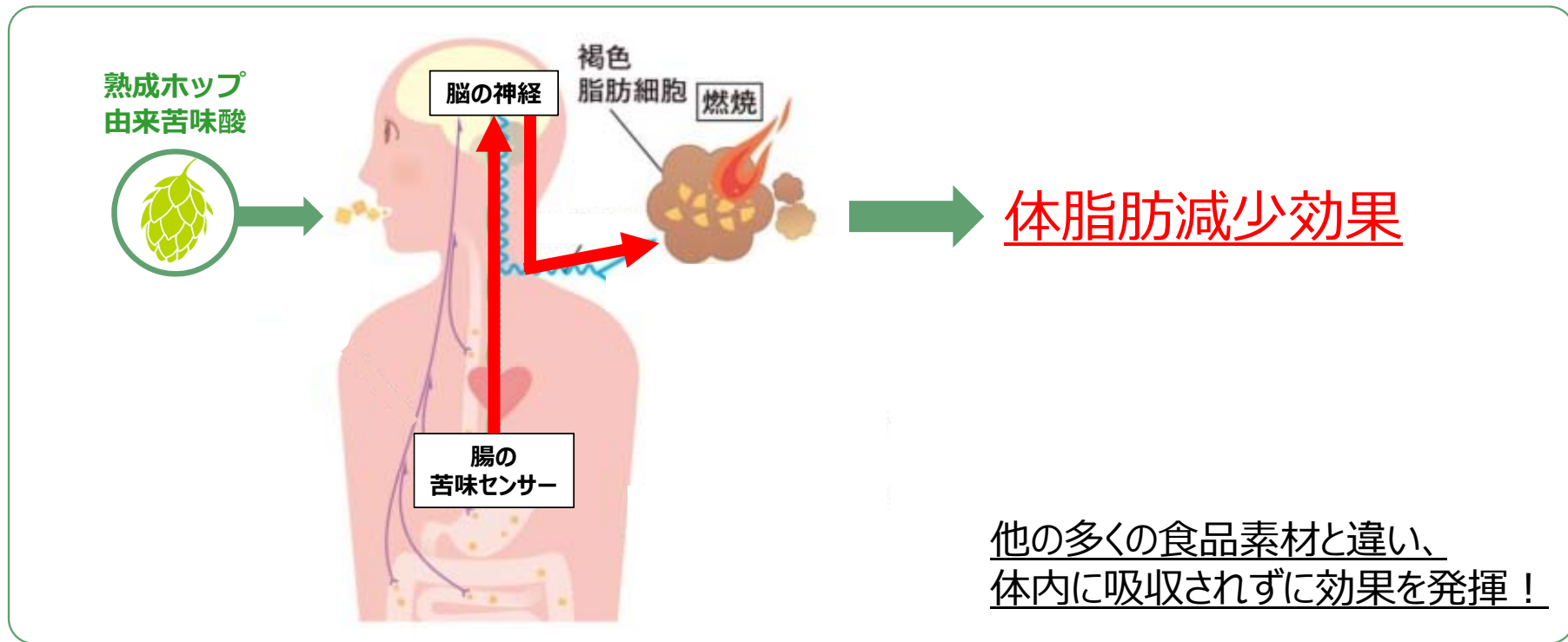
*Morimoto-kobayashi Y. et al. PloS one, 2015, 10, 6: e0131042.

*Yamazaki T. et al. J Nutr Biochem, 2019, 64, 80.

*Yamazaki T. et al. Biochem Biophys Res Commun, In Submission

本技術について

熟成ホップ由来苦味酸は腸の苦味センサーで認識され、
腸 → 脳 → 褐色脂肪細胞 → 脂肪燃焼へとつながる



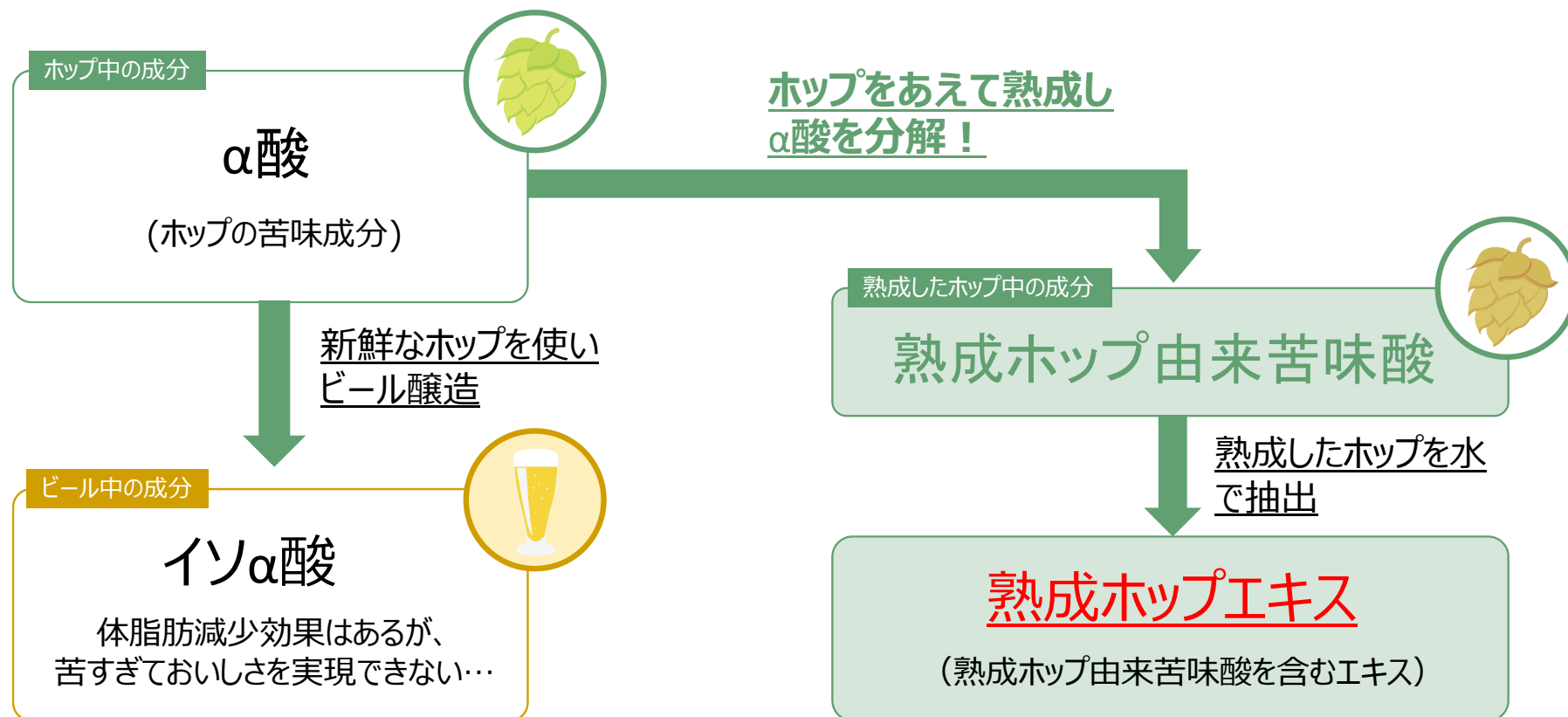
*Morimoto-kobayashi Y. et al. PloS one, 2015, 10, 6: e0131042.

*Yamazaki T. et al. J Nutr Biochem, 2019, 64, 80.

*Yamazaki T. et al. Biochem Biophys Res Commun, In Submission.

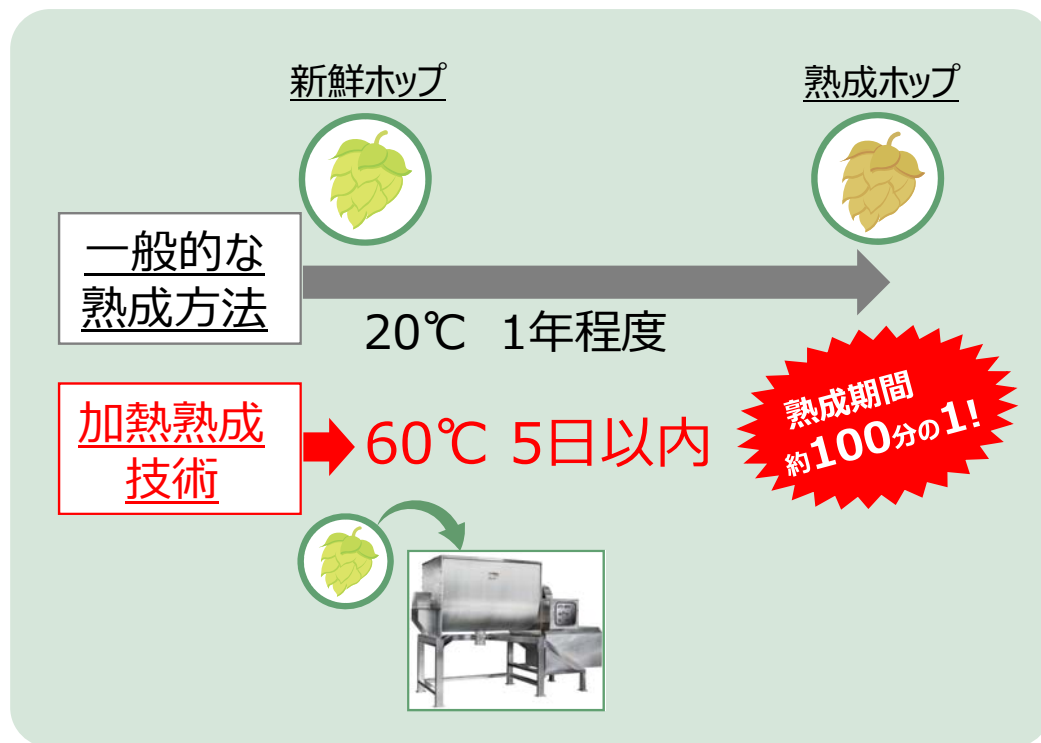
本技術の開発経緯

熟成という逆転の発想で、苦味が少なく体脂肪低減効果のある
キリン独自の新素材「熟成ホップエキス」を開発



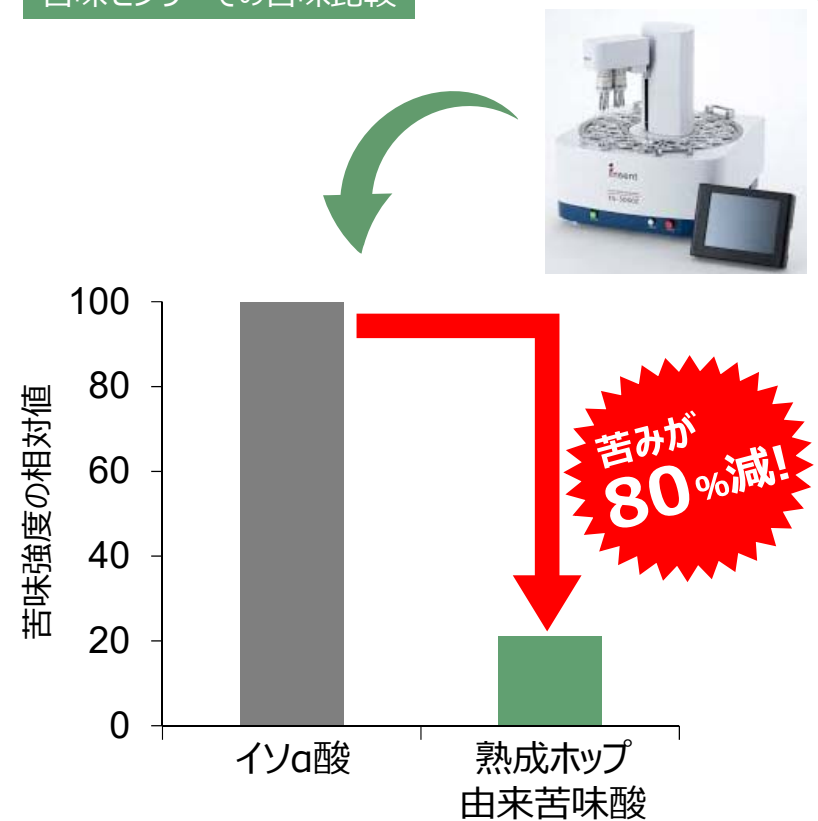
本技術の開発経緯

短期間で熟成できる「加熱熟成技術」を約8年かけて開発



- *Taniguchi Y. et al. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79.10: 1684-1694.
- *Taniguchi Y. et al. J Agric Food Chemistry, 2013, 61.12: 3121-3130.
- *Taniguchi Y. et al. J Nat Prod, 2014, 77.6: 1252-1261.
- *Yamazaki T. et al. 36th European Brewery Convention, 2017.

