ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.

レスベラトロール

RESVERATROL

オリザ油化株式会社

Ver. 2.8SO

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，**生命活動の中枢**，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。

目次

1. **はじめに**・・・

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。

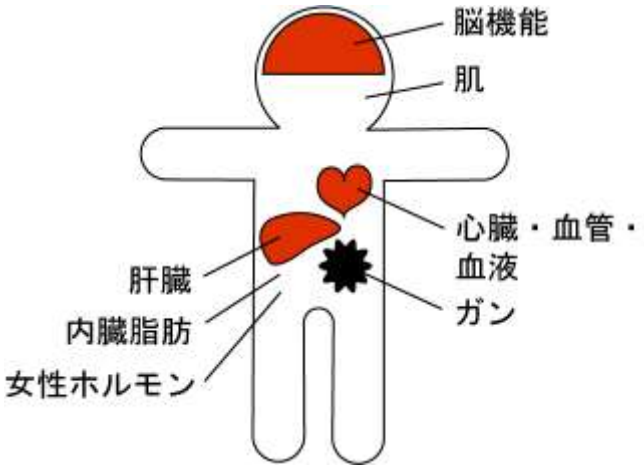


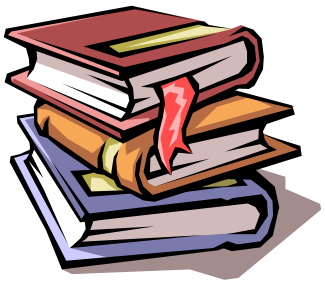
図1．年齢を重ねる毎に，体の様々なところが気になります

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-1αというタンパク質に作用して活性化します。PGC-1α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。

