

レスベラトロールセミナー②

ブドウ由来レスベラトロール最新情報 ～ヒト介入試験を中心に～

佐藤 充克

ブドウ由来レスベラトロール協会・顧問
山梨大学ワイン人材生涯養成拠点・元特任教授
信州大学地域共同センター・客員教授

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。

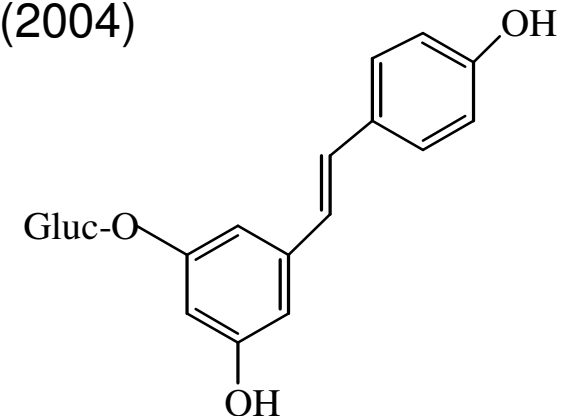
*下位香代子: *Environ. Mutagen. Res.*, **19**, 1907-14 (2004)

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

レスベラトロールのヒト薬理動力学

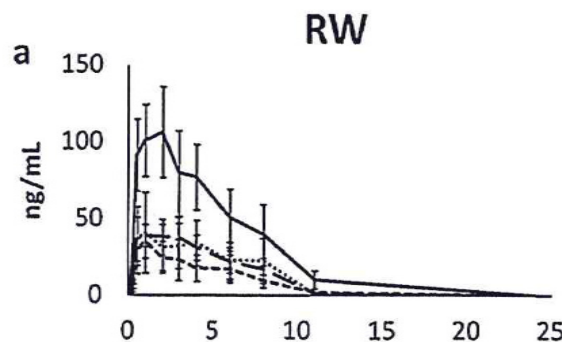
Maria Rotches-Ribalta *et al.*: *Pharmacol. Res.*, vol. 66, pp. 375-382 (2012)

Table 1

Intake of both isomers of resveratrol and piceid and the total resveratrol by the participants in this study.

	RW	GE
<i>trans</i> -Resveratrol (mg)	0.64 ± 0.04	2.49 ± 0.06
<i>cis</i> -Resveratrol (mg)	0.98 ± 0.07	0.30 ± 0.01
<i>trans</i> -Piceid (mg)	3.30 ± 0.20	1.91 ± 0.01
<i>cis</i> -Piceid (mg)	1.39 ± 0.08	0.02 ± 0.004
Total resveratrol (mg)	6.30 ± 0.09	4.72 ± 0.07

Values are mean ± SD.



赤ワイン(RW、n = 7):

メルロー、375 mL (Miguel Torres, S.A.)

ブドウ抽出物(GE、n = 3):

