

赤ワインの健康効果 ～レスベラトロールについて：最近の話題～

佐藤充克

モンデ酒造(株)・製造部顧問

Benefits of moderate wine intake: Recent topics on resveratrol.
Michikatsu SATO
Monde Winery Co., Ltd.

§はじめに

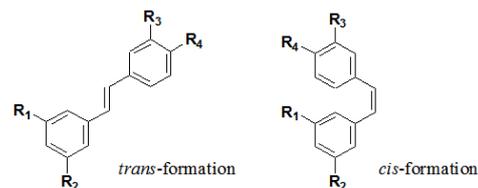
赤ワインの健康効果については、1998年をピークとする「赤ワイン・ブーム」の時に、含まれるポリフェノールの LDL の酸化阻害による動脈硬化予防効果や活性酸素消去活性が紹介されてきた(佐藤 1997a)。赤ワインには他に、レスベラトロール(RSV)が含まれ、本物質の強力な抗がん作用(Jang et al. 1997)により、一躍注目され、多くの研究がなされるようになった。1997年にはRSVについても総説(佐藤1997b)がある。特に、ハーバード大学医学部の Sinclair ら(Baur et al. 2006)が Nature 誌に RSV がマウスの寿命を延ばすことを報告してから、再び注目を浴びるようになった。米国ではブームとなり、サプリメントの RSV 売り上げが 2012 年には年間 30 億円を超えたとされる。

日本では、2011年6月12日、テレビ番組「NHK スペシャル」で、「あなたの寿命は延ばせる～発見！長寿遺伝子～」を放映し、更に、視聴者のリクエストで繰り返し同番組が放映されたことで、一種のブームを呈した。ここでは、RSV について、これまで報告された内容を概説すると共に、米国 NIH グループによる作用機構に関する最近の話題や赤ワインに含まれる濃度でも十分効果が期待できそうな、認知機能改善作用も含め紹介したい。

1. 発見の歴史 RSV は、北海道帝国大学理学部化学教室の高岡道夫氏により 1939年、有毒植物バイケイソウ(梅蕙草, *Veratrum grandiflorum*) から発見された。バイケイソウは、アルカロイドである殺虫成分を含むが、本物質は有毒成分ではない。本物質はレゾルシノール

(Resorcinol) 構造を有することから Resveratrol (レスベラトロール) と命名された。高岡氏は RSV を化学合成し、構造を確認している(高岡 1939)。

その後、40年弱、注目されることはなかったが、1976年に Langcake と Pryce (Langcake & Pryce 1976)がブドウ葉からファイトアレキシンとして再発見した。ファイトアレキシンとは、植物が外部からの感染やストレスに対応し、生合成する抗菌性物質を言う。RSV には抗カビ性があり、灰カビ病菌(*Botrytis cinerea*)に対抗し、ブドウが植物体内に合成する。1977年には、ブドウから RSV の二量体である、ε-ビニフェリンも発見(Langcake & Pryce 1977)された。ε-ビニフェリンはブドウに比較的多量に存在し、種々の活性の高いことが知られている。



R1	R2	R3	R4	
OH	OH	H	OH	Resveratrol
OH	OH	OH	OH	Piceatannol
OMe	OMe	H	OH	Pterostilbene
OGlc	OH	H	OH	Piceid
OGlc	OH	OH	OH	Astringin

図 1. レスベラトロール類単量体の構造

図 1 に RSV 単量体の構造を、図 2 に RSV の 2 から 4 量体の構造を示す。RSV 類はその基本構造からステイルベン化合物と称される。

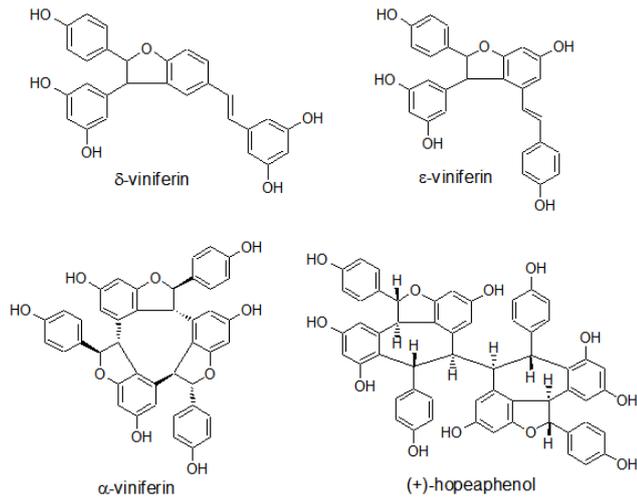


図 2. レスベラトロール重合体の構造

ブドウ果実から発見されたのは 1988 年で、Creasy ら(Creasy & Coffee 1988)は果皮から RSV を発見した。1992 年にはワインから RSV が検出(Sieman & Creasy 1992)され、1991 年に CBS テレビで放映されたフレンチ・パラドックス(Renaud & de Logeril 1992)による赤ワイン・ブームに乗って、機能性研究が積極的に行われた。

