

ブドウ由来レスベラトロール協会セミナー

ブドウ由来レスベラトロールの 健康機能と可能性 ～機能性表示に向けて～

佐藤 充克

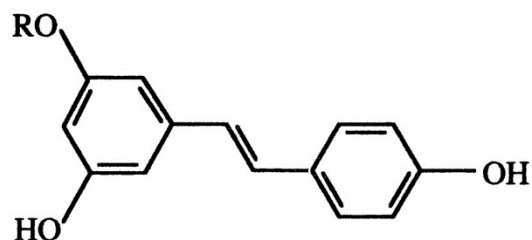
ブドウ由来レスベラトロール協会・顧問
山梨大学ワイン科学研究センター・元特任教授

Resveratrol

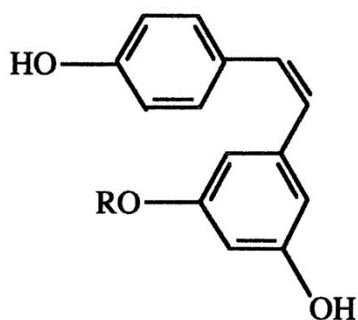
Creasy らがブドウ果皮からリスベラトロールを発見 (1988)、1992年にワイン中から検出。

1993年にはFrankelらがヒトLDLの抗酸化能を報告。

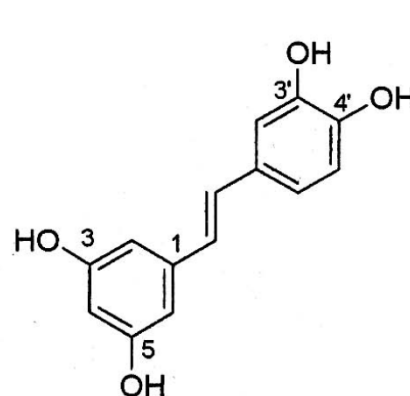
レスベラトロール(RSV)は北海道帝国大学の
高岡道夫氏により1939年に発見された



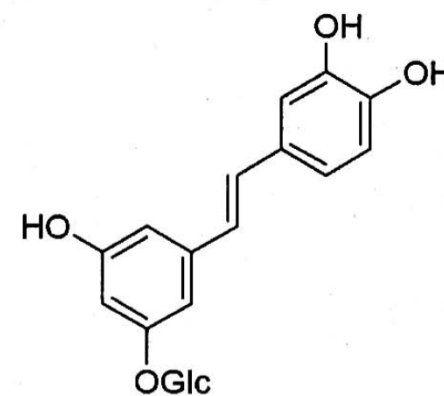
R=H, *trans*-Resveratrol;
R=Glc, *trans*-Piceid (3- β -glucosyl-*trans*-resveratrol)



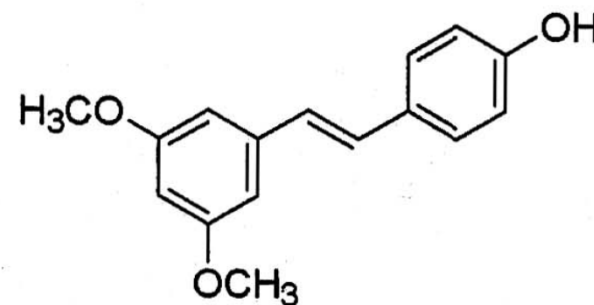
R=H, *cis*-Resveratrol;
R=Glc, *cis*-Piceid



trans-piceatannol



trans-astringin



pterostilbene

配糖体のパイシードは虎杖根（イタドリ）の主成分。

虎杖根は生理不順、浄血、神経痛等の治療薬。

イタドリの根は水虫薬として民間療法で使用。

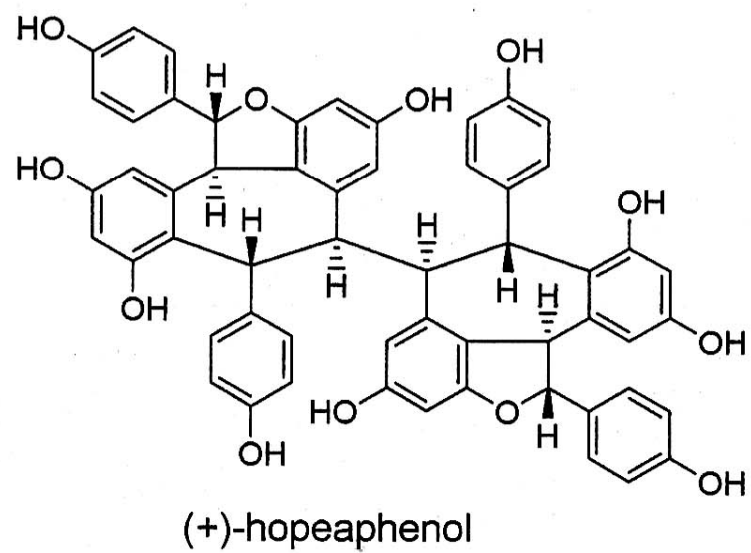
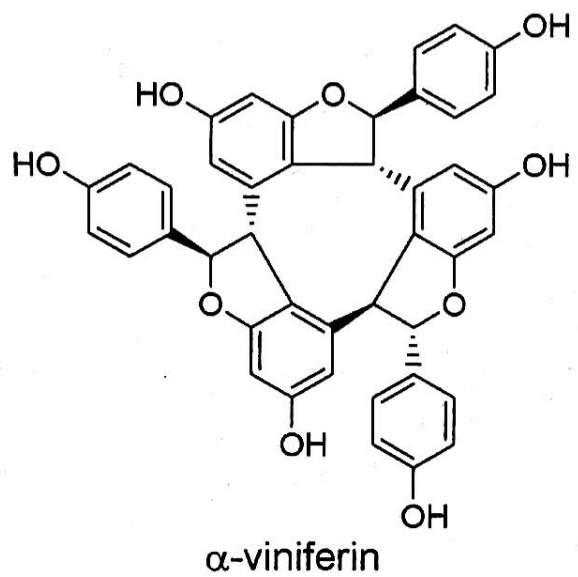
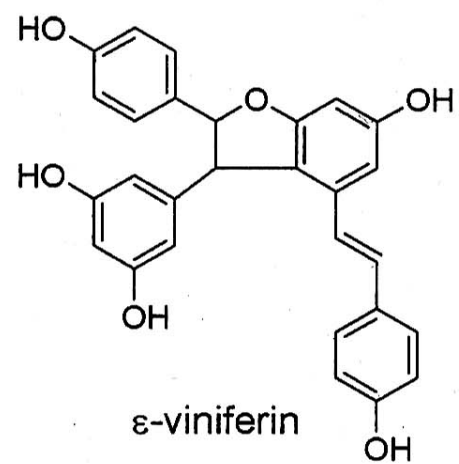
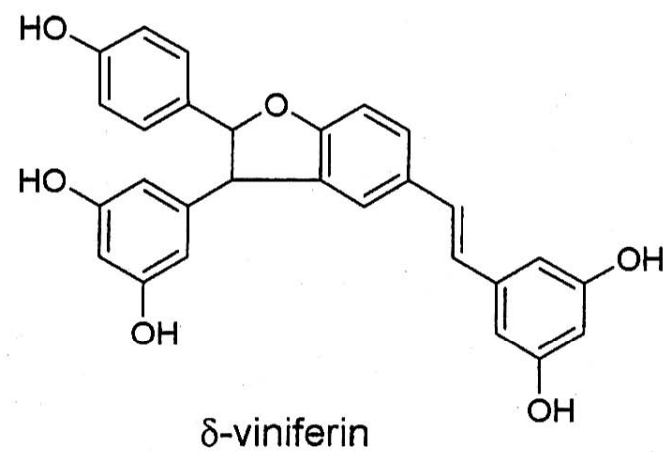


図. レスベラトロール重合体の構造

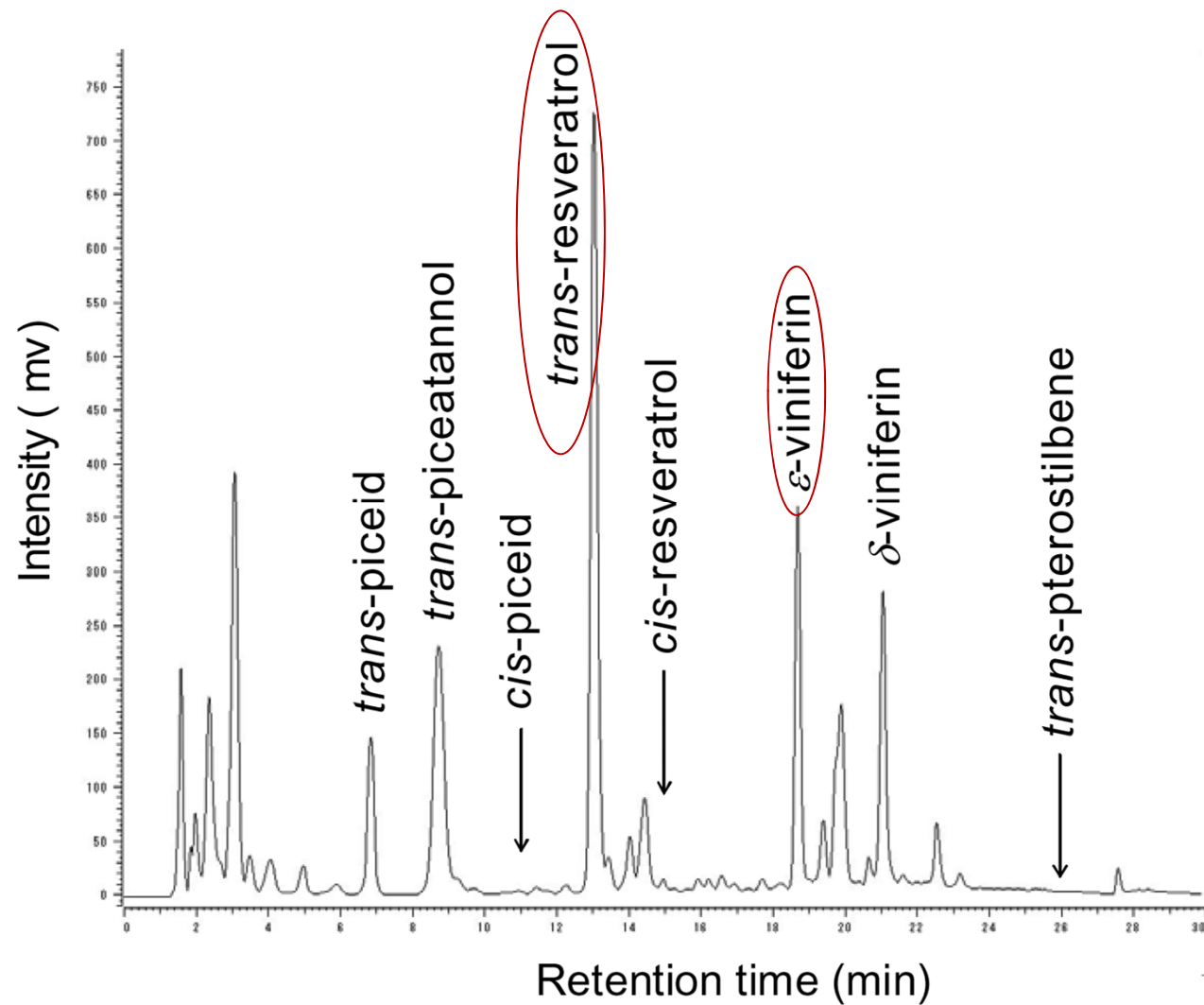


図 UV照射したブドウ果皮のステイルベン化合物のHPLCプロファイル
カラム: Inertsil® ODS-SP、蛍光検出(Ex. 310 nm、Em. 403 nm)