苦味センサーでの苦味比較



将来の可能性

エキスである利点を活かし、国内外の様々な食品に展開可能

熟成ホップエキスは
液体・粉体どちらでも製造可能

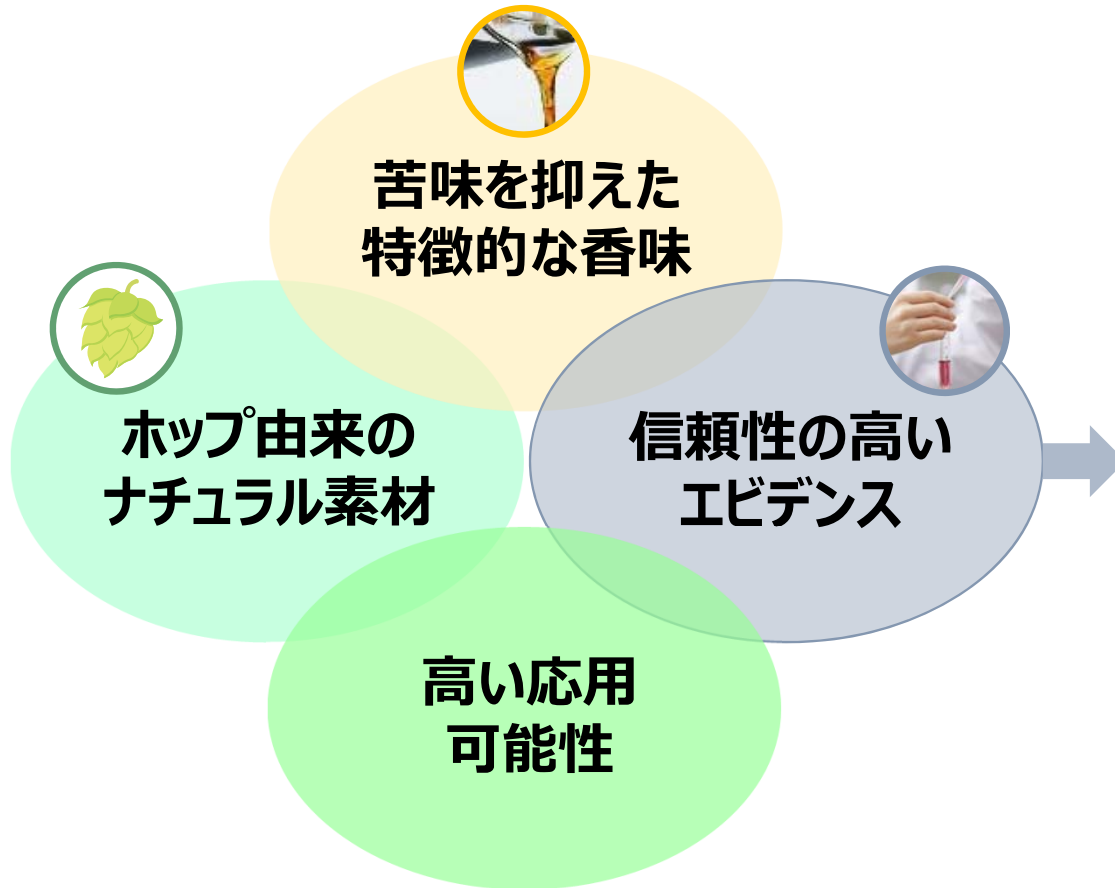


飲料、サプリメント、菓子類など
幅広く展開可能性あり



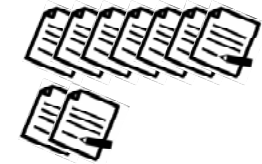
本技術の独自性

キリンの技術力により生まれたビール原料由来の独自素材



豊富なエビデンス

- ・有効性論文：7報
- ・安全性論文：2報



国内外での高い評価

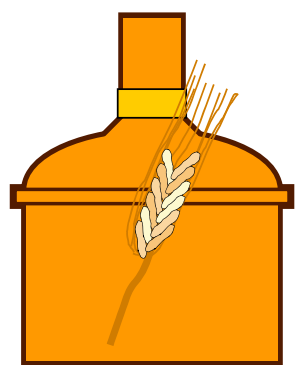


堅固な特許網の構築済

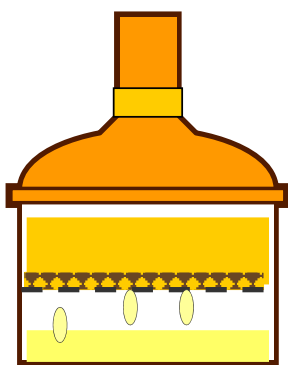
ビール醸造について

ビール醸造には多くの工程があり、1か月以上を要する

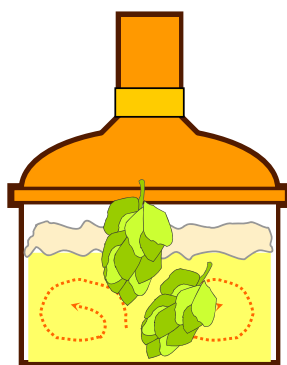
麦汁を造る工程



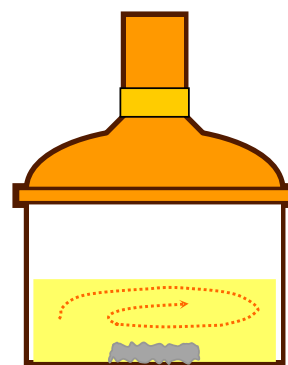
糖化



麦汁濾過

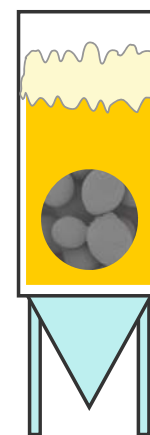


煮沸



麦汁静置

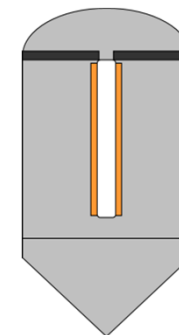
製品を造る工程



発酵



熟成



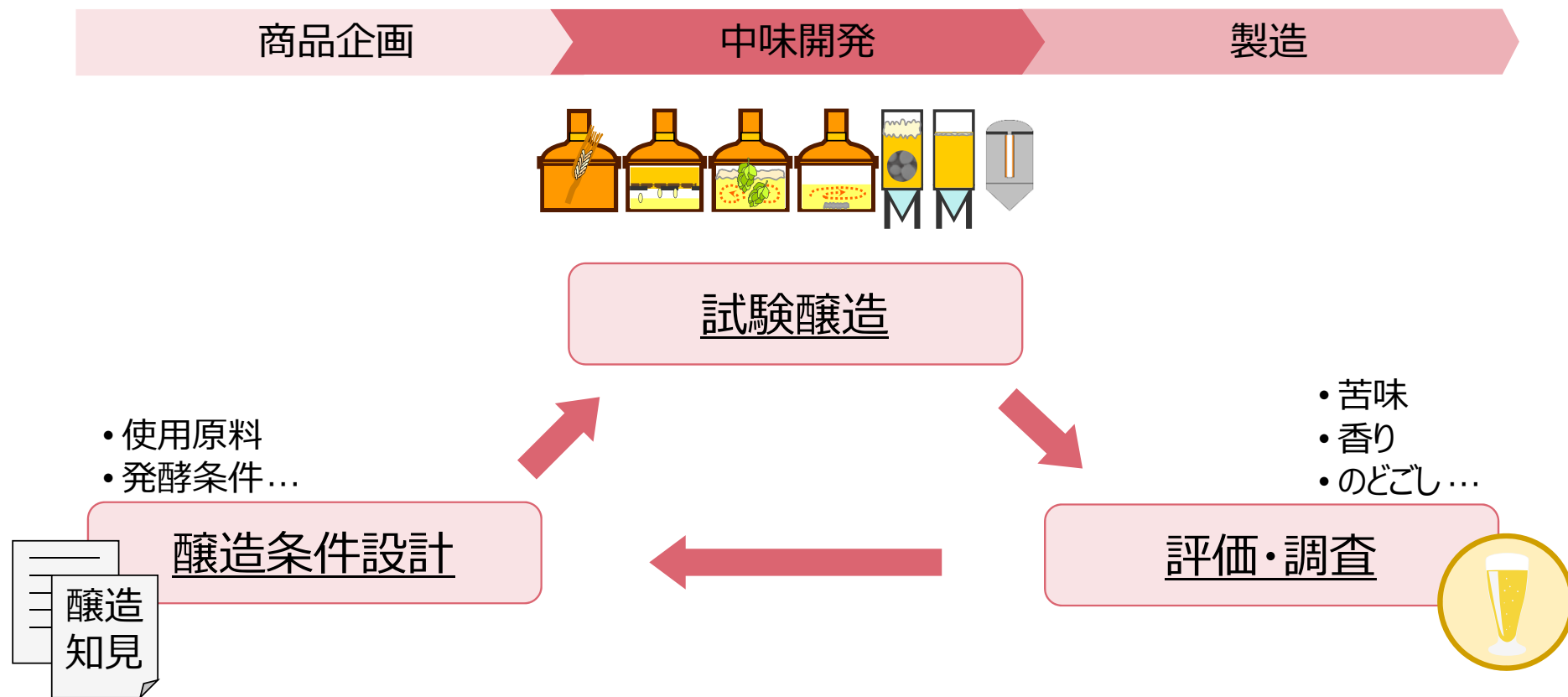
濾過

半日

約1か月

ビールの商品開発における課題

ビールの商品開発は、目指す香味に合わせて醸造条件を設計し
試験醸造して評価することをTry&Errorで繰り返す



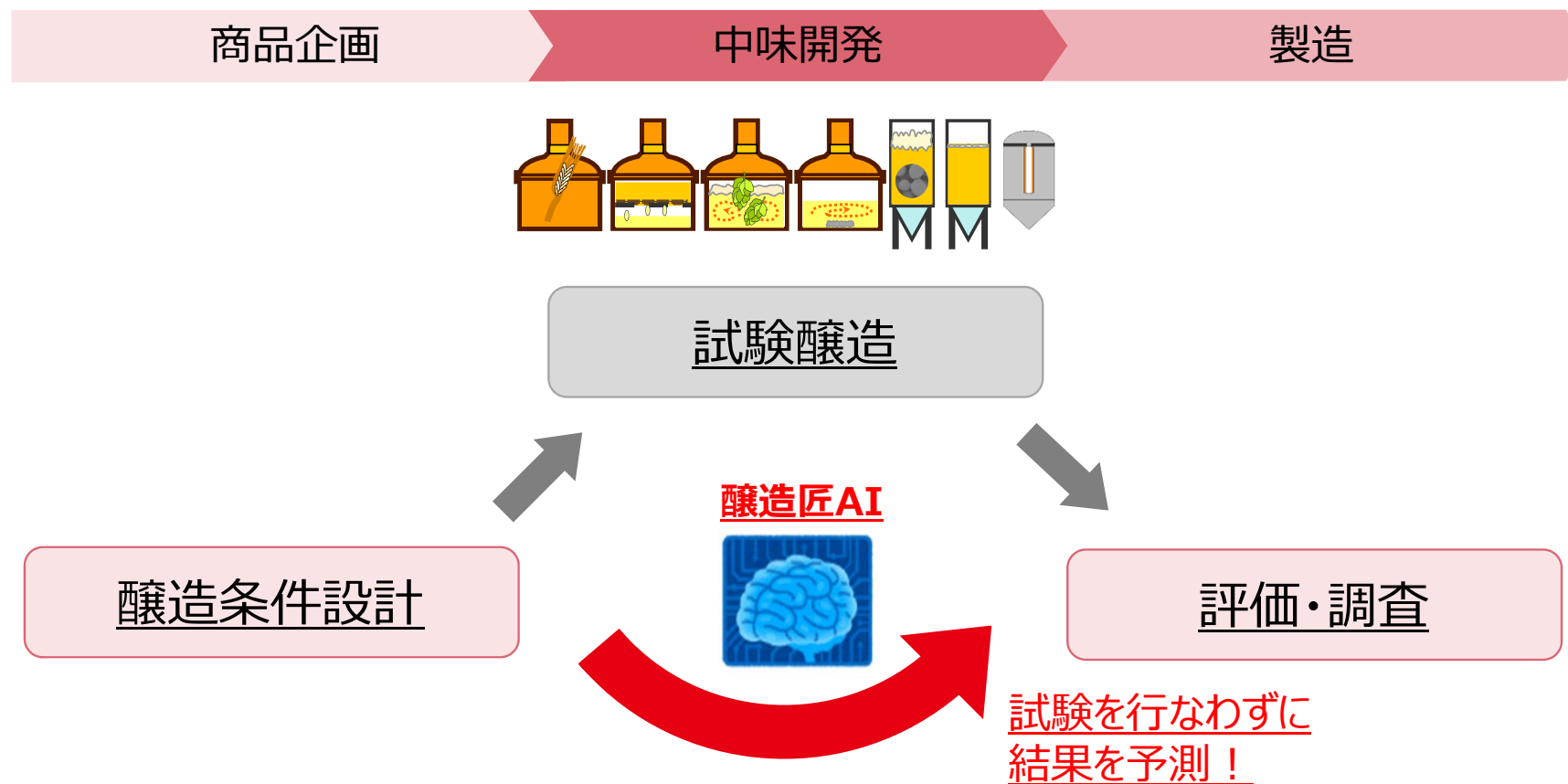
ビールの商品開発における課題

試験醸造を複数回繰り返すため多大な時間がかかり、設計には開発者個人の経験・センスが求められる



本技術について

AIを活用して試験結果を事前予測するシステムを開発した



本技術に期待できること

人×AIで開発期間を短縮し、嗜好の多様化に迅速対応する確度の高い知見収集や技術継承を促進する

Before (人単独の開発)



個人的能力差

膨大な
繰り返し
試験



After (人とAIが協働・役割分担した開発)



知見収集

醸造匠AI



試験数
削減



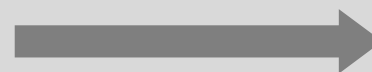
本技術の特長

「ビール醸造知見」と「データサイエンス」を掛け合わせて高精度なモデルを実現しており
特許出願済み

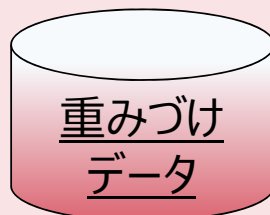
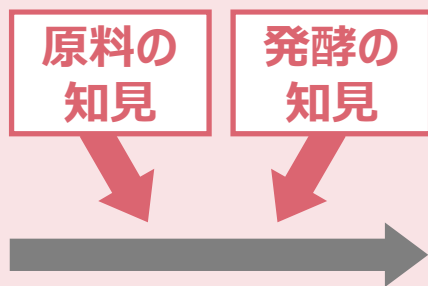
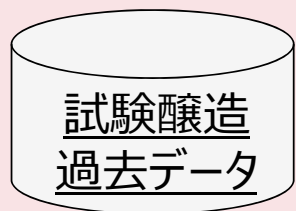
単純な機械学習



機械
学習



醸造匠AI



機械
学習



発酵とは

糖類などの栄養源が微生物のはたらきにより、人にとって有益なものに変化すること

食品や酒類

酵母



乳酸菌



納豆菌



食品原料・医薬品原料

アミノ酸生産菌

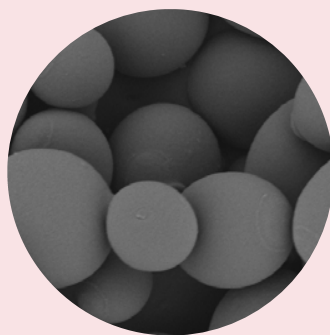


ビールにおける発酵

ビールは「ビール酵母」による「アルコール発酵」でつくられる



麦芽由来の
•ぶどう糖
•麦芽糖



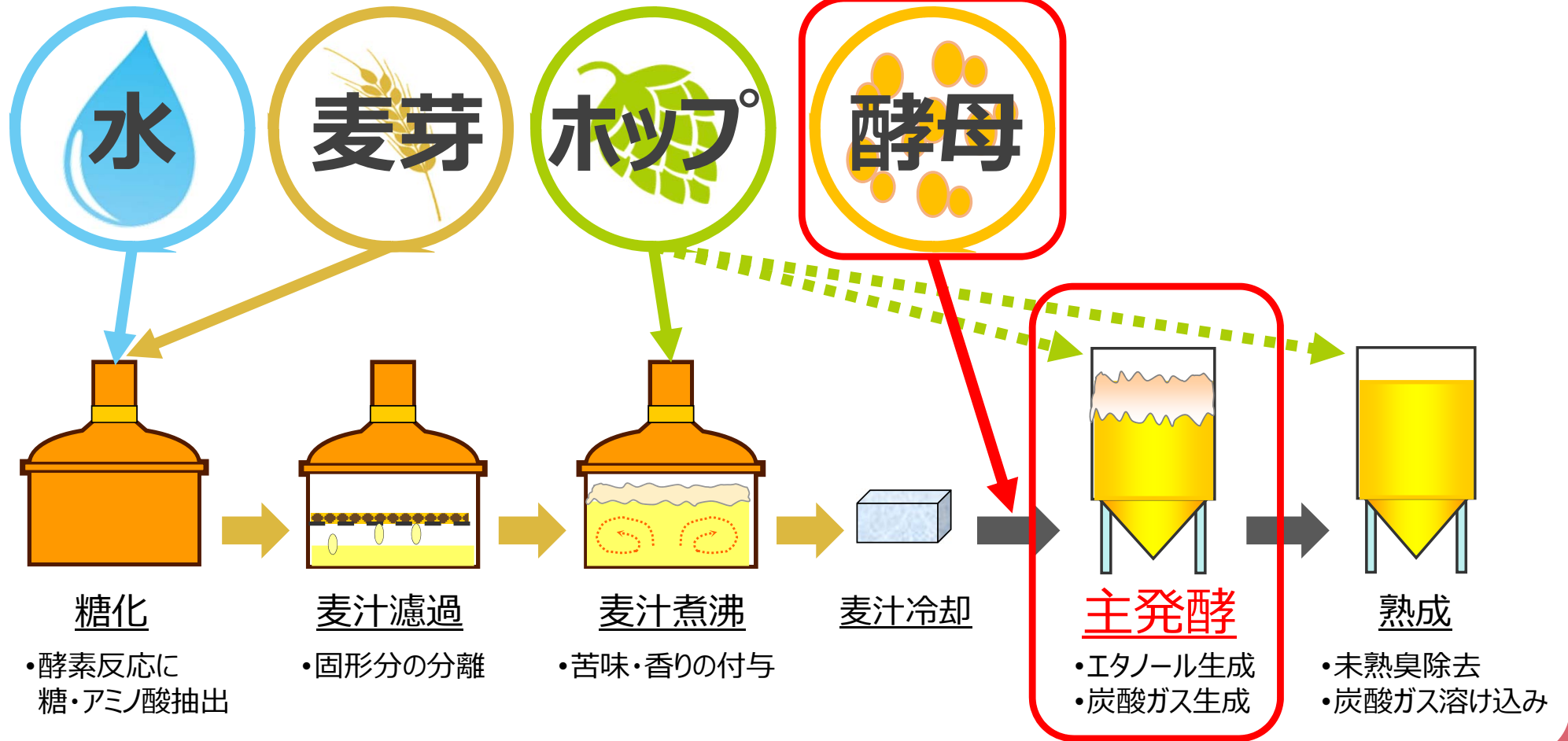
•ビール酵母

**アルコール
発酵**



ビール
•アルコール
•二酸化炭素
•香味成分

ビールにおける発酵

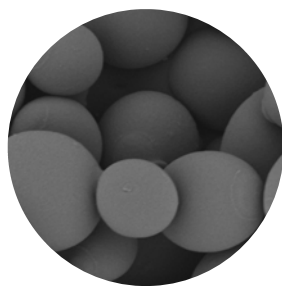


ビールにおける発酵

ビール酵母の種類や発酵条件によって、ビールの香味は変化する

主な酵母の種類

ラガー酵母



ラガービール



•すっきり飲みやすい味

エール酵母



エールビール



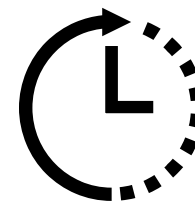
•風味豊かな味

発酵条件

温度



時間



香り

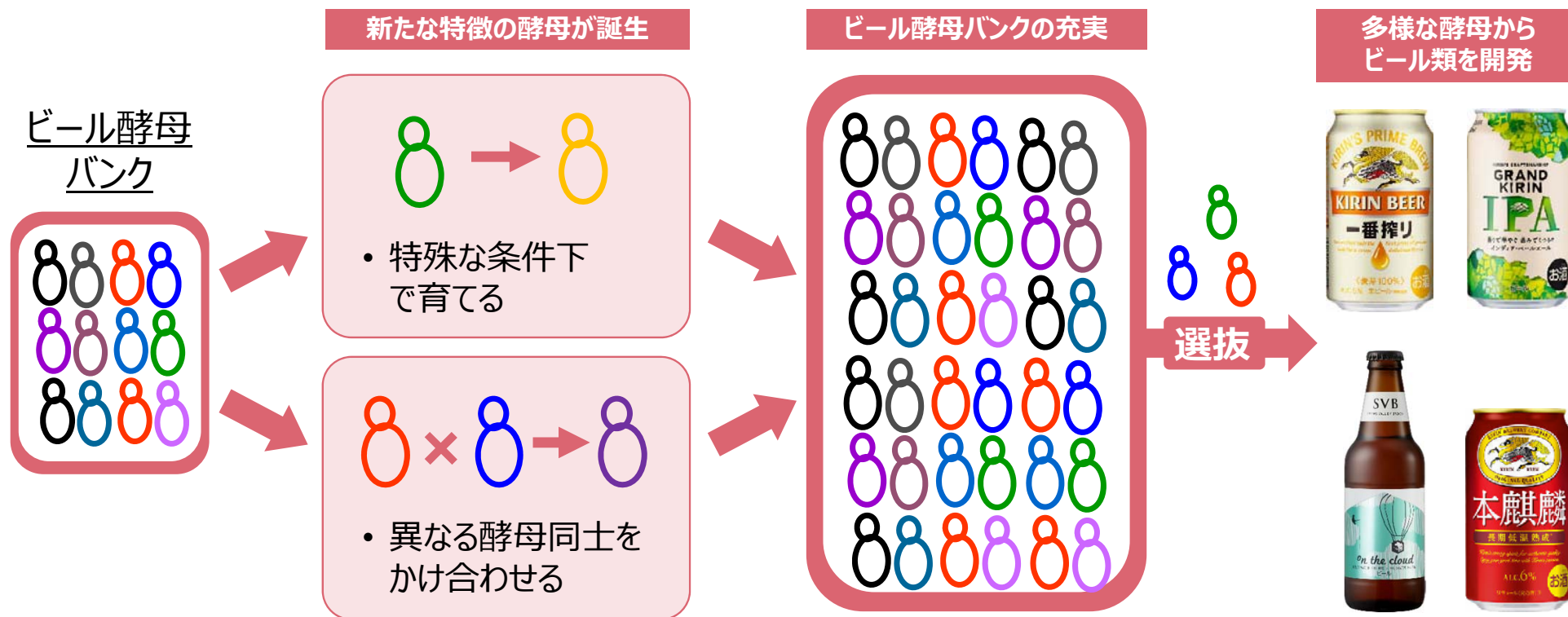
味

のどごし

etc...