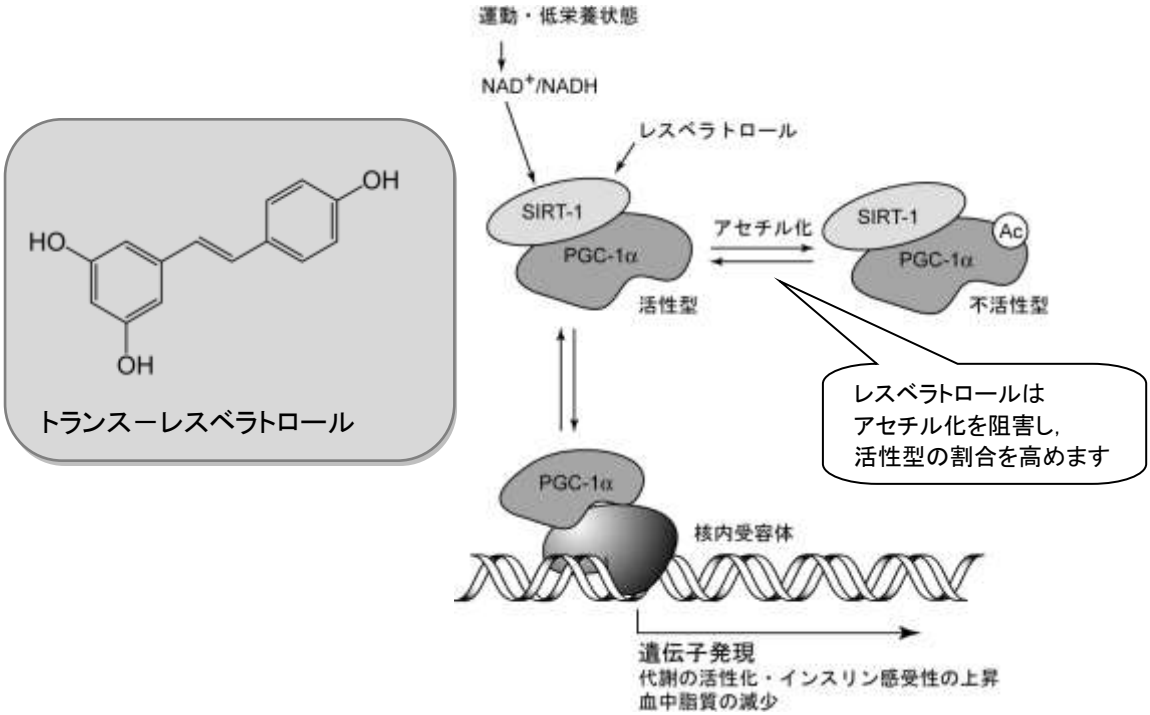


図 2. レスベラトロールの構造と、SIRT-1 遺伝子への働きの一例

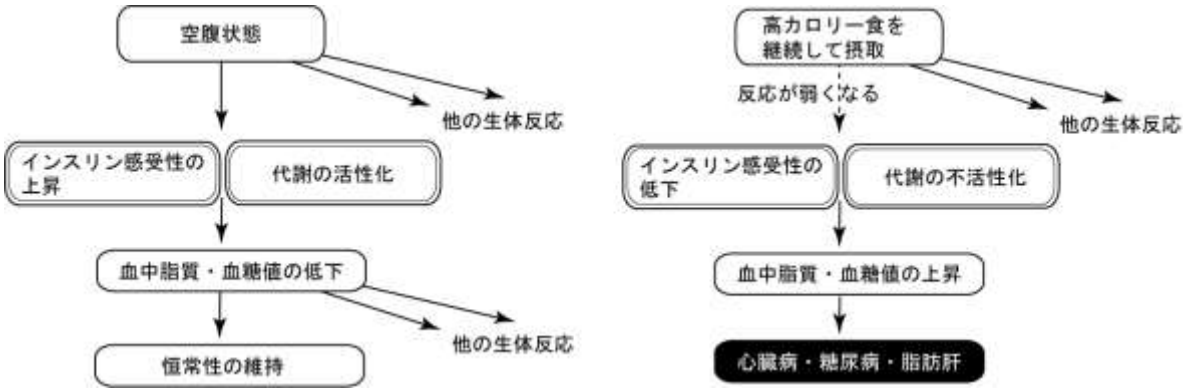
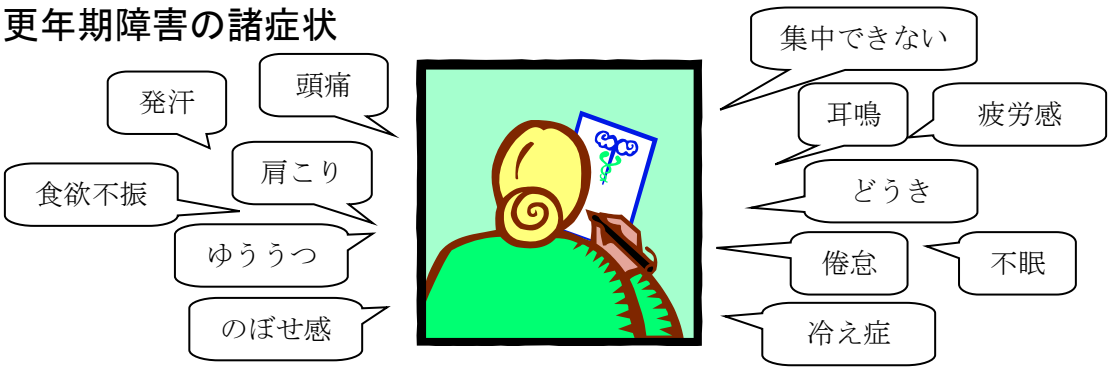


図 3. 高カロリー食を継続して摂取すると代謝の恒常性が維持されない

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。
Agarwal B., Baur J.A. Resveratrol and life extension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1215, 138-43 (2011).
Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1. *Altern. Med. Rev.*15, 245-63 (2010).

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。
Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J. Nutr. Biochem.* 16, 449-66 (2005).



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。

Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch. Dermatol. Res.*, 302, 71-83 (2010).

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。SOD 様活性については，日本食品分析センターでの測定においても，5.3×10^4 単位/g という結果が出ています。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。また，ORAC 値の測定の結果，弊社のレスベラトロールは，14,000 mmole TE/g という非常に高い値を示すことが判明しました。