GE錠剤15粒を400 mLの水で服用。

組成はTable 1に示す。

GE: Resverasor®, Soria Natural, S.A

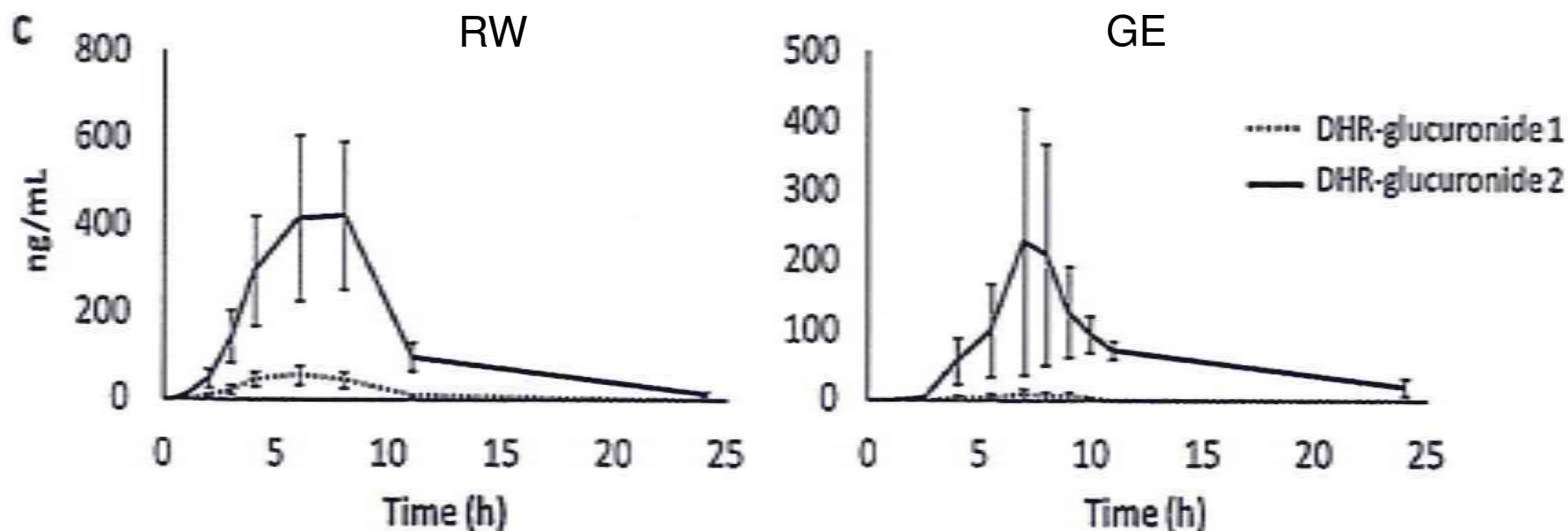
ボランティア: 24~35歳男性、

BMI = 24.9 ± 3.3 kg/m²

試験前3日はブドウ関連食品を食べないで、朝、服用前に尿および採血し、服用後24時間まで尿および血液を分析した。

左の図はRSVの血漿濃度

レスベラトロールのヒト薬理動力学



ジヒドロRSV(DHR)-グルクロニドの血漿濃度

DHRは腸内細菌により、生成される。DHRは腸内で代謝されたのち吸収されるので、そのグルクロン酸抱合体の血漿レベル上昇は、RSVのグルクロナイドより遅い。濃度レベルがRSVと比べ、格段に高いことから、服用したRSVの多くは、腸まで到達し、微生物による代謝を受けることが分かる。

