総 説

「サプリメント」による抗老化療法の現状と展望

大澤 俊彦

〈要 約〉 最近、サプリメントが大きな注目を集めている。また、世界に先駆けて日本でスタートした「機能性食品」に関する研究の進展の結果、「特定保健用食品」(トクホ)と「栄養機能食品」を併せた「保健機能食品」として厚生労働省により認可され、現在に至っている。しかし、サプリメントを含めた食品の流通に伴い、規格基準化と表示の国際的な統一が求められてきている。このような背景で、特に重要視されているのが、科学的根拠に基づいた(Evidence-based)サプリメントである。一方、老化のメカニズムのなかで、酸化ストレスの役割は大きい。ヒトをはじめとする好気性生物は、「酸化ストレス」を避けるために「抗酸化防御機構」や「酸化傷害修復系」を備えているが、これらの防御系で完全に防ぎきれぬものでなく、酸化傷害の加齢に伴う蓄積が老化の原因であると考えられている。われわれは、免疫化学的な検出法の確立に着目して、過酸化脂質やタンパク質、DNAの酸化傷害に特異的なモノクローナル抗体の作製に成功し、現在、これらの抗体を用いて「酸化ストレス」の程度を、簡便かつ微量で定量できる「抗体チップ」の開発を行い、培養細胞から個体レベル、ヒトを対象とした臨床レベルで適用することで、アンチエイジングの評価系の確立を目的に研究を進めている。このような背景で、われわれは、「ポリフェノール」による「酸化ストレス制御」に焦点をあてて研究を進めてきた。なかでも、ハーブや香辛料、特に、インド料理に不可欠な香辛料、ターメリックの黄色色素、「クルクミン」に焦点をあてて研究を進めてきた。その結果、クルクミンを摂取するとまず腸上皮細胞で還元され、強力な抗酸化性を持つテトラヒドロクルクミンに変換されたのちに脂質ラジカルを捕捉することで、老化制御に重要な役割を果たすことを明らかにした。そこで、老化予防作用について世界的な注目を集めているぶどう種子中に多く存在する「リスベラトロール」の最近の研究動向も併せて、抗酸化ポリフェノール類の持つ酸化ストレス制御機構と老化予防機能についての最新の話題を紹介してみたい。

Key words: サプリメント, 機能性食品, 酸化ストレス, クルクミノイド, リスベラトロール

(日老医誌 2005; 42: 587—595)

「サプリメント」を取り巻く状況

1996年、日本では食品の規制緩和、市場開放に向けての政策がスタートし、2001年には「医薬品の範囲に関する基準の改正」が行われ、医薬品としてしか認められていなかった錠剤や丸薬、カプセルなどが食品の形状として認められ、ビタミン、ミネラル、ハーブなどの一部が食品として扱われるようになった。2001年の「保健機能食品制度」の創設により、ビタミン、ミネラルの一部は規格基準型の「栄養機能食品」の範疇で取り扱われるようになった。しかし、大量に出回りしばしばジャー

ナリズムで問題とされている、「いわゆる健康食品」は、「保健機能食品制度」で用語として分類されているものの、法令上の定義はなく、一般の食品と同じ扱いである。同じように、「サプリメント」に関する用語上の定義も法令上は存在していないのが現状である。一方、欧米では、このようなビタミン、ミネラル、ハーブなどは、栄養性や生理機能に対する補助的な作用に着目し、アメリカでは「Dietary Supplements」、ヨーロッパでは「Food Supplements」という用語が用いられてきている。

このような背景で、厚生労働省は、2003年より、「サプリメント」を含む健康食品の用語や定義に関して検討する委員会をスタートさせている。しかし、「サプリメント」を含めた食品の流通の国際化に伴い、規格基準化と表示の国際的な統一の必要性が討議されるようになり、これらの問題に対応する機関として重要な役割を果たすのがCODEXである。コーデックス(CODEX)は、正