注目のレスベラトロール、その訳

1. フレンチ・パラドックス

- フランス人は脂肪をたくさん摂取しているのに、虚血性心疾患が少ない。この理由の一つが、赤ワインに含まれるレスベラトロールだと言われている (1992)。
- レスベラトロールのLDL-コレステロールの酸化阻害の論文 (1993)。

2. レスベラトロールの抗癌性の発表

*Science*にレスベラトロールが強力に発癌を抑制するという論文が掲載された(1997)。

3. 赤ワインの認知症抑制の疫学データ

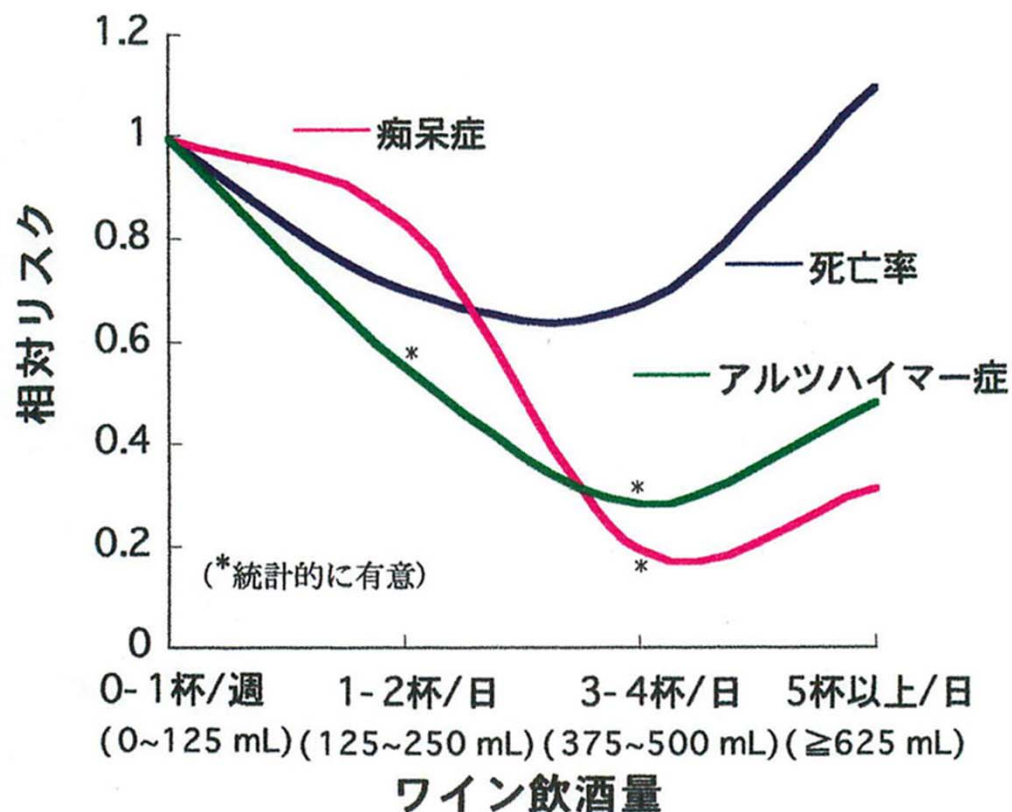
- ボルドー大学医学部のOrgogozoらは、赤ワイン摂取群は認知症やアルツハイマー病の発生が顕著に少ない疫学データを示した(1997)。
- イタリアのBertelliのグループは、グラス1杯の赤ワインは認知症を改善するとの報告をした(1999)。

4. サーチュインを活性化し、寿命をのばす

- *Nature*にラットで高脂肪餌を投与しても、レスベラトロールを投与すれば、寿命が伸びて、元気に活動できたと報告。サーチュインが注目を集めた (2006)。

ワイン摂取と認知症、アルツハイマー症の関係

痴呆症・アルツハイマー症と ワイン飲酒の関係



Gironde, Dordogne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) に発表。

<ワインと認知症>

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)が低く、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が認知症発症低下に有効に作用していると考えられる。

[K. Mehligら: Am J Epidemiol, 167, 684-691 (2008)]

アルツハイマー症とA β 前駆体の関係

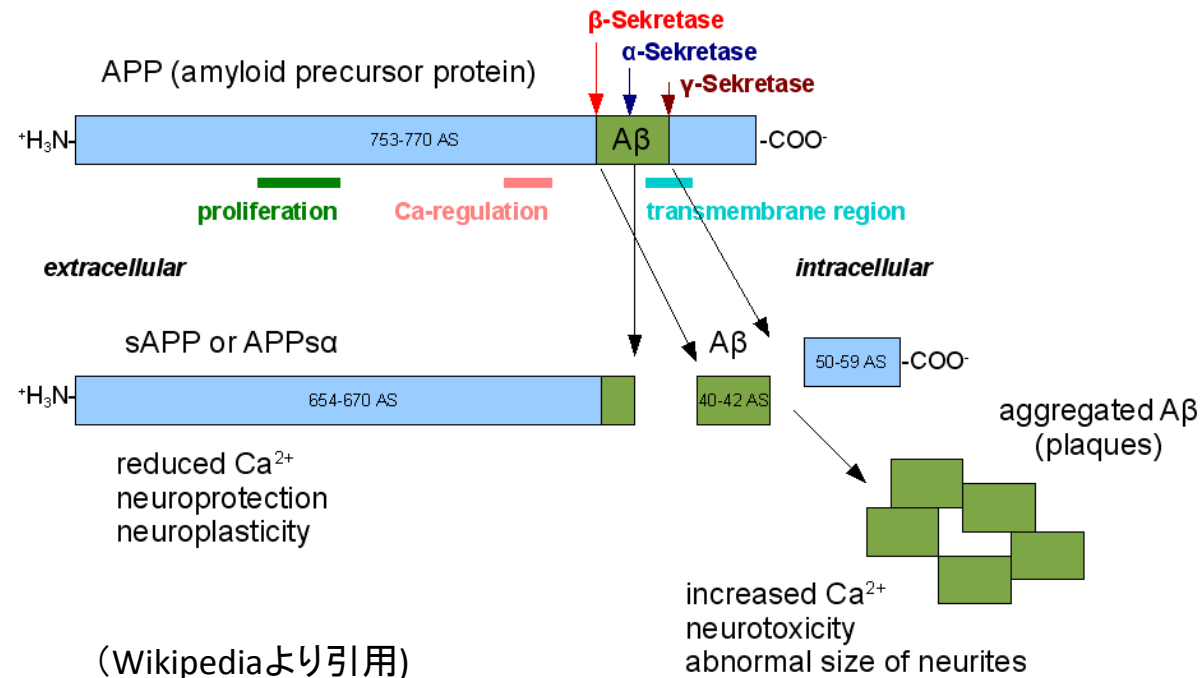


図 A β 前駆体(APP)は α -セクレターゼで分解され無毒化する

Guarenteら[*New Engl. Med.*, **364**, 2235-2241 (2011)]によれば、RSVはSirt1依存性に α -セクレターゼの過剰生産を誘導し、APPのA β の中央付近を切断し、毒性のあるA β 生成を減少する可能性がある。

レスベラトロールは寿命を延ばす？

1. 酵母のSir2活性を増大、寿命を伸ばす

- Howitz, K. et al., Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces crevisiae* lifespan. *Nature* 425, 191-196 (2003) <Sir: silent information regulator, sirtuin; NAD 加水分解とヒストンの脱アセチル化を行い、遺伝子発現を抑制する>

2. 多細胞動物のsirtuinを活性化し老化を遅延

- Wood, J.G., et al., Sirtuin activators mimic calorie restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430, 686-689 (2004)

3. 線虫*C. elegans*の寿命を伸ばす

- Viswanathan, M., et al., A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span. *Dev. Cell* 9, 605-615 (2005)

4. 短命脊椎動物(小魚、*Nothobranchius furzeri*)の寿命を伸ばす

- Valenzano, D.R., et al., Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr. Biol.*, 16, 296-300 (2006)

5. マウスの寿命を延長し、健康を改善する

- Baur, J.A., Sinclair, D.A., et al, Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444, 337-342 (2006)

レスベラトロールは寿命を延ばす？

Sinclairら: *Nature*, 444, 337-342 (2006)

マウスの報告は、2011年のNHK 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、**Sirt1**を活性化し、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)。RSVと高脂肪餌投与群は、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、インスリン様増殖因子-1 (**IGF-I**)レベルが減少し、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1 α** (**PGC-1 α**)活性が上昇した。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、寿命を延長したと考えられる。

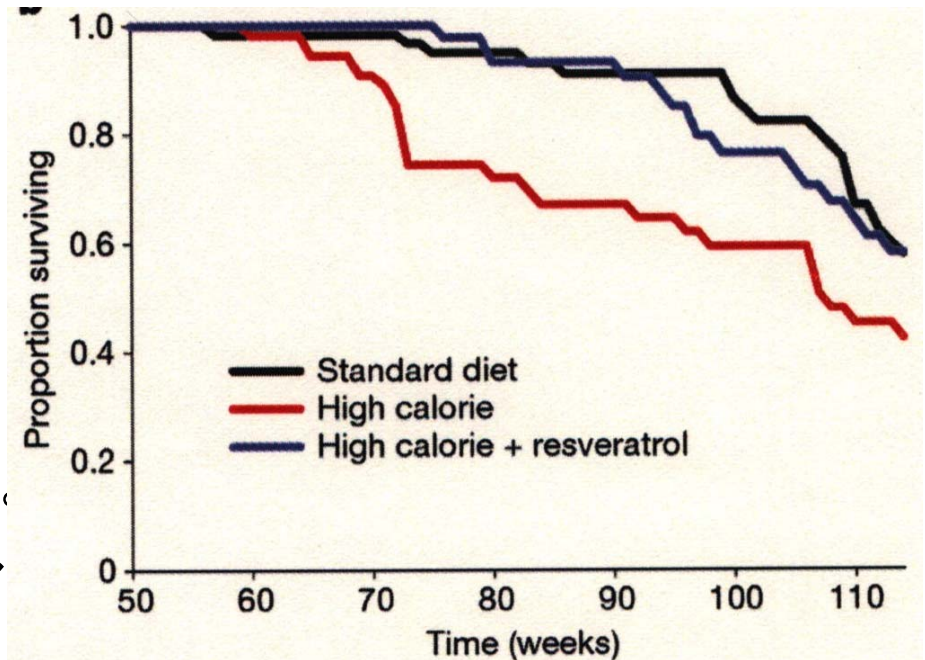


図. マウス高脂肪餌投与群は寿命が短縮するが、同時にレスベラトロールを投与すると、標準餌とほぼ同様の生存率を示す。

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

PGC-1 α : 筋肉のGLUT-4(筋肉の糖代謝に深い関係があり、糖尿病との関係が深い)やミトコンドリア(エネルギー代謝に関係し、肥満との関係が深い)の量と活性に関係していることが知られる。⁹

