

【解説】

ポリフェノールと健康について
—ワインの話題を中心に—

山梨大学大学院医学工学総合研究部・ワイン科学研究センター 佐藤充克

はじめに

ワインの消費は戦後徐々に増加してきたが、10年ほど前まで絶対量としては微々たるものであった。しかし、1997年頃から赤ワイン・ポリフェノールの健康効果が話題となり、所謂「赤ワインブーム」が起こり、ワインの消費が急拡大した。1998年には国民一人当たりのワイン消費量は2.7Lとなり、その後若干減少しているが、最近では、ワインは日本でも日常の食卓に上がるようになった。この急拡大は、ワイン、特に赤ワインに含まれるポリフェノールが健康に良いとの認識が普及したためと考えられる。

赤ワインブームから約10年が経過し、これまでに「フレンチ・パラドックス」以外にも赤ワインについて、多くの健康効果が報告されている。ここでは最初に、赤ワインの健康効果を中心に、赤ワインの消費急拡大の契機となった「フレンチ・パラドックス」の紹介を始めとし、赤ワインの動脈硬化症に対する作用、活性酸素・ラジカル消去活性、赤ワイン・アントシアニンの熟成と活性の変化、認知症やアルツハイマー症に対する作用、赤ワインの血流増加作用など、メルシ

ヤン(株)で行った研究を紹介すると共に、抗がん効果や寿命延長効果など最近の話題を含め解説する。

1. フレンチ・パラドックスと動脈硬化に対する作用

①フレンチ・パラドックス

赤ワインが健康に良いという話題が沸騰したきっかけは、フランス人は喫煙率が高く、バター、肉などの動物性脂肪の摂取量が多いのにも関わらず、心疾患による死亡率が低いという所謂“フレンチ・パラドックス”にある。動物性脂肪の摂取量と虚血性心疾患(CHD)による死亡率には正の相関関係があり、動物性脂肪の過剰摂取は、心臓に血液を送る冠動脈に動脈硬化を起こし、心筋梗塞や狭心症など所謂CHDを引き起こす。ところが、フランスやスイス人のデータが相関から大きくはずれていることが、WHOによる調査結果等から知られていた。フランスのルノー博士らは、乳脂肪(動物性脂肪)の摂取量からワインの消費量にある係数を掛けて差し引き、再び関係を調べたところ、極めて高い相関関係を見出した(図1)(1)。即ち、動物性脂肪を多量に摂取しても、ワインを飲んで

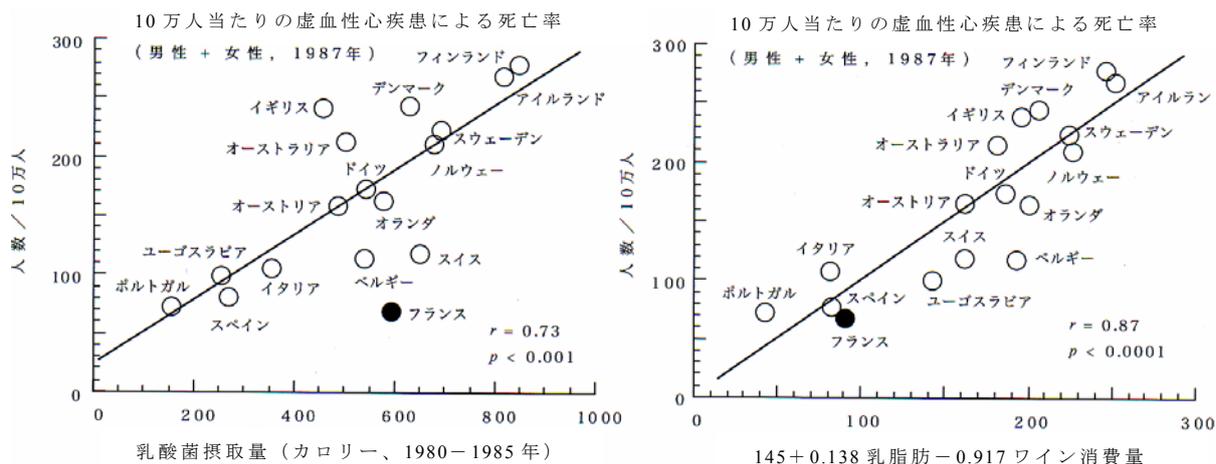


図1 乳脂肪の摂取量と虚血性心疾患(CHD)による死亡率(左図)と乳脂肪摂取量をワイン消費量で補正した値とCHDによる死亡率(右図)。左図ではフランスの値は相関から大きく外れている(French paradox)が、ワイン摂取量で補正すると非常に高い相関を示している(Renaud & de Lorgeril (1)より引用・改変)。

いれば CHD のリスクが上がらないことを示した。これは 1991 年 11 月に米国 CBS テレビの人気ニュース・ショー「60 minutes」で放映され、店頭からアメリカ中の赤ワインがなくなり、それまで停滞していた米国のワインの売り上げが、急増するという現象となった。

②ワインの動脈硬化症に対する作用

フレンチ・パラドックスに関するルノー博士らの報告後、赤ワインの動脈硬化症に対する作用について論文発表が相次いだ。例えば、カリフォルニア大デービス校のフランケル博士はカリフォルニア産赤ワインを濃縮し、アルコールを飛ばした濃縮物をポリフェノールとし、ヒト LDL (低密度リポタンパク) に対する抗酸化能をビタミン E と比較した。赤ワインのポリフェノールはビタミン E の半分の濃度で LDL の酸化を防いだ (図 2) (2)。他に、ワインやブドウのポリフェノールの血小板凝集抑制作用による、血栓症のリスク減少についても報告がある。

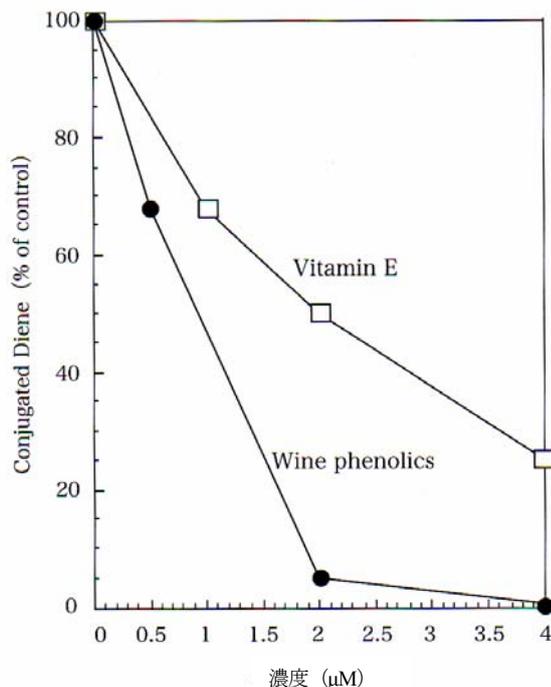


図 2 ビタミン E とワイン・フェノール化合物のヒト LDL の酸化抑制作用。縦軸は LDL を銅触媒で酸化した時に生成する二重結合量を示す。ワイン・フェノールは赤ワインを減圧濃縮し、アルコールを飛ばしたものを使用。カリフォルニア産赤ワインのポリフェノールはヒト LDL の酸化を強力に阻害し、その 50%阻害濃度はビタミン E の半分であり、2 倍濃度に LDL 酸化を阻害した (Frankel ら (2) より引用・改変)。