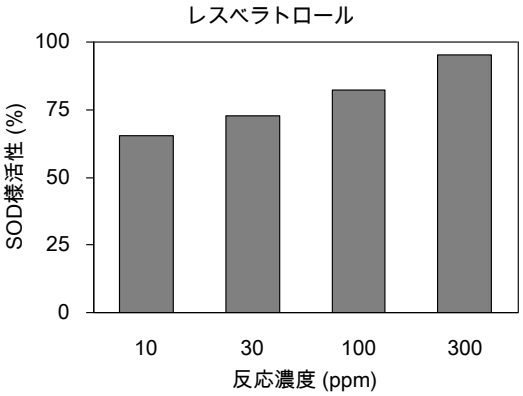


図 4. レスベラトロールの SOD 様活性

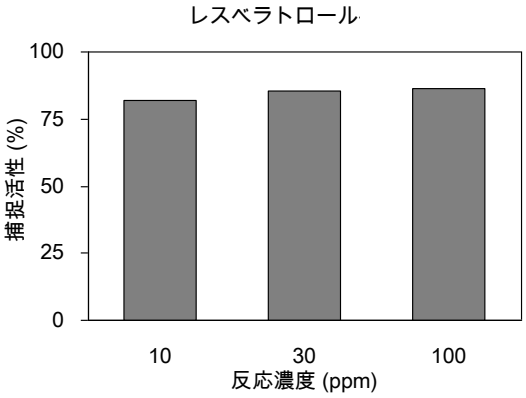
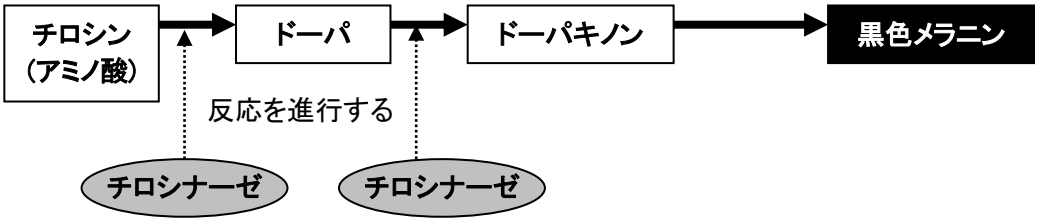


図 5. レスベラトロールの DPPH ラジカル捕捉活性

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。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)。



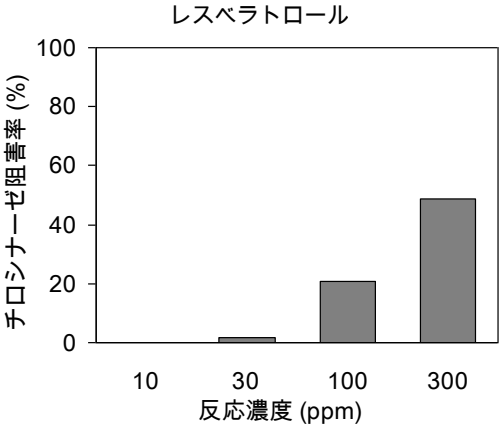


図 6.　レスベラトロールのチロシナーゼ活性阻害作用

表 1. レスベラトロール (純品) およびコウジ酸 100 μM 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±3.8	32.7±5.1
コウジ酸	76.7±1.1	43.0±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

レスベラトロールのヒトメラノサイトにおけるチロシナーゼ阻害作用は，下記文献においても報告されています。

Newton R.A., Cook A.L., Roberts D.W., Leonard J.H., Sturm R.A. Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* (2007). 127, 2216-27

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)。

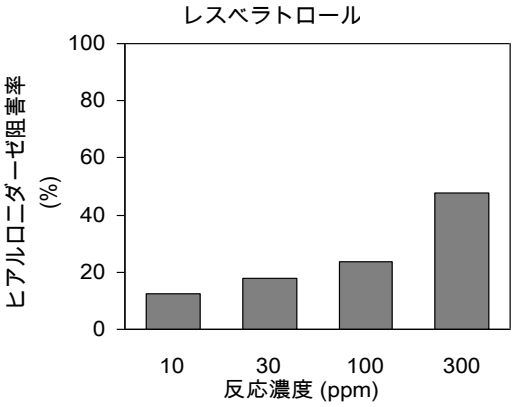


図 7.　レスベラトロールのヒアルロニダーゼ活性阻害作用

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)。

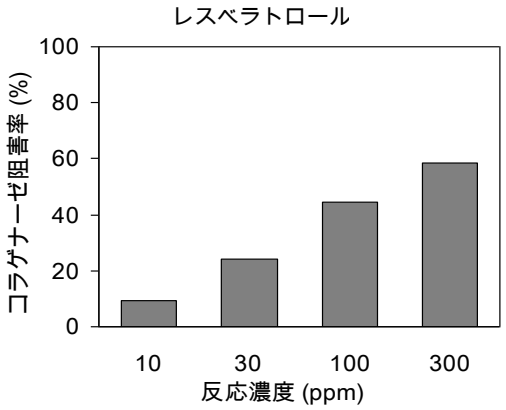


図 8.　レスベラトロールのコラゲナーゼ活性阻害作用

近年，線維芽細胞において前述のSIRT1の発現が，コラゲナーゼの発現を抑制することが報告されていることから，レスベラトロールはコラゲナーゼの発現を抑制することが考えられます。

Ohguchi K., Itoh T., Akao Y., Inoue H., Nozawa Y., Ito M. SIRT1 modulates expression of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. *Br. J. Dermatol*. 163, 689-94 (2010).

