

サイエンス〈特別〉セミナー

レスベラトロールは長寿社会の万能薬になりうるのか？

お茶の水女子大学 大学院 人間文化創成科学研究科 教授 藤原 葉子

はじめに

ポリフェノールは分子内に複数のフェノール性水酸基を持つ植物成分の総称で、カテキンやクロロゲン酸、フラボノイドであるダイゼインやケルセチンなどがある。食品中のポリフェノールは、エネルギーとして使われたり、身体の構成成分となったりするような、生きていくために必須な栄養素ではないが、抗酸化作用をはじめとする生理機能が注目を集め、サプリメントなどにも多く使われるようになった。その中でも赤ワインから見つかったレスベラトロールは、近年最も注目されているポリフェノールであろう。

赤ワインポリフェノールの生理活性物質

レスベラトロール (3,4',5-trihydroxy-*trans*-stilbene) は、植物がカビや細菌などから身を守るために生成するフィトキシアレンと呼ばれる植物性抗菌物質で、スチルベン骨格に3つの水酸基がついた比較的単純な構造をしている (図1)。ブドウやピーナッツの果皮中に多く含まれており、フランス人は肉やバターのような高脂肪食摂取にもかかわらず、虚血性心疾患による死亡率が比較的低いという、いわゆる「フレンチパラドクス」を説明する赤ワイン中のポリフェノールとして知られている。当初はその強い抗酸化作用から、血中の低比重リポたんぱく質 (LDL) の酸化変性をおさえることで、酸化LDLを取り込んだマクロファージの泡沫化、血管壁への沈着抑制を通して、虚血性心疾患の原因となる動脈硬化を防ぐことで注目された¹⁾。日本での赤ワインブームにも一役買ったポリフェノールである。その他にもエストロゲン様作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用など、様々な生理作用があることが知られている。

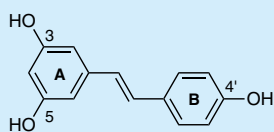


図1 レスベラトロールの構造

一方で、酵母に栄養制限（摂取カロリー制限）すると寿命が延びるという現象が知られており、そのときには、*silent information regulator 2 (sir2)* 遺伝子が活性化され、酵母の分裂回数が増えていることがわかった²⁾。そこで、カロリー制限を行わずに *sir2* 遺伝子を活性化する物質を探索したところ、レスベラトロールにその効果があることが発見され³⁾、寿命延長というこれまでにない魅力的な生理活性を持つ物質として注目が集まった。その後、線虫やショウジョウバエでも同様の効果が認められ、ついに2006年には哺乳動物である高脂肪食摂取マウスにおいても、レスベラトロールは寿命を延長することが報告された⁴⁾。現在のところ哺乳動物における寿命延長効果は、酵母とは異なり、高脂肪食条件下でおこる生活習慣病の諸症状を改善することによるが、肥満によって引き起こされる耐糖能異常の改善や、ミトコンドリア機能亢進による運動機能の改善とそれに伴うエネルギー消費量の上昇、さらには、脳機能改善による認知症への効果など、現代の長寿社会における様々の疾患の予防・治療に期待がもたれている。

このようなレスベラトロールの作用には、長寿遺伝子として知られる SIRT1 (*sir2* のヒトホモログ) を介するメカニズムであると考えられているため、SIRT1 の活性化をターゲットとしたレスベラトロール関連物質の探索や、創薬の開発が試みられている。レスベラトロールを複雑に修飾した多くの化合物が合成されており、その中にはレスベラトロールの1000倍以上の効果のある化合物も報告されている⁵⁾。昨年には SIRT1 活性化剤としての臨床治験結果も報告された。レスベラトロールから作られた効果的な医薬品が登場する日も近いのかもしれない。

レスベラトロールの構造と生理活性

天然のレスベラトロールには、スチルベン骨格のA環とB環が *trans* 結合した *trans* レスベラトロールと、*cis* 結合をした *cis* レスベラトロールがあるが、レスベラトロールとしての強い生理活性を持つのは *trans* 型のレスベラトロールである。レスベラトロールのラジカル消去能などの抗酸化活性には、スチルベン骨格の4位の水酸基が必須である。その反面、強力なラジカル消去能は生体内反応によって両刃の剣となることもある。DNA 障害を検出する遺伝毒性試験の一つに姉妹染色体交換試験 (SCE) があるが、レスベラトロールは、SCE 誘発剤として知られているマイトマイシンの1000分の1に相当する濃度ではあるものの、マイトマイシンと同様に、細胞の正常な増殖を濃度依存的に阻害することが報告されている⁶⁾。このときに、レスベラトロールの構造から3位の水酸基を除くと遺伝毒性は見られなくなる。内分泌かく乱物質であるジエチルスチルベスチロール (DES) や乳がん治療薬タモキシフェンの活性代謝物である4-ヒドロキシタモキシフェンも、いずれもスチルベン骨格と4位に水酸基を持つ点で共通しているのは興味深い。

しかし、レスベラトロールのすべての生理活性が、4位の水酸基による抗酸化で説明されるわけではなく、4位を除いても効果がある作用もある。このような構造と生理活性との関係は、レスベラトロール誘導体から創薬を開発する上で有益な情報となる。

天然に存在するレスベラトロール誘導体

天然に含まれる生理活性をもったレスベラトロール誘導体には、水酸基が4つついたピセアタノール (3,4,3',5'-tetrahydroxy-*trans*-stilbene) や3位と5位がメトキシ基に置換したプテロスチルベン (3,5-dimethoxy-4'-hydroxy-*trans*-stilbene) などがある (図2)。