動脈硬化症については、最近 20 年ほどの研究の結果、悪玉コレステロールである LDL は、そのままでは動脈硬化の原因とはならず、LDL が活性酸素・フリーラジカルなどで酸化され変性 LDL になると、これがマクロファージに貪食され泡状細胞となることが、動脈硬化の最初のイベントであることが明らかとなった。従って、LDL の酸化を抑制すれば、動脈硬化の予防となる。

それでは、実際にヒトが赤ワインを飲用して効果が出るのだろうか? Maxwell ら (3) は世界で初めて、赤ワインのヒトでの試験を行った。健康な学生 10 名に約 350 mL のボルドー赤ワインを昼食と共に与え、食後 4 時間に亘り血清の抗酸化活性を調べた。その結果 (図 3)、赤ワイン摂取直後から活性が上昇し始め、90 分後には最大となり、平均で血清の抗酸化活性が約 15% 有意に上昇した。

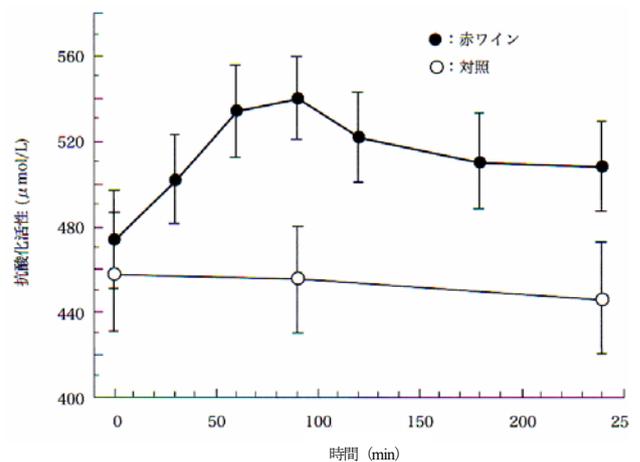


図 3 健康な学生 10 名 (♂5 名、♀5 名、平均年齢 22 才、平均体重 67.3 kg) に昼食時、30 分の間にボルドーの赤ワインを 5.7 mL/kg (67.3 kg であれば 383.6 mL) 摂取させ、30 分おきに採血し、血清の抗酸化活性を測定した。活性はビタミン E の水溶性アナログである trolox の量 (trolox 当量、μmol/L) で示す。図は Maxwell ら (3) を引用・改変。

その後、国立健康・栄養研究所 (現在、御茶ノ水女子大) の近藤ら (4) は、ボランティアに赤ワイン約 500 mL を毎日食事に 2 週間摂取させ、血中 LDL が酸化されるまでの時間を測定した。その結果、赤ワインを飲用した人はワインを飲まなかった人に比べ、LDL が酸化されるまでの時間が有意に長く、赤ワインを飲用した人の LDL は参加され難くなっていることを報告した。東大医学部の飯島ら (5) は、赤ワイン・ポリフェノールが培養平滑筋細胞の増殖を抑制することを、

1999年の日本ワイン・ブドウ学会で報告した。少し難しくなるが、動脈硬化の初期原因はLDLの酸化であるが、動脈硬化症の進行には動脈硬化部位への血管平滑筋細胞の遊走が関与している。今回の結果は試験管内で細胞を使用したもので、ヒトでの実際の効果を確認するには、さらに研究が必要であるが、赤ワイン・ポリフェノールは、動脈硬化症を予防すると共に、動脈硬化症の進行も防止する可能性が示唆された。

2. ワインの活性酸素消去活性

①活性酸素の二面性

動脈硬化症の原因がLDLの酸化であり、この酸化が活性酸素によることが知られている。活性酸素は虚血-再灌流、ストレス、紫外線、大気汚染、薬物、過食、喫煙、放射線、過激な運動などにより生成される。現在、種々の病気の約80%は活性酸素が原因といわれていて、心臓病、脳溢血、老化等も活性酸素が主たる原因であると考えられている。最近、DNAが活性酸素に

より壊れた残骸、8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)、チミジングリコール、チミングリコールが尿中から検出され(6、7、8)、特に、8-OHdGはストレスに呼応して尿排泄量が増加することが判明した。DNAの損傷場所が悪いと、癌の原因にもなりかねない訳で、ストレスは生体にとって非常に好ましくないものであることが分かる。

活性酸素は悪いことばかりするのではない。白血球は活性酸素を造り癌細胞と戦い、細菌を殺し感染から生体を保護する。一酸化窒素ラジカル(NO \cdot)には血小板凝集を抑制する作用があるばかりでなく、血管の平滑筋を弛緩させ血圧を下げる作用もある。遺伝性疾患である慢性肉芽腫病という病気があり、この患者はNADPHオキシダーゼが欠損していて、活性酸素が造れないため、重篤な感染症を繰り返すことが知られている。活性酸素は生体にとって非常に有用なものであり(図4)(9)、過剰な活性酸素を生体でうまく消去することが重要である。