サーチュイン遺伝子と寿命の関係

- **サーチュイン遺伝子**は、抗老化遺伝子とも呼ばれており、通常、**飢餓**や**カロリー制限**によって活性化する。近年、**レスベラトロール**が**サーチュイン遺伝子**(SIRT1)を活性化することが報告された。サーチュイン自体は、**ヒストン脱アセチル化酵素**であり、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てヒストンのアルカリ性を示すアミノ基が多くなり、核酸の名が示すように酸性の性質を有する**DNA**との親和力が高まる。即ち、ヒストンとDNAが強く結び付いて、**遺伝子の発現が抑制される**。言い換えれば、**DNAが休眠状態に入る**ことである。これと反対に、**ヒストンがアセチル化**されるとヒストンとDNAの親和力が低くなり、通常の**遺伝子発現**が活発化される。飢餓のような過酷な環境下ではDNAの活動が抑制され、DNAの安定化へと変化する。これが結果的にDNAの損傷防止につながり、DNAの損傷防止は直接的に**長寿**につながる。

■ 最近の情報によれば、老化や肥満による障害予防にレスベラトロールは有用だが、**健常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、骨密度の維持には貢献するようだ。

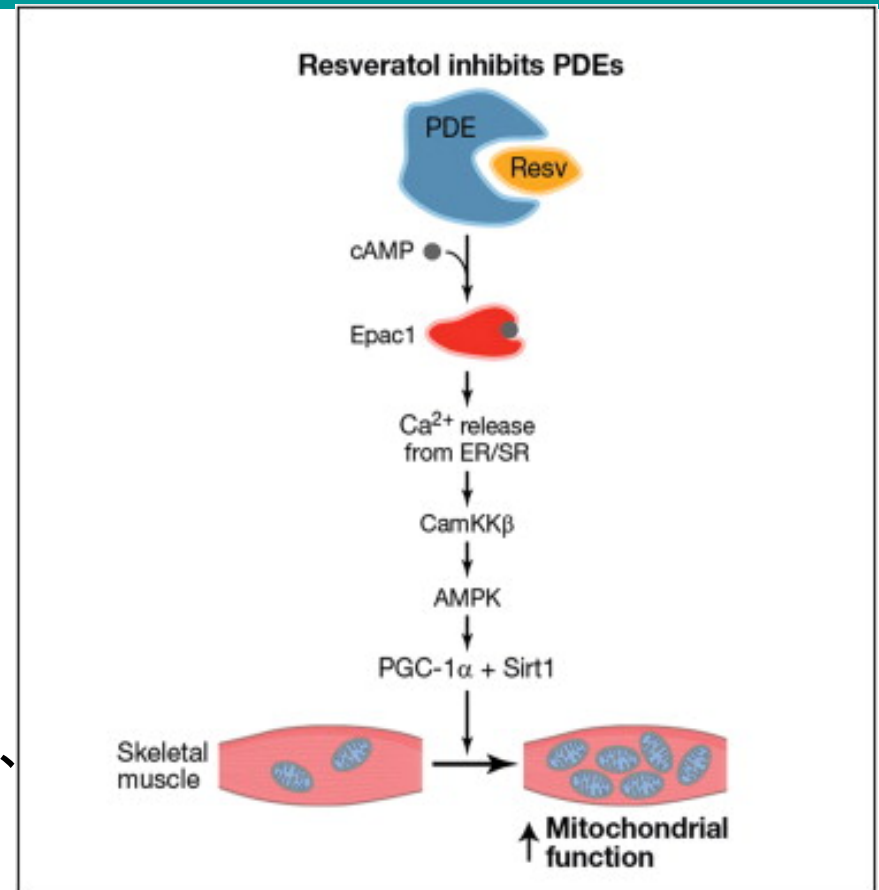
■ Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. (August 2008). "[Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span](#)". *Cell Metabolism* 8 (2): 157–168.

レスベラトロールの新提案作用機構

レスベラトロールはPDE4阻害によりSirt1を活性化する

レスベラトロール(RSV)は節食に似た作用で、抗老化、高糖尿病作用を示すが、その作用機構を調べた。RSVはcAMPを分解する**フォスフォジエステラーゼ(PDE)4**を拮抗阻害し、cAMPレベルを上昇した。cAMPの上昇にて活性化された**Epac1**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、**CamKKβ-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。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を活性するのではなく、PDE4を阻害する結果、Sirt1を活性化し、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。

[S.J. Parkら: *Cell*, **148**, 421-433 (2012)]

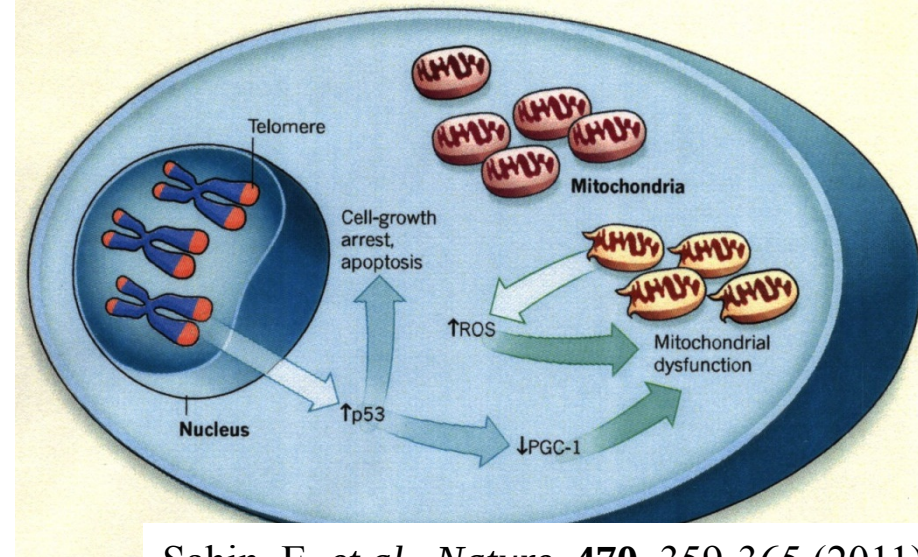
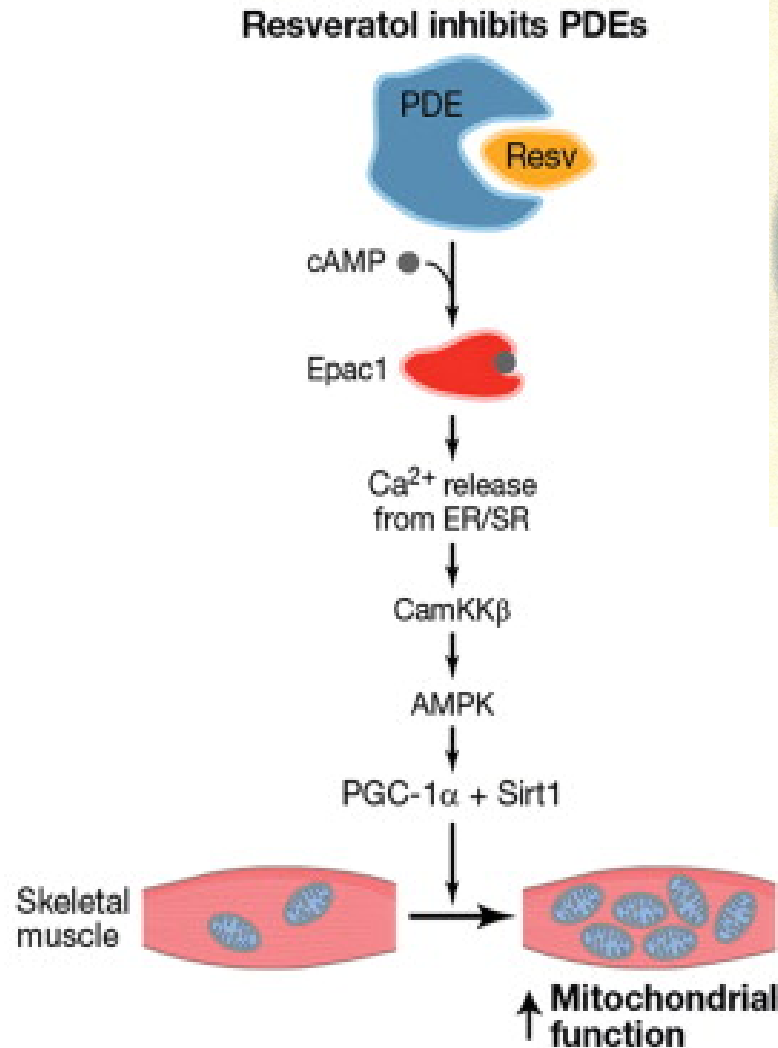


Epac1

最近発見された**cAMP受容体蛋白**。cAMP細胞シグナル研究で重要。cAMP依存性蛋白キナーゼは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。

Fang C. Mei, et al. (2002) *J. Bio. Chem.* Vol. **277**(13),11497.

レスベラトロールの作用機構 ーテロメアとの関連ー



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

細胞は、テロメアが短縮したり、傷害を受けると、**p53**レベルが上昇し、細胞の増殖サイクルを止め、アポトーシスを起こす。過剰の**p53**は**PGC-1α**を減少し、ミトコンドリアの数と機能を低下する。その結果、活性酸素が増大する。

RSVは**PGC-1α**を活性化し、ミトコンドリアの数および活性を上昇する。また、**Sirt1**活性化により、**p53**を脱アセチル化し活性を下げ、**ヒストン脱アセチル化**により、DNAを安定化し、細胞の寿命を延ばすと考えられる。

S.J. Parkら: *Cell*, 148, 421-433 (2012)

レスベラトロールの吸収と代謝

1. **口腔粘膜からの吸収**: 1 mgのレスベラトロール(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。Asensi M, Medina I, Ortega A, et al. (August 2002). *Free Radical Biology & Medicine* **33** (3): 387–398.

