

ブドウとワインに含まれるポリフェノール類の健康効果

誌名	農業および園芸 = Agriculture and horticulture
ISSN	03695247
著者名	佐藤, 充克
発行元	養賢堂
巻/号	93巻4号
掲載ページ	p. 296-308
発行年月	2018年4月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



ブドウとワインに含まれるポリフェノール類の健康効果

佐藤 充克*

[キーワード]: ブドウ, ポリフェノール, ワイン,
活性酸素, 認知症

はじめに

ブドウに含まれるポリフェノール類の健康効果について解説するが、ブドウ由来のポリフェノールに限定した研究や論文は少なく、ブドウを原料にして醸造されるワインに関するものが殆どである。ここでは、筆者の行ってきたワインに含まれるポリフェノールに関する健康効果について触れるが、ブドウに含まれるものとの違いを最初に説明し、その後はワインに関するポリフェノールを中心に、最新の情報も含め解説したい。

1. ブドウのポリフェノール類

ポリフェノールとはベンゼン環に水酸基 (OH) が付いたフェノール類を複数含む物質の総称である。殆どの植物は植物体にポリフェノールを生産するが、特に葉や茎などに多く生産する。フェノール性 OH には還元性があり、抗酸化活性を示すので、植物は太陽光の紫外線から植物体を守るために、ポリフェノールを生成すると考えられている。

ブドウに一番多く含まれるポリフェノールは、色素であるアントシアニン類や渋みのもとになるカテキン類など、フラボノイド類と言われる化合物である。黒ブドウの色素はアントシアニンであり、アントシアニンと言われるフラボノイドに糖が付加された構造である。アントシアニンは果皮に含まれ、果皮には他にアントシアニンの重合体やアントシアニンとカテキン類の結合体、カテキンの重合体などが含まれる。果皮に含まれるポリフェノールは、ブドウに含まれるポリフェノール全体の 20~30% とされる。残りの 70% 近くは、ブドウの種子に含まれる。通常、種子にはアントシアニンは含まれず、殆どがカテキン類およびカテキンが重合したプロシアニンおよびタンニンと言われる重合体である。一方、果汁にはポリフェノール類は少量しか含まれない。果汁には、フェノール類を一つ含む単純

フェノール類が存在する。ブドウ全体のフェノール類から見ると、果汁のフェノール類の含有量は少なく、全体の数%と考えられている。これらにはビールにも含まれるフェルラ酸やコーヒー酸などがある。

ワインはブドウを発酵し製造される。白ワインはブドウを搾汁し、得られる果汁だけを発酵するので、果皮及び種子に含まれるポリフェノール類は殆ど含まれない。含まれるフェノール化合物は、単純フェノール類が殆どである。ただし、果皮には種々の栄養成分や旨味、香気成分、更に香気成分の前駆体などが含まれるので、果皮と果汁を短期間、色素が出ない程度接触させる、スキンコンタクトと言われる方法で、果皮成分を抽出し発酵する製造方法がある。この場合は、白ワインでも果皮成分の含有量が多くなる。

赤ワインは、ブドウを除梗・破碎し、果汁、果皮、種子込みで発酵を行うので、アルコールの生成とともに、脂溶性の高いカテキンやポリフェノール類が多く抽出される。従って、赤ワインは白ワインの約 10 倍程度のポリフェノールを含む。

ブドウを摂取すると、果汁の単純フェノール類や果皮に含まれるアントシアニン類が吸収される。ブドウを摂取して吸収される物質は、エタノールを除けば、白ワインに含まれるものと類似である。胃や小腸で吸収されるアントシアニン類は、殆どが重合していない、単量体と言われる物質である。重合体は大腸で腸内細菌により分解され、一部は吸収される。

ブドウのポリフェノールは果皮及び種子に含まれる割合が高く、しかも果汁には僅か数%しか含まれないので、ブドウを直接食べても、多量のポリフェノールは摂取出来ない。種子に含まれるポリフェノールは胃や腸でも殆どが溶解することはなく、そのまま排泄される。果皮のポリフェノールも、植物組織中に含まれ、ポリフェノールは疎水性であるため、生体への吸収は少ないと考えられる。そこで、果皮のポリフェノールを抽出するため、70℃で

*山梨大学ワイン科学研究センター・客員教授 (Michikatsu Sato)

30分程度の高温加熱処理が行われることがある。高温で、多くのアントシアニンが抽出される。この方法はボージョレー地方の赤ワインのヌーボー（新酒）製造にも応用されることがあり、フランス語でマセラシオン・アショーと言われる。

以上の説明で理解されると思われるが、ポリフェノールは直接ブドウを食べ、果汁として摂取しても、溶解している物質が少なく、含まれる多量のポリフェノールを吸収することは難しい。ワインの機能性を中心に説明していくが、ブドウ果汁を飲用し、ワインとほぼ同じ効果を得るためには、摂取量を2~3倍増加することが必要であるという報告がある。

2. ワインの健康効果

2-1. フレンチ・パラドックスと動脈硬化に対する作用

赤ワインが健康に良いという話題が沸騰したきっかけは、フランス人は喫煙率が高く、バター、肉などの動物性脂肪の摂取量が多いのにも関わらず、心疾患による死亡率が低いという所謂“フレンチ・パラドックス”にある。動物性脂肪の摂取量と虚血性心疾患（CHD）による死亡率には正の相関関係があり、動物性脂肪の過剰摂取は、心臓に血液を送る冠動脈に動脈硬化を起こし、心筋梗塞や狭心症など所謂 CHD を引き起こす。ところが、フランスやスイス人のデータが相関から大きくはずれてい

ることが、WHO による調査結果等から知られていた。フランス・リヨンのルノー博士らは、乳脂肪（動物性脂肪）の摂取量からワインの消費量にある係数を掛けて差し引き、再び関係を調べたところ、極めて高い相関関係を見出した¹⁾ (図1)。即ち、動物性脂肪を多量に摂取しても、ワインを飲んでいれば CHD のリスクが上がらないことを示した。これは1991年11月に米国 CBS テレビの人気ニュース・ショー「60 minutes」で放映され、店頭からアメリカ中の赤ワインがなくなり、それまで停滞していた米国のワインの売り上げが、急増するという現象となった。

フレンチ・パラドックスに関するルノー博士らの報告後、赤ワインの動脈硬化症に対する作用について論文発表が相次いだ。例えば、カリフォルニア大デービス校のフランケル博士はカリフォルニア産赤ワインを濃縮し、アルコールを飛ばした濃縮物をポリフェノールとし、ヒト LDL (低密度リポタンパク) に対する抗酸化能をビタミン E と比較した。赤ワインのポリフェノールはビタミン E の半分の濃度で LDL の酸化を防いだ²⁾ (図2)。他に、ワインやブドウのポリフェノールの血小板凝集抑制作用による、血栓症のリスク減少についても報告がある。

動脈硬化症については、最近20年ほどの研究の結果、悪玉コレステロールである LDL は、そのままでは動脈硬化の原因とはならず、LDL が活性酸素・フリーラジカルなどで酸化され変性 LDL にな