式には Codex Alimentarius というラテン語からきた言葉で、食品規格という意味をもち、現在、世界的に通用する食品規格はこの規格だけで、これを普通コーデックス規格と称している。1962年、国連の専門機関である国連食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) が合同で、国際的な食品規格をつくることが決め、その食品規格計画の実施機関が食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission: CAC) である。1963年に第1回の総会がローマで開かれ、CACの役割は、食品規格の決定や有害物質の摂取量の限度、食品衛生などの基準に関するコーデックス規格を作ること、世界の消費者の健康を保護し、公正な食品貿易の実施を促進することがこの委員会の第1の目的である。しかし、食品に対する考え方は必ずしも世界共通ではなく、同時にある食品に一定の規格を与えると、各国食品産業に対し経済的に大きな影響を与える。特定地域に有利なコーデックス規格が採択されれば、それが世界規格となり、その地域は世界貿易できわめて有利な立場に立ってしまい、経済的利害の対立や基本的な考え方の相違がある場合には容易にコンセンサスを得ることができないという問題も挙げられる。このような観点で、ヨーロッパでは、個々の国別の基準だけではなく、EUとしての統一された食品基準の必要性が論議されている。グローバル化という面では、日本が大きく出遅れているが、日本が孤立しないためにも、今後、日本でも真剣に国際的な食品規格の制定に積極的な関与が重要となってくるので、いっそうの産官学の連携が必要となる¹⁾。

「機能性食品」のスタート

日常的に食している食品中の「非栄養素」成分の持つ新しい機能性に着目し、世界に先駆けて日本で「ファンクショナルフーズ」(機能性食品) 研究がスタートしたのは、1984年であった。一方、アメリカ国立がん研究所 (NCI) を中心に1990年に始まった「デザイナーフーズ」計画の主な目的は、食品成分、特に“Food Phytochemicals”(フードフィトケミカル: 植物化学成分) とよばれる植物性食品成分が「がん予防」にどのような機能を果たすのかについての科学的な解明であった²⁾。ここで、取り上げられた「フードフィトケミカル」の多くは、日本では「非栄養素」に属しており、また、天然由来の食品添加物として既に取り上げられた物質が多く含まれる。われわれは、このような機能性微量成分を食品因子 (フードファクター) と命名し、1995年の「フードファクターとがん予防」国際会議の後、積極的に活動を進めている。

環境、なかでも、膨大な疫学研究のデータを背景にした研究により、「食生活」、特に、野菜や果物をはじめとする植物性食品中の「フードフィトケミカル」が「生活習慣病」をはじめ「老化」の予防に重要な役割を果たしていることに大きな注目が集められてきたが、どのような成分がどのようなメカニズムで生理活性を発現するのか、分子レベルからの化学的な研究は余り行われていなかった。このような背景で1984年に世界に先駆けてスタートした「食品の機能性」に関する研究プロジェクトは、全く新しいコンセプトのプロジェクトであり、特徴は、「栄養機能」である一次機能、「感覚機能」の二次機能に加えて食品研究の場に三次機能として「生理生体調節機能」という新しい概念が取り入れられた点である。その結果、神経系、循環系、内分泌、外分泌系、細胞分化調節、生体防御、免疫および消化系調節機能というように広い範囲での生体に対する作用が対象となり、多くの興味ある知見を得ることに成功した。これらの実績を背景に、第2期目の「食品の生体調節機能の解析」プロジェクトでさらに食品機能研究への注目が集められ、続いて発足した文部省科学研究費の3期目に当たる東京大学荒井綜一名誉教授を班長とする重点領域研究「機能性食品の解析と分子設計」も1995年に一応の終結に至った。この最新のプロジェクトは、食品の生体調節因子の解析と設計、食品の生体防御因子の解析と設計、機能性食品設計の技術基盤の展開という3つのテーマで展開され、その特長は、実際の「機能性食品」の分子設計という点であった。この「機能性食品」の概念は、食品から機能性成分を取り出して他の食品や飲料に添加せずあくまで食品の形態を保ちつつ有効成分が濃縮されて機能を果たすように創製しようというもので、この流れは、欧米でも「ファンクショナルフーズ」として定着しつつある³⁾。

しかし、このような「機能性食品」研究の流れの中で、当時の厚生省は「機能性食品」としてではなく「特定保健用食品」と名を変えて認め、平成5年の6月に2種類を認可し、平成17年8月1日現在で532品目が許可され、また、2品目が承認されている。このような背景で、2001年に、表1に示したような「保健機能食品制度」が創設され、厚生労働省は、「保健機能食品」の概念を提出し、製品ごとに審査を受ける「個別許可型」の「特定保健用食品」(Food for specific health uses)に加えて、新たに「規格基準型」の「栄養機能食品」(Food with nutrient function claims)を分類したのである⁴⁾。

具体的には、表2に示したような2種類の類型からなり、それぞれ独自の表示を認めることにより、保健機能食品を他の食品と容易に区別することが出来るようにす

表1 保険機能食品制度

----- 保健機能食品 -----			
医薬品 (医薬部外品を含む)	特定保健用食品 (個別許可型)	栄養機能食品 (規格基準型)	一般食品 (いわゆる健康食品を含む)
	栄養成分含有表示 保健用途の表示 (栄養機能表示) 注意喚起表示	栄養成分含有表示 栄養機能表示 注意喚起表示	(栄養成分含有表示)