キリンの独自技術①

独自技術によって、多様な種類の酵母を生み出してきた
現在保有するビール酵母は約1000種に及ぶ



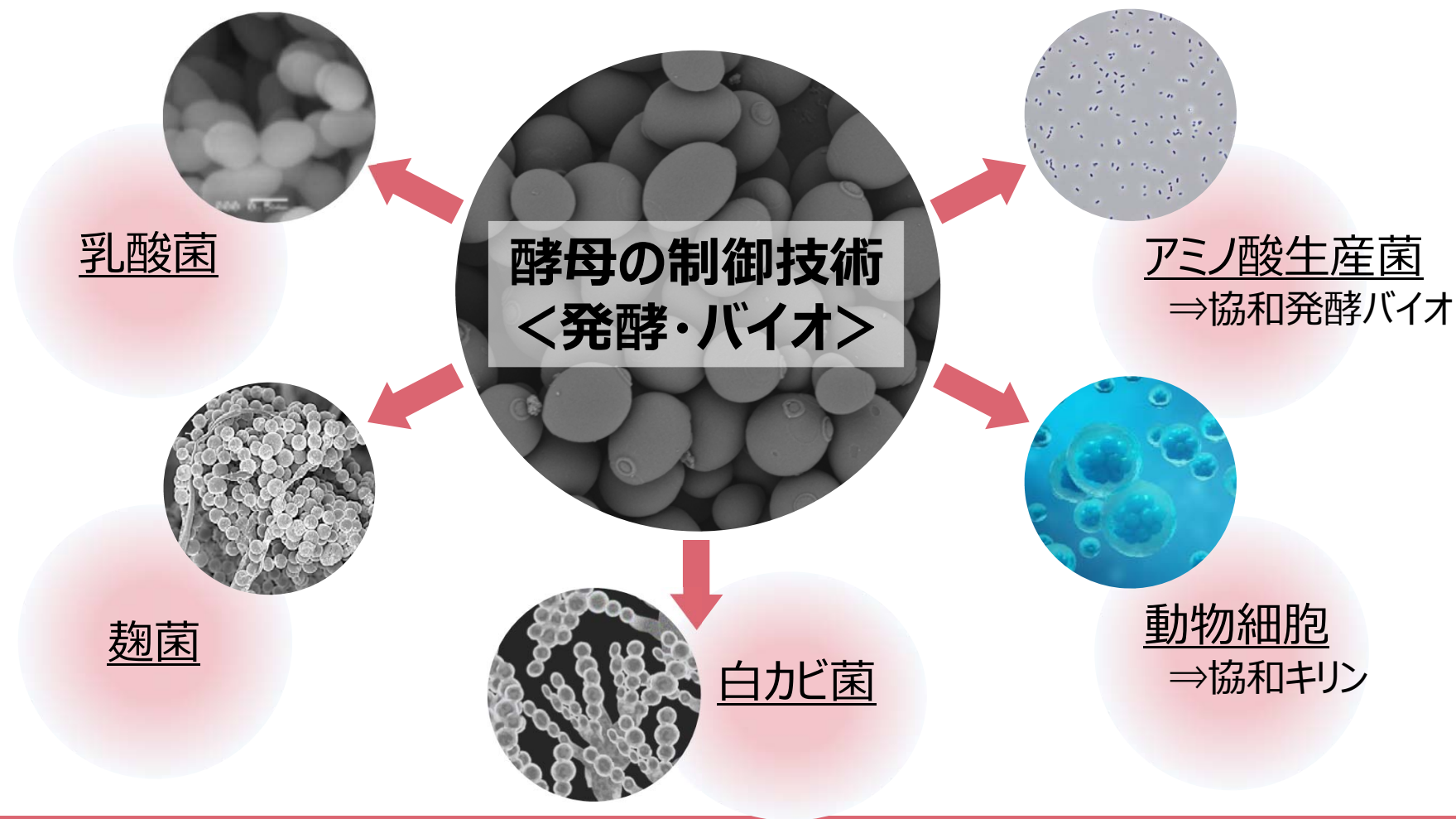
キリンの独自技術②

ビールのおいしさに影響する「ビール酵母の健康状態」を見える化し
適切に制御する技術を持っている



その他の微生物への技術発展

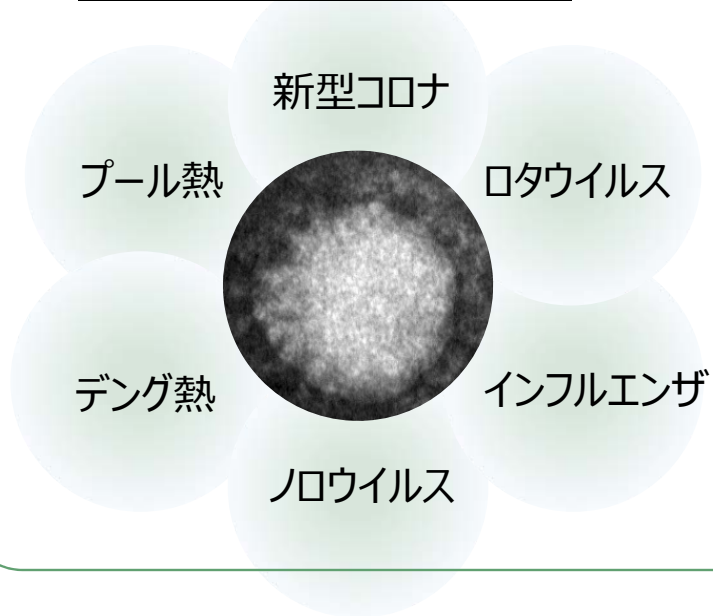
酵母の技術を他の微生物にも応用し、技術を拡大させてきた



本技術によって期待できること

感染症リスクの抑制、衛生状態の悪い地域の感染症問題解決

年間を通じたウイルスの脅威
新たなウイルスの出現リスク



人やモノの移動による
地球規模での流行



治療薬やワクチンの限界



日常生活を通して**身体がもともと持っている免疫力**を上げ
ウイルスに対抗することがますます重要になる

免疫とは

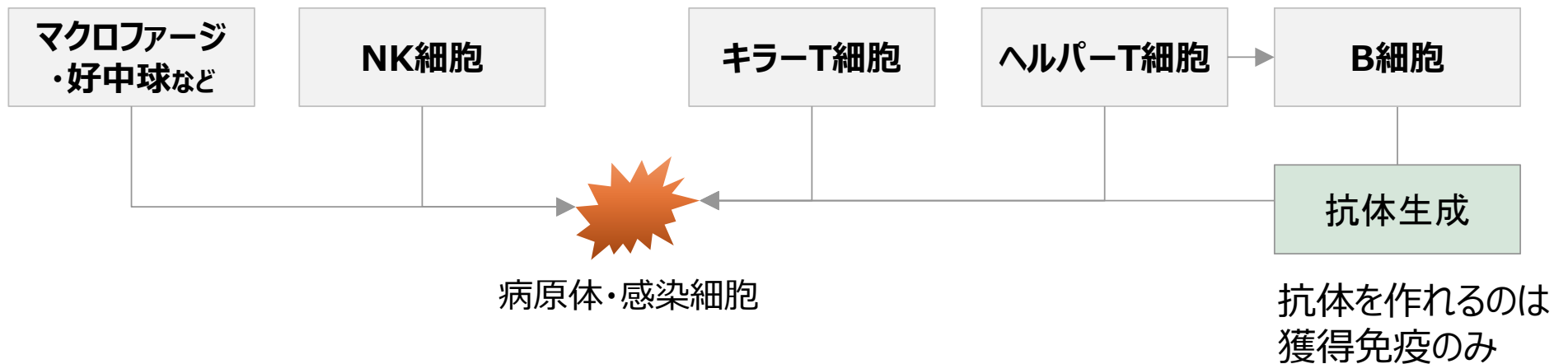
自然免疫と獲得免疫により、ウイルスや細菌などの病原体を排除する仕組み

第1の免疫：**自然免疫**

- 人が生まれつき持つ免疫反応
- 獲得免疫細胞に敵の情報を伝える
- 攻撃力は弱いが、即時に対応（数時間）
- 対象は記憶せず、目の前の敵を攻撃する

第2の免疫：**獲得免疫**

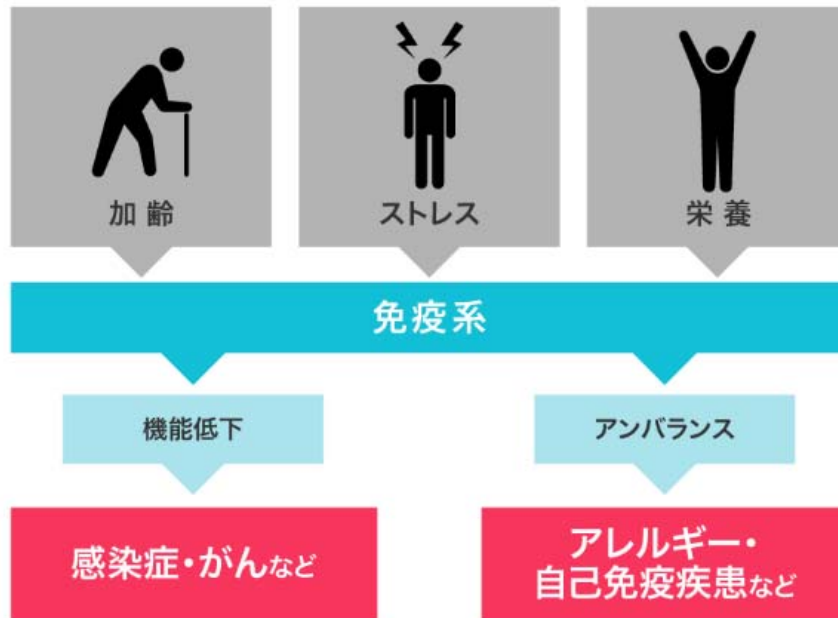
- 後天的に獲得される免疫反応
- 自然免疫を突破した敵を攻撃する
- 攻撃力は強いが、初回の反応には数日かかる
- 対象を記憶する（2回目以降は即反応）



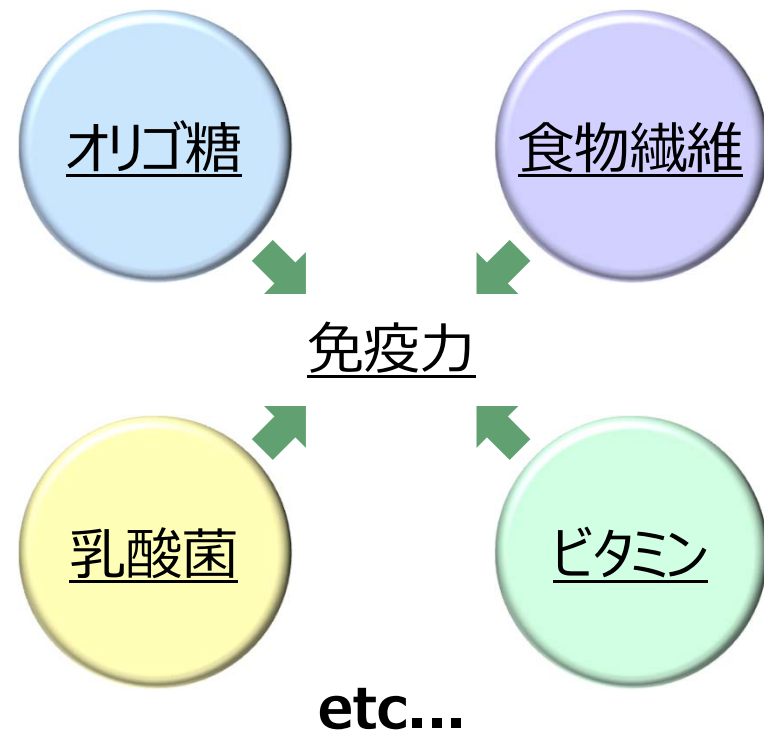
免疫と食品

食生活は免疫力に大きく影響する
乳酸菌は免疫と関わりが深い食品として知られている

免疫力と日常生活の関わり



免疫力との関連が知られる食品成分



本技術の背景

従来、「乳酸菌は一部の免疫細胞(NK細胞)のみを活性化する」という考えが免疫学の常識であった

免疫学の常識



キリンのアイデア



司令塔を活性化する
乳酸菌も存在する
のではないかと
思いませんか？

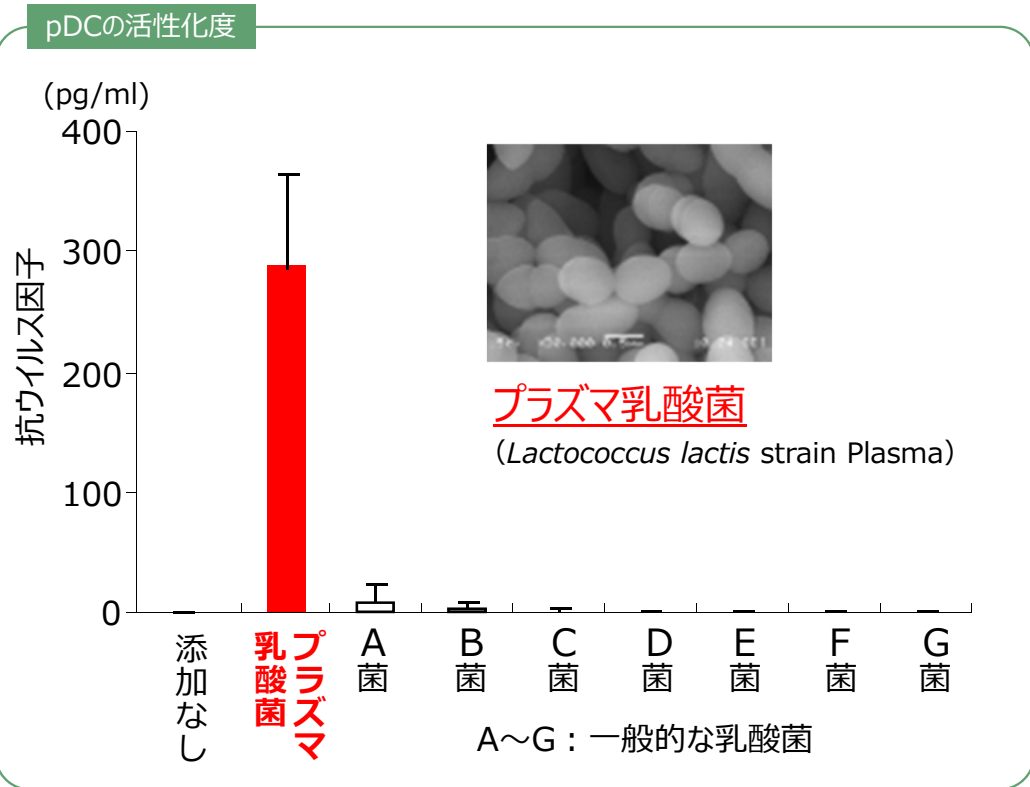
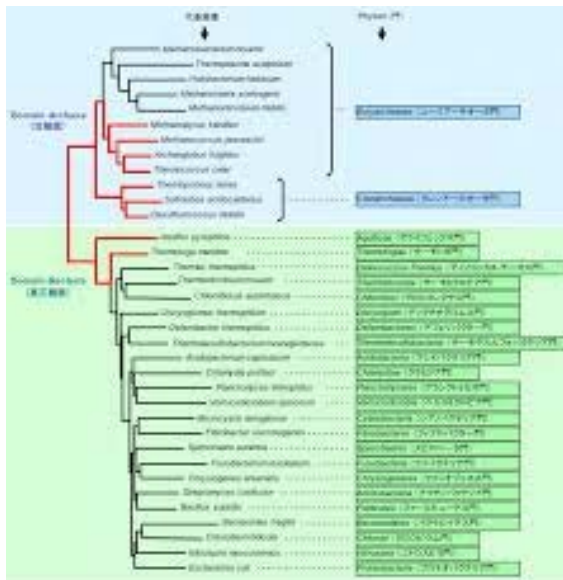


*Blood 2009;113:4232-4239. Human plasmacytoid dendritic cells are unresponsive to bacterial stimulation and require a novel type of cooperation with myeloid dendritic cells for maturation

本技術について

常識を疑い数多くの乳酸菌を検討した結果、司令塔を活性化する菌「プラズマ乳酸菌」を発見

菌株バンクにある 数多くの乳酸菌を検討



*発表：第48回日本小児感染症学会

本技術について

「プラズマ乳酸菌」の摂取で、インフルエンザ・風邪のリスクが低下した

200人の方に「プラズマ乳酸菌」が入った乳飲料、もしくは入っていない乳飲料を10週間毎日飲んで頂き、体調への影響を調べた。



ボランティア

200人

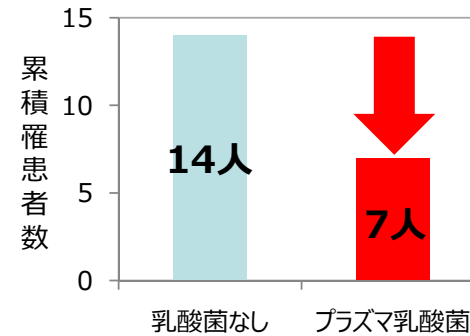
100人

プラズマ乳酸菌が入った乳飲料

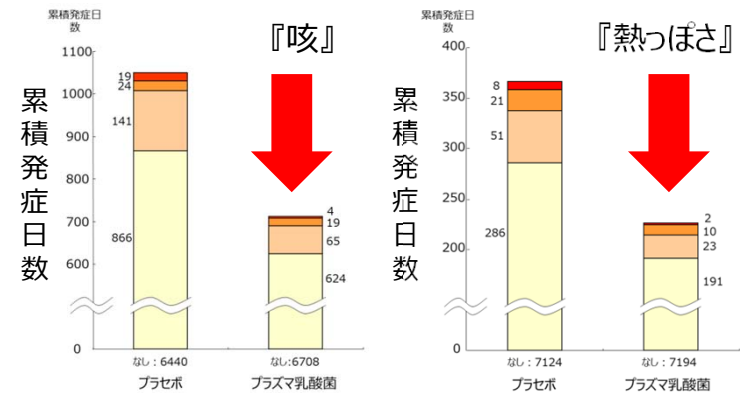
100人

プラズマ乳酸菌が入っていない乳飲料

インフル・風邪罹患者数



インフルエンザ様自覚症状



本技術の独自性

司令塔を活性化するというユニークさから、
専門家からの評価が高く、多数の論文を発表している

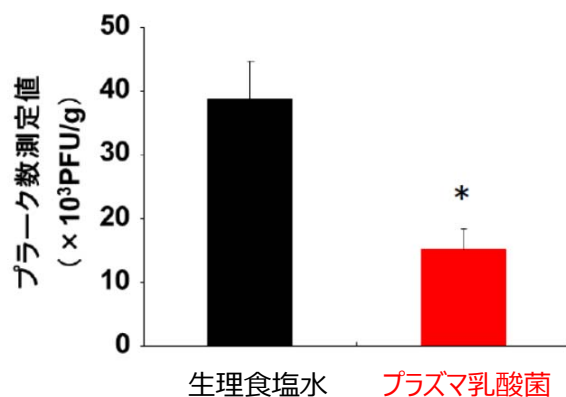


計32報の
論文を発表!