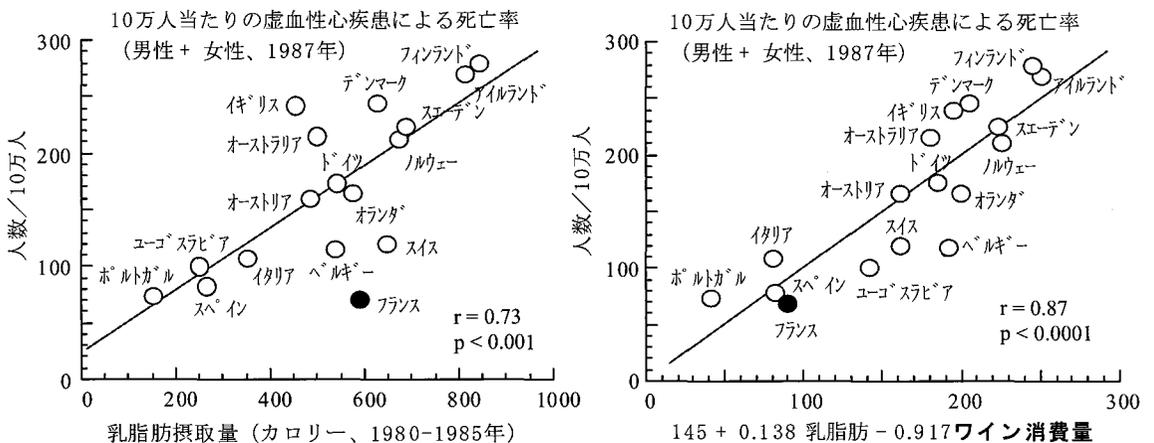


図1 乳脂肪の摂取量と虚血性心疾患（CHD）による死亡率（左図）と乳脂肪摂取量をワイン消費量で補正した値とCHDによる死亡率（右図）。左図ではフランスの値は相関から大きく外れている（French paradox）が、ワイン摂取量で補正すると非常に良い相関を示している。Renaud & de Logeril¹⁾より引用・改変。

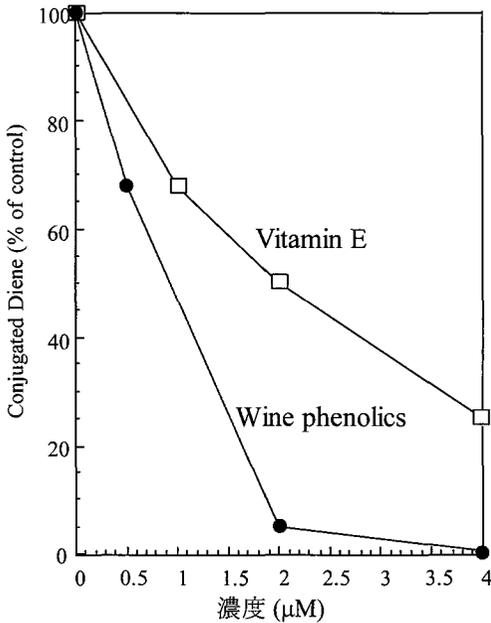


図2 ビタミンEとワイン・フェノール化合物のヒト LDL の酸化抑制作用。縦軸は LDL を銅触媒で酸化した時に生成する二重結合量を示す。ワイン・フェノールは赤ワインを減圧濃縮し、アルコールを飛ばしたものを使用。カリフォルニア産赤ワインのポリフェノールはヒト LDL の酸化を強力に阻害し、その 50%阻害濃度はビタミン E の半分であり、2 倍強力で LDL 酸化を阻害した。Frankel ら²⁾より引用・改変。

ると、これがマクロファージに貪食され泡状細胞となることが、動脈硬化の最初のイベントであることが明らかとなった。従って、LDL の酸化を抑制すれば、動脈硬化の予防となる。

それでは、実際にヒトが赤ワインを飲用して効果が出るのだろうか？Maxwell ら³⁾は世界で始めて、赤ワインのヒトでの試験を行った。健康な学生 10 名に約 350 mL のボルドー赤ワインを昼食と共に与え、食後 4 時間に亘り血清の抗酸化活性を調べた。その結果 (図 3)、赤ワイン摂取直後から活性が上昇し始め、90 分後には最大となり、平均で血清の抗酸化活性が約 15%有意に上昇した。

その後、国立健康・栄養研究所 (現在、御茶ノ水女子大) の近藤ら⁴⁾は、ボランティアに赤ワイン約 500 mL を毎日食事中に 2 週間摂取させ、血中 LDL が酸化されるまでの時間を測定した。その結果、赤ワインを飲用した人はワインを飲まなかった人に比べ、LDL が酸化されるまでの時間が有意に長く、赤ワインを飲用した人の LDL は酸化され難くなっていることを報告した。東大医学部の飯島ら⁵⁾は、赤ワイン・ポリフェノールが培養平滑筋細胞の増殖を抑制することを、1999 年の日本ワイン・ブドウ学会で報告した。少し難しくなるが、動脈硬化の初期原因は LDL の酸化であるが、動脈硬化症の進行に

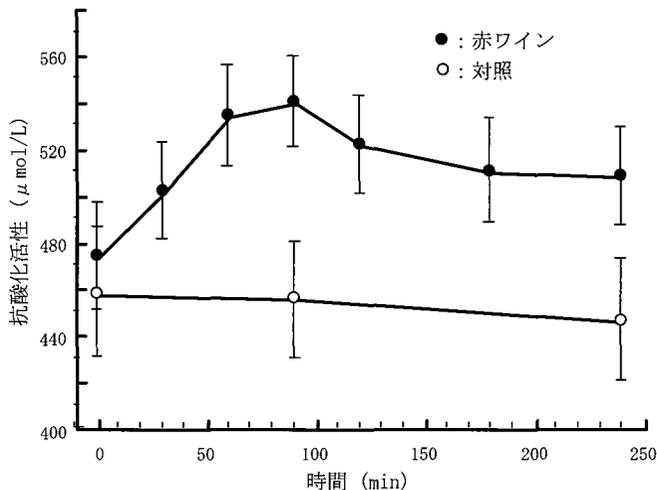


図3 健康な学生 10 名 (♂5 名, ♀5 名, 平均年齢 22 才, 平均体重 67.3 kg) に昼食時、30 分の間にボルドーの赤ワインを 5.7 mL/kg (67.3 kg であれば 383.6 mL) 摂取させ、30 分おきに採血し、血清の抗酸化活性を測定した。活性はビタミン E の水溶性アナログである trolox の量 (trolox 当量, μmol/L) で示す。図は Maxwell ら³⁾を引用・改変。

は動脈硬化部位への血管平滑筋細胞の遊走が関与している。今回の結果は試験管内で細胞を使用したもので、ヒトでの実際の効果を確認するには、更に研究が必要であるが、赤ワイン・ポリフェノールは、動脈硬化症を予防すると共に、動脈硬化症の進行も防止する可能性が示唆された。

