

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

あたらしい眼科 (2014.4) 31巻4号:493-496.

【眼とアンチエイジング】レスベラトロールによる網膜のアンチエイジング

長岡 泰司

レスベラトロールによる網膜のアンチエイジング

Effect of Resveratrol on Aging of the Retina

長岡 泰司*

はじめに

エイジング(老化)は、加齢に伴って恒常性維持機構が破綻する結果認められる生命現象と定義される。網膜においては、加齢黄斑変性など、加齢による直接作用を受ける疾患に加え、動脈硬化など加齢に伴う病態・疾患に影響を受ける網膜静脈分枝閉塞症などがあり、網膜へのエイジングの影響は複雑・多様である。最近予防医学の観点から、網膜のエイジングを薬物やサプリメントで予防することが期待されている。実際、米国で実施された Age-Related Eye Disease Study (AREDS) では、抗酸化剤ビタミンとミネラルを含むサプリメントが加齢黄斑変性の発症・進行の予防に有効であるとの報告がなされ、サプリメントによる網膜のアンチエイジングが期待される。

最近、カロリー摂取制限 (caloric restriction : CR) による寿命延長の効果が注目されている。実際、CR により長寿遺伝子サーチュインが活性化され¹⁾、酵母の寿命が延長するというアンチエイジング効果が『Nature』誌に報告され、サーチュインに着目したアンチエイジングの研究が飛躍的に増加している。一方で、サーチュインが長寿遺伝子ではないという意見もあり、今後のさらなる研究が必要とされており、まだまだ活発な議論がなされているところであるが、本項では、サーチュイン=長寿遺伝子という立場に立って話を進めていく。

古くから日本でも、「腹八分目は医者いらず」ということわざがあるように、食餌制限が健康に良いというこ

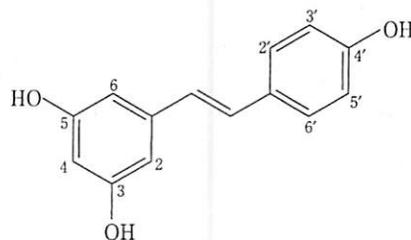


図1 レスベラトロールの構造式

〔あたらしい眼科 27 : 17, 2010〕

とは経験的に知られていたが、これが科学的に証明される時代になったといえる。食餌制限が健康に良いことはわかっても、それを日常生活で実践することは至難の業といえる。食餌制限をせずに長寿遺伝子サーチュインを活性化できれば理想的である。そこで、サーチュインを活性化する物質の探索が始まった。

2003年、レスベラトロール(図1)が長寿遺伝子サーチュインをもっとも活性化させるという報告がなされ²⁾、俄然レスベラトロールが注目を集めるようになった。レスベラトロールは赤ワインに含有されているポリフェノールであるが、古くから「フレンチパラドックス」として知られる赤ワインと心血管関連死抑制の関連性について³⁾、このレスベラトロールが心血管保護的に作用することが知られてるようになり、長寿遺伝子サーチュインの活性化作用が近年注目を集めている。本項では、これまでの網膜領域におけるレスベラトロールの研究成果についてまとめるとともに、眼科領域でのレスベ

* Taiji Nagaoka : 旭川医科大学眼科学教室

〔別刷請求先〕 長岡泰司 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学眼科学教室

ラトロールを用いた研究も進んでおり、今後のレスベラトロールによる網膜アンチエイジングの可能性について考えてみる。

I レスベラトロールのアンチエイジング効果と長寿遺伝子 *SIRT*

レスベラトロールによるアンチエイジング効果については、長寿遺伝子として知られるサーチュイン遺伝子が深く関与していると考えられている。サーチュイン遺伝子 *SIRT* は、ヒトでは7種類見つかっており、*SIRT1* ~7と命名されている。なかでも *SIRT1* は、核内に存在し、エネルギーの摂取状況に応じて、複数の転写因子や制御因子を脱アセチル化することにより、標的遺伝子の発現レベルを制御して、代謝を調節することから、カロリー制限時に活性化すると考えられ、摂食エネルギーの変動に適応するために必要な分子である。レスベラトロールの標的もこの *SIRT1* であるとされる。

