

最終講義 1

堀尾 嘉幸 教授 (医学部医学科基礎医学部門薬理学講座)



略歴

[学歴・職歴]

- 昭和 49 年 3 月 大阪府立北野高等学校卒業
- 昭和 56 年 3 月 弘前大学医学部卒業
- 昭和 60 年 3 月 大阪大学大学院医学研究科修了
- 昭和 60 年 4 月 大阪大学医学部附属病院 基礎系医員
- 昭和 60 年 5 月 大阪大学医学部薬理学第二教室 助手
- 昭和 63 年 6 月 Stanford University, 客員教授
- 昭和 63 年 9 月 Abbott Laboratories, Research Fellow
- 平成 2 年 5 月 大阪大学医学部薬理学第二教室 助手
- 平成 6 年 11 月 大阪大学医学部薬理学第二教室 講師
- 平成 9 年 4 月 大阪大学医学部薬理学第二教室 助教授
- 平成 11 年 4 月 大阪大学大学院医学系研究科 助教授
- 平成 11 年 8 月 札幌医科大学医学部薬理学講座 教授
- 平成 14 年 4 月 札幌医科大学医学部教育研究機器センターラジオアイソトープ研究部門長
- 平成 20 年 4 月 札幌医科大学医学部副学部長
- 平成 20 年 4 月 札幌医科大学監査室長
- 平成 22 年 4 月 札幌医科大学動物実験施設部長
- 平成 26 年 4 月 札幌医科大学医学部長、大学院医学研究科長
- 平成 30 年 4 月 札幌医科大学附属産学・地域連携センターセンター長
- 令和 3 年 3 月 札幌医科大学医学部医学科基礎医学部門薬理学講座定年退職 (予定)

[資格・免許]

昭和 56 年 5 月 医師免許

昭和 60 年 3 月 医学博士

[主な研究分野]

薬理学、生化学

[所属学会・主な学会活動等]

日本薬理学会（学術評議員）、日本生化学会（評議員）、日本神経化学会（評議員）、  
日本分子生物学会、日本神経科学学会、The American Society for Pharmacology  
and Experimental Therapeutics、Society for Neuroscience

抄録

## 札幌医科大学と私

堀尾嘉幸

医学部医学科基礎医学部門薬理学講座

1999 年から 2021 年まで札幌医科大学でお世話になりました。その間に印象に残ったことを取り上げてみました。研究では SIRT1 という脱アセチル化酵素を調べました。なぜ、これまで行ってはこなかった SIRT1 の研究を札幌医科大学で研究するようになっ

たか、その経緯とともに学内で行ってきた数多の臨床の先生方との共同研究についても記載しました。改めて臨床系の研究室からのサポートが基礎系の教室にはとても大切であることを再認識しています。

講義内容

札幌医科大学と私



札幌医科大学医学部薬理学講座  
堀尾嘉幸

はじめに

1999年（平成11年）6月に教授選考のセミナーをする機会を頂いて初めて札幌医科大学に来ました。暑くて湿気の高い梅雨の大阪に比べて爽やかな札幌。ちょうど学祭が開かれていて「なんて賑やかで活発」と感心しました。セミナーは出来たばかりの基礎研究棟の5Fの会議室で、今は使わなくなったスライドを映してもらって行いました。教授の先生方を前にしてずいぶん緊張していました。

それから、8月の初旬に札幌医科大学に赴任しました。当時の森道夫医学部長にご挨拶をして、そのとき緊張気味にずっと標準語に近いアクセントでお話しました。森先生から「関西弁でないのが聞きやすいです」というような言葉をいただき、今は、タガが外れてしまってますがその後かなり長い間、大学で関西弁を使えなくなってしまいました。

名医はいるという発見

私の研究は前任の大鹿英世先生とは違う分野で、機器・試薬等をそろえるのに半年ほどかかりました。その間、研究テーマを「老化」にしようとしていましたので図書館で「老化」を調べ考えました。本学の方々は当たり前ですが、図書館はきわめて充実していると思います。それから、授業の準備をしました。なにしろ授業はそれまで学部講義で年間に1~2コマ程度で、赴任後からするとやっていないに等しい状態でした。締切を迫られていた教科書を書くことも行いました。そんな最初の半年の中で感じたことが「名医はいる」という発見でした。

