

## [GRAPEVINE]

## リスベラトロールについて

メルシャン酒類技術センター

佐藤 充 克

## 1. はじめに

ブドウ果皮および赤ワインに比較的多量に含まれるリスベラトロール(Resveratrol)については、奥田、横塚氏および横塚氏およびメルシャンのグループにより、ASEV日本支部大会で1994年および1995年に既に発表があるが、本年1月10日発行の著名な科学雑誌サイエンスに、リスベラトロールは発癌過程の3ステップ全てを抑制し、マウスの皮膚癌モデルでは、皮膚癌を最大98%も抑制するとのセンセーショナルな報告が出た。この話題は新聞各誌にも大きく取り上げられ、あたかも赤ワインを飲んでいれば癌にならないような報道もあった。ワイン製造・販売に携わる私共は、本物質の生理効果やブドウでの分布、更に歴史的背景を知る必要があると考えられるので、今までのResveratrolに関する知見をまとめた。

## 2. 歴史・薬効

1951年Kingら(1)が*Hopea odorata* および*Balanocarpus heimii*からResveratrolの四量体、Hopeaphenol について報告したが、その構造は1965年に決定された。日本では、野々村ら(2)が1963年、イタドリ根の成分として単量体であるResveratrolおよびその配糖体Piceidを単離、報告している。イタドリの根は漢方では「虎杖根」として、古くから生理不順、浄血、神経痛などの治療薬として使用されてきた。また、民間療法として(3)イタドリの根は水虫の外用薬として使用されてきた。最近の中国では(4)、虎杖根は腸炎、

咽喉腫痛、尿路感染症などに内服され、また火傷に外用されている。1977年になって、Langcake & Pryce (5)はカビに感染したブドウの葉から単量体である、Resveratrolを単離しファイトアレキシンとして報告した。彼等(6)は二量体である $\epsilon$ -Viniferin, 三量体である $\alpha$ -Viniferinも感染ブドウ葉から単離、構造を報告した。1981年には久保ら(7)はResveratrolをイタドリの根から抗カビ物質として報告した。

ワインにおけるResveratrolの存在は1992年にSiemann & Creasy (8)が初めて報告した。アルコールの適量飲酒が虚血性心疾患のリスクを低減することは良く知られている。特に、フランス人は動物性脂肪の摂取が高いにも拘わらず、心臓病による死亡率が低いと言う、所謂フレンチ・パラドックスがあるが、これはフランスでの大量ワイン消費(年間63 L/人、米国8 L/人、日本1.5 L/人)によって説明できると報告(9)され、ワインと健康に関する研究が急増した。

最近の研究からResveratrolは悪玉コレステロールであるLDLの酸化を阻害し(10)、血小板凝集を抑制し(11, 12)、血栓症を予防することが判明していたが、最近になって、イリノイ大学のグループが癌発症のイニシエーション、プロモーション、プログレッションの3段階にResveratrolが作用し、癌抑制に働き、マウスの実験では皮膚癌を最大98%抑制するという研究をサイエンスに報告(13)した。彼等はResveratrolの抗炎症作用も検討しており、市販のインドメタシンと同等の

浮腫抑制効果を報告した。

以上のResveratrolに関する効果は、ワインに存在するStilbene化合物の内、メイン物質である*trans*-Resveratrolのものであるが、ワイン中にはその異性体である*cis*-Resveratrol、更にそれらの配糖体である*trans*-および*cis*-Piceid（パイシード）も存在する（図参照）。*trans*-Resveratrolに紫外線を照射すると、容易に異性化し*cis*体となる。*cis*-Resveratrolも*trans*体と同様、protein-tyrosinase kinaseを阻害し(14)、抗腫瘍性を示すことが報告されている。配糖体であるPiceidは腸内で容易に分解され、Resveratrolとなる(15)。Piceidも血小板凝集を阻害することが報告されている(16, 17)。ワインの中には、ResveratrolよりもPiceidの方が多量のものもある(18)。従って、Resveratrolの有効濃度を考えるときは、その異性体および配糖体含量も考慮する必要がある。

