HFE セッション5月18日

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最新研究
～ブドウ由来レスベラトロールの健康機能と可能性～

佐藤充克

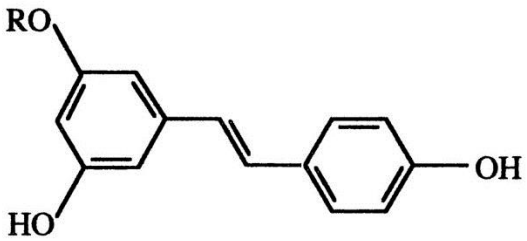
ブドウ由来レスベラトロール協会・顧問

山梨大学ワイン科学研究センター・客員教授

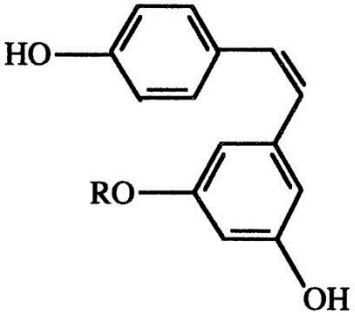
Resveratrol

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。

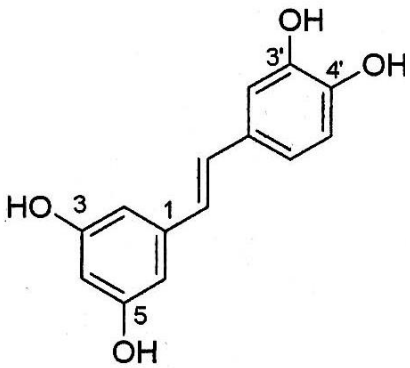
レスベラトロール(RSV)は北海道帝国大学の高岡道夫氏により1939年に発見された



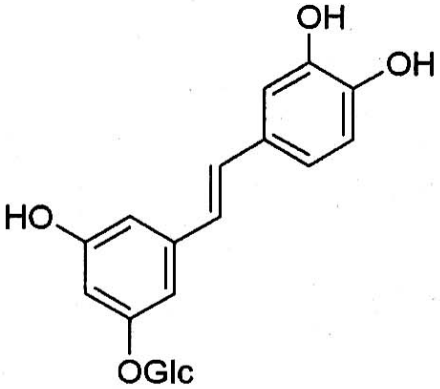
R=H, *trans*-Resveratrol;
R=Glc, *trans*-Piceid (3-β-glucosyl-*trans*-resvetatrol)



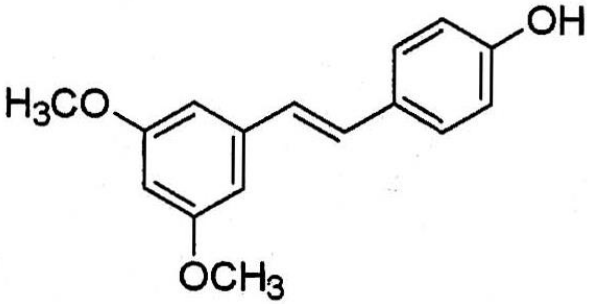
R=H, *cis*-Resveratrol;
R=Glc, *cis*-Piceid



