



ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.

レスベラトロール

RESVERATROL

アンチエイジング美容素材
抗酸化・神経保護・
メタボリックシンドローム対応素材

- レスベラトロールーP5
(食品用途, 粉末)
- レスベラトロールーWSP0.5
(食品用途, 水溶性粉末)
- レスベラトロールーPC5
(化粧品用途, 粉末)
- レスベラトロールーWSPC0.5
(化粧品用途, 水溶性粉末)

オリザ油化株式会社

Ver. 2.2TK

アンチエイジング美容素材
抗酸化・神経保護・
メタボリックシンドローム対応素材

レスベラトロール Resveratrol

1. はじめに

ブドウは世界でもっとも広く栽培されている果樹で、8000 年余の長い歴史を人類と共にしてきました。ブドウを抜きにしては人類の文化を語ることは出来ません。古代エジプトでは、神にささげる神聖な飲み物としてワインが登場します。キリスト教では、赤ワインはイエスの血と同一視され、やはり神聖な飲み物とされます。唐代の中国で胡酒と呼ばれたワインは、西域（ペルシアなど）に対するエキゾチシズムを刺激し、日本には、天平時代に瑠璃の杯と共に伝来した形跡があります。現在、世界で生産されるブドウの実に 80%がワインに加工されます。

抗酸化作用で注目を集める**ポリフェノール**は、ブドウの皮に含まれます。ブドウ皮の紫色は、アントシアニン系のポリフェノールで、「眼によい」とされるブルーベリーと同系列の成分です。そして、**ブドウに特有な成分**として近年急速に脚光を浴びるようになった成分が**レスベラトロール**です。

レスベラトロールは 1940 年に発見され、1992 年に赤ワインに含まれることが報告されました。1997 年にガン予防作用が報告されたことを契機に爆発的に研究が進められ、現在、毎年 1000 件以上の**学術論文**が発表されています。

レスベラトロールは、**生命活動の中核**、例えばエネルギー生産や細胞分裂に関するタンパク質に作用することで、寿命延長をはじめとする多様な作用を示すと考えられるようになりました。今後の研究動向からは目が離せません。

オリザ油化は、ブドウに含まれる色素成分を生かしつつレスベラトロールを高純度に濃縮した天然素材、「レスベラトロール」を、いくつかの新データと共にお届けします。レスベラトロールを美しく健やかな生活のためにお役立て下さい。



目次

1. はじめに	1
2. アンチエイジング	3
2-1. 老化とは何でしょうか？	
2-2. 酸化と老化	
2-3. 寿命延長効果	
2-4. 女性ホルモン様作用	
3. 抗酸化作用	6
3-1. 紫外線・ストレスは老化の一因	
3-2. SOD 様活性, DPPH ラジカル消去活性 (<i>in vitro</i>)	
4. 美容作用	7
4-1. チロシナーゼ活性阻害作用 (<i>in vitro</i>)	
4-2. ヒアルロニダーゼ活性阻害作用 (<i>in vitro</i>)	
4-3. コラゲナーゼ活性阻害作用 (<i>in vitro</i>)	
4-4. エラスターゼ活性阻害作用 (<i>in vitro</i>)	
4-5. 抗炎症作用	
5. 抗菌作用	10
5-1. アクネ菌 (<i>P. acnes</i>) (<i>in vitro</i>)	
6. メタボリックシンドローム対応作用	11
6-1. 脂質代謝の改善	
6-2. 心臓病の予防	
6-3. 糖尿病	
6-4. 脂肪細胞への脂肪蓄積の軽減 (<i>in vitro</i>)	
7. 神経保護作用	13
7-1. アミロイド β ペプチドによる細胞障害からの保護 (<i>in vivo</i>)	
7-2. 酸化的ストレスからの保護① (<i>in vivo</i>)	
7-3. 酸化的ストレスからの保護② (<i>in vivo</i>)	
8. ヒト摂取試験	16
9. 実験方法・引用文献一覧	18
10.~19. 製品情報	19
製品規格書	24

2. アンチエイジング

2-1. 老化とは何でしょうか？

女性の6割以上が、老化を「避けたいもの」「怖いもの」と捉えています。女性にとって老化とは**肌の老化**に他なりません。

また、老化によって**糖尿病**や**ガン**になる危険性が高まります。昔はそうでもなかったのに、**太りやすくなった**と感じることはありませんか？ これらは、代謝が滞ったり、**ホルモンのバランスが崩れたり**、ホルモンに対する感受性が鈍くなることが一因です。**心臓病**など、循環器系の疾患の危険性も高まります。

アルツハイマー病に代表される脳（神経）の障害も気になるところです。**脳の萎縮**によって記憶力などが低下します。

これらの老化現象は、体の機能が低下することと密接な関わりを持っています。アンチエイジングの要は、体の機能を活性化することにあるといえます。

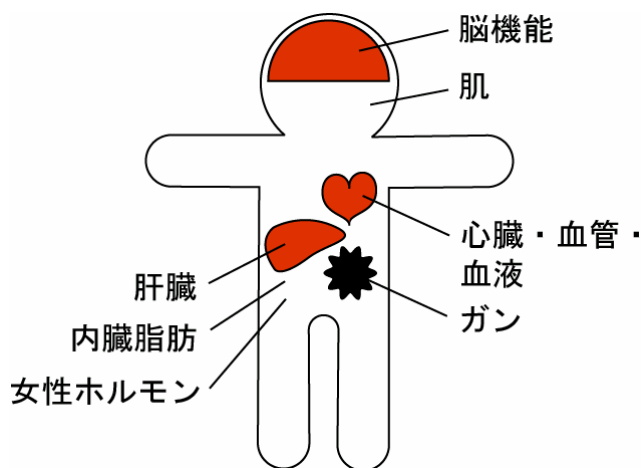


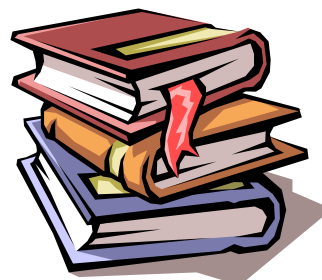
図1. 年齢を重ねる毎に、体の様々なところが気になります

2-2. 酸化と老化

からだの酸化は様々な要因によって引き起こされますが (3-1 章), 酸化と老化にはどのような関係があるのでしょうか。

酸化とは、からだを構成している分子と酸素が結びつくことをいいます。酸化によって分子はその本来の働きを果たすことができなくなり、代謝が悪くなったり組織の柔軟性がなくなったりします。酸化による障害が蓄積すると、ガンや生活習慣病の原因にもなります。

近年見られる「アンチエイジング」素材は、多くが高い抗酸化力を標榜していますが、それだけではないレスベラトロールの作用について、順を追って解説していきます。



2-3. 寿命延長効果

2006年冬、レスベラトロールの寿命延長効果についての画期的な論文が発表されました。線虫や酵母などの下等動物に確認されていた寿命延長効果が、哺乳類（マウス）でも確認されたというものです（Baur JA *et al.*, *Nature*, **444**(7117), 337-342, 2006.）。

この論文の著者は、2万種類あまりの化合物に対して予備的な試験を行った結果、**レスベラトロールが最も有望**であったと述べています。そして、マウスにおいて寿命延長効果を証明したのです。

高等動物における「寿命因子」ないし「寿命遺伝子」は、まだ発見されていません。しかし——加齢と共に**働きが鈍くなった酵素の働きを、もう一度活発にすることができれば**、若々しい体の機能を取り戻すことが出来ます。なぜなら、酵素の働きが体の機能を作り出しているのですから。

ヒトには SIRT-1 というタンパク質があり、PGC-1 α というタンパク質に作用して活性化します。PGC-1 α は、生体内のエネルギーが不足するような場合に活性化します。これによって、インスリンなどのホルモンに対する感受性が高まり、血中の糖や脂質を細胞に取り込むように遺伝子が働きかけます（図 2）。つまり、食事の摂取に対する準備態勢を整えると同時に、空腹に備えて生体に残っているエネルギーを効率よく使用するように働きかけます（恒常性の維持、図 3）。

ところが、高カロリー食を継続して摂取していると、この調節機能が機能しにくくなり、生体の恒常性が保たれなくなります（図 3）。高脂血症や糖尿病のような病態に至らないまでも、現代人の多くはエネルギー過多に陥っていると思われます。