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)。

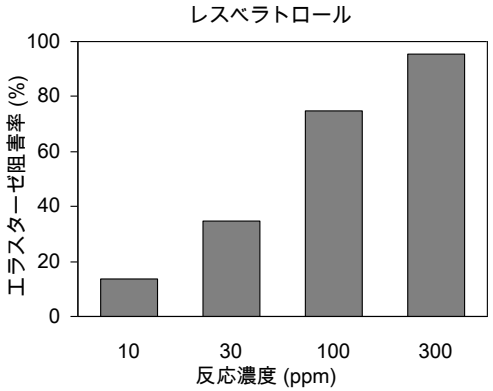


図 9. レスベラトロールのエラスターゼ活性阻害作用

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**。

Das S, Das DK. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 6, 168-73 (2007).

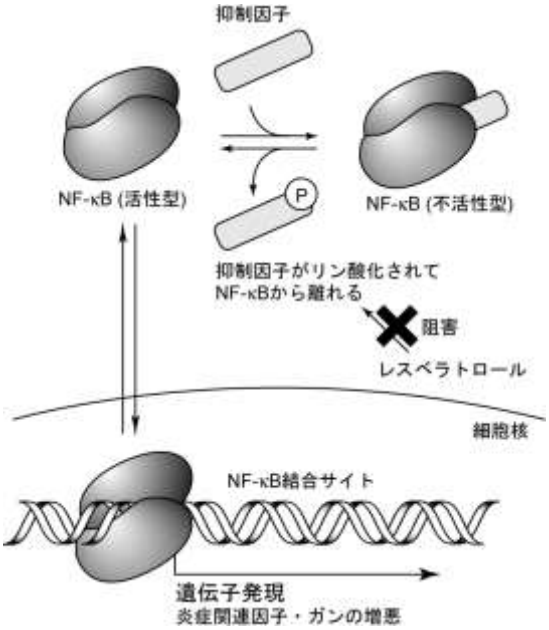


図 10. レスベラトロールの抗炎症作用メカニズム

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。

アクネ菌を塗沫した寒天培地にレスベラトロールを添加すると，濃度 300 μg/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)。

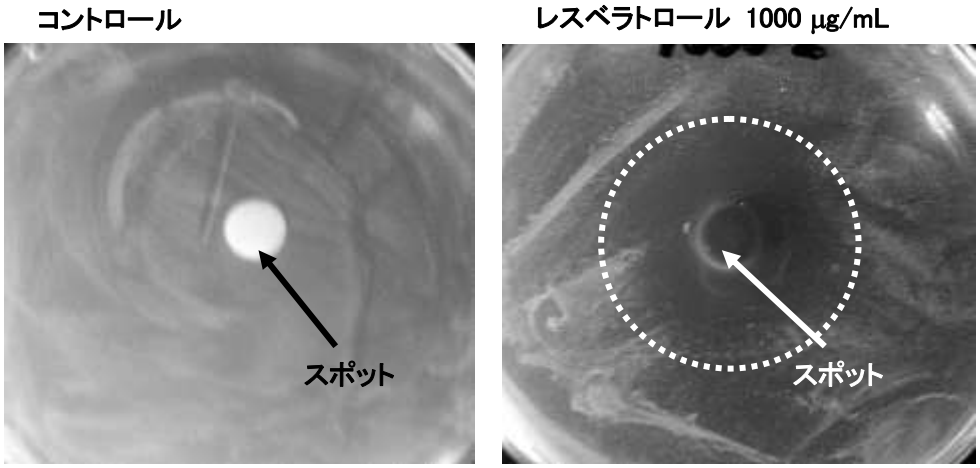


図 11. レスベラトロールの抗アクネ菌作用
中央のスポットに DMSO またはレスベラトロール (1000 μg/mL) を滴下し，培養したもの。左は全体にアクネ菌が増殖したため，全体が白っぽく見える。右はスポットの周囲 (白い点線円の内側) でアクネ菌の増殖が阻害された。*n*=2.

近年になって，レスベラトロールを配合したジェルの臨床効果が報告されています。
Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, Battimiello V, Fardella N, Ilardi G, La Rotonda MI, Longobardi A, Mazzella M, Siano M, Pastore F, De Vita V, Vecchione ML, Ayala F. Resveratrol-containing gel for the treatment of *acne vulgaris*: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 12, 133-41 (2011).