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。

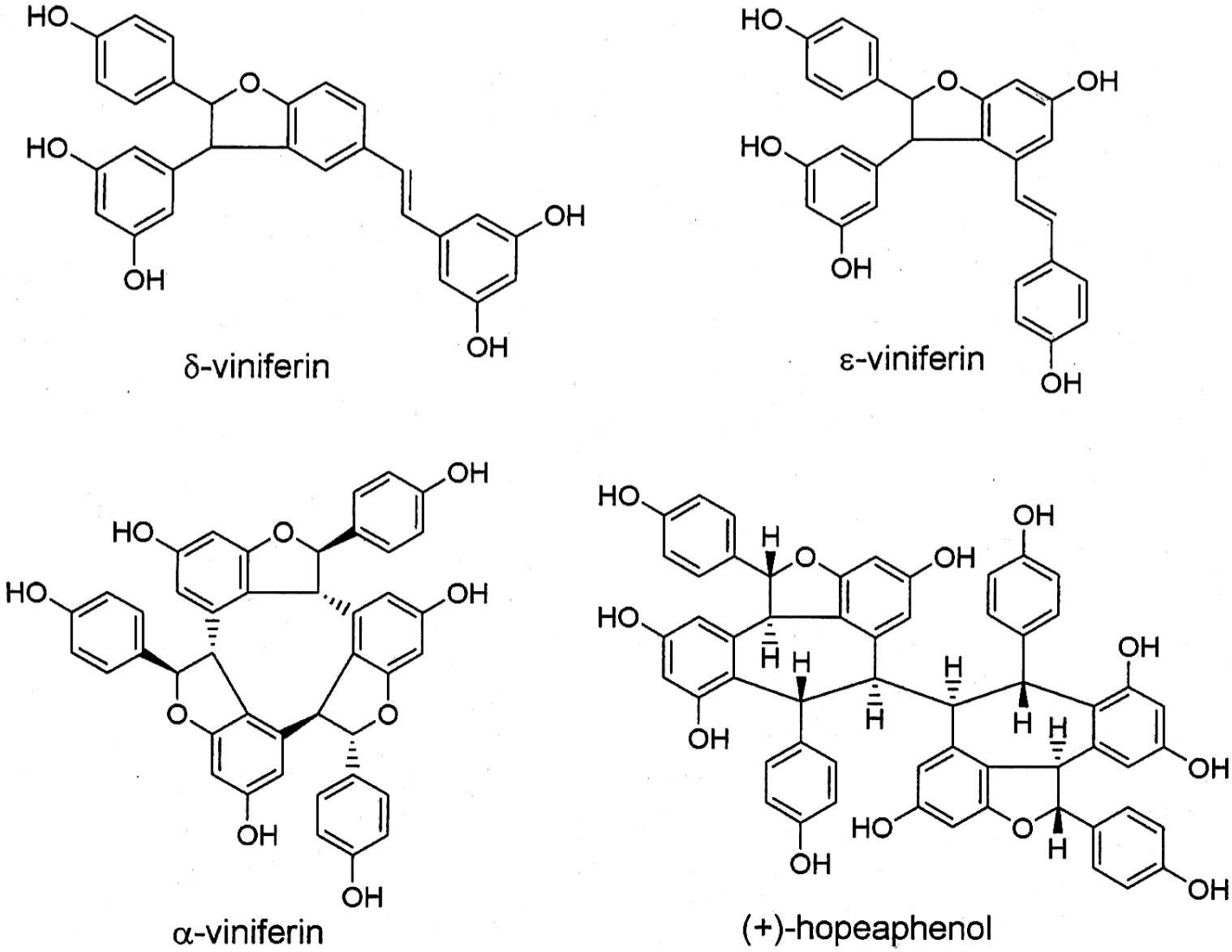


図. レスベラトロール重合体の構造

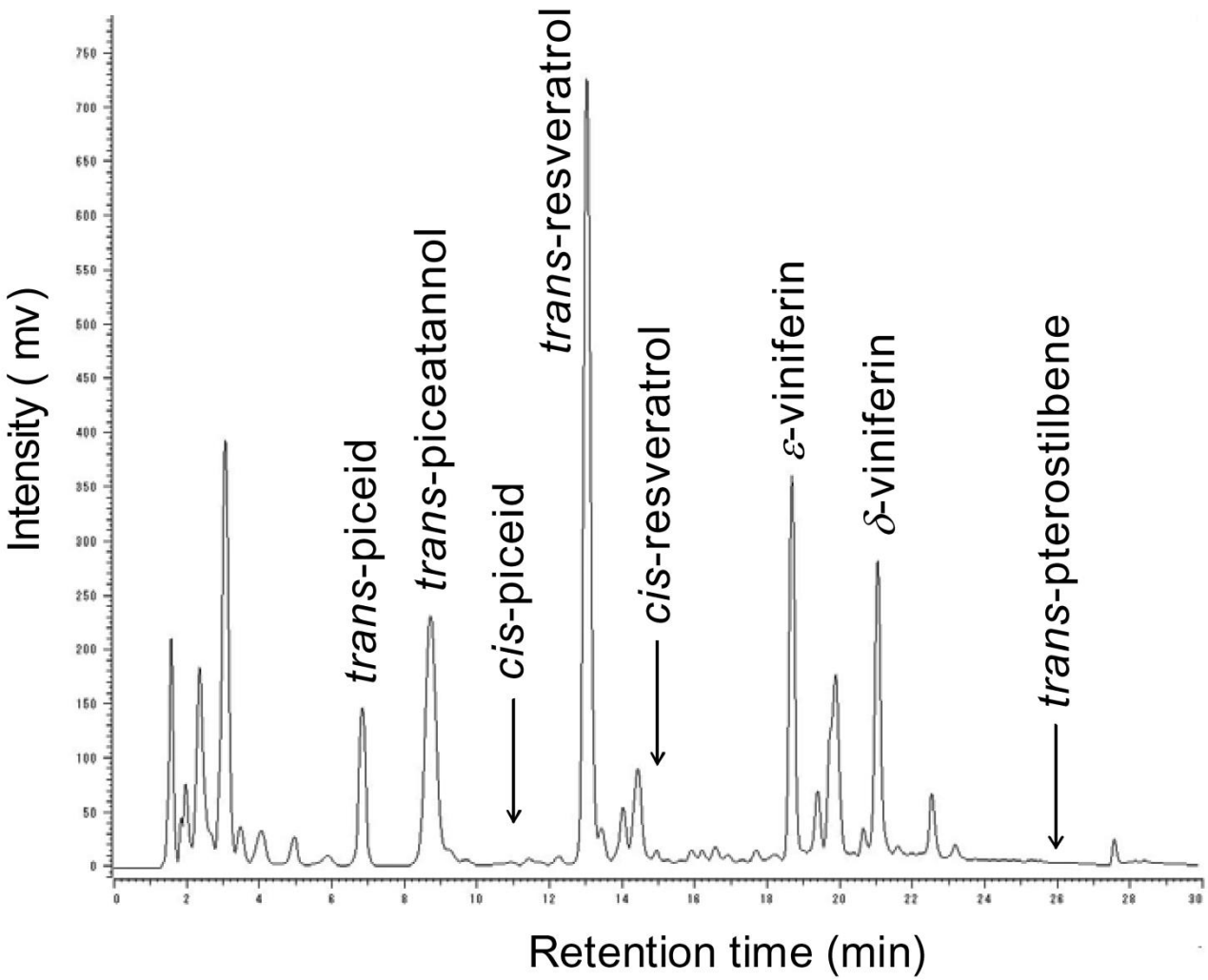


図 UV照射したブドウ果皮のスティルベン化合物のHPLCプロファイル
カラム：Inertsil® ODS-SP、蛍光検出(Ex. 310 nm、Em. 403 nm)

