

レスベラトロールとは

ブドウやザクロ、イチゴなどに微量に存在するポリフェノールの一種で、紫外線、微生物、病気などの外部ストレスから自己を守るための生態防御物質として作用しており、赤ワインの健康効果のキー成分として注目されています。

※フランス人は喫煙率が高く、高脂肪の食事が多いのに、周辺国と比べ心疾患による死亡率が低いという矛盾した統計データがあります。これを「フレンチパラドックス＝フランスの逆説」と呼び、フランス人が赤ワインを多く飲むためと言われています。（フランス人は毎日平均 200ml のワインを飲みます）

2006 年 11 月、英国の学術誌「Nature」に哺乳類での延命作用が発表され、一躍注目を集めました。現在もレスベラトロールの持つアンチエイジング作用・脂質代謝作用・抗メタボリックシンドローム作用・抗肥満作用など様々な方面への利用が進められています。

レスベラトロール研究の歴史

1992 年 赤ワインが動脈硬化などの心疾患に良い；フレンチパラドックス(ランセット)

～フランス人の健康の秘密は「赤ワイン」

1995 年 赤ワインのポリフェノールが心疾患に良い(ランセット)

～赤ワインによる LDL 酸化能の低下作用(ヒト)

1997 年 レスベラトロールの抗ガン作用(サイエンス)

～発ガンの初発期、促進期、悪性化の3段階すべてで抑制効果

1998 年 ワインと痴呆症の発症率の関係(J Epidemiol.) in ボルドー地方

～65 歳以上、1日 250cc 以上のワイン摂取で痴呆症の発症率 1/4

1999 年 レスベラトロールによるガン細胞のアポトーシス(Carcinogenesis)

～ガン細胞の死滅化(アポトーシス)効果

1999 年 レスベラトロールによる脳の活性化(Neurosci Lett.と Drugs Exp Clin Res.)

～脳細胞ニューロンの結合促進酵素の活性化

2002 年 レスベラトロールの抗ガンメカニズムの発見(British J. Cancer)

～ガン細胞の死滅化のメカニズム

2003 年 レスベラトロールの長生き効果 酵母を用いた実験(ネイチャー)

～テロメア DNA の延命効果

2005 年 レスベラトロールのアルツハイマー予防効果(J Biol Chem.)

～アルツハイマーの原因物質 β アミロイドの分解促進効果

2006 年 レスベラトロールの長生き効果 マウスを用いた実験(ネイチャー)

～代謝異常の改善による高カロリー食起因の短命化の正常化

レスベラトロールのガン予防効果

赤ワインに含有されるレスベラトロールの抗ガン作用は、1997 年に科学雑誌サイエンスの Jang らの報告によって注目を浴びるようになりました。

その報告では、発ガンの初発期(イニシエーション)、促進期(プロモーション)、悪性化(プログレッション)の3段階すべてをレスベラトロールが抑制することを報告しています。マウスの皮膚ガンモデルにレスベラトロール投与した結果では、投与後 18 週で最高 98%のガン細胞減少が認められています。その抗ガン作用の有効濃度は 0.7~5.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、その量は赤ワイン換算で少なくとも 1 日 1 リットル以上になります。その量を毎日摂取するとアルコールの害が出てしまうため、アルコールを含まない赤ワインエキスなどで摂取する方が好ましいと考えられます。