2. RSV の分析とブドウにおける分布

筆者は 1991~1992 年、カリフォルニア大学デービス校で研究しており、フレンチ・パラドックスを特集した 1991 年の CBS テレビ番組「60 minutes」に遭遇した。帰国後、赤ワインの活性酸素捕捉活性の研究(Sato et al. 1996)に取り組み、RSV の研究も行った。ワインには多くても数 ppm しか含まれていないので、成分の選択的濃縮が必要であった。我々は、北海道から九州まで国内産のワインを集め、含まれる RSV の定量を行った。その結果(Sato et al. 1997)、白ワインには平均約 0.1 mg/L、赤ワインには 1~数 mg/L 含まれていることが判明した。赤ワインでは、ピノ・ノワールに多いことも分かり、世界の報告とも一致した。ピノ・ノワールはブドウの果皮が薄く、カビ汚染から果粒を守るため、果皮に抗カビ活性のある RSV を比較的多量に蓄積する。赤ワインには多量のポリフェノールと共に、RSV も含まれ、直接、活性酸素・ラジカルを捕捉すること(Sato et al. 1996)が分かった。

RSV はファイトアレキシンであり、ブドウに紫外線

(UV)を照射すると、その生成量は増加する。山梨大学・ワイン科学研究センターの久本准教授らは、収穫後、ブドウ果皮に UV を照射し、HPLC にて蛍光検出を行い、多くのスティルベン化合物を検出した。図 3 に HPLC プロファイルを示す。天然の RSV 製剤には、多くのスティルベン化合物が含まれる。ブドウには RSV の他に 2 量体のε-ビニフェリンが比較的多く含まれる。

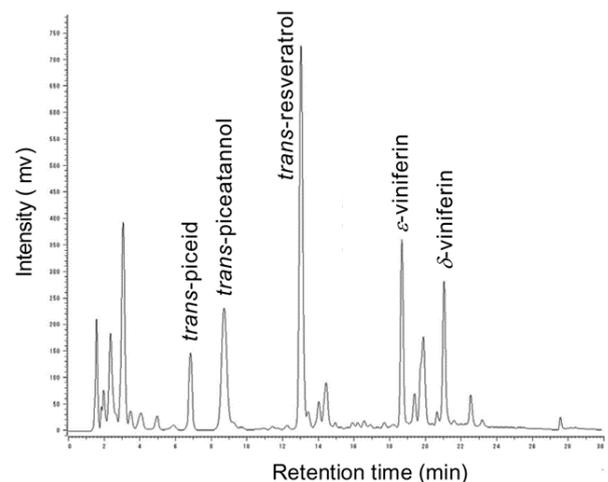


図 3. UV 照射したブドウ果皮のスティルベン化合物の HPLC プロファイル

カラム : Inertsil® ODS-SP, 蛍光検出(Ex. 310 nm, Em. 403 nm)

RSV はワインに含まれるが、その存在量は、ブドウの葉や茎に多いことが知られていた。最近、Balik ら(Balik et al. 2008)はブドウ部位別の存在量を報告している。チェコのシャルドネや赤品種、St. Laurent の果粒、葉、茎、若い茎(新梢)の存在量を表 1 に示す。表 1 から RSV は果粒より、葉や茎に多く、しかもカビに汚染されると多くなることが分かる。市販の RSV 製剤は、ブドウの新梢や若葉が原料になることが多いが、頷ける結果である。

RSV の配糖体、パイシード(図 1)は、イタドリ根である漢方薬「虎杖根(コジョウコン)」の主成分である。イタドリ根は食薬区分では、「専ら医薬」に分類され、食品としては使用できない。図 4 にイタドリ根抽出物の UPLC/DAD/TOF-MS(超高速液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計)分析パターンを示す(山梨大学、久本准教授提供)。イタドリは、主要生産物が

RSVの配糖体、パイシードであり、ブドウには含まれない、極性の低いエモジン配糖体およびエモジンも多いことがわかる。パイシードはβ-グルコシダーゼ処理で容易にRSVに変換可能で、イタドリを原料にすれば、比較的安価にRSVが得られる。

以下、RSVの健康長寿効果について説明するが、最近よく話題になる「アンチエイジング効果」をキーワードに解説を進める。

表1. ブドウの部位別レスベラトロールとパイシード含有量

ブドウ部位	<i>trans</i> -レスベラトロール (mg/kg)	<i>trans</i> -パイシード (mg/kg)
果粒	0.2-2.3	0.6-2.9
果粒(カビ汚染)	0.7-12.1	1.5-6.3
葉	2.5-10.3	11.3-58.4
葉(カビ汚染)	3.7-20.9	18.5-60.9
茎	16.3-276.3	
新梢		12.6-99.7