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

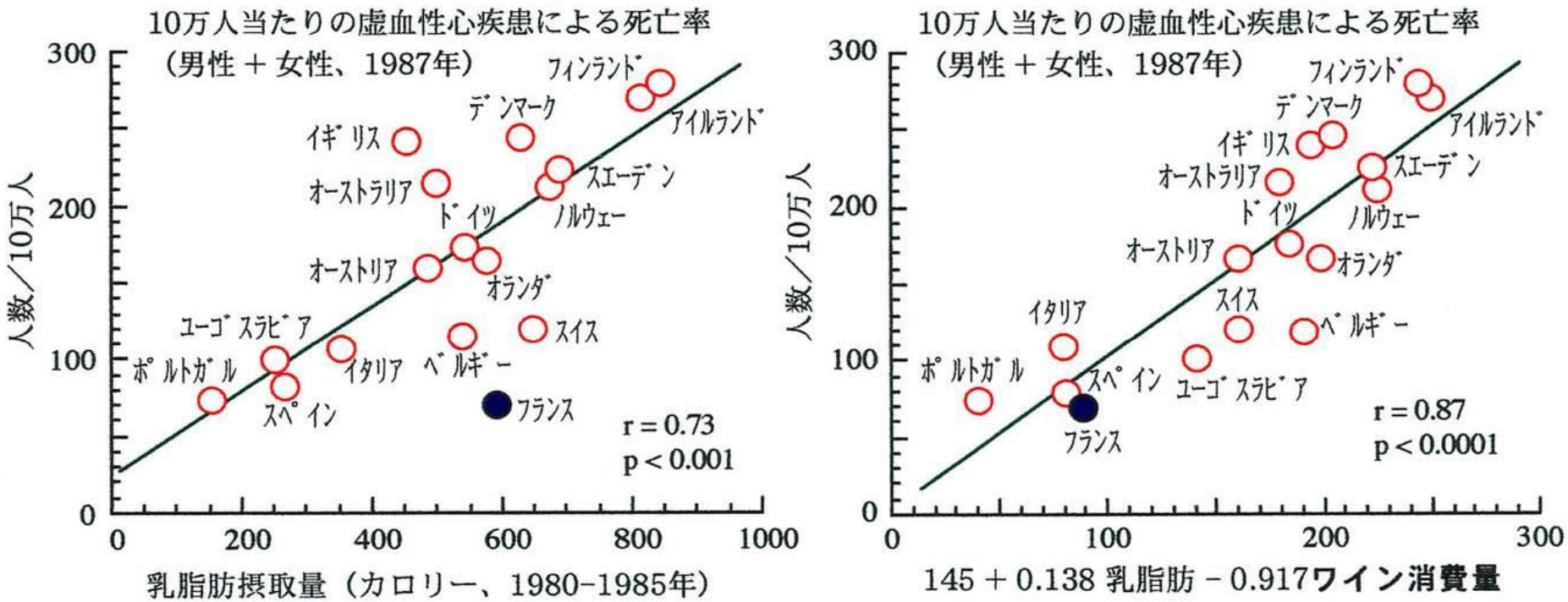
ボルドー大学医学部のOrgogozoらは、赤ワイン摂取群は認知症やアルツハイマー病の発生が顕著に少ない疫学データを示した（1997）。

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) 。

フレンチ・パラドックス



図．乳脂肪の摂取量と虚血性心疾患(CHD)による死亡率（左図）と乳脂肪摂取量をワイン消費量で補正した値とCHDによる死亡率（右図）左図ではフランスの値は相関から大きく外れている(French paradox)が、ワイン摂取量で補正すると非常に良い相関を示している（Renaud & de Logeril: *Lancet*, 338, 1523~1526, 1992より引用・改変）。

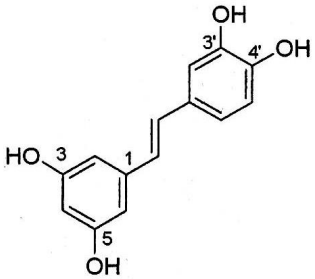
レスベラトロールの抗癌効果
Science (1997)の論文要旨

M. Jang, L. Cai, J.M. Pezzutoら: *Science*, **275**, 218~220 (1997)

要約

赤ワインやブドウに含まれるリスベラトロールが発癌プロセスの主要3段階全てにおいて，抗癌作用を示すことが明らかとなった。リスベラトロールは抗酸化物および抗変異原物質として作用し，第II相薬剤代謝酵素を誘導（抗イニシエーション）することが判明した。また，本物質は抗炎症作用を示し，シクロオキシゲナーゼおよびヒドロペルオキシダーゼ活性を阻害（抗プロモーション）し，骨髄性白血病細胞の分化を誘導（抗プログレッション）した。さらに，癌原物質処理マウス乳腺培養細胞における新生物の病変進行を阻害し，マウスの皮膚癌モデルにおいては，0.2~5.7 mgの塗布で，皮膚癌を68~98%減少させた。

G A Potterら: *Br J Cancer.* 2002 March 4; **86**(5): 774–778.
The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1.



trans-piceatannol

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 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1α(PGC-1α)**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。

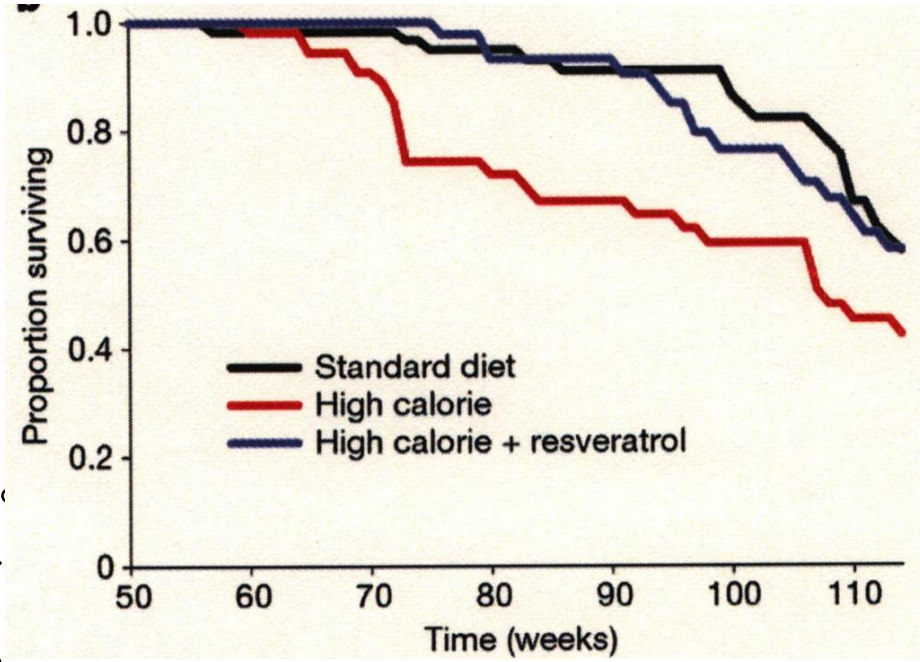


図. マウス高脂肪餌投与群は寿命が短縮するが、同時にレスベラトロールを投与すると、標準餌とほぼ同様の生存率を示す。
J.A. Baur, D.A. Sinclair, *et al.*: *Nature*, **444**, 337-342 (2006)

PGC-1α: 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。

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と、核酸の名が示すように酸性の性質を有するDNAとの親和力が高まり、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、この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.

