

レスベラトロールと赤ワインは健康寿命を延ばす

Resveratrol and Red Wine Improve Healthspan

後藤隆洋¹⁾

¹⁾ 大阪河崎リハビリテーション大学：大阪府貝塚市水間 158 番地（〒 597-0104）

Takahiro Gotow¹⁾

¹⁾ *Osaka Kawasaki Rehabilitation University : 158 Mizuma, Kaizuka-city, Osaka 597-0104, Japan*

要旨：レスベラトロールはブドウの果皮に多いポリフェノールで、ブドウを丸ごと使用して作られる赤ワインにも多い。レスベラトロールは寿命を延ばす遺伝子（サーチュイン）を活性化し、さらに細胞のエネルギーが減少するとミトコンドリアを活性化する AMPK も活性化、また細胞の古くなった小器官や成分を分解し細胞内を浄化するオートファジーも活性化させる。レスベラトロールにより、酵母や無脊椎動物では寿命が延び、マウスではインスリン抵抗性や動脈硬化に関連する加齢性徴候が改善される。また、適量飲酒の作用として、血小板の凝集抑制、HDL コレステロールの増加、血糖値の低下などがあり、飲酒そのものにも心筋梗塞や糖尿病の予防効果がみられる。これらの作用はレスベラトロールにもある。レスベラトロールは脂溶性物質でアルコールと共に摂取すると体内に吸収されやすい。赤ワインでのレスベラトロールとアルコールの相乗効果により健康寿命を延ばすことが期待される。

キーワード：寿命、レスベラトロール、サーチュイン、赤ワイン

ABSTRACT : Resveratrol is a polyphenol present in grape skin and found in red wine produced from grape with skin. Resveratrol activates the anti-aging gene sirtuin; and AMP-activated protein kinase, which promotes mitochondrial functions if cellular energy is lowered; and autophagy, that is engaged in cleaning of the inside of a cell by degrading older or damaged cellular components. More importantly, resveratrol extends the lifespan of yeast and invertebrates and improves age-related signs in mice, especially those signs connected with insulin resistance and arteriosclerosis. Moderate alcohol consumption inhibits platelet aggregation, increases HDL cholesterol, and lowers blood sugar, meaning that ethanol protects cardiac infarction or diabetes. Further, resveratrol has more such beneficial effects. Since resveratrol is lipophilic, it is absorbed into the body more easily when taken with alcohol. Altogether, red wine, due to its synergistic effect caused by resveratrol and alcohol, could extend healthspan.

Key words : lifespan, resveratrol, sirtuin, red wine

¹⁾ 後藤隆洋 Takahiro Gotow
E-mail : gotot@kawasakigakuen.ac.jp

1. はじめに

レスベラトロールについての執筆を依頼されたが、レスベラトロールという寿命との関係に決まっているので、私自身が寿命のターミナルステージのため、レスベラトロールで寿命が延びるかについて書くことには抵抗感がある。できるだけ健康な状態で長く生きたいが、急激な身体的・認知的機能低下に対して、毎日自分自身に腹が立っている状態で、寿命を延ばすかもしれない物質のメカニズムについて意見するのは、ジレンマあるいはパラドックスを感じる。にもかかわらず、自分自身の遺伝子を活性化あるいは寿命を延ばすことを目指して、私たちの若干の実験データを振り返るとともに最先端の文献も含め、理解できる範囲での対応を試みた。

レスベラトロールは赤ワインに含まれるポリフェノールである。レスベラトロールは、1992年にいわゆるフレンチパラドックス「フランス人はヨーロッパの他の国民より動物性脂肪の摂取量が多いにもかかわらず、冠動脈疾患による死亡率が低い」¹⁾が発表されて以来注目されはじめた。フランス人はワイン、すなわちアルコールの消費量が多いので、アルコール自体がHDLコレステロールを増加させて動脈硬化を抑制し、心疾患を予防するのではないかと最初は考えられたが、フランス人のHDL値は高くなかった。その代わりに、フランス人は血小板の凝集反応が低下していたので、アルコールのHDL増加よりは血小板の凝集抑制作用により動脈硬化と血栓が抑制され、冠動脈疾患に効果があるのではないかと考えられた^{1,2)}。その後ワインのポリフェノールはより強く血小板の凝集を抑制することがわかり、赤ワインが冠動脈疾患の予防により効果的と考えられ²⁾、赤ワインの健康への効果が注目されはじめた。

同じ頃に、酵母の寿命を延ばす遺伝子 SIR2 が発見された^{3,4)}。この遺伝子を活性化する物質を探していると、植物に含まれるポリフェノールにたどり着き、その中で最も活性の強いのがレスベラトロールで、この分子が寿命を延ばす作用があることがはじめて示された⁵⁾。レスベラトロールはブドウの果皮などに多く、そのためブドウを丸ごと使用する赤ワイン（白ワインは果皮を使用しない）に豊富なポリフェノールであることがわかった。その後、レスベラトロールの寿命延長効果が、無脊椎動物から脊椎動物さらに肥満マウスまでにわたって報告された。赤ワインの健康への効果のメカニズムについてはよくわかっていなかったため、このレスベラトロールの寿命延長作用と赤ワインの心血管疾患の予防効果と併せて、赤ワインで寿命が延びることが期待されるようになった。ここでは、本当に赤ワインと赤ワインポリフェノールであるレスベラトロールがヒトの寿命あるいは健康寿命を延ばすことができるのか、また飲酒は身体に益なのか害なのか、アルコール自体も健康への効果があるのか、私

たちの細胞レベルのデータに加えて、最新の文献も含め、できるだけ多くの意見を取り入れて検討する。

2. レスベラトロールの寿命延長作用

レスベラトロールは分子にフェノール環（ベンゼン環に水酸基が付いたもの）を2個もつポリフェノールでブドウの果皮などに存在する低分子化合物（分子量 228）である（図1）。レスベラトロールは、酵母の寿命関連遺伝子すなわち SIR2 を活性化させ、寿命を延長させる作用があることが報告された⁵⁾。SIR2 遺伝子から作られるタン

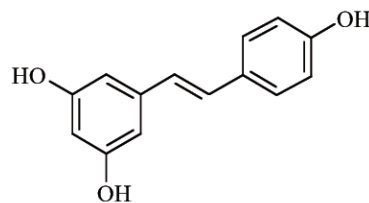


図1 レスベラトロール

パク質（これも SIR2 という）は、ヒストンなどを脱アセチル化する酵素として働く。SIR2 は silent information regulator 2（転写を抑制する因子）に由来し、以下この SIR2 関連遺伝子およびタンパク質をサーチュイン（sirtuin）と呼ぶ。

サーチュインは酵母で最初に発見され⁴⁾、活性化すると寿命を延ばす。酵母は単細胞でヒトとは全く異なる生物であるが、驚くことにその遺伝子は、特に生存に必須な遺伝子の多くは酵母からヒトまで共通している。テロメラーゼもオートファジーも最初は酵母で見つかり、その後ヒトにもあることがわかり、酵母と同じように老化や寿命に関係していることがわかった。ヒトのサーチュインは酵母の SIR2 に似た遺伝子が 7 種類（SIRT1 ~ SIRT7）あり、酵母の SIR2 が SIRT1 と相同である。

このサーチュインタンパク質、すなわち脱アセチル化酵素は、ヒストンからアセチル基を外し、DNA とヒストンの結合が強くなるように働き、DNA をヒストンから離さない。DNA はリン酸基があるので負の電荷で、ヒストンは塩基性のアミノ酸が多いため正の電荷をもつので、DNA とヒストンは電氣的に結合しやすい。ヒストンがアセチル化されると、電荷が下がり DNA との結合が弱くなり、DNA はヒストンから離れて自由になりタンパク質を合成できるようになる。次に脱アセチル化されると、ヒストンの電荷がもとにもどり DNA との結合が強くなる。この状態では、DNA がヒストンと強く結合しているため転写因子が結合できないので、遺伝情報が読み取れなくなりタンパク質が合成されない。このようにサーチュインはヒストンの電氣的性質を変えることにより、活性化すると遺伝子のスイッチをオフ（サーチュイン活性化）にし、不活性化するとオン（サーチュイン不活性化）にすることができる。サーチュインの活性化は特定の遺伝子を働

かないようにさせ、そのタンパク質を作らないようにし、生き延びる可能性を上げる遺伝子と考えられるので長寿遺伝子といわれる。この遺伝子が働くと、例えば、血圧や血糖値を上げたり、攻撃・戦いをする時に使用される生体物質・ホルモンなどを作るタンパク質（酵素）を作らないようにし、静かに生活するようにさせる。このことが病気や怪我で死なないようにし、結果的に長生きさせることになる。

レスベラトロールはサーチュイン遺伝子を活性化し、線虫^{6,7)}やショウジョウバエ^{6,8)}の寿命を延ばす。魚類（寿命3ヶ月の短命でメダカのような魚）でもレスベラトロールにより寿命が延びたが、この場合はサーチュインの関与は調べていない⁹⁾。レスベラトロールの哺乳類における影響については、高脂肪食で寿命が短縮した肥満マウスの寿命を正常のマウスと同レベルまで延ばしたが¹⁰⁾、正常のマウスでは寿命そのものは延ばさなかった¹¹⁾。しかし、レスベラトロールの効果は、肥満マウスはもちろん、正常マウスでも各臓器の遺伝子発現パターンはカロリー制限をした時とよく似ており、多くの加齢性徴候、すなわち心血管機能、骨密度や運動協調性などの改善がみられ、健康寿命は延びた¹¹⁾。

レスベラトロールが加齢性徴候を有意に改善し、健康寿命を延ばすのなら、寿命そのものを延ばしてもおかしくないはずだが、どうして寿命が延びないのかわからない。先ほど述べたように、肥満マウスも正常マウスもレスベラトロールによる細胞や臓器の生化学的・形態学的所見に加えて検体検査値は正常か若い状態に近いレベルに改善した^{10, 11)}。マウスではサーチュイン遺伝子、すなわち SIRT1¹²⁾、SIRT2¹³⁾、SIRT6¹⁴⁾の過剰発現では寿命が延びるが、レスベラトロールでの寿命延長の報告はない。レスベラトロールによるサーチュイン活性化とサーチュイン自体の過剰発現の寿命への影響が異なるのは、サーチュインタンパク質の発現量のちがいか、サーチュインからのシグナル伝達経路が異なるのかもしれない。レスベラトロールは、哺乳類の寿命そのものを延ばすことはできなくて、加齢性徴候を改善するだけなのかもしれない。

3. カロリー制限とレスベラトロール

レスベラトロールとカロリー制限は、酵母から哺乳類まで同じ作用機序、すなわちサーチュイン遺伝子を活性化することにより寿命に影響すると考えられる。カロリー制限はマウスやラットなどの齧歯類¹⁵⁾はもちろん、霊長類のアカゲザルの寿命も延ばすので¹⁶⁾、カロリー制限はヒトの寿命も延ばす可能性がある。