表2 特定保健用食品と栄養機能食品の分類

(1) 特定保健用食品：身体の生理学的機能等に影響を与える保健機能成分を含んだ食品 (個別許可型) であって、健康の維持増進及び特定の保健の用途に資するもの
(2) 栄養機能食品：高齢化、食生活の乱れ等により、通常の食生活を行うことが困難な (規格基準型) 場合等に不足しがちな栄養成分の補給・補完に資するもの

表3 特定保健用食品と栄養機能食品の実施例

	対象食品	表示例
特定保健用食品	全ての食品	・ 血圧を正常に保つことを助ける食品です。
栄養機能食品	下記に示す栄養成分を一定量含む食品 ビタミン (A, D, E, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C) ナイアシン, 葉酸 (ビオチン), パントテン酸, カルシウム, 鉄, 亜鉛, 銅, マグネシウム	・ 便通を良好にする食品です。 ・ ビタミン D は、腸管でのカルシウムの吸収を促進し、骨の形成を助ける栄養素です。 ・ カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です (注意喚起表示等) ・ 本品は、多量に摂取しても疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。 ・ 本品は、特定保健用食品と異なり、厚生労働省による個別審査を受けたものではありません。

注1：保健機能食品には疾病リスク低減表示（例：この食品はカルシウムを多く含み、将来の骨粗しょう症の危険度を減らします）は認められない。

注2：上記のビタミンやミネラル以外の栄養素を食品として使用できないだけでなく、栄養機能表示ができないものである。また、ハーブ類については、比較的作用が緩和なものから強いものまで、さらに副作用の懸念のあるものまで広範囲に存在することから医薬品又は特定保健用食品で対応する。

るものである。これまでは通常形態の特定保健用食品のみが存在したが、新たに規格基準型の「栄養機能食品」が創設されたのである。その内容は、表3に示された表示事項のようであり、形態もカプセルも認められ、多くのサプリメント食品の栄養機能表示が可能となった。特定保健用食品も、本年度は、5,000億円以上のマーケットとなり、今後、益々増加してゆくものと推定されている。

野菜由来の「サプリメント」への期待

「食と健康」を考える上でもっとも重要なことは、まず、日常の食生活でバランスよく摂り入れられるべきであるが、外食も多い現代人にとって完璧な食生活は不可能である、といわざるを得ないのが現状であろう。そのような意味から、「サプリメント」によりアンバランスな食生活で生じた不足分を補う必要性が言われているが、どのような組み合わせでどのくらいの量を摂取すべきか

表4 野菜由来のサプリメントに利用される植物素材と分類

ユリ科	タマネギ, 赤タマネギ, ニンニク, アスパラガス
アブラナ科	ブロッコリー (スプラウト), ケール
ナス科	トウガラシ
セリ科	ニンジン
ウリ科	カボチャ (特に種子), ニガウリ
シソ科	シソ
果物類	アセロラ, グレープフルーツ, ザクロ, パパイア, ウメ (エキス)
ベリー類	クランベリー, ビルベリー, ラズベリー, チェリー
穀類, 豆類	オーツ麦, カラス麦, ゴマ, 黒ダイズ, ハトムギ, マコモ (ワイルドライス), (発芽) 玄米, 納豆 (ナットウキナーゼ)
青汁	大麦若葉, モロヘイヤ
嗜好品由来	コーヒー, ココア

の情報が十分であるとはいえない状況であり、まして、現時点で、ビタミン、ミネラルを中心とする「サプリメント」だけで老化予防を期待することには、不可能といっても過言ではないだろう。このような背景で大きな注目が集められてきたのが、ハーブや野菜、果物などに含まれる「フィトケミカル」(植物性食品化学成分)であろう。アメリカを中心に、多種多様な「フィトケミカル」が野菜のサプリメントとして市場に出ており、それらの全容を紹介するのは不可能である。たまたま、現在、通販など国内の市場に出回っている「サプリメント」に用いられている野菜素材のリストを入手したので、著者が提案している「日本型デザイナーフーズ」のリストに用いられている「12の食品群」の分類に従って、表4に示したように分類してみた⁵⁾。