レスベラトロールのヒト薬理動力学

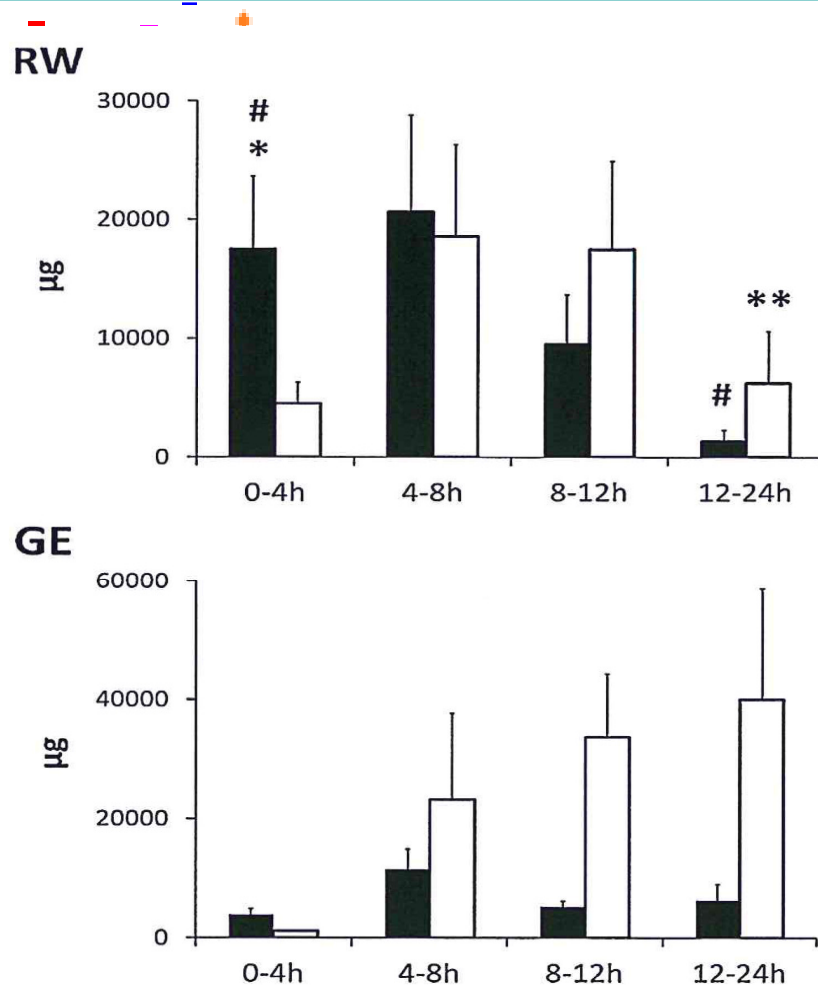


Fig. 3. Sum of urinary resveratrol phase II metabolites (black boxes) and sum of DHR metabolites (white boxes) in each urine collection fraction after RW consumption and GE tablets intake. Values are mean $\pm$ SE; * P < 0.05, comparing vs. DHR metabolites values in the same intervention. # P = 0.053 and ** P < 0.05, comparing vs. the same urinary fraction after GE intake.

尿中に排泄されたRSV(黒)およびDHR(白)グルクロナイドの総量

赤ワインは8時間頃まで、RSVグルクロナイドが多く、その後、DHRグルクロナイドが増加する。

GEの場合は、尿中に排泄される大部分がDHRグルクロナイドで、GEの方が、腸内に到達する量が多く、代謝される量の多いことが分かる。

また、その総量はGEがRWより2.1～3.6倍多い。

従って、GEはRWより、長時間体内に留まる(効果が持続する)ように思われる。

レスベラトロールの血流改善効果

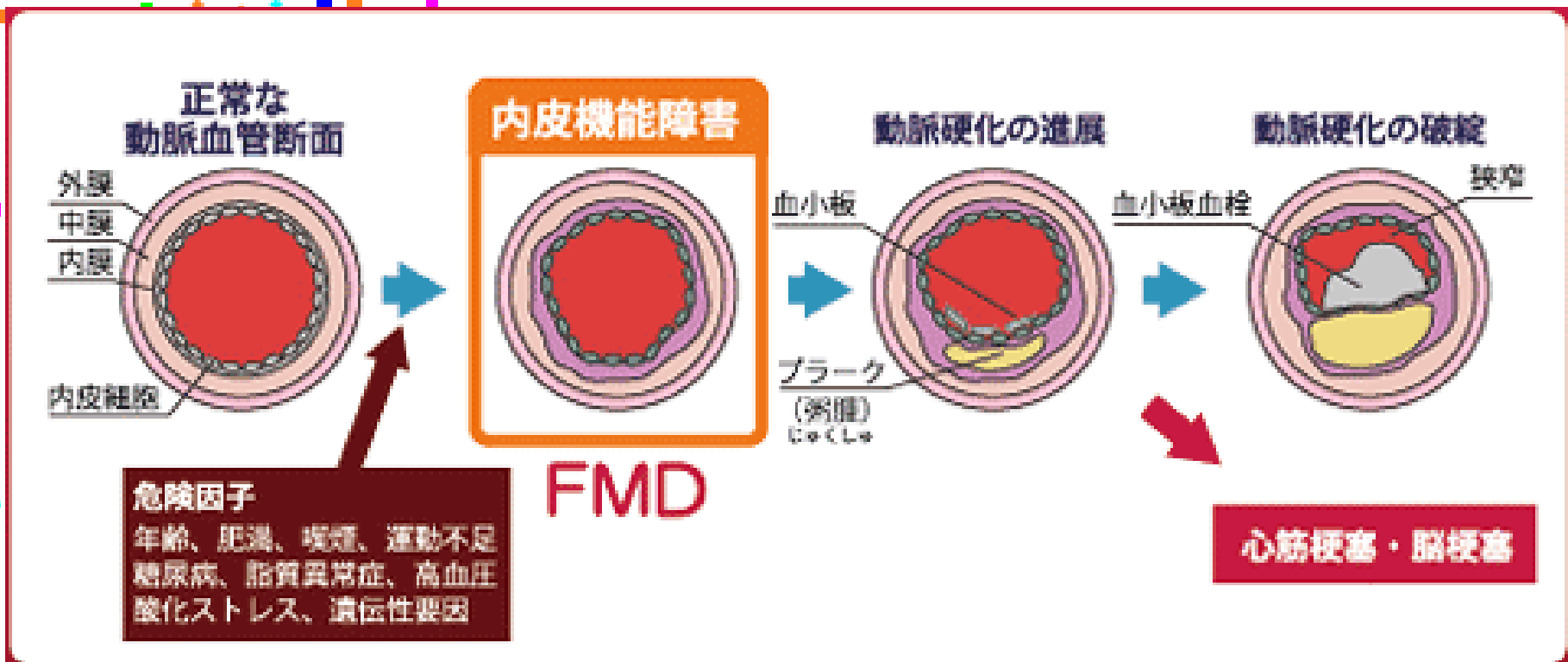
ヒトでの介入試験(1)