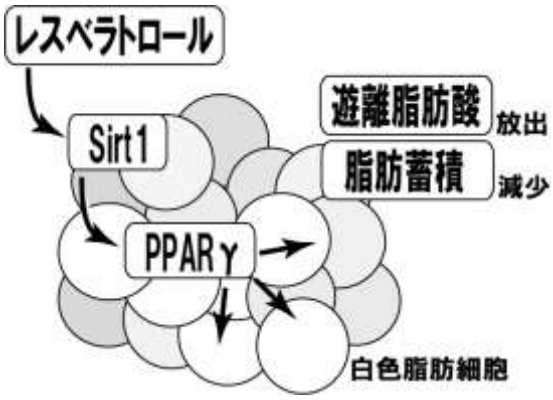
6．メタボリックシンドローム対応作用

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 PPARγ 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.)。PPARγ 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ます。

Petrovski G., Gurusamy N., Das D.K. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1215, 22-33 (2011).

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。

Szkudelski T., Szkudelska K. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1215, 34-9 (2011).

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。

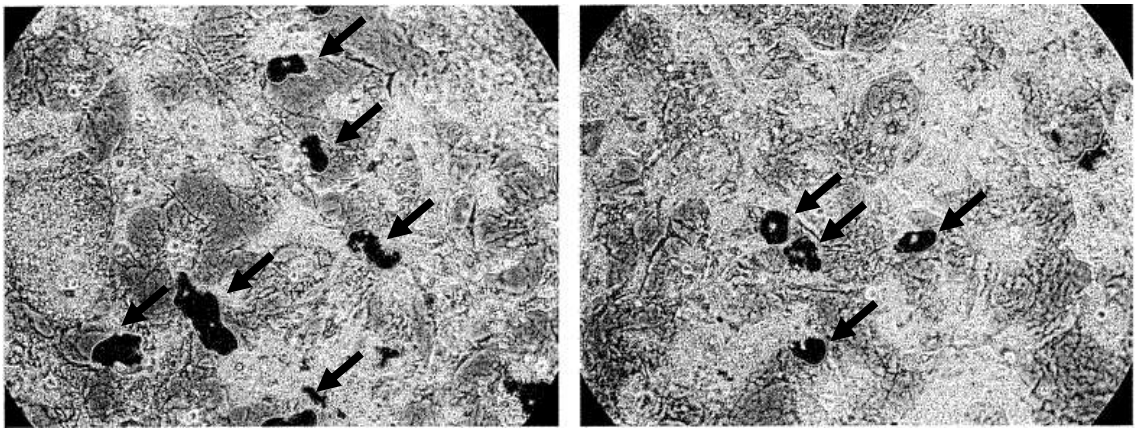


図 12. 3T3-L1 分化細胞における脂肪滴 (矢印) の蓄積
左, コントロール (DMSO) 右, レスベラトロール (1 μg/mL) オイルレッド O 染色

(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。

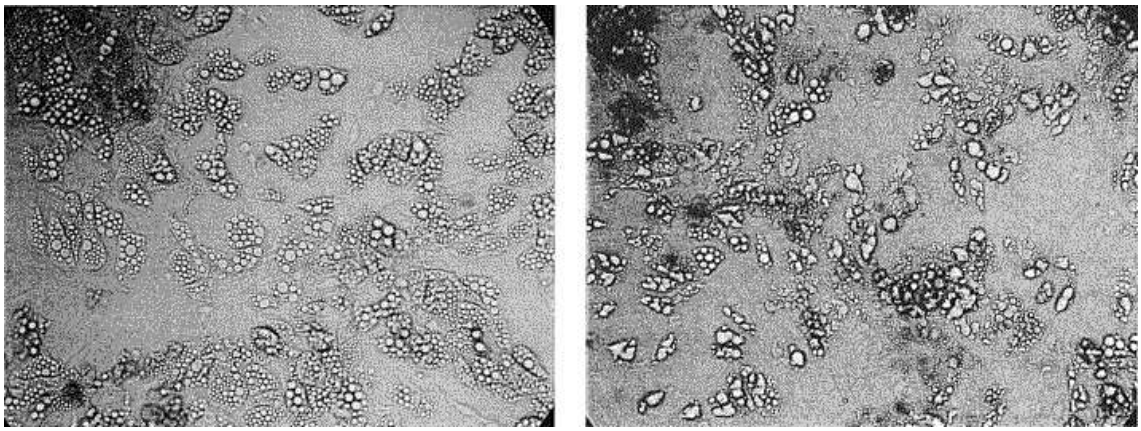


図 13. VAC 内臓細胞における脂肪滴の蓄積
左, コントロール (DMSO) 右, レスベラトロール (100 μg/mL)