ここで示された野菜由来のサプリメントに用いられる野菜素材は、大きく分けて次の2種類に分類される素材が多く見られる。

- (1) 紫外線や高熱条件下でも生育しうるような「野生種」に近い野菜
- (2) 発酵や焙煎など、伝統的な食品工業プロセスで加工された素材

多くの野菜は、品種改良の過程で、エグミや苦味、色や香りの強い野菜よりも色が白く食べやすい野菜が好まれてきたが、品種改良の進んだ「野菜」や「果物」には、ビタミンやミネラルなどの「微量栄養」はもちろん、機能性が注目されている「非栄養素」成分の含量も少ない。このような意味で、(1)の分類の素材では、ユリ科野菜中の「イオウ化合物」、アブラナ科野菜に一般的な「イソチオシアネート」、果物やベリー類の機能性色素「アントシアニン」などが上げられる。例えば、ゴマが日本へ初めて導入された縄文式後期時代はすべて「黒ゴマ」であり、豆類でも「黒ダイズ」や「黒インゲン豆」、ペ

ルーでは今も一般的な「紫トウモロコシ」やアメリカインディアン人の常食の真っ黒なマコモ属の「ワイルドライス」をはじめ、色や香りの強い果物やベリー類などが含まれる。一方、(2)の分類には、ココアやコーヒーのような焙煎や発酵のプロセスを経た素材や梅エキスやブルーベリーのように加熱・加工で変化する素材や発芽プロセスを経た「ブロッコリースプラウト」や「発芽玄米」などが含まれる。

科学的根拠に基づいた 「サプリメント」開発の必要性

「サプリメント」の持つ機能性を分子レベルで化学的に明確にし、試験管レベルでの構造—活性相関から、個体レベル、さらには臨床レベルで、「フードファクター」が、多種多様な機能性、特に、がんや糖尿病、動脈硬化など、「生活習慣病」とよばれる疾病をはじめ「老化」に対しての予防効果が期待できるのか、科学的に証明する必要があるであろう。そのような立場から要望されているのが「バイオマーカー (生体指標)」であり、生体調節機能を科学的に評価しうる評価法を確立することである。われわれは、「活性酸素」や「フリーラジカル」による「生体成分の酸化傷害」に特異的な「バイオマーカー」を用いた評価系の開発を進めてきている。今までに、「酸化ストレス評価」のために、免疫化学的手法を利用して著者の研究室で最近開発したモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体のエピトープである「バイオマーカー」をまとめて図1に示しておく。また、最近、作製した「酸化傷害」に特異的な「モノクローナル抗体」をまとめて表5に示しておく⁶⁾。このような抗体を開発する理由は、血液や尿を対象に簡単に「酸化ストレス」の程度が測定できるようにすることが目的で、現在、これらの抗体を利用したELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

図1 活性酸素・フリーラジカルによる直接、間接的な生体構成成分の修飾反応

表5 生体酸化傷害バイオマーカーのリスト⁶⁾

マーカー名	製造元
DNA 酸化修飾マーカー	
8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)	日本老化制御研究所
oxo-hept&dG	株式会社日本油脂
4-oxo-2-nonenal (ONE)-dC	名古屋大学
N ⁴ , 5-diCldC	名古屋大学
脂質過酸化修飾マーカー	
N ^ε -hexanoyl-lysine (HEL)	日本老化制御研究所
N ^ε -azeloyl-lysine (AZL)	日本老化制御研究所
4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE)	日本老化制御研究所
4-hydroxy-2-hexenal (4-HHE)	株式会社日本油脂
acrolein (ACR)	株式会社日本油脂
crotonaldehyde (CRA)	株式会社日本油脂
7-ketocholesterol (7-KC)	株式会社日本油脂
活性酸素修飾マーカー	
dityrosine (DT)	日本老化制御研究所
bromotyrosine (BT)	日本老化制御研究所

8-OHdG, 4-HNE, ACR に特異的なモノクローナル抗体を利用した ELISA キットはすでに発売され, HEL に特異性をもつ ELISA キットも日本老化制御研究所より最近市販されている。また, 抗 oxo-hept&dG, 抗 4-oxo-2-nonenal (ONE)-dC, 抗 N⁴, 5-diCldC, N^ε-azeloyl-lysine (AZL), 抗 dityrosine (DT) および抗 bromotyrosine (BT) 抗体は, 未発売である。

法の確立を進めている。われわれは、「酸化ストレス制御」を中心に、酸化傷害バイオマーカーを免疫化学的に利用した「抗体チップ」の開発にも関与しており、最終的には、ヒトでの介入試験や臨床研究での評価法に用いられる、と期待している。最近、医療の分野を中心に DNA チップ装置が導入され注目されているが、コストの問題

もあり機能性食品の評価法への応用には道が遠いというのが現状であろう。われわれは、疾病予防に関連した遺伝子を選定し、安価で汎用性の高いオーダーメイドの DNA チップの開発も進めているので、個々の細胞からヒトでの系で、科学的な根拠に基づいた「サプリメント」が開発され、その有効性のメカニズムが遺伝子レベルで