ヒト介入試験(～2014)

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-1α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×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	皮膚老化患者 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

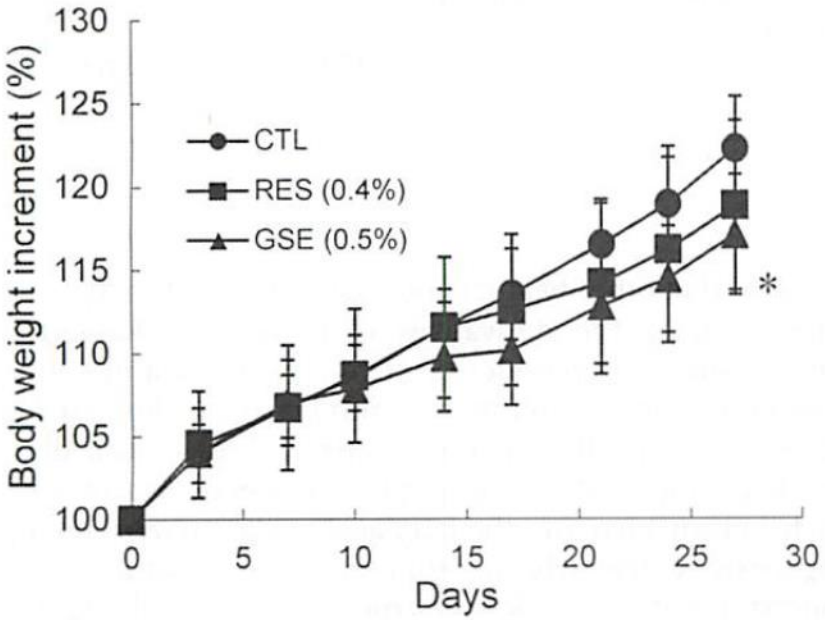
No. 年	RSV由来	投与量 期間	被験者	効果
6 2013	合成品 resVita	75 mg/d 6ヶ月	肥満男女28名	血流依存性血管拡張が 有意に改善（血流改善）
7 2013	ブドウ由来	8 mg/d 1年投与	2型糖尿病患者で 高血圧患者 35名	炎症性サイトカインであるCCL3、 IL-1β、TNF-αが顕著に減少 炎症関連miRNAを減少
8 2014	合成品	3 g/d 12週間	2型糖尿病患者 10名	SIRT1顕著に(0.86⇒2.01AU)上昇 休息時代謝率、顕著に上昇 骨格筋のエネルギー消費上昇
9 2012	ブドウ由来 BHN レスベラトロール-ε	製剤として 100 mg摂取 経口1回	健常者 男性10名、 女性5名	摂取後、手薬指の血流が有意に改善。 冷却負荷後、10分より有意に改善し、 25分後には効果が最大($p < 0.001$)。
10 2012	ブドウ由来 サンブライト社 VINEATROL20M	製剤として 100 mg×2 RSVとして10 mg	肥満傾向男女 41～63歳、19名 プラセボ5名	SIRT1、19例中15例で上昇 最大で62%上昇 ベースが低いヒトは上昇が顕著。

最近の話題：ε-ビニフェリンの肥満抑制

ε-Viniferin, a resveratrol dimer, prevents diet-induced obesity in mice.
[K. Ohara, K. Kusano, S. Kitao, T. Yanai, R. Takata, O. Kanauchi: *Biochem Biophys Res Commun*, **468**, 877-882 (2015)]

ε-ビニフェリン(I)はトランス-レスベラトロール(tRSV)の2量体で、赤ワインにはtRSVと同様、かなりの量が含まれる。
ブドウ新梢抽出物(GSE)にはtRSVが5.3%、(I)が10.0%含有されていた。

C57BL/6Jマウスに高脂肪餌を4週間投与し、tRSVは高脂肪餌に0.4%添加し、GSEは0.5%(tRSV0.02%, (I) 0.05%含有）添加した。
体重増加は、GSE添加群の方が、tRSV添加群より少なく、4週後にはGSE添加群のみが、対照と比べ、統計的に有意に体重が23.3%少なかった。