2-2. ワインの活性酸素消去活性

動脈硬化症の原因が LDL の酸化であり、この酸化が活性酸素によることが知られている。活性酸素は虚血-再灌流、ストレス、紫外線、大気汚染、薬物、過食、喫煙、放射線、過激な運動などにより生成される。現在、種々の病気の約 80% は活性酸素が原因といわれていて、心臓病、脳溢血、老化等も活性酸素が主たる原因であると考えられている。最近、DNA が活性酸素により壊れた残骸、8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG)、チミジングリコール、チミングリコールが尿中から検出され⁶⁻⁸⁾、特に、8-OHdG はストレスに呼応して尿排泄量が増加することが判明した。DNA の損傷場所が悪いと、癌の原因にもなりかねない訳で、ストレスは生体にとつ

て非常に好ましくないものであることが分かる。

活性酸素は悪いことばかりするのではない。白血球は活性酸素を造り癌細胞と戦い、細菌を殺し、感染から生体を保護する。一酸化窒素ラジカル (NO \cdot) には血小板凝集を抑制する作用があるばかりでなく、血管の平滑筋を弛緩させ血圧を下げる作用もある。遺伝性疾患である慢性肉芽腫病という病気があり、この患者は NADPH オキシダーゼが欠損しているため、活性酸素が造れないため、重篤な感染症を繰り返すことが知られている。活性酸素は生体にとって非常に有用なものであり (図 4)⁹⁾、過剰な活性酸素を生体でうまく消去することが重要である。

私どもは世界に先駆け、ワインそのものの活性酸素消去活性を測定した。活性酸素消去能 (SOSA) 測定はヒトの消化器系細胞で働く、キサントキシンオキシダーゼを用い、スピントラップ剤として DMPO を使用した電子スピン共鳴測定装置 (ESR) による直接系で行った。本研究は日研フード(株)日本老化制御研究所・(故)越智らとの共同研究である。結果^{10, 11)}を図 5 に示すが、SOSA が最も高かったのは、マーカム・カベルネ'83 (カリフォルニア産)、