将来の可能性

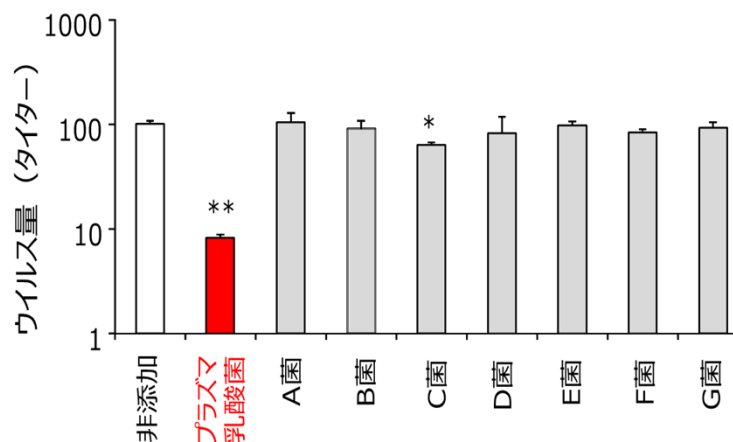
司令塔を活性化するため、多様なウイルスへの効果が期待される

ロタウイルスへの効果(非臨床試験)



ロタウイルス感染モデルを用いて「プラズマ乳酸菌」の効果を評価した結果、生理食塩水投与群と比較して、プラズマ乳酸菌投与群では糞便中のロタウイルス量の改善が確認された。

デングウイルスへの効果(非臨床試験)



デングウイルスに感染した培養細胞に、「プラズマ乳酸菌」を加えた樹状細胞の培養上清液を添加した結果、ウイルスの増殖を抑制する効果が確認された

もっと詳しく
知りたい方は



プラズマ乳酸菌研究レポート

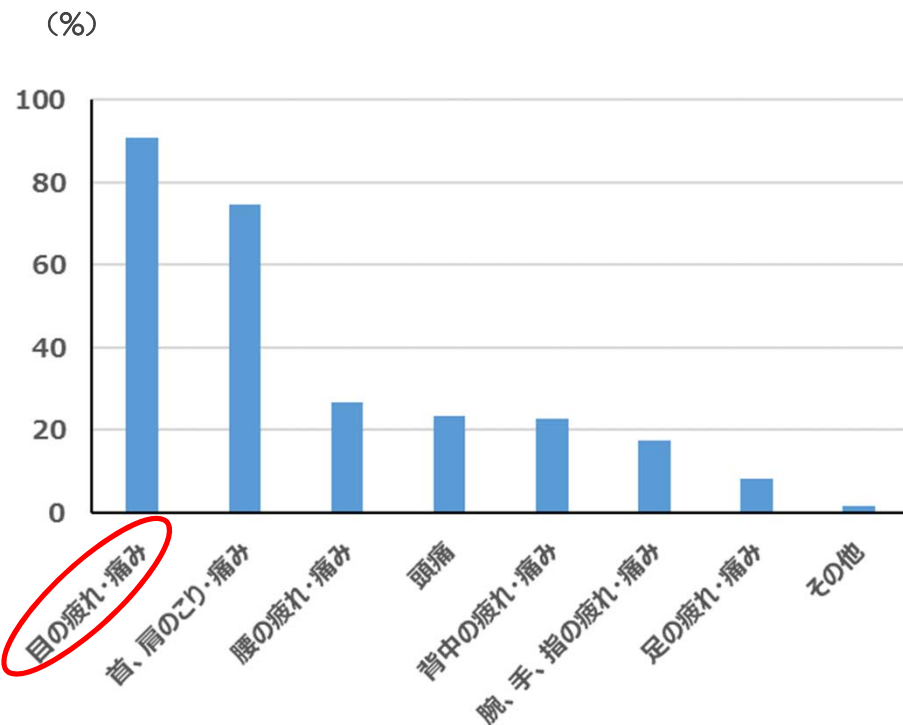
検索

本技術の背景

高齢化やデジタル化に伴い、目の疲労感が問題となっている

デジタル作業で感じる身体的な疲労や症状

出典：平成20年 技術革新と労働に関する実態調査（厚生労働省）



PC作業



オンライン授業



高齢化



スマートフォン

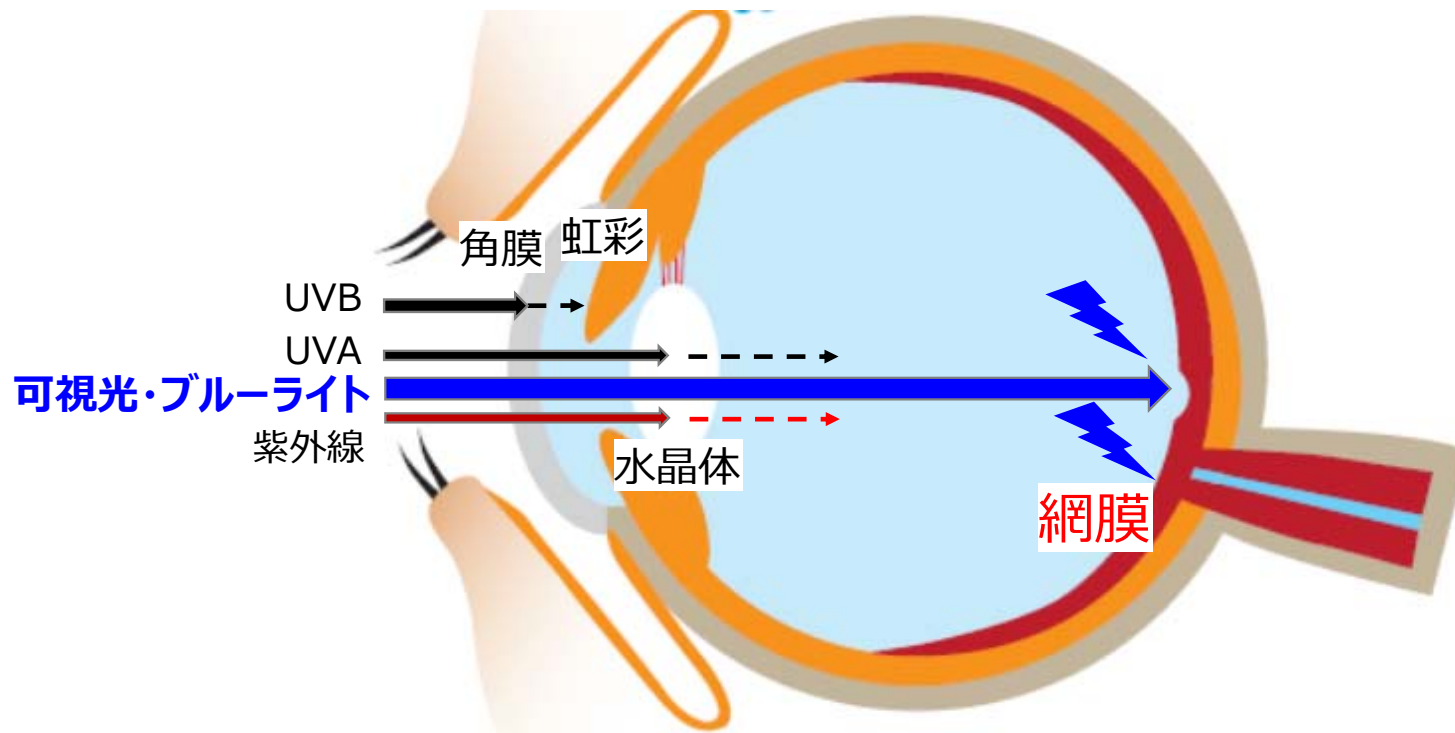


VRゴーグル

目の疲れについて

可視光やブルーライトで網膜の炎症が起こる

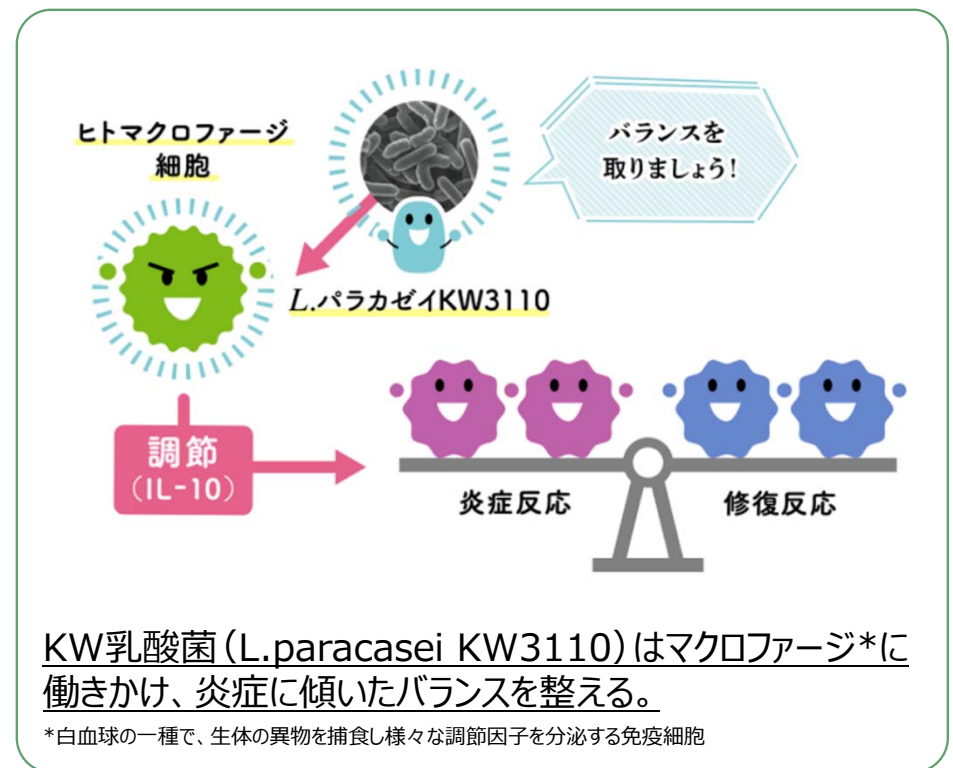
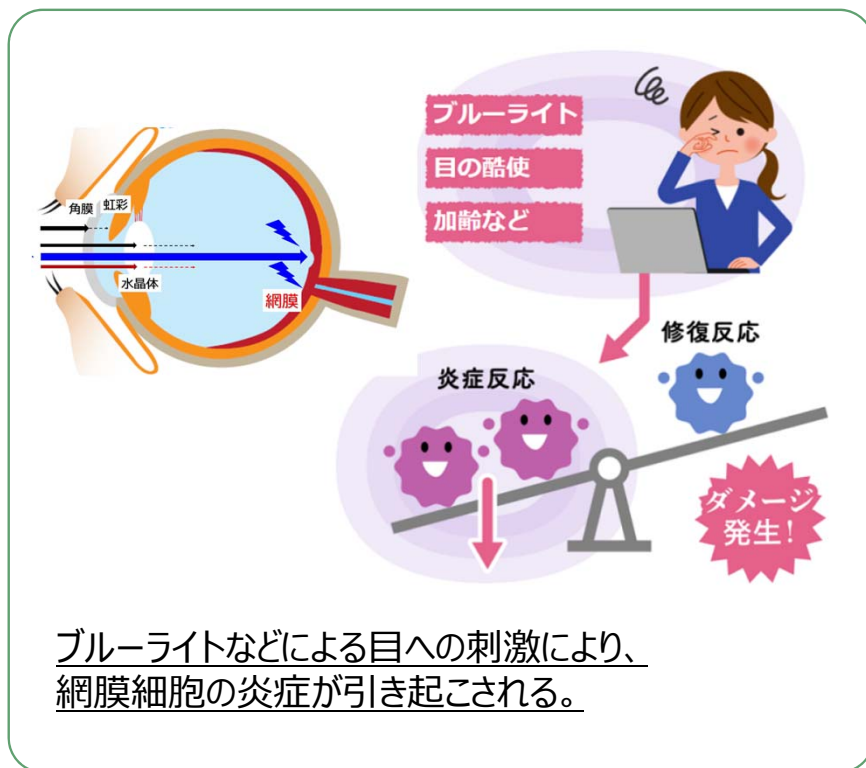
→ 可視光やブルーライトが目の奥の網膜にまで到達する。
これらの光を過剰に浴びることによって、網膜がダメージを受け炎症反応が引き起こされる。



本技術について

KW乳酸菌は修復と炎症のバランスを整える

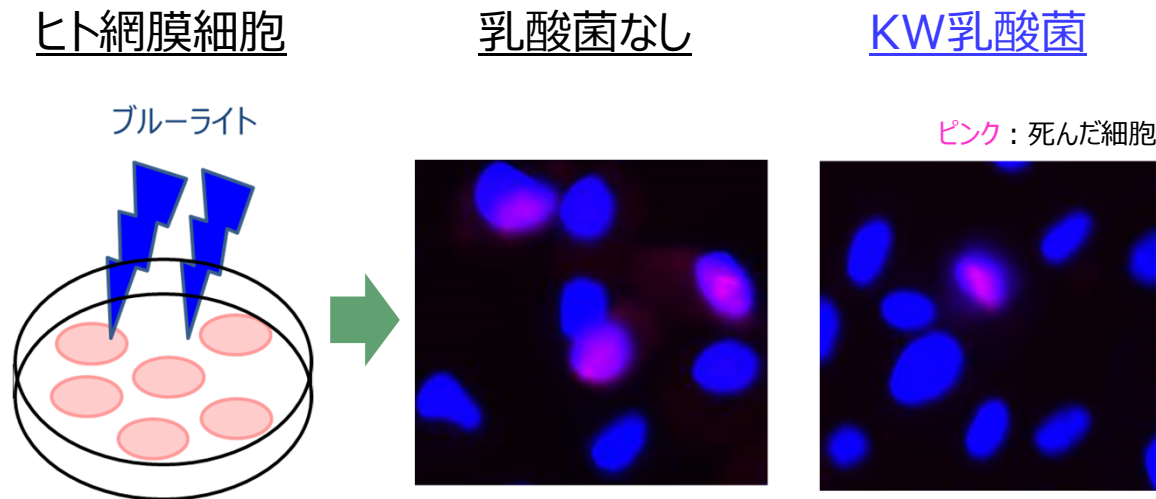
網膜細胞の炎症が目の疲れを引き起こす。
KW乳酸菌は修復の方向にバランスを整える。



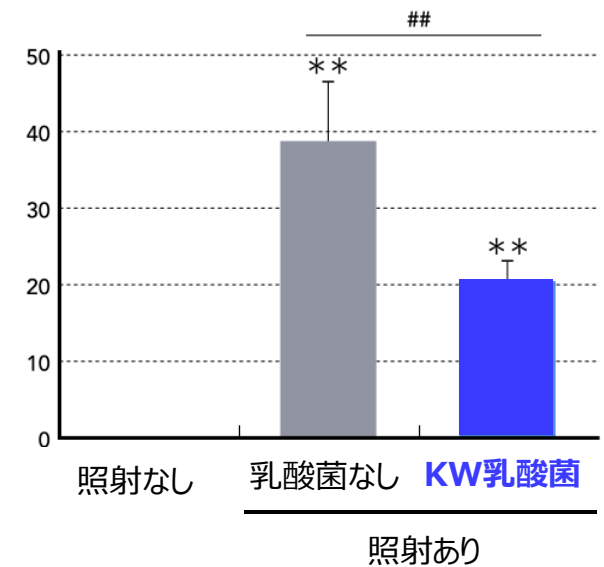
本技術について

KW乳酸菌は、ブルーライトや加齢による網膜へのダメージを低減する

KW乳酸菌で刺激したマクロファージ細胞上清を添加したヒト網膜細胞株に、ブルーライトを照射した際の細胞の死滅率を評価した。



ブルーライト照射後の細胞死滅率



本技術について

KW乳酸菌の摂取により、デジタル作業後の目の疲労感を改善

目の疲れを感じている方25名にKW乳酸菌が入ったカプセル、もしくは入っていないカプセルを8週間毎日飲んで頂き、デジタル作業を実施頂いた。作業後の目の疲労感をフリッカー値*を指標に比較した。