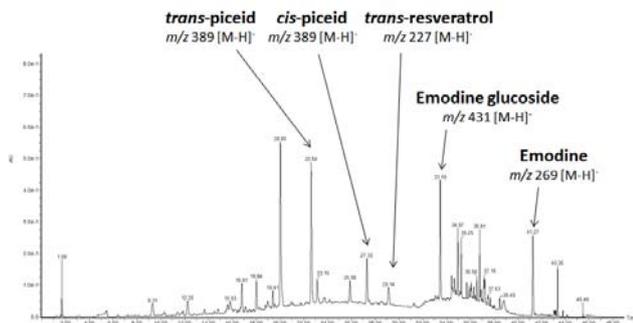


図4. コジョウコン抽出物のUPLC/DAD/TOFMSパターン

UPLCはACQUITY UPLC®システム(Waters)、カラムはACQUITY UPLC HSS T3 (1.8 μm, 2.1×100 mm, Waters)を使用。検出はフォトダイオードアレイ装置(検出波長200-600 nm)。MSはLCT Premier™ XE (Waters) 飛行時間型質量分析装置を用いた。(山梨大学、久本准教授提供)

3. アンチエイジング作用とは

エイジングはワインやウイスキーでは熟成だが、ヒトでは加齢あるいは老化である。細胞には寿命があり、細胞死はDNAにプログラムされており、その死滅はアポトーシスと言われる。細胞は新陳代謝により、新たに形成され、古い細胞は一定期間で、若い細胞に置換される。また、エイジングの初期に認められるのが、

脂質成分の酸化である。脂質が酸化されると、過酸化脂質となる。肌の脂質が酸化されると、皮膚の潤いがなくなり、シワやシミを生じ、肌のハリも失われる。脂質は光やフリーラジカルにより、酸化され過酸化脂質ラジカルとなる。脂質は酸化物が酸化の触媒になり(自動酸化)、酸化がどんどん進むので、抗酸化物質で脂質の酸化サイクルを止めることが重要である。生体の酸化は、活性酸素やフリーラジカルにより行われ、種々の疾病の80%以上の原因となっているとされる(佐藤1997)。

従って、アンチエイジング作用とは、新陳代謝を活発にする、脂質成分の酸化を防ぐ(抗酸化)、悪玉コレステロールの酸化防止(動脈硬化予防)、癌予防、脳神経の傷害防止、細胞の寿命をのばすことなどが含まれると考えられる。RSVには種々のアンチエイジング効果が報告されている。

4. 抗酸化活性および血小板凝集阻害活性

アンチエイジングとして、脂質の酸化を防止することは重要である。RSVには、フェノール性の水酸基があり、抗酸化活性を示す。皮膚の脂質ではないが、動脈硬化の引き金として知られる、悪玉であるLDL-コレステロールの酸化は、活性酸素やラジカルにより進行する。RSVは、これを効率よく阻害(Frankel et al. 1993)する。酸化LDLはマクロファージにより貪食され、これが泡状細胞となり、動脈硬化の引き金となる。即ち、LDLの酸化防止は動脈硬化予防となる。脂質が酸化すると、「身体が錆びる」と言われ、シミやシワの原因となるが、RSVは脂質酸化を防ぐ。また、酸化防止とは異なるが、RSVは血栓の原因になる血小板の凝集も阻害(Bertelli et al. 1995, Pace-Asciak et al. 1995)する。配糖体であるパイシードについても、血小板凝集阻害活性が報告(Kimura et al. 1985, Shan et al. 1990)されている。筆者らは、赤ワインの血液サラサラ効果を報告(Sato & Namiki 1990)しているが、RSVの血小板凝集阻害効果が貢献している。

5. 抗がん活性

寿命をのばすという意味では、抗がん活性も重要なアンチエイジング作用である。RSVが一躍注目を集めたのは、当時イリノイ大学の教授であったJohn M.

Pezzuto らが、サイエンス誌に強力な抗がん活性を報告 (Jang et al. 1997) したからである。RSV は発がんプロセスの主要 3 段階 (イニシエーション、プロモーション、プログレッション)、全てにおいて抗がん活性を示した。即ち、発がん物質を解毒する第 2 相薬剤代謝酵素を活性化することで、がんのイニシエーションを阻害し、発がんのプロモーションに関わるシクロオキシゲナーゼやヒドロペルオキシダーゼ活性を阻害した。シクロオキシゲナーゼはプロスタグランジン、ヒドロペルオキシダーゼは活性酸素の生成を触媒し、両者はがんのプロモーション活性を示す。更には、骨髄性白血病細胞 (分化能を失った血液細胞が増殖を続ける、血液のがんの状態) の分化を誘導し、正常細胞に戻したことから、抗プログレッション活性も示された。また、マウスの皮膚がんモデルにおいて、0.2~5.7 mg の塗布で、皮膚がんを 68~98% 減少した。報告された雑誌が超一流のサイエンス誌だったことと、RSV がワインに含まれるということから、世界中から注目され、RSV の研究に火がついた。