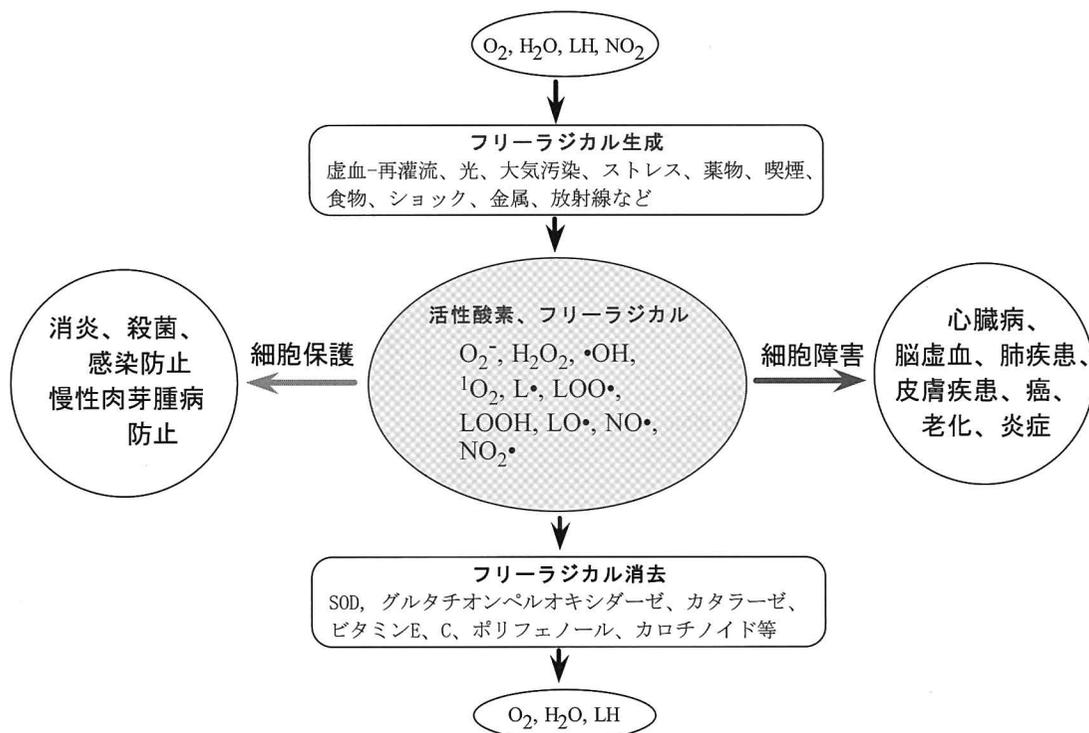


図 4 活性酸素・フリーラジカルの二面性と病態。

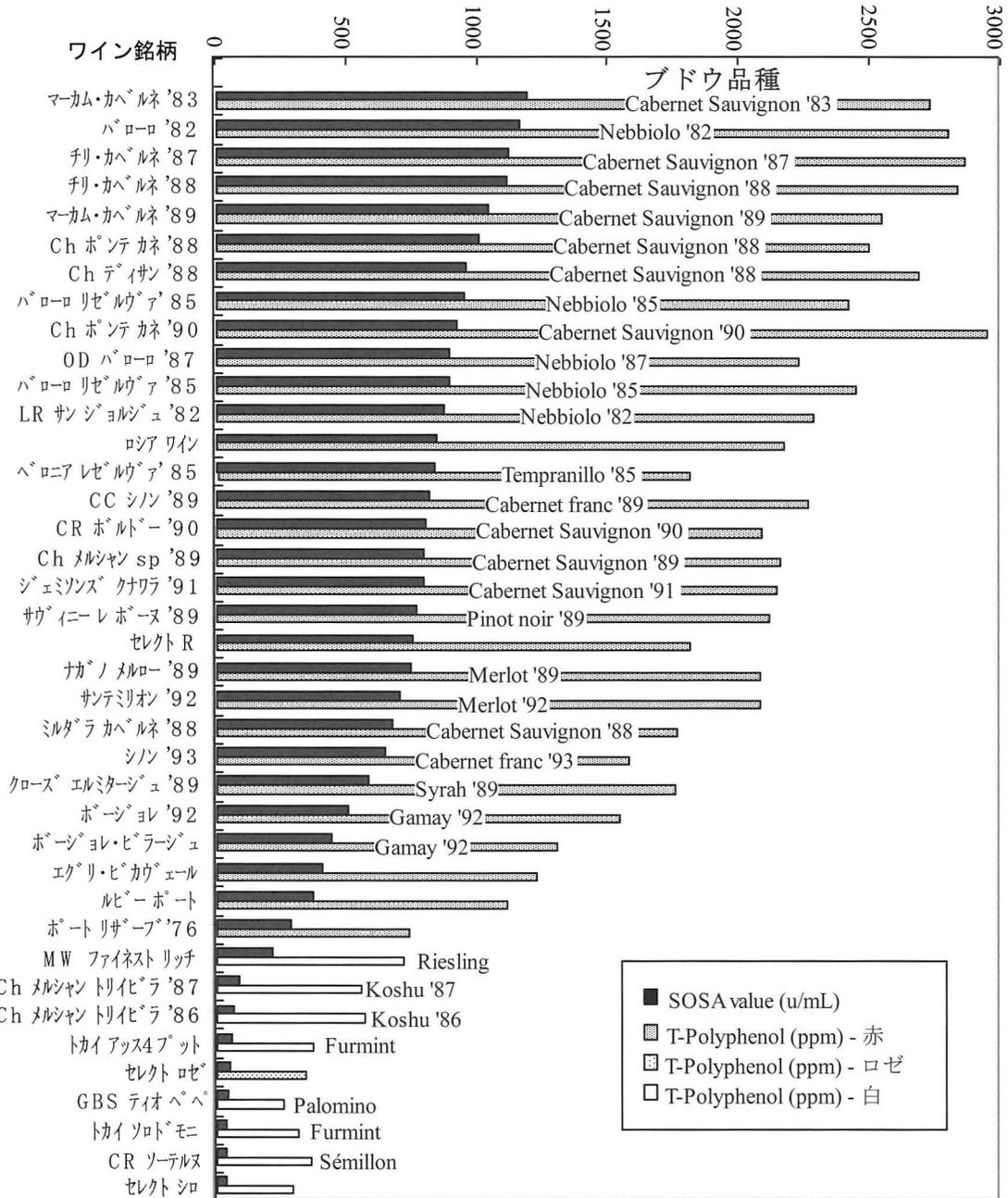


図5 赤ワイン銘柄と活性酸素消去能およびポリフェノール含量

次いでパローロ'82(イタリア産)であった。チリ産のカベルネも非常に高かった。同じ銘柄で製造年の違いを見ると、少し古い方が活性の高い傾向が認められた。次に、SOSAとワインに含まれる成分との相関を調べた。その結果、ワインのポリフェノール

含量とSOSAの相関係数は0.9686(n=43, p<0.001)と極めて高いことが判明した。従って、ワインの活性酸素消去能は、含まれるポリフェノールによることが明らかになったわけである。

2-3. ワインの赤色素、アントシアニンの重要性

2-3-1. ワイン・ポリフェノールの分画と活性酸素消去活性の所在

私どもは更に、ワインのポリフェノールのどの画分に活性酸素消去活性が最も強いかを調べた¹²⁾。先の研究で使用したワインから代表的な12種のワインを選択し、C18 Sep-pak カートリッジにてワインを3分画し、各画分と活性酸素消去能(SOSA)の相関を調べた(図6)。図中、Fr. Aは単純フェノール、糖、有機酸、アミノ酸、無機塩類など、非吸着画分であり、Fr. Bはプロアントシアニジン類、フラボノール類を含む画分で、Fr. Cはアントシアニン・モノマー、ポリマーおよびタンニンを含む画分である。図6より、ワインのSOSAを一番良く説明するのはFr. Cであることが分かった。私どもは、更に各画分をHPLCに掛け、含まれる成分とSOSAの相関を調べた。その結果、カテキンやプロアントシア

ニジン類に活性の高い成分を認めたが、赤ワインの活性酸素ラジカル消去活性の半分以下しか説明できないことが分かった。寄与率の最も高いFr. Cの各成分の活性酸素消去能との相関を見たところ(表1)、アントシアニン・モノマーは相関が低く、相関の高いのは比較的少量に含まれるアントシアニン・オリゴマーあるいはポリマー(重合体)であり、これがワインのSOSAを代表するものであると考えられた。

以上の結果は、同じ銘柄でヴィンテージの異なるワインでは、年代の古いほうが、活性酸素ラジカル消去活性が例外なく高いこと(図5)を良く説明している。従って、赤ワインは若いうちに飲むより、多少なりとも熟成したほうが味も良くなり、抗酸化能も上がることを示唆している。

2-3-2. アントシアニンとカテキンの相互作用

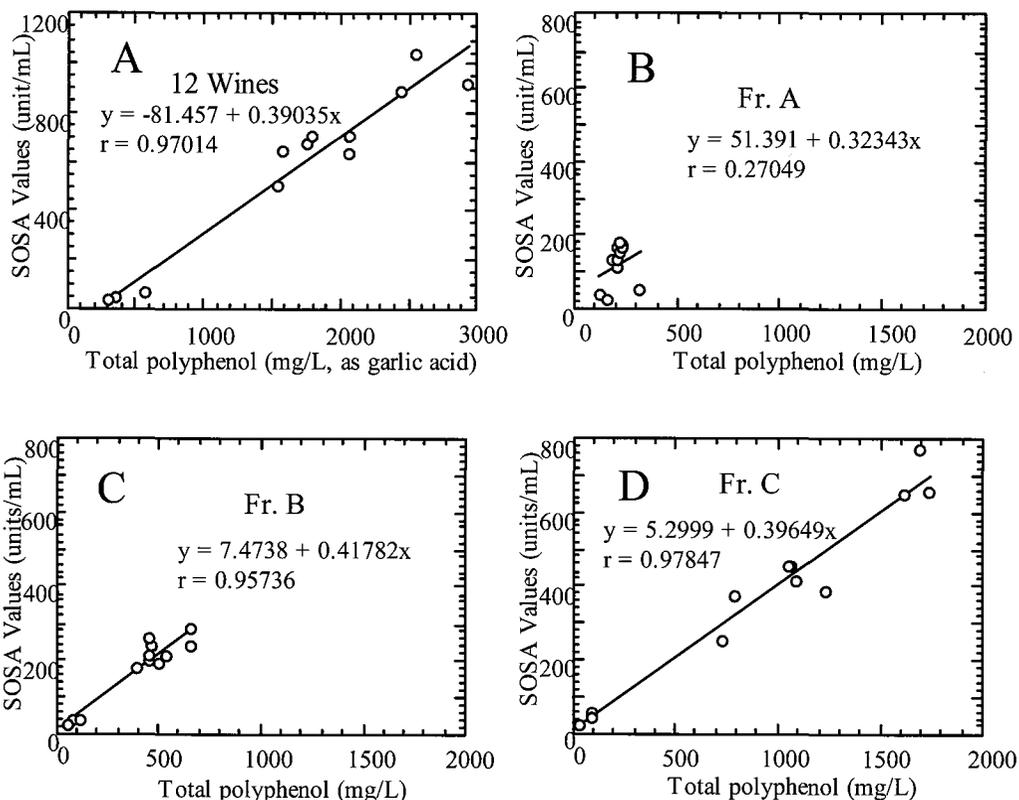


図6 ワインの各画分のポリフェノール含量と活性酸素ラジカル消去能(SOSA)の関係を示す。図Aは使用12ワインのポリフェノール含量、図BはFr. A(フェノール酸、糖、有機酸、アミノ酸、塩類)、図CはFr. B(カテキン、プロアントシアニジン、フラボノール類)、図DはFr. C(アントシアニン・モノマー、ポリマーおよびタンニン)のポリフェノール含量とSOSAとの相関関係を示す。

表1 アントシアニン画分 (Fr. C) の各物質と SOSA の相関

溶出時間 (分)	物質名	相関係数 (r)	検出波長
22.5	デルフィニジン・グルコシド	0.5301	525 nm
24.1	シアニジン・グルコシド	0.5334	〃
25.4	ペチュニジン・グルコシド	0.3311	〃
27.3	ペオニジン・グルコシド	0.1705	〃
28.6	マルビジン・グルコシド	0.5154	〃
30.0	不明	0.8021	〃
45.0	ペオニジン・グルコシドクマレート	0.1982	〃
45.2	マルビジン・グルコシドクマレート	0.3009	〃
	単量体 (モノマー)	0.5351	〃
	重合体 (ポリマー)	0.8582	〃

アントシアニン画分中, SOSA の高いのはアントシアニン・ポリマーであった。

アントシアニン重合体がワインの活性酸素消去活性を代表するものであることが分かったので, ワイン中で, アントシアニン・モノマーがアントシアニン同士または他の物質と重合することが考えられた. そこで, モデルワイン系 (エタノール 12%, 酒石酸 0.5%, pH 3.2) に, マルビジン-3-グルコシド (Mv3-glc) および (-)-エピカテキンを添加し, その挙動を調べた¹³⁾. 本研究は名古屋大学農学部・大澤教授 (現:愛知学院大学) らとの共同研究である.