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。

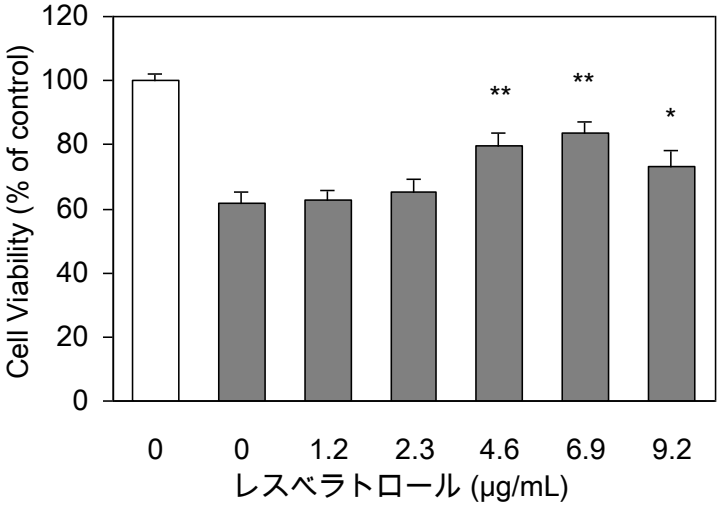


図 14. アミロイドβペプチド (Aβ) による神経毒性の軽減

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．酸化的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. 酸化的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，一時性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，ラットの両側総頚動脈を結紮し，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。