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化抱合体となり、RSVのバイオアベイラビリティは非常に低い。25 mgの錠剤を投与しても、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。Walle T, et al. (December 2004). "High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans". *Drug Metabolism and Disposition* **32** (12): 1377–82.

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。殆どは抱合体であるtrans-RSV-3-O-glucuronideおよびtrans-RSV-3-sulfateとなる。Yu C, et al. (December 2002). "Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol". *Pharmaceutical Research* **19** (12): 1907–1914 .

レスベラトロールの吸収と代謝

RSVの効果は、抱合体の活性による可能性が考えられるが、まだ、活性は調べられていない。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ており(静岡県立大学、下位*)、RSVでも同様の可能性が考えられる。

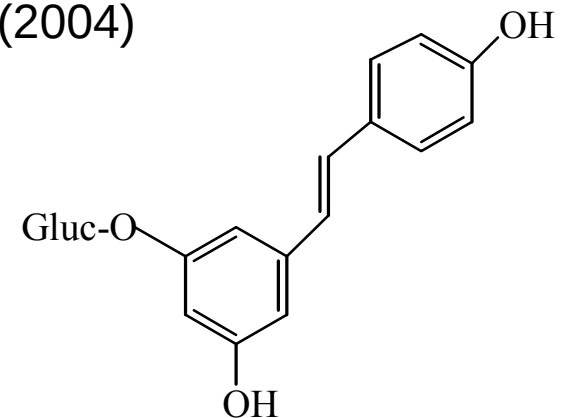
*下位香代子: *Environ. Mutagen. Res.*, **19**, 1907-14 (2004)

3. **毒性**: ヒトに**5 g**を経口投与した試験があり、特段の異常は認められなかった。

Boocock DJ, et al. (June 2007).

"Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent".

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention **16** (6): 1246–1252.



グルクロン酸抱合体

trans-RSV-3-O-glucuronide

RSV硫酸化代謝物はRSV発生の生体内プールを提供、生成RSVががん細胞の死滅を伴う自己消化を起こす

Sulfate metabolites provide an intracellular pool for resveratrol generation and induce autophagy with senescence.

Keta R. Patelら(英国レスター大学)

Science Translational Medicine, vol. 5, pp. 205- (電子版10/2, 2013)

レスベラトロール(RSV)をボランティアやがん患者に投与すると、血清や生体組織中にRSVの硫酸化抱合体およびグルクロン酸抱合体が検出された。

マウスに硫酸化抱合体(RSV-3-O-sulfateおよびRSV-4'-O-sulfate)を経口投与したところ、生体利用率は低く各々、~14および3%が吸収された。吸収された硫酸化抱合体は、酵素(スルファターゼ)により分解され、~2%のREVが血清に検出された。

ヒト大腸がん細胞でも硫酸化RSVはRSVに変換された。

細胞への取り込みは、細胞膜の特異的輸送体に依存したが、がん細胞で増殖阻害を示した。がん細胞に硫酸化RSVを添加すると、自己消化と細胞死滅が観察されるが、この系に、スルファターゼ阻害物質を添加すると、活性は阻害された。即ち、**RSVは組織へ安定な硫酸化抱合体として届けられるが、その組織で酵素の働きで徐々に元のRSVが生成され、好ましい活性が発揮される**と考えられる。

レスベラトロール・グルクロン酸抱合体は大腸がん細胞増殖を阻害する：A3アデノシン受容体、サイクリンD1枯渇、細胞サイクルG1アレストの役割

Resveratrol 3-O-D-glucuronide and resveratrol 4'-O-D-glucuronide inhibit colon cancer cell growth: Evidence for a role of A3 adenosine receptors, cyclin D1 depletion, and G1 cell cycle arrest. E. Polycarpouら *Mol. Nutr. Food Sci.*, vol. 57 (No. 10), pp. 1708-1717 (2013)

大腸がん培養細胞である、Caco-2、HCT-116、CCL-228細胞の細胞増殖をニューラルレッド染色およびMTTアッセイで調べた。レスベラトロール(RSV)および抱合体は IC_{50} が9.8~31 μ Mで細胞増殖を阻害した。RSVは調べた3細胞で、S期での細胞サイクル・アレストを起こした。CCL-228およびCaco-2細胞で、グルクロン酸抱合体はG1アレストを起こした。RSV 3-O-sulfateは細胞サイクルに作用しなかった。増殖阻害はAMP活性化タンパクキナーゼ阻害剤(Compound C)あるいはアデノシンA3受容体拮抗剤(MRS1191)で阻害された。A3受容体作動薬2CI-IB-MECAは細胞増殖を阻害し、A3受容体は全てのがん細胞に検出された。RSVグルクロン酸抱合体は、サイクリンD1レベルを減少したが、増殖試験よりも高濃度では、一般に、AMP活性化タンパクキナーゼのリン酸化を増大した。即ち、RSVグルクロン酸抱合体は大腸がん細胞サイクルのG1アレストを誘導し、サイクリンD1を枯渇させ、細胞増殖を阻害し、この増殖阻害にはA3アデノシン受容体の役割が強く示唆された。

レスベラトロール抱合体の活性

■ 2013年、10月にレスベラトロール(RSV)は体内では抱合体になるが、標的細胞で元に戻り活性を示すという報告、および体内で最も多く存在する、RSVグルクロン酸抱合体が大腸がん細胞の増殖を阻害するという報告があった。

■ 生体内では、RSVは大部分が抱合体になるので、抱合体が活性のある状態の原料となったり、あるいは、抱合体そのものに活性があれば、RSVは服用量が少なくとも、生体での活性が期待できると思われる。

新機能性表示法ガイドラインの要点

可能な機能性表示の範囲

・表示の範囲は、**疾病に罹患していない者の健康の維持及び増進に役立つ旨又は適する旨**（疾病リスクの低減に係るものを除く。）を表現するものである。

- ① 容易に測定可能な体調の指標の維持に適する又は改善に役立つ旨
- ② 身体の生理機能、組織機能の良好な維持に適する又は改善に役立つ旨
- ③ 身体の状態を本人が自覚でき、一時的な体調の変化（継続的、慢性的でないもの）の改善に役立つ旨

※ 健康の維持、増進の範囲内であれば、**身体の特定の部位に言及した表現も可能**。

※ 疾病リスクの低減に係るもの以外であれば特保で認められている表現が挙げられる。

※ 医学的及び栄養学的な観点から十分に評価され、広く受け入れられている評価指標を用いる。主観的な指標によってのみ評価可能な機能性の表示も対象となり得るが、その指標は**日本人において妥当性**が得られ、かつ学術的にコンセンサスが得られたものとする。

認められない表現例

- ① 疾病の治療効果又は予防効果を暗示する表現

（例）「糖尿病の人に」、「高血圧の人に」等

- ② 健康の維持及び増進の範囲を超えた、意図的な健康の増強を標ぼうするものと認められる表現

（例）「肉体改造」、「増毛」、「美白」等

- ③ 科学的根拠に基づき説明されていない機能性に関する表現

（例）限られた免疫指標のデータを用いて、身体全体の免疫に関する機能があると誤解をさせる表現。*in vitro*試験や *in vivo* 試験のみのデータで生体に作用する機能が不明確な表現

機能性の科学的根拠の考え方

機能性の科学的根拠の説明の手法

① 最終製品を用いた臨床試験(現行特保の審査ルールに準ずる)

② 最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビュー

【ポイント】

※原則として疾病に罹患していない者のデータのみを対象とする。

また、査読付きの学術論文等原著論文を用いたシステマティック・レビューによる実証が必須。ポジティブなデータだけでなく、ネガティブなデータも含めて総合的に判断する「トータリティ・オブ・エビデンス」の考え方にに基づき、企業は自己責任のもとで総合的に評価する必要がある。

① システマティック・レビューの結果、査読付きの臨床研究論文が1本も無い場合

② 表示しようとする機能性について、査読付き論文がその内容を支持しない場合は機能性表示不可。

機能性に係る対象成分の考え方

【対象成分】

・ In vitro試験及び in vivo試験、または臨床試験により考察されているもの。
直接的又は間接的な定量確認及び定性確認が可能な成分であること。

※上記により、単一成分に比べ、有効成分がはっきりわからない製品(ハーブやエキス等)や、有効成分が単一成分ではない製品(大豆イソフラボン、リンゴ由来ポリフェノール等)は機能性表示のハードルが上がる。

定量分析に定性的なパターン分析や、期限の保証や化合物群としての特徴をとらえた何らかの指標を組み合わせた定性分析等が必要。

レスベラトロール最近の話題

ヒトでの介入試験(1)

- 2011年、肥満男性(11名)と健常人(11名)によるランダム、二重盲検試験が行われた。レスベラトロール(RSV、resVida™) 150 mg/dを30日間クロスオーバーにて経口投与した。
- [S. Timmers, *et al.*: *Cell Metabolism*, **14**, 612-622 (2011)]

結果

- RSVは有意に睡眠、休止代謝率を低下した。
- 筋肉では、RSV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、ミトコンドリアの呼吸活性を改善した。
- RSVは筋細胞内の脂質レベルを上昇したが、肝臓の脂質含量は減少した。
- RSVは炎症マーカー、肝臓脂質、血圧(収縮期血圧、投与前 $130.5 \pm 2.7 \Rightarrow$ 投与後 124.7 ± 3.1 , $p = 0.006$)、血糖値を低下させ、インスリン抵抗性指数、HOMA-IRを改善した。
- RSVは食後の血漿脂肪酸、トリグリセリドを減少した。
- RSVは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と同様の結果である。