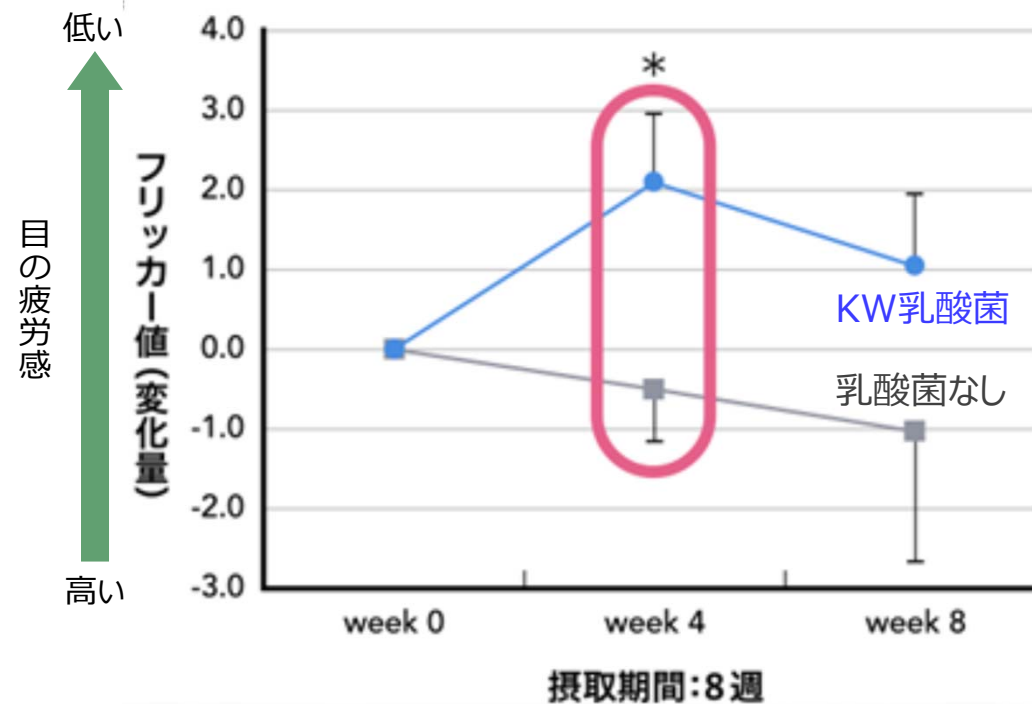
*次第に早くなっていく光の点滅が識別できる限界の速さのこと。疲労により識別力が下がってくる事が知られている。

フリッカー測定機 ▶



デジタル作業後の目の疲労感

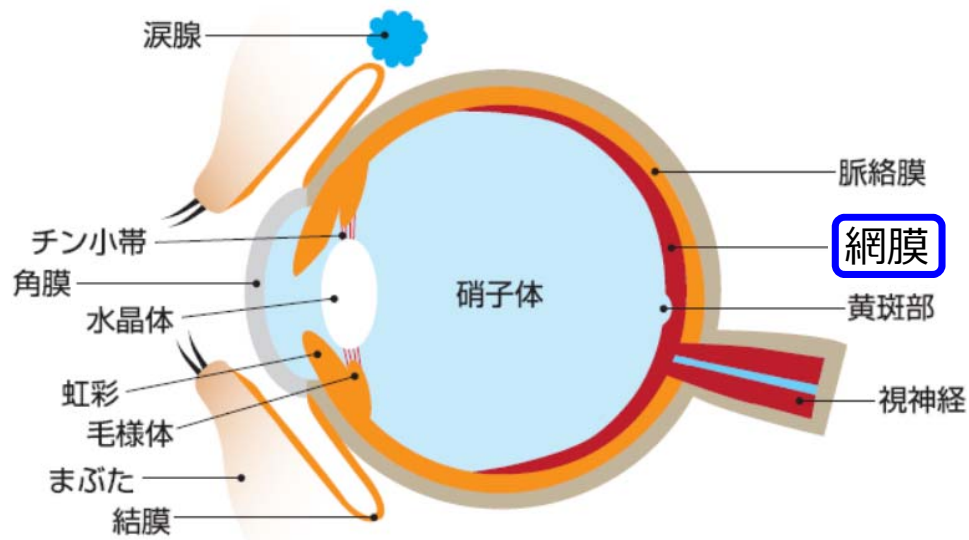
出典：Nutrients, 2018



本技術の独自性・優位性

目に良い効果が認められた、唯一の乳酸菌

→ KW乳酸菌は、従来のアプローチとは異なる、免疫を介した内側からのケアが特長。
乳酸菌で目に良い効果を認められているのはKW乳酸菌だけ！



目薬 → 外側のケア → 角膜

ブルーベリー
ルテイン → 色素補充 → 黄斑
網膜

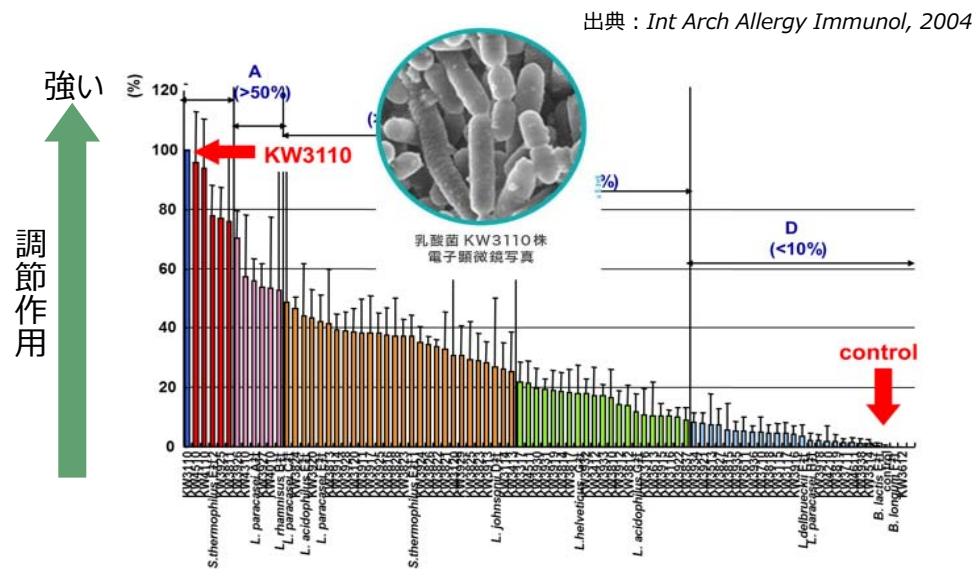
KW乳酸菌 → 内側のケア → 網膜

本技術の背景（ベースとなる技術、その歴史）

KW乳酸菌の研究成果

→ KW乳酸菌はキリングroupの強みである免疫領域の研究により、2000年に見出した乳酸菌。その後、アレルギー症状に関する研究を続けてきたが、新たな作用として目の疲労感への作用を発見。研究をさらに深化させている。

各種乳酸菌を免疫細胞に添加した際のIL-12分泌量



多くの乳酸菌を調べた中で、アレルギーの要因となる過剰な免疫バランスを調整する作用が最も強い菌として見出した

アレルギー状態への改善効果



新たな機能

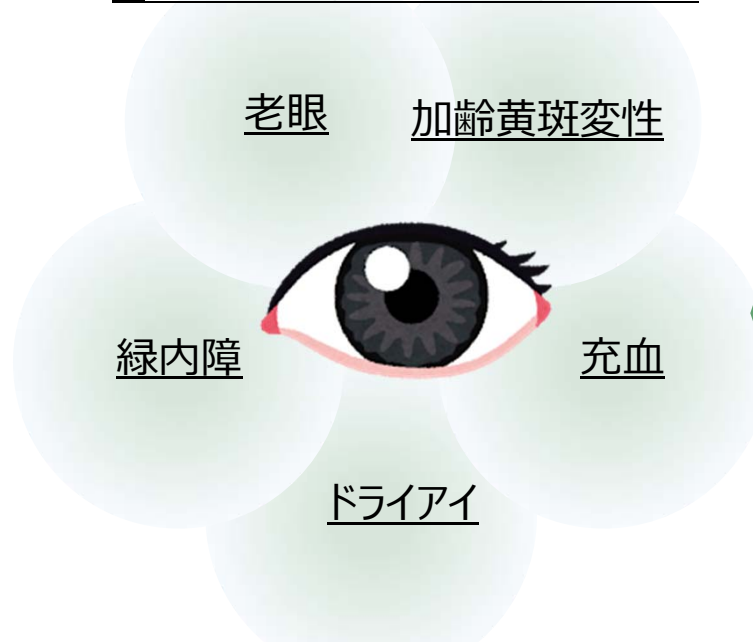
目の疲労感の改善効果



将来の可能性

KW乳酸菌の、将来への応用性

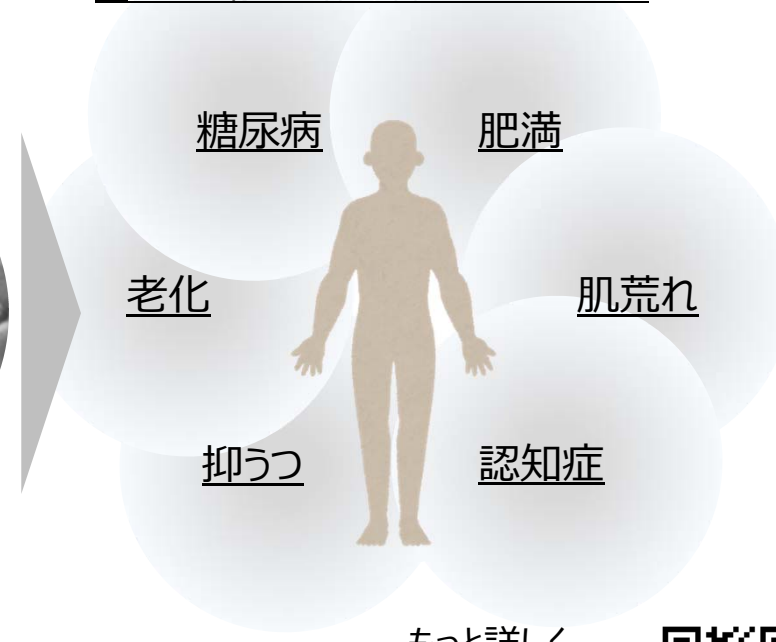
■目に関わる症状は疲労感以外にもさまざま



KW乳酸菌



■炎症は様々な体の不調のきっかけになる



もっと詳しく
知りたい方は



→ KW乳酸菌の、網膜に内側からケアするという特長や、炎症を抑えるという特徴を生かし、今後幅広い不調に広げていきたい。

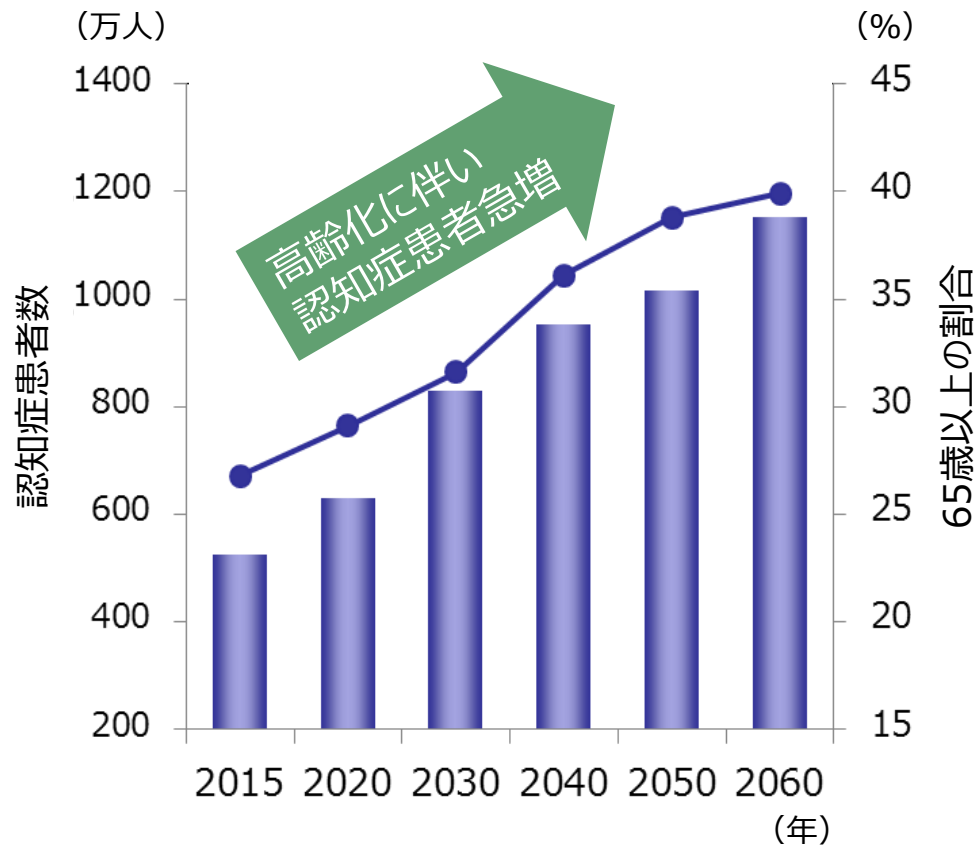
KW乳酸菌 研究レポート

検索

本技術によって期待できること

高齢化に伴う認知症という社会課題に食を通じて貢献する

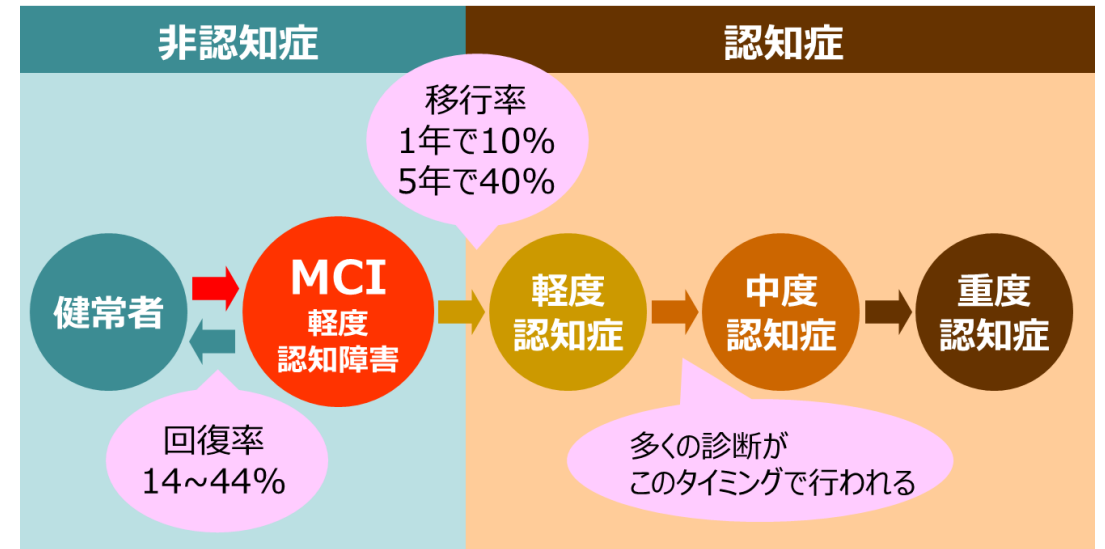
脳の健康維持が社会課題に



出典：総務省統計局

適切な早期予防対策

→ 適切な早期対策は脳の健康維持に繋がる



出典：認知症ねっと

本技術について

乳製品摂取が認知症リスクを低減するという疫学報告に着目



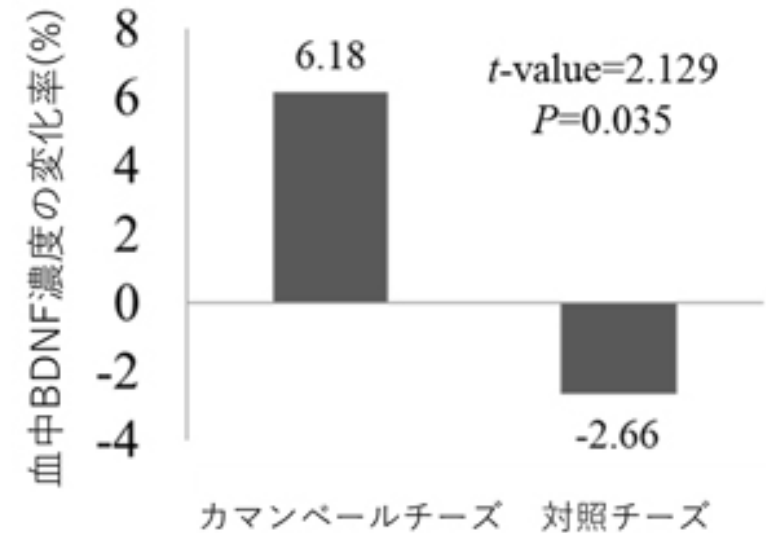
発酵乳製品の摂取習慣と老後の認知機能の関連性(久山町スタディ)



J. Am. Geriatr Soc, 2014

カマンベールチーズの継続摂取と血中の神経栄養因子の関連性

MCI対象のカマンベールチーズによる臨床試験 血中BDNFの結果



J. Am. Med. Dir. Assoc., 2019

本技術について

東京大学と共同でカマンベールチーズの認知症予防効果を初めて発見

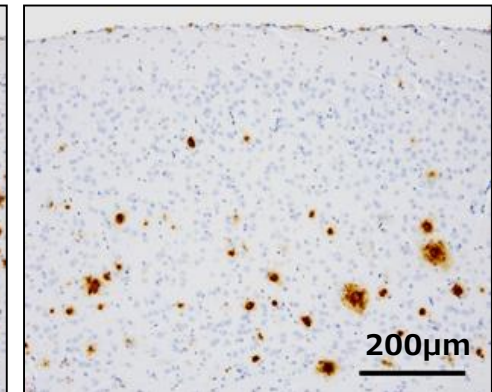
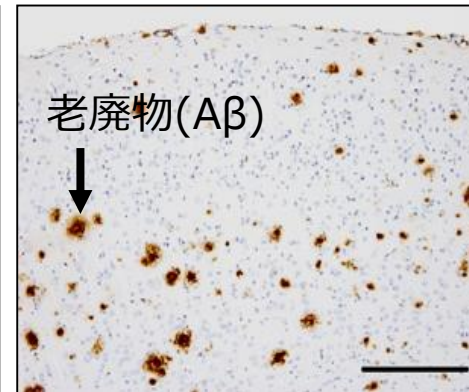
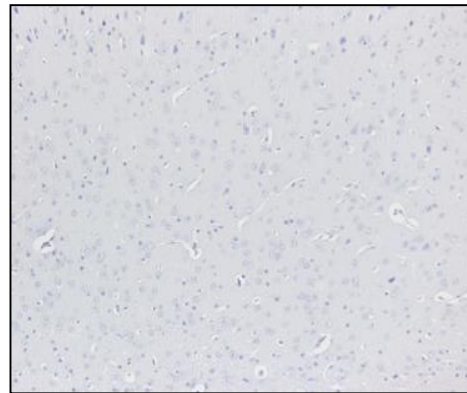