Resveratrolの作用は、その報告の殆どが約10  $\mu$ M (2.3 ppm)レベルであり、有効濃度を摂取するためには、赤ワインを約1 L飲用する必要がある。ただし、Bertelliら(11)によれば、*trans*-Resveratrolはワインを1000倍希釈した濃度(ppbレベル)でも血小板凝集を抑制する。しかし、最近の抗癌性に関する報告でも、0.7~5.7ppmが有効濃度であり、ワインを飲用して短期的に有効な濃度を摂取することには無理があると考えられる。

### 3. ブドウ樹における分布

ブドウにおけるResveratrolの存在場所およびその量についてまとめておく。ブドウの樹体で最も存在量の多いのは、葉であり、次に果皮に多く、種子にも存在する(19)が、果実のパルプには殆ど存在しない。葉には、品種によって異なるが、

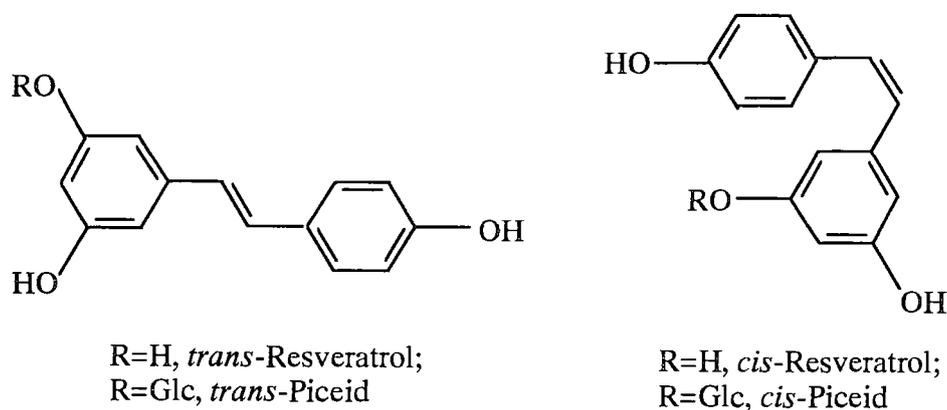


図. リスベラトロールおよびパイシードの構造

veraisonの時期に新鮮重で50~100 µg/g即ち50~100 ppmである(20)。品種的に多いのは米国系品種, *V. labrusca*で、醸造用品種,*V. vinifera*より2~3倍多い。ブドウ以外の植物では、72種(12科31属)に見い出され、マルベリー(桑の実)やピーナッツにも含まれる(13)。

果皮中のResveratrolは熟成に従って減少し、糖度と密接な関係がある(Jeandetら、21)。Jeandetらによれば、果汁糖度と果皮のResveratrol含量の間には、 $y = -1.18x + 260$ の関係があり、Pinot noirでは果汁糖度が10°Brix程度の時には、Resveratrol含量は100~150ppm(µg/g新鮮重)存在しているが、果実が熟して糖度が20°Brix位になると5~50 ppmに減少する。横塚ら(22)は日本産ブドウの分析を行い、赤ブドウと白ブドウで存在量に差はなく、1~14 ppmの*trans*-Resveratrolを検出している。甲州ブドウ果皮には1.05 ppmが存在した。日本は湿度が高く灰色かび病が多発するので、ファイトアレキシンであるResveratrolが多くても良いと考えられたが、残念ながらそうではなかった。最近のサイエンスに出ている抗癌性の論文(13)には、ブドウ果皮中には50~100 ppmのResveratrolが存在すると報告している。

#### 4. ワイン中の含量

Sieman & Creasy(8)がワイン中にResveratrolを確認してから、多くの研究者が種々の品種、国別にワイン中の含量を報告している。代表的なGoldbergらの報告(23)によると、*trans*-Resveratrolのワイン中の量は、カナダのCabernet Sauvignonで2.5~4ppm、Pinot noirで1~9 ppm、Gamayで1.5~5 ppmであり、カリフォルニアのカベルネで0.2~3 ppm、Pinot noirで1~8.5 ppm、メルローで0.2~3 ppm、ガメイで0.1~5 ppmであり、豪州ではカベルネで0.5~3 ppm、Shirazで0.5~5.5 ppmであった。我々も(18)日本産のワイン中のResveratrolを測定している。白ワインでは含量が極めて少ないことが分かった。これ