表6 主要な抗酸化食品因子⁸⁾

トコフェロール類 (ビタミン E) …ナッツ, 野菜, 果物, 油糧種子など	コーヒー酸誘導体 ●クロロゲン酸…大豆, コーヒー ●オリザノール…米種子
アスコルビン酸 (ビタミン C) …野菜, 果物など	リグナン類 ●セサミン, セサモリン, セサミノール配糖体…ゴマ種子 ●エンテロラクトン類…亜麻種子, カラス麦など
カロテノイド類…野菜, 果物, 海藻類など	メラノイジン類…発酵ダイズ食品など (醤油, 味噌など)
フラボノイド類 ●フラボノール類…タマネギ, ブロッコリー (ケルセチン, ケンフェロールなど) ●イソフラボノイド類…大豆製品 (ダイゼイン, ゲネステインなど) ●カテキン類…茶, ココアなど (エピカテキン, エピカテキンガレードなど)	アミノ酸, ペプチド類…蛋白加水分解物 (魚肉, 大豆蛋白など)
カテキンオリゴマー類…ココア, チョコレート, 赤ワインなど	ハーブ, スパイス…テルペノイド類, クルクミノイド類
アントシアニン類…穀類, 豆類, 野菜, 果物など	グルタチオン…ブロッコリー, 豚肉製品
	その他…コエンザイム Q10, α -リポ酸, フィチン酸など

解析できるようになるのも間近であると確信している。21 世紀における新世代の「サプリメント」研究の流れは、栄養学や医学の分野を中心に遺伝学や生物化学、免疫化学や有機化学など、他の分野との接点を求めています。多岐にわたり、これらの学問体系を縦型に捉えるだけではなく横断的に包括した新しい概念が期待されている。

老化予防とポリフェノール

現在、期待できる老化予防として一般的に受け入れられている説は、カロリー制限によりヒトをはじめとする好気性生物の代謝活性の速度を落とすことで、酸化ストレスによる生体損傷を抑制するという、考えである⁷⁾。例えば、最近の興味ある結果として、ショウジョウバエや静止期の酵母を用いた研究では、抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD: Superoxide dismutase) やカタラーゼ (Catalase) を過剰発現することで寿命延長効果が期待でき、酸化ストレスと老化の関係に注目が集まったが、最近、この結果には疑問が提示されており、今後、さらに詳細な研究の進展が必要と考えられている。このような背景で、現在、大きな注目を集めているのが「抗酸化サプリメント」による老化予防の可能性であろう。「栄養機能食品制度」の創設以後、このリストに取り上げられた 12 種のビタミン、5 種類のミネラル以外にも、法的には一般的な食品の部類に入るが、コエンザイム Q や α -リポ酸、アスタキサンチンをはじめ、多くの野菜由来のサプリメントが市場に出回っている。特に、抗酸化ビタミンやポリフェノール類が注

目されるのは、加齢と共に生じた過剰な活性酸素・フリーラジカルによる酸化傷害を抑制することで、老化をはじめ生活習慣病の発症を抑制できるのではないかと、という期待からであろう。その対象として特に注目を集めているのが、われわれが日常口にする食品中の抗酸化因子であり、その多くは植物性食品に属し、油糧種子や穀類、植物のリーフワックスやハーブなど多種多様な植物素材があげられている⁸⁾ (表 6)。これらの植物中の「フィトケミカル」は植物体内中でも多くの機能性を有しており、なかでも特に注目したのは、強い光に曝され、また厳しい酸素ストレスのもとで生育している植物に含まれているさまざまな抗酸化成分である。これらの抗酸化成分は、植物自身の保護にも重要な役割を果たすと共に、我々人間が摂取することにより老年病を予防することができるのではないかと考えたわけである。このような成分は、植物種子だけでなく、広く果実や葉、根茎類などに「非栄養素」成分として存在しているものと考えられ、われわれは、20 年以上にわたって「抗酸化食品因子」の機能性解析の研究を進めてきた。ここでは、われわれの研究室を中心に研究を進め、老化予防機能が期待されている「クルクミノイド」を紹介するとともに、老化予防物質として世界的に注目が集められている「レスベラトール」に焦点をあてて、最近の研究動向を中心に紹介してみたい。