レスベラトロールの血流改善効果

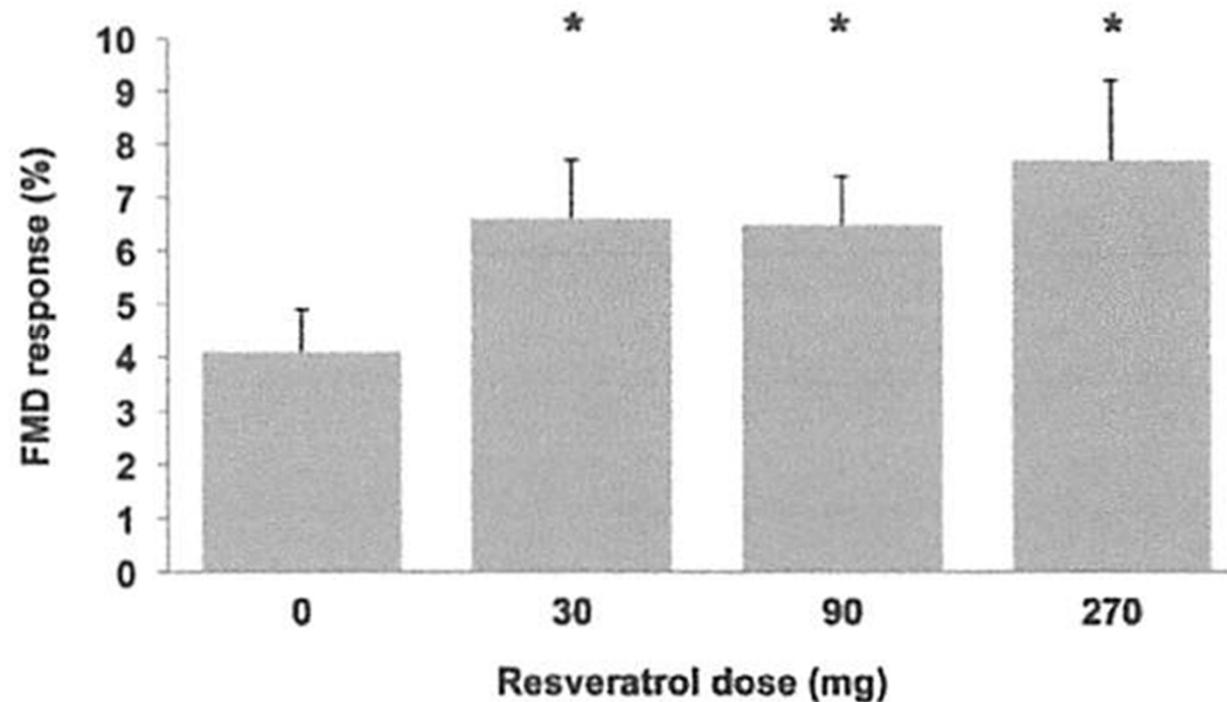
ヒトでの介入試験(2)

上腕動脈の流量依存性拡張(FMD)は、心臓血管病や血管内皮細胞機能のバイオマーカーである。Wongらは30、90、270 mgのレスベラトロール(合成RSV)1回投与のFMD改善効果を調べた。

Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure.

Rachel H.X. Wong, P.R.C. Howe, J.D. Buckley, A.M. Coates, I. Kunz, N.M. Berry: *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **21**, 851-856 (2011)

境界域高血圧(収縮期130~160、拡張期血圧85~100 mmHg)で、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、クロスオーバーにて投与した。



RSV摂取後のFMDの変化 (*, $p < 0.05$ で有意)

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投与には濃度依存的効果があり、血漿RSV濃度 ($p < 0.001$)とFMD ($p < 0.01$)が有意に上昇した。RSV 30 mg以上投与でFMDが有意に上昇した。

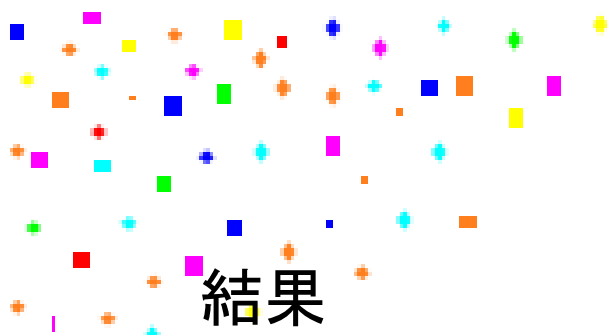
レスベラトロールは2型糖尿病患者の インスリン感受性を改善する

■ ヒトでの介入試験(3)

2011年、ハンガリーの2型糖尿病と診断された19名について、ランダム・盲検で、10名にハーブ由来RSV (5 mg × 2/d)を、9名にはプラセボ(ゼラチンカプセル)を4週間、毎日投与し、糖尿病改善(インスリン感受性の上昇)効果を調べた。

RSV: herbal origin, >98% *trans*-RSV (Angina Neutraceuticals)

Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients



結果

- 比較的小量であるRSV 10 mg/d、4週間の投与により、
 - 1) 食後の血糖値が有意に低下した。
 - 2) インスリン抵抗値の指標であるHOMA-IR値が有意に低下し、インスリン感受性が向上した。
 - 3) RSV投与は、酸化ストレスの指標であるオルト-チロシンの尿排泄量を有意に低下し、生体の抗酸化活性を上昇したことが示唆された。
 - 4) RSVは血小板のタンパクキナーゼB (Akt)のリン酸化(pAkt)を上昇し、インスリン分泌に関わるシグナル伝達系を改善したと考えられる。

ブドウ由来RSVの長期投与試験

ヒトでの介入試験(4)＜初めてのヒト長期投与試験＞

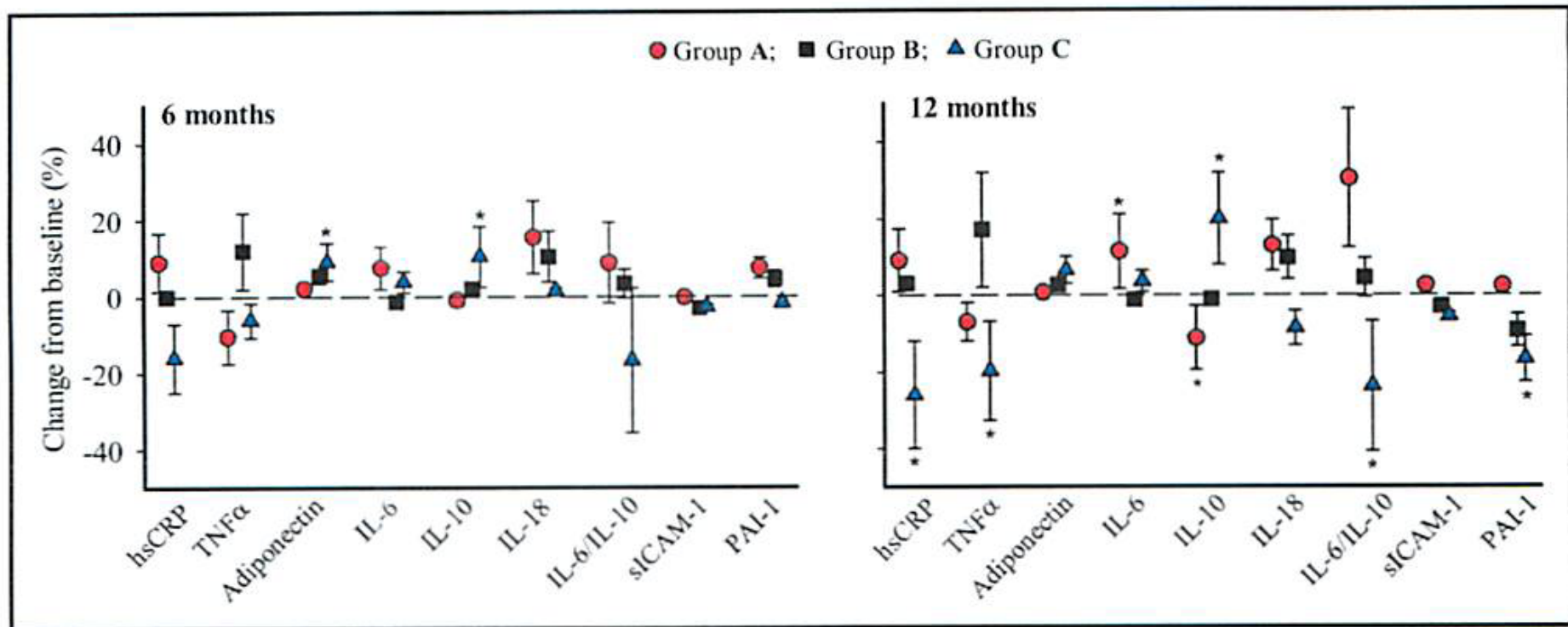
心臓血管病(CVD)治療中の75名の患者に、**ブドウ由来RSV**(8 mg)、プラセボ(デキストリン)、またはRSVを含まないブドウ・サプリメントを3重盲検、ランダム、パラレルにて投与試験を行った。

試験区A: プラセボ ; 試験区B: RSV非含有ブドウ・サプリメント

試験区C: 最初の6ヶ月はRSV 8 mg/d、次の6ヶ月は16 mg/d投与

	Group		
	A	B	C
	(n = 25)	(n = 25)	(n = 25)
年齢	63 ± 9	56 ± 11	62 ± 9
男性(%)	13(52%)	14(56%)	7(28%)
BMI (kg/m ²)	29 ± 3	31 ± 5	32 ± 9
収縮期血圧(mm Hg)	129 ± 18	132 ± 18	130 ± 16
拡張期血圧(mm Hg)	76 ± 10	77 ± 11	76 ± 9
喫煙	13(52%)	16(64%)	12(48%)

RSVはRevidox[®](Actafarma S.L.)でRSV 8.1 ± 0.5 mgの他、
～40 mg プロシアニジン
～25 mg アントシアニン
～ 1 mg フラボノール
～0.8 mg ヒドロキシ桂皮酸
を含む。



プラセボとRSVを含まないサプリメントと比べ、RSV投与群は、炎症の指標の高感受性C反応性タンパク(**hsCRP**)が**-26%(p = 0.03)**、**TNF-α**が**-19.8%減少(p = 0.01)**、**プラスミノーゲン活性化1型阻害因子(PAL-I)**が**-16.8%(p = 0.03)減少**し、抗炎症性**IL-10**が**19.8%増加**、脂肪燃焼に貢献する**アディポネクチン**が**6.5%増加(p = 0.06)**した。また、動脈硬化の原因となる可溶性細胞内接着因子**ICAM-1**が**-5.7%減少(p = 0.06)**した。

* 1年間にわたる長期投与試験で、心臓血管病を抑制するRSVの種々の効果が確かめられた。副作用は全く認められなかった。

レスベラトロール含有抽出物の 経口投与による皮膚老化抑制

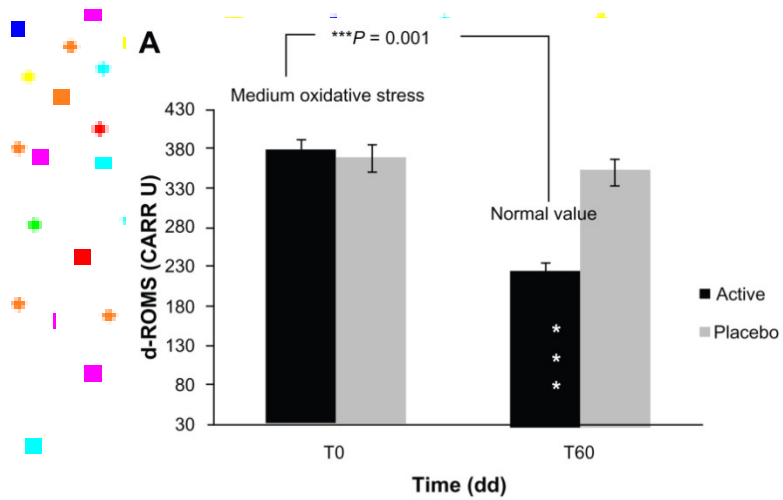
■ ヒトでの介入試験(5)