健常群

アルツハイマー病発症群

対照食群

試験食群

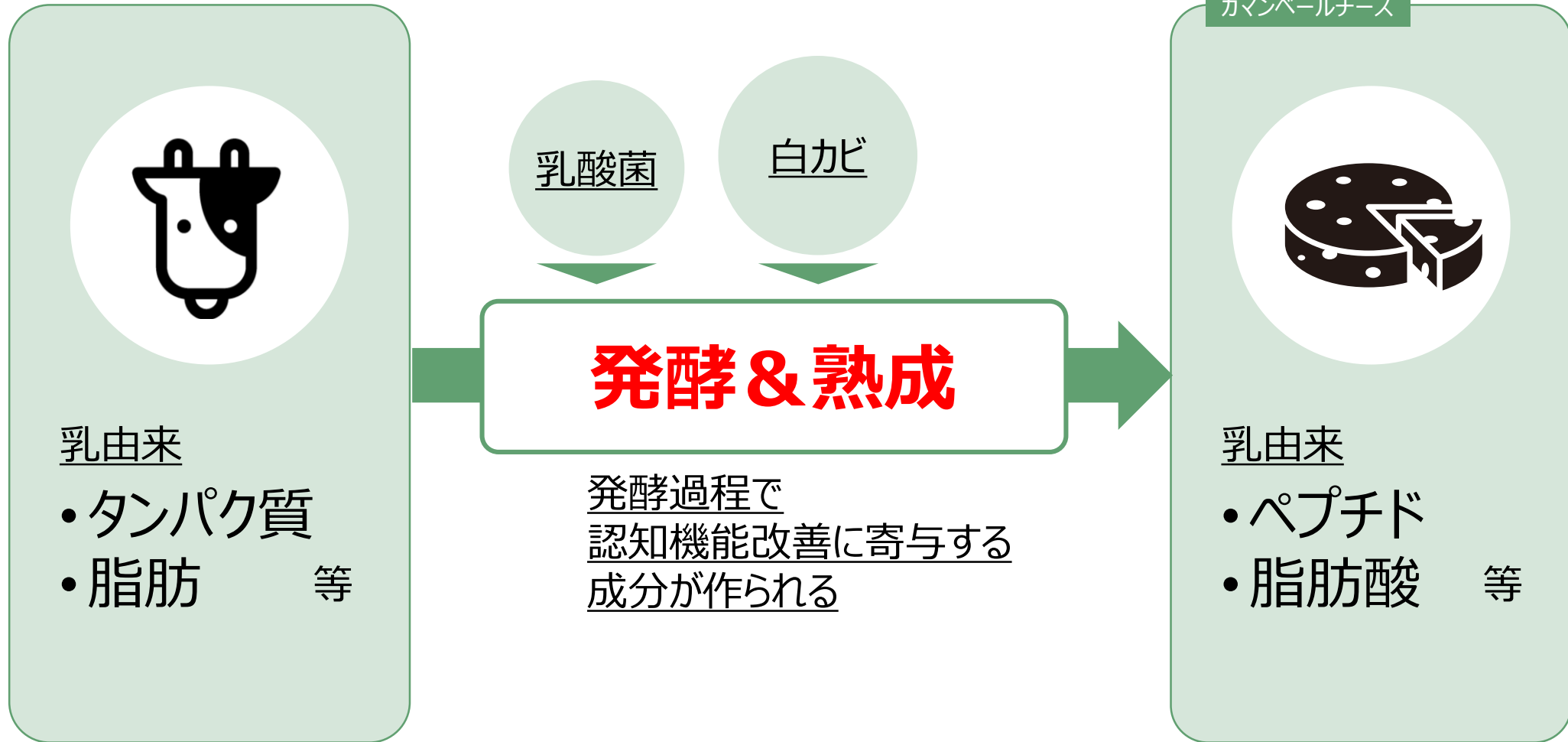


Ano et al., PLoS ONE 2015

カマンベールチーズ摂取とアルツハイマー病の発症の
関連性を解明

本技術について

カマンベールチーズは「白カビ」と「乳酸菌」による発酵・熟成でできる



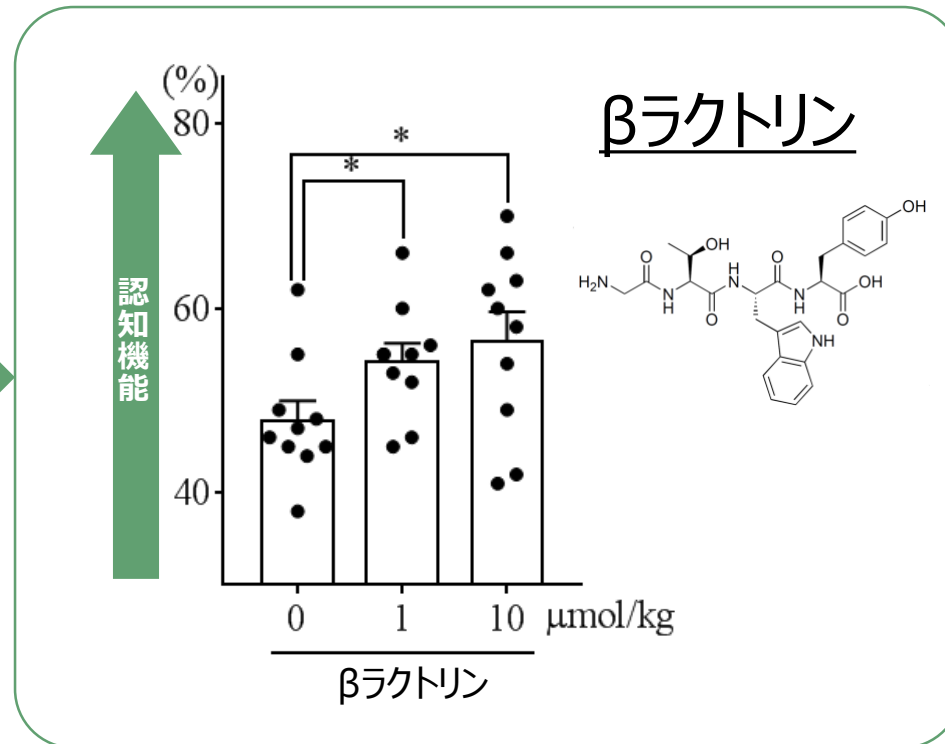
本技術について

認知機能改善ペプチドを独自に発見し、手軽に摂れる加工製法を開発

乳製品から認知機能を改善する有効成分としてβラクトリンを独自に発見
βラクトリンを効果的に摂取可能な食品素材の製造方法を確立



探索



量産化

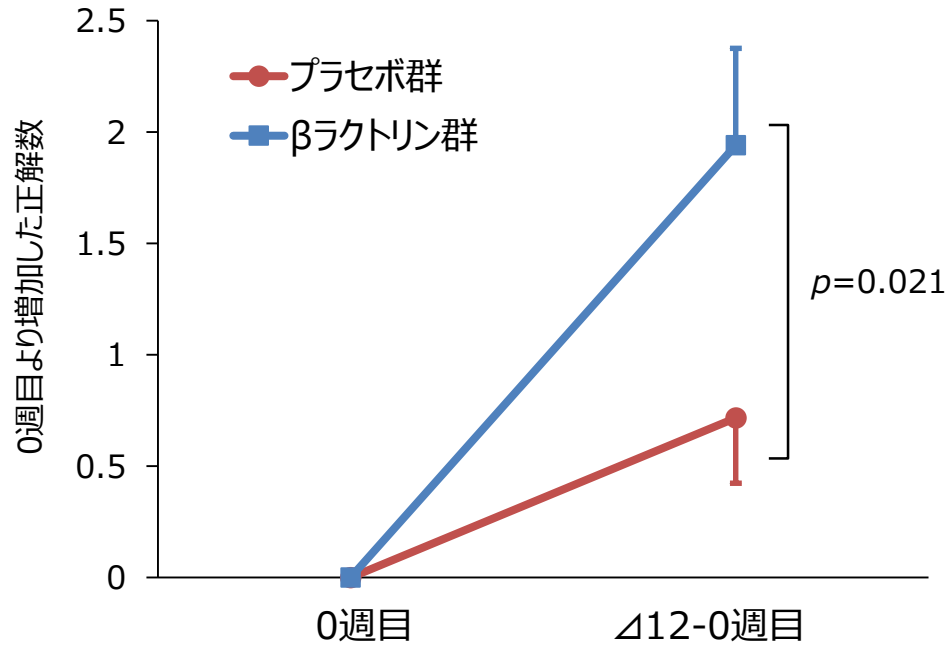
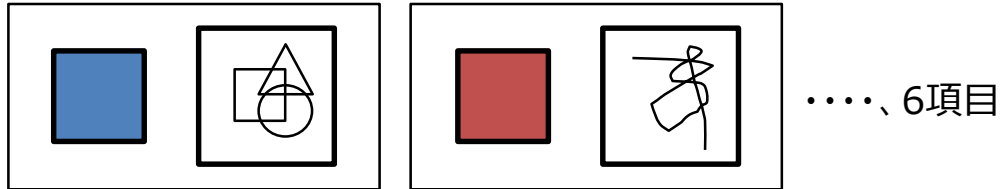


Ano et al., Neurobiol. Aging 2018

本技術について

臨床試験で認知機能（記憶力・注意集中力）の改善を確認

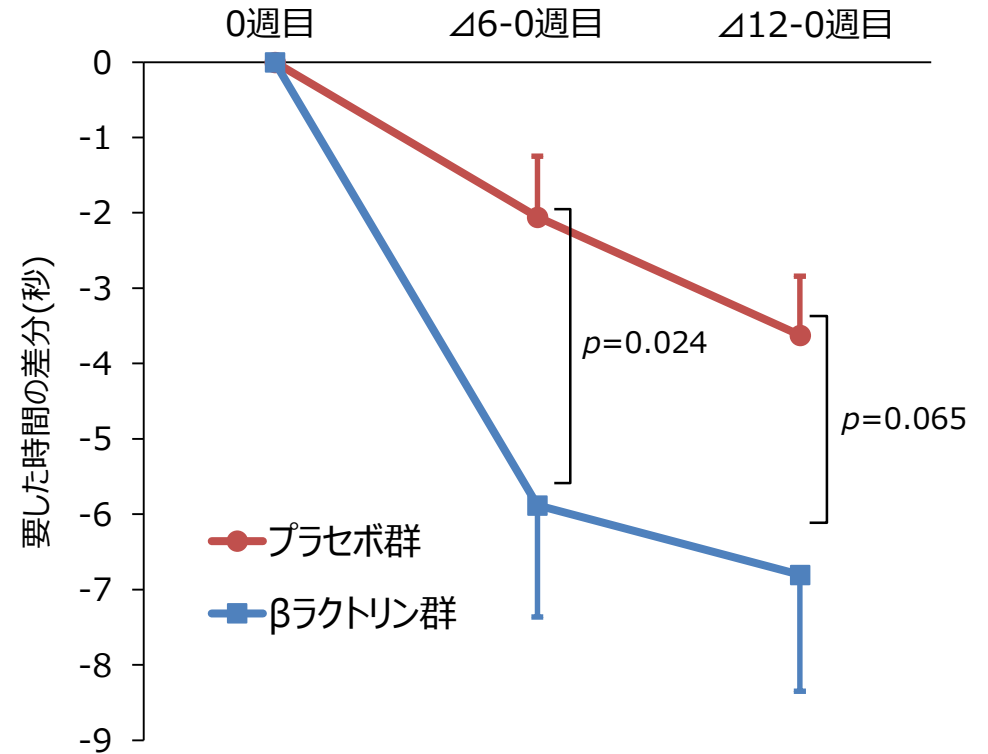
発視覚性対連合試験(記憶想起)が改善



Bars represent means±SE, プラセボ; N=53, βラクト; N=51

抹消検出課題(実行機能)が改善

■ 多様な文字列の中から特定の文字を見出しチェック



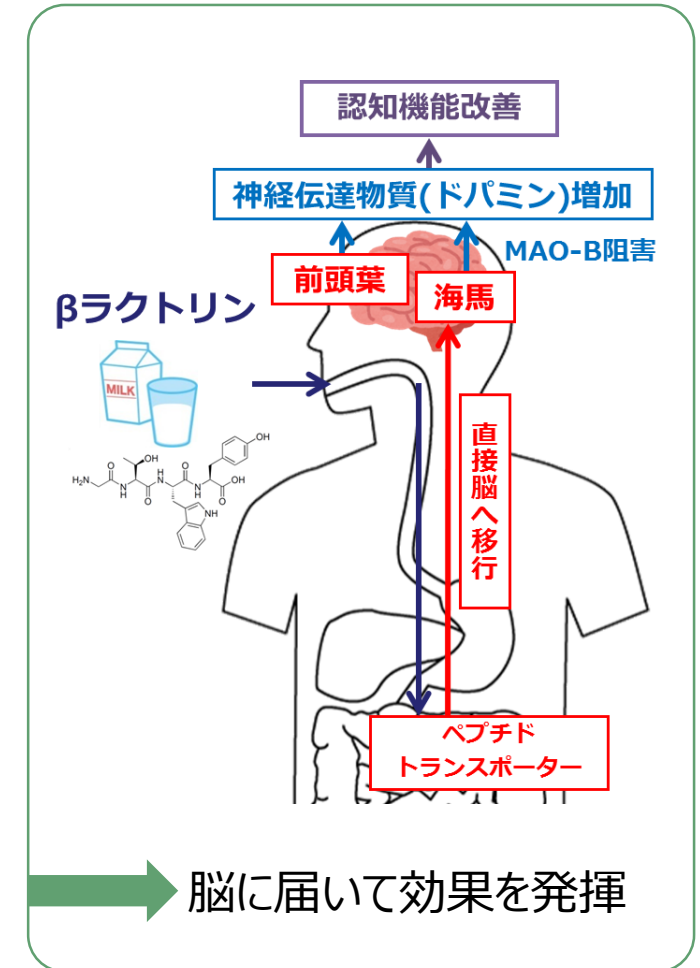
Kita et al., Front Neurosci, 2019

本技術の独自性

βラクトリンは脳に届いて神経伝達物質を増やすことで
記憶力と注意集中力の両方に効果を発揮する

他の成分との比較

	DHA	イチョウ葉	βラクトリン	解説
関与成分	DHA	フラボノイド フィトンチン	GTWY(1.8mg)	少量で高い効果が期待できるため、幅広い食品・飲料形態への展開が可能
背景研究	地中海式料理	なし	疫学&カマンベール	疫学研究の結果発見した新たな機能
有効性(ヒト)	記憶力改善 中性脂肪抑制	記憶力改善	記憶力改善 注意力改善 脳血流増加	脳機能を刺激できる対象範囲が複数
作用機序	細胞膜流動性亢進	脳血流増加	ドーパミン増加	認知機能改善を直接調節する神経伝達物質「ドーパミン」を増加
非臨床エビデンス	抗酸化、抗炎症 アルツハイマー病予防	抗酸化	アルツハイマー病予防、 老化予防、 抑うつ改善	その他にも、脳に関する機能改善が期待できる可能性あり