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)



FMDとは、Flow Mediated Dilationの略で、**血流依存性血管拡張反応**検査。この検査で血管内皮機能障害が分かる。カフで腕を締めた後の血流増大によるずり応力により血管拡張物質である一酸化窒素(NO)が血管内皮からどれだけ放出されたかを診る検査。

血管内皮機能障害は、動脈硬化の器質的変化が起きる前の段階から現れる障害であり、それを検査するFMD検査は、動脈硬化を早期に評価可能な検査である。血管内皮機能が低下しているとNOの産生が少なくなり、FMD値は低下する。

$$\%FMD = (\text{駆血開放後最大拡張径} - \text{安静時径}) / \text{安静時径} \times 100$$

Table 1 Baseline characteristics of participants who completed the study.

Number (Male/Female)	19 (14/5)
Height (m)	1.76 ± 0.03
Weight (kg)	88.7 ± 2.9
BMI (kg m ⁻²)	28.7 ± 0.5
Age (years)	55 ± 2
SBP (mmHg) 収縮期血圧	141 ± 2
DBP (mmHg) 拡張期血圧	89 ± 1
HR (bpm)	69 ± 2

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。

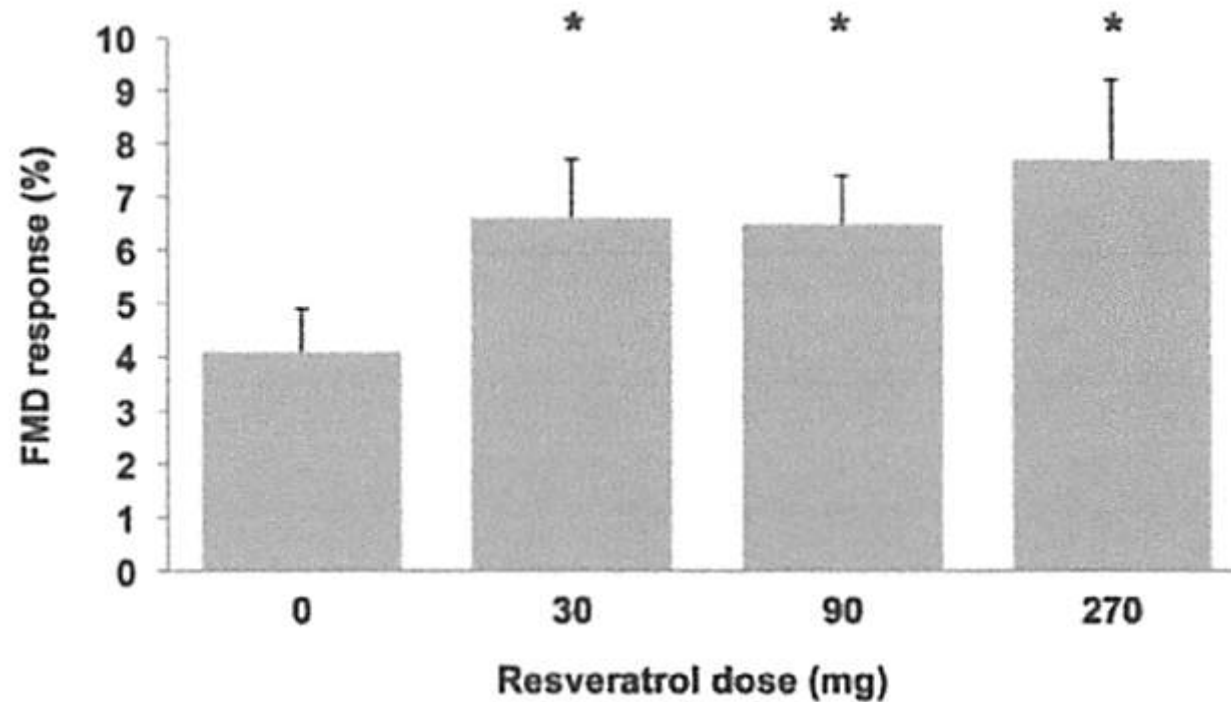


Figure 3 FMD responses following consumption of each dose of resveratrol (mean $\pm$ SEM). * = significant difference ($P < 0.05$) relative to placebo.

