

# レスベラトロールの化学と機能

大澤俊彦

愛知学院大学心身科学部

## 1. ブドウ中のレスベラトロールの化学

レスベラトロール発見の歴史は古く、1939年に有毒植物であるバイケイソウ (*Veratrum grandiflorum*)から発見されたのが最初の報告といわれています。その後、レスベラトロールは有毒成分ではなかったことが分かり、しばらくは注目されることがありませんでしたが、1976年にブドウの葉に含まれる「ファイトアレキシン」として再発見されました。一般に、植物には昆虫や病原菌の攻撃から自身を護るために「ファイトアレキシン」と呼ばれる防御物質を生産することが知られています。レスベラトロールには抗カビ作用があり、灰カビ病菌 (*Botrytis cinerea*) の感染に対して防御にはたらくため、ブドウにより植物体内で生合成される抗菌性物質として報告されました。しかしながら、レスベラトロールが大きく世界中で注目されたのは、フレンチ・バラドックスによる赤ワインブームの結果で、フードファクターの機能性研究が数多く積極的に行われてきました。

化学的には、レスベラトロールはステイルベン化合物に属しており、主に赤ワインに含まれるのはトランス (*trans*) -レスベラトロールです。赤ワイン中には、トランス-レスベラトロールの立体異性体であるシス (*cis*) -レスベラトロールも含まれ、それらの配糖体であるパイシード (*trans*-及び *cis*-Piceids) が存在しています (図-1)<sup>1)</sup>。トランス-レスベラトロールからシス-レスベラトロールへの化学的な変換は、紫外線照射による異性化反応の結果ですが、シス-レスベラトロールもトランス-レスベラトロールと同様にさまざまな疾病予防効果が期待されています。また、配糖体であるパイシードは、腸内細菌中に存在するβ-グルコシダーゼにより加水分解され、レスベラトロールに変換されますが、パイシード自身の生理機能としては、血小板凝集抑制効果を有することが報告されています。レスベラトロールの生理機能発現には、少なくとも、数十 μM (マイクロモル) レベルの処置による研究例が多く報告されていますので、代謝・吸収のことを考えると、ワインだけで疾病予防効果を期待することは無理であろうという考え方が一般的です。

レスベラトロール以外にも、ブドウにはポリフェノールとしてアントシアニン、カテキン、ジヒドロフラボノール、フラボノール、プロアントシアニジンが含まれています。このうち、果皮にはアントシアニンが多く含まれています。

レスベラトロールは、ブドウの果実以外にも葉や茎にも多く含まれ、特に配糖体であるパイシードが多く含まれています。また、カビで汚染されたブドウではレスベラトロール含量が増えることも報告されています<sup>2)</sup>。