そして、その後の研究で、イギリス デ・モントフォート大学のゲイリー・ポッター教授らは、このレスベラトロールの抗ガンメカニズムを解明しました。



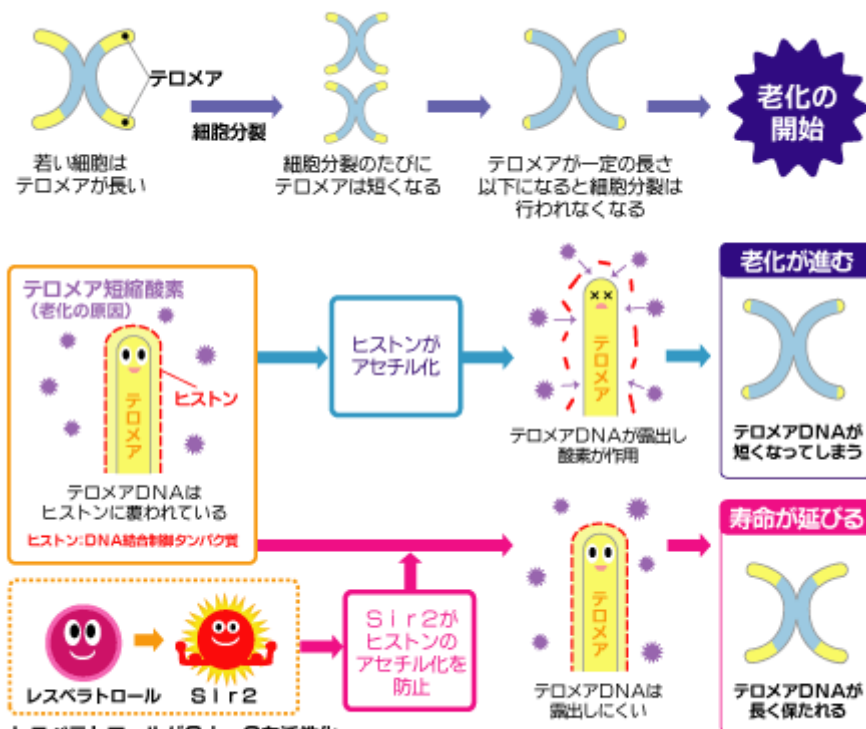
ポッター教授らの報告(British Journal of Cancer, 2002)では、レスベラトロールは、ガン細胞だけを死滅化し、ガンを抑制する効果があると報告されています。腫瘍細胞中に存在する「CYP1B1(シトクロム P450)」という酵素が、レスベラトロールを代謝すると、「ピセアタンノール(Piceatannol)」という、ガン細胞を死滅させる物質に変化させることが試験管実験で明らかになっています。ピセアタンノールが滞留した部位では、健全な細胞は全く無傷のまま何とガン細胞のみが死滅するという結果が示されています。

レスベラトロールの長寿効果

米ハーバード大学医学部の研究チーム(Howitzら)は、科学誌ネイチャーで、レスベラトロールに寿命をのばす働きがあることを報告し、また、旭川医大の研究チームは、レスベラトロールに眼病予防の効果があることを報告し、一層その効果に注目が集まっています。

このHowitzらの報告では、レスベラトロールは、Sir2という酵素を活性化することによって、加齢と共に短くなっていくことが知られているテロメア DNA の寿命を延ばすと報告しています。