教科書の中で私が当てられたのは循環生理の項でした。締切がさし迫る中で、心臓エコーの図を載せたくなりました。でも、適当な図がありません。第二内科の先生にお願いしてエコーを撮って頂きました。被検者がいないので仕方なしに自分が検体になりました。図1はその時のエコー図です。説明文にある「40代の男性」とは私のことです。その時に発見がありました。それは、自分の心臓弁にちょっとですが、明らかな逆流がありました。なお、逆流は病態の1つですので生理を扱うこの図には逆流を載せていません。

心臓エコー図

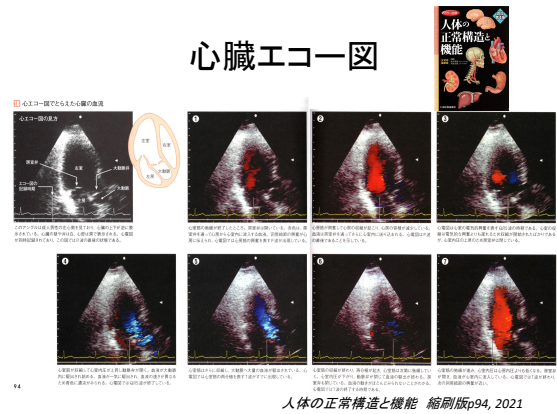


図1

それで、自分を聴診した数多の先生方の中で、ただお一人、私の軽い収縮期心雑音を指摘した先生を思い出しました。その指摘のあと、自分で心音を聞いても雑音はわかりませんでしたので、「ほんかいなあ？」と疑ったままでした。が、エコーで本当であることがわかりました。倉堀知弘先生申し訳ありませんでした。名医はいる。

別の名医の話。実は札幌に来る2年前に右網膜剥離で手術を受け、その後定期的に検査を受けていましたが、札幌に来るにあたって主治医から当時の本学眼科の鈴木純一助教授を紹介頂きました。それで、鈴木先生に見ていただいたところ、左網膜辺縁部に剥離を発見されてしまいました。とても見にくいところにあったようで、しかも、驚くことにその剥離は大分以前に起こっていたのではないかということでした。というわけで札幌に来て間もないうちに眼科に入院してお世話になりました。ありがとうございました。名医はいます。

研究

蛋白質の働く場所は大切

GOT (AST) には cytosol 型 (sGOT) と mitochondria 型 (mGOT) がある



和田「堀尾君！なんでmGOTはミトコンドリアへ行くんや？」

堀尾「mGOTがミトコンドリアへ行こうが、行かなるうがどっちでもいいんとちゃうんから、病気に関係ないし・・・プツッ」

図2

私の研究についてのお話をします。そもそも大学院生の時に GOT (AST) を研究してました。GOT は酵素で肝臓や心筋障害で血中の値が上がります。GOT の遺伝子は2つあって、細胞質型とミトコンドリア型の2つの GOT が作られます。学部を卒業して大学院に入ったばかりの私は自分の先生に「なんでmGOTはミトコンドリアにいるねん？」と聞かれて

ばかりでした。ややこしいのですが、mGOTは最初からミトコンドリアで作られるわけではありません。mGOTは核に遺伝子があり細胞質で作られたあとミトコンドリア内へ送り込まれます。当時、私は「mGOTがミトコンドリアにしようがいまいがどっちでもええんとちゃうか。病気に関係ないし。」と口には出しませんでした。真剣に思っておりました(図2)。和田博先生すいませんでした。でも、何度も先生に聞かれるうちに身に染み付いてしまっていたのでしょう。研究対象のタンパク質分子がどこにいるかが気になってしょうがなくなってしまいました。教育とは恐ろしいものです。