アカゲザルの実験はウィスコンシン大学で20年に亘って行われ、カロリー制限で糖尿病、がん、心血管疾患、脳の萎縮も少なくなり、寿命が延びた¹⁶⁾。しかし、その

後 NIA (National Institute on Aging = アメリカ国立老化研究所) のグループでの23年に及ぶアカゲザルの実験では、ウィスコンシン大学の場合と異なり、カロリー制限は寿命に影響しない結果になった¹⁷⁾。この場合も血中の脂質や糖質の改善やがんや糖尿病などの加齢性疾患の発症遅延がみられたが、寿命の延長にはつながらなかった。これらのサルのカロリー制限の実験ではサーチュインは解析されていないが、両グループの大きな相違は、餌の与え方と糖質量のちがいで、前者の対照群（コントロール）は、いつでも自由に摂取できかつ糖質量が多く、後者の対照群は、規則的に摂取させかつ糖質が少ないことであると考えられる。その後、2グループ間でサルの体重を比較すると、後者の対照群が、特にメスでは有意に、減少していた¹⁸⁾。サルの場合は、自由摂取では寿命が縮まるが、規則的な糖質の少ない食餌からさらにカロリー制限しても寿命が延びない可能性がある。ヒトの場合も規則的な糖質の少ない食生活をしている場合はカロリー制限しても寿命は延びないかもしれない。カロリー制限下で活性化するサーチュインは糖質が多いと働く必要がないので寿命が短くなると思われ、ウィスコンシン大学の場合、対照群ではサーチュインが活性化する環境下になくことで寿命が短くなり、寿命に有意差が出たのかも知れない。しかし、その後ウィスコンシン大学と NIA のグループが共同でそれぞれの縦断的データを、餌のスタイルや内容も加味し、詳細に比較検討し、どちらの場合もカロリー制限で加齢性徴候・疾患（サルコペニア、がん、インスリン抵抗性、糖尿病、心血管疾患、脳卒中など）の罹患率が有意に低下していることがわかり、平均寿命も延びることに納まった¹⁹⁾。

ヒトの場合はサーチュイン遺伝子を過剰発現させる実験はできないので、カロリー制限が寿命を延ばすことに期待できるアプローチと思われる。世界にはイタリアのサルディーニャ島やギリシャのイカリア島など、100歳以上が多い長寿地域（ブルーゾーンという）が何か所かあるが、そこでは断食やカロリー制限をしていることが多い。しかし、ヒトでカロリー制限を持続させることは、通常の人には難しいと思われる。なぜなら、食事の楽しみに加えて、身体・精神活動（仕事、学習、運動など）も低下させることになるからである。身体・精神・社会的活動性を維持しながら、日常的な方法で寿命を延ばすことを考えると、運動やレスベラトロールを利用するのが好ましいと思われる。レスベラトロールは酵母から魚までは寿命を延ばすが、正常の齧歯類の寿命を延ばすことができない。レスベラトロールは、カロリー制限と同じようにサーチュインを活性化し、後述するようにその関連遺伝子までも活性化するのに、寿命を延ばせない。マウスでのサーチュイン遺伝子の過剰発現の場合との比較と同じかもしれない、すなわち遺伝子の過剰発現では寿命が延びるが、レスベラトロールでは延びない。レス

ベラトロール（マウスの寿命を延ばさない）とカロリー制限（延ばす）のメカニズムのちがいはわからない²⁰⁾。レスベラトロールは加齢性疾患に罹りにくくするので、ヒトでも健康寿命を延ばすことは十分期待できる。加齢性疾患に罹りにくくなれば、自然に健康寿命が延びることになる。ヒトの場合は、寿命自体を延ばすより、健康寿命の延長のほうがより歓迎されるはずである。

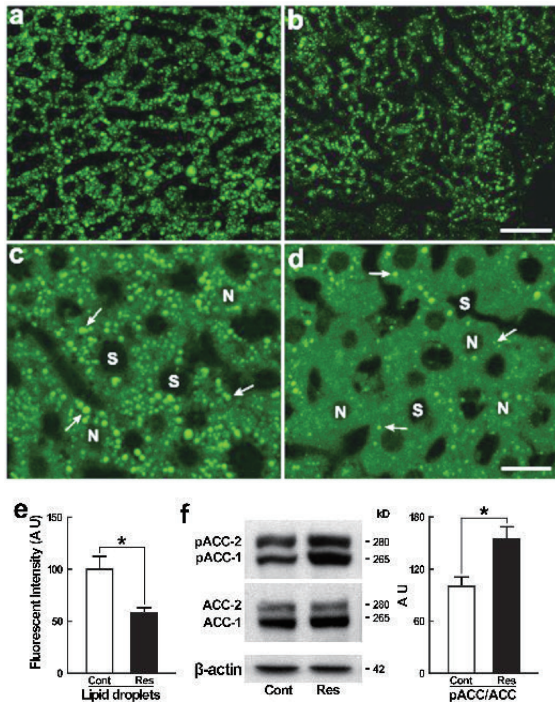


図2 a-e. ラット肝臓の脂肪の蛍光染色 (a-d) と脂肪滴の蛍光強度の定量解析 (e)²¹⁾

コントロール群 (a, c)、レスベラトロール投与群 (b, d)。a と b は弱拡大、c と d は強拡大。矢印が脂肪滴。

f. ラット肝臓組織のACCのウエスタンブロット (左) と定量解析 (右)²¹⁾

pACC (リン酸化型) の比率 (pACC/ACC) が、コントロール群 (Cont) に比べてレスベラトロール群 (Res) で増加している。

4. レスベラトロールのマウスの寿命への影響

私たちは少しではあるが、レスベラトロールのマウスへの影響について、寿命と各臓器の細胞レベルの変化を解析した²¹⁾。レスベラトロールは餌に混ぜて投与、投与量は文献¹⁰⁾で改善効果がみられた濃度 (0.04%) を使用した。マウスは正常な状態で寿命が一般のマウスの約半分の老化促進モデルマウス (遺伝子操作ではなく交雑により得られ、平均寿命は約1年余) を使用した。レスベラトロールを成長期から投与するのは、その性質 (細胞活性の抑制、タンパク質合成の抑制、細胞分裂の抑制) から危険と思われるので、生存期間の後半以降の生後8カ月から投与し (レスベラトロール群)、対照群 (通常のエピソードのみ = コントロール群) と比較した。両群とも生後1

年頃から死ぬ個体が現れるので、平均寿命 (約13カ月) の1~2週前のマウスを解析に使用した。

生きていたすべての個体を細胞レベルの解析に使用したため、寿命が延びるかについての解析は正式にはできなかったが、実験に使用する前に死亡する頻度に両群で差がないことから、他の報告も考慮し、レスベラトロールの寿命の延長効果はないと判断した。しかし、実験後にデータを見て以下のことに気づいた。体重は変化しないが、食餌量はレスベラトロール群で増加していた。体重は変化ないので、レスベラトロールのカロリー制限あるいは糖質低下作用が示唆される。またコントロール群は死ぬ2~3日前から動かなくなるのに対し、レスベラトロール群では運動性の低下なしに急に死亡することが多かった。時間的余裕がなかったため、解析できなかったが、多くのマウスを死ぬまで観察していたら両群間で寿命に差があったかもしれない。このマウスは、通常 (正常) のマウスではなく老化を促進するよう交配により系統が設定されたマウスなので、正常のマウスとまではいかないまでもある程度は寿命が延びたかもしれない。

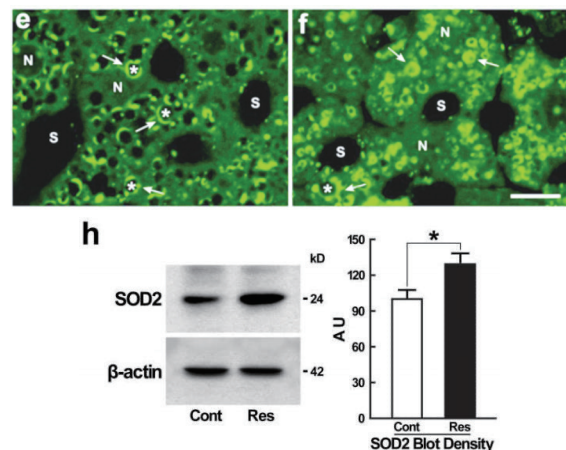


図3 ラット肝臓のSOD2の免疫染色²¹⁾

eはコントロール群、fはレスベラトロール投与群。SOD2 (矢印) は脂肪滴 (*) の周囲に局在、レスベラトロール投与で、SOD2の染色は増加、脂肪滴は小さくなる。hはSOD2のウエスタンブロット (左) とその定量解析 (右)、レスベラトロール投与群でSOD2が増加している。

5. レスベラトロールのマウスの肝臓への影響

使用した老化モデルマウス (SAMP10) は、脳機能の老化が促進される系統であるので、脳の神経細胞に発現するサーチュインを含めた細胞生存と細胞死に関連するタンパク質の発現と細胞・シナプス・細胞小器官の構造変化を調べた。レスベラトロールは低分子の脂溶性物質で血液脳関門を通り抜け脳内に入る²²⁾、神経細胞への影響を予想したが、特徴的なあるいは目立つ変化はみられなかった。

各臓器の中で、肝臓が肉眼レベルで色の変化が目立ち、

コントロール群では黄色がかっているが（脂肪肝）、レスベラトロール群では赤味が強く、一見して脂肪肝が改善しているのがわかった。肝組織を脂肪染色して顕微鏡で見ると、肝細胞内にある中性脂肪の粒（脂肪滴）が著しく減っているのがわかる（図2）²¹⁾。そこでレスベラトロールは脂肪酸を合成する酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼ（ACC）の働きを抑え、脂肪酸の合成を抑制しかつ分解を促進していると推測した。ACCはリン酸化により不活性化するので、ACCがレスベラトロール群でリン酸化されているかをみると、予想通りリン酸化されていることがわかった²¹⁾。レスベラトロールがACCの働きを抑制することにより、脂肪滴が小さくなり、脂肪肝を改善することがわかった。ACCのリン酸化はAMPK（AMP-activated protein kinase = AMP活性化プロテインキナーゼ = ATPが少なくなると活性化されATPを作る酵素）によって引き起こされるので²³⁾、レスベラトロールがAMPKを活性化させ²⁴⁾、AMPKの活性化によりACCが抑制され、高脂血症や動脈硬化症を改善すると思われる²⁵⁾。興味深いことに、レスベラトロールと同じように、AMPKを活性化させるメトホルミン（糖尿病薬）も同じメカニズムでACCをリン酸化し、脂肪酸を減らすことでインスリンの感受性を高める²⁶⁾。

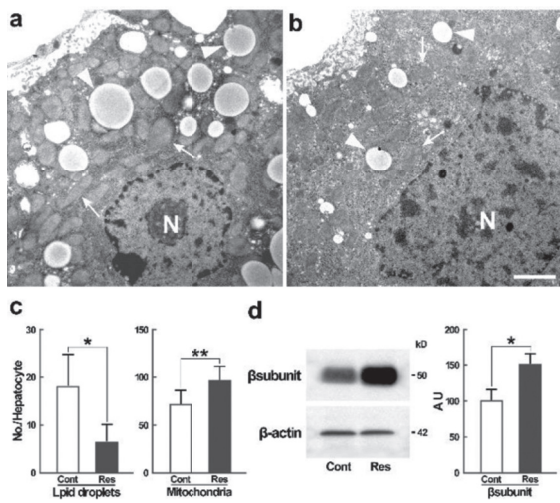


図4 ラット肝細胞の脂肪滴とミトコンドリアの解析²¹⁾

aとb. 電子顕微鏡像。aはコントロール群、bはレスベラトロール投与群で、脂肪滴（矢尻）の数とサイズがレスベラトロール投与で減少している。矢印はミトコンドリア、Nは核。c. 脂肪滴（左）とミトコンドリア（右）の数の定量解析。レスベラトロール投与群（Res）で脂肪滴は減少、ミトコンドリアは増加している。d. ミトコンドリアATP合成酵素の構成タンパク質であるβサブユニットのウエスタンブロット（左）と定量解析（右）。レスベラトロール（Res）投与群でβサブユニットタンパク質が極めて増加している。