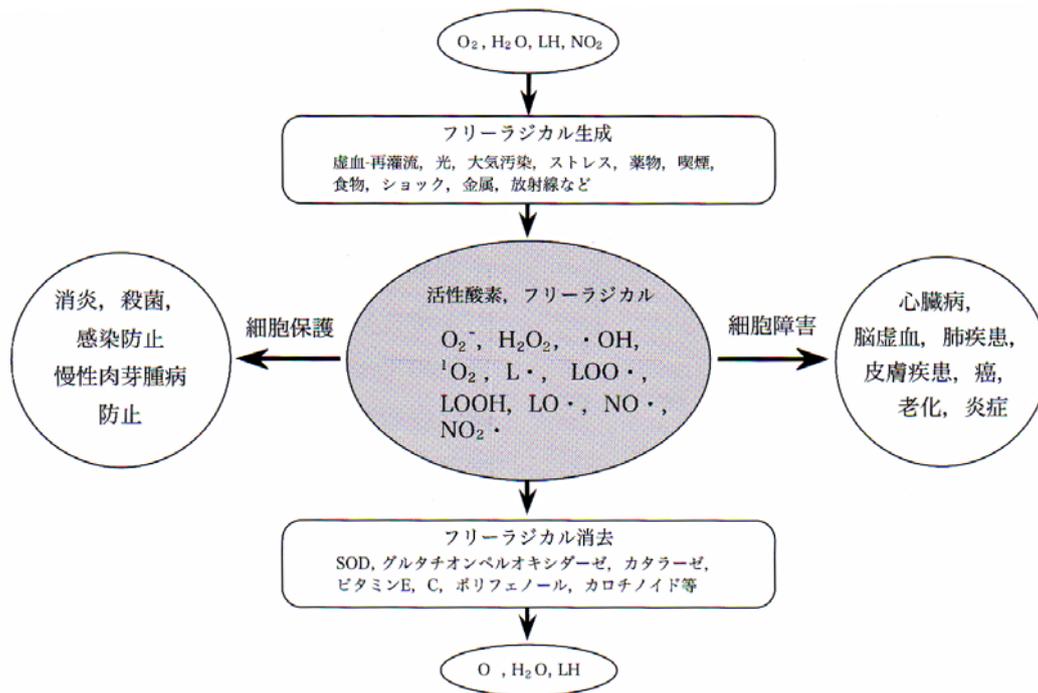


図4 活性酸素・フリーラジカルの二面性と病態

②赤ワインの活性酸素消去能

筆者は世界に先駆け、ワインそのものの活性酸素消去能を測定した。活性酸素消去能(SOSA)測定はヒトの消化器官系細胞で働く、キサンチンオキシダーゼ

を用い、スピントラップ剤としてDMPOを使用した電子スピン共鳴測定装置(ESR)による直接系で行った。本研究は日研フード(株)日本老化制御研究所・(故)越智らとの共同研究である。結果(10、11)を図5に示

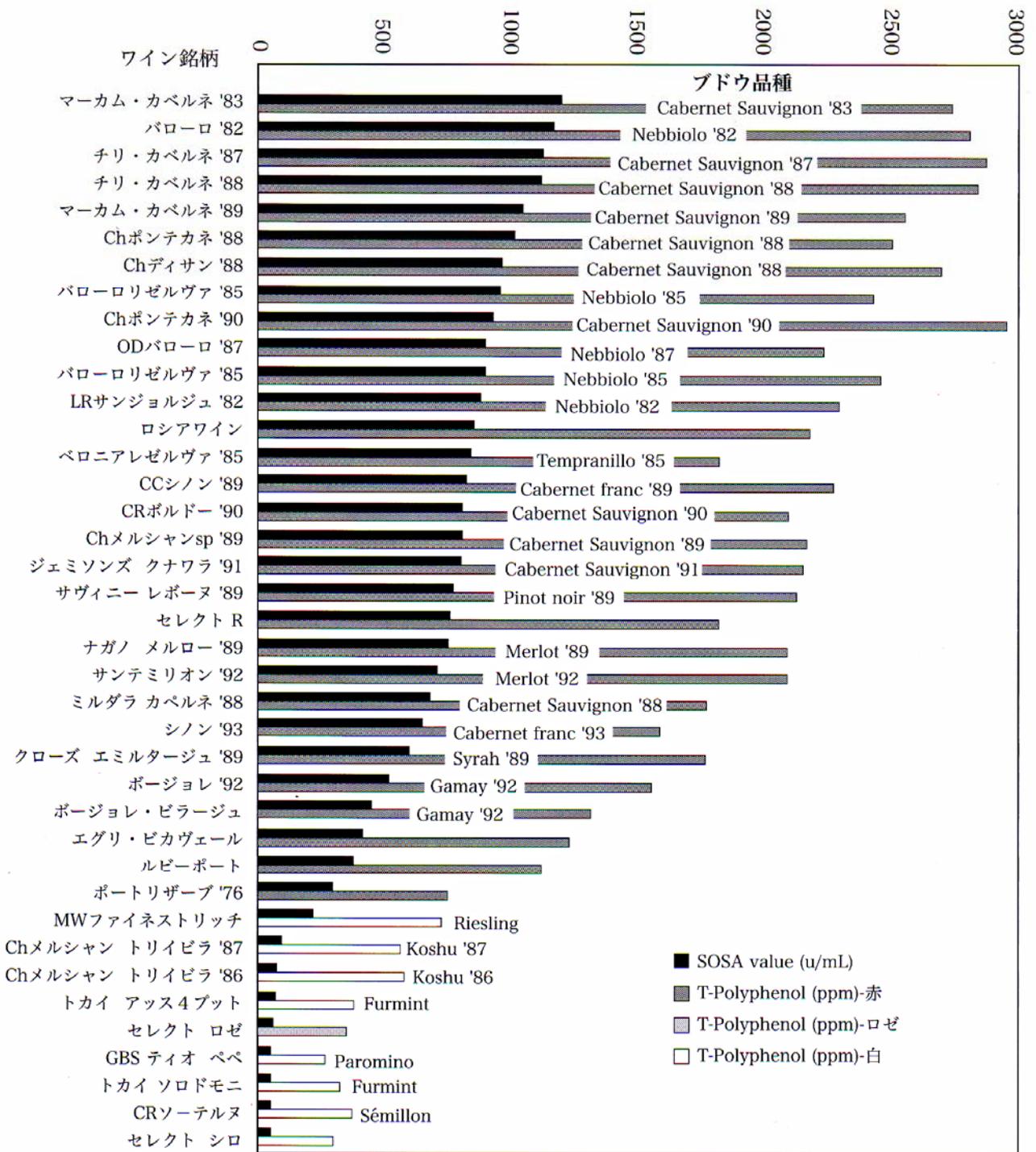


図5 ワイン銘柄と活性酸素消去能 (SOSA) およびポリフェノール含量

すが、SOSA が最も高かったのは、マーカム・カベルネ '83 (カリフォルニア産)、次いでバローロ '82 (イタリア産) であった。チリ産のカベルネも非常に高かった。同じ銘柄で製造年の違いを見ると、少し古い方が活性の高い傾向が認められた。次に、SOSA とワイ

ンに含まれる成分との相関を調べた。その結果、ワインのポリフェノール含量と SOSA の相関係数は 0.9686 ($n = 43$, $p < 0.001$) と極めて高いことが判明した。従って、ワインの活性酸素消去能は、含まれるポリフェノールによることが明らかになったわけである。

3. ワインの赤色・色素、アントシアニンの重要性

①ワイン・ポリフェノール分画と活性酸素消去活性の所在

筆者はさらに、ワインのポリフェノールのどの画分に活性酸素消去活性が最も強いかを調べた(12)。先の研究で使用したワインから代表的な12種のワインを選択し、C₁₈Sep-pakカートリッジにてワインを3分画し、各画分と活性酸素消去能(SOSA)の相関を調べた(図6)。図中、Fr. Aは単純フェノール、糖、有機酸、

アミノ酸、無機塩類など、非吸着画分であり、Fr. Bはプロアントシアニジン類、フラボノール類を含む画分で、Fr. Cはアントシアニン・モノマー、ポリマーおよびタンニンを含む画分である。図6より、ワインのSOSAを一番良く説明するのはFr. Cであることが分かった。筆者は、さらに各画分をHPLCに掛け、含まれる成分とSOSAの相関を調べた。その結果、カテキンやプロアントシアニジン類に活性の高い成分を認めたが、赤ワインの活性酸素ラジカル消去活性の半分以下