■ 被検カプセル: **ブドウ果実抽出物** 133 mg (8 mg *trans*-RSV含有)、プロシアニジン 14.63 mg、アントシアニン 0.67 mg、フラボノイド 0.4 mg、他ステイルベン類 1.3 mg、**ザクロ抽出物** 125 mg (プロシアニジン 3.75 mg 含有)、エラジ酸やプニカラジン 8.75 mg、Se 50 µg、マルトデキストリン 45 mg

■ プラセボ: 無水リン酸カルシウム 266 mg、酸化鉄赤色素 18 mg、ステアリン酸マグネシウム 4 mg、アモルファスシリカ 4 mg、活性炭 77 mg

■ 投与量: 毎日1カプセル、60日間摂取。

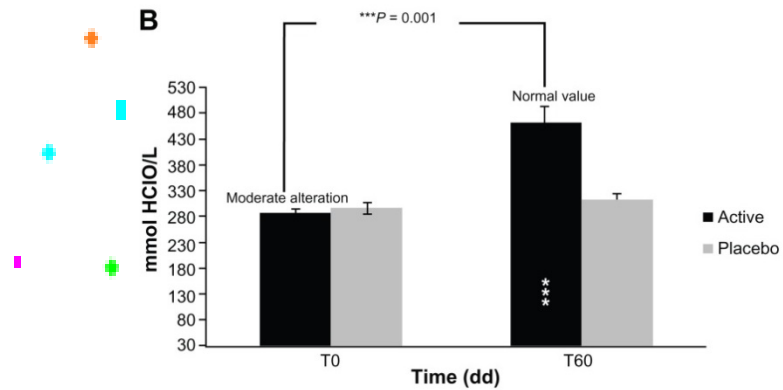
■ 被験者: 皮膚老化のある35～65歳の男(30%)女(70%) 50名。BMI = 20～25 kg/m²。試験中は通常食を摂取し、特にポリフェノールの多いものは食べない。試験中、顔にクリームなどを塗布なし。投与前後に採血および皮膚サンプルを採取。



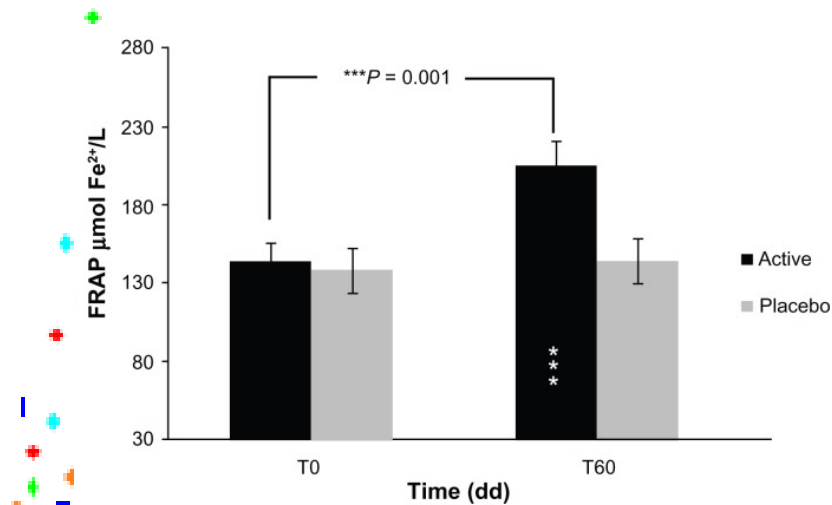
[Figure 1](#)

血漿抗酸化活性

(A) 活性酸素による血漿の誘導体レベル (Carratelli units)。> 300で酸化状態

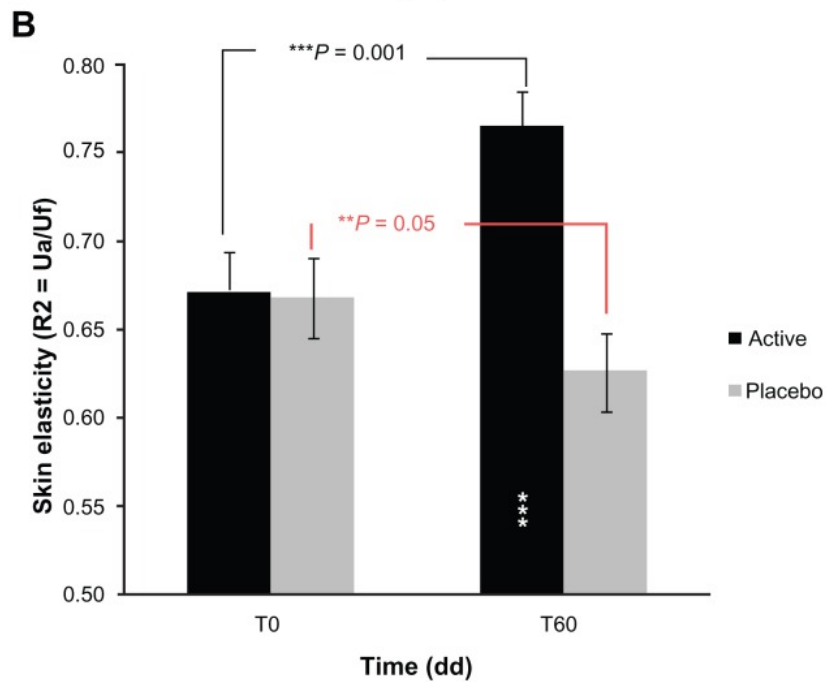
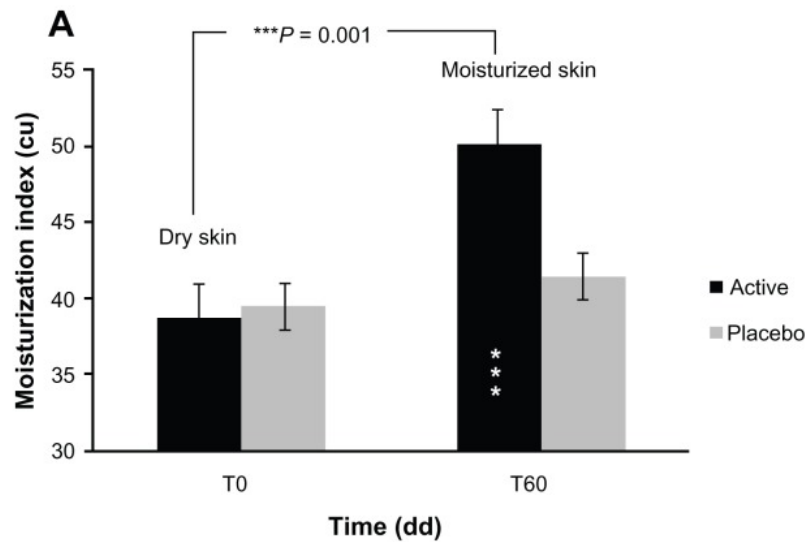


(B) 血漿 抗酸化レベル (mmol HClO/L)



[Figure 2](#)

皮膚抗酸化活性: FRAP test- ($\mu\text{mol Fe}^{2+}/\text{L}$) as a function of time in days (dd).



[Figure 3](#)

皮膚の抗老化効果

(A) 皮膚保湿性 (corneometric units).

(B) 皮膚柔軟性

($R2$ parameter) – (Ua/Uf ratio) both as a function of time in days (dd).

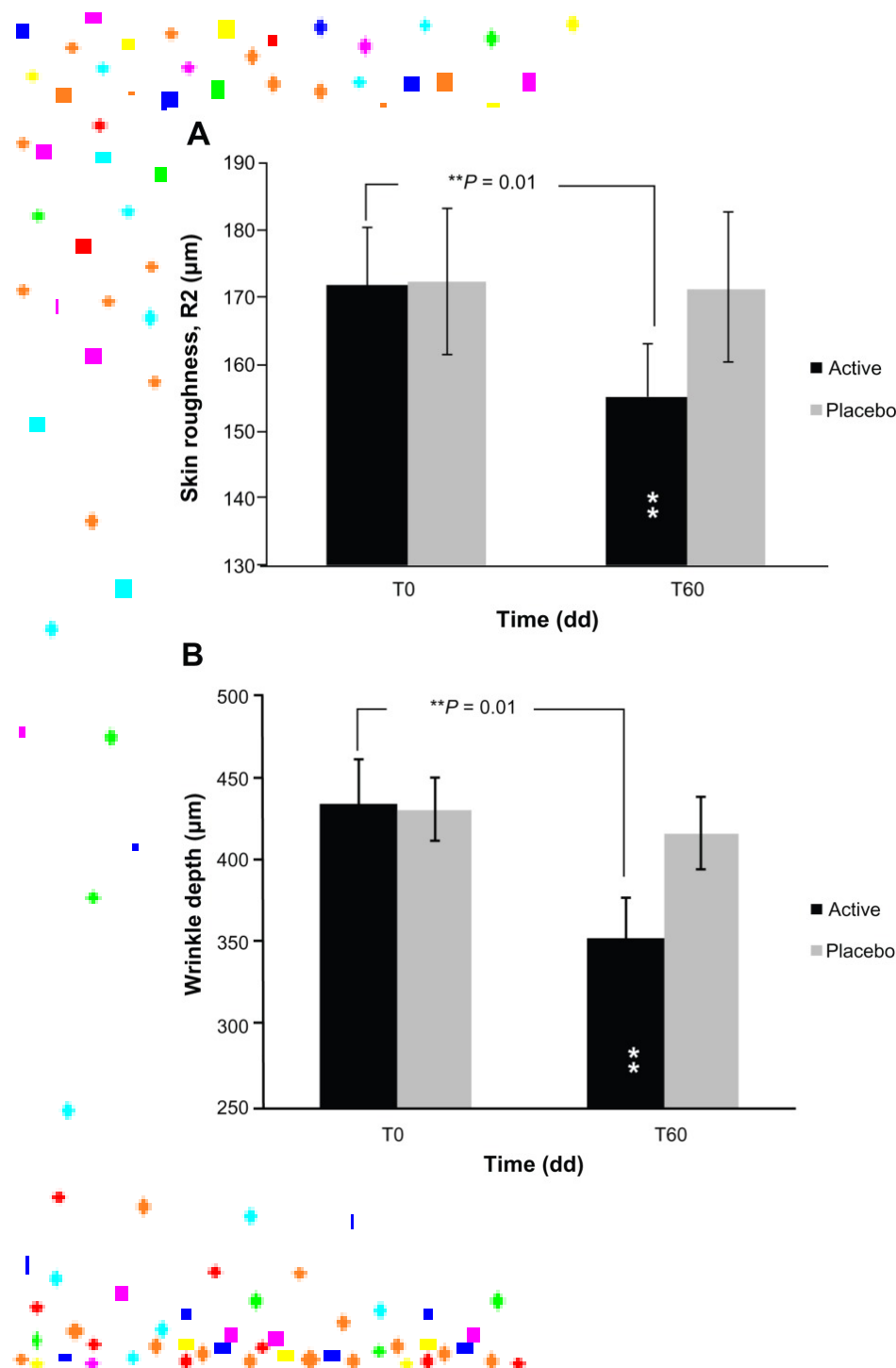


Figure 4

皮膚表層 (μm).

