

レスベラトロールの非抗酸化作用について

Non-antioxidant function of resveratrol

1. はじめに

レスベラトロール (resveratrol) とはポリフェノールの一類であり、ビタミン C や E と同様に抗酸化作用を有することで知られる¹⁾。ピーナッツやアーモンドの皮部、日本でも北日本を中心として自生しているタデ科の多年草であるイタドリなどに比較的多く含まれる。また、レスベラトロールはブドウの果皮にも含まれる。フランス人がチーズやバター、肉などの動物性脂肪を多く摂取しているにもかかわらず、動脈硬化や心疾患の罹患率が少ないため、フレンチパラドックスという造語が 90 年代初頭に流行した。その結果、赤ワインの有効性が指摘され、その後日本でも赤ワインブームが到来したことは記憶に新しい。赤ワインが体によいと称される理由として、レスベラトロールによる有効性が指摘されている。(なお、現在では心疾患の発症率は欧州の周辺諸国とはあまり変化がなく、赤ワイン摂取との因果関係はないとの報告もある)。

レスベラトロールには数種類の化合物が存在するが、一般的に最も強い抗酸化力を持つとされるのはトランス型 (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene, 図 1) であり、抗酸化作用以外にも抗動脈硬化、抗炎症作用などが報告されている。しかし、ここ 10 年の研究でトランス型レスベラトロールによる抗肥満作用や寿命延長効果に関する報告が相次いでいる。また、筆者は一昨年から昨年まで米国留学を行った。その際に気づいたことは、米国において肥満者がとても多く、社会問題化しているということであった。そのために、肥満に関する研究が様々な分野・領域で行われていた。留学先の National Institute on Aging (NIA) においても例外ではなく、肥満と寿命に関する研究がレスベラトロールを用いて行われていた。そこで本トピックスでは、ビタミンとも非常に作用の類似点が多く、既にサプリメントとしても多数販売されているレスベラトロールの抗

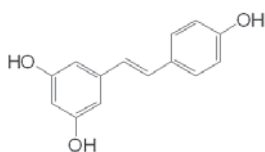


図 1 レスベラトロールの構造式

酸化以外の効果に関する幾つかの論文を報告する。

2. レスベラトロールによる寿命延長効果について

これまで、出芽酵母、線虫、ショウジョウバエなどでは、レスベラトロールが生殖能力に影響を及ぼすことなく寿命延長効果を示すことが知られていた(注: 酵母の場合は出芽回数が増えたことで寿命が延びたとしている)。その効果は、 NAD^+ 依存性の脱アセチル化酵素である sirtuin/Sir2 の活性に依存して生じる。これまでは乳類においても、カロリー制限を実施すると、sirtuin 遺伝子のひとつである SIRT1 (sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog) 1)¹⁾ が膵臓の β 細胞において、グルコース刺激によるインスリン分泌の制御や、脂肪や糖の代謝に作用することで寿命延長効果を示すことは確認されていた²⁾。2006 年に Harvard Medical School の David A. Sinclair 博士らと NIA の Rafael de Cabo 博士らの共同研究により、カロリー制限をしていない動物モデル、つまり高脂肪食添加飼料 (60%, Fat kcal%) にレスベラトロール (0.04%) を添加した食餌を 6 ヶ月間投与したマウスにおいても抗肥満効果を通じて寿命延長効果が認められることが示された³⁾ (図 2)。そのメカニズムとして筆者らは、インスリン感受性の増加、insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の減少および、AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性、peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α) 活性、ミトコンドリア数などの増加、さらには肥満により低下した運動機能の改善効果を明らかとした。筆者らは、このレスベラトロールの寿命延長効果にはミトコンドリアにおける電子伝達系の機能不全を改善することが深く関わっているとも明らかにした。この点では、レスベラトロールの効果は、肥満に伴いミトコンドリアを中心として産生が増加する活性酸素に対する抗酸化作用と捉えることもできる。いずれにせよ、この結果は、レスベラトロールを摂取することで肥満者数が増加している先進国においてカロリー制限食を実施しないでも体重を減少することが可能となること、さらには寿命まで延長することが可能であることを示唆している。しかし、この論文が出た後に世界中でレスベラトロールによる寿命延長効果