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 270 mg投与で、FMDはプラセボの $4.1 \pm 0.8\%$ から $7.7 \pm 1.5\%$ に上昇した。

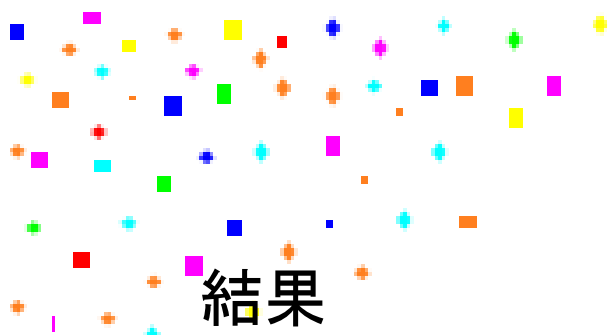
レスベラトロールは2型糖尿病患者の インスリン感受性を改善する

■ ヒトでの介入試験(2)

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名には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(3)＜初めてのヒト長期投与試験＞

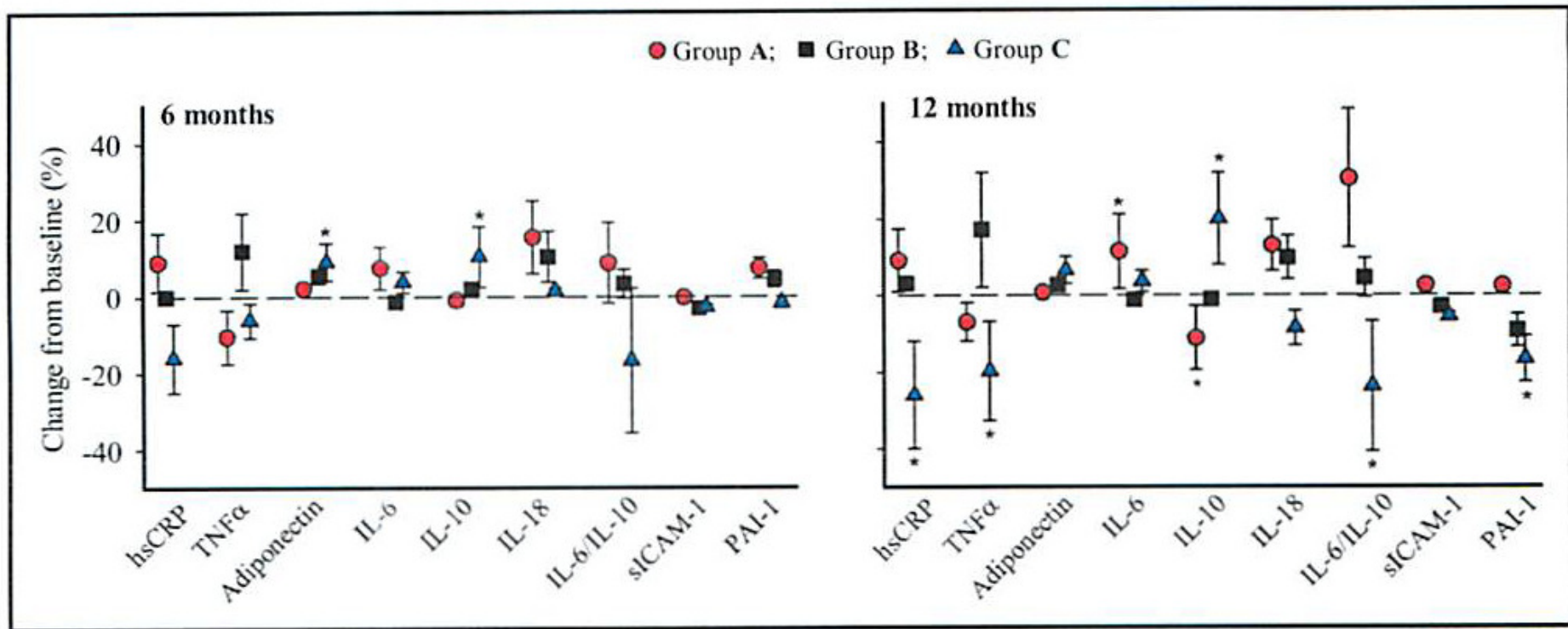
心臓血管病(CVD)治療中の75名の患者に、ブドウ由来RSV(8 mg)、プラセボ(デキストリン)、またはRSVを含まないブドウ・サプリメントを3重盲検、ランダム、パラレルにて投与試験を行った。