「クルクミノイド」と老化予防

カレー料理をはじめインド料理に不可欠な香辛料、ターメリックの黄色の色素成分の一つであるクルクミン

生理機能	クルクミン 黄色	テトラヒドロクルクミン 無色透明
抗酸化性	○	○
解毒酵素・抗酸化酵素誘導作用	○	○
乳癌抑制作用	◎	—
皮膚癌抑制作用	◎	○
大腸癌抑制作用	○	○
腎臓癌抑制作用	○	○
糖負荷による白内障抑制作用	○	○
動脈硬化予防作用	—	○
老化抑制作用	—	○

◎：強い抑制作用、○：弱い抑制作用、—：未検討

図2 クルクミン、テトラヒドロクルクミンの *in vivo* 系における生理機能の比較

は、多くの注目が集められてきている。ターメリックは、秋ウコン (*Curcuma longa* L.) の根茎を乾燥して粉末にしたもので、沖縄では、ウコン染めやウッチン茶として広く用いられている。ウコンは、古くから強肝利胆薬や健胃薬として広く用いられ、さらには疫痢、喘息、結核、子宮出血などに用いられてきた⁹⁾。ターメリックの主要な黄色色素、クルクミンは、皮膚の炎症を抑える効果が見出され、実際に、皮膚がんに対して強力な発がんプロモーションの抑制作用の発見に至った。最近、放射線医学研究所との共同研究で、 γ 線照射による乳がんのモデルを用いて、「クルクミン」が乳腺腫瘍の形成を顕著に抑制することが明らかにされた¹⁰⁾。この「クルクミン」は、「イニシエーション」と「プロモーション」の両方の段階を抑制することが明らかにされたが、実際に血液や臓器中の「クルクミン」の存在量を測定してみても、「クルクミン」は「テトラヒドロクルクミン」の十分の1以下しか検出されなかった。われわれの研究グループは、この「クルクミン」も経口で摂取すると腸管の部分で「テトラヒドロクルクミン」という強力な抗酸化物質に変わることを明らかにすることに成功しており、実際に、「テトラヒドロクルクミン」、腸の細胞で吸収されるときに「クルクミン」が変化してできる物質で、体の中で実際に効果を示すのはこの「テトラヒドロクルクミン」であると推定している。すでに、大腸の前がん細胞の形成を「テトラヒドロクルクミン」の方が「クルクミン」よりも強く抑制し¹⁰⁾、さらに、腎臓がんの抑制に対しても「テトラヒドロクルクミン」の方が「クルクミン」よりもはるかに強力な抑制効果が期待できることも明らかにされ、その作用は「テトラヒドロクルクミン」の強い抗酸化性に基づくものではないかと推定されている¹¹⁾。

図3 C57/BL/6 マウスへのテトラヒドロクルクミン投与による生存率の変化¹⁴⁾

ところが、最近の興味ある結果として、糖負荷させたラットやサルで生じる白内障の発症に対して、「クルクミン」、特に「テトラヒドロクルクミン」が強力な予防効果を有することを明らかにすることができた。4週齢雄SDラットの水晶体をキシロース、ガラクトース、グルコースなどのいずれかを含有する培地でクルクミン、テトラヒドロクルクミンの存在下で培養したところ、いずれも水晶体混濁度が有意に減少し、その効果はテトラヒドロクルクミンの方が強力であった¹²⁾。しかしながら、ポリオール蓄積量には差がなかったことから、その機構は、アルドース還元酵素阻害作用に基づくのではなく、抗酸化作用による可能性が示唆された。そのような背景の中で特に最近注目を集めているのが、第2相酵素をはじめとする抗酸化酵素誘導作用である。グルタチオン (GSH) などを基質に「抱合体」を形成し、最終的には体外へ排泄されるが、最近、抗酸化物質による解毒酵素誘導のメカニズムの遺伝子レベルからの解明にも成功している¹³⁾。この第2相酵素の誘導に「クルクミン」、特に「テトラヒドロクルクミン」に強力な「グルタチオン-S-トランスフェラーゼ」誘導作用があることが見出されている。また、「テトラヒドロクルクミン」は同じ第2相酵素であるNADPH-キノンリダクターゼを誘導すると共に抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼを誘導することを明らかにすることが出来た。これらの結果は、「クルクミン」、特に「テトラヒドロクルクミン」は過剰に産生された活性酸素を補足することで酸化ストレス傷害を防御すると共に、抗酸化酵素や第2相酵素を誘導することで生体防御能を高める、という新しい機能を明らかにすることができた。最近では、テトラヒドロクルクミンに動脈硬化予防作用も見出されており¹³⁾、酸化ストレス制御因子としてのクルクミノイドの持つ疾病予防の役割に関する研究の進展に大きな注目が集められている (図2)。特に、抗酸化因子による老化予防の試みとして、われわれは、最近、木谷健一長寿医療センター