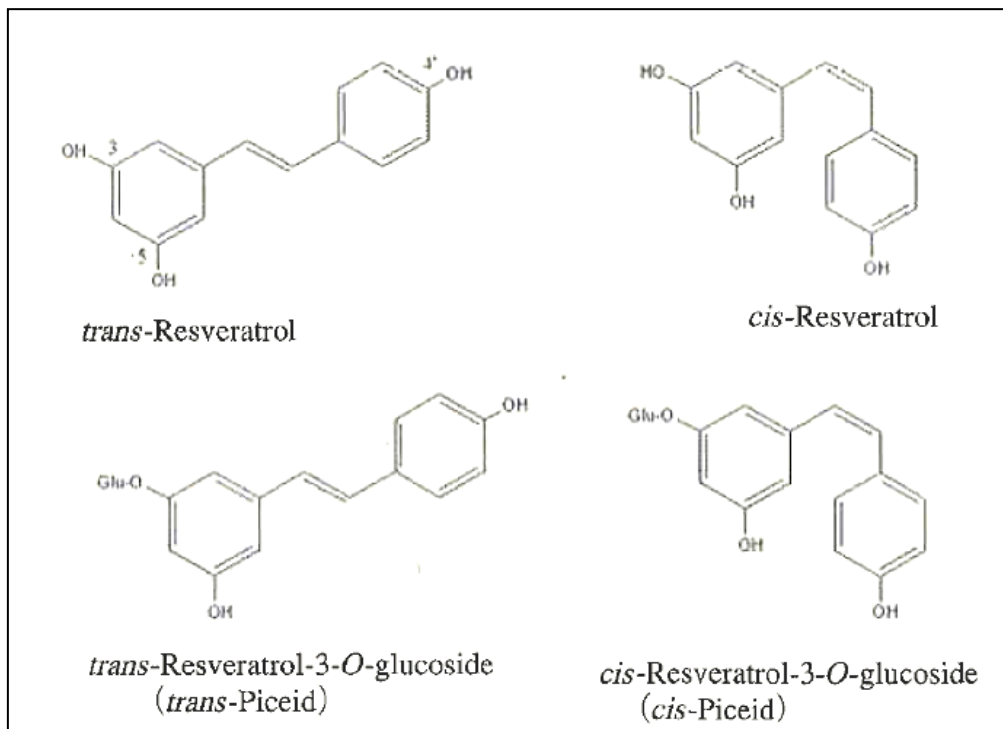


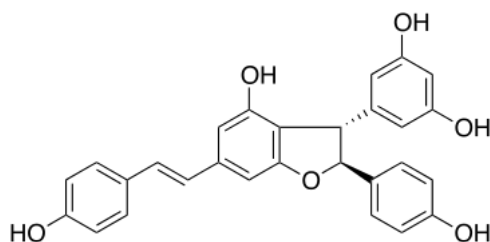
図-1 レスベラトロール類縁体の化学構造

## 2. ブドウ以外のレスベラトロールの分布

ブドウ以外でレスベラトロールが多く含まれる植物として注目を集めたのがイタドリ科植物でした。なかでも、生薬として知られる虎杖根（コジョウコン：*Polygonum cuspidatum* root）が最初に注目されました。タデ科のイタドリの根茎であり、レスベラトロール以外にも、アントラキノン、アントラキノン配糖体、フラボン配糖体、タンニン、多糖などを含んでいます。生薬として通常は緩下、利尿、通経剤として用いられていますが、一方で抗がん作用と強い抗菌作用があるため、各種のがん患者に感染症を伴う場合によく用いられています。化学療法や放射線治療による白血球減少症には、虎杖根に鶏血藤・何首烏などを加えて服用すると白血球を増加させることができます。しかし、多量に服用すると、悪心・嘔吐・下痢などの副作用をおこすこともあるので注意が必要です。また、シュウ酸を多く含むため尿路結石の原因となることも副作用として挙げられています。日本においては、イタドリの抽出物は医薬品区分ですので、食品やサプリメントに用いることはできません。イタドリ由来のレスベラトロールは、高価なブドウ由来のレスベラトロールに比べ非常に安価であるため、「ブドウ由来のレスベラトロール」と嘘の表記をして販売されたり、または商品にレスベラトロールとして添加して販売されたりする問題点が指摘されています。

リンゴンベリー (*Vaccinium vitis-idaea*) は、多年草の低木植物で、ラップランド (北欧の北極圏) やカナダに数多く自生し、そのために、サンタベリーとも呼ばれています。サンタベリーには、ビタミン C やクエン酸を豊富に含むことが知られています。現地では、生食とともに、ジュースやジャムなどの加工食品として一般的に用いられています。サンタベリーに含まれる機能性成分としては、レスベラトロール、アントシアニン、プロシアニジン、アルブチンなどのフードファクターが存在し、研究が盛んに行われています。サンタベリーから摂れるレスベラトロールはトランス型です。最近の研究により、レスベラトロールには若々しさを保つ効果があることが報告されていますが、これらの研究はトランス-レスベラトロールについて調べられています。最近の研究例として、トランス-レスベラトロール 12 mg を含有するサンタベリーエキス (40 mg) を試験食品として成人女性 48 名を対象にランダム化比較試験 (RCT) 試験を行い、12 週間連続して摂取した際の肌質改善効果が報告されています<sup>3)</sup>。海外でも数多くサンタベリーの薬理作用は報告されており、抗ガン作用や尿路感染症予防作用、また抗酸化・抗炎症作用として、紫外線を照射したマウスの培養表皮細胞における AP-1 (アクチベータータンパク質 1、細胞の増殖やストレス応答に関わる因子) や NF- $\kappa$ B (核内因子  $\kappa$ B、ストレス応答や炎症反応に関わる因子) の活性化抑制作用による皮膚での抗炎症作用など<sup>4)</sup>、興味ある研究も報告されています。