レスベラトロールはポリフェノールで、そのフェノール性水酸基がα-トコフェロール（ビタミンE）と同じメカニズムで活性酸素を解毒し、抗酸化作用を示す。私たちの実験では、レスベラトロールがミトコンドリアに局在する活性酸素を消去する酵素（スーパーオキシドディ

スムターゼ2、SOD2）の発現を増加させ、この酵素が脂肪滴の周囲に密集することがわかった（図3）²¹⁾。レスベラトロールによるSODの活性化が最近ヒトにおいても報告されている²⁷⁾。免疫組織染色とウエスタンブロットによる解析で、レスベラトロールによるSOD2の増加はコントロール群と比較すると一目瞭然である。SOD2はミトコンドリア内に局在する酵素なので、SOD2が増加することはミトコンドリアが増加していることを意味する。レスベラトロール群で脂肪滴のサイズが小さいのは脂肪染色でわかっていたが（図2）、レスベラトロールが脂肪滴を小さくするのは、脂肪滴の周囲にミトコンドリアを集合させ、AMPKを介してACCを抑制することで脂肪酸分解を促進することによると思われる²⁸⁾。これによってミトコンドリアも新しく作られ、活性化し、ATP産生と活性酸素除去を促進することが考えられる。これはカロリー制限あるいは糖質制限により脂肪酸を減らすメカニズムと同じである。ミトコンドリアが本当に増えているのか調べるため、ミトコンドリア自体のATP合成酵素の量をウエスタンブロットでみると、レスベラトロール群で著しく増加していることがわかり、また顕微鏡でミトコンドリアを数えると増えており（図4）、脂肪滴に接しているミトコンドリアも増加することがわかった²¹⁾。特にミトコンドリアの数よりATP合成酵素の量の増加が著しいことは、ミトコンドリア1個当たりの合成酵素が、すなわちATPを合成する能力が充進していることが示唆される。

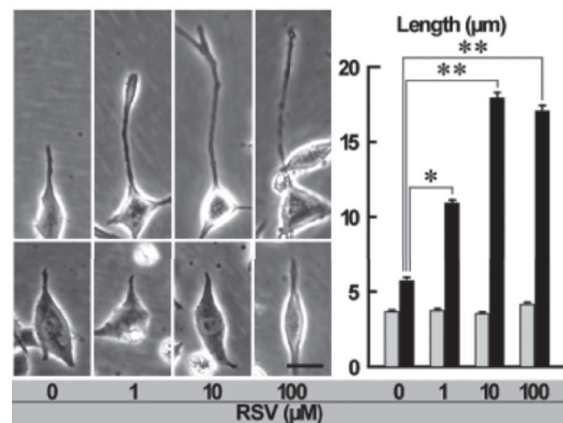


図5 レスベラトロールのPC12細胞における神経突起伸展能（文献33より改変）

分化細胞（左上の顕微鏡像と右の黒色のグラフ）と未分化細胞（左下の顕微鏡像と右の白色グラフ）。レスベラトロール（RSV）は、分化細胞では濃度依存的に神経突起を伸ばすが、未分化細胞では伸ばさない。

レスベラトロールのサーチュインタンパク質の発現への影響については、ミトコンドリアの増加と対応してSIRT3が増加したのは理解できるが、なぜかSIRT1は変化しなかった²¹⁾。SIRT1の活性化は調べていないが、レスベラトロールはSIRT1とは無関係にAMPKを直接

活性化し、SIRT3と共にミトコンドリアの新生や活性化を行うことが示唆された。サーチュイン (SIRT1) と AMPK の間の上下関係、相互作用については、多くの異なる意見があり、まだ明確な関係はわからないし、今後コンセンサスは得られないかもしれない。

レスベラトロール群でもう一つの目立つ現象は、肝臓に特異的なマクロファージであるクッパー細胞が著しく増加していることである²¹⁾。マクロファージは白血球から分化し、細菌やウイルスを殺し、免疫機能や炎症の中心的役割を果たしている細胞である。このクッパー細胞の増加は予想しなかった。むしろレスベラトロールの炎症を抑制する働きから考えると、この逆の結果を期待していたが、今考えると、これはレスベラトロールがクッパー細胞、すなわちマクロファージを活性化することで、免疫機能を亢進し炎症を抑制しているのかもしれない。免疫組織染色でのクッパー細胞の同定にはライソソーム酵素であるカテプシン D の陽性反応から判断し、毛細血管壁や内腔に大きなクッパー細胞がたくさん集まっていることがわかった²¹⁾。光学顕微鏡でみると部位によっては毛細血管腔を埋めたクッパー細胞の集団がみられ、電子顕微鏡ではライソソームが細胞内に密集し、赤血球をはじめ血液中の不要な細胞や異物を活発に貪食していることがわかった²¹⁾。このような活性化したクッパー細胞の増加・増大は、他の報告でみられる β -グルカン (マクロファージ活性化物質) により引き起こされるクッパー細胞の増殖によく似ている²⁹⁾。前述したように当時は気づかなかったが、レスベラトロールによりクッパー細胞のみならず体全体のマクロファージ系が活性化され、免疫機能が亢進し、感染症やがんの抑制に効果的かもしれない。事実、最近レスベラトロールのマクロファージの免疫力活性化による感染症抑制効果が注目され³⁰⁾、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19 = SARS-CoV-2 による

感染症) に対してマクロファージと一緒に働く免疫細胞 (細胞障害性 T リンパ球と NK 細胞) も増やすことで効果が期待されている^{31, 32)}。

6. レスベラトロールの細胞 (PC12 細胞) への影響

次に細胞株の細胞でのレスベラトロールの直接的な影響を解析した³³⁾。レスベラトロールは摂取すると、体内で代謝され修飾されたり分解されるので^{34, 35)}、この分子そのもの直接作用を調べるため、細胞 (PC12 細胞) への効果を解析した。PC12 細胞 (ラット副腎髄質の交感神経由来) は本来腫瘍性の未分化細胞で、通常の培養条件 (血清存在下) では分裂して増殖するが、NGF (神経成長因子) 添加で神経細胞に分化する。この分化細胞と未分化細胞にレスベラトロールを投与して2日後に影響を比較した。レスベラトロールは未分化細胞には障害的に、分化細胞には保護的に作用し、細胞の分化度のちがいで反対の作用を示した。レスベラトロールも薬剤と同様、高濃度では有害なので、レスベラトロールの濃度を 1 ~ 100 μ M までの間で観察した。未分化細胞では濃度依存的に死ぬ細胞が増えるが、分化細胞では 1 μ M から突起が伸びはじめ濃度依存的に長くなり、細胞はほとんど死なない (図 5)³³⁾。

レスベラトロールの神経細胞に特異的なタンパク質 (ニューロフィラメントとシナプス小胞膜のタンパク質) の発現への影響は予想通り、未分化細胞では変化がなかったが、分化細胞では濃度依存的に増加した。レスベラトロールが細胞を正常に分化させ細胞機能を活性化することがわかる。ミトコンドリアの活性酸素消去酵素である SOD2 の発現も未分化で変化しないが、分化細胞では濃度依存的に増加した。サーチュインタンパク質で、SIRT1 の発現は未分化細胞では減少するが、分化細胞では変化なし、SIRT3 は両者で増加しているにもかかわらず、未分化細胞が死ぬのは SIRT1 の減少と関連しているのかもしれない。細胞エネルギー (ATP) が低下すると活性化する AMPK への影響については、レスベラトロールは濃度依存性にリン酸化 AMPK の発現を、未分化細胞では減少、分化細胞では増加させた (図 6)³³⁾。AMPK はリン酸化すると活性化する (前述の ACC とは逆、ACC はリン酸化で不活性化する) ので、レスベラトロールは AMPK の働きを未分化細胞では抑制、分化細胞では促進させると考えられる。別の神経系の細胞株 (Neuro2a 細胞) の報告では、レスベラトロールの神経突起を伸ばす作用は、AMPK の作用を遺伝子レベルや薬剤で抑制すると阻害されることから、AMPK の活性化に依ることが示されている³⁶⁾。すなわちレスベラトロールは AMPK を活性化し、AMPK の活性化が神経突起を伸ばし、神経細胞をより強く分化させ、細胞が活発に機能できるように生きさ

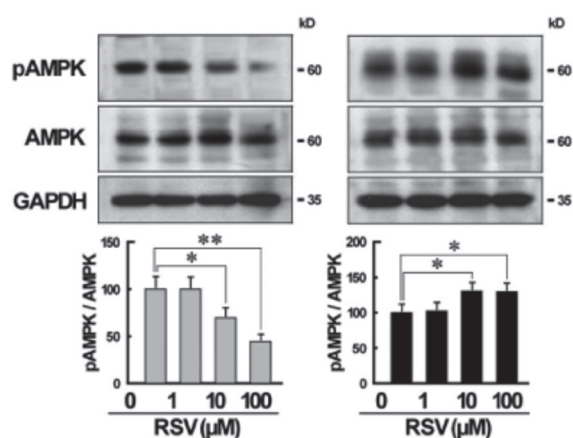


図 6 PC12 細胞におけるレスベラトロールの AMPK の発現への影響³³⁾

ウエスタンブロットでリン酸化 AMPK (pAMPK) の発現比率を解析すると、レスベラトロール (RSV) の濃度依存的に、未分化細胞 (左) で減少、分化細胞 (右) で増加する。

せると考えられる。

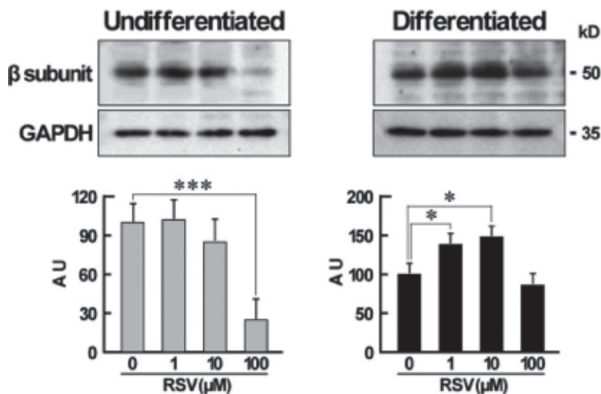


図7 PC12細胞におけるレスベラトロールのミトコンドリア合成酵素（βサブユニット）の発現への影響³³⁾

βサブユニット、すなわちミトコンドリアが、レスベラトロール (RSV) の濃度依存的に、未分化細胞 (左) で減少、分化細胞 (右) では、100 μM を除いて、増加する。