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。



結果をまとめると、

ブドウ由来RSVを8 mg(1カプセル)を毎日、半年投与したところ、脂肪燃焼に関係するアディポネクチンが有意に上昇し、抗炎症のサイトカインであるIL-10が有意に上昇した。

更に、16 mg(2カプセル)を半年投与したところ、炎症のマーカーである、hsCRP、TNF- α 、PAL-Iが有意に減少し、抗炎症サイトカインのIL-10が有意に増加、IL-6/IL-10が顕著に減少した。また、sICAM-Iも低下しており、動脈硬化の進行が抑制されることが期待される。

ブドウ由来RSVは心臓血管病の予防、進行防止になると考えられる。

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

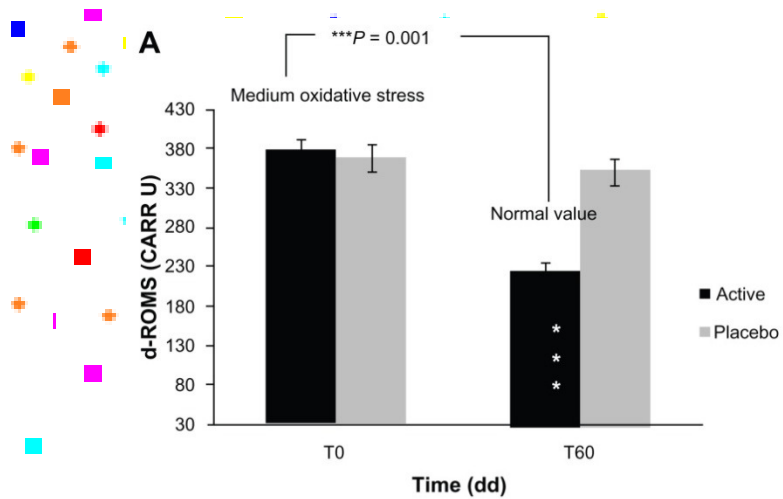
■ ヒトでの介入試験(4)

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。

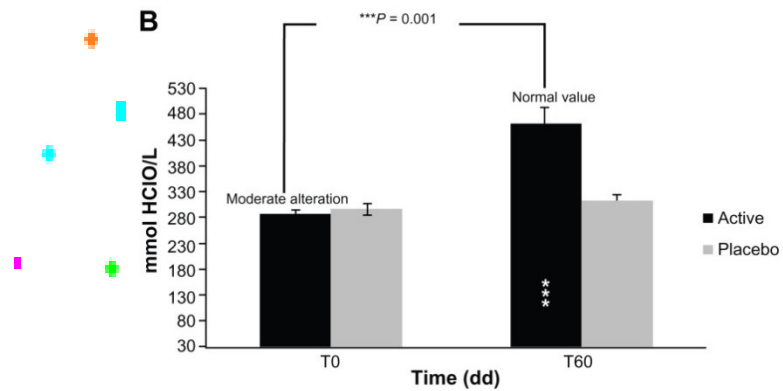
被験者: 皮膚老化のある35～65歳の男(30%)女(70%) 50名。BMI = 20～25 kg/m²。試験中は通常食を摂取し、特にポリフェノールの多いものは食べない。試験中、顔にクリームなどを塗布なし。投与前後に採血および皮膚サンプルを採取。