その他のレスベラトロール素材として知られるインドネシア原産の植物メリンジョ (gnemon tree) は、果実にレスベラトロール誘導体であるグネチン C と呼ばれるレスベラトロール 2 量体 (図-2) を豊富に含み、老化を防ぐ効果や美肌効果、抗酸化作用による健康効果が期待されています<sup>5)</sup>。また、アメリカでは、ピーナッツ (主に薄皮) もレスベラトロールを含む素材としてあげられています<sup>6)</sup>。マーケット市場で売られているピーナッツやピーナッツ製品中のトランス-レスベラトロール含量を HPLC で測定したところ、新鮮なピーナッツでは 0.01  $\mu$ g/g と低く、ローストしたピーナッツも 0.055  $\mu$ g/g と低値であったが、ピーナッツバターでは 0.324  $\mu$ g/g と比較的高値であり、ボイルしたピーナッツでは 5.138  $\mu$ g/g と最も高い値であったとの結果でした。最近では、ゴボウ、特に焙煎加工したゴボウにはトランス-レスベラトロールが多く含まれていることが報告されています<sup>7)</sup>。しかしながら、このような日常食品だけからだけでは効果を発揮するために必要なレスベラトロール量を摂取することは難しく、現状ではサプリメントや飲料などを中心に、今後は様々なタイプのレスベラトロール含有食品が開発されることが期待されます。



図ー2 メリنجョに含まれるレスベラトロール2量体 (グネチン C) の構造

### 3. レスベラトロールの機能

カロリー制限による寿命延長効果に関する最近の研究の進展は目覚ましいものがありますが、しかし、歴史的には不老長寿の秘薬を目指した挑戦は、ことごとく失敗してきています。世界的に注目を集めたのは、2003年に発表された赤ワイン中に存在するレスベラトロールによる寿命延長効果でした。Horwitzらは、サーチュイン (Sirtuin) ファミリーの脱アセチル化活性を促進する低分子化合物を調べ、もっとも強力な活性をもつ化合物としてレスベラトロールを選出しました<sup>7)</sup>。

最近、われわれの研究グループは、酸化ストレス応答と寿命延長効果を指標にすることにより、ショウジョウバエの寿命延長および抗酸化ストレス応答効果を示す物質としてクルクミンの生体内代謝物であるテトラヒドロクルクミンを見出しています<sup>8)</sup>。我々が注目したのは、ストレス応答性の遺伝子を標的遺伝子とする FOXO 転写因子です。FOXO 転写因子は、細胞内において細胞質と核を行き来するタンパクであり、核に局在することで転写活性を示すことが知られています。この FOXO はインスリンレセプターを介した PI3K/Akt シグナル経路によって負に制御されており、血清中の様々な成長因子等が細胞に作用している通常状態では細胞質に局在し、不活化の状態にあります。食品因子の中でも寿命延長効果が多数報告されているレスベラトロールにおいては、PI3K の活性を阻害することで FOXO の核内移行を促進させると報告されていましたが、われわれの研究においてもレスベラトロールの投与によって FOXO4 の核内移行を確認しています。しかし、レスベラトロールとテトラヒドロクルクミンの構造にはそれほど相関性は見られないことから、レスベラトロールの作用部位とテトラヒドロクルクミンの作用部位とは異なる可能性が考えられたので検討を進めました。その結果、FOXO4 のリン酸化の抑制と、FOXO4 のすぐ上流に存在する Akt のリン酸化を抑制することが明らかとなりました。また、PI3K/Akt シグナル経路と同様にインスリンレセプターを介する MAPキナーゼシグナル経路に存在する p44/42 MAPK (ERK) のリン酸化状態には影響が見られなかったことから、テトラヒドロクルクミンは Akt よりも上流の、PI3K/Akt シグナル経