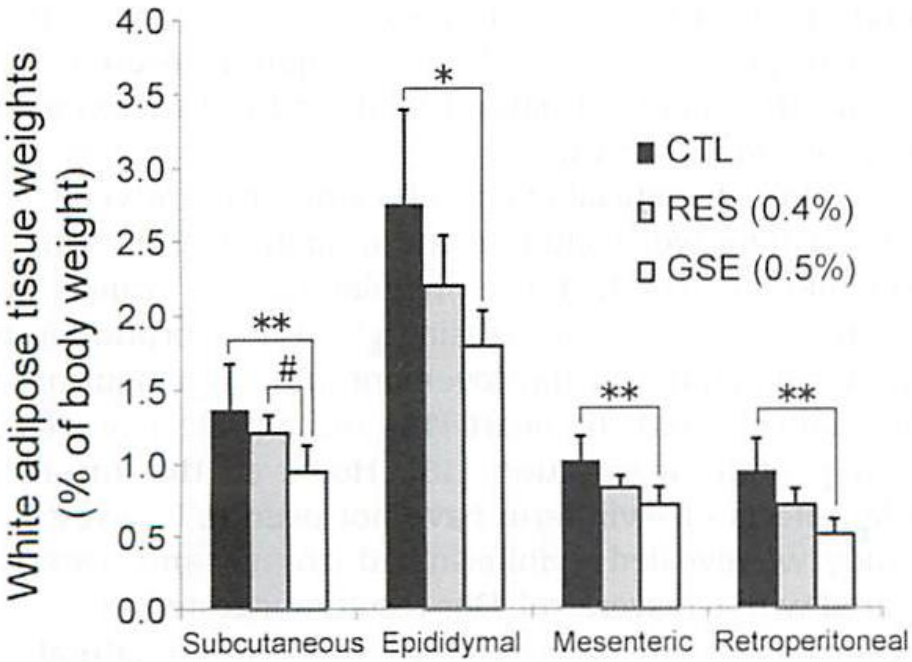


Fig. 1. Effect of GSE on body weight and tissue weights in mice fed a high fat diet. Male C57BL/6J mice (n = 9) were fed a high fat diet containing 0.5% GSE, or 0.4% *t*-resveratrol. 0.5% GSE contained 0.05% ε-viniferin and 0.02% *t*-resveratrol Results are presented as means ± s.d.. *P < 0.05, **P < 0.01 for control. CTL, control; GSE, grape shoot extract.

対照、tRSV、GSE投与マウスの皮下脂肪、精巣上体、腸管膜、後腹膜の白色脂肪組織の体重当たり%の重量増加を調べた。

GSE 0.5%添加群は、対照群と比べ、何れも有意に組織重量増加が有意に少なかった。

tRSV 0.4%添加群は組織重量は対照より少なかったが、統計的な有意差はなかった。

高脂肪餌投与マウスで、(I)はtRSVより高い抗肥満および脂肪炎症関連遺伝子、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)発現阻害活性を示した。また、 (I)は繊維芽細胞3T3-L1培養系にて、tRSVより高い脂肪細胞産生阻害活性を示した。

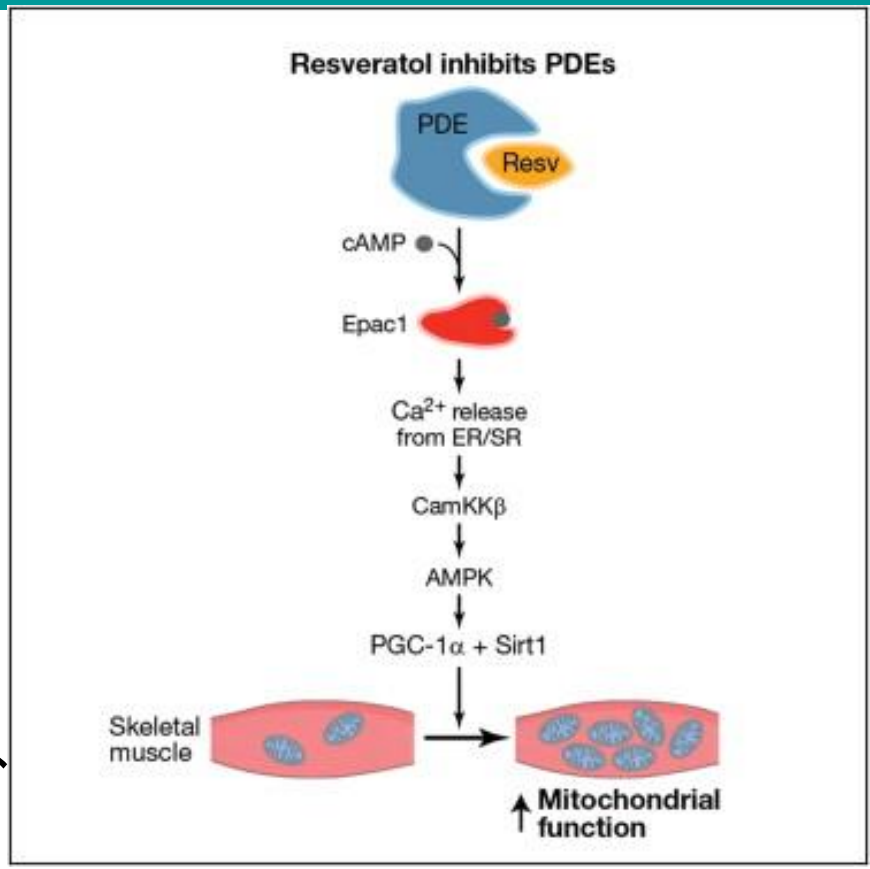
赤ワインに含まれる成分として、(I)はRSV同様、代謝障害に対する活性が期待できることが示唆された。

レスベラトロールの作用機構

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Ca^{2+}レベルを上昇し、フォスフォリパーゼCおよびリアノジン受容体Ca^{2+}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(PKA)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.

ロリプラムについて

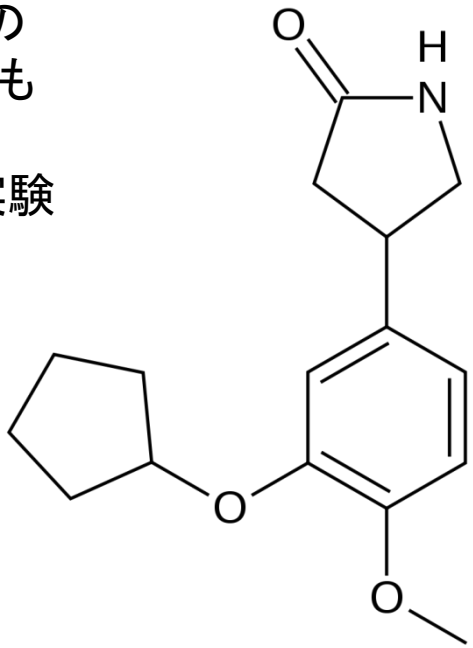
Wikipediaより

ロリプラムは選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬である。ホスホジエステラーゼ-4、特にPDE-IVBを阻害する。多くのPDE阻害剤と同様に、ロリプラムは抗炎症薬である。また、抗うつ薬としての用途が研究されている。また、抗炎症、免疫抑制、抗腫瘍活性も持ち、様々な硬化症の治療も提案されている。