眼球におけるサーチュイン遺伝子の発現も確認されており、網膜では、網膜色素上皮細胞、内顆粒層、外顆粒層、神経節細胞層に *SIRT1* の発現が認められている⁴⁾ (図2)。現在、米国ではこのサーチュインを活性化させる物質がいくつか開発されており、その臨床試験の結果

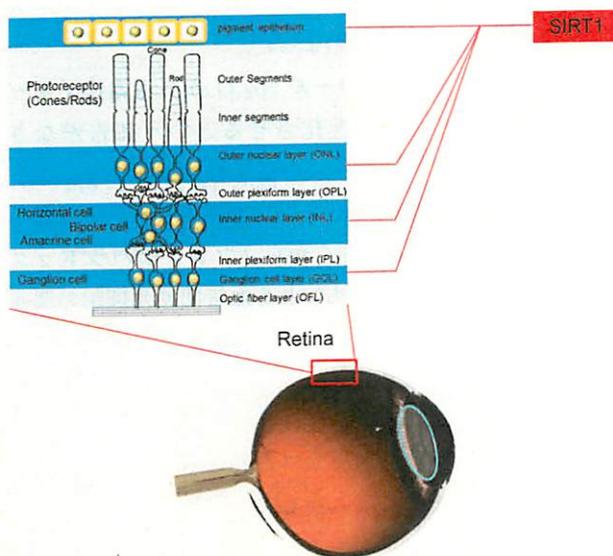


図2 網膜における *SIRT1* の局在
(文献4より改変掲載)

が待たれるところであるが、現時点ではいまだ有効性が証明されていない。また、サーチュイン遺伝子が実際どのようなメカニズムでアンチエイジングに働くのかはよくわかっておらず、今後の眼科領域におけるサーチュイン遺伝子の研究の発展に期待したい。

II レスベラトロールの網膜神経保護効果

網膜疾患モデルでレスベラトロールの網膜神経保護効果が最近多く報告されている。以下に簡単にまとめる。

1. 糖尿病網膜症

実験糖尿病モデル動物におけるレスベラトロールの網膜神経保護の報告としては、2010年にKimらが、STZ誘発糖尿病マウスでは、発症2カ月後で認められる神経節細胞死が、レスベラトロール (20 mg/kg) の4週間連日投与により抑制されると報告した⁵⁾。彼らはさらに同じ糖尿病マウスモデルで、血管透過性亢進、網膜毛細血管壁細胞消失、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 産生増加が、レスベラトロール投与により抑制されたと報告している⁶⁾。Kubotaらも、STZ (ストレプトゾトシン) 誘発糖尿病マウスによる検討で、慢性炎症反応としてみられる白血球接着や網膜内 ICAM (細胞間接着因子)-1 および VEGF の発現が、レスベラトロール投与 (50 mg/kg 体重, 7日間) により抑制されることを報告した⁷⁾。さらに彼らは、このレスベラトロールの抑制効果には、AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性化が関与しており、糖尿病で低下した AMPK 活性化の低下が、レスベラトロールのみならず AMPK 活性化剤である AICAR でも回復しているのを見いだしている。AMPK は、エネルギー低下により産生が増加する AMP によって活性化される蛋白質リン酸化酵素であり、レスベラトロールの網膜における作用には AMPK の活性化も関与していることを示している。筆者らも、AMPK 活性化剤 AICAR や、シロスタゾールで網膜血管が拡張することを見いだしており⁸⁾、AMPK を標的とした網膜血管保護効果も期待される。

2. 視神経挫滅

視神経挫滅による網膜神経節細胞死は、レスベラトロ

ール (9.4 μ M) の硝子体投与により抑制された。この抑制作用は *SIRT1* 阻害剤の同時投与で消失したことから、このレスベラトロールの神経保護作用は *SIRT1* 活性化を介した作用と推測される⁹⁾。同様の知見は、*SIRT1* を過剰発現させたマウスでも確認されており、レスベラトロールの神経保護作用には酸化ストレスの抑制も関連すると報告されている¹⁰⁾。