は、Resveratrolはブドウ果皮に存在し、白ワインでは醸し工程がないので当然の結果である。赤ワインでは、外国の研究者による報告と同じく、*trans*-Resveratrolが品種的に最も多かったのはPinot noirで、2.25 ppmであった。メルローやセイベル、Zweigeltrebeも比較的多かった。

前述の薬効から考えると、異性体及び配糖体(Piceid)の含量も考慮する必要がある。我々の結果からも、全Stilbene化合物含量は赤ワインに数ppmから20 ppm程度は含まれることが示された。

#### 5. おわりに

Resveratrolはワインに含まれ、種々の効果も証明されているが、含量は極めて少ない。赤ワインの効能はポリフェノールにあり、Resveratrolもポリフェノールの一種ではあるが、赤ワインに含まれる全フェノール物質は1000~3000 ppmであることから、赤ワインの効果が主としてResveratrolにあるとは言い難い。ただし、抗癌作用を含め、種々の注目される効果がResveratrolにあることが報告されており、しかも、その配糖体は漢方薬、虎杖根の主成分でもあり、含量が少なくても継続して適量の赤ワインを飲用することにより、徐々に効果が出る可能性も考えられる。何れにせよ、ワインに健康に良いものが多量に含まれることは明らかである。食事と共にワインが飲用され、ワインが楽しい食卓を演出する一助となり、その消費がますます拡大することを期待するものである。

#### 引用文献

1. Coggon, P., Janes, N.F., King, T.J.ら: J. Chem. Soc., 406 (1965)
2. 野々村進、加奈川宏、牧本有浩: 薬誌, 83, 988 (1963)
3. 久保道德、木村善行ら: 富山県利賀村における調査(未発表, 1976)
4. 中国医学科学院薬物研究所、中薬誌、第1冊、人民衛生出版社、北京、pp. 441-443

- (1979)
5. Langcake, p. and Pryce, R.: *Phytochemistry*, 16, 1193 (1977)
  6. Pryce, R.J. and Langcake, p.: *Phytochemistry*, 16, 1452 (1977)
  7. 久保道德、木村善行ら: *生薬誌*, 35, 58-61 (1963)
  8. Sieman, E.H. & Creasy, L.L.: *Am. J. Enol. Vitic.*, 43, 49-52 (1992)
  9. Renaud, S.C. & de Logeril, M.: *Lancet*, 339, 1523-1526 (1992)
  10. Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., and Kinsella, J.E.: *Lancet*, 341, 1103-4 (1993)
  11. Bertelli, A.A.E. ら: *Int. Tissue React.*, 17, 1-3 (1995)
  12. Pace-Asciak, C.R. and Goldberg, D.M.ら: *Clin. Chim. Acta*, 235, 207-219 (1995)
  13. Jang, M. and Pezzuto, J.M. ら: *Science*, 275, 218-220 (1997)
  14. Jayatilake, G.S., Chang, C.J.ら: *J. Nat. Prod.*, 56, 1805-1810 (1993)
  15. Hackett, A.M.著, *Plant Flavonoid in Biology and Medicine: Biochemical Pharmacological and Structure-Activity Relationships; Progress in Clinical and Biological Research 213*, ed. V. Codyら, Liss, New York, 177-194 (1986)
  16. Kimura, Y., Okuda, H., and Arichi, S.: *Biochim. Biophys. Acta*, 834, 275-278 (1985)
  17. Shan, C. W., Yang, S.Q., He, H.D., Shao, S.L., Zhang, P.K.: *Acta Pharmacol. Sin.*, 11, 527-530 (1990)
  18. 佐藤充克ら: *ASEV Jpn. Rep.*, 6, 233-236 (1995)
  19. Perez, R. and Cuenat, Ph.: *Am. J. Enol. Vitic.*, 47, 287-290 (1996)
  20. Langcake, P. and Pryce, R.J., The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of Vitaceae as a response to infection or injury: *Plant Pathol.*, 9, 77-86 (1976)
  21. Jeandet, P.ら: *Am. J. Enol. Vitic.*, 42, 41-46 (1991)
  22. Okuda, T. and Yokotsuka, K.: *Am.J.Enol. Vitic.*, 47, 93-99 (1996)
  23. Goldberg, D.M.ら: *Am. J. Enol. Vitic.*, 46, 159-165 (1995)