近年の研究では、抗精神病薬の効果も示されている。動物実験で示されたその他の効果は次の通りである。

- 長期記憶の向上
- 覚醒状態の増加
- 神経防護作用の増加
- 軸索再生や脊髄損傷からの機能回復

動物実験により、アルツハイマー病やパーキンソン病の症状改善や脊椎軸索の再生の可能性も示されている。



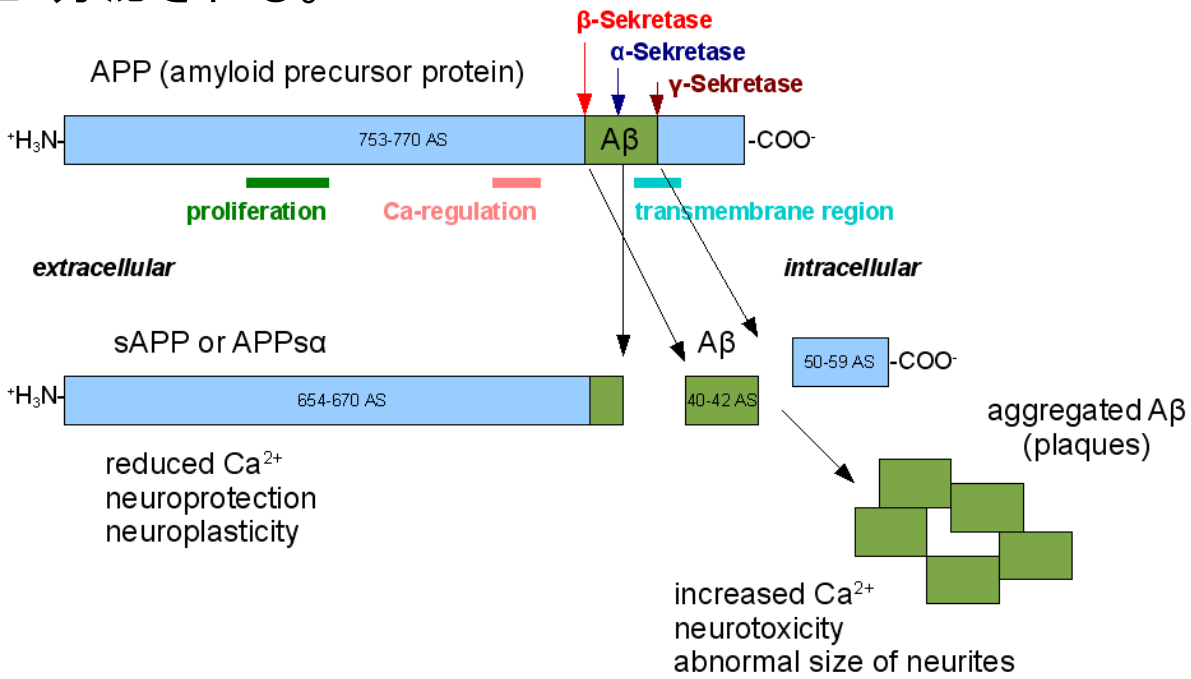
ロリプラム(Rolipram)

ロリプラムには、嘔吐やその他の望ましくない効果もある。この点では、ネズミで嘔吐を起こさない程度の服用量でロリプラムの3倍から10倍の記憶改善効果を持つ別のPDE4阻害剤であるGEBR-7bよりも好ましくない。