路に作用している可能性が考えられました。今回の検討では、レスベラトロールとテトラヒドロクルクミンの作用部位を特定するには至りませんでした。今後は PI3K のサブユニットである P110 や P85 のリン酸化状態についても検討を行うなど、さらに詳細に検討を行うことでレスベラトロールやテトラヒドロクルクミンの作用部位を特定するとともに、それぞれの作用機序を比較していく必要があると考えています (図-3)。

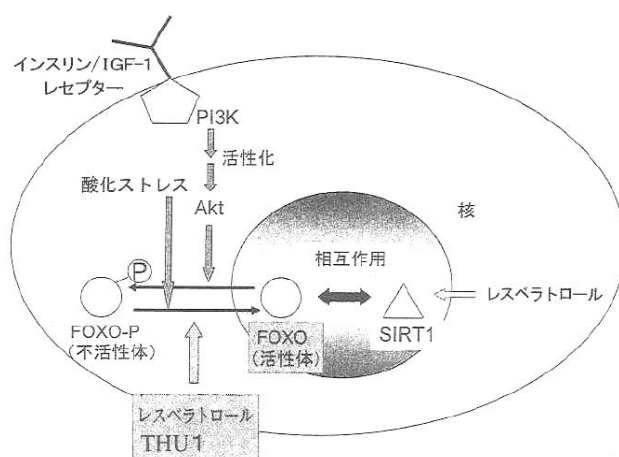


図-3 レスベラトロールとテトラヒドロクルクミン (THU1) ~~(テトラヒドロクルクミン)~~による寿命延長作用の推定メカニズム

## 引用文献

1. 大澤俊彦 (2012) ポリフェノールとレスベラトロール、レスベラトロールの基礎と応用 (坪田一男監修)、シーエムシー、p.11-17.
2. 佐藤充克 (2012) レスベラトロールの健康長寿効果について～最近の話題～、醸協、107(10), 741-749.
3. 浅野智哉、小林沙織、坂野克久、海老原淑子 (2015) 二重盲検ランダム化比較試験による経口摂取の肌改善効果、医学と薬学、72(7), 1261-1273,
4. Wang S. Y., Feng, R., Bowman, L. et al (2005) Antioxidant activity in lingonberries (*Vaccinium vitis-idaea* L.) and its inhibitory effect on activator protein-1, NF-κB, and mitogen-activated protein kinases activation. *J. Agric. Food Chem.* 53, 3156-66.
5. Yanagihara M, Yoshimatsu M, Inoue A et al (2012) Inhibitory effect of gnetin C, a resveratrol dimer from melinjo (*Gnetum gnemon*), on tyrosinase activity and melanin biosynthesis." *Biol Pharm Bull.* 2012; 35(6):993-6.
6. Sobolev, V.S, Cole, R.J (1999) *trans*-Resberatrol content in commercial peanuts and peanuts products, *J. Agric. Food Chem.*, 47, 1435-1439.

7. 村上崇幸、大崎宏樹、井上淳詞ら (2013) ゴボウに含まれるレスベラトロール類の含有量と加熱方法の影響、第 67 回日本栄養食糧学会 (名古屋)。
8. Xiang, L., Nakamura, Y., Lim, Y-M., Yamasaki, Y., Kurokawa-Nose, Y., Maruyama, W., Osawa, T., Matsuura, A., Motoyama, and Tsuda, L. Tetrahydro-curcumin extends life span and inhibits the oxidative stress response by regulating the FOXO forkhead transcription factor. *Aging*, 3(11), 1098-1107 (2011)