図4 人間の歴史と生存率との関係¹⁹⁾

前センター長との共同研究で、図3に示したように、13週よりテトラヒドロクルクミンを投与したマウスにおいて、最大寿命は延長しなかったが、加齢に従っての生存曲線の低下が緩和されるという興味ある結果が得られた¹⁴⁾。このデータは、「抗酸化食品因子」による老化制御の可能性としては、寿命延長ではなく、図4に示したような「理想的な死」と考えられる「健康死」に至る可能性を示したものである。今後、フリーラジカルとアンチエイジング、特に、酸化ストレス制御とアンチエイジングの関連性の研究の進展を期待したい。

「リスベラトロール」と老化予防

ブドウや赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるリスベラトロール (Resveratrol) は、ブドウの葉にもっとも多く存在し、続いて果皮に多く、また、種子中にも存在する。一般に、植物には、昆虫や病原菌の攻撃から自身を護るために「ファイトアレキシシン」と呼ばれる防御物質を生産することが知られている。このリスベラトロールは、ファイトアレキシシンの一種である。リスベラトロールの生理機能としては、動脈硬化の主要な原因であるLDLの酸化反応を阻害し、また、血栓症の原因である血小板の凝集反応を抑制することが報告されていたが、マウスを用いた皮膚発ガンモデル実験では98%もの抑制効果が確認され、また、抗炎症作用も市販の抗炎症剤であるインドメタシンと同等の浮腫抑制効果が報告され、ガン予防物質としての機能が大きな注目を集めた¹⁵⁾。その後、リスベラトロールによるがん細胞の細胞死に関する研究報告や、ラットにリスベラトロールを20日間経口投与するとがん細胞の増殖・転移が抑制されることを示す報告などが行われ、リスベラトロールの発がん抑制効果が裏付ける多くの研究が報告されて

いる¹⁶⁾。

ブドウ中のリスベラトロール含量は、赤系のブドウと白系のブドウとの間には差はないが、ワインではリスベラトロール含量は赤ワインの方が白ワインより圧倒的に多く含まれている。近年、ブドウ生果のレスベラトロール含量を増加させるための技術開発も行われるようになり、収穫後に紫外線を果実に照射することで、リスベラトロール含量を最大11倍に増加させることが出来たとする報告がある。このような技術開発は、レスベラトロールを高含有するという新たな付加価値を付けたブドウ生産に寄与するものと考えられている¹⁷⁾。

リスベラトロールの生理機能発現には、少なくとも、数十 μ Mレベルでの投与による研究例が多く報告されており、代謝・吸収のことを考えると、ワインだけで疾病予防、特にガン予防効果を期待することは無理であろうという考え方が一般的である。しかしながら、血小板凝集阻害効果は、赤ワインを1,000倍に薄めても効果は期待できるという報告もあるので、適量のワインの摂取は血栓症の予防につながる可能性は高いと期待されている。リスベラトロール以外にも、ブドウにはポリフェノールとしてアントシアニン、カテキン、ジヒドロフラボノール、フラボノール、プロアントシアニンなどが含まれている。このうち、果皮にはアントシアニンが多く含まれている。発がん抑制効果に関しては、ブドウ抽出物やプロアントシアニン（ブドウ種子から調製）をマウスに与えると皮膚がんを抑制すること、ブドウジュース成分がラットの乳がんを抑制できることなども報告されている。また、ブドウ搾汁残渣を添加した飼料をラットに与えた研究では、血清、肝臓、心臓中のコレステロール低下が認められている。また、慢性的なエタノール摂取により引き起こされる肝機能障害等が、ブドウ由来ポリフェノールの摂取により改善される可能性もラットを用いた研究により示されている。このように、ブドウの生理機能はリスベラトロールに代表される発がん抑制効果以外にも注目すべき生理機能が秘められているようである。例えば、リスベラトロールには腫瘍血管の新生を阻害する作用があることや、抗酸化作用をもち、DNAの酸化障害を予防し抗変異原作用を示すことなど、興味ある生理機能も報告されている。また、最近の興味あるデータとしては、毎日グラス1杯半のワインを飲み続けると、記憶力の回復やアルツハイマー症、パーキンソン症など神経細胞の変性が原因とされる疾病にかかりにくくなる、ことが報告されている。実際に、リスベラトールには、記憶や学習のプロセスにおけるシナプスの変化に関係していると考えられているMAP kinaseのうちの