加齢による老化の開始 テロメア:細胞の寿命と老化を決定している染色体の末端部の構造

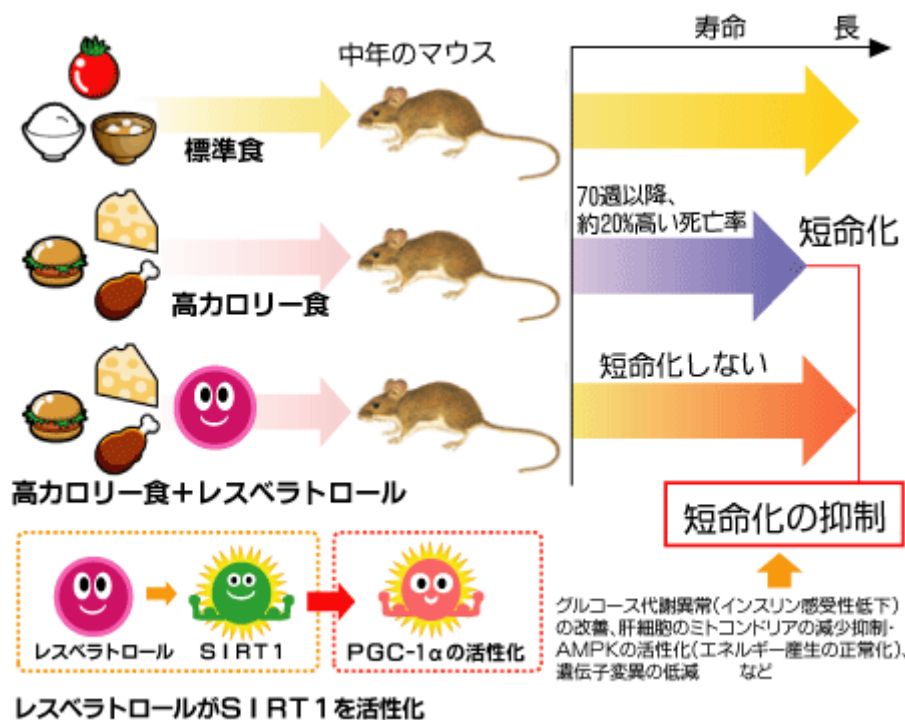


※Sir2は、哺乳類のSIRT1酵素と同じ働きをしている酵母特有の酵素

細胞の染色体末端にあるテロメアDNAは、ヒストンと呼ばれるタンパク質に囲まれています。このヒストンがアセチル化されるとテロメアDNAは表面に露出するので、酵素の働きによって短くなってしまいます。ところが、Sir2 と呼ばれる酵素は、このアセチル化を防ぎ、テロメアDNAを露出しにくい構造にするため、テロメアDNAが短くなるのを防ぎ、寿命をのばすことができるのです。

Howitz らは、レスベラトロールを酵母に作用させたところSir2 酵素が活性化され、酵母の寿命が 70%伸びたと報告しています。今までは、ラットやマウスなどで、カロリー制限によって寿命が延びることがわかっていましたが、この報告によりカロリー制限を行わなくても寿命を延ばすことがわかりました。

さらに、レスベラトロールは高カロリー餌摂取マウスの健康を増進させ、寿命を延長させる効果も確認されています。Baur らは、科学誌Natureにて、高カロリー食を与えられているマウスに赤ワインに含まれるレスベラトロールを経口投与すると、低カロリーの食餌を与えられている時の生理的影響の多くを再現でき、健康と寿命に改善がみられることを明らかにしました。



この報告において、多施設の研究チームは、中年のマウスを標準食 (standard diet:SD) 群、高カロリー高脂肪食 (high-calorie, high-fat diet:HC) 群または高カロリー高脂肪食+レスベラトロール (high-calorie, high-fat diet plus resveratrol:HCR) 群に分けて実験を行いました。

SD 群と比較して、HC 群では体重が着実に増加しました。さらに、HC 群ではインスリン感受性の低下、運動機能の低下、肝肥大と脂肪肝、心筋の脂肪化と炎症、肝細胞のミトコンドリアの減少が認められました。また、60 週を過ぎた頃より、有意に若い年齢で死亡が認められました。70 週以降、HC 群は、急激に死亡率が上昇し、SD 群(HCR 群)に比べ約 20%高い死亡率が認められました。

これとは好対照に、HCR 群でも体重は増加したが、これらの生化学的あるいは病理学的変化はいずれも認められませんでした。さらに、これらは SD 群のマウスと同様に活発で、長く生存しました。結果、レスベラトロールは、HC 食によって生じた 153 の遺伝子変異のうち 144 を予防しました。

(参考)SIRT1 やSir2 といったサーチュインとは

サーチュイン/サーチュインファミリーとは、NAD依存性脱アセチル化酵素群であり、体内で非常に重要な役割を担っている酵素群(たんぱく質)です。そのサーチュインファミリーの SIRT1 やSir2(酵母ではSir2、哺乳類ではSIRT1)は、いわゆる長寿関連遺伝子(longevity related gene)と呼ばれています。

最初に発見されたものは酵母のSir2です。ヒトのサーチュインは7種類(SIRT1~SIRT7)知られており、ヒトのSIRT1は、酵母のSir2に高い相同性を示します。そして、このサーチュインは、食物不足など環境のストレス因子に応じて活性化され、細胞修復、エネルギー生産、アポトーシス(プログラム細胞死)などに影響を与えることがわかっています。サーチュインは、生体機能の調節役として働いていると考えられています。

レスベラトロールの痴呆症予防効果

近年、アルツハイマーなどの痴呆症の一因は、脳における β アミロイド(β アミロイドペプチド)の産生とその異常沈着であると推測されています。これは、いわゆるアミロイド・カスケードと言われるもので、アミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein, APP)からの β アミロイド産生→異常凝集(アミロイド線維形成)→神経毒性発現→神経原繊維変化→神経細胞の死→脳萎縮という経過をたどります。