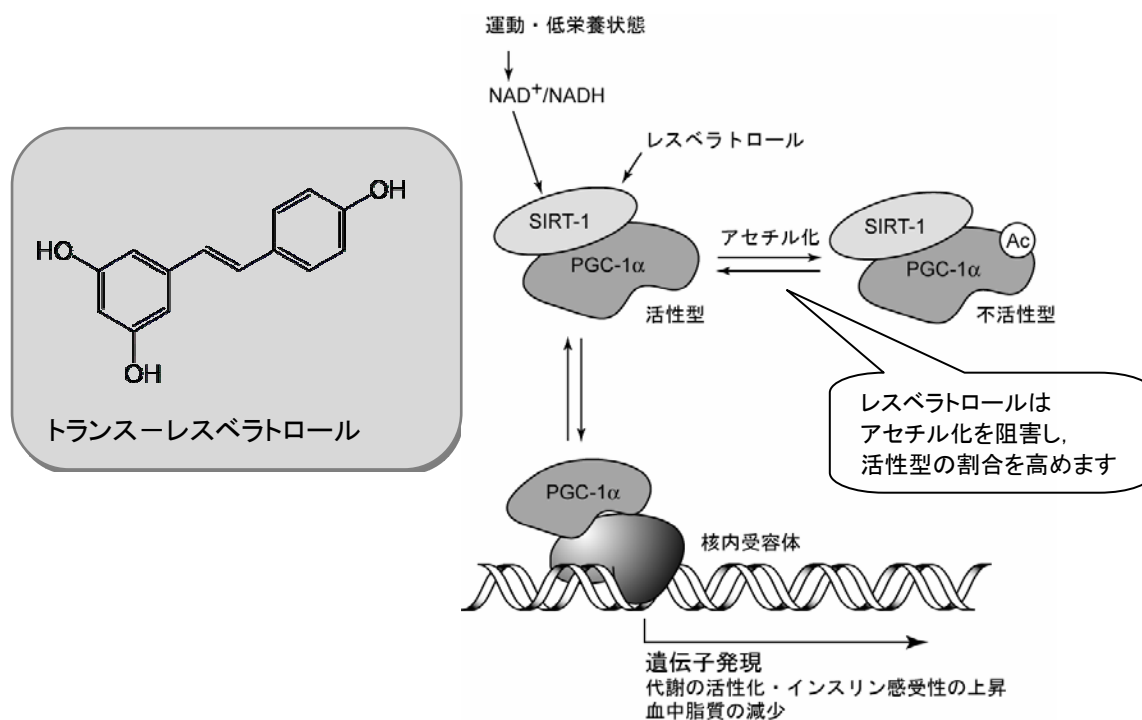


図 2. レスベラトロールの構造と、SIRT-1 遺伝子への働きの一例

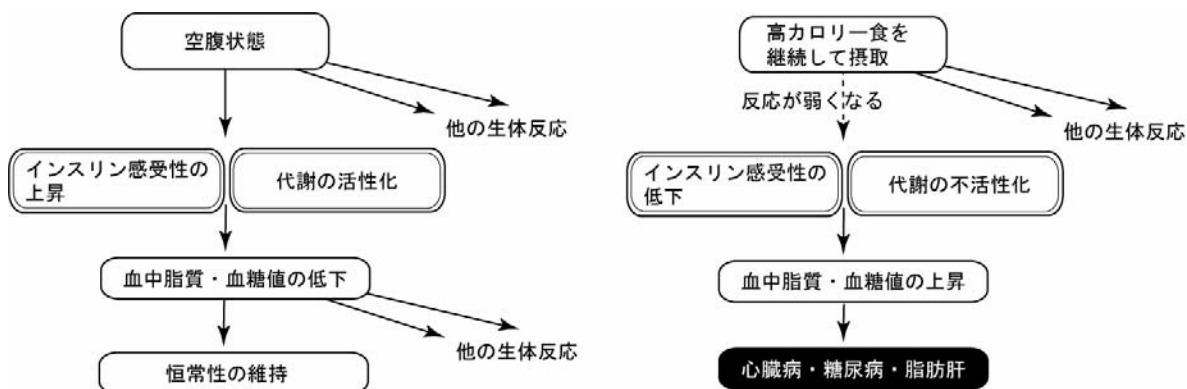


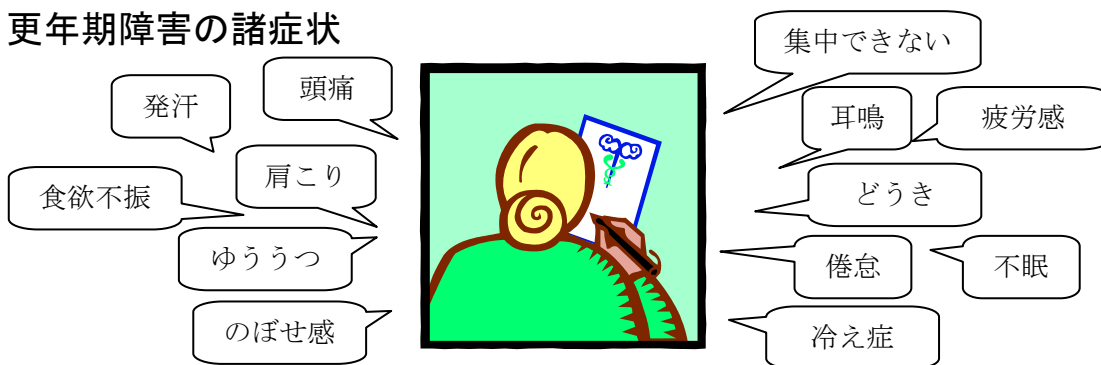
図3. 高カロリー食を継続して摂取すると代謝の恒常性が維持されない

レスベラトロールの作用がユニークなのは、高カロリー食を摂取しているときでも SIRT-1 を介して代謝経路を活性化するという点です。言い換えれば、**空腹時と同じ経路で代謝を活性化**する点で、他には見られないユニークな作用をしています。SIRT-1 に相同的なタンパク質は線虫のような下等動物にも存在し、低栄養時に活発に働きます。その結果、低栄養で培養した線虫は通常栄養で培養した線虫の 1.5 倍も長く生きます。レスベラトロールを投与して酵母・線虫・ショウジョウバエを培養した場合にも、寿命の延長が確認されました。ヒトのような哺乳類にも寿命延長効果があるのか、今世界中が注目しています。

2-4. 女性ホルモン様作用

閉経後の女性では、女性ホルモンが急激に減少し、体の不調が**更年期障害**として現れることがあります。更年期障害を改善する医薬品には、植物ステロールの一種である γ -オリザノールなどが知られています。食品では **γ -アミノ酪酸 (GABA)** やイソフラボンが注目されています。レスベラトロールにも、イソフラボンと同様に女性ホルモン様作用があることが報告されています。

更年期障害の諸症状



3. 抗酸化作用

3-1. 紫外線・ストレスは老化の一因

紫外線が肌に当たると、日焼けやシミの原因になることは知られています。しかし、それだけではありません。紫外線は**活性酸素種**を産生し、肌のきめ細かさ、弾力性を失わせるなど、肌の老化と深く関連しています。活性酸素種は**ストレス**によっても発生します。ストレスが肌の大敵といわれる所以です。

動物を用いた研究において、レスベラトロールは紫外線による DNA の障害を防止すること、血清中の**抗酸化力**を増加させること、過酸化脂質（活性酸素種によって傷つけられた脂質）を減少させること、紫外線によって活性化する**炎症関連転写因子 NF-κB の働きを抑制すること**（4-5 章）などが報告されています。

3-2. SOD 様活性, DPPH ラジカル消去活性

レスベラトロールは、**抗酸化力**の指標である SOD 様活性 (図 4)、DPPH ラジカル補足活性 (図 5) が、共に極めて強いことが明らかとなりました。レスベラトロールは、活性酸素種に対して生体を保護する働きがあることが示唆されました。

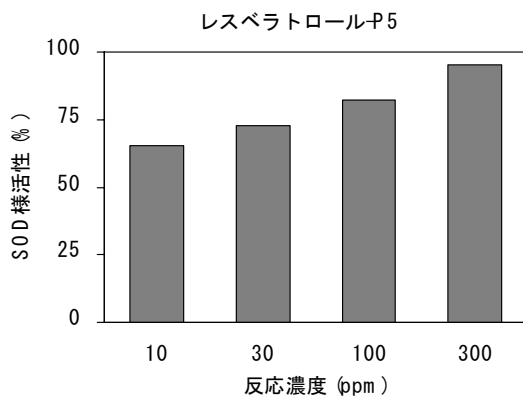


図 4. レスベラトロールの SOD 様活性

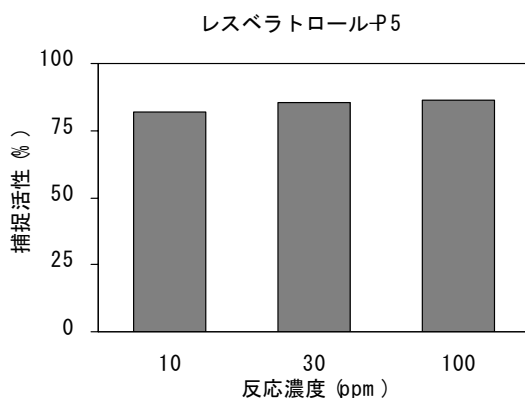


図 5. レスベラトロールの DPPH ラジカル捕捉活性

4. 美容作用

4-1. チロシナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)

肌のくすみやシミの原因となるメラニンは、生体内において酵素チロシナーゼの働きにより生成します。この酵素の活性を阻害することで**メラニン**の生成が抑制され、美白効果を発揮することが期待されます。

