

レスベラトロールのプロオキシダント作用の発現とアポトーシスの誘導

坪内涼子*¹⁾，村上恵子¹⁾，羽根田みや子¹⁾，細川好孝¹⁾，吉野昌孝²⁾

(¹⁾ 愛知医大・医・生化学，²⁾ 現・金城学院大・食環境栄養)

【目的】レスベラトロールは赤ワインに含まれる抗酸化作用をもつポリフェノールであり，中等度のワイン摂取が心血管症，脳卒中などの危険度と負の相関を示す，いわゆる「フレンチパラドックス」に關与する物質と考えられている。一方，ポリフェノールは抗酸化物質として作用するとともに，遷移金属存在下においては金属イオンの還元を介してスーパーオキシドを生成するプロオキシダントとしての性質を示す。このことに基づき，今回，レスベラトロールによる活性酸素生成能とアポトーシス誘導の關連を解析した。

【方法】(1)レスベラトロールによる酸化銅イオンの還元はネオクプロインによって定量した。(2)蛍光色素 DCFH-DA (2,7-dichlorofluorescein diacetate) を用いて，白血病細胞株 HL60 細胞内活性酸素 (ROS) の発生を測定し，フローサイトメトリー法でアポトーシスの誘導を解析した。(3)ミトコンドリア膜電位への影響を JC-1 法で測定した。(4)DEVD-pNA (p-nitroanilide) を基質としてカスパーゼ 3 活性を測定した。

【結果】(1)レスベラトロールは二価銅イオンを還元した。(2)レスベラトロールは細胞内 ROS を濃度依存的に上昇させ同時にアポトーシスを誘導した。(3)アポトーシス誘導に比例してミトコンドリア膜電位の低下が確認された。(4)レスベラトロールは濃度依存的にカスパーゼ 3 活性を上昇させた。

【考察】活性酸素は膜脂質，蛋白質，DNA に障害を与え，多くの疾患の発症に關与するが，一方では抗菌性，抗腫瘍性，及び細胞分化の制御因子としても作用している。また，アポトーシスの誘導も報告されている。植物由来のフラボノイドはポリフェノールとしての抗酸化機能の他，遷移金属の還元を介した活性酸素生成能をもつ。今回示したように，レスベラトロールは細胞内 ROS を上昇させるとともに，HL60 細胞のアポトーシスを誘導し，両者の動向はよく相関した。レスベラトロールのアポトーシスを介した抗腫瘍効果が期待される。