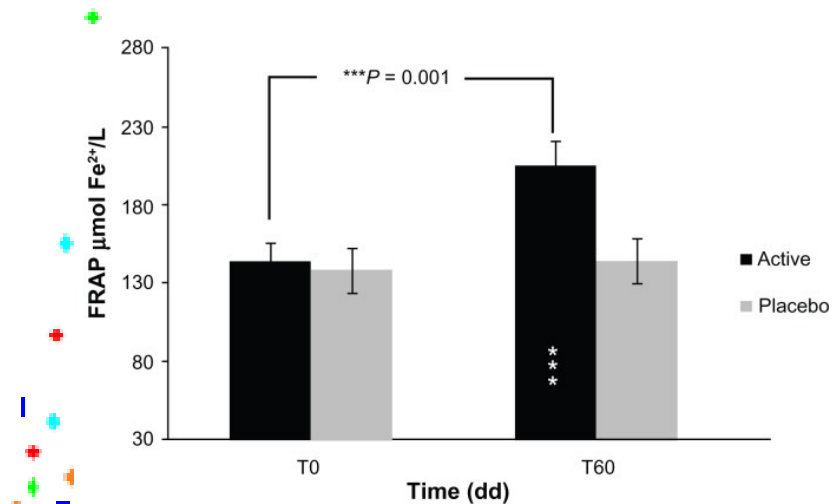
[Figure 1](#)

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).

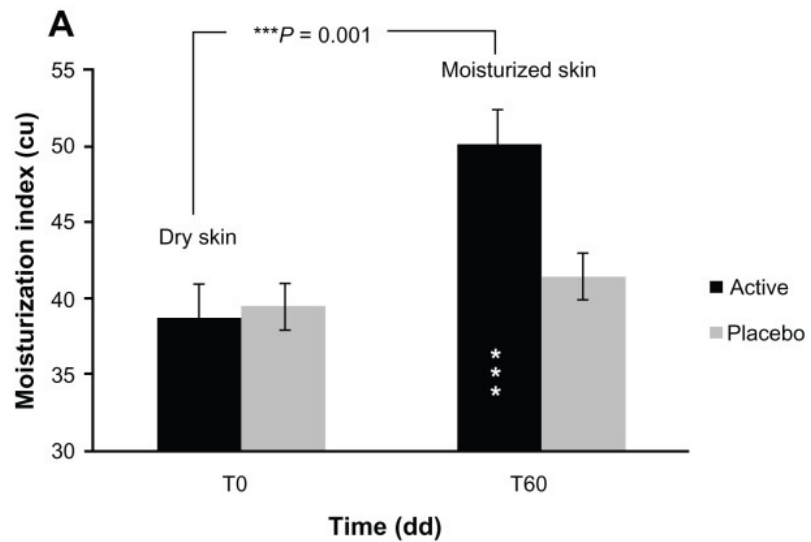
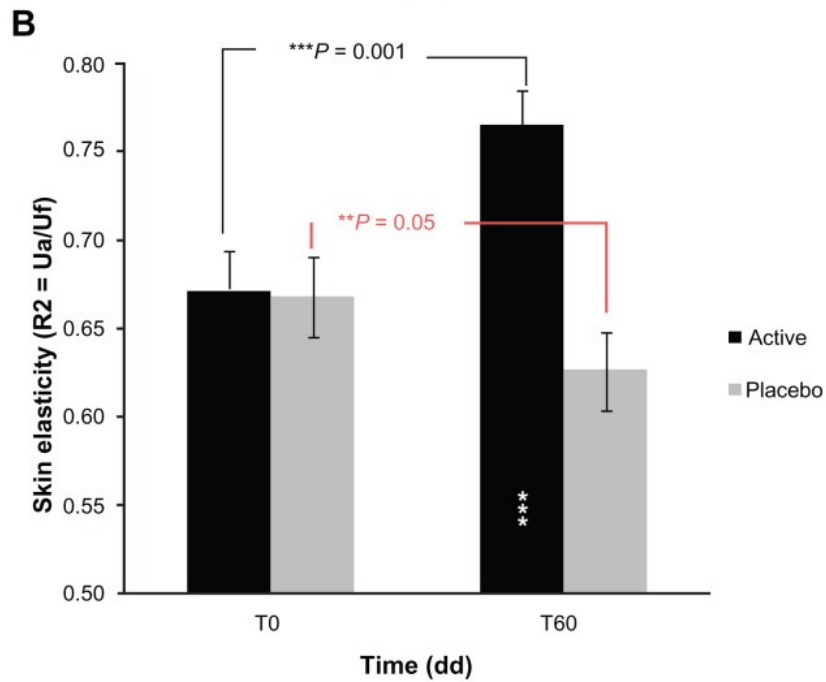


Figure 3

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).