(A)皮膚の粗さ

(B) 皺の深さ

他に、顔の褐色のスポットも、プラセボに比べ顕著に($p = 0.01$)減少した。

以上、**RSV 8 mg**含有サプリメントの投与により、血漿および皮膚の抗酸化活性が上昇し、皮膚の保湿性、柔軟性が向上し、皮膚の粗さ、皺の深さが減少、褐色スポットも減少した。

レスベラトロールの血流改善効果

ヒトでの介入試験(6)

2011年の報告の続報で、前回は1回投与だったが、今回は6ヶ月の投与試験である。

Rachel H.X. Wong *et al.*: *J. Hypertension*, **31** (9), 1819-1827(2013)

Acute resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilation in healthy obese adults

肥満ボランティアへのRES 6ヶ月投与は上腕動脈のFMDを改善する

前回と同様、合成RSV 75 mg/dを6ヶ月、クロスオーバーにて肥満の男性及び閉経女性に投与し、FMD改善効果を調べた。

試験内容:

6ヶ月投与試験である。BMIが平均 33.3 kg/m^2 の28名の肥満男性 ($n = 12$)と閉経女性($n = 16$)に75 mg/dのRSV (resVidaTM)またはプラセボを二重盲検、ランダム、クロスオーバーにて6ヶ月投与した。

結果

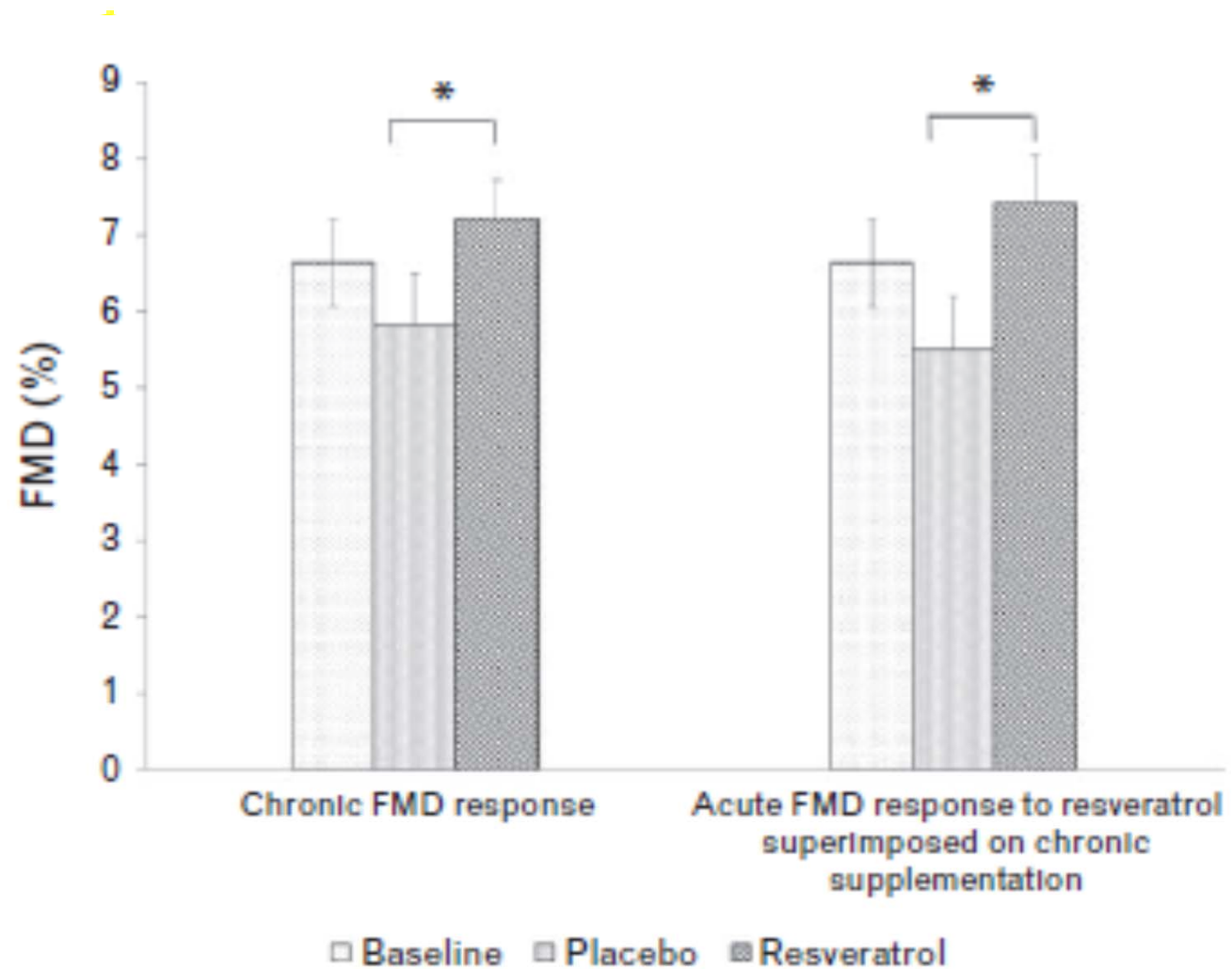


図. 左のchronic responseはRSV 75 mg/dを6週間投与し、18時間後に測定したFMD反応。右のacute responseは、同様に6週間投与試験後、75 mgのRSV投与1時間後に測定したFMD反応。

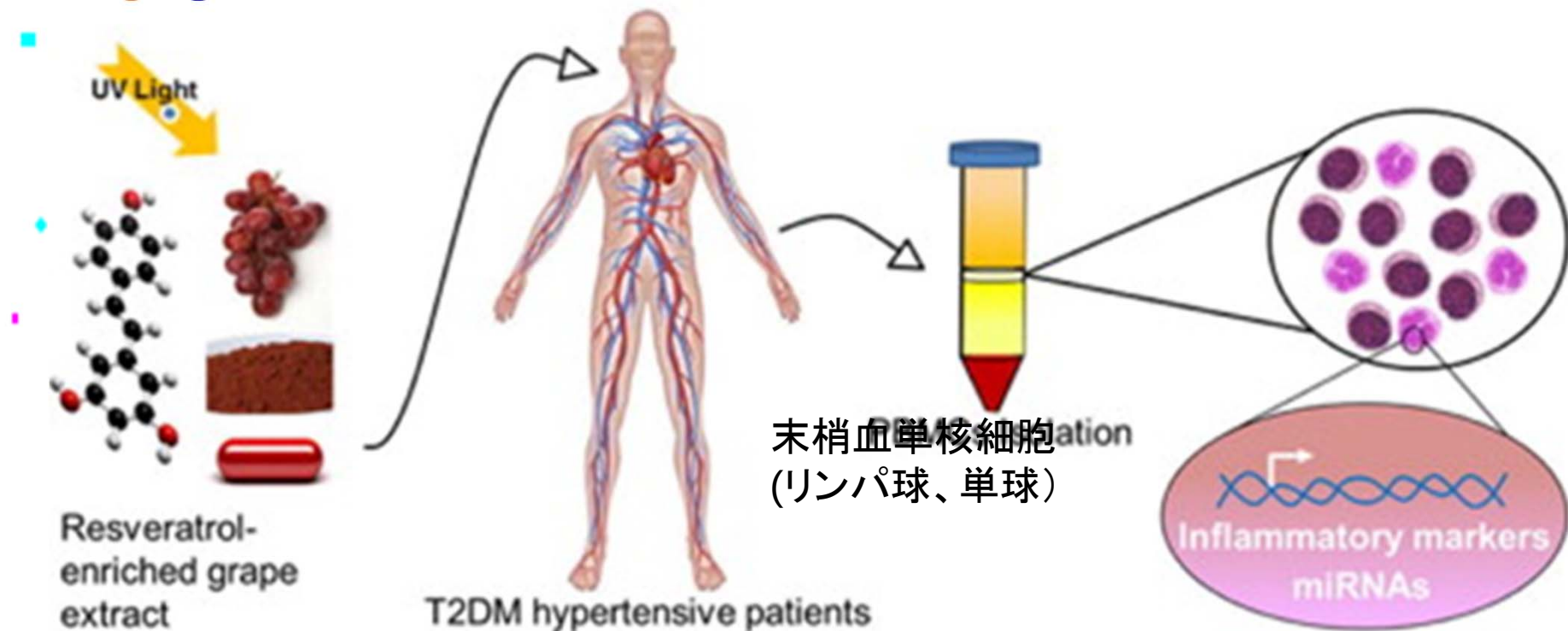
Chronicおよびacute反応何れも、プラセボ投与群に比べ、RSV投与群では有意に($p < 0.05$)FMD反応が改善した(血流改善効果)。

ブドウ由来RSVの長期投与試験

ヒトでの介入試験(7)

ブドウ由来RSV含有ブドウ抽出物は炎症関連因子を減少する

J. Tomé-Carneiro, et al.: *Pharmacol. Res.*, vol. 72C, 69-82 (2013)



被験者: 2型糖尿病で高血圧の男性患者

投与試験: 毎日、8 mgのレスベラトロール(RSV)を含むブドウ抽出物、RSVを含まないGE、またはプラセボを毎日、1年間投与した³³

結果

RSV含有ブドウ抽出物 (RSVとして8 mg/d)の1年間投与により、炎症関連サイトカインCCL3、IL-1 β 、TNF- α が顕著に減少し、末梢血単核細胞の転写抑制因子、LRRFIP-1は上昇した。

また、炎症反応を制御するマイクロRNA (miRNA)である、miR-21、miR-181b、miR-663などの変化は、RSV含有GE群の変化と高い相関を示した。RSV含有GEは炎症性サイトカインおよび炎症関連miRNAを減少させた。

以上の報告はブドウ由来RSVを使用したスペインの同一グループの介入試験で、心臓病高リスク群および糖尿病患者への投与試験である。

レスベラトロールは骨格筋でサーチュイン 発現を上昇し、エネルギー消費を高める

ヒトでの介入試験(8)

2型糖尿病患者(T2DM) 10名にRSV 3 g/dを、ランダム、二重盲検、プラセボ対照にて、2週間投与し、SIRT1発現、体重、エネルギー代謝などに及ぼす影響を調べた。

K.P. Goh *et al.*: *Int J Nutr Exerc Metab*, **24**(1), 2-13, Feb 2014

RSV投与群はプラセボ群と比べ、SIRT1が0.86 から2.01 AUに有意に($p = 0.016$)上昇し、AMPK発現も0.79から2.04 AUへ有意に($p = 0.032$)上昇した。

