

レスベラトロール：赤ワインから発見されたスーパーポリフェノール

メディエンス(株) ^{くりやまゆうじ} 栗山雄司

はじめに

赤ワイン(ブドウ酒)は、古くより薬酒として用いられており、日本薬局方をはじめ各国の薬局方に収載されている。また、1990年初めには、動脈硬化性疾患と赤ワインポリフェノールの関係が医学雑誌ランセットで報じられ、フレンチパラドックスという言葉が生まれ第一次赤ワインブームが起こった。その後の赤ワインポリフェノールの研究が進み、今、注目を浴びているのが赤ワインポリフェノールの1つ、レスベラトロールである。このレスベラトロールは、優れた抗酸化作用を有するだけでなく、寿命制御因子であるサーチュイン遺伝子群に作用するなど、飛び抜けた生理効果が報告され始めている。

レスベラトロールと動脈硬化性疾患

赤ワインに含まれるポリフェノールが動脈硬化性疾患に良いことは、数多く報告されている。近年、レスベラトロールは、フレンチパラドックスにおける赤ワインの効果においても、単にポリフェノールの1つという枠にとどまらず、非常に大きな存在となっている。その作用メカニズムや動物実験データなどが徐々に示され始めている。

まず、1993年にFrankelらによって、赤ワインにも含まれるケルセチンやエビカテキンと同様、レスベラトロールにも動脈硬化性疾患の一因であるLDLの酸化変性を抑制する作用が報告されている。また、レスベラトロールは、優れた抗酸化作用によって血管を弛緩・拡張させる一酸化窒素の発現を増加させ、心臓での虚血/再還流障害を防ぐことがわかっている。レスベラトロールによって、血管内皮型一酸化窒素合成酵素、誘導型一酸化窒素合成酵素や一酸化窒素の発現が増加することが報告されている。

レスベラトロールの血小板凝縮抑制作用に関しては、合成のレスベラトロール(3.56 μ /l)とレスベラトロール含有の赤ワイン1,000倍希釈物(レスベラトロール:1.2 μ /l)との比較が行われている。その結果、両方で血小板凝縮抑制作用が確認されているのだが、合成レスベラトロールと赤ワイン希釈物の混合物が最も血小板凝縮抑制作用が高かったという面白い報告もある。

レスベラトロールと脳血管疾患・認知症

レスベラトロールは、脳血管疾患への影響に関する報告や認知症関連の報告も数多くなされている。

まず、レスベラトロールは、末梢投与によっても脳血管液関門を通過し、脳虚血時の脳の損傷の防御に有効であることが示されている。ラットへのレスベラトロールの腹腔内投与は、中大脳動脈閉塞後の運動障害を低減し、梗塞の大きさを減少させることがわかっている。スナネズミにおいては、脳虚血による遅発性の神経細胞死などを減少させることもわかっている。

また、Lemeshowらによって、65歳以上の老人を対象とした3年間の調査において一定量(250ml以上)のワインを毎日飲み続けている老人は飲まない老人に比べ、認知症の発症率が1/4だったという報告が行われている。この発症率の差には、先述の一酸化窒素の発現増加作用や脳損傷の防止作用など、レスベラトロールの作用が密接に関与しているものと考えられる。その他にも、アルツハイマー病の原因物質である β アミロイドの分解促進作用やストレプトゾトシン脳室内投与による認知能低下の回復に有効であったなど、レスベラトロールの認知症予防効果を後押しする報告がなされ始めている。

レスベラトロールと悪性新生物

レスベラトロールの悪性新生物(以下がん)への作用は、1997年のJangらによる科学雑誌サイエンスへの報告によって、注目度が格段に上がった。この報告では、レスベラトロールが発がんの初発期、促進期、悪性化の3段階すべてを抑制することを報告している。ここでは、マウスの皮膚がんモデルにレスベラトロールを投与した結果、投与後18週で最高98%のがん細胞減少が認められている。その後、レスベラトロールの様々ながんに対する抑制効果が示されており、前立腺がん、乳がん、膵臓がんなどへの影響が評価されている。

その他にも、腫瘍細胞中に存在するCYP1B1がレスベラトロールを代謝するとピセアタンノールという、がん細胞をアポトーシスに導くレスベラトロール誘導体に変

化させることなど、興味深い報告が数多くなされ始めている。

レスベラトロールとアンチエイジング

レスベラトロールのアンチエイジング効果は、サーチュイン遺伝子群(通称:長寿遺伝子)を活性化することで得られることがわかり始めている。そして、酵母とヒト細胞を用いた実験でその効果が確認されている。低濃度(10~100 μ M)のレスベラトロールが酵母の寿命を70%延伸させている。また、レスベラトロールがニコチンアミドと拮抗し、rDNAの組み換え頻度を減少させている。