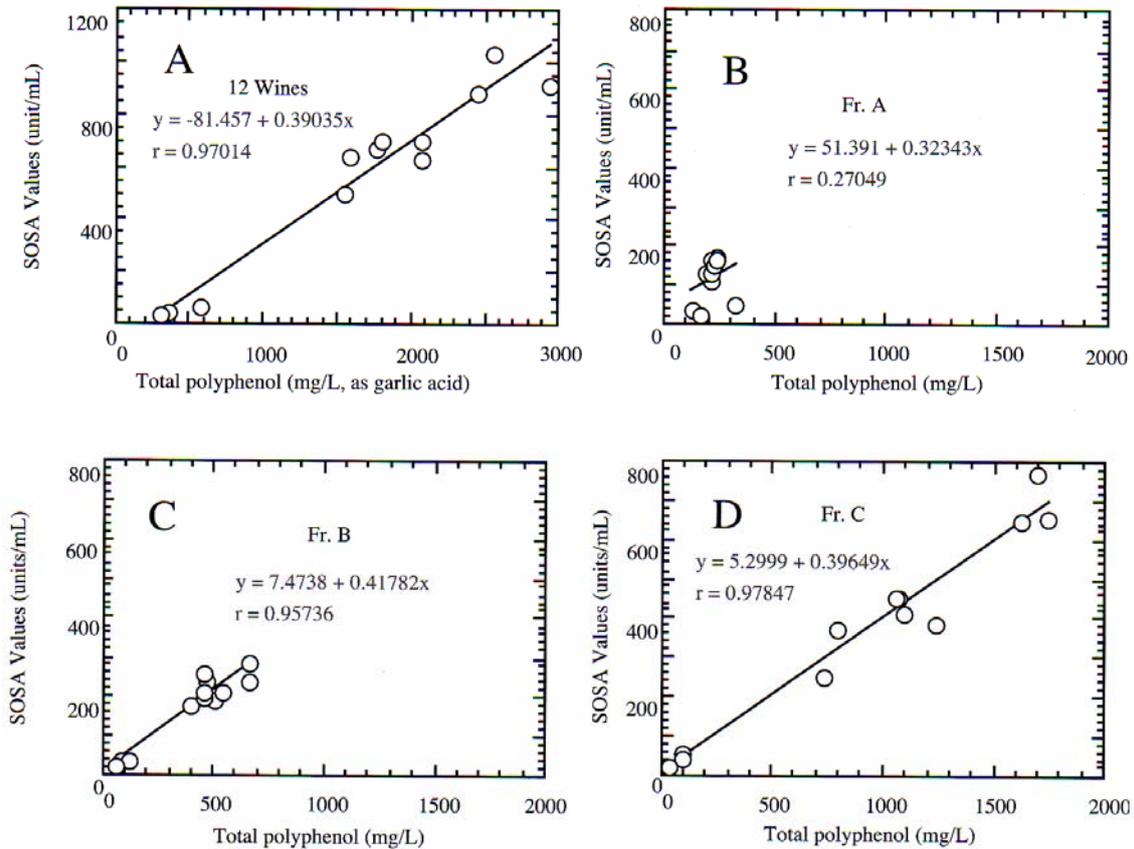


図6 12本ワインの分画と活性

ワインの各画分のポリフェノール含量と活性酸素ラジカル消去能(SOSA)の関係を示す。図Aは使用12ワインのポリフェノール含量、図BはFr. A(フェノール酸、糖、有機酸、アミノ酸、塩類)、図CはFr. B(カテキン、プロアントシアニジン、フラボノール類)、図DはFr. C(アントシアニン・モノマー、ポリマーおよびタンニン)のポリフェノール含量とSOSAとの相関関係を示す。

しか説明できないことが分かった。寄与率の最も高いFr. Cの各成分の活性酸素消去能との相関を見たところ(表1)、アントシアニン・モノマーは相関が低く、相関が高いのは比較的多量に含まれるアントシアニン・オリゴマーあるいはポリマー(重合体)であり、これがワインのSOSAを代表するものであると考えられた。

以上の結果は、同じ銘柄でヴィンテージの異なるワインでは、年代の古いほうが、活性酸素ラジカル消去活性が例外なく高いこと(図5)を良く説明している。従って、赤ワインは若いうちに飲むより、多少なりとも熟成したほうが味も良くなり、抗酸化能も上がることを示唆している。

表1 アントシアニン画分 (Fr. C) の各物質と SOSA の相関

溶出時間 (分)	物質名	相関係数 (r)	検出波長
22.5	デルフィニジン・グルコシド	0.5301	525 nm
24.1	シアニジン・グルコシド	0.5334	〃
25.4	ペチュニジン・グルコシド	0.3311	〃
27.3	ペオニジン・グルコシド	0.1705	〃
28.6	マルビジン・グルコシド	0.5154	〃
30.0	不明	0.8021	〃
45.0	ペオニジン・グルコシドクマレート	0.1982	〃
45.2	マルビジン・グルコシドクマレート	0.3009	〃
	単量体 (モノマー)	0.5351	〃
	重合体 (ポリマー)	0.8582	〃

アントシアニン画分中、SOSA の高いのはアントシアニン・ポリマーであった。

②アントシアニンとカテキンの相互作用

アントシアニン重合体がワインの活性酸素消去活性を代表するものであることが分かったので、ワイン中で、アントシアニン・モノマーがアントシアニン同士または他の物質と重合することが考えられた。そこで、モデルワイン系 (エタノール 12%、酒石酸 0.5%、pH 3.2) に、マルビジン-3-グルコシド (Mv3-glc) および(-)-エピカテキンを添加し、その挙動を調べた (13)。本研究は名古屋大学農学部・大澤教授らとの共同研究である。

最初に、アントシアニンがワイン発酵中に変化するかどうか調べる為、スクロース 20%、酒石酸 0.5% の水溶液に前記の Mv3-glc 0.3 mM および(-)-エピカテキン 2 mM を添加し、ワイン酵母にてアルコール発酵を行った。その結果、ワイン発酵中にはアントシアニンは何ら変化を受けないことが判明した。次に、ワイン熟成中の変化を調べた。モデルワイン系に Mv3-glc 0.3 mM および(-)-エピカテキン 2 mM、さらにアセトアルデヒド 35 mM を添加し、常温にて放置した。経時的 HPLC 分析の結果、4 日目から 520 nm に吸収を示す Mv3-glc 以外のピーク 2 本が出現し、9 日目にはピーク強度が最大となり、さらに放置すると、重合が進んだと思われる多数のピークが現われた。アセトアルデヒド無添加でも、40 日後には非常に微小ではあるが同様の 2 本のピークが出現した。一方、アントシアニンとアセトアルデヒドだけでは何ら変化は認められなかった。即ち、同じアントシアニン同士では重合体を生成しないが、Mv3-glc はエピカテキンと重合体を形成することが示唆された。