未分化細胞と分化細胞での AMPK の活性化の関係 (未分化細胞で低下、分化細胞で促進) は、ミトコンドリアとオートファジー (自食作用=細胞浄化作用、空腹や栄養欠乏で活性化し、細胞内の古い成分を分解してエネルギーに変えたり新しい成分を作る、細胞内を掃除してきれいにするので細胞が活性化する) の増減の関係とよく対応していた。すなわち、ミトコンドリアとミトコンドリア ATP 合成酵素は、レスベラトロール濃度依存的に、未分化細胞では減少、分化細胞では増加した (図7)。オートファジー (LC3-II/LC3-I で活性化を評価、LC3 はオートファジーのマーカータンパク質で LC3-II が多いほどオートファジーが亢進する) とオートファゴソーム (オートファジーの形態像) は未分化細胞で減少、分化細胞で増加した (図8)。従って、レスベラトロールは未分化細胞 (腫瘍細胞) では AMPK を不活性化させ、ミトコンドリア・オートファジーの働きを抑えて細胞を殺し、逆に分化細胞 (神経細胞) では AMPK を活性化、ミトコンドリア・オートファジーも活性化し、細胞生存を維持する方向に作用すると考えられる^{37, 38)}。

7. レスベラトロールのマウス肝臓と PC12 細胞への効果の比較

レスベラトロールをマウスに投与した場合と細胞に直接投与した場合では、その作用量、作用時間、さらに分子自体の構造も、違っているはずであるが、マウスの肝細胞と分化した PC12 細胞では、レスベラトロールのミトコンドリアへの影響は似ており、共にレスベラトロールによりミトコンドリアの数、SOD2 と ATP 合成酵素の発現が増加した。マウスの場合は AMPK の活性化については解析されなかったが、マウスの場合も AMPK が活性化され (ACC のリン酸化の亢進から判断すると)、分化

細胞と同様、それがミトコンドリアの活性化につながると推測される。AMPK との相関はわからないが、両者で SIRT3 や SOD2 も加わり、ミトコンドリアの合成や機能の亢進と同時に ATP 産生能の亢進に関与すると考えられる。オートファジーに関しては、マウスではその形態像 (オートファゴソーム) が *in vivo* では検出しにくいこともあり解析できなかったが、おそらくこの場合も分化細胞と同様オートファジーも亢進していると思われる。従って、レスベラトロールの個体への有効な効果は細胞への直接作用と同じか類似のメカニズムで実行されていると思われる。

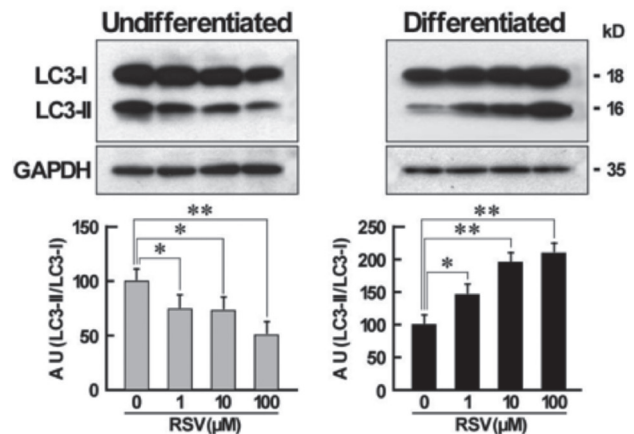


図8 PC12細胞におけるレスベラトロールの LC3 の発現への影響³³⁾

LC3-II/LC3-I の発現が、レスベラトロール (RSV) の濃度依存的に、未分化細胞 (左) で減少、分化細胞 (右) で増加する。すなわち、オートファジーが未分化細胞では低下、分化細胞では亢進していることがわかる。

8. レスベラトロールとオートファジー

カロリー制限でオートファジーが亢進するのは理解できるし、またよく知られているが³⁹⁾、レスベラトロールがカロリー制限と同じメカニズムで寿命延長に関与すると考えると⁴⁰⁾、オートファジーはレスベラトロールのターゲットでもあるはずである。オートファジーの活性化に関連する遺伝子はたくさんあり、互いに影響しあいオートファジーを遂行している。オートファジーを促進して寿命を延長させるものに放線菌から見つかったラパマイシン (抗真菌作用や免疫抑制作用をもつ) がよく知られている (図9)。この抗生物質は、オートファジーを抑制するタンパク質である mTOR (mammalian target of rapamycin = 哺乳類のラパマイシンのターゲットタンパク質) を抑制することで、オートファジーを亢進させる。mTOR はオートファジーを抑制するが、このタンパク質を抑制することはオートファジーを亢進あるいは活性化することになる。生物のシグナル伝達の経路は、このような「抑制を抑制することで促進になる」反応経路が多い。神経の電気回路もシナプスでこれをよく使う、「抑制の抑

制が興奮」のように、この仕組みのほうが状況に対応でき応用が利きやすいのだろうか。レスベラトロールはサーチュインを活性化し、さらにヒストンを脱アセチル化することにより、オートファジーを引き起こすと考えられている⁴¹⁾。

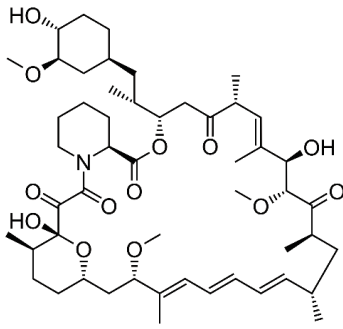


図9 ラパマイシン

ラパ島（イースター島）で発見された抗生物質なのでラパマイシンと名付けられた。

PC12細胞において、オートファジー関連遺伝子群の中でオートファゴソームの形成に重要なLC3のmRNAの働きを抑え、LC3タンパク質の発現が低下するように操作すると、オートファゴソームの形成に必要なLC3IIはほとんど発現しない(図10)(未発表)。しかし、オートファゴソームはまだ少しはあるので、LC3以外の遺伝子もオートファゴソームの形成に関与することがわかる。このLC3をノックダウンした分化PC12細胞では、レスベラトロールは神経突起を伸ばすが、死ぬ細胞も増加した(図10)。しかし、この細胞ではレスベラトロールは正常の細胞と違って、ミトコンドリアの数とATP合成酵素及びSIRT3の発現を増加させなかった。オートファジーの機能低下でミトコンドリアの新生ができないためなのかもしれない。さらに、この細胞ではSIRT1とリン酸化AMPKの発現は著しく増加したが、レスベラトロールはこの発現に影響を与えなかった。オートファジー機能を低下させた状態では、不思議なことにAMPKが活性化しているが、これだけでは神経突起は伸展せず、レスベラトロールの投与で初めて伸びることがわかった。またAMPKが活性化しているにもかかわらず、ミトコンドリアは増えない。すなわち、オートファジー機能が低下した状態では、レスベラトロールは本来の作用ができないことがわかった。オートファジーはレスベラトロールの実質的なターゲットであり、レスベラトロールの多くの有益な作用には、オートファジーの正常な機能が必要であると判断される。レスベラトロールに依存しないSIRT1とAMPKの活性化はオートファジーを活性化させるためなのかもしれない。しかし、この細胞では、mTORが活性化され、オートファジーが抑制されていることもわかった。SIRT1とAMPKの活性化は、オートファジーを亢進させること

には関係ないかもしれない。

ついでにSIRT1のmRNAの発現を抑制し、SIRT1タンパク質の発現を低下させてもLC3の発現は変化しないが、この場合はSIRT3の発現が増加し、SIRT1の機能をサポートしているとも推測される。このSIRT1ノックダウン細胞でのレスベラトロールの影響は解析していないが、サーチュインの中であるものが欠けると、他のものでその働きを補うのかもしれない。オートファジーの場合もLC3のノックダウンでもオートファジーが機能しているのと似ている。細胞にとって重要な遺伝子ほどサポート経路が発達していると思われる。

いずれにしてもレスベラトロールのターゲット遺伝子・タンパク質・反応経路は複雑で、またこれらのターゲットタンパク質間での相互作用があり、状況はさらに複雑であるが、私たちのマウスとPC12細胞での経験から、レスベラトロールが活性化させる遺伝子として、サーチュイン、AMPKおよびLC3に絞ると、いずれもカロリー制限で活性化する因子であり、レスベラトロールはカロリー制限と同じようなメカニズムでミトコンドリアを新しく作りかつ活性化し、それが身体のすべての細胞の活性化につながり、寿命あるいは健康寿命を延ばすことにつながると考えられる。

9. サーチュインの活性化と関連する要因：ビタミンB₃ (NMN)、運動、テロメラーゼ

サーチュインを活性化する物質として、イチゴに含まれるフィセチンや玉ねぎに含まれるケルセチンなどフェノール環が2個つながっているポリフェノールがあり、ポリフェノールの中ではレスベラトロールが最も強力なサーチュイン活性化物質(sirtuin-activating compound=STAC)である。サーチュインは「NAD依存性ヒストン脱アセチル化酵素」なので、働くときには必ずNAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)が必要で、NADが多いとサーチュインが活性化し、少ないとサーチュインは働けない、また加齢でNADは減少する。NADはすべての生物に存在し、糖や脂肪からATPを作るときに絶対必要な分子でありまた補酵素として働くので、これがないと生存できない。NADはビタミンB₃(ナイアシン)から体内で合成されるが、その前駆体であるNMN(ニコチンアミドモノヌクレオチド)は体内で容易にNADに変換され、NADを増加させ、サーチュインを活性化するので、NMNも強力なSTACとして注目されている⁴²⁾。私たちもNMNがPC12細胞で、レスベラトロールと同じように神経突起を伸ばすこと、ミトコンドリアを増やすこと、さらに酸化ストレスに対抗して細胞を守ることを見つけた⁴³⁾。

さらに空腹(飢餓状態)と運動もサーチュイン活性化の要因であり、空腹はカロリー制限と似ているので理解

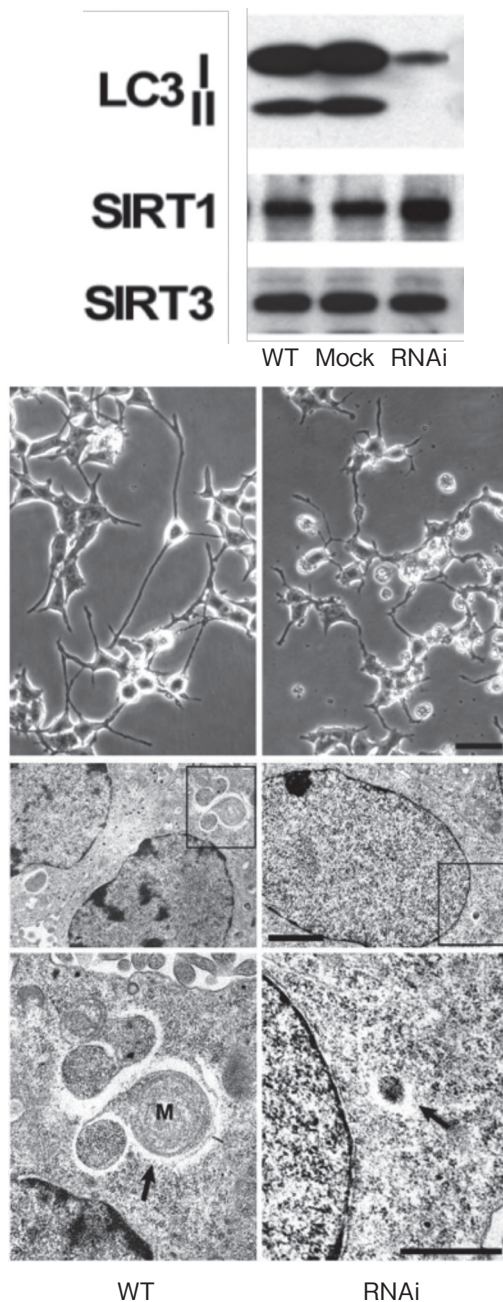


図10 LC3遺伝子発現をRNA干渉により低下させたPC12細胞の解析（未発表）

すべてレスベラトロールを投与した分化PC12細胞。

上（ウエスタンブロット）：LC3遺伝子発現を低下させるとSIRT1のタンパク質の発現は増加、SIRT3は変化がない。レスベラトロールを投与してもこのパターンに変化なし。WTは野生型（コントロール）、Mockは空のベクターをPC12細胞に入れたもの（RNAiの本当のコントロール）、RNAiはLC3のmRNAのノックダウン。