3. 網膜虚血再灌流

眼圧上昇による網膜虚血再灌流により網膜機能障害が引き起こされるが、レスベラトロール 30 mg/kg をラットの腹腔内に前投与しておく、網膜機能変化 (ERG での a 波・b 波の振幅低下) と組織学的変化 (網膜の菲薄化) がいずれも減弱し、レスベラトロールによる網膜神経保護作用が認められた¹¹⁾。また、Li らは¹²⁾、虚血再灌流負荷 2 日前からマウスにレスベラトロールを投与しておいたところ、毛細血管レベルでの変性が抑制され、これは小胞体ストレスを介した反応であると考えられる。レスベラトロールが抗酸化ストレス作用を有することはよく知られているが、小胞体ストレスの抑制を介していることが示されたことは興味深い。

4. 網膜剝離

ラットの網膜下に粘弾性物質を注入して人工的網膜剝離を作製すると、作製後 3 日で視細胞のアポトーシスや外顆粒層の菲薄化が引き起こされるが、レスベラトロール (20 mg/kg) を腹腔内投与すると、有意に TUNEL (TdT-mediated dUTP nick and labeling) 陽性細胞数が減少しており、レスベラトロールの神経保護効果が確認された¹³⁾。

5. 光障害性網膜変性

網膜光障害による網膜変性モデルマウスは、網膜色素変性症や加齢黄斑変性の研究に有用である。Kubota らは、マウスに光曝露 (5,000 lx, 白色光, 3 時間) を行い、照射後 48 時間で網膜におけるアポトーシスは増加するが、50 mg/kg のレスベラトロールを照射前 5 日間にわたって経口投与したところ、網膜の機能的・形態的障害が抑制された。これにもレスベラトロールによる

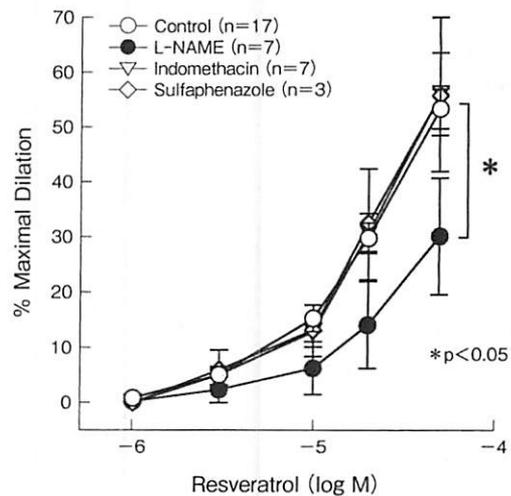


図3 レスベラトロールによる網膜血管拡張反応
容量依存性に、最大濃度で約50%血管が拡張している。インドメタシンやスルファフェナゾールの前投与では変化しないが、NO合成酵素阻害剤L-NAME前投与で、その血管拡張反応は半減する。

SIRT1 の活性化が関与していると考えられている¹⁴⁾。

6. 網膜血管拡張作用

筆者らはレスベラトロールの血管保護作用に着目し、網膜血管への直接作用について、ブタ摘出血管実験系にて検討した¹⁵⁾。1~500 μ M までのレスベラトロールを負荷すると、網膜血管は容量依存性に拡張し、最大で約60%拡張した (図3)。この拡張は、CHAPSによる網膜血管内皮剝離により約半分に減弱したことから、レスベラトロールは血管内皮と血管平滑筋に半分ずつ作用して血管を拡張させると考えられた。血管内皮由来の拡張因子にはNOに加えてプロスタサイクリン、血管内皮由来過分極因子 (EDHF) があるが、それぞれの阻害剤を前投与したところ、NO合成酵素阻害剤L-NAMEの前投与でのみレスベラトロールによる拡張反応は減弱した (図3)。これより、レスベラトロールの網膜血管反応は血管内皮から産生されるNOが関与することが明らかとなった。さらに、ERK (extracellular signal-related kinase) 阻害剤の前投与によっても血管拡張反応はL-NAME前投与と同程度は抑制されており、ERKによるMAP (mitogen-activated protein) キナーゼの活性化によってeNOS活性化され、血管内皮からのNOの産