その後、RSV の高い抗がん活性の理由を示す論文 (Potter et al. 2002) が出了。RSV は、体内でチトクローム P450 である CYP1B1 により水酸化され、piceatannol (図 1) に変換される。これが高い抗腫瘍活性を示すということである。

6. 脳神経保護効果

ボケずに長生きすることも、アンチエイジングとしては重要である。RSV の抗がん効果の論文発表と、ほぼ同時期に、ボルドー大学医学部の Orgogozo ら (Orgogozo et al. 1997) は、赤ワインを 3~4 杯飲んでいると、認知症やアルツハイマー症の発生が 70~80% 減少することを報告した。論文では表になっていたが、図 5 に変換したデータを示す。イタリアの Bertelli ら (Bertelli et al. 1999) は、RSV には、この疫学データを裏付ける活性のあることを報告した。1999 年正月、殆どの朝刊に「ワインに脳の病防ぐ力」という記事が掲載された。Bertelli らによれば、RSV は非常に低濃度 (1 μM) で、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 ERK2 の磷酸化を誘導する。非常な低濃度で良いので、赤ワインをグラス 1.5 杯飲めば充分としている。

痴呆症・アルツハイマー症と ワイン飲酒の関係

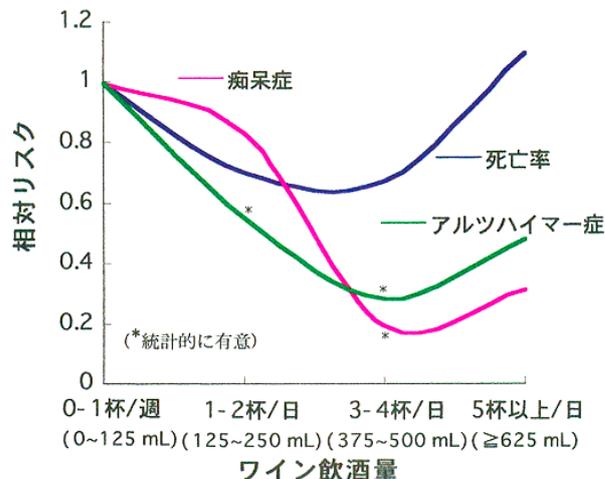


図 5. ワイン摂取と認知症、アルツハイマー症の関係

ジロンド、ドルドーニュ在住の 65 歳以上の 3777 名につき、3 年間にわたり調査した。著者の一人、J.-M. Orgogozo よりデータ入手、改変。

Rev. Neurol. (Paris): 153 (3), 185-192 (1997).*: 0~1 杯週と比べ、危険率 0.05 以下で統計的に有意

ワインの認知症予防に関しては、最近も報告 (Mehlig et al. 2008) がある。'68~'69 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ところ、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: 対照群の発症率を 1 としたときの発症率) が低く、ワイン摂取量と認知症発症は逆相関し、HR = 0.6 であった。この相関は女性では更に高く、認知症の HR = 0.3 であり、発症率は 70% も低かった。喫煙歴を考慮に入れると、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、例えばポリフェノールや RSV が認知症発症低下に有効に作用していると考えられる。

RSV の作用機構として、最近フォスホジエステラーゼ (PDE) 4 の阻害が明らかとなった。実は、2012 年、PDE4 阻害剤、ロリプラムが認知機能改善薬として報

告(Garcia-Osta et al. 2012)されている。脳内でPDE4を阻害するには、必要量は少なく済むと思われ、赤ワインに含まれる RSV が有効である可能性が高いと思われる。

7. 寿命延長効果

2011年、NHKが長寿遺伝子サーチュインの番組を放映した。サーチュイン(Sirtuin)とは、NAD⁺依存性のヒストン脱アセチル化酵素(EC 3.5.1)である。染色体のDNAは、塩基性タンパク質のヒストンが巻きついたクロマチン構造を取っている。ヒストンがアセチル化されると、塩基性が弱まり、クロマチン構造が緩み、DNAが転写されやすくなる。逆に、サーチュインが活性化すると、ヒストンが脱アセチル化され、ヒストンの塩基性が強くなり、酸性のDNAとの親和性が高まって、強く結びつくことで遺伝子の発現が抑制される。サーチュイン遺伝子は、抗老化遺伝子とも呼ばれ、通常、飢餓やカロリー制限で活性化される。カロリー制限をすると、サーチュインが活性化されてDNAの転写が抑制され、結果的にDNAの損傷防止、更には長寿につながる事が明らかにされている。ところが、カロリー制限をしなくてもRSVを摂取することで、サーチュインが活性化されることが番組で紹介され、RSVがブームとも言える注目を浴びた。