中（位相差顕微鏡像）：左はWT、右はRNAi、神経突起の伸展は見られる。

下2段（電子顕微鏡像、上段＝弱拡大像、下段＝上段の四角で囲まれた部分の強拡大像）：左はWT、右はRNAi、オートファゴソームは減ったが、まだある。コントロール（WT）で、ミトコンドリア（M）がオートファゴソーム（矢印）に囲まれている。これをマイトファジー（mitophagy）といい、古いミトコンドリアを壊して新しいミトコンドリアを作るオートファジーのことである。

でき、運動もカロリー制限に似て空腹状態に近づけるので同じように思われる。ヒトの骨格筋で、ある程度の強い運動はサーチュイン（SIRT1とSIRT3）を活性化し、ミトコンドリアの β 酸化（脂肪酸の分解）を亢進することでATP産生が増加する⁴⁴。運動すると骨格筋のNAMPT（NAD合成酵素）が増加するため、NADが多くなり、サーチュインが活性化する⁴⁵。レスベラトロールもNADを増加させSIRT1を活性化するので⁴⁶、空腹やカロリー制限も、レスベラトロールと同じように、サーチュイン活性化の前段階としてNADを増加させていると考えられる。

運動はまた加齢で短くなるテロメア（染色体の端にある遺伝子を含まないDNAとタンパク質からなる部分、これが短くなると細胞が分裂できなくなるため、寿命を決めることになる）の短縮を抑制するといわれている⁴⁷。身体活動性の高い生活をしている人は座位中心の人よりテロメアが140塩基対長く、8.8年（140/15.6、15.6は1年間での塩基対の減少数）長生きするという報告もある⁴⁷。サーチュインはまたテロメラーゼ（テロメア長くする酵素、生殖細胞、がん細胞、幹細胞で活性化）を活性化することでテロメアの短縮を抑制し、寿命を延ばすと考えられている⁴⁸。予想通り、テロメラーゼの活性化はカロリー制限で起こり⁴⁹、さらにレスベラトロールでも起こることが示唆されている⁵⁰。

STACであるレスベラトロールの摂取はテロメアの短縮を抑制し、面倒なカロリー制限や運動なしで、ヒトの少なくとも健康寿命の延長はできるにちがいない。レスベラトロールは前述したように、カロリー過剰などで寿命を短くした肥満マウスなどでは正常動物と同程度まで寿命を延ばすことができるが、正常の哺乳類の寿命を延ばすことはできない。酵母からヒトに至るまで、寿命を決定する遺伝子（サーチュイン、AMPK、オートファジーなど）は保存されているが⁵¹、生命を維持するシステムが複雑なヒトや高等動物の場合はこれら以外の遺伝子も寿命の決定に関与しているのだろうか、あるいはこれらの遺伝子が活性化されても、寿命を延ばすための精巧な身体の調和（神経系、内分泌系、免疫系などによる恒常性）が破綻するためだろうか。

空腹と運動の最初に出現する共通のメカニズムは、NADを増加させサーチュインを活性化することと考えられるが、これは空腹や運動でATPが減少することによりAMPKが活性化され（骨格筋でのNAMPTの活性化も関与）、AMPKの活性化が細胞内のNADを増加させ、それによりサーチュインが⁵²、さらにオートファジーも⁵³活性化すると思われる。そうするとNADの増加が基盤的に共通の寿命延長メカニズムということになる。NADはビタミンB₃（ナイアシン）が体内で代謝・変換されてできる化合物であるので、ナイアシンの摂取で増えると思われるが、いくら摂取しても体内ではある基準以上には変

換されない。レスベラトロールはまた運動や空腹と同じメカニズムでNADを増加させ、サーチュインを活性化するので⁵⁴⁾、レスベラトロールで寿命が延長できないのなら、NADを増加させるNMNでも寿命は延びないと予想される。事実、NMNを投与したマウスは、レスベラトロールとほぼ同様、身体活動の向上、インスリン感受性の亢進、血清脂質の改善、視覚改善、骨密度の増加など多くの加齢関連徴候を改善するものの、寿命そのものは延ばさなかった⁵⁵⁾。NMNとレスベラトロールの健康寿命の延長あるいは老化抑制効果の共通のメカニズムは細胞内のNADの増加で、NADが増加すれば下等動物では寿命が、ヒトも含めた高等動物では健康寿命が延びるといえる。

10. メトホルミンとレスベラトロール

レスベラトロールとNMNの両方に目立つ加齢性徴候の改善は、インスリン抵抗性・耐糖能の改善である。この2つの分子は共にAMPKの活性化と協力し、骨格筋細胞などでグルコーストランスポーター (GLUT4) が働けるようにし、インスリンの助けなしで、細胞内にグルコースを取り込むことで耐糖能を改善する。このような働きをする薬にメトホルミンがある⁵⁶⁾。メトホルミンは肝臓での糖新生を抑制、骨格筋や脂肪細胞への糖の取り込みを促進し、インスリン抵抗性を改善、さらに小腸での糖の吸収を抑え、肥満ホルモンであるインスリンの分泌を促進せず、血糖値を下げる糖尿病の治療薬である。

メトホルミンは古くから使われてきたが、乳酸アシドーシスなどの副作用のため、また新しい糖尿病薬が出てきてあまり利用されなかった。しかし、メトホルミン服用患者が、メトホルミン服用なしの糖尿病患者はもちろん、糖尿病でない人よりも長生きすること、さらに非糖尿病患者よりもがんになりにくく、メトホルミン以外の治療やインスリンを使用している糖尿病患者より心血管疾患が少ないことがわかり⁵⁷⁾、今ではメトホルミンが糖尿病治療の第1選択薬となっている。メトホルミンの構造はレスベラトロールと全く違っているが、レスベラトロールと同様、線虫など無脊椎動物では寿命を延長させ、抗老化作用が注目されている^{58, 59)}。マウスではカロリー制限に似た効果、すなわち、身体活動性の向上、インスリン感受性の亢進、LDLコレステロールの低下、HbA1cの低下などの抗加齢効果が示された⁶⁰⁾。驚くことに、AMPKの活性化と抗酸化物質 (SOD2) の増加によるミトコンドリアの活性化で健康寿命を延ばすことに加えて、平均寿命も若干ではあるが有意に (5.83%) 延ばした⁶⁰⁾。不思議なことに、メトホルミンによる加齢性疾患による死亡率の低下は、糖尿病の改善とは無関係といわれている⁵⁷⁾。

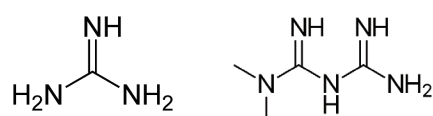


図11 グアニジン (左) とメトホルミン (右)

メトホルミンは2個のグアニジンが結合したビグアナイド薬である。

メトホルミンは、SIRT1、AMPK やオートファジーの活性化など、レスベラトロールと同じようなメカニズムで抗加齢作用を示すことがわかってきた^{61) 62)}。メトホルミンはガレガ (*Galega officinalis*) というマメ科の成分であるグアニジン分子 (毒性が強い) を2つ結合させたビグアナイド (2個のグアニジンという意味) という化合物である (図11)。メトホルミンはポリフェノールと構造が異なるが、レスベラトロールとよく似たメカニズムで健康寿命を延ばすので、メトホルミンもNADを増加させるかもしれない。しかし、NMNやレスベラトロールで達成できなかったマウスの平均寿命を、少しではあるが有意に延ばすのは別のメカニズムかも知れない。メトホルミンはその点で有力な抗加齢・寿命延長作用が期待されるが、上述のマウスでの実験の場合、平均寿命は、餌にメトホルミン0.1%添加の場合は少し、しかし有意に (5.83%) 延びたが、1%添加の場合は逆に14.4%も短くなった⁶⁰⁾。効果がある分子あるいは薬ほど副作用が強く用量に注意が必要である。このことが薬 (メトホルミン) とそうでない化合物 (レスベラトロールやNMN) の違いかもしれない。メトホルミンは薬なのでより強力に血糖値を下げる効果が発揮されるので、血糖値が低いことはエネルギー状態が低下しているとも捉えることができ、このことが有効にAMPKを活性化することでサーチュインの活性化につながり、寿命を延長させるのかもしれない。このような安定したメトホルミンの作用は、骨格筋の糖の利用を高め、ミトコンドリアを活性化し、ATPの産生を亢進し、骨格筋の機能向上と身体活動性の向上につながると考えられる。メトホルミンは運動療法を分子レベルで行うことができる薬である。メトホルミンはまた予想通り、オートファジーを活性化することによっても、ミトコンドリアの機能を正常化している⁶³⁾。

メトホルミンができることはレスベラトロールにもできると考え、レスベラトロールもAMPKを活性化することにより骨格筋への糖の取り込みを促進することで血糖値を下げるのが期待される。事実、レスベラトロールも抗糖尿病効果が示され⁶⁴⁾、レスベラトロールはSIRT1の発現を増加させ、骨格筋ではGLUT4の発現を増加させ糖を細胞内に取り入れ、肝臓ではGLUT2の発現を減少させ糖の細胞からの放出を抑えることにより、インスリンの関与なしに、血糖値をコントロールできる⁶⁵⁾。さらに、レスベラトロールがin vitroでインスリン抵抗性にさせた骨格筋細胞を、AMPK活性化とGLUT4の細胞膜への

移動により、インスリン抵抗性を改善することもわかった⁶⁶⁾。レスベラトロールも身体活動が低下した人への運動療法に利用できるかもしれない。このようにレスベラトロールとメトホルミンの類似のシグナル経路による加齢抑制メカニズムを考えると、レスベラトロールもメトホルミンで報告されたマウスの若干の平均寿命の延長ができるかもしれない。前述したように私たちの老化促進マウスでの実験で寿命の解析はできなかったが、メトホルミンのことを考えると、レスベラトロールでも、見た目の身体活動性の亢進もあり、私たちのマウスの寿命も延びたかもしれない。