レスベラトロールのチロシナーゼ活性阻害作用を確認したところ、濃度依存的にチロシナーゼを阻害することが明らかになりました (図 6)。

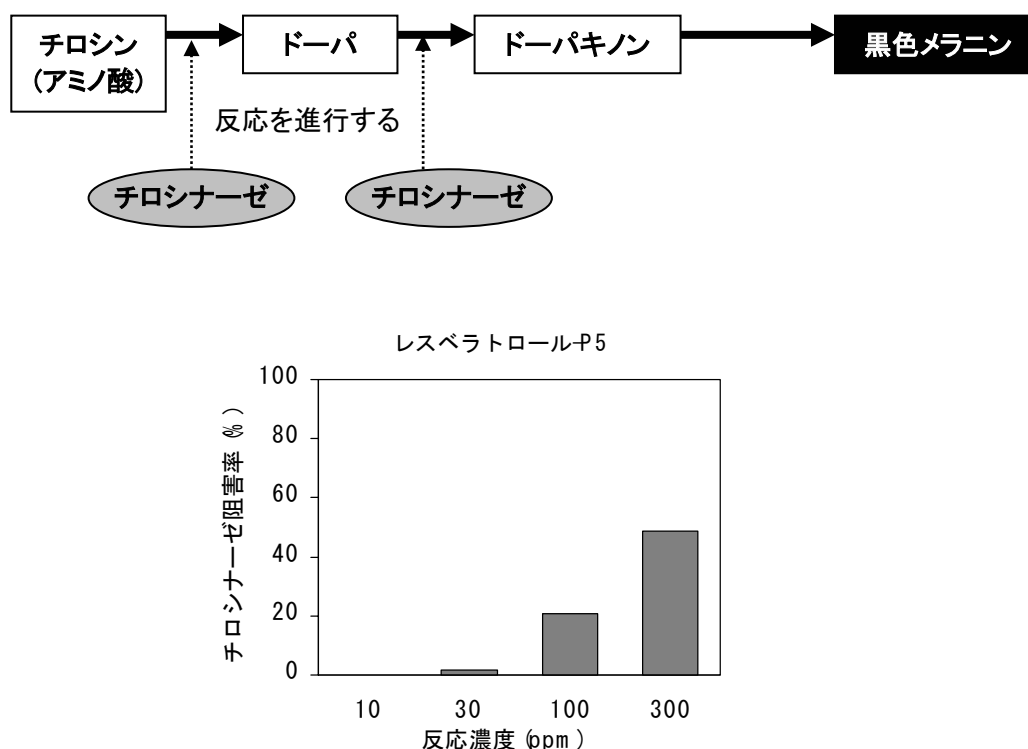


図 6. レスベラトロールのチロシナーゼ活性阻害作用

表 1. レスベラトロール (純品) およびコウジ酸 100 μ Mにおけるチロシナーゼ活性阻害率

化合物	チロシナーゼ活性阻害率 (%)	
	マッシュルーム由来	マウス B16 メラノーマ由来
レスベラトロール (純品)	63.8 \pm 3.8	32.7 \pm 5.1
コウジ酸	76.7 \pm 1.1	43.0 \pm 2.5

Kimら, Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds. Inhibitory effect on tyrosinase and mechanism of action. *J. Biol. Chem.*, **277**(18), 16340-16344, 2002. から引用改変

4-2. ヒアルロニダーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)

ヒアルロン酸は、皮膚、関節液、硝子体、靭帯（じんたい）等、生体に広く分布する**保水性**高分子です。皮膚においては、細胞の接着、保護および肌の水分保持、柔軟性の維持などを担っています。

ヒアルロン酸は、**年齢と共に減少する**と言われています。さらに肌に**紫外線**が当たるなどして炎症が起きると、ヒアルロニダーゼ（分解酵素）が活性化し、ヒアルロン酸の分解が促進されます。結果的に、肌の潤いやハリが失われ、シミやたるみの原因となります。

レスベラトロールのヒアルロニダーゼ活性阻害作用を確認したところ、濃度依存的にヒアルロニダーゼを阻害することが明らかになりました（図 7）。

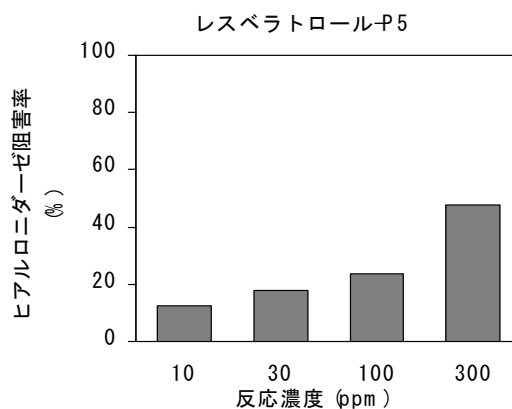


図 7. レスベラトロールのヒアルロニダーゼ活性阻害作用

4-3. コラゲナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)

コラーゲンは、皮膚では真皮の 70%を占め、真皮全体に分布しています。言わば皮膚組織の**骨格**です。コラーゲンは、皮膚に適度な弾性および強度を保持していますが、肌に**紫外線**が当たるなどして炎症が起きると、コラゲナーゼ（分解酵素）が活性化し、分解されてしまいます。結果的に、皮膚の老化現象であるシワやたるみが起こります。

レスベラトロールのコラゲナーゼ活性阻害作用を確認したところ、濃度依存的にコラゲナーゼを阻害することが明らかになりました（図 8）。

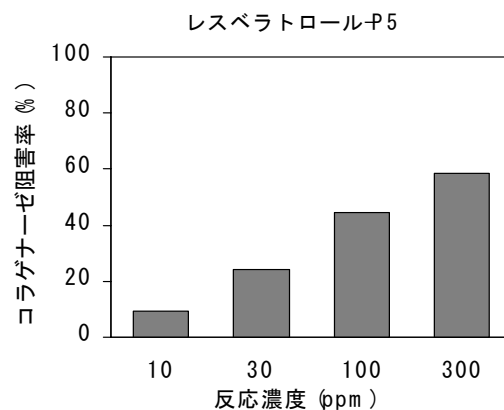


図 8. レスベラトロールのコラゲナーゼ活性阻害作用

4-4. エラスターゼ活性阻害作用 (*in vitro*)

エラスチンは、コラーゲンと同様に皮膚を構成するタンパク質で、皮膚の弾力性に関与しています。しかし、肌に**紫外線**が当たるなどして炎症が起きると、エラスターゼ(分解酵素)が活性化し、分解されてしまいます。結果的に、皮膚の老化現象であるシワやたるみが起こります。

レスベラトロールは低濃度でエラスターゼを阻害し、エラスチンの分解を抑制することが明らかとなりました(図9)。

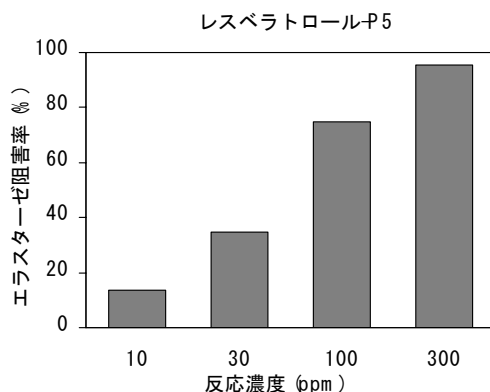


図9. レスベラトロールのエラスターゼ活性阻害作用

4-5. 抗炎症作用

レスベラトロールの抗炎症作用は、転写因子 NF-κB の働きを抑えることによる作用です。転写因子 NF-κB は、炎症反応のほか、ガン細胞の増殖にも関わっています。

通常、NF-κBは抑制因子によって不活性化されていますが、紫外線や細菌の感染など、外的要因等によって抑制因子が解離することで活性化されます。レスベラトロールはこの抑制因子が解離する段階を阻害している(不活性化型に保つ)ことが、研究から明らかになっています。

炎症関連因子が産生されない結果、**発赤、できものの悪化、かゆみ**などが抑制されると考えられます。

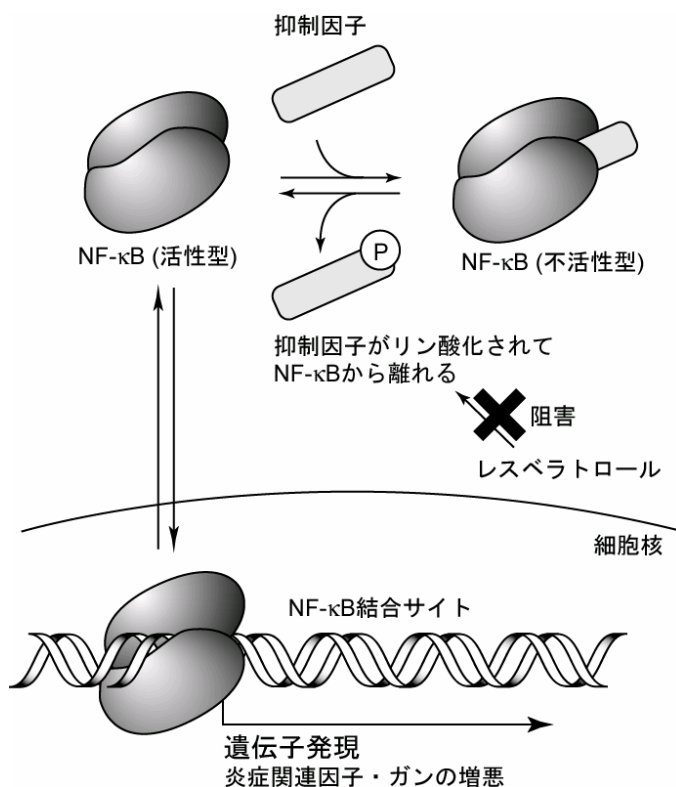


図10. レスベラトロールの抗炎症作用メカニズム

5. 抗菌作用

5-1. アクネ菌 (*P. acnes*) (*in vitro*)

ニキビの発症・悪化は、ヒト皮膚毛包内の常在菌である**アクネ菌** *P. acnes* の増殖が密接に関与しているとされます。

アクネ菌は、皮脂を栄養源として増殖します。増殖したアクネ菌が産生するリパーゼは、皮脂中のトリグリセリドを分解して脂肪酸を遊離させ、白血球の真皮への遊走、浸潤、炎症因子の放出という一連の**炎症反応**を引き起こします。炎症因子は皮膚を刺激し、炎症のみならず、表皮の角化も進行させます。これらが、ニキビの発症・悪化のメカニズムです。

アクネ菌を塗抹した寒天培地にレスベラトロールを添加すると、濃度 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でアクネ菌の増殖が抑制されること (抗菌作用) が確認されました (図 11)。