RSVのサーチュインに関する作用としては、最初に2003年に酵母の寿命をのばすという報告(Howitz et al. 2003)があり、学会の注目を集めた。2004年には多細胞動物(Wood et al. 2004)、2005年には線虫 *C. elegans* (Viswanathan et al. 2005)、2006年初期には短命の脊椎動物(小魚)(Valenzano et al. 2006)、2006年後期にはマウス(Baur et al. 2006)から報告があった。

マウスの報告は、最近のTV放映のベースになっている。マウスに高脂肪餌を投与すると、肥満になり、寿命が短縮するが、同時にRSVを投与すると、サーチュインが活性化され、肥満にはなったが、寿命は短縮せず、標準餌と同様になった(図6)。RSVと高脂肪餌併用投与群は、活発に動き、寿命も短縮しなかった。

このマウスでは、インスリン感受性が上昇し、種々のがん細胞で亢進する、インスリン様増殖因子-1(IGF-1)レベルが低下し、AMP活性化タンパクキナーゼ(AMPK)およびペロキシソーム増殖因子活性化受容体

γ活性化補助因子1α(PGC-1α)活性が上昇した。

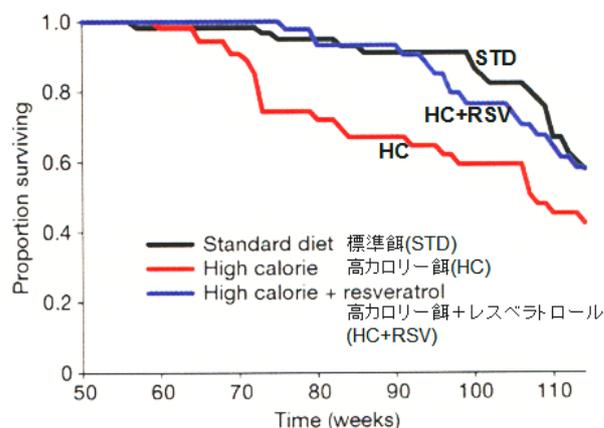


図6. レスベラトロールのマウス寿命延長効果

マウス高脂肪餌投与群は寿命が短縮するが、同時にレスベラトロールを投与すると、標準餌とほぼ同様の生存率を示す。

J.A. Baur, D.A. Sinclair, et al.: *Nature*, **444**, 337-342 (2006)

PGC-1αは、筋細胞において、糖輸送体 GLUT4 発現を増加させ、ミトコンドリアを活性化し、エネルギー消費を高める。また、ミトコンドリアの数も増加し、運動機能も改善した。即ち、RSVは、肥満に伴う2型糖尿病など、種々の疾病を軽減し、老化による障害を減少することにより、寿命を延長すると考えられる。RSVにはサーチュインの活性化により、DNA損傷を防ぎ、生体全体のDNAの活動を抑制する作用がある一方で、PGC-1αを活性化し、筋細胞のミトコンドリアの数を増やし、活性化、エネルギー消費を増大するという、一見、矛盾した現象が認められる。

なお、2008年の報告(Pearson et al. 2008)によれば、老化や肥満による障害予防にRSVは有用だが、健康人の寿命は伸ばさないことが示されている。ただ、老化によるアルブミン尿症、血管内皮の炎症やアポトーシスの減少、大動脈の柔軟性の向上、運動性の改善、白内障の減少、骨密度の維持など種々の健康効果が示された。

8. ヒトにおける介入試験

2011年、肥満男性(11名)と健康人(11名)によるランダム、二重盲検研究(Timmers et al. 2011)が行われた。RSV(resVidaTM) 150 mg/dを30日間クロスオー

バーにて経口投与した。即ち、最初、被験者にランダムに RSV または疑似薬（プラセボ）投与をおこない、一定のウォッシュアウト期間を設け、次に、投与物を互いに代え（クロスオーバー）、投与試験を行った。RSV 投与は有意に睡眠、休止代謝率を減少した。一方、筋肉では、AMPK を活性化し、SIRT1 および PGC-1 α タンパクレベルを上昇した。また、RSV は炎症マーカー、肝臓脂質、血圧、血糖値を低下し、カロリー制限と類似の効果を示した。これはマウスでの試験(Baur et al. 2006)と同様の結果である。

上腕動脈の流量依存性拡張(FMD)は、心臓や血管内皮細胞機能のバイオマーカーである。Wong ら(Wong et al. 2011)は RSV の FMD 改善効果を調べた。境界域高血圧（収縮期血圧 130~160、拡張期血圧 85~100 mmHg）で、肥満度を示す BMI が 25~35 kg/m² の 19 名の肥満男性と閉経女性に 30、90、270 mg の RSV (resVidaTM)またはプラセボを二重盲検、ランダム投与試験を行い、更にウォッシュアウト期間の後、クロスオーバーにて投与した。薬剤投与 1 時間後、血漿 RSV レベルおよび FMD を測定した。男性 14 名、女性 5 名が試験を完遂した。RSV 投与には用量依存的効果があり、血漿 RSV ($p < 0.001$)と FMD ($p < 0.01$)が有意に上昇した。RSV 270 mg 投与で、FMD はプラセボの $4.1 \pm 0.8\%$ から $7.7 \pm 1.5\%$ に上昇した。即ち、RSV は血管内皮細胞機能を改善し、動脈硬化を抑制することが示された。