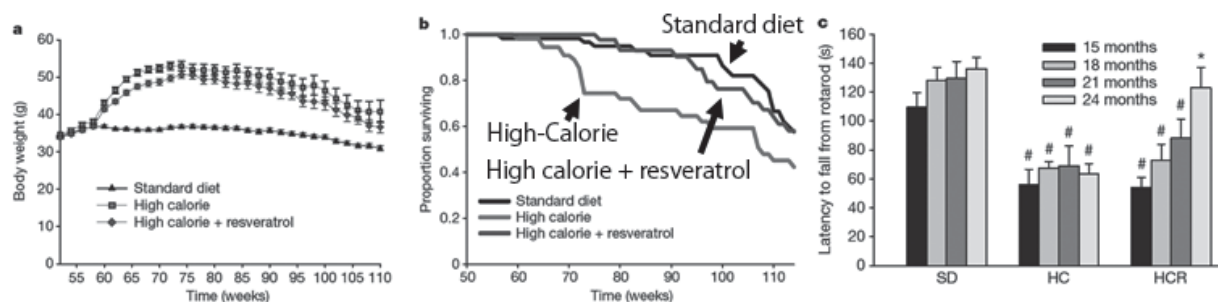


図2 高脂肪食給餌マウスへのレスベラトロール投与による寿命延長効果³⁾

レスベラトロール投与は高脂肪食を与えたマウスにおいて体重に有意な影響を与えなかったが、寿命延長効果やロータロッド試験で運動機能の改善効果を示した。

に関する研究が行われているが、通常食で飼育したラット、マウスなどでの寿命延長効果は報告されていない。したがって、現段階ではあくまでも肥満ラットやマウスに対して、レスベラトロールが寿命延長効果を発揮するに留まっている⁴⁾。ちなみに、この後におけるカロリー制限と寿命に関する研究については、上述のNIAの研究グループとWisconsin大学のグループが、別々にrhesus monkeyによる結果をScience⁵⁾、Nature⁶⁾などで発表している。しかし、カロリー制限による寿命延長効果に対してWisconsin大学のグループで寿命延長効果があったのに対し、NIAのグループでは効果がなかったという結果が報告されており、全く相反する興味深い結果となっている。また、これらの報告の中ではSIRT1の関与についても不明確である。両研究グループは、カロリー制限による寿命延長効果の相違に餌の組成が影響しているのではないかと仮説を立て、現在では共同で検証実験を行っている。

3. レスベラトロールによる他の疾患への効果

近年の報告では、上述した抗老化・抗肥満(抗メタボリックシンドローム)効果から派生して、レスベラトロールによる有効性の報告は心疾患、炎症、血管新生、II型糖尿病、神経変性疾患などと非常に幅広い。ちなみに、これらの作用は、筆者がメインに研究しているビタミンEの一種であるトコトリエノール類の非抗酸化作用と重なる点が多い。

2015年のNovelleらの総説⁷⁾では、レスベラトロールの臨床試験の結果がまとめて報告されている。その中で、レスベラトロールの1日当たりの投与量が臨床試験では5mgから5gと非常に幅が広く、逆に健常者では50から500mgで、その投与量の幅(特に上限)が狭い。これは、グラム単位での長期摂取の副作用とし

て腹痛、下痢、腎障害などを引き起こすリスクがあるとの過去の報告に由来すると考えられる。臨床試験においてもレスベラトロールの投与量の幅が広いのは、最小限の投与量で最大限の効果を得ようと試みているためと考えられる。しかし、通常、我々がサプリメントとしてレスベラトロールを摂取する場合には、最高でも1カプセル当たりの含有量は500mg前後のものが多く、それほど高容量とはならないために大きな健康被害は報告されていない。また、同論文では、ほかの治療薬やビタミンなどとの同時摂取や適度な運動を行うことが、レスベラトロールの効果をより発揮させるだろうとしている。それは、SIRT1の活性化を通じてPGC-1 α が活性化することでミトコンドリアの機能が改善され、その結果、活性酸素種の産生が減少することによるとしている。

神経変性疾患に対するレスベラトロールの効果では、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、糖尿病性神経症、多発性硬化症などに関して多数の論文が報告されているが、その中でもアルツハイマー病に関する報告が最も多い。その理由は、II型糖尿病とアルツハイマー病の発症に深い関係があるためである。レスベラトロールは、脳神経細胞へ直接作用する経路と糖尿病発症の原因となるメタボリックシンドローム、さらにはそれらから派生して生じる様々な病理の軽減に作用する経路、の2面からアルツハイマー病の発症や進展の抑制に有効であるとしている⁷⁾。Huangら⁸⁾は、SDラットへのA β ペプチドの脳への投与がinducible nitric oxide synthase (iNOS)発現の上昇に伴うアポトーシスを誘引し、heme oxygenase-1発現の低下を介した認識機能の低下を引き起こすが、その認識機能の低下をレスベラトロールがiNOS発現の抑制を介して有意に抑制したと報告している。また、Zhaoら⁹⁾は卵巣を摘出してD-

galactose を投与したアルツハイマー病モデルラットにレスベラトロールを投与すると、血液脳関門 (blood brain barrier : BBB) 形成に深く関与するギャップジャンクション構成タンパク質のひとつである claudin5 の発現が増加し、BBB が安定化して A β 1-42 の産生が抑制されたと報告している (図 3C と D)。また、彼らは細胞外マトリックスや細胞表面に発現するタンパク質を分解する酵素のひとつである matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の発現が同じ処置をしたアルツハイマー病モデルラットへのレスベラトロールの投与により有意に低下したことを示し (図 3A と B)、これによってギャップジャンクションの崩壊に伴う炎症反応が防がれることで脳機能が維持されることも述べている。これらの作用に関して、ビタミン類でも類似した作用がみられるという報告¹⁰⁾があることから、レスベラトロール特異的な作用ではなく、抗酸化をベースとした上での二次的な作用なのかもしれないが、詳細は現段階では不明である。