レスベラトロールには強い抗炎症作用があるため、抗菌作用と併せて、ニキビの発症・悪化を抑えることが期待されます。

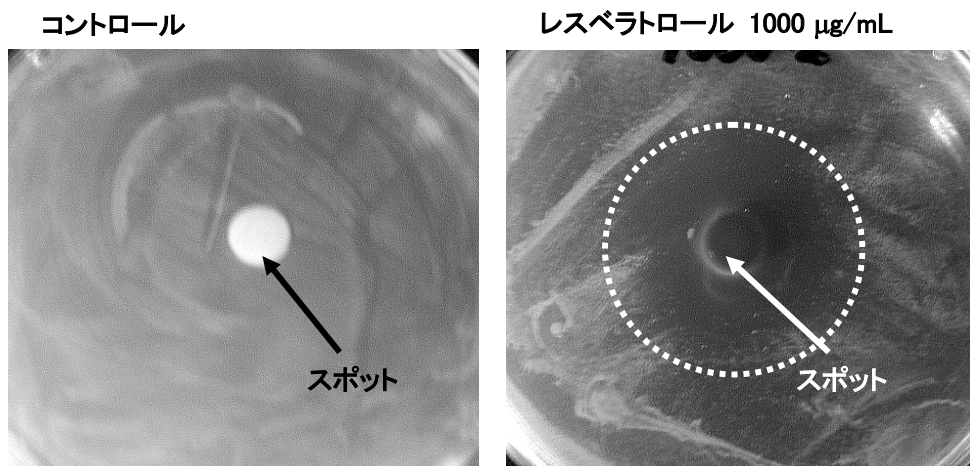


図 11. レスベラトロールの抗アクネ菌作用

中央のスポットに DMSO またはレスベラトロール (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を滴下し、培養したもの。左は全体にアクネ菌が増殖したため、全体が白っぽく見える。右はスポットの周囲 (白い点線円の内側) でアクネ菌の増殖が阻害された。n=2.

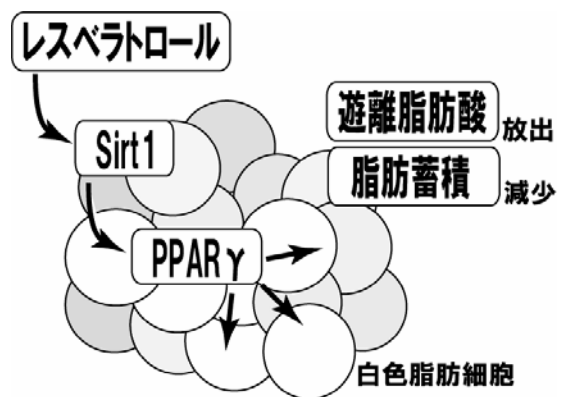
6. メタボリックシンドローム対応作用

6-1. 脂質代謝の改善

食の欧米化によって、日本人も多くの脂肪を摂取するようになりました。脂肪の過剰摂取は肥満、脂肪肝、動脈硬化などの原因となります。

ところが、高脂肪の食事を摂っているにもかかわらず血管系疾患の発生率が低い地域があることが分かってきました。この傾向は**フレンチ・パラドックス**と言われて研究者の注目を集めています。調査の結果、フレンチ・パラドックスは赤ワインの消費と関連することが示唆されています。

分子レベルの研究も行われています。Picard らは、3T3-L1 脂肪前駆細胞において、Sirt1 タンパク質 (2-2 章) が PPAR γ 核内受容体の働きを抑制することを証明しました (*Nature*, 429, 771-776, 2004.)。PPAR γ 核内受容体は、脂肪細胞の分化維持や脂肪の蓄積に関与しているタンパク質です。マウス白色脂肪細胞にレスベラトロールを作用させたところ、脂肪蓄積の減少、遊離脂肪酸の放出が確認されました。これらの結果は、レスベラトロールが脂質代謝を改善することを示唆するものです。6-4 章をご参照下さい。



6-2. 心臓病の予防

レスベラトロールには、動脈硬化を予防する効果が報告されています。また、血小板の凝集を抑制することで、心臓病のリスクを低下させることが報告されており、レスベラトロールが心臓病を予防する作用は一般に認知されるようになっていきます。

6-3. 糖尿病

レスベラトロールには、高カロリー食摂取マウスのインスリン感受性を上昇させる、糖尿病モデルマウスにおいて脂質代謝を上昇させる、神経疼痛を緩和する、神経細胞を保護する、などの作用が報告されています。

6-4. 脂肪細胞への脂肪蓄積の軽減 (*in vitro*)

(1) 3T3-L1 脂肪前駆細胞

レスベラトロール-P5 について、3T3-L1 を分化誘導した脂肪細胞における脂脂肪蓄積を評価しました。

顕微鏡写真による目視観察においては脂肪滴の減少、縮小が濃度依存的に確認されました。また、オイルレッド O 染色抽出液の吸光度測定においても、濃度依存的に脂肪蓄積を抑制していることが明らかとなりました。これらのことから、レスベラトロールに強い脂肪蓄積抑制作用があることが示されました。

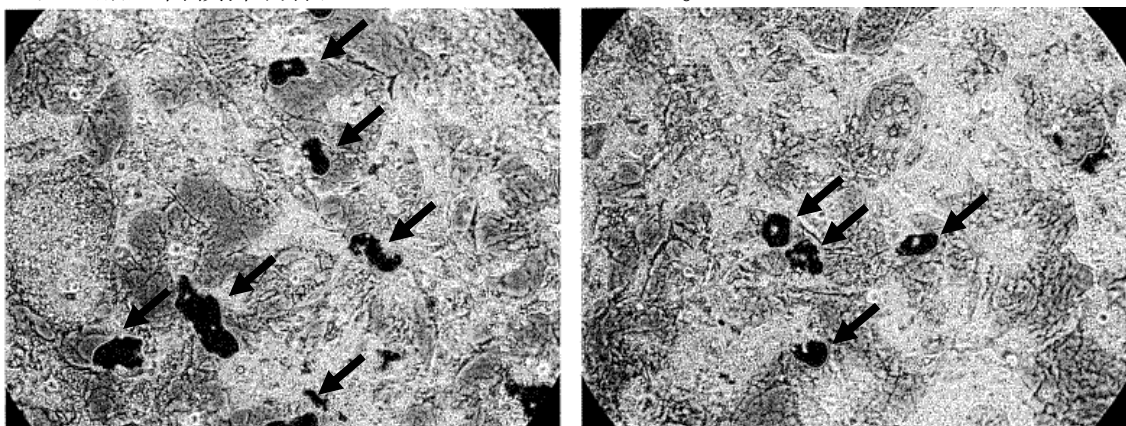


図 12. 3T3-L1 分化細胞における脂肪滴 (矢印) の蓄積
左, コントロール (DMSO) 右, レスベラトロール (1 µg/mL) オイルレッド O 染色

(2) VAC 内臓脂肪細胞

レスベラトロール-P5 について、VAC 内臓脂肪細胞 (ラット由来) における脂肪蓄積を評価しました。

顕微鏡写真による目視観察においては脂肪滴の減少、縮小が濃度依存的に確認されました。また、オイルレッド O 染色抽出液の吸光度測定においても、濃度依存的に脂肪蓄積を抑制していることが明らかとなりました。これらのことから、レスベラトロールに強い脂肪蓄積抑制作用があることが示されました。

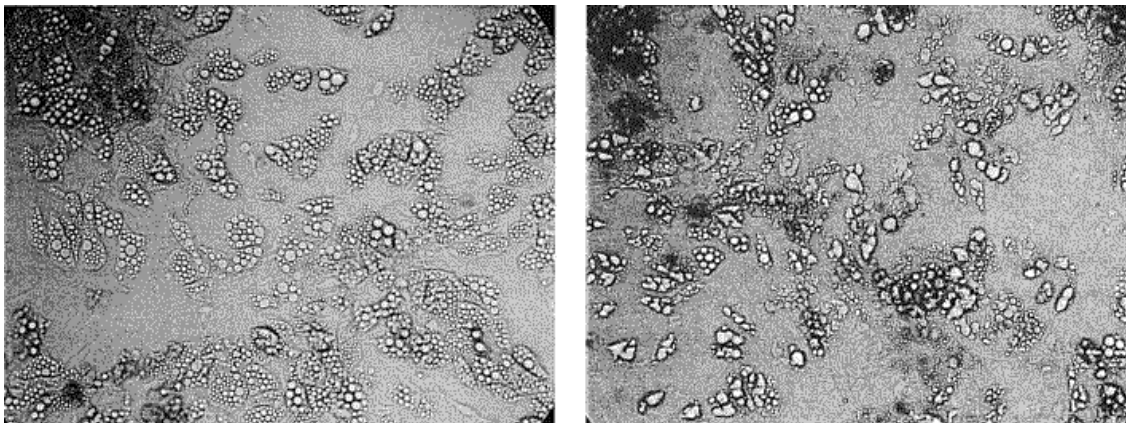


図 13. VAC 内臓細胞における脂肪滴の蓄積
左, コントロール (DMSO) 右, レスベラトロール (100 µg/mL)

7. 神経保護作用

7-1. アミロイドβペプチドによる細胞障害からの保護 (*in vivo*)

アルツハイマー病は、脳内にアミロイドβペプチドと呼ばれる物質が蓄積することによって、認知障害が引き起こされる病気です。詳しい発病メカニズムは不明ですが、アミロイドβペプチドが神経細胞を傷害することが関係していると考えられています。レスベラトロールはアミロイドβペプチドによる細胞障害を緩和することが明らかとなりました。

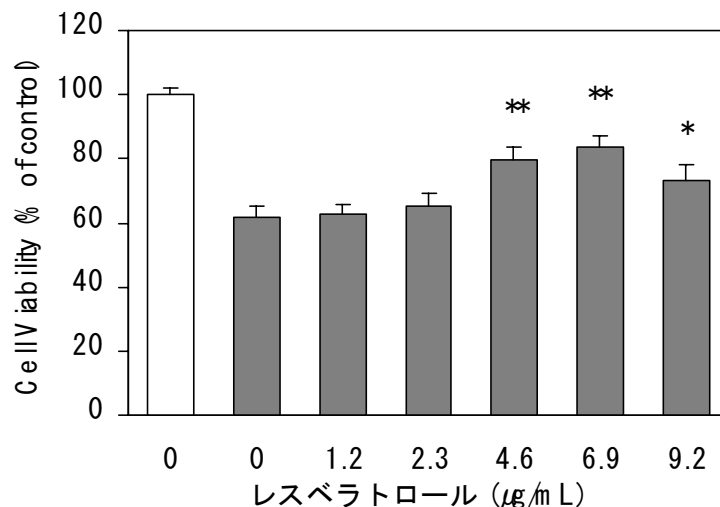


図 14. アミロイドβペプチド (Aβ) による神経毒性の軽減

Aβ細胞障害から2時間後にレスベラトロールを添加した。ラット海馬神経細胞にAβを20 μM共培養させる(灰色のバー)と、神経が傷害されて値が低下する。レスベラトロールは細胞の障害を軽減する。

*Aβ細胞障害のみと比較して $p < 0.05$, **Aβ細胞障害のみと比較して $p < 0.01$, $n = 3$.