最初に, アントシアニンがワイン発酵中に変化するかどうかを調べる為, スクロース 20%, 酒石酸 0.5%の水溶液に前記の Mv3-glc 0.3 mM および (-)-エピカテキン 2 mM を添加し, ワイン酵母にてアルコール発酵を行った. その結果, ワイン発酵中にはアントシアニンは何ら変化を受けないことが判明した. 次に, ワイン熟成中の変化を調べた. モデルワイン系に Mv3-glc 0.3 mM および (-)-エピカテキン 2 mM, 更にアセトアルデヒド 35 mM を添加し, 常温にて放置した. 経時的 HPLC 分析の結果, 4 日目から 520 nm に吸収を示す Mv3-glc 以外のピーク 2 本が出現し, 9 日目にはピーク強度が最大となり, 更に放置すると, 重合が進んだと思われる多数のピークが現われた. アセトアルデヒド無添加でも, 40 日後には非常に微小ではあるが同様の 2 本のピークが出現した. 一方, アントシアニンとアセトアルデヒドだけでは何ら変化は認められなかった. 即ち, 同じアントシアニン同士では重合体を生成しないが, Mv3-glc はエピカテキンと重合体を形成することが示唆された.

そこで, 新たに出現した 2 物質を HPLC にて分取し, 各種機器分析にて構造を検討した. 主として

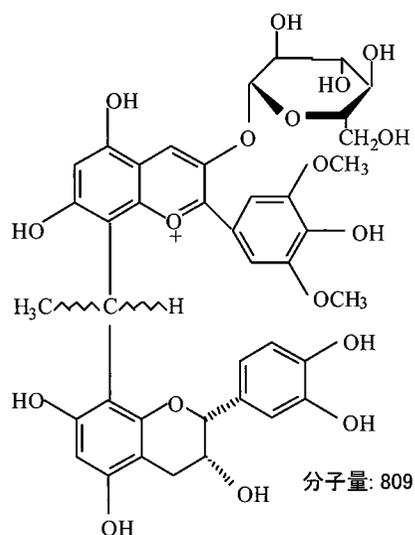


図7 アントシアニン重合体 (ピーク 1 及び 2) の構造

NMR とマスマスペクトル (MS) 分析にて, 図 7 に示す構造であることが分かった. 本物質の存在は示唆されていたが, 物質を単離し, 構造を決定したのは我々が初めてであると思われる. ピーク 1 およびピーク 2 は立体異性体である. 市販ワインの分析を行ったところ, 本ピークはワイン中からも検出され, 実際にワイン中で熟成中に生成することが確かめられた.

2-3-3. アントシアニン-カテキン重合体の生理活性

分取して得られたピーク 1 およびピーク 2 について, 血小板凝集阻害活性および活性酸素ラジカル消去活性を調べた¹³⁾.

ヒト血液を使用しアラキドン酸および ADP にて

血小板凝集を誘導する系に、種々の濃度のピーク 1 およびピーク 2 物質を添加し、その 50%凝集阻害濃度 (IC₅₀) を求めた。同時に原料として使用した Mv3-glc およびエピカテキンも測定した。結果を表 2 に示す。その結果、エピカテキンには殆ど血小板凝集阻害活性が無く、ピーク 1 およびピーク 2 は原料の Mv3-glc より 3~4 倍高い活性が認められた。

次に、ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系で O₂ を発生させ、定法通り ESR にて各物質の活性酸素消去活性 (SOSA) を測定した。結果を 50% 消去濃度 (IC₅₀) にて表 3 に示す。表から明らかのように、エピカテキンが最も高い活性を示したが、ピーク 1 およびピーク 2 は殆どエピカテキンと同レベルの活性を示した。この活性は Mv3-glc と比較すると、4~5 倍高かった。

アントシアニン・モノマーである Mv3-glc は、ワ

インの熟成中に、ワイン中に存在するエピカテキンと重合体を形成し、その重合体の活性はモノマーよりはるかに高いことが判明した。我々はワイン・アントシアニンの重合と熟成の関係を更に詳細に調べた¹⁴⁾。その結果、赤ワインはヌーボーのように醸造直後には、多量のアントシアニン・モノマーを含むが、2~3 年熟成するとモノマーは殆ど検出できなくなった。ワイン・アントシアニン画分のゲル濾過クロマトグラフィーによる分子量分画により、熟成と共に分子量の大きいアントシアニン重合体が増加することを確認した。

2-3-4. プロアントシアニジンの生理活性

プロアントシアニンとはフラバン-3-オールからなる重合したポリフェノールの総称で、構成成分がカテキンだけのものをプロシアニジン (図 8) と

表 2 血小板凝集阻害活性 (IC₅₀, μM)

	凝集誘導剤	
	アラキドン酸	ADP
マルビジン-3-グルコシド	330	411
エピカテキン	>1000	>1000
ピーク 1	105	109
ピーク 2	170	138

ピーク 1 および 2 物質はマルビジン-3-グルコシドよりも活性が 3~4 倍高かった。

表 3 活性酸素ラジカル消去活性

	SOSA (IC ₅₀ , μM)
マルビジン-3-グルコシド	78
エピカテキン	13
ピーク 1	20
ピーク 2	16

ピーク 1 および 2 物質は原料のカテキンと同程度で、マルビジン-3-グルコシドよりも活性が 4~5 倍高かった。

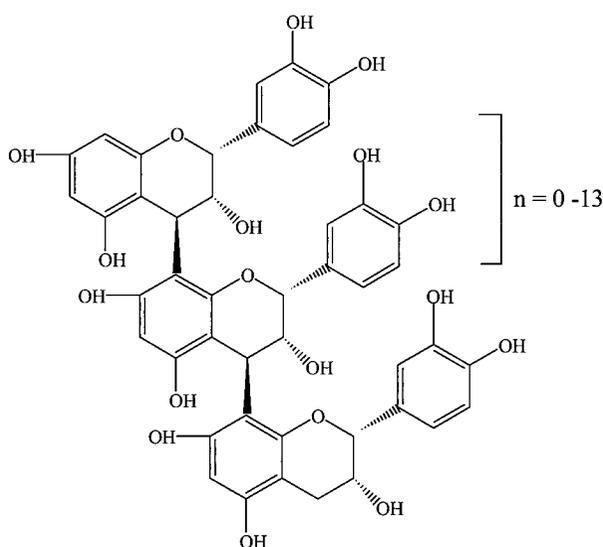


図 8 プロシアニジンの構造 (n=0~13)