9. 吸収と代謝

1) 口腔粘膜からの吸収(Asensi et al. 2002)

1 mg の RSV (50 mL、50%エタノール溶液)は吸収され、飲み込む前 1 分間の接触で、2 分後には 37 ng/mL の遊離体が血漿から検出された。錠剤でこの血漿濃度を得るためには、250 mg を経口摂取する必要がある。口腔粘膜投与は、RSV の水溶性が低いので、現実的ではない。

2) 経口投与

錠剤で投与した RSV の約 70%は吸収される。ただ、経口投与すると、消化管と肝臓で、急速にグルクロン酸および硫酸抱合体となり、RSV のバイオアベイラビリティは非常に低い。ヒトに 25 mg の錠剤を投与

(Walle et al. 2004)しても、血中には 5 ng/mL 以下しか検出されない。殆どは抱合体である。

ヒトやラットでは、経口投与 RSV の 5%以下しか血中には現れない(Yu et al. 2002)。殆どは抱合体である *trans*-RSV-3-*O*-glucuronide および *trans*-RSV-3-sulfate となる。RSV の効果は、抱合体の活性による可能性が考えられるが。ケルセチンの場合、抱合体そのものに弱い抗酸化活性が認められている。また、炎症部位には、グルクロニダーゼが発現し、炎症部位で脱抱合が起きていることが示された(下位 2004)。最近、RSV は硫酸化抱合体(Patel et al. 2013)およびグルクロン酸抱合体(Polycarpou et al. 2013)にも活性が認められた。硫酸化抱合体は標的組織のスルファターゼによりインタクトな形となって抗がん作用を示した。グルクロン酸抱合体は、抱合体もがん細胞に細胞サイクル・アレストを引き起こし、アポトーシスを誘導した。

3) 毒性

ヒトに 5 g を経口投与した試験(Boocock et al. 2007)があり、特段の異常は認められなかった。毒性は極めて低いようである。しかし、RSV には弱いエストロゲン様活性があり、また、胎児では無毒化酵素経路が確立していない可能性もあるので、妊婦は摂取しないほうが良いとの文献(Paolini et al. 2003)もある。

10. RSV の新作用機構とテロメアの関係

RSV は直接サーチュイン(SIRT1)を活性化すると言われてきたが、米国 NIH のグループは、RSV による SIRT1 活性化には、必ず MAPK なるタンパクが必要であり、他のメカニズムがあると考えた。Park ら(Park et al. 2012)は、RSV の作用機構を細胞の代謝活性機構から調べたところ、サイクリック AMP (cAMP)を分解するフォスフォジエステラーゼ(PDE) 4 を直接阻害することを突き止めた。作用機構を図 7 に示す。RSV が PDE4 に結合し、活性を拮抗阻害すると、cAMP レベルが上昇する。cAMP の上昇にて活性化された Epac1 (Mei et al. 2002)は、細胞内 Ca²⁺レベルを上昇し、フォスホリパーゼ C およびリアノジン受容体 Ca²⁺遊離チャネルにて、CamKK β -AMPK 経路を活性化し、その結果、NAD⁺を増加し、Sirt1 活性を上昇させた。

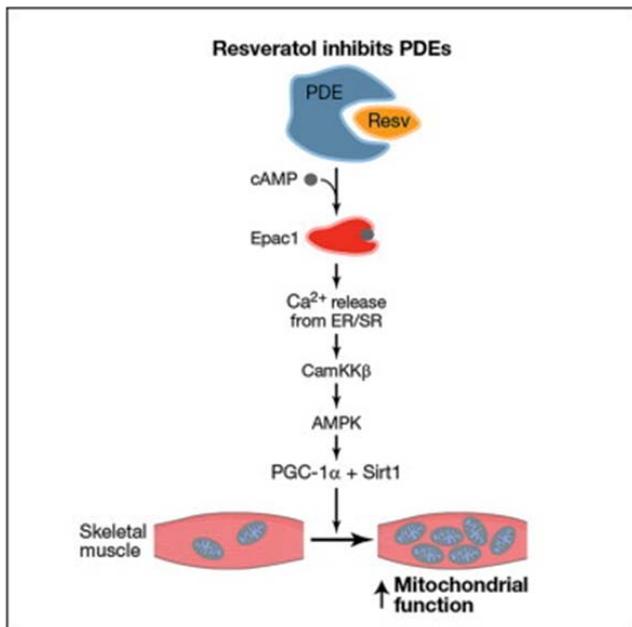


図7. RSVの新作用機構

RSVはフォスホジエステラーゼ(PDE)4を阻害し、結果として、PGC-1α および Sirt1 を活性化する。S.J. Park ら: *Cell*, **148**, pp. 421-433 (2012)