1 1. ホルミシスと飲酒

レスベラトロールはファイトケミカル (phytochemical) といい、直訳すると植物化学物質、またファイトアレキシン (phytoalexin = 植物防御または殺菌物質) ともいい、植物が紫外線や微生物など有害なものから身を守るために作る物質である。例えば、カビに汚染されたブドウではレスベラトロールが数倍増えることが知られている。メトホルミンは有毒なハーブ (ガレガ) の毒成分の誘導体であり、またオートファジーを活性化するラパマイシンは放線菌の抗生物質であり、いずれも植物や菌類から得られた毒性のある物質である。何故これらの有毒物質が、空腹や運動と同じように、サーチュインなどの寿命に関係する遺伝子を活性化させ、あるいは NAD を増加させ、寿命を延ばす方向に作用するのか、不思議である。これは「少量の毒は薬」というホルミシス (hormesis) という現象かもしれない (図 12)。例えば、放射線は高線量では有害であるが、低線量では生物活性を刺激し⁶⁷⁾、また低濃度の除草剤が植物の成長を促進する⁶⁸⁾ といういわゆるホルミシス効果が知られている。紫外線は浴びすぎると皮膚がんになるが、少量なら皮膚でコレステロールからビタミン D を作る。このような現象は自然界にいくらかでもあり、特に薬の作用は、前述したメトホルミンの作用や後述するアスピリンの用量依存性に逆の作用になるなど、ホルミシス効果のようなものである。

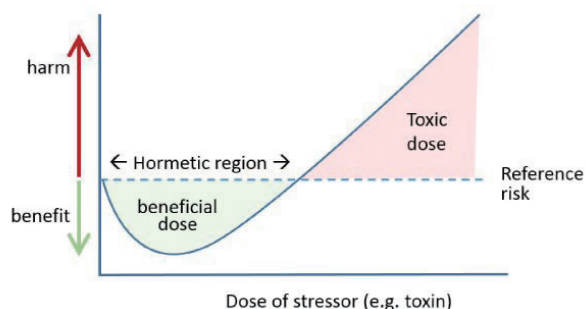


図 12 ホルミシス効果

ストレス量が少ないと有益 (緑の矢印と破線より下の領域) であるが、多くなると有害 (赤の矢印と破線より上の領域) になる。

ホルミシス効果に関連して飲酒であるが、過度の飲酒は肝臓でのアルコール代謝で中性脂肪が蓄積し、脂肪肝や肝硬変、肝癌になるし、膵臓の疾患 (膵炎・糖尿病) のほか、消化管、循環器系、神経障害 (感覚・運動障害) など全身の臓器や器官が障害される。しかし少量あるいは適量の飲酒は、HDL を増加、Lp (a) (LDL より動脈硬化を促進) を減少、プラスミノゲンを増加、フィブリノゲンを減少させ、動脈硬化及び血栓を抑制することが指摘されている⁶⁹⁾。さらに低濃度のエタノールで内皮細胞を処理すると、内皮細胞でプラスミノゲン関連の線溶系遺伝子の発現が増加し、アルコール自体に血栓形成の抑制効果があることがわかった⁷⁰⁾。また、適量の飲酒は糖尿病患者にも効果があり、動脈硬化の抑制とインスリン抵抗性を改善する⁷¹⁾。しかし、心血管疾患患者で週に 100 g 以上の飲酒は、心筋梗塞以外の心血管疾患と脳卒中の死亡リスクを増加させることが、世界 19 か国 (高所得国) 60 万人からのデータで示されている⁷²⁾。同時期に報告されたヨーロッパ 8 か国 3 万人余りのコホート研究では、脳卒中に関しては同様に悪い結果で、飲酒量に比例して発症率と死亡率が増加するが、非致死的な冠動脈性心疾患は飲酒量の増加に伴い減少、致死的な同疾患は J カーブになり 1 日当たり 15 ~ 30g のアルコール量で最も低くなる (飲まない人及び 5g 未満 / 日の人と比較しても)⁷³⁾。

アルコールは毒なので多量に飲むと危険であるが、少量だと冠動脈疾患、特に心筋梗塞を予防し心臓を保護することは、飲酒の素晴らしい効果である。そのメカニズムの 1 つはアルコール自体の HDL 増加による動脈硬化の抑制である。アルコールが HDL を増加させるのは、HDL の合成を亢進することによる^{74, 75)}。HDL は全身の不要なコレステロールや血管壁のコレステロールを除去することに加え、LDL の酸化を抑制し、血管壁からの炎症因子の放出を抑制する。

アルコールが肝臓で脱水素酵素により酢酸にまで分解される過程で、水素を受け取る物質である補酵素の NAD が必要になるので、飲酒で NAD が消費する。一方 NAD は肝臓での糖新生 (アミノ酸や乳酸など糖以外の物質からグルコースを作ること) にも必要なので、空腹時での飲酒ではグルコース産生が停止するので血糖値が下がる。しかし、II 型糖尿病患者での調査では、食事の有無に関係なく適量飲酒下では血糖値の低下は起こらない⁷⁶⁾。適量の飲酒であれば NAD は欠乏しないので、サーチュインの活性化には影響しないかもしれない。適量飲酒がホルミシスの観点から逆に NAD を増加させるかあるいはサーチュインを活性化させ、これが動脈硬化や血栓形成の抑制につながり、冠動脈疾患の予防に貢献し、寿命延長につながるとも考えられる。

12. アルコール飲料の非アルコール成分

以上は飲酒でのアルコールそのものの作用であるが、ワインからアルコールを除いたノンアルコールワインでも、HDLの増加やインスリン抵抗性の低下がみられる⁷⁷⁾。ビールとノンアルコールビールの比較では、心機能の代謝に関する血中のマイクロRNA (miRNA) の発現が両者で異なり、炎症に関連するmiRNAはビールで増加、ノンアルコールで減少、LDLの増加や心筋の障害に関与するmiRNAは両者で減るが、ノンアルコールのほうがより減少する。この効果はビールのポリフェノールであると考えられている⁷⁸⁾。ノンアルコールビールがHDLを増加させるのは、ホップの成分でポリフェノールであるキサントフモールが、コレステリルエステル転送タンパク質 (HDLを肝臓に戻してHDLを減らす作用がある) の働きを抑制するからともいわれている⁷⁹⁾。赤ワインの場合、メインポリフェノールであるレスベラトロールの血小板の凝集抑制は、レスベラトロールがフィブリノゲンの構造変化を抑えるか⁸⁰⁾、あるいはトロンビンによる血小板へのカルシウムの流入を抑制する⁸¹⁾ ことにより起こると考えられている。

低用量のアスピリンも血小板凝集抑制作用があるが、これはCOX (シクロオキシゲナーゼ=炎症や血小板凝集を起こす物質を作る酵素) を抑制して、血小板の凝集を抑制する。レスベラトロールもこの酵素 (COX) を抑制するかもしれない。予想通り、レスベラトロールにもCOXの抑制作用があり⁸²⁾、またこの作用は赤ワインのみで、白ワインではみられないので、アルコール自体にはCOX抑制作用はない⁸²⁾。アスピリンも植物のヤナギの樹皮から見つかった物質 (サリチル酸) で (図13)、高用量では血小板凝集促進作用 (ついでに解熱・鎮痛作用も出現) をもつユニークな薬である。アスピリンの用量のちがいにより全く逆の作用 (血栓を低用量では抑制、高用量では促進) がみられることを“アスピリンジレンマ”という。興味深いことに、アスピリンも、レスベラトロールと同じように、SIRT1とAMPKを活性化し、がん細胞を殺し⁸³⁾、線虫の寿命を延ばす⁸⁴⁾。レスベラトロールとのハイブリッド化合物が作られ、より強力な抗炎症および抗腫瘍剤として使用されている⁸⁵⁾。アスピリンは、線虫では脂肪分解を促進、生殖幹細胞の増殖を抑制することにより、長寿遺伝子 (DAF-16など) を活性化し、寿命を延ばすといわれている⁸⁴⁾。アスピリンも低用量ではレスベラトロールあるいはメトホルミンのようにがんや糖尿病も含めた動脈硬化関連疾患の予防・改善の可能性が示唆され、健康寿命への効果が期待されている^{86, 87)}。

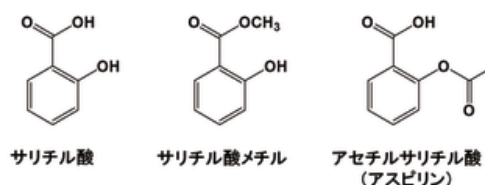


図13 サリチル酸とアスピリン

サリチル酸メチルはサロンパスに使用される消炎鎮痛剤で有名である。

非アルコール成分やポリフェノールをほとんど含まない蒸留酒 (ジン) でもHDLを赤ワインと同じように増加させるので⁸⁸⁾、前述したように、抗凝固・抗血栓作用と一緒に、抗酸化作用や抗炎症作用もエタノール自体の作用とも考えられる。またビールは、ヒトでの飲酒とマウスの膵臓外分泌細胞において、共にアミラーゼの分泌を促進するが、同濃度のエタノールはアミラーゼの分泌を促進しない⁸⁹⁾。アミラーゼの分泌を促進するのはビールの非アルコール成分であり、エタノールそのものと飲酒は人体すなわち細胞への作用が異なる場合もある。飲酒の身体への影響の大部分はエタノールの作用で、一部は非エタノール成分のポリフェノールやビタミン類によるものと考えられる。エタノール自体のサーチュイン、AMPK、オートファジー関連分子などの抗老化遺伝子への影響については解析されていないが、エタノールも少量であれば、ストレスと同様、これらの遺伝子を活性化させるにちがいない。アルコール飲料に含まれるポリフェノール (サーチュイン活性化物質) やビタミン (特にNADの前駆体ビタミン=ナイアシン) が、微量ではあるが、アルコールと共に長寿遺伝子を活性化することが期待される。これらの生理活性作用のある化合物は、アルコール飲料の作製方法のちがいから、ワインやビールなどの醸造酒に多く、特に赤ワインが最も多いが、焼酎やウイスキーなどの蒸留酒にはほとんど含まれない。蒸留酒より醸造酒のほうが、これら長寿遺伝子をより活性化するのははずである。

私たちは以前赤ワインと日本酒のラットの肝臓への影響について調べたことがある (未発表)。赤ワイン、日本酒、エタノールを、エタノール濃度を統一し (15%)、飲料水の代わりに数週間投与後、肝細胞内の脂肪の量的変化を脂肪染色切片標本で観察すると、エタノールが最も多く、次に日本酒、赤ワインが最も少ないことがわかった。日本酒より赤ワインのほうに非アルコール成分 (ポリフェノールなど) が多いことが、多量のアルコールによる中性脂肪の増加を抑制すると思われ、非アルコール成分の有効性が認識される。

赤ワインと白ワインの認知症の抑制効果のちがいについて、ドイツ在住の高齢者 (75歳以上) でのコホート調査では、赤ワインは効果があるが白ワインにはないという結果になっている⁹⁰⁾。この調査では、認知症に効果があるといわれている単一食品 (赤と白ワインの他に、野菜・