Han YSら, Neuroprotective effects of resveratrol against beta-amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. *Br. J. Pharmacol.* **141**(6), 997-1005, 2004. より引用改変

7-2. 酸化ストレスからの保護① (*in vivo*)

レスベラトロールは、脳内で発生する活性酸素種を抑え、神経細胞を保護することが報告されています (Wang Qら, *Neurochem Res.*, **29**(11), 2105-2112, 2004.)。

脳内において活性酸素種が発生する要因には、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血によるもののほか、**加齢も影響**することが指摘されています。

ラットに生理食塩水、カイニン酸 (8 mg/kg/日)、またはカイニン酸+レスベラトロール (30 mg/kg/日) を5日間経口投与しました。最終の投与から3時間後に脳を摘出し、免疫染色によって神経障害を評価しました。

その結果、レスベラトロールは海馬のCA1, CA3領域、および歯状回において、カイニン酸による生細胞数の減少を有意に抑制したほか、**酸化障害マーカー**のGFAP、イソレクチンB4の増加も有意に抑制しました。

7-3. 酸化ストレスからの保護② (in vivo)

高齢者層において、脳虚血は最もよく見られる神経傷害の原因といわれています。脳皮質、海馬はものを判断したり記憶したりする働きを担う脳の組織ですが、一時的脳虚血の影響を受けやすい組織です。脳虚血は興奮性神経伝達物質を放出し、最終的に活性酸素を生じて神経細胞を破壊します。

実験では、ラットの両側総頸動脈を結紮し、血流を停止させて虚血状態を作りました。レスベラトロールは 20 mg/kg の用量を虚血操作の直後に尾静脈から投与しました。

虚血操作の前後における血圧、脳内血流量、心拍数をモニターしたグラフが図 15 です。血圧は、レスベラトロール投与群で約 20% 低下しましたが、これはレスベラトロールの血管拡張作用によるものと考えられます。脳内血流量は、虚血比較群と比べて有意に ($p < 0.01$) 多いことが分かりました。レスベラトロールには、脳虚血を緩和する作用があることが示唆されました。心拍数はいずれの群間にも有意な差は見られませんでした。

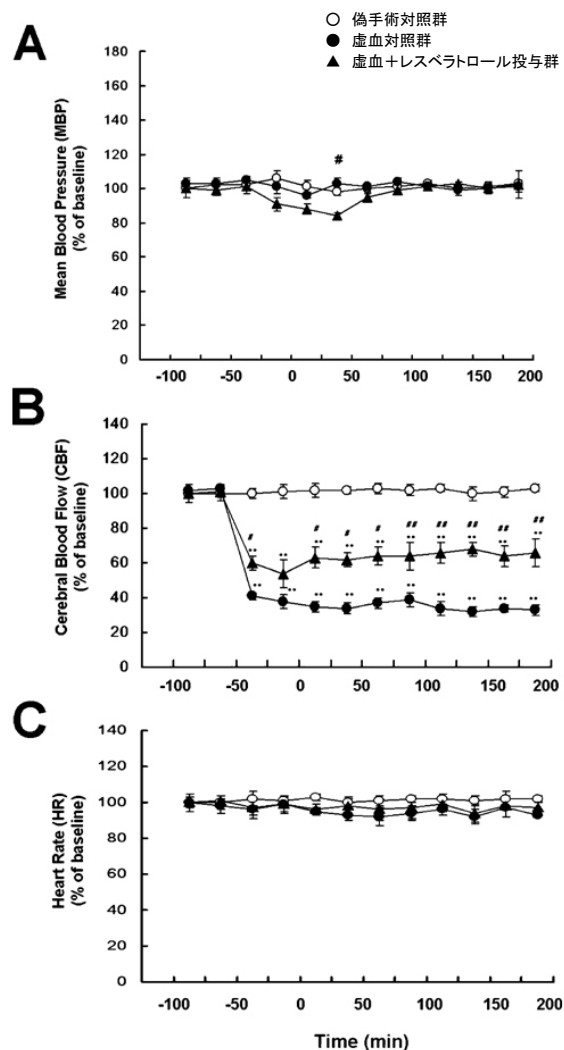


図 15. ラット両側頸動脈結紮脳虚血操作前後における (A) 血圧, (B) 脳内血流量, (C) 心拍数の経時変化

$n=12$, 平均値±標準誤差

#, 虚血対照群と比較して $p < 0.05$

##, 虚血対照群と比較して $p < 0.01$

脳内血流量はレーザードップラー流量計 (Moor Instrument) の針状センサーを海馬に挿入して測定した。

Lu KT ら, Neuroprotective effects of resveratrol on cerebral ischemia-induced neuron loss mediated by free radical scavenging and cerebral blood flow elevation. *J. Agric. Food Chem.*, **54**(8), 3126-3131, 2006. から引用改変

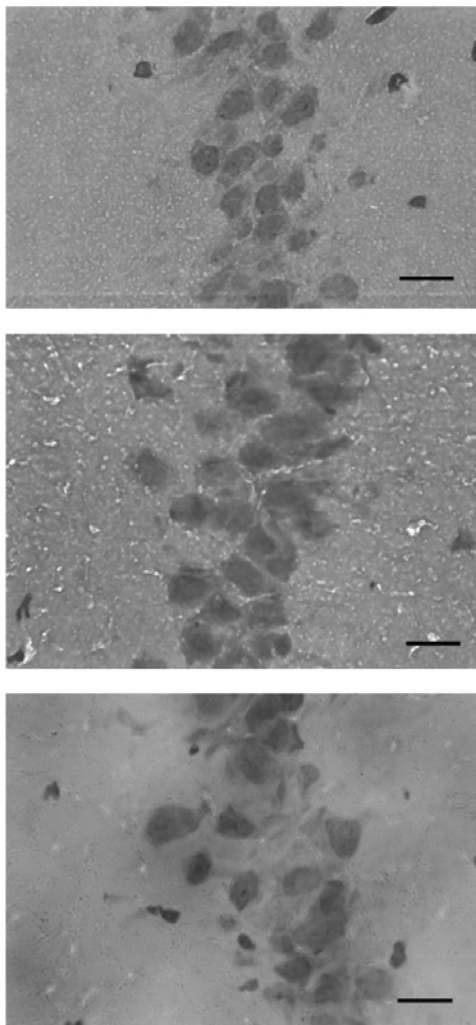


図 16. 海馬切片の顕微鏡写真
上, 正常な脳組織
中, 虚血対照群の脳組織
下, 虚血+レスベラトロール投与群の脳組織

表 2. 神経ダメージスコア

群	スコア
偽手術対照群	0.5±0.3
虚血対照群	2.6±0.5
虚血+レスベラトロール投与群	1.2±0.4*

スコア: 平均値±標準誤差, n=12,

* 虚血対照群に対して $p<0.05$

<スコア表>

0: 異常なし

1: 3分の1の面積がダメージを受けている

2: 3分の2の面積がダメージを受けている

3: 全面積がダメージを受けている

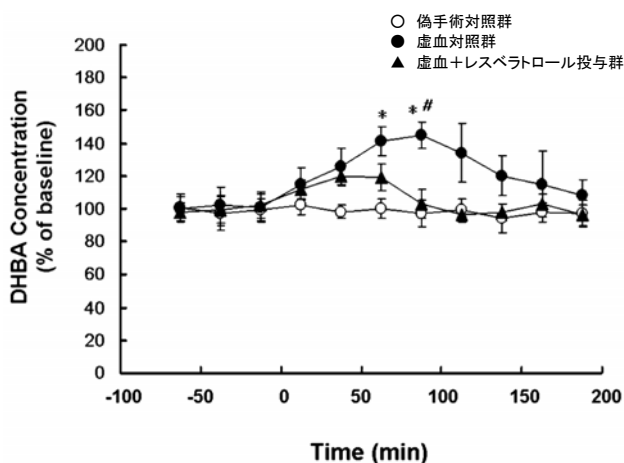


図 17. 脳内の DHBA 濃度の経時変化

n=12, 平均値±標準誤差

*, 偽手術対照群と比較して $p<0.05$

#, 虚血対照群と比較して $p<0.05$

このページのデータは, Lu KT ら, Neuroprotective effects of resveratrol on cerebral ischemia-induced neuron loss mediated by free radical scavenging and cerebral blood flow elevation. *J. Agric. Food Chem.*, **54**(8), 3126-3131, 2006. から引用改変