生が誘導されることが示された。

加齢により血管内皮細胞は老化し、内皮細胞におけるeNOSの減少が報告されている。この加齢・老化による血管拡張作用の減弱を改善することは、血管障害により引き起こされるさまざまな疾患の予防・治療戦略の上で重要であると考えられ、レスベラトロールによる網膜血管のアンチエイジング効果で網膜疾患の予防も期待され、今後の臨床研究の結果が待たれる。

おわりに

本項で紹介したとおり、レスベラトロールの網膜アンチエイジング効果は、動物実験レベルにおいてはエビデンスが揃いつつあるといえる。しかしながら、ヒトを対象とした臨床研究ではまだ証明されておらず、今後の課題である。超高齢化社会を迎えるにあたり、増え続ける一方の医療費の増大を防ぐためには、予防医学は非常に重要である。今後、レスベラトロールはもちろん、本特集で紹介されるサプリメントを組み合わせ、より良い網膜アンチエイジングのアプローチを確立させることが期待される。一方で、サプリメントやフードファクターは、健康食品業者の宣伝が先行し、サイエンティフィックなエビデンスに乏しいことが指摘され、医学としてのサプリメントの位置づけは確立されていないともいえる。今後、レスベラトロールの網膜アンチエイジング作用について、臨床でのエビデンスを増やしていくことが必要不可欠であると考えている。

文 献

- 1) Guarente L, Kenyon C : Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* **408**(6809) : 255-262, 2000
- 2) Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al : Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* **425**(6954) : 191-196, 2003
- 3) Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE : Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* **341**(8852) : 1103-1104, 1993
- 4) Mimura T, Kaji Y, Noma H et al : The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res* **116** : 17-26, 2013
- 5) Kim YH, Kim YS, Kang SS et al : Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity in diabetic mouse retina. *Diabetes* **59** : 1825-1835, 2010
- 6) Kim YH, Kim YS, Roh GS et al : Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas. *Acta Ophthalmologica* **90** : e31-e37, 2012
- 7) Kubota S, Ozawa Y, Kurihara T et al : Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52** : 9142-9148, 2011
- 8) Tanano I, Nagaoka T, Omae T et al : Dilation of porcine retinal arterioles to cilostazol : roles of eNOS phosphorylation via cAMP/protein kinase A and AMP-activated protein kinase and potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54** : 1443-1449, 2013
- 9) Kim SH, Park JH, Kim YJ et al : The neuroprotective effect of resveratrol on retinal ganglion cells after optic nerve transection. *Mol Vis* **19** : 1667-1676, 2013
- 10) Zuo L, Khan RS, Lee V et al : SIRT1 promotes RGC survival and delays loss of function following optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54** : 5097-5102, 2013
- 11) Vin AP, Hu H, Zhai Y et al : Neuroprotective effect of resveratrol prophylaxis on experimental retinal ischemic injury. *Exp Eye Res* **108** : 72-75, 2013
- 12) Li C, Wang L, Huang K et al : Endoplasmic reticulum stress in retinal vascular degeneration : protective role of resveratrol. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53** : 3241-3249, 2012
- 13) Huang W, Li G, Qiu J et al : Protective effects of resveratrol in experimental retinal detachment. *PLoS One* **8** : e75735, 2013
- 14) Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M et al : Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol* **177** : 1725-1731, 2010
- 15) Nagaoka T, Hein TW, Yoshida A et al : Resveratrol, a component of red wine, elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles : role of nitric oxide and potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48** : 4232-4239, 2007