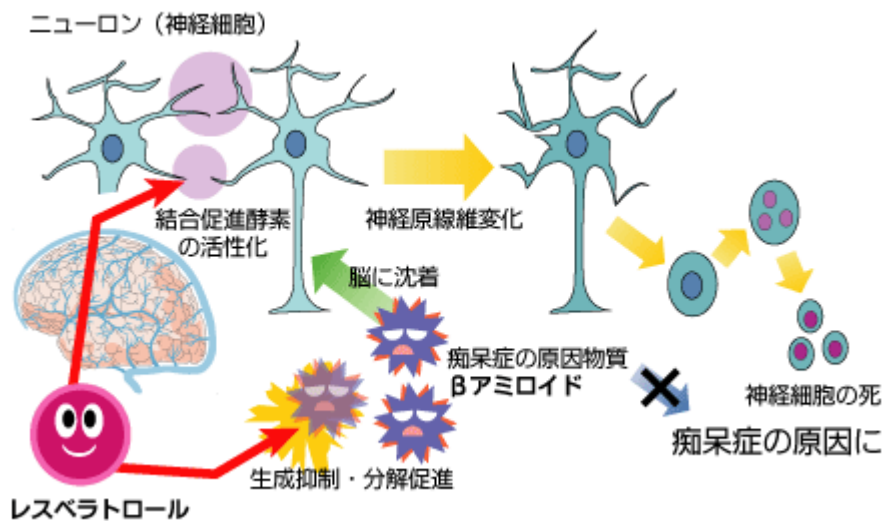
レスベラトロールの痴呆症への研究は、赤ワインの摂取が痴呆症のリスクを低減することがフランスボルドー地方における大規模な統計調査から示されたことから始まっています。1998年に、Lemeshowらは、ワインの摂取と痴呆症の発症について、3年間にわたる調査を行いました。その結果、65歳以上で、ワインを250cc以上飲んでいる人が痴呆症になりにくいというデータが示されました。

この地域ボルドーは、赤ワインの名産地でもあり、良質のポリフェノールを豊富に踏むことで有名な地域でもあります。飲んでいたワインも、ポリフェノールを豊富に含む赤ワインが中心であったと、推測されます。

その後、赤ワインに含まれるポリフェノールの中でも、レスベラトロールが痴呆症のリスク低減を促す物質の1つであることが明らかになり、レスベラトロールの痴呆症に対する効果の研究が数多く行われるようになりました。

例えば、Marambaudらは、2005年、いくつかの細胞培養系を用いて実験を行った結果、レスベラトロールがアルツハイマー病患者の脳内に見られる β アミロイドペプチドの生成を止めはしないが、分解を促進し、しかも他の抗酸化剤の中では作用が群を抜いていたと報告されています。

この報告では、細胞レベルの実験を行い、培養細胞からのA β 分泌量と赤ワインの成分であるレスベラトロールとの関連を検討しています。ヒト胎児由来腎臓細胞HEK293にamyloid- β precursor protein(APP)を強制発現させて、レスベラトロールの効果を処置した際に細胞培養液中に分泌される β アミロイド量を測定しています。その結果、10~40 μ mol/Lのレスベラトロール存在下において、レスベラトロールの濃度依存的に β アミロイド分泌量低下が認められました。この実験では、カテキンとケルセチンも対照として用いましたが、これらに比べてレスベラトロールの方が顕著に β アミロイド分泌量低下が認められました。さらに、最近注目されているsiRNA技術を用いた検討により、レスベラトロールの β アミロイド分泌抑制メカニズムは、細胞内で β アミロイドが分解されていること示されました。



さらに、英科学誌ニューサイエンティストは、 β アミロイドを分解促進するのとは別なメカニズムで、毎日グラス1杯半(250~300cc程度)のワインがアルツハイマー病やパーキンソン病などの脳の病気(痴呆症)にかかりにくくする可能性がある、イタリア研究チームが報告しています。

その報告において、ミラノ大学のチームは、神経細胞を刺激し再生させる働きを持つ酵素の活性を7倍も高める化学物質が、ブドウとワインに多く含まれていると述べています。

同チームによると、レスベラトロールは、人間の神経細胞を用いて実験を行った結果、レスベラトロールは、脳細胞(ニューロン)同士を結びつける触手(;樹状突起 dendrite)の再生をさせる酵素の働きを7倍にする働きがあることがわかりました。これは老人の記憶力を再び高める働きと同じとしている報告しています。これらの結果より、レスベラトロールが脳を活性化し、痴呆症の予防に役立つ可能性を示唆しています。

これらの報告以外でも、レスベラトロールの痴呆症への効果の研究は数多く行われています。レスベラトロールは、痴呆症の予防に対して、非常に期待が高まっている成分であることがわかります。