レスベラトロール投与群では、脳の血流が改善した結果、脳の萎縮が抑えられることが分かりました。虚血操作から 6 時間後の脳切片を顕微鏡で観察したところ、虚血対照群では脳の萎縮によって隙間が生じていました。一方、レスベラトロール投与群では脳の萎縮が軽度に抑えられていました (図 16)。神経へのダメージをスコア (点数) 化して比較しても、レスベラトロール投与群が優位にスコアを下げて (改善) います (表 2)。

脳内の活性酸素種は、酸化反応の生産物として DHBA という物質を生じます。レスベラトロール投与群では DHBA の濃度が有意に押えられた (図 17) ことから、脳内における活性酸素種による傷害を抑えることが分かりました。

8. ヒト摂取試験

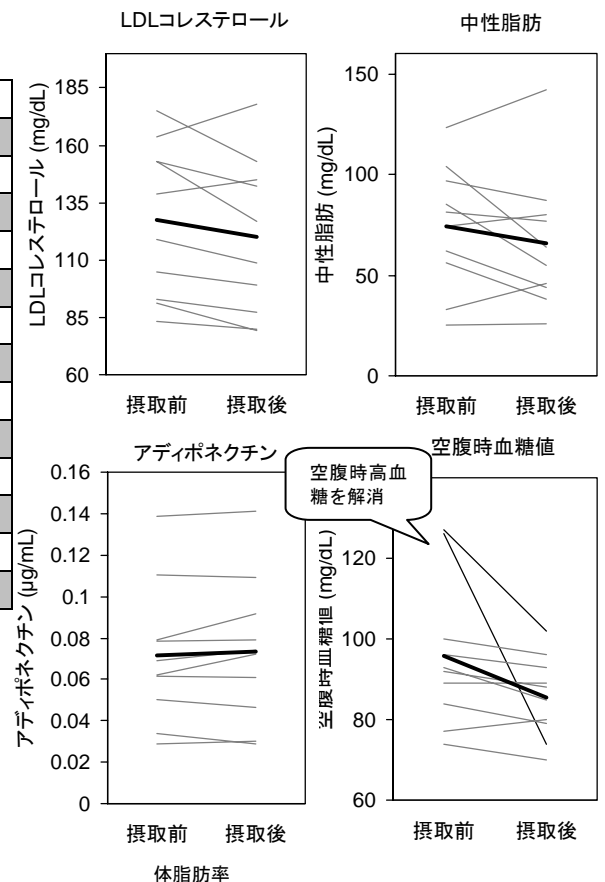
弊社社内ボランティアによる、レスベラトロール-P5 の継続摂取臨床試験を行いました。試験の概要は以下のとおりです。

被験者	男性 6 名 (42~63 歳), 女性 4 名 (25~35 歳) 慢性的な疾患を有さないこと
試験期間	4 週間 夕方から夜にかけて, 1 日 1 回水と共に摂取
1 日摂取量	レスベラトロール-P5 を 40 mg

8-1. 血液成分 (血中脂質関連)

総コレステロール (mg/dL)	摂取前	209.7 ± 38.1
	摂取後	200.8 ± 37.4
LDL コレステロール (mg/dL)	摂取前	127.5 ± 33.5
	摂取後	103.5 ± 20.0
HDL コレステロール (mg/dL)	摂取前	66.2 ± 18.4
	摂取後	66.4 ± 20.9
中性脂肪 (TG) (mg/dL)	摂取前	74.0 ± 30.8
	摂取後	65.9 ± 33.2
遊離脂肪酸 (mg/dL)	摂取前	0.44 ± 0.31
	摂取後	0.45 ± 0.17
空腹時血糖値 (mg/dL)	摂取前	95.8 ± 18.1
	摂取後	85.6 ± 10.0
アディポネクチン (µg/mL)	摂取前	7.13 ± 3.34
	摂取後	7.33 ± 3.35

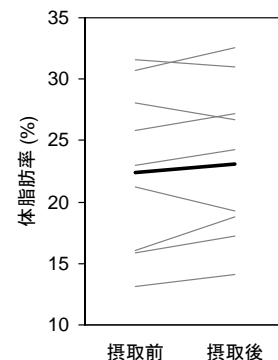
平均値 ± 標準偏差 (N=10)



8-2. 体重・BMI・体脂肪率

体重 (kg)	摂取前	58.6 ± 10.9
	摂取後	62.5 ± 13.16
BMI	摂取前	22.3 ± 2.4
	摂取後	22.0 ± 6.7
体脂肪率 (%)	摂取前	22.4 ± 6.5
	摂取後	23.1 ± 6.2

平均値 ± 標準偏差 (N=10)



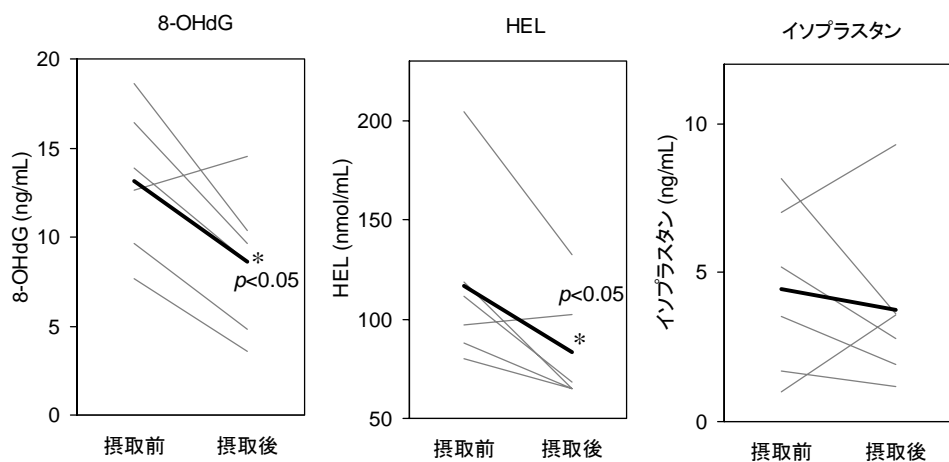
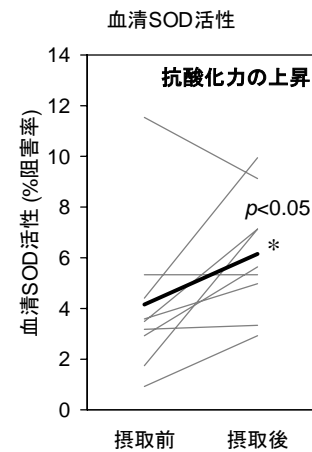
【グラフの読み方】

各被験者の, レスベラトロール-P5 摂取期間の前後における値を細線で示す。太線は平均値を示す。

8-3. 酸化ストレスマーカー

血清 SOD 活性 (%阻害率)	摂取前	4.1±3.1
	摂取後	6.2±2.4 $p<0.05$
尿中 8-OHdG (ng/mL)	摂取前	13.1±4.1
	摂取後	8.5±4.0 $p<0.05$
尿中 HEL (nmol/mL)	摂取前	116.5±45.4
	摂取後	83.1±28.2 $p<0.05$
尿中イソプラスタン (ng/mL)	摂取前	4.4±2.9
	摂取後	3.7±2.9 $p=0.056$

平均値±標準偏差 (N=6) 但し血清 SOD 活性は N=10



8-4. 考察

10人の健康な男女による4週間の継続摂取臨床試験を行いました。被験者には毎日夕方から夜にかけての時間帯に、40 mg/day のレスベラトロール-P5 を摂取させました。摂取期間の前後に、絶食下で採血・採尿を行い、各パラメーターを比較しました。

まず、本試験期間中に副作用と見られる肉体的・精神的異常は見られませんでした。また、血液検査において病的な変化を示す指標はありませんでした。

血液成分のうち、脂質関連の指標として、総コレステロール、LDL コレステロール(悪玉コレステロール)、中性脂肪に減少傾向が見られました。また、空腹時血糖値にも減少傾向が見られました。とくに高値を示した2名が、試験後に正常域まで改善したことが注目されます。これらの結果から、レスベラトロール-P5 には**血中脂質の減少作用、血糖値を正常化させる効果**が示唆されました。

一方、体重、体脂肪率に微増が見られましたが、BMI に**低下傾向**が見られました。

酸化ストレスマーカーの変化では、血清 SOD 活性が有意に上昇し、抗酸化力が上昇していることを示唆しています。尿中 8-OHdG (DNA 損傷マーカー)、HEL (脂質過酸化マーカー) が有意に減少し、イソプラスタン (脂質過酸化マーカー) も減少傾向を示しました。これらの結果から、レスベラトロールの摂取によって**酸化ストレスが軽減され、防御能力も強くなった**ことが示唆されます。