いう。プロアントシアニジンはブドウ、茶、イチゴ、ブルーベリー、ココア、赤ワイン等に含まれる。ブルーベリーに含まれるプロアントシアニジンについては、線虫 (*C. elegans*) にて寿命を延ばすことが報告された¹⁵⁾。この報告では、アントシアニン、プロアントシアニジンまたはクロロゲン酸などのヒドロキシシシナム酸エステルを線虫に投与したところ、プロアントシアニジンのみが、平均 12.7 日の寿命を 19.7 日まで延ばした。

最近、Nature に赤ワインのプロシアニジンのエンドセリン (ET-1) 合成阻害効果について報告があった¹⁶⁾。エンドセリンとは 21 アミノ酸からなる、強力な血管収縮作用のある生理活性ペプチドである。Corder らは以前にも赤ワインがエンドセリンの合成を阻害することを報告¹⁷⁾しているが、今回は赤ワインに含まれるプロシアニジンとエンドセリン阻害活性に高い相関を見出し、しかもプロシアニジン含有量の多いワインは Sardinia の Nuoro Province や西南フランス産のもので、その地域の男性の寿命が長いことを示した。南西フランスで栽培されているブドウ品種はタナー (Tannat) であり、OPC (オリゴ・プロシアニジン) 含量が高い。

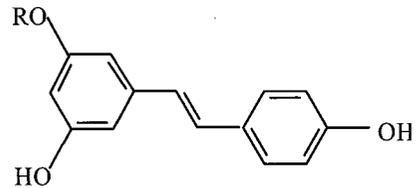
2-4. 赤ワインのヘリコバクター・ピロリに対する作用

欧米では、赤ワインを飲んでいるヒトに胃癌が少ないと言われている。また、胃潰瘍や胃炎の原因の一つとして、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*, 所謂ピロリ菌) の感染が知られていて、萎縮性胃炎から胃癌へと移行するケースの多いことも報告されている。カリフォルニア州立大学フレズノ校の Fugelsang と Muller¹⁸⁾は、市販の赤ワイン、パーガンディや自家醸造のシラー・ワインが、15 分以内にピロリ菌の増殖を阻害することを報告した。彼等は、ワインを多く飲むフランスやイタリアで胃癌が少ないのは、この赤ワインのピロリ菌の殺菌作用も、その一因と考えられるとしている。

2-5. 赤ワイン・ポリフェノールの脳神経系に対する作用

2-5-1. レスベラトロールの神経系に対する作用

レスベラトロール¹⁹⁾は赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるが、アントシアニンではな



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

図9 レスベラトロールの構造

く、色はない。この物質については、最近非常に話題が多いので、若干触れる。図9に構造を示す。

1999年1月、ミラノ大学の Bertelli らは英国の科学誌「New Scientist」に、「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、アルツハイマー病、パーキンソン氏病など神経細胞の変性が原因とされる病気にかかりにくくなる可能性がある」ことを発表した。これはレスベラトロールが MAP kinase を7倍も活性化し、脳の細胞同士を結び付ける作用をする為だと報告^{20, 21)}した。MAP kinase の中で ERK2 のリン酸化は、記憶や学習のプロセスにおけるシナプスの変化に関与している。レスベラトロールは非常に低濃度で ERK2 のリン酸化を誘導した。これは、レスベラトロールの脳神経系への作用についての初めての報告であるが、フランスからは、赤ワインが認知症やアルツハイマー症のリスクを下げるとの疫学研究が既に報告されている。

2-5-2. 赤ワインの認知症、アルツハイマー症に対する疫学データ

ボルドー大学中央病院の Orgogozo ら²²⁾は、ボルドーのジロンド県ドルドーニュ在住 65 歳以上の 3777 名について、飲酒量と死亡率、認知症、アルツハイマー症のリスクとの関係を3年間に亘り調べた。その結果を図10に示す。ボルドーの調査地域では、飲酒する対象は95%がワインと言うことで、これは赤ワインの調査結果と考えることができる。図10から、ワインを毎日3~4杯(375~500 mL)飲んでいる群では、認知症の発症リスクが非飲酒群に比べ約1/5、アルツハイマー症の発症リスクが1/4で、死亡率も約30%低下していることが分かる。従来、過度のアルコール摂取はアルコール性認知症の原因となると考えられていて、Orgogozo は、この結果

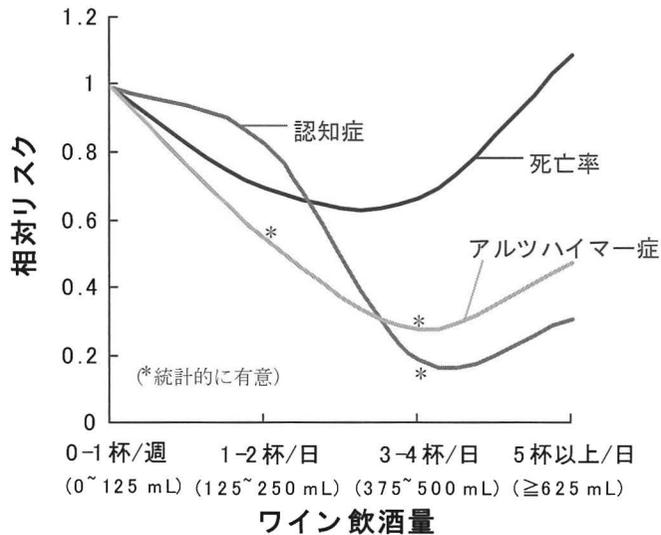


図10 Gironde 県 Dordogne 在住の 65 歳以上の 3,777 名につき 3 年間にわたり調査。著者の一人, J.-M. Orgogozo よりデータ入手, 改変。Rev. Neurol. (Paris): 153 (3), 185-192 (1997) に発表。

は意外なものであったと述べている。このデータのワイン飲酒量は若干多い様にも思われるが、適量のワイン飲酒（グラス 1~3 杯, 100~300 mL）は、心臓病に良いばかりでなく、脳神経疾患にも良いことが示唆された。

最近の Bertelli²¹⁾ の報告では、この Orgogozo らの疫学データは赤ワインに含まれるレスベラトロールの為であろうとしている。しかし、Bertelli らの研究報告は培養細胞レベルの知見で、実際にヒトでレスベラトロールが脳神経系の保護に作用するかどうかを明らかにするには、更に研究が必要である。

2008 年には、スウェーデンからデータ²³⁾ が示されている。即ち 1968~1969 年に 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。フォローアップした 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。

2-6. 赤ワインの血流増加作用

健康な若いヒトでは、血液の柔軟性が高く、毛細血管を通る血流はスムーズである。毛細血管の直径は約 6 ミクロンだが、赤血球の直径は毛細血管の 10 倍以上もあり、血球は変形し、狭い毛細血管内を流動する。加齢と共に血流は遅くなる傾向があるが、血管にも柔軟性があり、ヒトで血流を測定すると、血管の柔軟性が悪くなるのか、血液の柔軟性が損なわれるのか判定できない。農水省食品総合研究所（現在：株式会社 KMT 菊池マイクロテクノロジー研究所）の菊地博士は、シリコンの単結晶を使用し、毛細血管と同程度の流路をつくり、そこに血液を流すことにより、血液の柔軟性を測定する装置、Microchannel Array Flow Analyzer (MC-FAN) を考案した。この装置で血流の程度を測定すると、血液の健康度が測定できる。