ERK2のリン酸化の誘導に大きな役割を果たしていることが明らかになった¹⁷⁾。

ところが、最近、注目すべき報告が行われた¹⁸⁾。カロリー制限と老化抑制の関連性に関する研究の過程で、NAD⁺依存性脱アセチル化酵素であるサーチュイン (sirtuin) ファミリーが重要な役割を果たしており、リスベラトロールがサーチュインを活性化することでカロリー制限を模倣する効果をおこすという報告である。サーチュインの機能は明らかではないが、*C. elegans* では4種、酵母と *Drosophila* で5種、ヒトでは7種類知られており、細菌から哺乳類に至るまで広く保存されている。ヒトのサーチュインである SIRT1 は核内に局在しており、p53 の382位のリジン残基を脱アセチル化し、p53の機能を調節していることが報告されている。酵母のサーチュインである Sir2 は、摂取するカロリーを制限を行うことで、寿命 (細胞分裂可能な回数) の延長効果が示されることが知られている。SIRT1 は Sir2 と極めて相同性が高く、SIRT1 機能活性化物質群 (STACs) が酵母の寿命を延長することが注目されている。なかでも、STACs の実体は植物性ポリフェノールで、リスベラトロールが最も強い作用を有することが見出されたことが大きな注目を集めた。現時点では、酵母とヒトの細胞を用いた *in vitro* での効果であるが、低濃度のリスベラトロールの投与で酵母の寿命が70%延長している。現在、酵母で観察されたリスベラトロールの寿命延長効果が、線虫、ショウジョウバエ、マウスなどの高等生物でも当てはまるかどうか、大きな注目を集めている。また、カロリー制限模倣低分子薬剤としてのリスベラトロールの作用に、抗酸化ポリフェノールとしての機能が関連あるのか、今後の研究の進展が注目されている¹⁹⁾。

いずれにしても、現時点で、「サプリメント」による老化予防へのアプローチはスタートしたばかりで、科学的な解明はこれからの課題である。食品化学、栄養学、遺伝学、生化学や臨床医学などの分野の研究者と老化研究者がタイアップして、科学的根拠 (Evidence-based) に基づいた「老化予防サプリメント」が開発されることを

期待したい。

参考文献

- 1) 大澤俊彦：世界の機能性食品開発の動向と CODEX の指針，医薬ジャーナル，印刷中
- 2) 木村修一，井上修二，大澤俊彦，鈴木建夫編：長寿食のサイエンス，サイエンスフォーラム (2000)
- 3) 大澤俊彦：“内外における新規機能性食品素材開発の近況”，ジャパンフードサイエンス 2004;43(12):21—32.
- 4) 医薬発，第244号，厚生労働省 (2001)
- 5) 大澤俊彦：野菜のサプリメント，医薬，印刷中
- 6) 大澤俊彦：“酸化ストレスマーカーの免疫化学的測定法”，臨床検査 2005;49:193—196.
- 7) Lamming DW, Sinclair DA：カロリー制限のメカニズムとその模倣化合物，実験医学 2004;22(6):806—815.
- 8) 大澤俊彦：“酸化ストレス制御因子含有植物素材の探索と評価システム”，日本食品科学工学会誌 2005;52(1):7—18.
- 9) 大澤俊彦：“沖縄に特有のフードファクターと医食同源”，FOOD STYLE 21 1999;4(4):41—44.
- 10) Kim J-M, et al.: Carcinogenesis 1998;19:81—85.
- 11) Okada K, et al.: J Nutrition 2001;131:2090—2095.
- 12) 上野有紀ら：“抗酸化食品因子による糖尿病合併症の予防”，食による動脈硬化予防の現状と展望．食と生活習慣病 予防医学に向けた最新の展開 (菅原努監修)，昭和堂，157—165 (2003)
- 13) Naito M, et al.: J Atheroscler Thromb 2002;9:243—250.
- 14) Kitani K, Yokozawa T, Osawa T: Ann NY Acad Sci 2004;1019:424—426.
- 15) Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al.: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. Science 1997;275:218—220.
- 16) 佐藤充克：ブドウ種子，果皮，成人病予防食品の開発 (二木鋭雄，吉川敏一，大澤俊彦編集)，p. 79—90，シーエムシー (1998)
- 17) 佐藤充克：赤ワイン，ポリフェノール，色から見た食品のサイエンス (高宮和彦，大澤俊彦，グエン・ヴァン・チュエン，篠原和毅，寺尾純二編)，サイエンスフォーラム，p. 202—210. (2004)
- 18) Wood JD, et al.: Nature 2004;430:686—689.
- 19) 大澤俊彦：フリーラジカルとアンチエイジング，アンチ・エイジング医学—抗加齢医学会雑誌 2005;1(2):29—49.