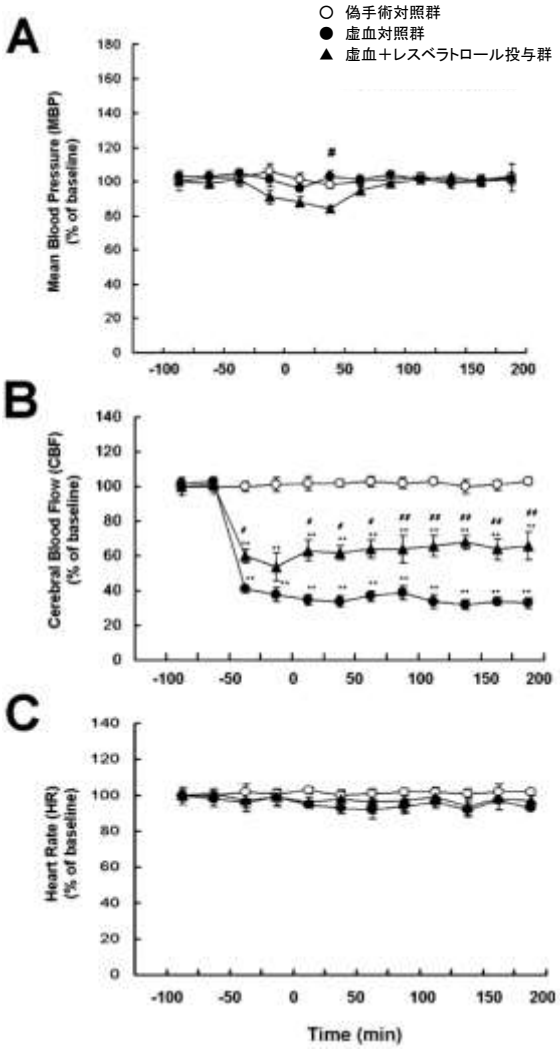


図 15. ラット両側頚動脈結紮脳虚血操作前後における (A) 血圧，(B) 脳内血流量，(C) 心拍数の経時変化

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

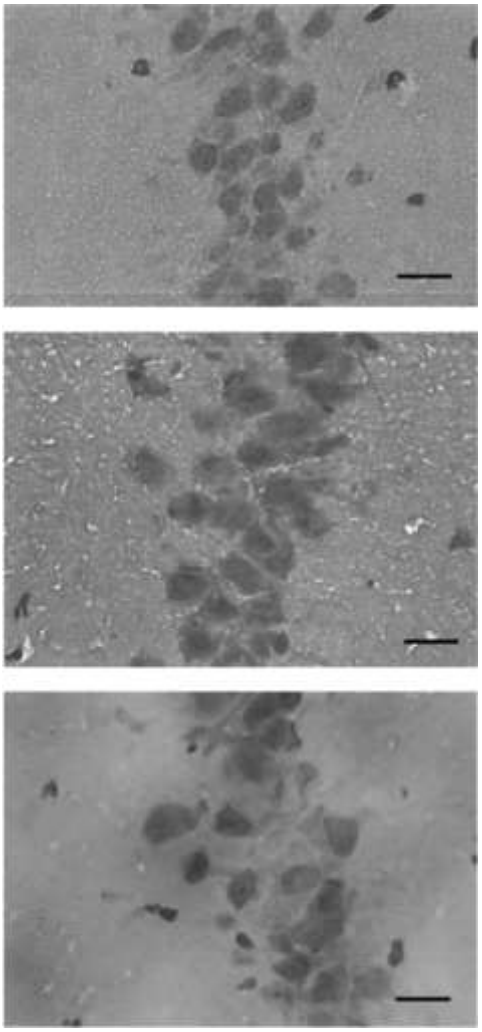


図 16. 海馬切片の顕微鏡写真
上, 正常な脳組織
中, 虚血対照群の脳組織
下, 虚血＋レスベラトロール投与群の脳組織

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

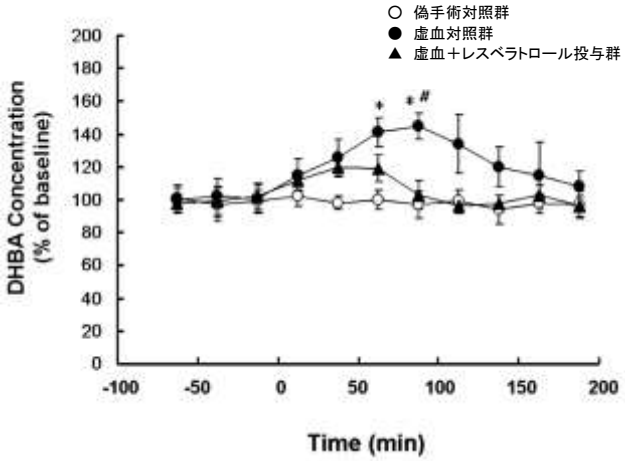


図 17. 脳内の DHBA 濃度の経時変化
n=12, 平均値±標準誤差
*, 偽手術対照群と比較して p<0.05
#, 虚血対照群と比較して p<0.05
このページのデータは, Lu KT ら, Neuroprotective effects of resveratrol on cerebral ischemia-induced neuron loss mediated by free radical scavenging and cerebral blood flow elevation. *J. Agric. Food Chem.*, **54**(8), 3126-3131, 2006. 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

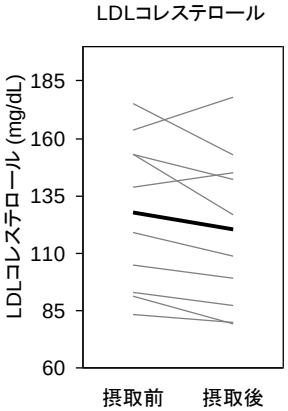
弊社社内ボランティアによって、実験用に作製したレスベラトロール(以下レスベラトロールとする)の継続摂取臨床試験を行いました。試験の概要は以下のとおりです。

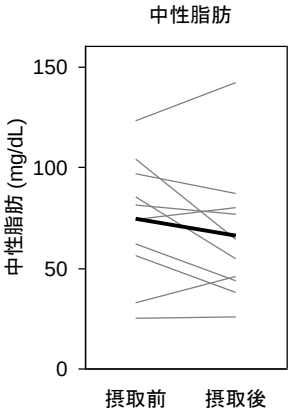
被験者	男性 6 名 (42~63 歳), 女性 4 名 (25~35 歳) 慢性的な疾患を有さないこと
試験期間	4 週間 夕方から夜にかけて, 1 日 1 回水と共に摂取
1 日摂取量	レスベラトロールを 40 mg

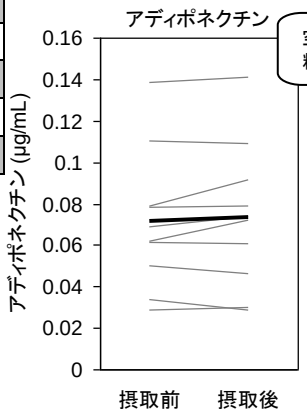
8-1. 血液成分 (血中脂質関連)