2-6-1. ボランティアによる血流増加試験

私どもは、赤ワインに血流増加作用があるものと考え、MC-FAN を使用し、ヒトにワインを飲用させ、

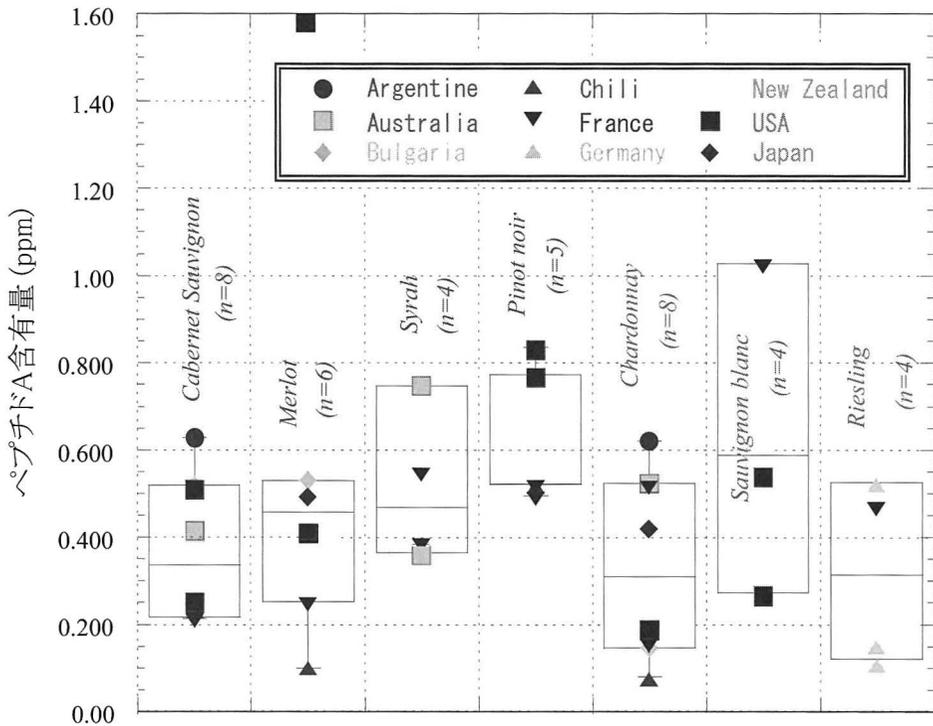


図 11 種々のワイン中のペントペプチドの分布

試験を行った²⁶⁾。本研究は椋山女子大学・並木名誉教授との共同研究である。

ボランティアに赤ワイン、白ワイン、焼酎を各 300 mL 飲用させ、1.5 および 3 時間後に採血し、毛細血管と同程度の流路を有する MC-FAN にて、血流の通過速度および通過容量を測定した。赤ワイン飲用 1.5 時間後に、血流通過速度が平均 4.7%、3 時間後には 6.6%短縮され、通過血液量は 1.5 時間後に 6.4 μ L、3 時間後に 9.2 μ L 増加した (図 12)。赤ワインを飲むと、血液の柔軟性が増し、毛細血管の血流が良くなることが分かった。しかし、白ワイン、焼酎には効果がなかった。この試験では、個人差も大きいことが判明した。

2-6-2. 赤ワインの血小板凝集阻害作用

赤ワインの血流増加作用は、その流動状態の観察から、含まれるポリフェノールによる血小板の凝集阻害効果によるものと考えられた。これを検証する為、*in vitro* で血液に赤ワインあるいは白ワインを添加し、コラーゲンで血小板凝集を誘導し、ワインの血小板凝集阻害効果を調べた²⁶⁾。その結果を図 13

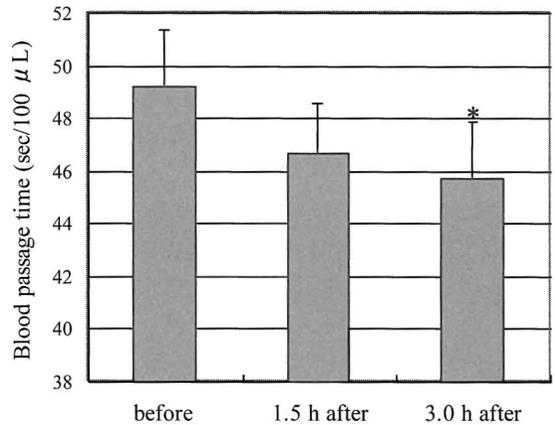


図 12 赤ワイン 300 mL 飲用後の血液サンプルの通過時間 (n = 9, *p = 0.026 vs 飲用前)

に示すが、赤ワインの血小板凝集阻害活性は白ワインの 10 倍も高いことが判明した。

本研究にて、赤ワインの血流増加作用が初めて明らかとなり、その作用は含まれるポリフェノールの血小板凝集阻害効果による可能性が示唆された。また、その効果は即効的で且つ持続性のあることが判

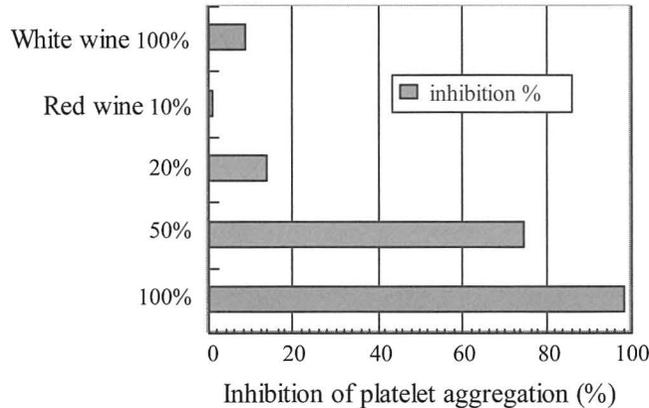


図13 各段階希釈赤ワインおよび白ワインの血小板凝集阻害活性

明した。これは「フレンチ・パラドックス」の一つの説明になりうると考えられた。

2-7. レスベラトロールの寿命延長作用

レスベラトロールは植物に含まれるステルベン化合物の一種で、ブドウや落花生に含まれ、強力な抗腫瘍効果が報告²⁷⁾され、有名になった物質である。この物質も、分子内にフェノール性水酸基を複数有し(図9)、ポリフェノールの一種である。赤ワインにはレスベラトロールが10 mg/L程度含まれ¹⁹⁾、日常的に摂取できることから注目された。最近、レスベラトロールが寿命を延ばすとの報告があり、米国ではサプリメントとして売り上げを伸ばしている。レスベラトロールはサーチュイン(Sir)を活性化し、節食と似た効果を発揮し、寿命を延ばすというものである。Sirとは *silent information regulator* の略で、NADの加水分解とヒストンの脱アセチル化をおこない、遺伝子発現を抑制する。この関係の文献を以下に示す。