そこで、新たに出現した 2 物質を HPLC にて分取し、各種機器分析にて構造を検討した。主として NMR とマスペクトル (MS) 分析にて、図 7 に示す構造であることが分かった。本物質の存在は示唆されていたが、物質を単離し、構造を決定したのは我々が初めてであると思われる。ピーク 1 およびピーク 2 は立体異性体である。市販のワインの分析を行ったところ、本ピークはワイン中からも検出され、実際にワイン中で熟成中に生成することが確かめられた。

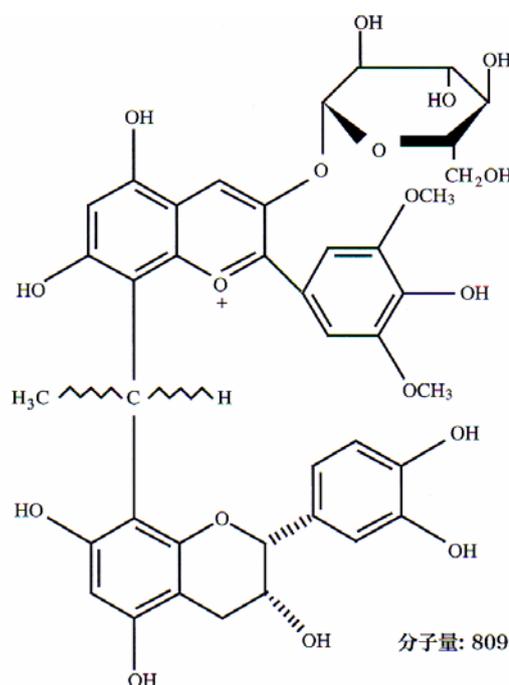


図7 アントシアニン重合体 (ピーク 1 および 2) の構造

③アントシアニン - カテキン重合体の生理活性

分取して得られたピーク1およびピーク2について、血小板凝集阻害活性および活性酸素ラジカル消去活性を調べた (13)。

ヒト血液を使用しアラキドン酸および ADP にて血小板凝集を誘導する系に、種々の濃度のピーク1およびピーク2物質を添加し、その50%凝集阻害濃度 (IC₅₀) を求めた。同時に原料として使用した Mv3-glc およびエピカテキンも測定した。結果を表2に示す。その結果、エピカテキンには殆ど血小板凝集阻害活性

が無く、ピーク1およびピーク2は原料の Mv3-glc より3~4倍高い活性が認められた。

次に、ヒポキサンチン - キサンチンオキシダーゼ系で O₂⁻ を発生させ、定法通り ESR にて各物質の活性酸素消去活性 (SOSA) を測定した。結果を50%消去濃度 (IC₅₀) にて表3に示す。表から明らかなように、エピカテキンが最も高い活性を示したが、ピーク1およびピーク2は殆どエピカテキンと同レベルの活性を示した。この活性は Mv3-glc と比較すると、4~5倍高かった。

表2 血小板凝集阻害活性 (IC₅₀, μM)

	凝集誘導剤	
	アラキドン酸	ADP
マルビジン-3-グルコシド	330	411
エピカテキン	> 1000	> 1000
ピーク1	105	109
ピーク2	170	138

ピーク1および2物質はマルビジン-3-グルコシドよりも活性が3~4倍高かった。

表3 活性酸素ラジカル消去活性

	SOSA (IC ₅₀ , μM)
マルビジン-3-グルコシド	78
エピカテキン	13
ピーク1	20
ピーク2	16

ピーク1および2物質はマルビジン-3-グルコシドよりも活性が4~5倍高かった。

アントシアニン・モノマーである Mv3-glc は、ワインの熟成中に、ワイン中に存在するエピカテキンと重合体を形成し、その重合体の活性はモノマーよりはるかに高いことが判明した。我々はワイン・アントシアニンの重合と熟成の関係をさらに詳細に調べた (14)。その結果、赤ワインはヌーボーのように醸造直後には、多量のアントシアニン・モノマーを含むが、2~3年熟成するとモノマーは殆ど検出できなくなった。ワイン・アントシアニン画分のゲル濾過クロマトグラフィーによる分子量分画により、熟成と共に分子量の大きいアントシアニン重合体が増加することを確認した。

④プロアントシアニジンの生理活性

プロアントシアニジンとはフラバン-3-オールからなる重合したポリフェノールの総称で、構成成分がカテキンだけのものをプロシアニジン (図8) という。プロアントシアニジンはブドウ、茶、イチゴ、ブルーベリー、ココア、赤ワイン等に含まれる。ブルーベリーに含まれるプロアントシアニジンについては、線虫 (*C. elegans*) にて寿命を延ばすことが報告された (15)。この報告では、アントシアニン、プロアントシアニジンまたはクロロゲン酸などのヒドロロキシシナム酸エステルを線虫に投与したところ、プロアントシアニジンのみが、平均12.7日の寿命を19.7日まで延ばした。

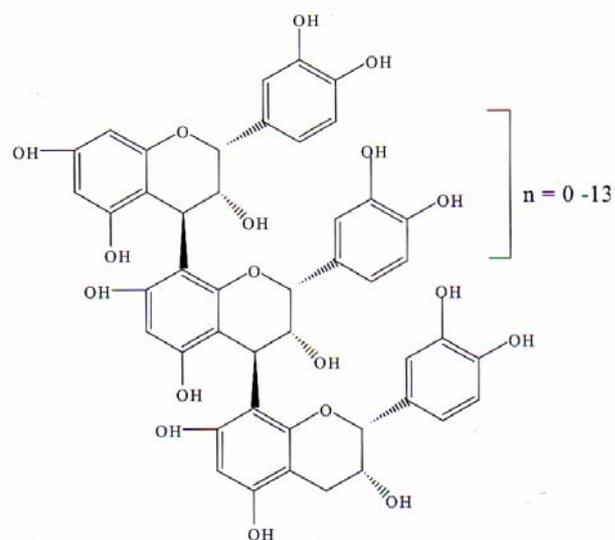


図8 プロシアニジンの構造 (n=0~13)

最近、Nature に赤ワインのプロアントシアニジンのエンドセリン (ET-1) 合成阻害効果について報告があった (16)。エンドセリンとは21個のアミノ酸からなる、強力な血管収縮作用のある生理活性ペプチドである。Corder らは以前にも赤ワインがエンドセリンの合成を阻害することを報告 (17) しているが、今回は赤ワインに含まれるプロシアニジンとエンドセリン阻害活性に強い相関を見出し、しかもプロシアニジン含有

量の多いワインは Sardinia の Nuoro Province や西南フランス産のもので、その地域の男性の寿命が長いことを示した。南西フランスで栽培されているブドウ品種はタナー (Tannat) であり、OPC (オリゴ・プロシアニジン) 含量が高い。