9. 実験方法・引用文献一覧

図 4	サンプル溶液を SOD テストワコー (和光純薬) により測定した。
図 5	サンプル溶液を DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) 溶液に添加し、DPPH 溶液の退色を吸光度で測定した。
図 6	レスベラトロール-P5, -P10 を DMSO に溶解し試験を行った。チロシナーゼ (マッシュルーム由来) 溶液に添加し、L-チロシンからドーパキノンとなる反応を吸光度で測定した。
表 1	Kim <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 277 , 16340-16344, 2002.
図 7	レスベラトロール-P5, -P10 を DMSO に溶解し、ヒアルロン酸にヒアルロニダーゼを作用させた。パラジメチルアミノベンズアルデヒドと反応させ、吸光度を測定した。
図 8	レスベラトロール-P5, -P10 を DMSO に溶解し、PZ-ペプチドがコラゲナーゼにより切断される量を測定した。
図 9	レスベラトロール-P5, -P10 を DMSO に溶解し、DQ エラスチンがエラスターゼに切断される量を測定した。
図 11	GAM 液体培地 (日水製薬) にアクネ菌を前培養した。培養液を GAM 寒天培地 (日水製薬) に均一に塗抹した。この寒天プレートに中央に、レスベラトロール溶液 (80 μ L) を添加したペーパーディスク (直径 8 mm) を設置した。このとき、サンプル添加した面が寒天培地に接するようにした。48 時間培養後、菌の増殖阻害を示す「阻止円」の生成を肉眼で確認した。
図 12	3T3-L1 脂肪細胞 (4.0×10^4 cells/mL/well) を 24 穴マイクロプレートに播種し、10%ウシ血清を含有する DMEM 培地にて 2 日間培養後、インスリン (167 μ M)、イソブチルメチルキサンチン (0.5 μ M)、デキサメサゾン (1 μ M) を含む培地に交換して分化誘導を行った。2 日後、10%ウシ胎児血清を含む培地に交換し、3 日おきに培地交換し、12 日間観察した。培養後の細胞は洗浄し、オイルレッド O 染色を行った。
図 13	VAC 脂肪細胞 (3.0×10^6 cells/mL/well) を 24 穴マイクロプレートに播種し、内臓脂肪分化メディウム (セルガレージ) にて 2 日間培養した。その後 2 日ごとに培地を取り替え、8 日目まで培養した後、サンプルおよびノルエピネフリン (2.0×10^{-7} M) を含む培地に交換し 6 時間培養を行った。その後、細胞を洗浄し、ホルマリン固定を行った。
図 14	Han YS <i>et al.</i> , <i>Br. J. Pharmacol.</i> 141 (6), 997-1005, 2004.
図 16~17 表 2	Lu KT <i>et al.</i> , <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 54 (8), 3126-3131, 2006.

10. レスベラトロールの安定性

(1) 熱安定性

レスベラトロール-P5 の熱安定性を検討しました。120℃で1時間加熱処理を行いました。レスベラトロール、ポリフェノール含量は減少しませんでした。

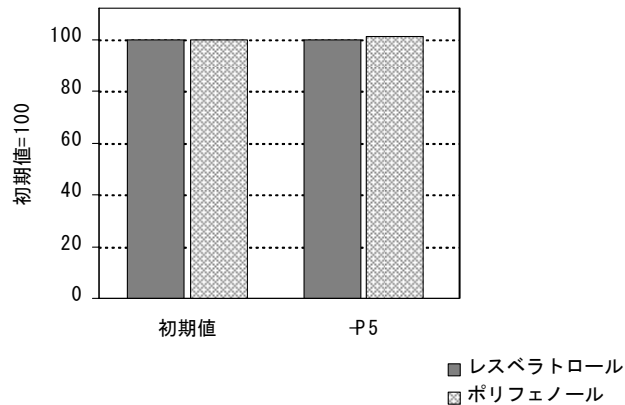


図 18. レスベラトロールの熱安定性

また、清涼飲料水を想定した溶液 (10%ショ糖, クエン酸酸性溶液 pH4) にシクロデキストリン包摂レスベラトロールを 0.1%または 0.03%溶解したものの熱安定性を検討しました。80℃において加熱処理を行いました。レスベラトロール、ポリフェノール含量は減少しませんでした。

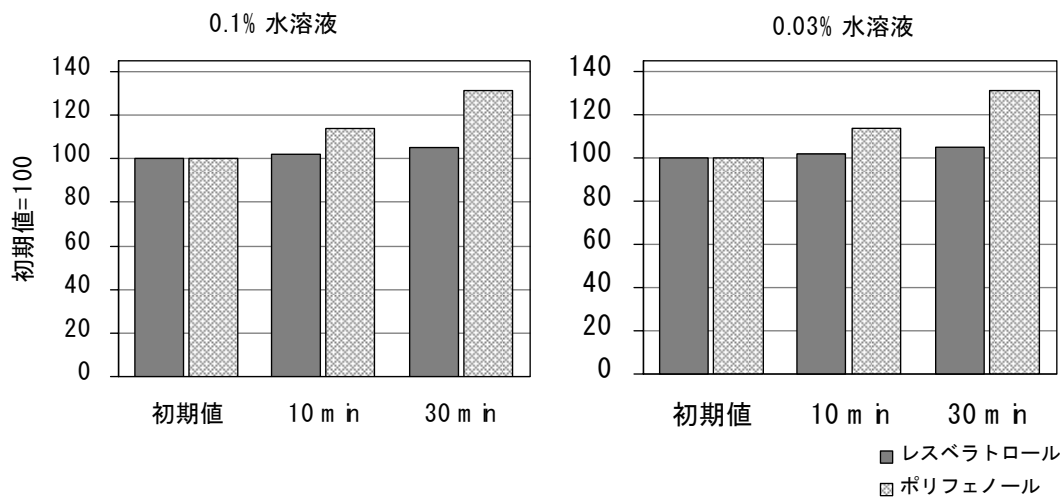


図 19. レスベラトロール水溶液の熱安定性 (蒸散重量補正後)

(2) pH 安定性

シクロデキストリン包摂レスベラトロールの 0.1%水溶液を各 pH に調製し、非遮光下、室温で1週間保存後、レスベラトロール、ポリフェノール含量を測定しました。その結果、酸性から中性領域においてレスベラトロール、ポリフェノール含量は減少しませんでした。

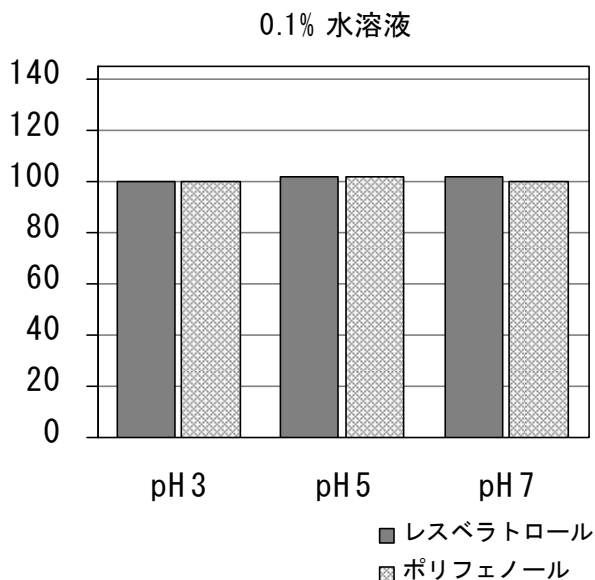


図 20. レスベラトロール水溶液の pH 安定性 (非遮光, 1 週間)

(3) 製剤安定性

清涼飲料水を想定した溶液 (10%ショ糖, クエン酸酸性溶液 pH4) にシクロデキストリン包摂レスベラトロールを 0.1%溶解したものを調製し、室温 (非遮光下), 25°C (遮光), 40°C (遮光), 5°C (遮光) で1週間保存し、沈殿, 濁り, 着色の有無を目視で確認しました。レスベラトロールの液剤安定性は、酸性域において極めて高いことがわかりました。

	液剤安定性 (0.1%水溶液, pH4)			
	室温 (光照射)	25°C (遮光)	40°C (遮光)	5°C (遮光)
沈殿 濁り	なし	なし	なし	なし
着色	なし	なし	なし	なし

11. レスベラトロールとイタドリ (虎杖根)

市場に流通しているレスベラトロール製品の中には、イタドリ由来のものと疑われるものがあります。イタドリの根は医薬品であり、日本では食品には使えません。生薬様の刺激臭がするものには注意が必要です。また、タデ科植物

特有の物質を検出することでも識別が可能です。オリザ油化のレスベラトロールは100%ブドウ由来ですので安心してご使用下さい。

12. レスベラトロールの安全性

(1) 残留農薬

レスベラトロール-P5 について、食品衛生法および農薬取締法に準じて、447項目の農薬の有無を調べました。その結果、全項目について基準値（検出限界値）以下であることを確認しました。

試験依頼先：株式会社マシス

試験成績書発行年月日：平成19年7月2日

依頼番号：12590

(2) 急性毒性試験 (LD₅₀)

医薬品の単回投与毒性試験ガイドラインに従い、動物に負担のかからない許容最大量である2000 mg/kgのレスベラトロール-P10 (レスベラトロール10%含有品) を、絶食下のddY系雌雄マウス(5週齢) に経口投与し、14日間飼育・観察を行いました。その結果、死亡例や体重推移の異常(対照群との比較) は認められず、試験終了後に行った剖検においても、臓器の肉眼的異常は認められませんでした。したがって、レスベラトロール-P10のマウスにおけるLD₅₀値(経口)は、雌雄ともに2000 mg/kg以上です。また、レスベラトロール-P5, WSPにつきましても、レスベラトロール含量がP10よりも少ないことから、マウスにおけるLD₅₀値(経口)は、雌雄ともに2000 mg/kg以上であると推察されます。

(3) 亜急性毒性試験

Sprague-Dawley系ラットに、レスベラトロールとして20 mg/kg/day (レスベラトロール-P5として400 mg/kg/day相当量) の用量で28日間の反復投与を行った結果、生化学的パラメータに異常がみられなかったこと、試験終了後に行った剖検において臓器の肉眼的異常は認められなかったことが報告されています。

The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful.