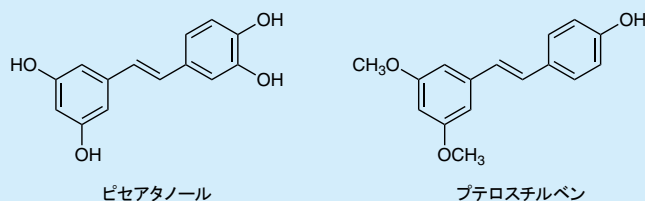


図2 レスベラトロール誘導体の構造

レスベラトロールはブドウやピーナッツの他、ブルーベリーやビルベリーなどのベリー類にも含まれているが、ベリー類には *cis* 型は見つかっておらず、*trans* レスベラトロール、ピセアタノール、プテロステルベンなどが含まれており、その割合はブルーベリーの品種や植物の生育条件や風土によって異なる。ピセアタノールもレスベラトロールと同様の生理作用を持つが、その作用メカニズムは必ずしもレスベラトロールと同じではないようである。また、プテロステルベンには水酸基がメトキシ基に置換されているため、レスベラトロールよりも細胞内にとどまりやすい。そのため生体効率はレスベラトロールより高く、レスベラトロールにはない生理機能も期待されている。

健康食品としてのサプリメントの原料は、天然の植物から抽出したものに限られるため、これらの誘導体がどのような原料からどのくらい含まれているのかが、その効果や金額を左右することになる。最近、イタドリの根に *trans* レスベラトロールとその配糖体がブドウよりも多く含まれることがわかった。ブドウよりも安価で *cis* 型を含まないので、海外ではレスベラトロールの原料として多く使われているが、我が国では生薬「虎杖根」として使用されてきた歴史があり、薬事法のもと、サプリメントとしての利用はできないのである。

ポリフェノールの効果とは…

冒頭に述べたように、レスベラトロールなどのポリフェノールは、ヒトにとって生きていくために必須な栄養素ではない。人や動物が生きていくために必要な栄養素を身体に取り込み（消化吸収）、利用するための仕組み（体内の輸送や利用）は、ポリフェノールとは根本的に異なっているようだ。ポリフェノールの大部分は薬物（毒物）と同じように、最終的には解毒というプロセスに進むため、生体に好ましい効果を持つものであっても、生体に長くはとどまらない。お茶に含まれるカテキン、最近注目されているコーヒー中のポリフェノール、レスベラトロールを含むワイン、味噌汁に含まれるイソフラボンなど、毎日習慣的に継続して摂取しているものから多くの身体によいポリフェノールが発見されたのはそのためであろう。サプリメントで摂取する場合には、安全性も考慮し、摂取量や摂取方法について留意すべきかもしれない。

参考文献

- 1) E. N. Frankel, J. Kanner, J. B. German, E. Parks, J. E. Kinsella, *Lancet* **1993**, *341*, 454-457.
- 2) M. Kaerberlein, M. McVey, L. Guarente, *Genes Dev.* **1999**, *13*, 2570-2580.
- 3) K. T. Howitz, K. J. Bitterman, H. Y. Cohen, D. W. Lamming, S. Lavu, J. G. Wood, R. E. Zipkin, P. Chung, A. Kisielewski, L.-L. Zhang, B. Scherer, D. A. Sinclair, *Nature* **2003**, *425*, 191-196.
- 4) J. A. Baur, K. J. Pearson, N. L. Price, H. A. Jamieson, C. Lerin, A. Kalra, V. V. Prabhu, J. S. Allard, G. Lopez-Lluch, K. Lewis, P. J. Pistell, S. Poosala, K. G. Becker, O. Boss, D. Gwinn, M. Wang, S. Ramaswamy, K. W. Fishbein, R. G. Spencer, E. G. Lakatta, D. Le Couteur, R. J. Shaw, P. Navas, P. Puigserver, D. K. Ingram, R. de Cabo, D. A. Sinclair, *Nature* **2006**, *444*, 337-342.
- 5) J. C. Milne, P. D. Lambert, S. Schenk, D. P. Carney, J. J. Smith, D. J. Gagne, L. Jin, O. Boss, R. B. Perni, C. B. Vu, J. E. Bemis, R. Xie, J. S. Disch, P. Yee Ng, J. J. Nunes, A. V. Lynch, H. Yang, H. Galonek, K. Israelian, W. Choy, A. Iffland, S. Lavu, O. Medvedik, D. A. Sinclair, J. M. Olefsky, M. R. Jirousek, P. J. Elliott, C. H. Westphal, *Nature* **2007**, *450*, 712-716.
- 6) A. Matsuoka, K. Takeshita, A. Furuta, M. Ozaki, K. Fukuhara, N. Miyata, *Mutat. Res. / Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2002**, *521*, 29-35.

執筆者紹介

藤原 葉子 (Yoko Fujiwara) お茶の水女子大学 大学院 人間文化創成科学研究科 教授

【ご経歴】 1988年 お茶の水女子大学大学院家政学研究科食物学専攻修了, 1993年 お茶の水女子大学より博士(学術)取得。財団法人長寿科学財団派遣研究員, オーストラリアベーカー医学研究所客員研究員, 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員を経て1997年にお茶の水女子大学生活科学部専任講師として着任。2010年 同大学大学院人間文化創成科学研究科教授, 現在に至る。

日本動脈硬化学会, 日本栄養・食糧学会, 日本ビタミン学会, 日本臨床栄養学会および日本ポリフェノール学会では評議員。1997年日本栄養・食糧学会奨励賞受賞。2010年より文科省特別経費によるお茶の水女子大学食育プログラム担当責任者。

【ご専門】 栄養化学, 脂質栄養学。