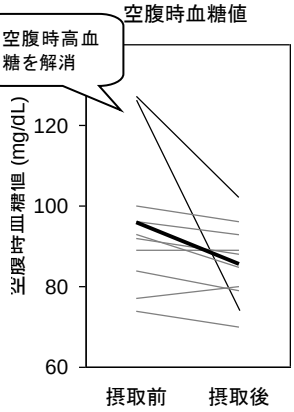
総コレステロール (mg/dL)	摂取前	209.7±38.1
	摂取後	200.8±37.4
LDL コレステロール (mg/dL)	摂取前	127.5±33.5
	摂取後	103.5±20.0
HDL コレステロール (mg/dL)	摂取前	66.2±18.4
	摂取後	66.4±20.9
中性脂肪 (TG) (mg/dL)	摂取前	74.0±30.8
	摂取後	65.9±33.2
遊離脂肪酸 (mg/dL)	摂取前	0.44±0.31
	摂取後	0.45±0.17
空腹時血糖値 (mg/dL)	摂取前	95.8±18.1
	摂取後	85.6±10.0
アディポネクチン (μg/mL)	摂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

平均値±標準偏差 (N=10)





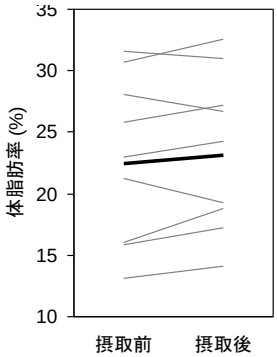




8-2. 体重・BMI・体脂肪率

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)

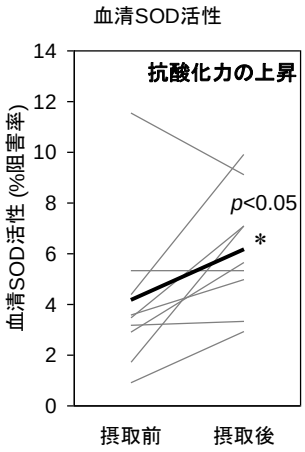


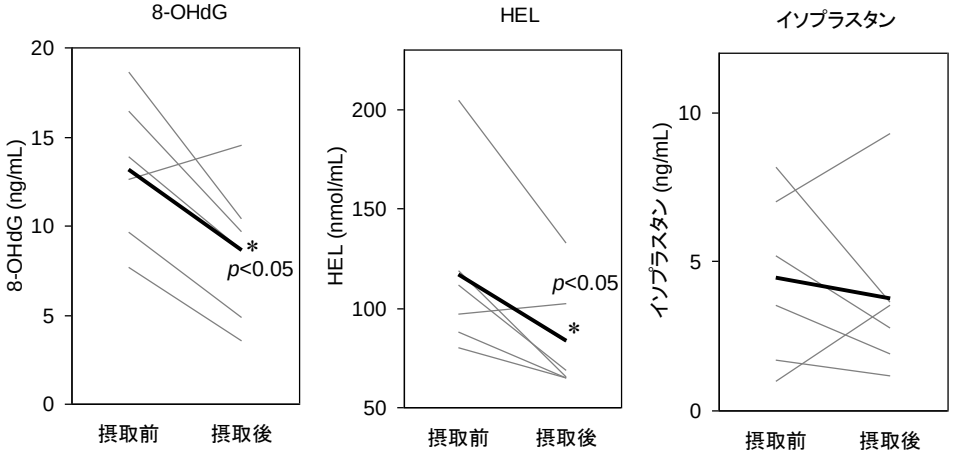
【グラフの読み方】
各被験者の, レスベラトロール摂取期間の前後における値を細線で示す。太線は平均値を示す。

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 *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **277**, 16340-16344, 2002.
図 7	レスベラトロールを 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) に均一に塗沫した。この寒天プレートの中央に，レスベラトロール溶液 (80 μL) 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 μM)，イソブチルメチルキサンチン (0.5 μM)、デキサメサゾン (1 μM) 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 *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* **141**(6), 997-1005, 2004.
図 16~17 表 2	Lu KT *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, **54**(8), 3126-3131, 2006.

オリザ油化株式会社
〒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　E-mail: Tokyo@oryza.co.jp

* 本書は原料に使われた植物等の紹介になっております。掲載しております内容は、当社商品自体の効能効果をうたうものではございません。

* 本書に記載の内容は、化粧品または食品・健康食品企業の方をはじめとするその関連する業務に従事されている方を対象に、適正にご使用いただくことを目的としたものであり、一般消費者向けのものではございません。これらの内容は商品における効能を示唆するものではないことにご留意いただき、関連法規制の規定等をふまえ、消費者に向けた広告宣伝や販売等の目的に使用することはお避け下さい。

* 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。

制定日 2007 年 9 月 14 日
改訂日 2017 年 10 月 12 日

ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.