ハーバード大学医学部Sinclair教授らは、2006年に科学雑誌ネイチャーにおいて、レスベラトロールが高カロリー摂取マウスの寿命を有意に延伸させたことを報告している。この報告が米国におけるレスベラトロールブームの火種となった。レスベラトロールは、体重、摂食量、体脂肪率には影響しなかったが、高カロリー食群で高値を示していたインスリン、グルコース、IGF-1レベルを低下し、インスリン感受性を増大させた。高カロリー食+レスベラトロール摂取群は、標準食群のマウスと同様に活発で長く生存した。また、レスベラトロールは、高カロリー摂取によって大きく変えられた153の遺伝子経路の内144を抑制していることがPAGE解析によって明

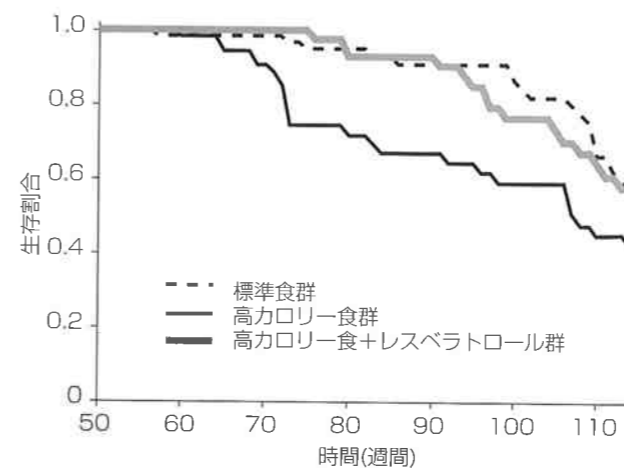


図1 レスベラトロールの実験マウス生存能力への影響
Baur JAら: *Nature*, 444(7117), 337-42 (2006)の Figure 1 b を改変

らかにになった。レスベラトロールは、マウスの寿命を延伸させたわけではないが、高カロリー摂取による寿命の短縮を抑制しており、非常に興味深い研究結果である。

おわりに

現在、日本は、高齢化が急激に進み、要介護者を減らすなど健康寿命の延伸が求められている。その1つの手段として、臨床栄養学に基づいた予防医学が不可欠であると考えられる。例えば、葉酸やカルシウム、マグネシウム、亜鉛などの栄養素と共に、第7の栄養素としてレスベラトロールを日常的に摂取することによって健康寿命の延伸の可能性は高まるであろう。健康寿命の延伸のためにも、レスベラトロール市場の拡大に期待したい。

《《《《参考文献》》》》

Frankel ENら: *Lancet* 341(8852), 1103-1104 (1993)
Baur JA, Sinclair DA: *Nature Rev* 5, 493-506 (2006)
Wallerath Tら: *Circulation* 106(13), 1652-1658 (2002)
Bertelli AAら: *Int J Tissue React* 17(1), 1-3 (1995)
吉松博信: *総合臨牀* 56(7), 2264-2267 (2007)
Lemeshow Sら: *Am J Epidemiol* 148(3), 298-306 (1998)
Maramband Pら: *J. Biol. Chem.* 280, 37377-37382 (2005)
Jang Mら: *Science* 275(5297), 218-220 (1997)
Sun Wら: *Adv Exp Med Biol* 614, 179-186 (2008)
Potter GAら: *British Journal of Cancer* 86, 774-778 (2002)
Sinclair DAら: *実験医学* 55(6), 806-815 (2004)
Howitz KTら: *Nature* 425, 191-196 (2003)
Baur JAら: *Nature* 444(7117), 337-42 (2006)

くりやま・ゆうじ/Yuji Kuriyama

2003年 東京水産大学(現 東京海洋大学)より水産学博士の学位取得、2004年 日本水産学会論文賞を受賞、2005年 営業開発部長としてメディエンス(株)に入社、現在に至る
専門・研究テーマ: 赤ワインポリフェノールの生理機能、サプリメントのアンチエイジング医学への活用
最近の主な研究や活動: 機能性食品素材の開発、大学や医師らとレスベラトロールのアンチエイジング効果を評価