COPD（慢性閉塞性肺疾患）治療薬であるロリプラムは、PDE4 阻害剤である。ロリプラムで PDE4 を阻害しても、RSV のほとんどの効果を再現した。即ち、RSV は直接 Sirt1 を活性化するのではなく、PDE4 を阻害する結果、Sirt1 を活性化することが判明した。その結果 RSV は、マウスでは、食事誘導性肥満を防止し、ミトコンドリア機能を向上、ブドウ糖耐性を改善した。今後は、PDE4 阻害剤が寿命延長物質として注目される可能性がある。

ロリプラムはアルツハイマー症における認知機能を改善する PDE 阻害剤として初めて発見された薬剤 (Garcia-Osta et al. 2012)である。PDE4 だけでなく、PDE5 阻害剤も認知機能の改善活性があると報告もある。RSV は認知機能改善作用があると報告(Bertelli 1999)されているが、その作用機構は PDE4 阻害である可能性もある。

Epac1 (Meri et al. 2002) は最近発見された cAMP 受容体タンパクである。cAMP 細胞シグナル研究で重要であり、cAMP 依存性タンパクキナーゼ(AMPK)は Epac1 依存性である。新しい cAMP レセプターの発見は cAMP の多様な機能解明に貢献すると思われる。

寿命を語るには、テロメアに触れない訳にはいかない。テロメアは高等動物の染色体の末端に存在する繰り返し配列で、染色体 DNA を保護している。細胞分裂にはテロメアが必要で、分裂のたびに短縮し、なくなると、アポトーシス（細胞死）を起こす。がん細胞はテロメアを伸ばす酵素、テロメラーゼを持っており、不死細胞となっている。

がん抑制遺伝子である p53 遺伝子は、異常 DNA の修復や、細胞増殖サイクルの停止、細胞のアポトーシス誘導を行い、細胞のがん化を防いでいる。しかし、正常細胞で p53 が過剰に発現すると、細胞の寿命を短縮する。細胞のテロメアが短縮し、損傷を受けると、p53 のレベルが上昇し、細胞の増殖サイクルを止め、アポトーシスが誘導される。過剰の p53 は PGC-1α を低下させ、ミトコンドリアの数と機能を低下させる。ミトコンドリアの機能が低下すると、活性酸素種が過剰に生成され、この活性酸素が更にミトコンドリアの機能障害を引き起こす。テロメアとミトコンドリアの関係を調べた論文 (Sahin et al. 2011) があり、分かりやすく説明している (図8)。

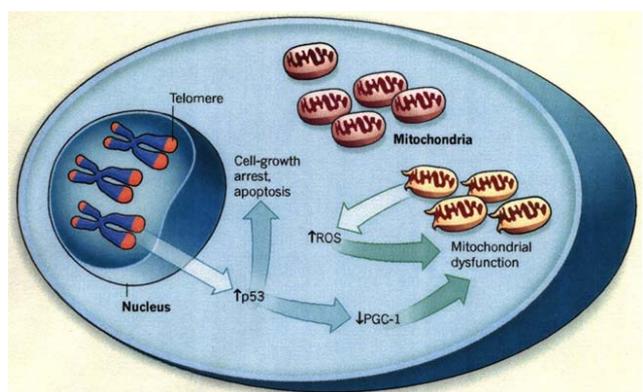


図8. テロメア損傷とミトコンドリアの機能の関係

E. Sahin, et al., *Nature*, **470**, 359-365 (2011)

サーチュインは NAD⁺依存性のヒストン脱アセチル化酵素である。間接的ではあるが、RSV はサーチュインを活性化し、サーチュインは過剰に存在する p53 も脱アセチル化し、活性を下げる。同時に、サーチュインはヒストンを脱アセチル化することで、DNA とヒストンの結合を高め、染色体 DNA を保護・安定化する。RSV はテロメアの損傷で活性が下がる PGC-1α の活

性を回復し、ミトコンドリアの数と活性を上げると考えられる。

おわりに

RSV について、発見の歴史、構造、種々の健康効果、更には最近のサーチェインに対する作用機構について述べた。残念ながら、日本では化学合成物やコジョウコンから抽出したものは、サプリメントとして認可されていない。抗癌効果や寿命延長効果を期待するには、かなり大量の RSV を摂取する必要があるが、脳神経保護効果を期待するのであれば、赤ワインをグラスで 1、2 杯飲めば充分であるように思われる。お酒が飲めるヒトには、日常的に赤ワインを愉しむことをお勧めする。市場には、ブドウの葉や新梢から抽出した RSV 製品もあるので、ある程度の量を摂取するのであれば、こちらを試すのも良いと思われる。ただし、活性物質を大量に摂取すると、思わぬ副作用も考えられるので、適度の量を守ることが重要である。最近、RSV の作用は濃度により二面性があるとの報告(Li et al. 2014)があった。50 μM では NK 細胞にアポトーシスを起こし、1.5~3.0 μM では逆に NK 細胞を活性化し、その殺細胞活性を上昇した。1 μM 程度であれば、赤ワインをグラス 2 杯程度で摂取できそうである。アンチエイジングには、RSV のみならず、ポリフェノールが脂質過酸化防止など、種々の効果を持つので、適量の赤ワインを美味しい食事と共に楽しめば、潤いのある生活をしながら、老化防止になると思われる。