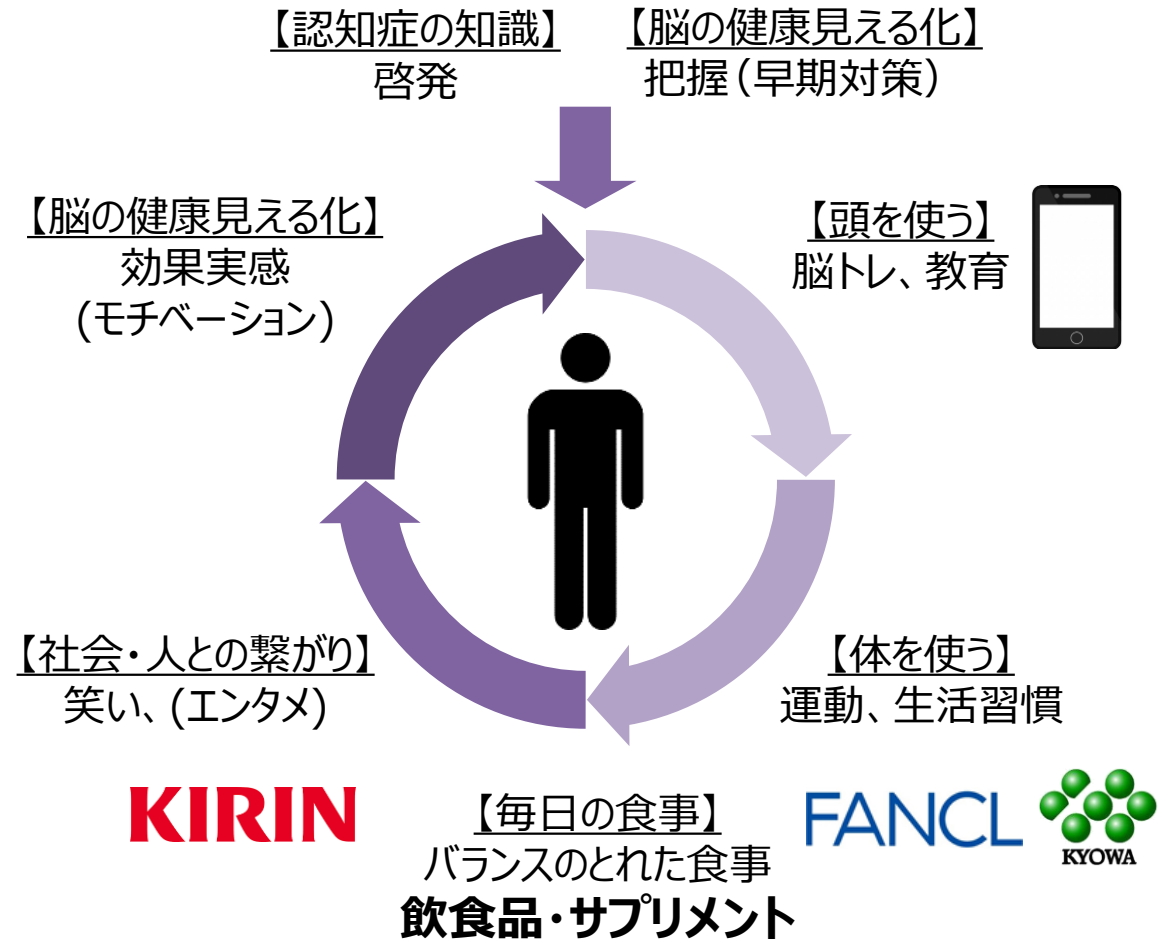


将来の可能性

ソリューションとも連動することで継続可能な脳の健康サポートを実現する



日々の生活を通じた早期対策を行うことで
脳の健康維持に繋げる



協和発酵バイオの発酵技術

発酵技術とは？

- アミノ酸のような価値ある成分を、微生物に作らせ、純度高く、取り出すこと

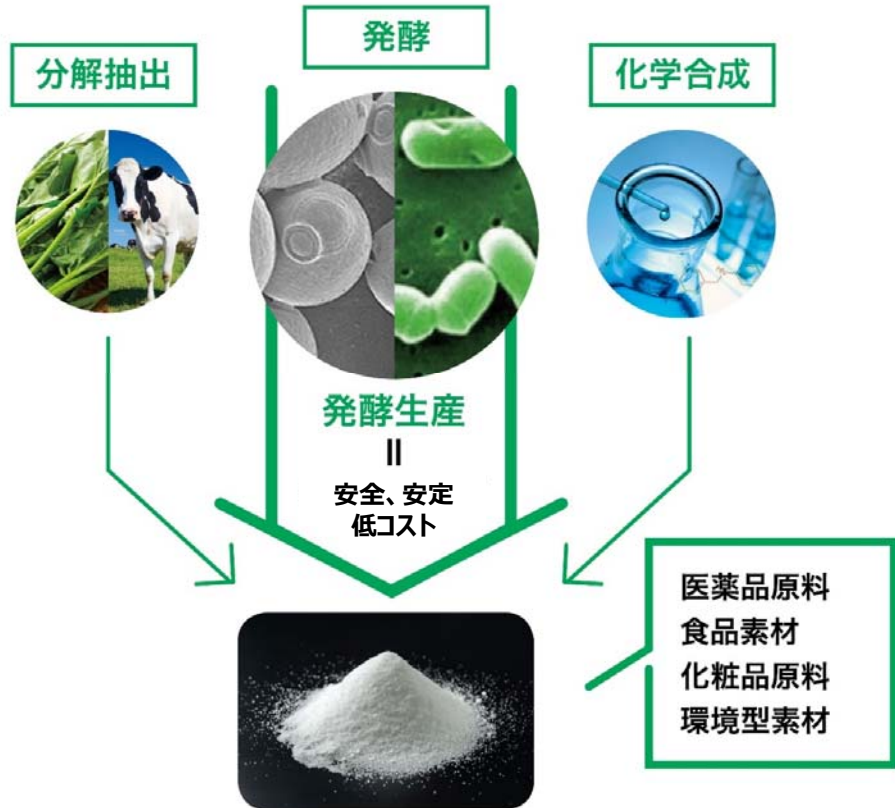
発酵技術の優位性は？

- 「発酵技術」は、価値ある成分を安全、安定かつ低コスト（=大量）に生産することができる



- 「化学合成」は、危険物質の使用や、環境負荷リスクがある
- 「動植物からの抽出」は、世界的な人口増加で食糧危機が叫ばれる中、持続的な食料供給を損なう恐れがある

発酵ならではの強み

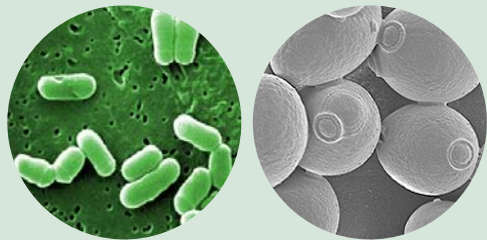


協和発酵バイオのコア技術

発酵でのモノづくりには、3つの技術（微生物育種技術・工業化技術・環境技術）の全てが必要。協和発酵バイオは、長年、技術を磨き、蓄積してきた。

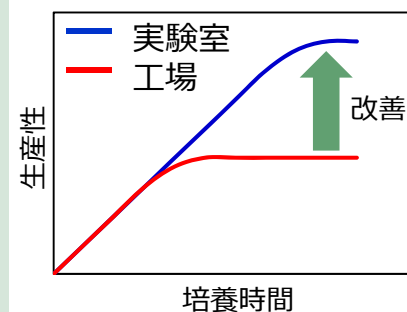
微生物育種技術

欲しい成分を生成する微生物を創造する技術



工業化技術

安心、安全、大量に製造する技術



環境技術

環境への負荷を低減し、廃液を処理する技術



微生物育種技術

技術課題：工業規模で物質生産を可能にする微生物を作り出すことは難易度が高い

解決する技術力：工業化を可能にする微生物育種ノウハウを保有し、さまざまな成分に活用可能

設計

長年培ってきた代謝制御技術

- 微生物の代謝経路設計

仮説立案
改良計画

現場導入試験

- 少量と大量培養のギャップ分析と原因解析

育種

過去研究で得られた知見の活用

- 遺伝子デザイン
- 酵素改変
- 外来遺伝子導入

培養・分析

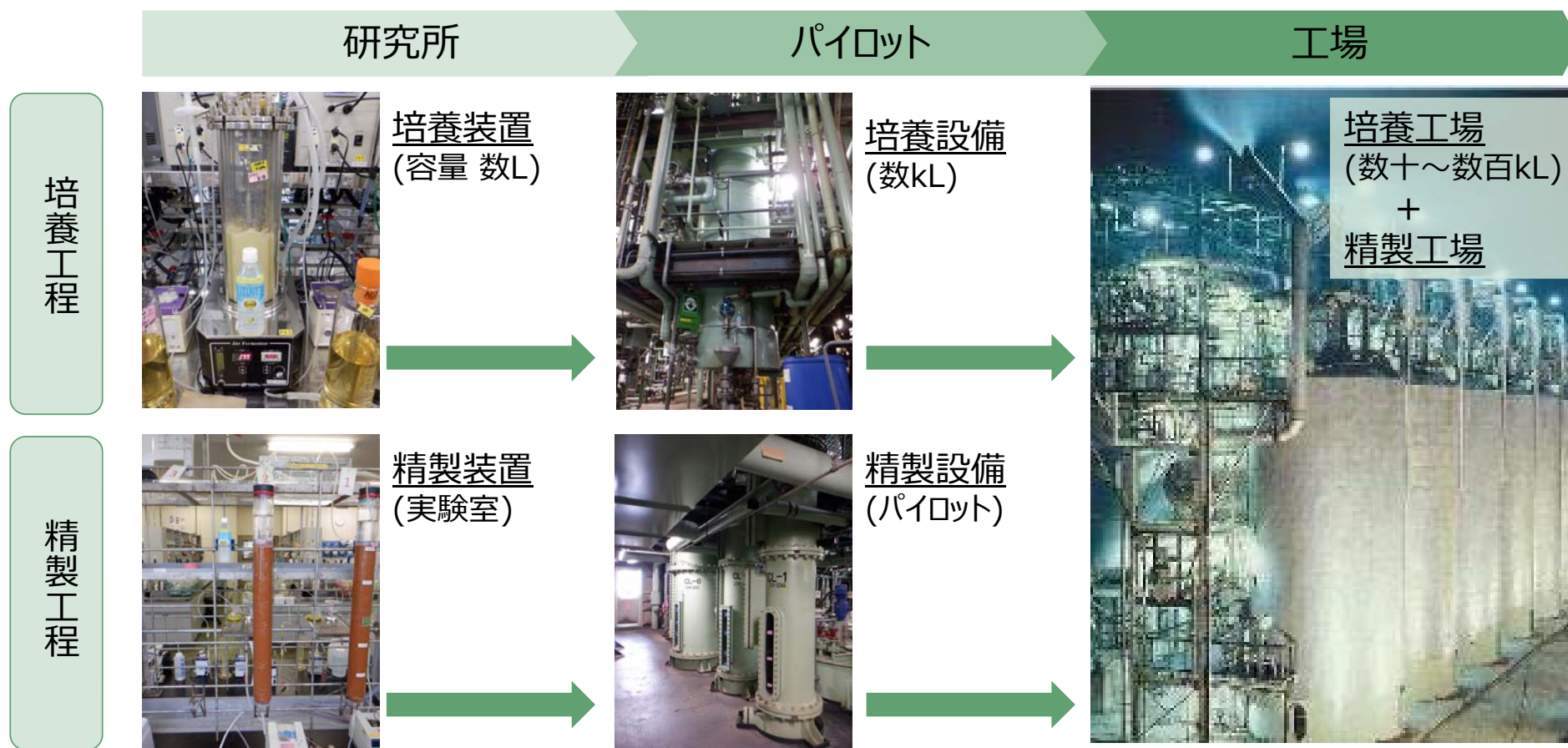
- 微生物培養の最適化
- 産物、副生物の測定

現場製造を見据えた
研究開発
知識・経験を持つ
研究人材

工業化技術

技術課題：培養の規模が大きくなるほど、安定した製造が難しい

解決する技術力：パイロット設備を使用した技術検証を通して、工業規模での製造を実現



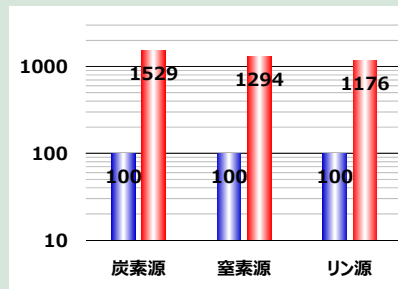
環境技術

技術課題：発酵廃液の効率的な処理技術が伴わないと、工業生産は成立しない

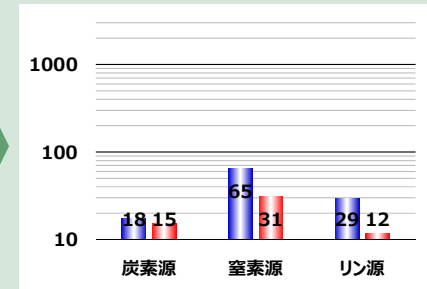
解決する技術力：発酵産業排水の高効率処理プロセスを開発し、環境負荷を低減



廃水処理前



廃水処理後



厳格な排水環境基準*

■ 一般生活排水
■ 発酵産業排水

*2016年東京都下水道局レポートより、東京都の生活排水における炭素源、窒素源、リン源の各濃度を100としたときの値

技術を生み出し、蓄積してきた歴史

世の中のお困りごとを発酵技術で解決することを命題とし、
世界に先駆けて新しい技術を生み出してきた

1951

1956

1958

1993

1998

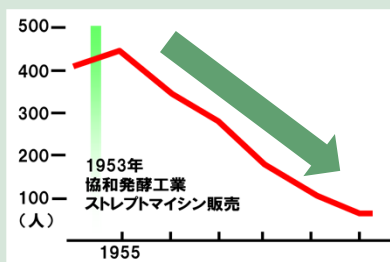
2000

2004

「結核の撲滅に貢献」

- 結核治療薬
ストレプトマイシンの
製造技術を日本に
導入、結核の患者数
低減に貢献

人口10万人当たり国内結核患者数



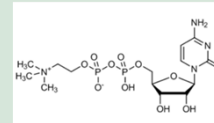
世界で初めてアミノ酸の発酵生産技術開発

- **L-グルタミン酸**
「調味料業界に革命」
- **L-リジン**
「家畜飼料の歴史に革命」



→ **日本学士院賞**を
企業で初めて受賞

意識障害治療薬 シチコリンの バイオ生産技術の開発



オリゴ糖生産技術を世 界で初めて開発



ジペプチド発酵技術開発と 工業化

- 輸液用途で
病人への
栄養補給に
貢献



微生物によるヒトミルクオリゴ糖 糖の生産に、世界で初めて 成功

- 量産化技術により、
母乳に近い粉ミルクを乳児に、
母乳の健康価値を成人へ



協和発酵バイオの研究開発体制

→ 基礎研究 (R&Iセンター)

- **微生物育種技術**を駆使し、新しい生産プロセスを開発

→ 工業化研究 (生産技術研究所)

- **微生物育種技術**、**工業化技術**および**環境技術**を活用し、実製造可能な堅牢なプロセスを構築

→ 研究開発基礎データ

- 研究開発費：24億円 (2019年実績)
- 研究人員：126名 (2020年4月時点)
- 特許件数 (生産プロセス・結晶)：119件



▲R&Iセンター* (茨城県つくば市)

*2020年7月1日付で、キリンホールディングスキリン中央研究所に統合



▲生産技術研究所 (山口県防府市)

競争優位の源泉、発酵技術で挑み続ける持続的な社会への貢献

アミノ酸の製造規模拡大ではなく、アミノ酸発酵技術を活用した新素材開発に、R&Dリソースを投入し続けてきた結果、技術難易度の高い、高付加価値素材の市場導入を実現した

アミノ酸発酵

→ 規模拡大は追及しない戦略

コア・コンピタンス

微生物育種技術

- ・ 工業生産可能な微生物の創出

工業化技術

- ・ 安心・安全・低コストな製造プロセス

環境技術

- ・ 環境負荷を低減する技術

新素材
開発に
注力

戦略

- ・ SDGs発想での社会貢献を志向した技術開発戦略

研究開発組織、研究人員

- ・ 発酵を基盤としたR&D組織体制
- ・ バイオ技術に長けた専門家集団

高付加価値機能性素材の開発とバイオ新領域

シチコリン、ヒトミルクオリゴ糖、ジペプチド、腸内細菌研究

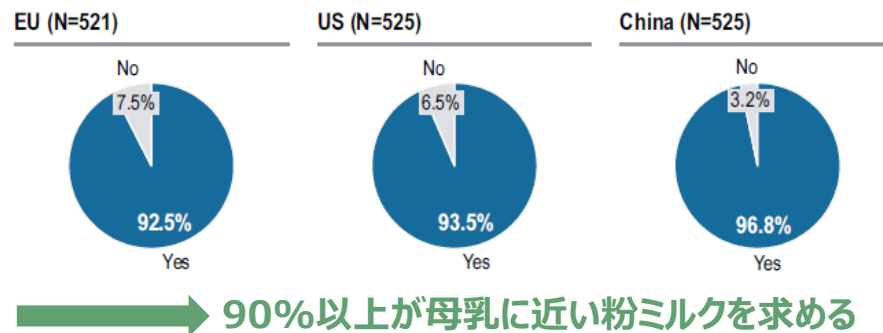
本技術によって期待できること

* Human Milk Oligosaccharidesの略称

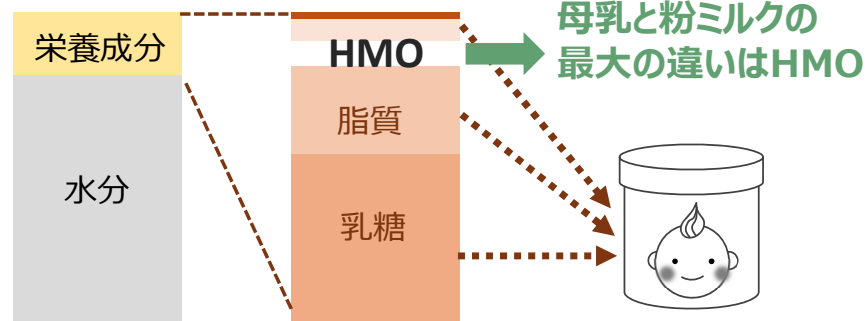
ヒトミルクオリゴ糖群(HMO*)を製造供給し、世界の人々の健康に貢献

母乳に近い粉ミルクが求められている

Q. 母乳に近い粉ミルクを求めるか* ?

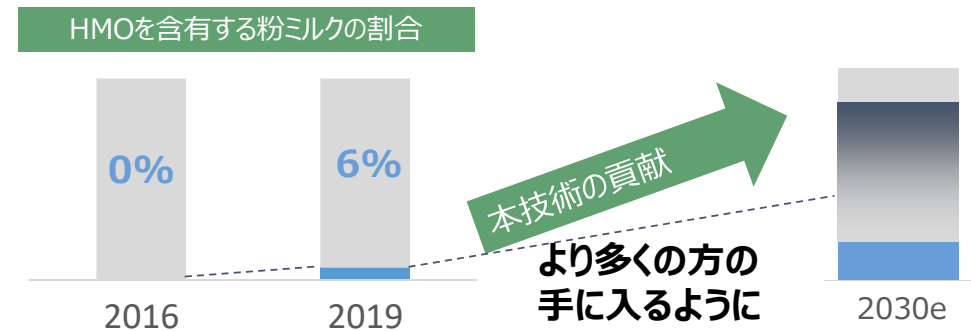


母乳中の栄養成分



より多くの粉ミルクに、より多種のHMOを

■ いまだにHMO含有粉ミルクの割合は低い*



■ いまだに母乳中HMOをカバーできていない**



* 自社データ, ** 既に製品化されているHMOである2FL、およびLNnTが母乳中HMOに占める割合

本技術によって期待できること

* Human Milk Oligosaccharidesの略称

ヒトミルクオリゴ糖群(HMO*)を製造供給し、世界の人々の健康に貢献

成人にも健康価値があることが判明



近年HMO機能研究の報告が増加*
特に6SL & 3SLの脳機能効果が期待されている

解決したい社会課題 例 認知症

認知症：世界で約5千万人が認知症を罹患
毎年1千万人が発症する
高齢者の自立を妨げる主因の一つ**



* 腸管保護: Trends Glycosci. Glycotech.30, SE51-SE65 (2018) プレバイオティクス: Br J Nutr. 2016 Oct;116(8):1356-1368
脳機能: J. Appl. Glycosi., 52, 249-254, 2006, 免疫賦活: Allergy, 70, 1091-1102 (2015)., J. Nutr., 146, 358-367 (2016)
** WHO Web site