PDE-4阻害剤として**レスベラトロール**は毒性が低いので、抗精神病薬として望ましいと考えられる。

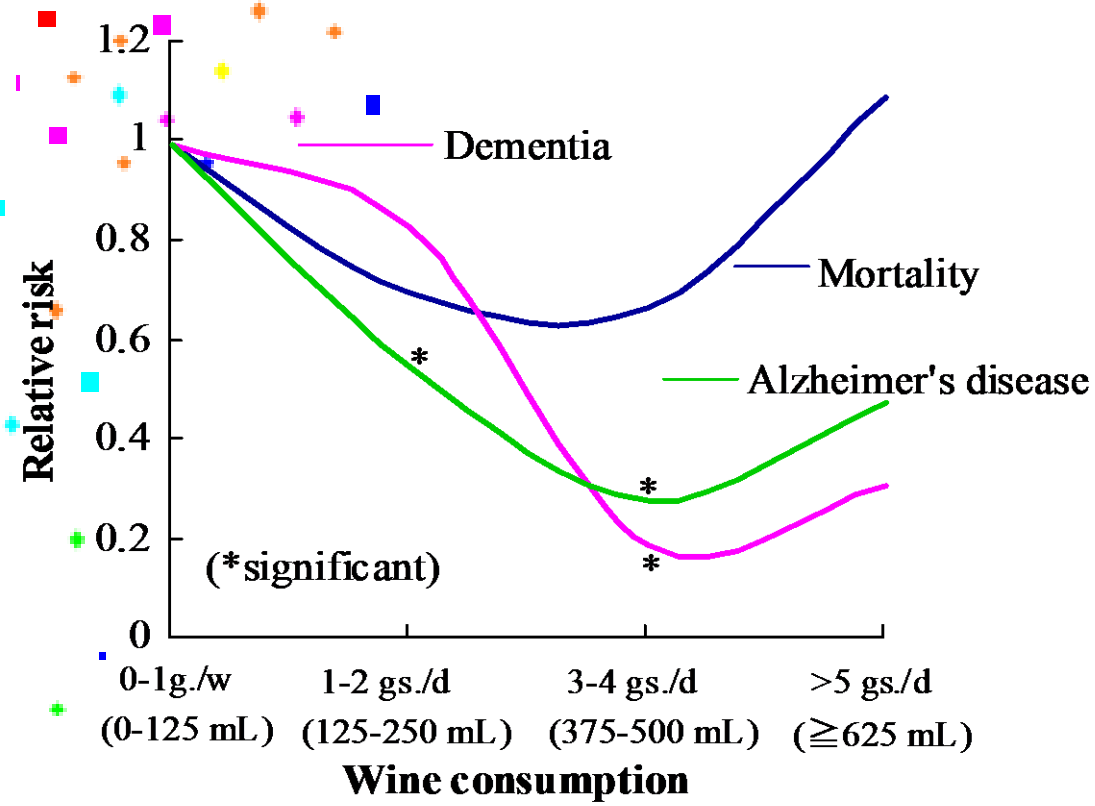
アルツハイマー病について

アルツハイマー病(AD)の病理変化には老人斑と神経原線維変化がある。老人斑の主成分はアミロイドβタンパク（Aβ）であり、その前駆体（APP)に、β-セクレターゼが作用し、APPのC末端断片がγ-セクレターゼにより切断を受け、$A\beta_{1-40}$と$A\beta_{1-42}$の2種のAβが産生・分泌される。



SIRT1が活性化すると、**α-セクレターゼ**を活性化し、Aβの産生を阻害するという報告（W. Qinら、*J. Biol. Chem*., **281**: 21745-54, 2006年)があり、Guarenteら（New Engl. Med., **364**, 2235-2241, 2011年)もRSVはSirt1依存性に**α-セクレターゼを過剰生産**する可能性を論じている。

RSVと認知症など脳機能との関係



The relationships between wine consumption and relative risks of the motality, dementia and Alzheimer's disease were examined for 3 years using 3777 persons older than 65 living in Gironde, Dordogne. The data were obtained from one of the authors, J.-M. Orgogozo [*Rev. Neurol.* (Paris): **153** (3), 185-192 (1997)]. The table in the ref. was rewrote.

＜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)]

最近の話題:レスベラトロールは老化ラットの認知能を改善する

Improving effect of chronic resveratrol treatment on central monoamine synthesis and cognition in aged rats.

[F. Sarubboら: *Age (Dordr)*, **37**(3), 9777 (2015)]

- 月齢20の雄老化Wisterラットに、レスベラトロール(RSV)を20 mg/kg/d、慢性的に4週間投与した。老化ラットには加齢関連神経化学的パラメーターの低下が認められたが、RSV投与により、その低下が回復した。RSV投与で松果腺、海馬、線条体のセロトニン濃度が上昇し、海馬のノルアドレナリン、線条体のドーパミン濃度が上昇した。これら上昇は、トリプトファン・ヒドロキシラーゼ(TPH)-1の活性上昇(松果体463%)、TPH-2の活性上昇(海馬と線条体70～51%)、チロシン・ヒドロキシラーゼの活性上昇(海馬と線条体150～36%)によると考えられた。海馬における効果は作業記憶改善と一致した。

レスベラトロールはラット海馬の不溶性 $A\beta_{1-42}$を減少する

Resveratrol decreases the insoluble $A\beta_{1-42}$ level in hippocampus and protects the integrity of the blood–brain barrier in AD rats.
[H.F. Zhaoら: *Neuroscience*, **310**, 641-649 (2015)]

ラットを6群に分け、①卵巣摘出(OVX)、D-ガラクトース100 mg/kg群(OVX + D-Gal)、②~④OVX、D-Galおよびレスベラトロール(RSV) 20、40、80 mg/kg処理群、⑤OVX、D-Galおよびエストラジオール0.8 mg/kg処理群(ET)、⑥対照群とした。12週後、RSV 40および80 mg/kg処理群は、OVX + D-Gal群と比べ、海馬のアミロイドβ$(A\beta)_{1-42}$が有意に低く、これは終末糖化産物、MMP-9、NF-κBの減少とClaudin-5の上昇を伴った。**RSVは$A\beta_{1-42}$を減少**させるだけでなく、**脳血管バリアーの完全性も改善する**ことが示唆された。

（Claudin-5：細胞間結合の様式の1種である、タイトジャンクション（密着結合）の形成に関わる主要なタンパク質；MMP-9:マトリックスメタロプロテアーゼ、血管新生促進）

レスベラトロールは老人のフレイルを抑制する

Association of habitual dietary resveratrol exposure with the development of frailty in older age: the Invecchiare in Chianti study.
M. Rabassaら; *Am J Clin Nutr*, **102**, 1534-1542 (2015)

キァンティ在住で65歳以上の769名について、レスベラトロール(RSV)摂取とフレイル症候群(FS)の関係を調べた。

食物からの総摂取RSV (TDR)は、食物摂取頻度と食物に含まれるRSVデータベースを用い、更に、尿排泄総RSV (TUR)も測定した。

身体能力低下(フレイル、FS)を萎縮、疲労、座時間、緩慢、虚弱の5基準にて評価し、≥ 3をFSとした。

3年間のフォローアップで、TDR＋TURはFSと逆相関し、4群に分けた最大群は最小群に比べ、オッズレシオ(OR)は0.11 (0 = 0.002)であった。しかし、6年および9年後のフォローアップでは有意性はなかった。少なくとも最初の3年間は、RSV高摂取はFSを低下させた。

RSVはラットの周産期低酸素虚血誘導の神経損傷と認知症を防ぐ

Pretgreatment with Resveratrol Prevents Neuronal Injury and Cognitive Deficits Induced by Perinatal Hypoxia-Ischemia in Rats.
O. Arteaga, M. Revuelta *et al*.: *PLoS One*, **10**(11): e0142424 (2015)

生後7日目のSDラットの左総頸動脈に手術により、虚血処理の措置を行い、低酸素虚血処理(n ≥ 8)群、レスベラトロール(RSV)を腹腔内投与後、低酸素・虚血処理(n ≥ 8) 群および低酸素・虚血処理なしの対照群とした。虚血処理後のRSV処理(n ≥ 7)群も設置した。