本論文は、RSV の分析、構造式の作成、校閲など、山梨大学・ワイン科学研究センター・久本雅嗣准教授のご協力を得ました。ここに深謝致します。

参考文献

- Asensi, M. et al. 2002. *Free Radical Biology & Medicine*. 33: 387-398.
- Balik, J. et al. 2008. *Czech J. Food Sci.* 26: S25-S32.
- Baur, J.A., D.A. Sinclair, et al. 2006. *Nature*, 444: 337-342.
- Bertelli, A.A.E. et al. 1995. *Int. Tissue React.* 17: 1-3.
- Bertelli, A. et al. 1999. *Drug. Exp. Clin. Res.* 25: 99-103
- Boocock, D.J. et al. 2007. *Cancer Epidemiol., Bio-markers & Prevention*. 16: 1246-1252.
- Creasy, L.L. and M. Coffee. 1988. *J. Am. Soc. Hortic.* 113: 230-234.
- Frankel, E.N. et al. 1993. *Lancet*. 341: 1103-1104.
- Howitz, K. et al. 2003. *Nature*, 425: 191-196.
- Jang, M., J.M. Pezzuto, et al. 1997. *Science*, 275: 218-220.
- Kimura, Y. et al. 1985. *Biochim. Biophys. Acta*. 834: 275-278.
- Langcake, P. and R.J. Pryce. 1976. *Physiol. Plant Pathol.* 9: 77-86.
- Langcake, P. and R.J. Pryce. 1977. *Phytochemistry*. 16: 1193-1196.
- Li, Q. et al. 2014. *J. Agric. Food Chem.* 62: 10928-10935.
- Mehlig, K. et al. 2008. *Am. J. Epidemiol.* 167: 684-691.
- Mei, F.C. et al. 2002. *J. Biol. Chem.* 277: 11497-11504.
- Orgogozo, J.-M. et al. 1997. *Rev. Neurol. (Paris)*. 153: 185-192.
- Pace-Asciak, C.R. et al. 1995. *Clin. Chim. Acta*. 235: 207-219.
- Paolini, M. et al. 2003. *Mutat. Res.* 527: 99-101.
- Park S.J. et al. 2012. *Cell*. 148: 421-433.
- Patel, K.R. et al. 2013. *Sci. Transl. Med.* 5: 205.
- Pearson, K.J., J.A. Baur, K.N. Lewis, et al. 2008. *Cell Metabolism*. 8: 157-168.
- Polycarpou, E. et al. 2013. *Mol. Nutr. Food Sci.*, 57: 1708-1717.
- Potter, G.A. et al. 2002. *Br. J. Cancer*. 86: 774-778.
- Renaud, S.C. and M. de Logeril. 1992. *Lancet*. 339: 1523-1526.
- Sahin, E. et al. 2011. *Nature*. 470: 359-365.
- Sato, M. et al. 1996. *J. Agric. Food Chem.* 44: 37-41.
- Sato, M. et al. 1997. *Biosci. Biotech. Biochem.* 61: 1800-1805.
- Sato, M. and K. Namiki. 1999. *Increasing Effect of Wine on Blood Fluidity. Polyphenols, Wine and Health Communications*, pp. 7-8, Bordeaux, France.
- 佐藤充克. 1997a. *ワインと健康、醸協*, 92: 96-107.
- 佐藤充克. 1997b. *リスベラトロールについて*, *Food Style* 21, 1: 96-98.
- Shan, C.W. et al. 1990. *Acta Pharmacol. Sin.* 11: 527-530.
- Sieman, E.H. and L.L. Creasy. 1992. *Am. J. Enol. Vitic.* 43: 49-52.
- 下位香代子. 2004. *Environ. Mutagen. Res.* 26: 241-246.

- 高岡道夫. 1939. 日本化学会誌、60: 1090-1100.
- Timmers, S. et al. 2011. Cell Metabolism. 14: 612-622.
- Valenzano, D.R. et al. 2006. Curr. Biol., 16: 296-300.
- Viswanathan, M. et al 2005. Dev. Cell. 9: 605-615.
- Walle, T. et al. 2004. Drug Metabolism and Disposition. 32: 1377-1382.
- Wong, R.H. et al. 2011. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 21: 851-856.
- Wood, J.G. et al. 2004. Nature, 430: 686-689.
- Yu, C. et al. 2002. Pharmaceut. Res. 19: 1907-1914.