本技術について

技術概要①：革新的バイオテクノロジーによるHMO大量生産法を確立

過去技術の課題

- 既存製法：化学合成法
- 高コスト
 - 工程が複雑

協和発酵バイオが可能にしたこと

革新的製法：発酵法

- 低コスト
- 工程がシンプル

= 大量生産可能

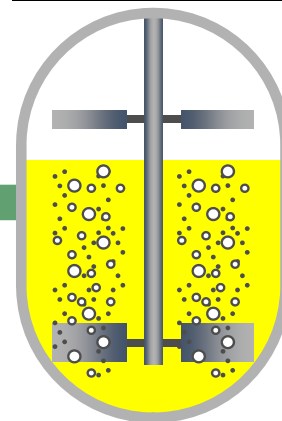
シンプルな原料

- ・糖類
- ・培地原料

HMO生産菌



シンプルな製法



精製

大量生産

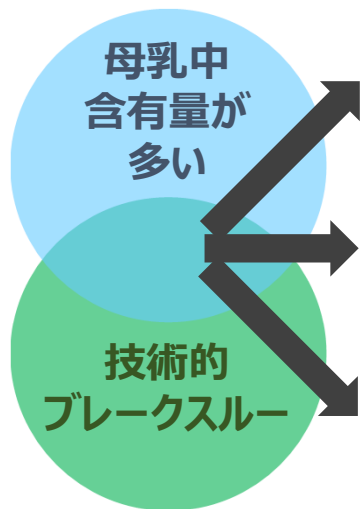


本技術について

技術概要②：これまでに3種のHMO製法を確立(2FL, 6SL, 3SL)

「菌株創出」

「製造プロセス構築」



2'-fucosyllactose (2FL) 生産菌



6'-sialyllactose (6SL) 生産菌



3'-sialyllactose (3SL) 生産菌

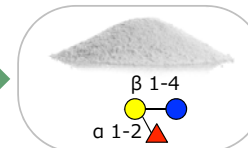


2FLに適した培養、精製プロセス

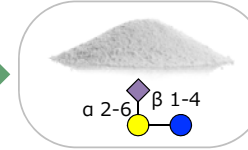
6SLに適した培養、精製プロセス

3SLに適した培養、精製プロセス

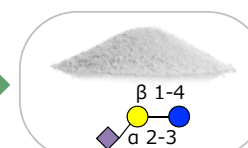
2FL製品



6SL製品



3SL製品



本技術について

本技術の背景①：協和発酵バイオの「菌株創出」

→ **2000年 世界初 微生物によるHMO製法の開発**

微生物に
たくさん
作らせる技術
代謝工学



1956年 世界初のアミノ酸発酵法を開発
1990年 核酸の生物学的製法の開発

微生物に
新しいものを
作らせる技術
遺伝子工学



2003年 *C. glutamicum**のゲノム決定
2004年 ジペプチド合成酵素の発見

* アミノ酸生産菌の一種

HMO製法特許を
14件以上出願済み

**PATENT
PROTECTED**

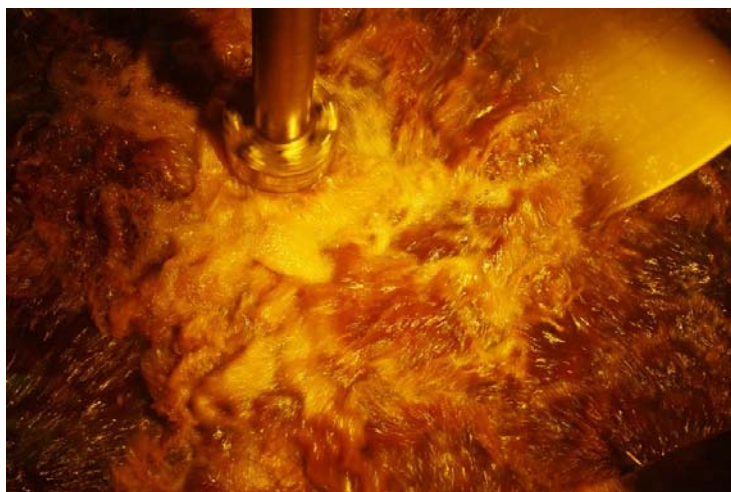
協和発酵バイオの技術の蓄積

本技術について

本技術の背景②：協和発酵バイオの「製造プロセス構築」

→ **医薬品レベルの高品質が求められる乳幼児向け原料製造に適したプロセス構築**

培養工程



温度や原料の微細な変化に敏感なアミノ酸
生産菌の培養パラメーターを精緻に管理
0.1%以下の不純物も制御する製造プロセス

精製工程



医薬品製造経験を生かし
高純度品を安定製造するための
高度にコントロールされた精製工程

本技術の独自性

世界初*のHMO工業レベル生産システムの構築

→ **協和発酵バイオが世界で初めて、HMOの工業レベル生産システムを構築した****

**2000年の報告以来
被引用件数140件以上*****

Appl Microbiol Biotechnol (2000) 53: 257-261

© Springer-Verlag 2000

ORIGINAL PAPER

T. Endo · S. Koizumi · K. Tabata · A. Ozaki

Large-scale production of CMP-NeuAc and sialylated oligosaccharides through bacterial coupling

製法特許出願を継続し、競争力を追求

2FL生産プロセス：1つの独自特許技術を使用

6SL生産プロセス：6つの独自特許技術を使用

3SL生産プロセス：6つの独自特許技術を使用

**PATENT
PROTECTED**

* Nam Soo Han et. al., Biotechnology Advances. 30, 1268-1278 (2012), <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.11.003>

** Tetsuo Endo et. al., Appl. Microbiol. Biotechnol. 53, 257-261 (2000), <https://link.springer.com/article/10.1007/s002530050017>.

*** Google Scholar

→ **6SL、3SLは未だ工業レベルで供給されていない**

将来の可能性

さらに多くの種類のHMOとその健康価値を、世界に届けます

母乳からは250種ものHMOが報告されている
しかし現在世界で商業化されているものは2種に過ぎない

製品化予定の2FL、6SL、3SLだけでなく、**より多くの種類のHMOの製法研究を進めています**



世界中の乳児に、
より母乳に近い粉ミルクを届ける



健康食品や飲料を通じ、
成人にも母乳の健康価値を届ける

本技術によって期待できること

食～医の領域で世界の人々への“脳の健康”に貢献します

シチコリンは体内に存在する成分

シチコリン: 脳や神経細胞にある細胞膜を維持するために必要

脳への外傷や加齢による
細胞膜のダメージ・
質の低下

脳機能の低下



脳機能の維持

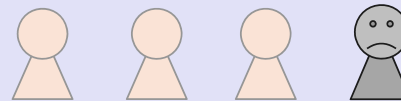


協和発酵バイオのシチコリン

■世界の市場ニーズと主な用途

脳卒中患者数：1370万人*

脳卒中を発症する確率
25歳以上の4人に1人**



医薬品原料

欧州・北米の65歳以上の比率
18%***（およそ6人に1人）



健康食品素材

*World Stroke Organization "Learn about stroke"

** N Engl J Med. 379(25):2429-2437 (2018)

*** World Population Prospects 2019 Highlights

本技術によって期待できること

食～医の領域で世界の人々への“脳の健康”に貢献します

脳疾患などの治療 **医薬品**としての利用

患者様へ…

- 脳卒中の治療薬として展開*
- その他の効能
事故による外傷性の脳機能障害**
緑内障治療***
- 注射剤、経口剤、点眼薬など
幅広い剤形で展開

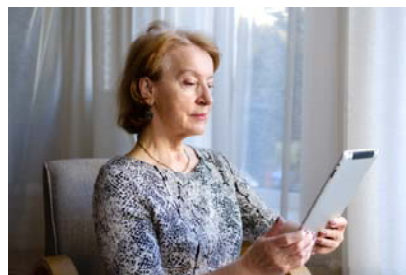


*Curr Opin Investig Drugs 2(12), 1757-1762 (2001)
**医薬品インタビューフォームより
***Nutrients 12(3), 793 (2020)

認知機能の衰えの**予防** 健康食品

中高年者の皆様へ…

- 加齢により衰えてくる
認知機能向上をサポート
- シチコリンの高齢者に対する
有効性は学術誌で
発表されている****



****Methods Find Exp Clin Pharmacol 19(3), 201-210 (1997)

脳力と能力のさらなる向上 **食品・飲料**への展開

若者から壮年者まで…

- 仕事や作業効率向上を
求める人々へ貢献
- 手軽に摂取できる飲料や
加工食品など広く応用できる



集中

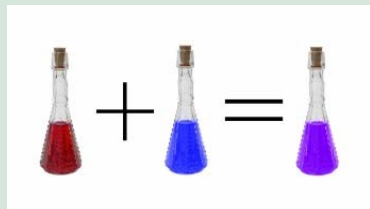



本技術について

技術概要①：独創的な発想から革新的なシチコリン大量生産法を確立

過去技術の課題

主に使用されていた技術は
“化学合成法”

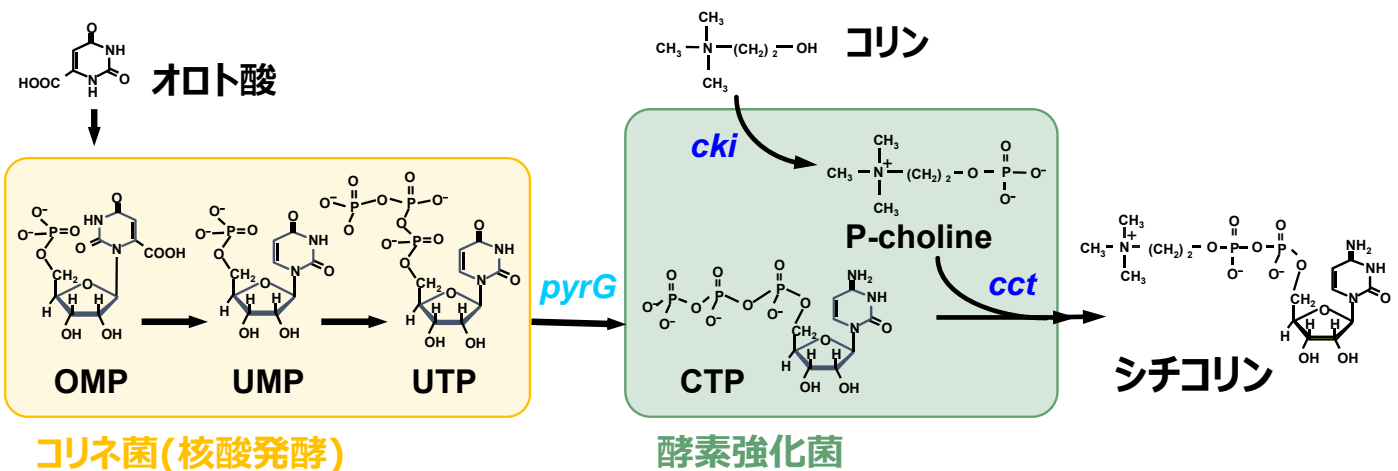


 高コスト、少量生産

経済的かつ安定的に世界中にシチコリンを供給することは困難

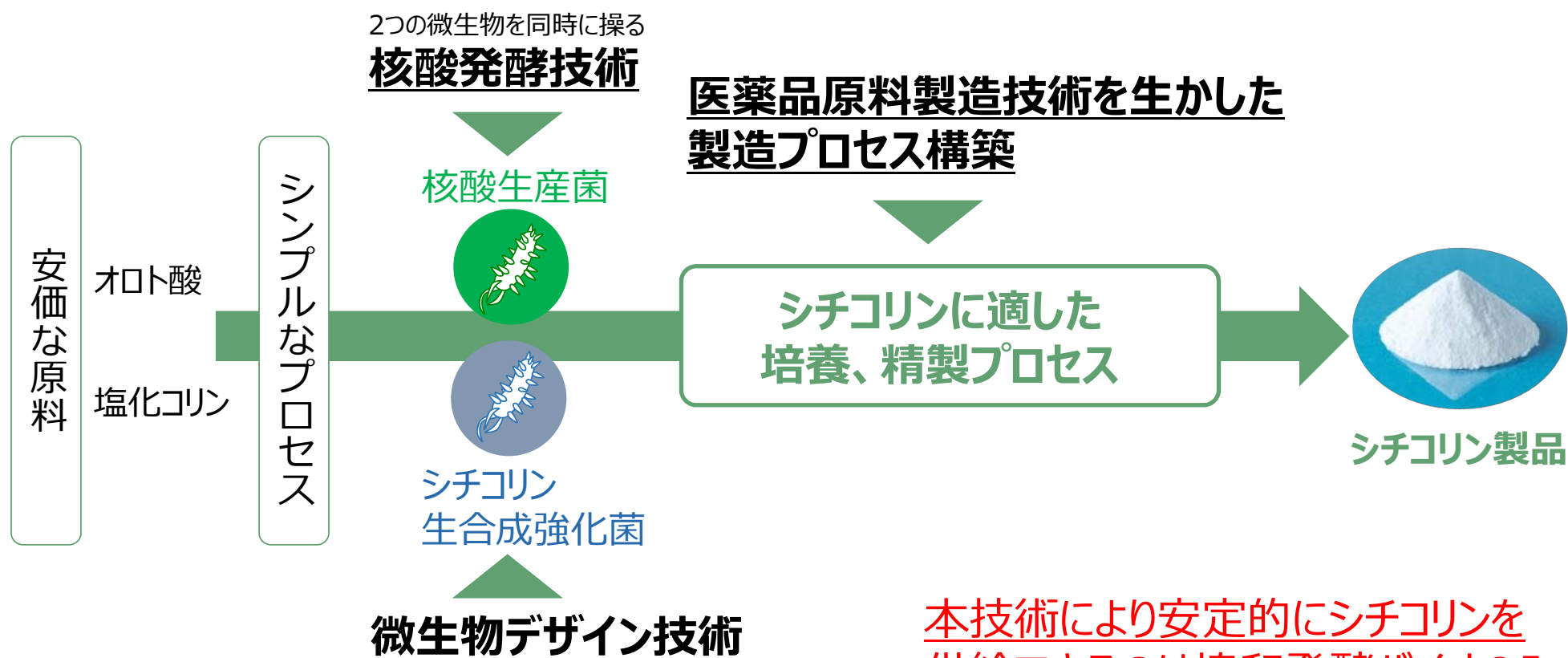
協和発酵バイオが可能にしたこと

- 長年培ってきた核酸発酵と、酵素活性を強化した微生物を組み合わせた独創的なプロセスをデザイン
- 工業スケールで高品質な製品製造を可能とするプロセスを確立
- 微生物を知り尽くした協和発酵バイオだからこそ確立したノウハウを用い **模倣困難な製法により大量生産かつ低コストで提供可能**



本技術について

技術概要②：伝統技術と最新技術を融合した生物学的プロセス



本技術により安定的にシチコリンを供給できるのは協和発酵バイオのみ

本技術について

協和発酵バイオとシチコリンの歩み

1956 協和発酵が世界初の微生物を用いたアミノ酸発酵技術を確立

1970s 化学合成法のシチコリンが医薬品として世界市場で流通開始

1990 協和発酵バイオが発酵法によりシチコリンの製造を開始

2003 協和発酵バイオがシチコリンをCognizinというブランド名にて積極的な販促開始

2016 大手の有名健康食品ブランドでのCognizinの採用（米国）

2016~2020 エナジードリンク向け需要が増加
シチコリンの持つ注意・集中力向上というコンセプトが市場ニーズに合致

将来 Cognizinを食品として展開可能な地域を拡大（予定）



Cognizin®
For the evolution of your mind®



本技術の独自性

「協和発酵バイオ」がつくるシチコリンという付加価値の提供

創造

■ 生産技術研究所

- ・ 製造能力向上検討など



■ R&Iセンター

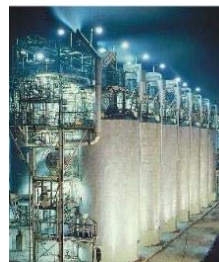
- ・ 基礎～臨床試験を研究機関と連携し取得



論文

製造

- ・ 高品質な **安心安全** 医薬品グレードを適切な設備環境で製造



販売

■ 医薬品原料として

- ・ 中国、欧州、インド、東南アジア地域へ提供

■ 健康食品・食品*として

- ・ シチコリンをブランド化 
- ・ SNSやWebサイトでの啓発 (Twitter, Instagram, Facebookなど)

*米国・欧州中心

使用

■ 病院

患者様の治療



■ 食品～健康食品

臨床試験に基づく有効量のシチコリン配合



健康と笑顔を



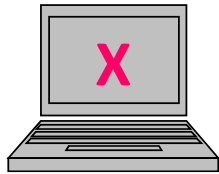
競争・顧客・市場のトレンドを把握し、生産性を見直しや新規データ取得へとつなげる

本技術の独自性

協和発酵バイオが科学的に証明したシチコリンの有効性と応用例

シチコリン摂取による効果（一部の例）

■ 健常者を対象とした臨床試験



- パソコン操作時の
咄嗟の判断ミスが減少*



- 指先運動※の向上**
※ボタンをタップする回数

■ 他の有名素材との組み合わせ



- DHAと一緒に摂取
→ さらなる認知機能向上***
が期待

* Food and Nutrition Sciences, 3: 769-773 (2012)

** J Atten Disord, 23(2), 121-134, (2019)

*** J Pharmacol Sci 139(4), 319-324 (2019) (非臨床試験)

新たな市場・領域への提案

■ 注意集中力を欲する幅広い世代へシチコリンを提供



- 新たな生活様式における
テレワーク対象者の
業務生産性向上
集中力の維持

For the evolution
of your mind !

- 指先による作業や
集中力を重要とする
e-sports市場



将来の可能性

さらに多くの人々の脳の健康に貢献します

→ 協和発酵バイオは世界の人々の脳の健康に寄与するサポーターとして
科学的エビデンスによる信頼とブランド素材という付加価値をつけてシチコリンを提供



原料の登録手続きにより食品や健康食品素材として
展開可能な国や地域を拡大

食

予防

医



高品質で安心なシチコリンを“医（治療）”に、
効果が証明されたシチコリンをCognizinブランドで
“食（予防から向上）”へ提供