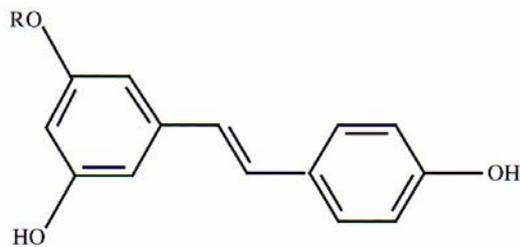
4. 赤ワインのヘリコバクター・ピロリに対する作用

欧米では、赤ワインを飲んでいるヒトに胃癌が少ないと言われている。また、胃潰瘍や胃炎の原因の一つとして、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*, 所謂ピロリ菌) の感染が知られていて、萎縮性胃炎から胃癌へと移行する場合の多いことも報告されている。カリフォルニア州立大学フレズノ校の Fugelsang と Muller (18) は、市販の赤ワイン、バーガンディや自家蒸留のシラー・ワインが、15分以内にピロリ菌の増殖を阻害することを報告した。彼等は、ワインを多く飲むフランスやイタリアで胃癌が少ないのは、この赤ワインのピロリ菌の殺菌作用も、その一因と考えられているとしている。

5. 赤ワイン・ポリフェノールの脳神経系に対する作用

①リスベラトールの神経系に対する作用

リスベラトール (19) は赤ワインに含まれるポリフェノール的一种ではあるが、アントシアニンではなく、色はない。この物質については、最近非常に話題が多いので、若干触れる。図9に構造を示す。



R = H, *trans*-Resveratrol;

R = Glc, *trans*-Piceid

図9 リスベラトールの構造

1999年1月、ミラノ大学の Bertelli らは英国の科学誌「New Scientist」に、「毎日グラス1杯半のワインを飲み続けると、記憶力の回復や、アルツハイマー病、パーキンソン氏病など神経細胞の変性が原因とされる病気にかかりにくくなる可能性がある」ことを発表した。

これはリスベラトールがMAP kinaseを7倍も活性化し、脳の細胞同士を結び付ける作用をする為だと報告(20、21)した。MAP kinaseの中でERK2のリン酸化は、記憶や学習のプロセスにおけるシナプスの変化に関与している。リスベラトールは非常に低濃度でERK2のリン酸化を誘導した。これは、リスベラトールの脳神経系への作用についての初めての報告であるが、フランスからは、赤ワインが認知症やアルツハイマー症のリスクを下げるとの疫学研究が既に報告されている。

②赤ワインの認知症、アルツハイマー症に対する疫学データ

ボルドー大学中央病院の Orgogozo ら (22) は、ボルドーのジロンド県ドルドーニュ在住 65歳以上の 3777名について、飲酒量と死亡率、認知症、アルツハイマー症のリスクとの関係を3年間に亘り調べた。その結果を図10に示す。ボルドーの調査地域では、飲酒する

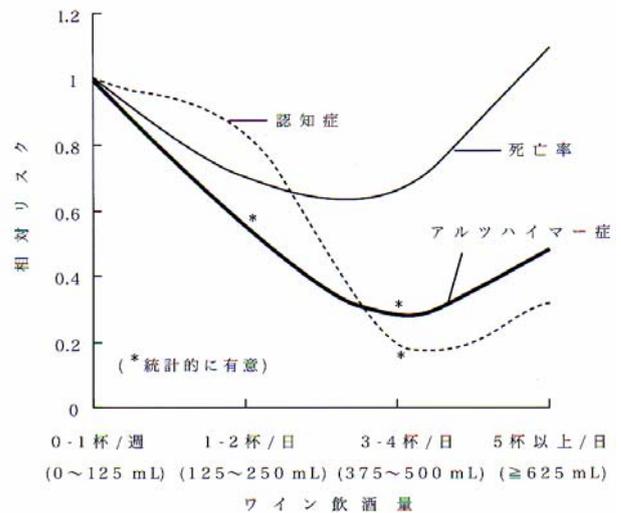


図10 ワインと認知症

Gironde 県 Dordogne 在住の 65 歳以上の 3777 名につき 3 年間にわたり調査。筆者の一人、J. -M. Orgogozo よりデータ入手、改変。Rev. Neurol. (Paris): 153 (3), 185-192 (1997) に発表。

対象は95%がワインと言うことで、これは赤ワインの調査結果と考えることができる。図10から、ワインを毎日3~4杯(375~500 mL)飲んでいる群では、認知症の発症リスクが非飲酒群に比べ約1/5、アルツハイマー症の発症リスクが1/4で、死亡率も約30%低下していることが分かる。従来、過度のアルコール摂取はアルコール性認知症の原因となると考えられていて、Orgogozo は、この結果は意外なものであったと述べて

いる。このデータのワイン飲酒量は若干多い様にも思われるが、適量のワイン飲酒（グラス1~3杯、100~300 mL）は、心臓病に良いばかりでなく、脳神経疾患にも良いことが示唆された。

最近の Bertelli (21) の報告では、この Orgogozo らの疫学データは赤ワインに含まれるリスベラトロールの為であろうとしている。しかし、Bertelli らの研究報告は培養細胞レベルの知見で、実際にヒトでリスベラトロールが脳神経系の保護に作用するかどうかを明らかにするには、さらに研究が必要である。

2008年には、スウェーデンからデータ(23)が示されている。即ち1968~1969年に38~60歳であった、スウェーデン在住の1462名について、34年間に亘り摂取アルコールの種類、摂取量、ライフスタイルなどと認知症の関係を調べた。フォローアップした2002年までに164例が認知症と診断された。ワイン摂取群は認知症のリスク(ハザードレシオ、HR)が低く、0.6であった。この相関は女性ではさらに高く、認知症のHR=0.3であった。喫煙歴を考慮に入ると、喫煙者では相関は一段と高かった。一方、スピリッツ(蒸留

酒) 摂取群の認知症リスクは高く(HR=1.5)、ワインと反対の結果となった。他のアルコール飲料についても、認知症のリスク低下は認められないことから、ワインのアルコール以外の成分が認知症発症低下に有効に作用していると考えられる。

③ブドウのペントペプチドの神経ホルモンへの作用

筆者ら(24、25)は、ワインからアミノ酸5ヶから成るペントペプチドを発見した。この物質は神経伝達ホルモンであるサブスタンス P、ニューロテンシンあるいは学習・記憶に関与しているバソプレッシンを分解する、プロリルエンドペプチターゼ(PEP)を強力に阻害する。構造は val-Glu-Ile-Pro-Glu および Tyr-Pro-Ile-Pro-Phe となっていた。前者の活性が高かったため、今後ペントペプチドは val-Glu-Ile-Pro-Glu を指す。図11にワインに含まれるペントペプチドの含有量を示した。このペントペプチドはワインだけではなく、ブドウにも含まれており、研究の結果、ブドウの果肉の部分にあることが分かった。ワインの脳に対する作用には、ブドウに含まれる種々の物質が関与していると考えられる。