1) 酵母の SIRT1 活性を増大、寿命を伸ばす²⁸⁾

2003年、HowitzらはSirが寿命に関与することを始めて報告した。レスベラトロールは酵母のSirを活性化し、寿命を延ばした。

2) 多細胞動物の sirtuin を活性化し老化を遅延²⁹⁾

2004年、Woodらは、レスベラトロールが多細胞動物(metazoan)に作用し、Sirを活性化し、カロリー制限と同様の効果を示し、老化を抑制することを報告した。

3) 線虫 *C. elegans* の寿命を伸ばす³⁰⁾

2005年、Viswanathanらは、レスベラトロールが線虫のSirを活性化し、小胞体ストレス反応遺伝子を調節し、寿命を延ばしたと報告した。

4) 短命脊椎動物(小魚, *Nothobranchius furzeri*) の寿命を伸ばす³¹⁾

2006年になると、Valenzanoらは、脊椎動物である小魚においても、レスベラトロールが寿命を延ばすことを報告した。

5) マウスの寿命を延長し、健康を改善する³²⁾

2006年11月にSinclairらは、哺乳類であるマウスもレスベラトロールで寿命が延びることを報告した。彼らは、マウスに高カロリー餌を与えると、短命になるが、同時にレスベラトロールを与えると、普通食と同様に生存したと報告した。この論文は、脂質過剰摂取の米国では大変話題となり、レスベラトロールのサプリメントが売り切れる事態となった。

サプリメントとしての投与量は一回20~200 mgであり、これを赤ワインから摂取すると、1 L以上飲む必要があり、却ってアルコールの害が問題となる。適量の赤ワインで生体に作用するのは、認知機能改善効果であると考えられる。

レスベラトロールは直接サーチュインを活性化すると考えられてきたが、最近、レスベラトロールの直接のターゲットはフォスホジエステラーゼ(PDE)4であることが報告³³⁾された。レスベラトロールはサイクリックAMPを分解するPDE4に結合し活性を阻害する。PDE4が阻害されると、cAMPが上昇する。cAMPの上昇により、Epac1が活性化

され、細胞内 Ca レベルが上昇し、結果的に、PGC-1 α およびサーチュイン活性が上昇する。レスベラトロールの健康効果は、サーチュインだけではなく、PGC-1 α の活性化も貢献している。PGC-1 α はミトコンドリアの増加と機能性の安定化を行う。

レスベラトロールの大部分は、生体に吸収後、殆どはグルクロン酸抱合体となる。幸いなことに、生体が炎症等を起こすと、その部位にグルクロン酸分解酵素、グルクロニダーゼが発現され、疾患部位でレスベラトロールは抱合体から遊離し作用するものと考えられる。従って、肥満や糖尿病、心臓血管病などに対し、レスベラトロールは健康効果を示すと考えられるが、健康者が摂取しても効果を示さないと報告されている。

おわりに

ワインの健康効果を中心に、ポリフェノールの種々の作用について説明した。ポリフェノールは従来栄養素として考慮されなかったが、種々の作用を考えると、重要な栄養学的効果を持つことがわかる。赤ワインの場合、疫学的なデータや介入試験によるデータにより、ヒトへの抗酸化効果が発揮されることが示されるが、有効成分については、必ずしも明確ではない。ワインに含まれるポリフェノールの大部分は重合したものであり、ヒトへの吸収は極めて悪い。最近、プロアントシアニジンなどの吸収・代謝に関する研究が出るようになってきたが、重合体については、消化管での代謝が重要な部分を占め、論文は多少は増加しているが、未だ良く分かっていないのが実情である。今後の研究の進展に期待したい。

参考文献

1) S. Renaud & M. de Lorgeril (1992): *Lancet*, 339, 1523-1526.

- 2) E.N. Frankel, et al. (1993): *Lancet*, 341, 1103-1104
- 3) S.R.J. Maxwell, et al. (1994): *Lancet*, 344, 193-194.
- 4) K. Kondo, H. Itakura, et al. (1994): *Lancet*, 344, 1152.
- 5) 飯島勝矢ら (1999) : *JASEV Jpn.*, 10, 118-119.
- 6) H. Kasai, et al. (1986): *Carcinogenesis*, 7, 1849-1985.
- 7) M.K. Shigenaga, et al. (1989): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 66, 9697-9701.
- 8) M.H. Chung, et al. (1991): *Mutation Res.*, 154, 254-266.
- 9) 佐藤充克 (1997) : 醸協, 92, 96-107.
- 10) 佐藤充克, 越智宏倫ら (1995) : 日本農芸化学会 1995 年度大会, 講演要旨集, p.366.
- 11) M. Sato, et al. (1996): *J. Agric. Food Chem.*, 44, 37-41.
- 12) M. Sato ら (1997): "Food Factors for Cancer Prevention", H. Ohigashi, T. Osawa, et al. (Eds.), Springer-Verlag Tokyo, pp.359-364.
- 13) 森光康次郎ら (1997) : 日本農芸化学会 1997 年大会, 講演要旨集, p.58.
- 14) 鈴木由美子, 佐藤充克 (1999) : *JASEV Jpn.*, 10, 112-113.
- 15) M.A. Wilson, B. S.-Hale, C.A. Wolkow et al. (2006): *Aging Cell*, 5, 59-68.
- 16) R. Corder et al. (2006): *Nature*, vol. 444, 566.
- 17) R. Corder et al. (2001): *Nature*, vol. 414, 863-864.
- 18) K.C. Fugelsang and C.J. Muller (1996): *Proceedings of the Symposium on Wine and Health*, A.L. Waterhouse et al. ed., published by Am. Soc. Enol. Vitic., pp.43-45.
- 19) M. Sato, K. Yokotsuka, et al. (1997): *Biosci. Biotech. Biochem.*, 61, 1800-1805.
- 20) M. Miloso, A.A.E. Bertelli, et al. (1999): *Neurosci. Lett.*, 264, 141-144.
- 21) G. Tredici, A. Bertelli, et al. (1999): *Drug Exp. Clin. Res.*, 25, 99-103.
- 22) J.-M. Orgogozo, S. Renaud et al. (1997): *Rev. Neurol. (Paris)*, 153, 185-192
- 23) K. Mehlig et al. (2008): *Am J Epidemiol*, 167, 684-691.
- 24) 佐藤充克 (2001) : *Food Style* 21, 5, 76-79.
- 25) T. Yanai, Y. Suzuki, M. Sato (2003): *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 380-382.
- 26) M. Sato & K. Namiki (1999): *Proceedings of the symposium, "Polyphenols, Wine and Health"*, Bordeaux, France, pp.7-8.
- 27) M. Jang et al. (1997): *Science*, 275, 218-220.
- 28) K. Howitz et al. (2003): *Nature* 425, 191-196.
- 29) J.G. Wood et al. (2004): *Nature* 430, 686-689.
- 30) W. Viswanathan et al. (2005): *Dev. Cell* 9, 605-615.
- 31) D.R. Valenzano et al. (2006): *Curr. Biol.*, 16, 296-300.
- 32) J.A. Baur, D.A. Sinclair et al. (2006): *Nature* 444, 337-342.
- 33) S.J. Park, et al. (2012): *Cell*, 148, 421-433.