RSV前処理群は、低酸素・虚血処理による脳損傷がなく、梗塞容量が小さく、髄鞘*形成を保護し、アストログリアの反応性も最小であった**。一方、低酸素・虚血処理後のRSV処理には、前投与の効果は全く見られなかった。 **RSVの効果は、ミトコンドリア内膜の完全性の維持および活性酸素種の減少によるものと考えられる**。(*ニューロンの軸索の周りに存在する絶縁性のリン脂質の層を指す;**中枢神経系にあるグリア細胞の1つ）

RSVはマウスの海馬ニューロン形成と記憶を含む神経形成を保護する

Resveratrol Enhances Neuroplastic Changes, Including Hippocampal Neurogenesis, and Memory in Balb/C Mice at Six Months of Age.
M. Torres-Pérez *et al*.: *PLoS One*, **10**(12): e0145687 (2015)

6月齢のBalb/Cマウスにレスベラトロール(RSV)を各濃度(0、1~40 mg/kg体重）で2週間投与した。対照は無投与である。

対照に比べ、40 mg/kg体重RSV投与群は、細胞生存および前駆体細胞増殖を増加することにより、新ニューロン生産を誘導した。更に、RSVはアポトーシス細胞数を減少した。ニューロン移動に必要なダブルコルチン発現中間反応細胞も増加した。

*in vitro*でRSVは、細胞増殖には影響せずに、ニューロンの分化を促進した。海馬領域の歯状回では、顆粒細胞樹状突起の脊柱形成と熟成を促進した。また、RSVはステップダウン型受動回避学習テストのパフォーマンスを改善した。RSV投与マウスは、プロテインキナーゼであるリン酸化Aktおよびリン酸化PKCレベルが上昇しており、神経細胞や認知能保護に、これらの関与が示唆された。

今回の結果から、RSV投与群は非投与の対照に比べ、神経細胞やニューロンの形成や記憶に関する学習テストが改善しており、**RSV投与は神経細胞や認知能の健全な老化に貢献する**と考えられた。

RSVはラット脳外傷による神経性オートファジー および炎症性障害を軽減する

Resveratrol attenuates neuronal autophagy and inflammatory injury by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway in experimental traumatic brain injury.
Y. Feng *et al.*: *Int J Mol Med*, **37**: 921-930 (2016)

SDラットの大脳皮質に衝撃を与え、脳外傷(TBI)を起こし、レスベラトロール(RSV)を腹腔内に毎日、100 mg/kg、3日間投与した。

TBIにより、脳浮腫、運動障害、ニューロンの欠損が生じ、空間認知機能が低下したが、**RSV投与により、TBIにより生じた障害は全て有意に改善**した。

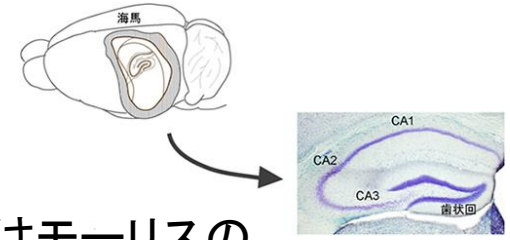
RSVはトール様受容体4 (TLR4)陽性細胞を減少し、TLR4-陽性ニューロン特異的タンパク細胞を顕著に減少した。

ウエスタンブロット分析にて、RSVはオートファジー・マーカー・タンパクの発現を顕著に減少することが判明した。更に、RSVはTLR4レベルと、TLR4下流のシグナル分子、NF-κBおよび炎症性サイトカインIL-1β、TNF-αも有意に減少した。

RSVはラットのTBIモデルにて、**神経性オートファジーと炎症性反応を減少**することが示唆され、このRSVの神経保護効果はTLR4/NF-κBシグナル径路と関連していることが判明した。

RSVのAβ誘導記憶障害に対する保護効果はPDE-4関連シグナルの阻害が関与している

The effect of resveratrol on beta amyloid-induced memory impairment involves inhibition of phosphodiesterase-4 related signaling.
G. Wang *et al*.: *Oncotarget*, **7**: 17380-17392 (2016)



マウスの脳海馬のCA1部に$A\beta_{1-42}$を微量注入すると、マウスはモーリスの水迷路での記憶障害が増大し、ステップダウン受動回避反応が低下する。$A\beta_{1-42}$処理によりフォスフォジエステラーゼ(PDE)4A、4B、4D発現が上昇し、PKA(プロテインキナーゼA)レベルが減少した。

Aβ 1μL注入14日後、RSV10、20、40 mg/kgを1日1回、3週間投与した。

レスベラトロール(RSV)にはPDE4の阻害活性があり、RSVは$A\beta_{1-42}$誘導のcAMP応答配列結合タンパク(pCREB)減少および脳由来神経栄養因子(BDNF)低下を阻害した。

（PDEの阻害でcAMPが増加するのか、cGMPが増加するのかを、阻害剤を用いて調べたところ、関与しているのはcAMPであった。）

レスベラトロールは、Aβ誘導の学習、記憶障害を阻害したが、これには、PDE4サブタイプの関与する、神経炎症やアポトーシス制御が関与しており、cAMP-CREB-BDNFシグナリングが関係することが示された。

まとめ

レスベラトロール（RSV)についての概略と最近の話題についてまとめた。

1) RSVはブドウに多く含まれ、ワインのフレンチパラドックスから注目がスタートした。
2) RSVは高い抗腫瘍効果から注目を浴び、研究が進んだ。
3) 同時に、認知障害の抑制効果が発見された。
4) 寿命延長作用のサーチュインが発見され、それがRSVにより活性化されることが報告され、ヒトでの作用も調べられた。心臓疾患、糖尿病、高血圧、肥満やメタボリック症候群、肌の老化などの抑制作用、血流改善効果などが報告されている。
5) RSVの作用がフォスフォ・ジエステラーゼ4の阻害であることが指摘され、認知機能障害改善効果について、注目されている。
6) ブドウに比較的著量含まれ、少量で作用が期待されるので、今後の発展が期待される。

ご清聴有難う御座いました