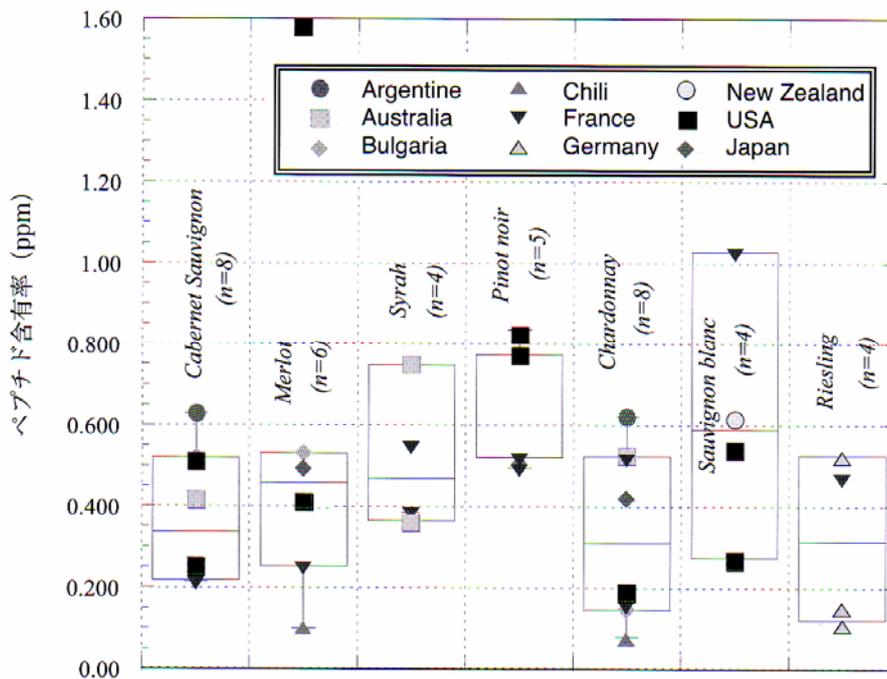


図11 種々のワイン中のペントペプチドの分布

6. 赤ワインの血流増加作用

健康な若いヒトでは、血液の柔軟性が高く、毛細血管を通る血流はスムーズである。毛細血管の直径は約

6ミクロンだが、赤血球の直径は毛細血管の10倍以上もあり、血球は変形し、狭い毛細血管内を流動する。加齢と共に血流は遅くなる可能性があるが、血管にも

柔軟性があり、ヒトで血流を測定すると、血管の柔軟性が悪くなるのか、血液の柔軟性が損なわれるのか判定できない。農水省食品総合研究所（現在：株式会社 KMT 菊池マイクロテクノロジー研究所）の菊池博士は、シリコンの単結晶を使用し、毛細血管と同程度の流路をつくり、そこに血液を流すことにより、血液の柔軟性を測定する装置、Microchannel Array Flow Analyzer (MC-FAN) を考案した。この装置で血流の程度を測定すると、血液の健康度が測定できる。

①ボランティアによる血流増加試験

筆者らは、赤ワインに血流増加作用があるものと考え、MC-FAN を使用し、ヒトにワインを飲用させ、試験を行った (26)。本研究は椋山女子大学・並木名誉教授との共同研究である。

ボランティアに赤ワイン、白ワイン、焼酎を各 300 mL 飲用させ、1.5 および 3 時間後に採血し、毛細血管と同程度の流路の有する MC-FAN にて、血流の通過速度および通過容量を測定した。赤ワイン飲用 1.5 時間後に、血流通過速度が平均 4.7%、3 時間後には 6.6% 短縮され、通過血液量は 1.5 時間後に 6.4 μ L、3 時間後に

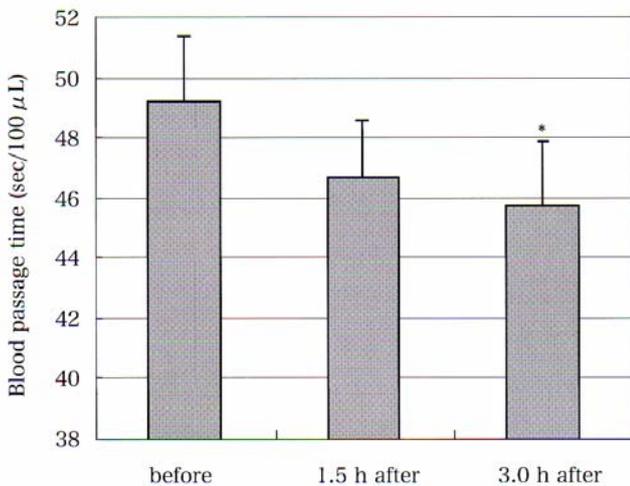


図 12 赤ワイン 300 mL 飲用後の血液サンプルの通過時間 (n=9、*P=0.026 vs 飲用前)

7. リスベラトロールの寿命延長作用

リスベラトロールは植物に含まれるステルベン化合物の一種で、ブドウや落花生に含まれ、強力な抗腫瘍効果が報告 (27) され、有名になった物質である。この物質も、物質内にフェノール性水酸基を複数有し (図 9)、ポリフェノールの一種である。赤ワインにはリスベラトロールが 10 mg/L 程度含まれ (19)、日常的

9.2 μ L 増加した (図 12)。赤ワインを飲むと、血液の柔軟性が増し、毛細血管の血流が良くなることが分かった。しかし、白ワイン、焼酎には効果がなかった。この試験では、個人差も大きいことが判明した。

②赤ワインの血小板凝集阻害作用

赤ワインの血流増加作用は、その流動状態の観察から、含まれるポリフェノールによる血小板の凝集阻害効果によるものと考えられた。これを検証する為、*in vitro* で血液に赤ワインあるいは白ワインを添加し、コラーゲンで血小板凝集を誘導し、ワインの血小板凝集阻害効果を調べた (26)。その結果を図 13 に示すが、赤ワインの血小板凝集阻害活性は白ワインの 10 倍も高いことが判明した。

本研究にて、赤ワインの血流増加作用が初めて明らかとなり、その作用は含まれるポリフェノールの血小板凝集阻害効果による可能性が示唆された。また、その効果は即効的で且つ持続性のあることが判明した。これは「フレンチ・パラドックス」の一つの説明にもなりうると思われた。