果物、新鮮な魚、オリーブ油、肉・ソーセージ、コーヒー、緑茶の8種類)の摂取とAPOE ε4(アルツハイマー型認知症の遺伝要因)の遺伝子型の有無などの身体特性、並存疾患の他、身体活動性など多くの生活習慣を考慮して解析している。その結果、赤ワインを主に摂取している人のみが、それも男性のみで有意に認知症が抑制された⁹⁰⁾。赤ワインの男女間による効果のちがいは認知症以外では報告されていないが、女性のほうがアルコールによる認知機能の障害が起こりやすいとも考えられている⁹¹⁾。いずれにしても、男性だけでも、認知症の予防効果があるとされる上記の6種類の食品より、アルコール飲料、すなわち赤ワインが有意に認知症の発症を低下させることは驚く結果である。白ワインには効果がないということは、アルコール自体にも効果がないことになり、赤ワインの非アルコール成分(ポリフェノールなど)が認知症の予防に有効であることを意味する。赤ワインのポリフェノールにはまたエストロゲン活性化作用があり⁹²⁾、女性の場合も効果が期待されると思われた。しかし、女性には白ワインは効果がないどころか記憶力の低下をもたらすので、アルコールそのものが女性には障害的に作用しやすいのかもしれない。女性では赤ワインのポリフェノールが記憶力の低下を変化がないレベル(アルコールのために効果があるとまではいかなかったが)まで改善したとも考えられる。

ポリフェノールの健康への影響が、分子・細胞レベルで解明されるにつれて、老化関連の変性・代謝疾患、特にアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患へ効果が期待されており⁹³⁾、赤ワインポリフェノールであるレスベラトロールは、アルツハイマー病との関連が示唆されているアミロイドβの生成を抑制させるか⁹⁴⁾、あるいはカロリー制限と同じ作用でサーチュインを活性化することにより⁹⁵⁾、アルツハイマー病・認知症への予防効果が期待されている。以上、ポリフェノールをはじめメトホルミン、アスピリン、ラパマイシンなど動物にはなく植物や菌類で作られる化学物質が、植物にない糖尿病や動脈硬化症(感染症やがんは植物にもあるが)さらには神経変性疾患までも防ぐことができるのか、植物や菌類が自分を守るシステムとヒトが疾患から免れる方法は起源が同じなのだろうか、どちらの生命体もこれにより生存を維持し、寿命あるいは健康寿命を延ばすことになる。

13. 赤ワインの相乗効果

アルコールと非アルコール成分(ポリフェノールやビタミン・ミネラル類など)、共に高濃度では毒であるが、これらを低濃度で併せて摂取すると分子・細胞レベルでのホルミシスの効果がより増強されるにちがいない。アルコール飲料でこの効果を最大に発揮できるのはポリ

フェノールなど非アルコール成分が最も多い赤ワインと考えられる。

アルコール自体の有益な作用として、前述したようにHDLの増加、血液凝固能の抑制などに加えて、興味深いことに、食後の血糖値の上昇を抑制する効果が指摘されている⁹⁶⁾。若年健常者において、ビール、白ワイン、ジンの3種類のアルコール飲料(カロリーあるいはエタノール量を統一)を食パンと一緒に摂取し、食パンと水の摂取と比較して、アルコール飲料を摂取した場合はどの種類のアルコールでも食後の血糖値の上昇が抑えられた⁹⁶⁾。糖質が多いビールでさえも上昇を抑え、白ワインとジンでは有意に抑え、特に白ワインはその程度が大きかった。血中インスリン濃度は変化なく、アルコールはインスリンの分泌を増加させず、アルコール自体がインスリンの助けを借りずに食後の血糖値の上昇を抑制することがわかった⁹⁶⁾。この場合は特に白ワインの血糖値上昇抑制効果が強いことから、ワインに含まれる酢酸などの酸成分が胃から小腸への食物の移動を遅らせ、小腸での消化酵素の働きを抑制することが原因ではと著者はコメントしているが⁹⁶⁾、ワインの酢酸に加えてすべてのアルコールは肝臓で分解されると酢酸になるので、この酢酸が骨格筋でAMPKを活性化し、メトホルミンと同じメカニズムで、血糖値の上昇を抑えるのかも知れない⁹⁷⁾。この実験で白ワインの代わりに赤ワインを使用すると、ポリフェノールと酢酸がより豊富なので、AMPKに加えてサーチュインの活性化で血糖値の上昇をより効果的に抑えるはずである⁹⁸⁾。

食後高血糖は血糖値の急上昇とその後インスリンによる急降下(血糖値スパイクという)は、空腹時の高血糖より血管の内皮細胞が障害されやすく動脈硬化が進行し、心筋梗塞や脳卒中になりやすいといわれている⁹⁹⁾。これは高濃度のインスリンが細胞に障害的に作用することが原因と思われる。インスリンは少なすぎても血糖値が上がり良くないが、多すぎると脂肪の合成を促進すると同時に分解を抑制し、細胞を増殖させ、炎症を促進し、動脈硬化やがんを引き起こすことがわかってきた¹⁰⁰⁾。この点で飲酒はインスリンの増加なしに容易に食後の血糖値の急激な乱高下を防ぐので、動脈硬化を基盤とした重篤な疾患の予防に最適である。これが適量飲酒での心血管疾患や糖尿病での死亡率の低下につながっていると思われる。すなわち、飲酒により糖尿病が予防され、そのことが動脈硬化や冠動脈疾患の予防になる¹⁰¹⁾。さらに血糖値スパイクを抑えることが期待されているのがレスベラトロールなど多くのファイトケミカルで、これらのヒストンアセチル化やDNAメチル化などのエピジェネティックな作用による遺伝子発現の調節(遺伝子をオンオフすること)を利用したエピソードが作られている¹⁰²⁾。糖尿病あるいは高血糖と密接に関連する心血管疾患、脳卒中、認知症、がんなどの加齢性疾患の予防あるいは治療

として、適度な飲酒、特にエピソードであるファイトケミカルを豊富に含むアルコール飲料の摂取が、低濃度のエタノールのホルミシス効果に加えて、サーチュイン、AMPK、オートファジーの活性化により健康寿命を延ばすことが期待される。アルコール飲料に含まれるレスベラトロールなどの有効なポリフェノールの濃度は動物実験で効果が確認されたレベルよりかなり低い、二桁も三桁もちがう。しかし、ノンアルコール飲料での非アルコール成分の有効作用から判断し、さらにレスベラトロールは脂溶性の物質なのでアルコールと一緒に体内に吸収されやすいことも加わり、赤ワインにおいてはアルコールと非アルコール成分による相乗効果が発揮されるにちがいない。前述したブルーゾーン（100歳以上の割合が最も高い世界の長寿地域）でも赤ワインだけは飲まれている。



図14 左から順に、赤ワイン（フルボディ）、赤ワイン（ライトボディ）、ロゼワイン、白ワイン

アルコールはまたベンゾジアゼピンなど抗不安薬と同じように、脳の神経細胞のGABA_A受容体に作用し¹⁰³⁾、GABAの効果（GABAは抑制性の神経伝達物質で、血圧を下げると同時にリラックス効果や免疫力向上作用がある）と同じように、精神的に安定にさせる作用がある¹⁰⁴⁾。従って、飲酒ができる人は、レスベラトロールや他のポリフェノール類（これらにも抗加齢作用がある）を多く含む色の濃いよく熟成した（熟成でより効果がある重合体が増加する）赤ワイン（フルボディ）（図14）を楽しむ適量（20～50gアルコール量/日）摂取することは、赤ワインの相乗効果で、加齢性疾患の予防と身体活動性の向上により、健康寿命を延ばすうってつけの方法である^{101, 105)}。乾燥した紫外線の強いストレスの多い地域のブドウで作られた赤ワインはレスベラトロールやその他の有効なポリフェノールが多い。

以上、分子・細胞レベルでのメカニズムから判断すると、寿命延長に有効な遺伝子を働かせるため、レスベラトロール、NMN、メトホルミン、アスピリンを毎日少量摂り（ラパマイシンは免疫抑制作用のためよくない）、時々強い運動をし、また時々食事を抜き、さらに砂糖と塩を極力減らし¹⁰⁶⁾、食事と一緒に適量の赤ワインで、健康で生活で

きる時間（健康寿命）が延びることが期待される。

参考文献

- 1) Renaud S, de Lorgeril M: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 339:1523-1526, 1992.
- 2) Ruf JC, Ruf JC: Alcohol, wine and platelet function. *Biol Res*, 37:209-215, 2004.
- 3) Kennedy BK, Gotta M, Sinclair DA, et al.: Redistribution of silencing proteins from telomeres to the nucleolus is associated with extension of life span in *S. cerevisiae*. *Cell*, 89:381-391, 1997.
- 4) Kaerberlein M, McVey M, Guarente L: The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev*, 13:2570-2580, 1999.
- 5) Howitz KT, Bitterman LJ, Cohen HY, et al.: Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 425:191-196, 2003.
- 6) Wood JG, Rogina B, Lavu S, et al.: Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 430:686-689, 2004.
- 7) Lee J, Kwon G, Park J, et al.: SIR-2.1-dependent lifespan extension of *Caenorhabditis elegans* by oxyresveratrol and resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*, 290:67-73, 2013.
- 8) Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, et al.: Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev*, 28:546-552, 2007.
- 9) Terzibasi E, Valenzano DR, Cellerino A: The short-lived fish *Nothobranchius furzeri* as a new model system for aging studies. *Exp Gerontol*, 42:81-89, 2007.
- 10) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444:337-342, 2006.
- 11) Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al.: Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*, 8:157-168, 2008.
- 12) Satoh A, Brace CS, Rensing N, et al.: Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab*, 18:416-430, 2013.
- 13) North BJ, Rosenberg MA, Jeganathan KB, et al.: SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. *EMBO J*, 33:1438-1453, 2014.
- 14) Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al.: The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 483:218-221, 2012.
- 15) Masoro E: Caloric restriction-induced life extension of rats and mice: a critique of proposed mechanisms. *Biochim Biophys Acta*, 1790:1040-1048, 2009.
- 16) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325:201-204, 2009.
- 17) Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al.: Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys: the NIA study. *Nature*, 489:318-421, 2012.