4. まとめ

上述したように、レスベラトロールには強い抗酸化作用があるとともに、寿命延長効果をはじめとして多くの非抗酸化作用によると思われる効果があることが分かった。また、これらの作用の多くがビタミン類と類似する。しかし、レスベラトロールとビタミンとの併用に関する報告は本トピックスの執筆に当たり PubMed で検索したがとても少なかった。更なる高齢

化の到来や肥満者数の増加は不可避であること、その一方で機能性食品制度、予防医学などによる疾病前の対策・予防が提唱されている昨今、レスベラトロールのみならず、ファイトケミカル、ビタミンなどの複数の栄養素の混合摂取がより健康維持増進に重要となる可能性がある。それ故、今後もこれらの報告に注目したい。

(平成 28.3.4 受付)

Key Words: resveratrol, lifespan extension, neurodegenerative diseases, non-antioxidant effect

Molecular Cell Laboratory, Department of Bioscience and Engineering, College of Systems Engineering and Sciences, Shibaura Institute of Technology, Fukasaku 307, Minumaku, Saitama, 337-8570, Japan

Koji Fukui

芝浦工業大学システム理工学部生命科学科分子細胞生物学研究室

福井 浩二

文 献

- 1) Diaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR (2016) Beneficial action of resveratrol: How and why? *Nutrition* **32**, 174-178

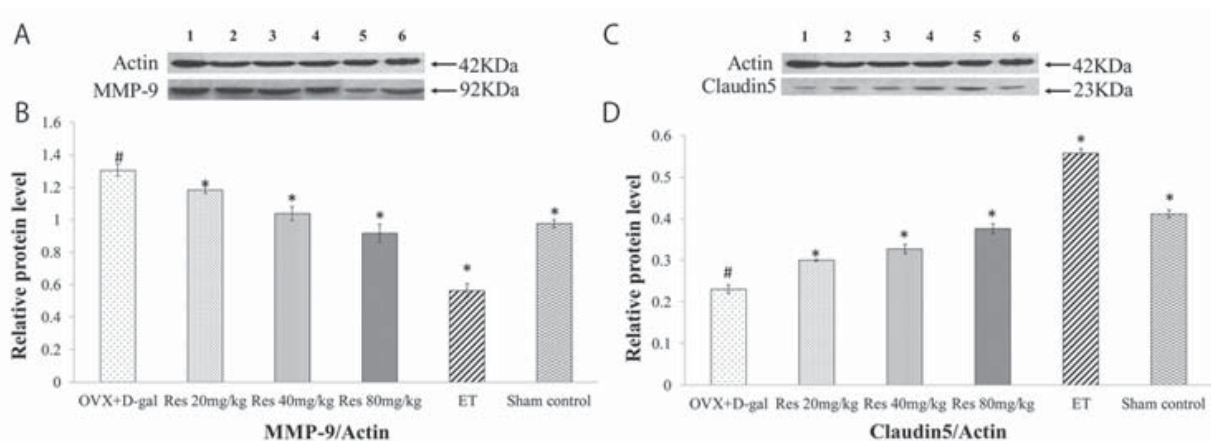


図 3 レスベラトロールは海馬領で MMP-9 の発現低下と Claudin5 の発現上昇に関与する⁷⁾

OVX+D-gal : 卵巣摘出を行って D-galactose (100mg/kg) を投与したラット, Res 20mg/kg, Res 40mg/kg, Res 80mg/kg : OVX+D-gal ラットにレスベラトロールをそれぞれ 20, 40 および 80 mg/kg を投与した群, ET : OVX+D-gal ラットに estradiol valerate (0.8mg/kg) を投与した群。4~5 月齢の Wistar ラットを 6 群にわけてレスベラトロールの効果を検討した。

- 2) Guarente L, Picard F (2005) Calorie restriction-the SIR2 connection. *Cell* **120**, 473-482
- 3) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* **444**, 337-342
- 4) Bhullar KS, Hubbard BP (2015) Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochem Biophys Acta* **1852**, 1209-1218
- 5) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R (2009) Calorie restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* **325**, 201-204
- 6) Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, Longo DL, Allison DB, Young JE, Bryant M, Barnard D, Ward WF, Qi W, Ingram DK, de Cabo R (2012) Impact of calorie restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* **489**, 318-321
- 7) Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, Barinel M, de Cabo R (2015) Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev* **21**, 1-15
- 8) Huang TC, Lu KT, Wo YY, Wu YJ, Yang YL (2011) Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS One* **6**, e29102, doi: 10.1371/journal.pone.0029102
- 9) Zhao HF, Li N, Wang Q, Cheng XJ, Li XM, Liu TT (2015) Resveratrol decreases the insoluble A β 1-42 level in hippocampus and protects the integrity of the blood-brain barrier in AD rats. *Neuroscience* **310**, 641-649
- 10) Kaneai N, Sumitani K, Fukui K, Koike T, Takatsu H, Urano S (2016) Tocotrienol improves learning and memory deficit of aged rats. *J Clin Biochem Nutr* **58**, 114-121