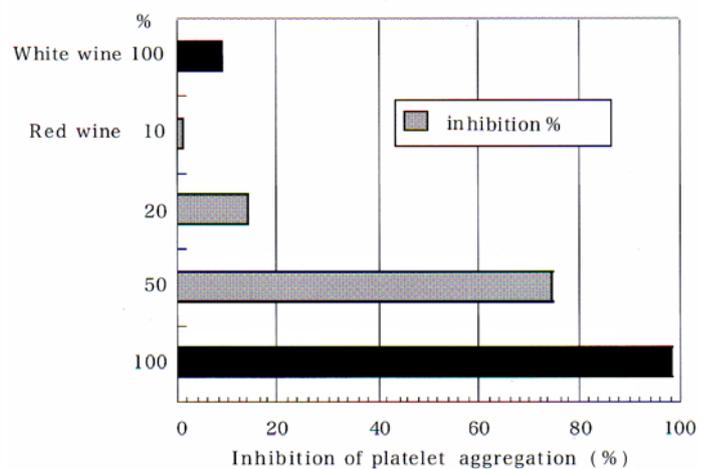


図 13 各段階希釈赤ワインおよび白ワインの血小板凝集阻害活

に摂取できることから注目された。最近、リスベラトロールが寿命を延ばすとの報告があり、米国ではサプリメントとして売り上げを伸ばしている。リスベラトロールはサーチュイン (Sir) を活性化し、節食と似た効果を発揮し、寿命を延ばすというものである。Sir とは *silent information regulator* の略で、NAD の加水分解とヒストンの脱アセチル化をおこない、遺伝子発現

を抑制する。この関係の文献を以下に示す。

1) 酵母の SIRT1 活性を増大、寿命を伸ばす (28)

2003 年、Howitz らは Sir が寿命に関与することを初めて報告した。リスベラトロールは酵母の Sir を活性化し、寿命を延ばした。

2) 多細胞動物の sirtuin を活性化し老化を遅延 (29)

2004 年、Wood らは、リスベラトロールが多細胞動物 (metazoan) に作用し、Sir を活性化し、カロリー制限と同様の効果を示し、老化を抑制することを報告した。

3) 線虫 *C. elegans* の寿命を伸ばす (30)

2005 年、Viswanathan らは、リスベラトロールが線虫の Sir を活性化し、小胞体ストレス反応遺伝子を調節し、寿命を延ばしたと報告した。

4) 短命脊椎動物 (小魚、*Nothobranchius furzeri*) の寿命を伸ばす (31)

2006 年になると、Valenzano らは、脊椎動物である小魚においても、リスベラトロールが寿命を延ばすことを報告した。

5) マウスの寿命を延長し、健康を改善する (32)

2006 年 11 月に Sinclair らは、哺乳類であるマウスもリスベラトロールで寿命が延びることを報告した。彼等は、マウスに高カロリー餌を与えると、短命になるが、同時にリスベラトロールを与えると、普通食と同様に生存したと報告した。この論文は、脂質過剰摂取の米国では大変話題となり、リスベラトロールのサプリメントが売り切れる事態となった。

サプリメントとしての投与量は一回 20~200 mg であり、これを赤ワインから摂取すると、1 L 以上飲む必要があり、却ってアルコールの害が問題となる。

おわりに

ワインの健康効果を中心に、ポリフェノールの種々の作用について説明した。ポリフェノールは従来栄養素として考慮されていなかったが、種々の作用を考えると、重要な栄養学的効果を持つことがわかる。赤ワインの場合、疫学的なデータや介入試験によるデータにより、ヒトへの抗酸化効果が発揮されることが示されるが、有効成分については、必ずしも明確ではない。ワインに含まれるポリフェノールの大部分は重合したものであり、ヒトへの吸収は極めて悪い。最近、プロアントシアニジンなどの吸収・代謝に関する研究が出

るようになってきたが、重合体については、消化管での代謝が重要な部分を占め、未だ良く分かっていないのが実情である。今後の研究の進展に期待したい。

文 献

1. S. Renaud & M. de Lorgeril (1992): *Lancet*, **339**, 1532-1526.
2. E.N. Frankel, *et al.* (1993): *Lancet*, **341**, 1103-1104.
3. S.R.J. Maxwell, *et al.* (1994): *Lancet*, **344**, 193-194.
4. K. Kondo, H. Itakura, *et al.* (1994): *Lancet*, **344**, 1152.
5. 飯島勝矢ら (1999) : *J.ASEV Jpn.*, **10**, 118-119.
6. H. Kasai, *et al.* (1986): *Carcinogenesis*, **7**, 1849-1851.
7. M.K. Shigenaga, *et al.* (1989): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **66**, 9697-9701.
8. M.H. Chung, *et al.* (1991): *Mutation Res.*, **154**, 254-266.
9. 佐藤充克 (1997) : 醸協, **92**, 96-107.
10. 佐藤充克、越智宏倫ら (1995) : 日本農芸化学学会 1995 年度大会, 講演要旨集 p. 366.
11. M. Sato, *et al.* (1996): *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 37-41.
12. M. Sato ら (1997): "Food Factors for Cancer Prevention", H. Ohigashi, T. Osawa, *et al.* (Eds.), Springer-Verlag, Tokyo, pp. 359-364.
13. 森光康次郎ら (1997) : 日本農芸化学学会 1997 年度大会, 講演要旨集 p. 58.
14. 鈴木由美子、佐藤充克 (1999) : *J. ASEV Jpn.*, **10**, 112-113.
15. M.A. Wilson, B. S.-Hale, C.A. Wolkow *et al.* (2006): *Aging Cell*, **5**, 59-68.
16. R. Corder *et al.* (2006): *Nature*, **444**, p. 566.
17. R. Corder *et al.* (2001): *Nature*, **414**, 863-864.
18. K.C. Fugelsang and C.J. Muller (1996): Proceeding of the Symposium on Wine and Health, A.L. Waterhouse *et al.* ed., published by Am. Soc. Enol. Vitic., pp. 43-45.
19. M. Sato, K. Yokotsuka, *et al.* (1997): *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 1800-1805.
20. M. Miloso, A.A.E. Bertelli, *et al.* (1999): *Neurosci. Lett.*, **264**, 141-144.
21. G. Tredici, A. Bertelli, *et al.* (1999): *Drug Exp. Clin. Res.*, **25**, 99-103.
22. J.-M. Orgogozo, S. Renaud *et al.* (1997): *Rev. Neurol.* (Paris), **153**, 185-192.
23. K. Mehlig *et al.* (2008): *Am J Epidemiol*, **167**, 684-691.

24. 佐藤充克 (2001) : *Food Style* 21, **5**, 76-79.
25. T. Yanai, Y. Suzuki, M. Sato (2003): *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 380-382.
26. M. Sato & K. Namiki (1999): Proceedings of the Symposium, "Polyphenols, Wine and Health", Bordeaux, France, pp. 7-8.
27. M. Jang *et al.* (1997): *Science*, **275**, 218-220.
28. K. Howitz *et al.* (2003): *Nature*, **425**, 191-196.
29. J.G. Wood *et al.* (2004): *Nature*, **430**, 686-689.
30. W. Viswanathan *et al.* (2005): *Dev. Cell* **9**, 605-615.
31. D.R. Valenzano *et al.* (2006): *Curr. Biol.*, **16**, 296-300.
32. J.A. Baur, D.A. Sinclair *et al.* (2006): *Nature* **444**, 337-342.

New Food Industry vol. 50 - 11 より転載