- 18) Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, et al.: Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun*, 5: 3557, 2014.
- 19) Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al.: Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*, 8:14063, 2017.
- 20) Baur JA: Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. *Mech Ageing Dev*, 131:261-269, 2010.
- 21) Shiozaki M, Hayakawa N, Shibata M, et al.: Closer association of mitochondria with lipid droplets in hepatocytes and activation of Kupffer cells in resveratrol-treated senescence-accelerated mice. *Histochem Cell Biol*, 136:475-489, 2011.
- 22) Lange KW, Li S: Resveratrol, pterostilbene, and dementia. *Biofactors*, 44:83-90, 2018.
- 23) Lepropre S, Kautbally S, Octave M, et al.: AMPK-ACC signaling modulates platelet phospholipids and potentiates thrombus formation. *Blood*, 132:1180-1192, 2018.
- 24) Burkewitz K, Zhang Y, Mair WB: AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metab*, 20:10-25, 2014.
- 25) Momtazi-Borojeni AA, Katsiki N, Pirro M, et al.: Dietary natural products as emerging lipoprotein(a)-lowering agents. *J Cell Physiol*, 23:12581-12594, 2019.
- 26) Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, et al.: Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med*, 19:1649-1654, 2013.
- 27) Seyyedebrahimi S, Khodabandehloo H, Esfahani EN: The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol*, 55:341-353, 2018.
- 28) Rupasinghe HP, Sekhon-Loodu S, Mantso T, et al.: Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. *Pharmacol Ther*, 165:153-163, 2016.
- 29) Deimann W, Fahimi HD: Hepatic granulomas induced by glucan. An ultrastructural and peroxidase-cytochemical study. *Lab Invest*, 43:172-181, 1980.
- 30) Malaguarnera L: Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*, 11(5):946, 2019.
- 31) Marinella MA: Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract*, 74(9):e13535, 2020.
- 32) Ramdani LH, Bachari K: Potential therapeutic effects of resveratrol against SARS-CoV-2. *Acta Virol*, 64:276-280, 2020.
- 33) Hayakawa N, Shiozaki M, Shibata M, et al.: Resveratrol affects undifferentiated and differentiated PC12 cells differently, particularly with respect to possible differences in mitochondrial and autophagic functions. *Eur J Cell Biol*, 92:30-43, 2013.
- 34) Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ: Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem*, 36:79-87, 2003.
- 35) Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, et al.: High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*, 32:1377-1382, 2004.
- 36) Dasgupta B, Milbrandt J: Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104:7217-7122, 2007.
- 37) Herzig S, Shaw RJ: AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19:121-135, 2018.
- 38) Li Y, Chen Y: AMPK and autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 1206: 85-108, 2019.
- 39) Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras MM, Mittelbrunn M: Control of inflammation by calorie restriction mimetics: on the crossroad of autophagy and mitochondria. *Cells*, 9(1):82, 2019.
- 40) Yessenkyzy A, Saliev T, Zhanaliyeva M, et al.: Polyphenols as caloric-restriction mimetics and autophagy inducers in aging research. *Nutrients*, 12(5):1344, 2020.
- 41) Morselli E, Lorenzo Galluzzi L, Kepp O, et al.: Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine and resveratrol. *Aging (Albany NY)*, 1:961-970, 2009.
- 42) Yoshino J, Baur JA, Imai SI: NAD Intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab*, 27:513-528, 2018.
- 43) Ito S, Gotow T, Suetake I, et al.: Protective effects of nicotinamide mononucleotide against oxidative stress-induced PC12 cell death via mitochondrial enhancement. *PharmaNutrition*, 11:100175, 2020.
- 44) Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes MH: Exercise and sirtuins: A way to mitochondrial health in skeletal muscle. *Int J Mol Sci*, 20(11): 2717, 2019.
- 45) Koltai E, Szabo Z, Atalay M: Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev*, 131:21-28, 2010.
- 46) Park SJ, Ahmad F, Philp A, et al.: Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*, 148:421-433, 2012.
- 47) Tucker LA: Physical activity and telomere length in U.S. men and women: An NHANES investigation. *Prev Med*, 100:145-151, 2017.
- 48) Palacios JA, Herranz D, De Bonis ML, et al.: SIRT1 contributes to telomere maintenance and augments global homologous recombination. *J Cell Biol*, 191:1299-1313, 2010.
- 49) Makino N, Oyama J, Maeda T, et al.: Calorie restriction increases telomerase activity, enhances autophagy, and improves diastolic dysfunction in diabetic rat hearts. *Mol Cell Biochem*, 403:1-11, 2015.
- 50) Gutlapalli SD, Kondapaneni V, Toulassi IA, et al.: The effects of resveratrol on telomeres and post myocardial infarction remodeling. *Cureus*, 12(11):e11482, 2020.
- 51) Longo VD, Antebi A, Bartke A, et al.: Interventions to slow aging in humans: Are we ready? *Cell*, 14:497-510, 2015.
- 52) Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, et al.: AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 458:1056-1060, 2009.
- 53) Zhang C-S, Lin S-C: AMPK promotes autophagy by facilitating mitochondrial fission. *Cell Metab*, 23:399-401, 2016.
- 54) Bonkowski MS, Sinclair DA: Slowing ageing by design: the

- rise of NAD and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17:679-690, 2016.
- 55) Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA: Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: The in vivo evidence. *Cell Metab*, 27:529-547, 2018.
- 56) Lee JO, Lee SK, Jung JH, et al.: Metformin induces Rab4 through AMPK and modulates GLUT4 translocation in skeletal muscle cells. *J Cell Physiol*, 226:974-981, 2011.
- 57) Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, et al.: Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 40:31-44, 2017.
- 58) Chen J, Ou Y, Li Y, et al.: Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *Elif*, 6:e31268, 2017.
- 59) Soukas AA, Hao H, Wu L: Metformin as anti-aging therapy: Is it for everyone? *Trends Endocrinol Metab*, 30:745-755, 2019.
- 60) Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al.: Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun*, 4:2192, 2013.
- 61) Torres W, Nava M, Galbán N, et al.: Anti-aging effect of metformin: A molecular and therapeutical perspective. *Curr Pharm Des*, 26:4496-4508, 2020.
- 62) Ren H, Shao Y, Wu C, et al.: Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway. *Mol Cell Endocrinol*, 500:110628, 2020.
- 63) Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al.: Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab*, 32:44-55, 2020.
- 64) Öztürk E, Arslan AKK, Yerer MB, et al.: Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomed Pharmacother*, 95:230-234, 2017.
- 65) Yonamine CY, Pinheiro-Machado E, Michalani ML, et al.: Resveratrol improves glycemic control in Type 2 diabetic obese mice by regulating glucose transporter expression in skeletal muscle and liver. *Molecules*, 22(7):1180, 2017.
- 66) Vlavlcheski F, Den Hartogh DJ, Giacca A, et al.: Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation. *Nutrients*, 12(4):914, 2020.
- 67) Sharma S, Singla N, Chadha VD, et al.: A concept of radiation hormesis: stimulation of antioxidant machinery in rats by low dose ionizing radiation. *Hell J Nucl Med*, 22:43-48, 2019.
- 68) Brito IP, Tropaldi L, Carbonari CA, et al.: Hormetic effects of glyphosate on plants. *Pest Manag Sci*, 74:1064-1070, 2018.
- 69) Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al.: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 319:1523-1528, 1999.
- 70) Booyse FM, Aikens ML, Grenett HE: Endothelial cell fibrinolysis: transcriptional regulation of fibrinolytic protein gene expression (t-PA, u-PA, and PAI-1) by low alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 23:1119-1124, 1999.
- 71) van de Wiel A.: Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev*, 20:263-267, 2004.
- 72) Wood AM, Kaptoge S, Adam S, et al.: Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*, 391:1513-1523, 2018.
- 73) Ricci C, Wood A, Muller D, et al.: Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study. *BMJ*, 361, 2018.
- 74) De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, et al.: Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation*, 102:2347-2352, 2000.
- 75) Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, et al.: Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 32:200-206, 2013.
- 76) Hirst JA, Aronson JK, Feakins BG, et al.: Short- and medium-term effects of light to moderate alcohol intake on glycaemic control in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabet Med*, 34:604-611, 2017.
- 77) Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, et al.: Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 32:200-206, 2013.
- 78) Daimiel L, Micó V, Díez-Ricote L, et al.: Alcoholic and non-Alcoholic beer modulate plasma and macrophage microRNAs differently in a pilot intervention in humans with cardiovascular risk. *Nutrients*, 13(1):69, 2020.
- 79) Hirata H, Yimin, Segawa S, et al.: Xanthohumol prevents atherosclerosis by reducing arterial cholesterol content via CETP and apolipoprotein E in CETP-transgenic mice. *PLoS ONE*, 7(11):e49415, 2012.
- 80) Bonechi C, Lamponi S, Donati A, et al.: Effect of resveratrol on platelet aggregation by fibrinogen protection. *Biophys Chem*, 222:241-248, 2017.
- 81) Marumo M, Ekawa K, Wakabayashi I, et al.: Resveratrol inhibits Ca(2+) signals and aggregation of platelets. *Environ Health Prev Med*, 25(1):70, 2020.
- 82) Kutil Z, Temml V, Maghradze D, et al.: Impact of wines and wine constituents on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, and 5-lipoxygenase catalytic activity. *Mediators Inflamm*, 2014:178931, 2014.
- 83) Jung YR, Kim EJ, Choi HJ, et al.: Aspirin targets SIRT1 and AMPK to induce senescence of colorectal carcinoma cells. *Mol Pharmacol*, 88:708-719, 2015.
- 84) Huang XB, Mu XH, Wan QL, et al.: Aspirin increases metabolism through germline signalling to extend the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, 12(9):e0184027, 2017.
- 85) Salla M, Pandya V, Bhullar KS, et al.: Resveratrol and resveratrol-aspirin hybrid compounds as potent intestinal anti-inflammatory and anti-tumor drugs. *Molecules*, 25(17):3849, 2020.
- 86) ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al.: Effects of aspirin for primary

- prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 379:1529-1539, 2018.
- 87) Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al.: Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol*, 217:282-302, 2017.
- 88) Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, et al.: Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 32:200-206, 2013.
- 89) Gerloff A, Singer MV, Feick P, et al.: Beer and its non-alcoholic compounds: role in pancreatic exocrine secretion, alcoholic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Int J Environ Res Public Health*, 7:1093-1104, 2010.
- 90) Fischer K, van Lent DM, Wolfsgruber S, et al.: Prospective associations between single foods, Alzheimer's dementia and memory decline in the elderly. *Nutrients*, 10(7):852, 2018.
- 91) Fama R, Le Berre A-P, Sullivan EV: Alcohol's unique effects on cognition in women: A 2020 (re)view to envision future research and treatment. *Alcohol Res*, 40(2):03, 2020.
- 92) Klinge CM, Risinger KE, Watts MB: Estrogenic activity in white and red wine extracts. *J Agric Food Chem*, 51:1850-1857, 2003.
- 93) Leri M, Scuto M, Ontario ML, et al.: Healthy effects of plant polyphenols: Molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*, 21(4):1250, 2020.
- 94) Jia Y, Wang N, Liu X: Resveratrol and amyloid-beta: Mechanistic Insights, 9(10):1122, 2017.
- 95) Sawda C, Moussa C, Turner RS: Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1403:142-149, 2017.
- 96) Brand-Miller JC, Fatema K, Christopher Middlemiss C, et al.: Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 85:1545-1551, 2007.
- 97) Maruta H, Yoshimura Y, Araki A, et al.: Activation of AMP activated protein kinase and stimulation of energy metabolism by acetic acid in L6 myotube Cells. *PLoS One*:11(6):e0158055, 2016.
- 98) Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J.: Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 13:225-238, 2012
- 99) Janssen PGH, Gorter KJ, Stolk RP, et al.: Screen detected subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance have more adverse cardiovascular risk than subjects with impaired fasting glucose especially when they are obese: the ADDITION Netherlands study. *Prim Care Diabetes*, 1:69-74, 2007.
- 100) Kolb H, Kempf K, Röhlings M, et al.: Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med*, 18(1):224, 2020.
- 101) Castaldo L, Narváez A, Izzo L, et al.: Red wine consumption and cardiovascular health. *Molecules*, 24(19):3626, 2019.
- 102) Ramírez-Alarcón K, Victoriano M, Mardones L, et al.: Phytochemicals as potential epidrugs in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12:656978, 2021.
- 103) Valenzuela CF, Jotty K: Mini-Review: Effects of ethanol on GABAA receptor-mediated neurotransmission in the cerebellar cortex--Recent Advances. *Cerebellum*, 14:438-446, 2015.
- 104) Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, et al.: Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*, 26:201-208, 2006.
- 105) Snopek L, Mlcek J, Sochorova L, et al.: Contribution of red wine consumption to human health protection. *Molecules*, 23(7):1684, 2018.
- 106) Sinclair DA, Laplante MD: *Lifespan : Why We Age--And Why We Don't Have to*. Atria Books, 2019. [梶山あゆみ訳：ライフスパン 老いなき世界. 東洋経済新報社, 東京, pp.474-477, 2020.]