「28日間にわたる高用量トランスレスベラトロールの経口投与は有害ではない」

J. Nutr., 132(2), 257-260, 2002.

(4) 小核試験 (変異原性試験)

レスベラトロール-P5 (2,000 mg/kg) を1回経口投与した動物に、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な増加は認められませんでした。レスベラトロール-P5は、非変異原性であると考えられます。

13. レスベラトロールの推奨摂取量

一日あたりレスベラトロール-P5として20~40 mg, レスベラトロール-WSP0.5として200~400 mgの使用をおすすめします。この値は、フランス人成人が一日に消費するワインに含有されるレスベラトロールの量を参考にして設定しました。

14. 栄養成分 レスベラトロール-P5

分析項目	結果	注	分析方法
水分	3.0g/100g		減圧加熱乾燥法
タンパク質	2.4g/100g	1	ケルダール法
脂質	1.8g/100g		酸分解法
灰分	5.1g/100g		直接灰化法
炭水化物	87.7g/100g	2	
エネルギー	377kcal/100g	3	修正アトウォーター法
食物繊維	5.1g/100g		プロスキー法
ナトリウム	150mg/100g		原子吸光光度法
食塩相当量	0.4g/100g		ナトリウム換算値

注1) 窒素・タンパク質換算係数：6.25

注2) 計算式：100 - (水分+タンパク質+脂質+灰分)

注3) エネルギー換算係数：タンパク質 4; 脂質 9; 糖質 4; 食物繊維 2

試験依頼先：株式会社エスアールエル

試験成績書発行年月日：平成19年6月28日

依頼番号：第200706150036号

15. 原生薬換算値

20 mg のレスベラトロール-P5 は、赤ワインで 200 mL~1 リットル，ブドウ（皮付き）で 1 kg，赤色のブドウジュースで 2 リットル，クランベリージュースで 5 リットル，ピーナツ（茹でたもの）で 200 g，ピーナツバターで 2 kg に相当します。

参考文献：Nature Rev. Drug Discov., 5, 493-506, 2006.

16. レスベラトロールの応用例

	利用分野	訴求	剤形
食品	体の内側からの美しさのために	アンチエイジング，神経保護，抗酸化，抗炎症，メタボリックシンドローム対応，美容，美白	飲料（清涼飲料水，ドリンク等），ハードおよびソフトカプセル，タブレット，キャンディー，チューインガム，グミ，クッキー，チョコレート，ウエハース，ゼリー等
化粧品	外用		化粧水，ローション，パック，ボディジェル等

各種溶媒に対する溶解性（室温）

製品仕様	水	含水エタノール	グリセリン	食用油
-P5	×	○	○	×
-WSP0.5	○	△	×	×

化粧品用途におけるレスベラトロールのグリセリン溶液，1,3-ブチレングリコール溶液は，ご相談に応じます。

製品規格書

製品名

レスベラトロール-P5

食品

本品は、ブドウすなわちブドウ科ブドウ (*Vitis vinifera*) の葉、種子および皮から含水エタノールで抽出して得られた粉末である。本品は定量するとき、ポリフェノールを 25.0 % 以上、レスベラトロールを 5.0 % 以上含む。

<u>性 状</u>	紫色～紫褐色の粉末で、わずかに特有なにおいを有する。	
<u>ポリフェノール含量</u>	25.0% 以上	(Folin-Denis 法)
<u>レスベラトロール含量</u>	5.0 % 以上	(HPLC)
<u>乾燥減量</u>	10.0 % 以下	(1g, 105°C, 2 時間)
<u>純度試験</u>		
(1) 重金属	10 ppm 以下	(食品添加物公定書, 一般試験法, 重金属試験法)
(2) ヒ素	1 ppm 以下	(食品衛生検査指針, ヒ素試験法)
<u>一般生菌数</u>	1×10^3 個 / g 以下	(衛生試験法, 標準寒天培地)
<u>真菌数</u>	1×10^2 個 / g 以下	(衛生試験法, ポテトデキストロース寒天培地, クロラムフェニコール添加)
<u>大腸菌群</u>	陰性	(衛生試験法, BGLG 培地)
<u>組 成</u>		
	<u>成 分</u>	<u>含有量</u>
	ブドウ抽出物	100 %

製品規格書

製品名

レスベラトロール-WSP0.5

食品添加物製剤

本品は、ブドウすなわちブドウ科ブドウ (*Vitis vinifera*) の葉、種子および皮から含水エタノールで抽出して得られた粉末である。本品は定量するとき、ポリフェノールを 2.5 % 以上、レスベラトロールを 0.5 % 以上含む。本品は水溶性である。

<u>性 状</u>	うす紫色の粉末で、わずかに特有なにおいを有する。	
<u>ポリフェノール含量</u>	2.5 % 以上	(Folin-Denis 法)
<u>レスベラトロール含量</u>	0.5 % 以上	(HPLC)
<u>乾燥減量</u>	10.0 % 以下	(1g, 105°C, 2 時間)
<u>純度試験</u>		
(1) 重金属	10 ppm 以下	(食品添加物公定書, 一般試験法, 重金属試験法)
(2) ヒ素	1 ppm 以下	(食品衛生検査指針, ヒ素試験法)
<u>一般生菌数</u>	1×10^3 個 / g 以下	(衛生試験法, 標準寒天培地)
<u>真菌数</u>	1×10^2 個 / g 以下	(衛生試験法, ポテトデキストロース寒天培地, クロラムフェニコール添加)
<u>大腸菌群</u>	陰性	(衛生試験法, BGLG 培地)

<u>組 成</u>	<u>成 分</u>	<u>含有量</u>
	ブドウ抽出物	10 %
	シクロデキストリン	90 %
	合計	100 %

製品規格書

製品名

レスベラトロール-PC5

化粧品

本品は、ブドウすなわちブドウ科ブドウ (*Vitis vinifera*) の葉、種子および皮から含水エタノールで抽出して得られた粉末である。本品は定量するとき、ポリフェノールを 25.0 % 以上、レスベラトロールを 5.0 % 以上含む。

<u>性 状</u>	紫色～紫褐色の粉末で、わずかに特有なにおいを有する。	
<u>ポリフェノール含量</u>	25.0% 以上	(Folin-Denis 法)
<u>レスベラトロール含量</u>	5.0 % 以上	(HPLC)
<u>乾燥減量</u>	10.0 % 以下	(1g, 105℃, 2 時間)
<u>純度試験</u>		
(1) 重金属	10 ppm 以下	(第 2 法)
(2) ヒ素	1 ppm 以下	(第 3 法)
<u>一般生菌数</u>	1×10^2 個 / g 以下	(衛生試験法, 標準寒天培地)
<u>真菌数</u>	1×10^2 個 / g 以下	(衛生試験法, ポテトデキストロース寒天培地, クロラムフェニコール添加)
<u>大腸菌群</u>	陰性	(衛生試験法, BGLG 培地)
<u>組 成</u>	<u>成 分</u>	<u>含有量</u>
	ブドウ葉／皮／種子エキス	100 %

この規格及び試験方法において、別に規定するものの他は、外原規通則及び一般試験法を準用するものとする。

製品規格書

製品名

レスベラトロール-WSPC0.5

化粧品

本品は、ブドウすなわちブドウ科ブドウ (*Vitis vinifera*) の葉、種子および皮から含水エタノールで抽出して得られた粉末である。本品は定量するとき、ポリフェノールを 2.5 % 以上、レスベラトロールを 0.5 % 以上含む。本品は水溶性である。

<u>性 状</u>	うす紫色の粉末で、わずかに特有なにおいを有する。	
<u>ポリフェノール含量</u>	2.5 % 以上	(Folin-Denis 法)
<u>レスベラトロール含量</u>	0.5 % 以上	(HPLC)
<u>乾燥減量</u>	10.0 % 以下	(1g, 105°C, 2 時間)
<u>純度試験</u>		
(1) 重金属	10 ppm 以下	(第 2 法)
(2) ヒ素	1 ppm 以下	(第 3 法)
<u>一般生菌数</u>	1×10^2 個 / g 以下	(衛生試験法, 標準寒天培地)
<u>真菌数</u>	1×10^2 個 / g 以下	(衛生試験法, ポテトデキストロース寒天培地, クロラムフェニコール添加)
<u>大腸菌群</u>	陰性	(衛生試験法, BGLG 培地)
<u>組 成</u>		
	<u>成 分</u>	<u>含有量</u>
	シクロデキストリン	} 90 %
	マルトシルシクロデキストリン	
	マルトース	
	ブドウ葉/皮/種子エキス	10 %
	合計	100 %

この規格及び試験方法において、別に規定するものの他は、外原規通則及び一般試験法を準用するものとする。

商品企画からOEM生産まで お気軽に、ご相談ください。

オリザ油化は、健康に役立つ機能性をもつ
食品素材の開発をめざしています。
多品種の機能性食品素材を生産し、多くの
食品情報を有しております。
お気軽にお問い合わせください。

製造発売元：オリザ油化株式会社
本社

〒493-8001 愛知県一宮市北方町沼田1番地
TEL(0586)86-5141(代表) FAX(0586)86-6191
URL/<http://www.oryza.co.jp/>
E-mail: info@oryza.co.jp

東京営業所

〒101-0041 東京都千代田区神田須田町1-24-10 大東京ビル5F
TEL(03)5209-9150 FAX(03)5209-9151



- * 本書の無断複写、及び流用は、著作権法上の例外を除き、禁じられています。
- * 本カタログに記載された内容は、都合により変更させていただくことがあります。
- * 本資料は、学術的なデータ等に基づき作成しておりますが、当該製品を配合した消費者向けの製品への表現については、健康増進法や薬事法等の関連法規に従うようご注意ください。
- * Ver. 2.2 の主な改定内容
レスベラトロールの構造式を追加しました (p.4)。

制定日 2007年9月14日

改定日 2009年10月3日