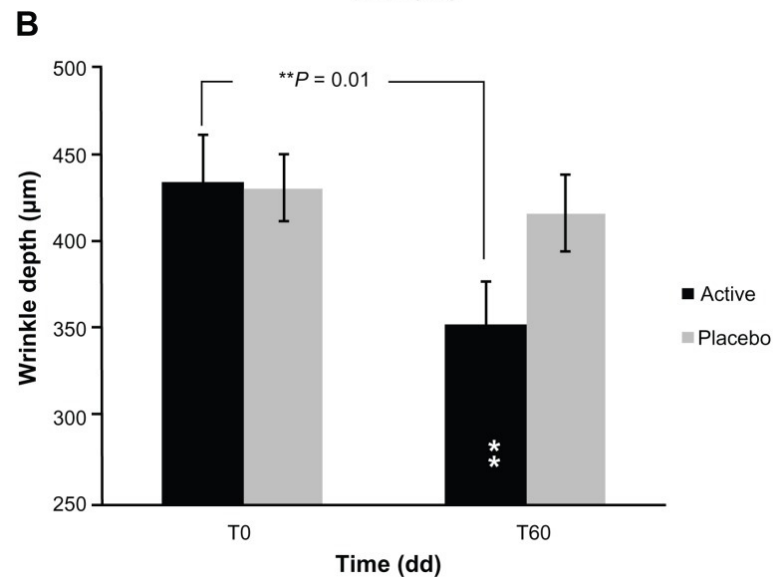
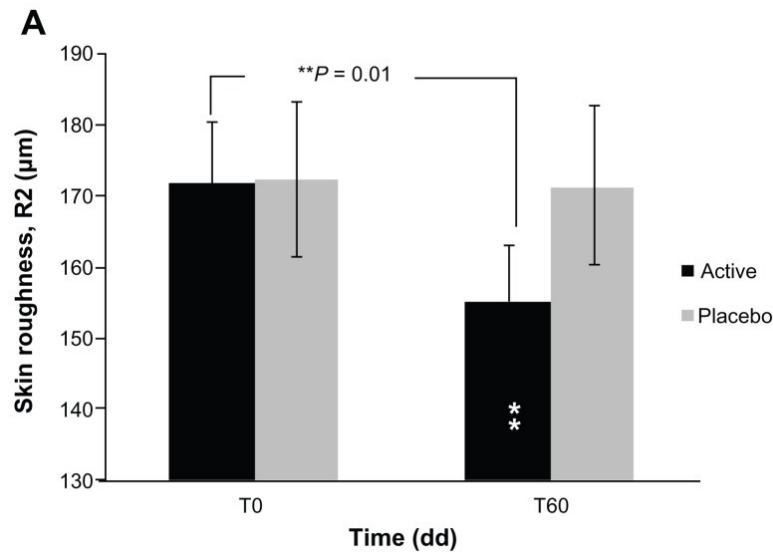


Figure 4

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。

まとめ

- RSVのヒト介入試験が行われ、実際にヒトで有効性が確認されつつある。
- ブドウの葉や茎には、ブドウ果皮よりも、RSVの含有量が多く、活性の高いε-ビニフェリンも多く含まれる。
- RSVの新たな作用機構として、PDE4の阻害が示され、ヒト介入試験で、メタボや糖尿病など、種々の疾病に対し健康効果が示された。介入試験で示されるように、睡眠休止代謝率の低下や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は8 mg/d~10 mg/dと少量の摂取でも、インスリンの感受性を向上し、炎症マーカーを低下させることが示され、毎日少量の摂取でも糖尿病や心臓病の予防になることが示唆された。
- RSV 8 mgを含むサプリメント投与により、ヒトの皮膚老化を顕著に遅らせることが示された。
- 脳機能に関しては、赤ワインに含まれる程度の少量でも有効である可能性があり、ワインが飲めるヒトには、食事とともに適量の赤ワインを楽しんでいただきたいと思います。