休息時代謝率は-13.9%から7.8%に有意に($p = 0.013$)上昇し、一方、平均日常活性は43.2%から38%に有意に($p = 0.028$)減少し、歩数も11.8%から-39.5%に有意に($p = 0.047$)減少した。

即ち、RSVはT2DM患者の骨格筋のSIRT1およびAMPK発現を上昇し、エネルギー消費が上昇したと考えられる。

老人におけるRSVの安全性と 血糖値低下効果

ヒトでの介入試験(9)

73±7歳で肥満の32名にRSV 300 mg/dまたは1000 mg/dを、ランダム、二重盲検、プラセボ対照にて、90日間投与し、RSVの安全性と血糖値の変化を調べた。

S.D. Anton *et al.*: *Exp Gerontol*, 57, 181-187 (2014)

RSV投与群はプラセボ群と比べ、90日後の検査で血液の検査は正常値であった。

プラセボに比べ、ベースラインで調整してもしなくても、RSV投与後の血糖値が有意に($p < 0.05$)低かった。

RSVは300 mgでも1000 mgでも90日間の投与で副作用は全くなく、安全で、老人の心臓病関連代謝を改善することが示された。

ヒト介入試験(10～11)

介入試験(10)

肥満女性におけるRSV投与の性ホルモンへの影響

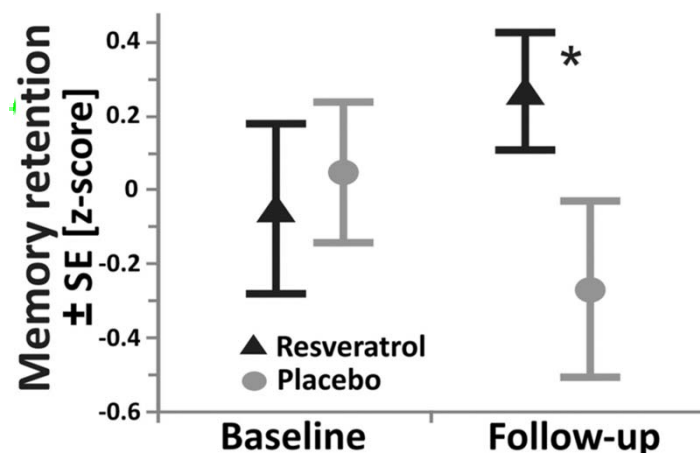
H.H. Chow *et al.*, *J. Transl. Med.*, **14**, 223 (2014)

- 方法: 被験者: BMI 25以上の肥満閉経女性に毎日1 gのRSVを12週間投与した。
- 結果: 女性ホルモンが平均10%上昇した。下痢などの軽微な副作用有。

介入試験(11)

RSV投与による、**健常**老人の記憶、海馬機能、糖代謝の改善効果

A.V. Witte *et al.*, *J. Neurosci.*, **34**, 7862-7870 (2014)



方法: 50～75歳の健常老人(n = 46)にランダムに200 mg/dのRSVを26週投与した。

結果: 言語記憶試験の結果、RSV群(n = 23)は言語学習30分後の言葉記憶が有意に(p = 0.038)維持されていた(左図)。

RSV投与群は、血清終末糖化産物HbA1cおよび体脂肪が有意に(p < 0.05)減少し、飽食ホルモンleptinが有意に(p < 0.05)上昇した。

ヒト介入試験(12～13)

介入試験(12)

メタボ患者へのRSV投与効果

M. Méndez-Del Villar *et al.*, *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, **12**, 497-501 (2014)

方法: メタボ患者12名、プラセボ12名、RSV 500 mgを食事前、毎日3回、90日間投与した。

結果: 体重が有意に($p = 0.007$)減少(94.4 kg→90.5 kg)した。体脂肪、胴回りも有意に減少し、インスリン濃度も有意に($p = 0.003$)減少した。

介入試験(13)

RSVは運動後、筋肉の血管新生を抑制する

L. Gliemann, *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **307**, H1111-1119 (2014)

方法: 運動しない 65 ± 1 歳の男性43名を8週間の強度エクササイズ負荷群と非運動群に分け、各々RSV 250 mg/dまたはプラセボを投与した。

結果: 運動+プラセボ群は毛細血管/筋線維数(C:F比)が～20%上昇し、血管内皮増殖因子(VEGF)、VEGF受容体2が上昇した。運動+RSV群は、C:F比上昇がなく、筋VEGF上昇もなかった。運動には強い血管新生作用があるが、RSVはこれを抑制することが判明した。

ヒト介入試験(14～15)

介入試験(14)

フィットネス運動後のRSVの抗炎症効果

R.C. Macedo *et al.*, *Chem. Bull. Interract.*, **227**, 89-95 (2015)

方法: 健康なブラジル軍消防隊員に、プラセボ対照、二重盲検にて、RSV 100 mg/d またはプラセボを90日間投与し、フィットネス運動後の炎症マーカーを調べた。

結果: フィットネス運動後、8-イソプロスタンや8OHdGに有意の差はなかったが、

- 炎症マーカーであるIL-6およびTNF- α レベルが有意に減少した。

介入試験(15)

RSVは脂肪肝患者のインスリン抵抗性や脂質代謝を改善する

S. Chen, *et al.*, *Dig. Liver Dis.*, **47**, 226-232 (2015)

方法: 非アルコール性脂肪肝患者60名に、プラセボ2カプセルまたは150 mgのRSV 2カプセルを1日2回、3カ月投与した。

結果: RSV投与群は血清ARTが -6.00 IU/L、ブドウ糖が -0.64 ± 0.31 mmol/L、LDL-コレステロール(C)が -0.41 ± 0.35 mmol/L、有意に(≤ 0.001)低下し、血清ALTが -7.00 IU/L、総(C)が -0.67 ± 0.50 mmol/L、有意に($p = 0.002$)減少した。インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)も -0.60 ± 1.15 有意に($p = 0.016$)改善した。また、TNF- α が -0.53 ± 1.30 pg/mL有意に($p < 0.05$)低下した。アディポネクチンも 1.22 ng/mL有意に($p = 0.025$)上昇した。

ヒト介入試験まとめ

No.. 年	RSV由来	投与量 期間	被験者	効果
1 2011	合成品? resVita	150 mg/d 30日	肥満男性11名 対照: 健常者11名	SIRT1とPGC-1 α 活性化 血圧、血糖値低下、 インスリン抵抗性改善 血漿トリグリセリド低下
2 2011	合成品	30、90、270 mg 1 回投与	肥満で境界域高血圧 の 19名	30 mg以上の投与で 血流依存性血管拡張が 有意に改善
3 2011	ハーブ由来 Angina社	5 mg $\times$ 2/d 4週間	2型糖尿病患者 19名	食後血糖値改善 インスリン抵抗性改善 生体抗酸化活性上昇
4 2012	ブドウ由来 Revidox	8 mg/d半年 次の半年は 16 mg/d	心臓血管病 75名	半年でアディポネクチン上昇 次の半年で炎症性サイトカイン減少 接着因子ICAM-1低下
5 2012	ブドウ果実 ザクロ含有	8 mg/d 60日	皮膚老化老人 50名	血漿、皮膚の抗酸化活性上昇 皮膚保湿性、柔軟性向上 皮膚の粗さ、皺の深さ減少 褐色スポットの減少

ヒト介入試験まとめ(続き)

No. 年	RSV由来	投与量 期間	被験者	効果
6 2013	合成品 resVita	75 mg/d 6ヶ月	肥満男女28名	血流依存性血管拡張が 有意に改善(血流改善)
7 2013	ブドウ由来	8 mg/d 1年投与	2型糖尿病患者で 高血圧患者 35名	炎症性サイトカインであるCCL3、 IL-1 β 、TNF- α が顕著に減少 炎症関連miRNAを減少
8 2014	合成品	3 g/d 12週間	2型糖尿病患者 10名	SIRT1顕著に(0.86⇒2.01AU)上昇 休息時代謝率、顕著に上昇 骨格筋のエネルギー消費上昇
9 2014	合成品	300 mg/dまたは 1 g/d、 1日2回 90日間投与	肥満老人 (73±7歳) 32名	1 g/dでも安全性確認。 投与後、血糖値が有意に低下した。
10 2014	合成品	1 g/d 12週投与	肥満閉経女性 34名	女性ホルモン平均10%上昇 尿2-hydroxyesterone 73%上昇 軽微な副作用(下痢、コレステロール上昇)あり

ヒト介入試験まとめ(続き)

No.. 年	RSV由来	投与量 期間	被験者	効果
11 2014	合成品	200 mg/d 26週	50～75歳(健常) 女性18名 男性28名 (46名)	30分以上の言語記憶が有意に改善。 海馬の機能性改善、終末糖化産物減少。 体脂肪減少。 満腹ホルモン、レプチン上昇。
12 2014	合成品	500 mg 3回、食前 90日	メタボ患者24名 12名はプラセボ	体重、体脂肪、ウエスト減少。 インスリン血中濃度減少。 インスリン指標も有意に低下。
13 2014	合成品	250 mg/d 8週間	健常、運動なし男性 43名 (65±1歳)	運動+RSVで毛細血管数/筋線維数の 上昇が阻害された。 運動による血管新生作用が阻害された。
14 2015	合成品	100 mg/d 90日間	ブラジル軍消防隊員 不明	運動後の炎症マーカー、IL-6、TNF- α が 有意に減少。赤血球グルタチオン・ペル オキシダーゼが減少。
15 2015	合成品	150 mg × 2/d 3ヶ月	非アルコール性 脂肪肝患者60名	肝酵素ART、ALT改善。血糖、インスリン 抵抗性改善、総コレステロール、LDL-C減少。 炎症マーカーTNF- α 顕著に減少。 アディポネクチン有意に上昇。

まとめ

- ヒト介入試験により、実際にヒトでRSVの有効性が確認された。天然物には類縁体も多く含まれ、単品服用よりメリットが多いと思われる。
- RSVは体内で変換される、抱合体にも活性が認められた。
- RSVの新たな作用機構として、PDE4の阻害が示され、介入試験で示されるように、インスリン感受性の上昇、血糖値の低下など、カロリー制限類似の効果が確認された。
- RSVの機能性表示食品の届け出には
 - (1) 査読付きヒト臨床の学術論文が必要。RSVでは15報程度存在する。
 - (2) 健常者での査読付き論文が対象になるが、数は少ないが存在する。
 - (3) 機能性は、健康の維持、増進の範囲内で、トクホでの機能性に準じたRSVの機能性が謳える。
 - (4) ブドウ由来レスベラトロール協会は、健康の維持、増進の範囲内で機能性の対象を絞り、例えば食後血糖上昇抑制や運動後の炎症抑制など、機能性表示への取り組みを検討中。

ご清聴有難う御座いました