そもそもこの先生に出会った経緯をお話したいと思います。私は基礎研究をしようと思って医学部に行きました。でも、特に臨床実習が始まってからは臨床が無茶苦茶面白と感じ、将来の行き先に迷いが生じました。6年生の秋になっても決められません。臨床は小児科や論理で攻める神経内科が面白そうでしたが、一方で、当時はどちらも治せない病気がたくさんありました。普通の内科にするかとも思いましたが、人が多すぎて研究できないと困ると迷いました。そんなときにこの和田先生にお会いしました。先生は「ウチに來い。どっちもやらしたるから」と確におっしゃいました。でも、いざ入ってみると「研究だけ」と途方に暮れました。でも、その後、教えて頂ける先生に出会いまして、少しは患者さんに接することができました。

## 脱アセチル化酵素サーチュイン

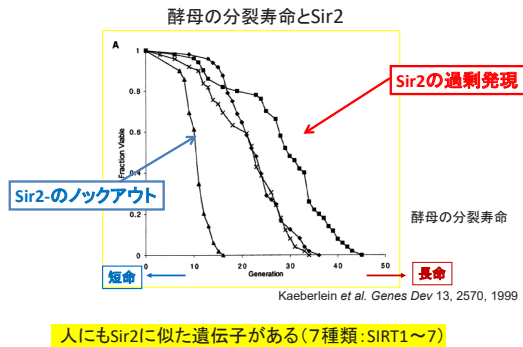


図3

それで、研究テーマについてです。札幌に来る直前まではカリウムチャネルの研究をしていました。これはカリウムチャネルを行ってきた倉智嘉久先生が以前の私の所属する研究室の教授として赴任されたためです。独立したら老化の研究をしようと考えていました。ちょうど1999年にサーチュインは遺伝子の数を増やすと酵母の寿命が延びると報告されました(図3)。サーチュインは脱アセチル化酵素。これまで在米期間も含めて酵素を研究してきたことが多く、なんとなく親しみを覚えました。7つある中でSIRT1を主に調べました。

## SIRT1の細胞内局在は組織細胞で異なる

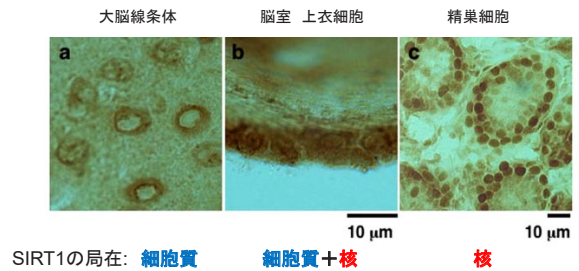


図4

## SIRT1核移行シグナルの同定

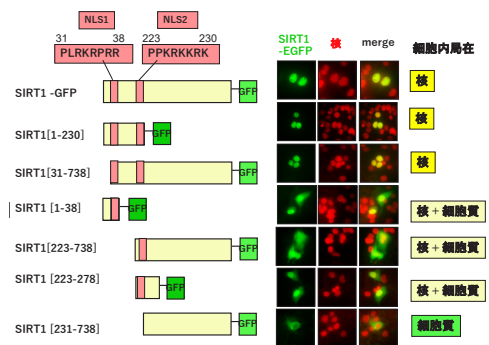


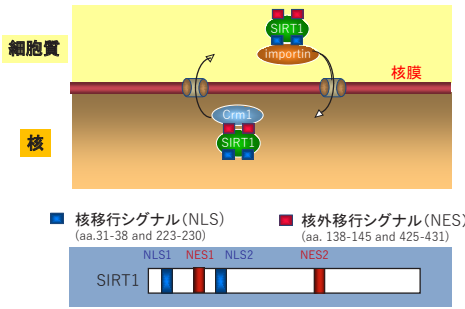
図5

SIRT1の研究を始めたころは抗体が市販されていなかったので、抗体を自分で作り組織細胞分布を調べました。細胞によってSIRT1が細胞質のみのものや核と細胞に分布する細胞、さらに核にのみ存在するものがありました。この免疫染色図は自分で切片を切って染めたものです(図4)。退職までヒマがあると実験してきました。いろいろと突飛なことを思いつくたちですが、ほとんどは実を結びません。そのため「人に頼みにくい」というのが自分で行う1つの理由です。もう1つは実験が面白いからです。

SIRT1が核と細胞質を行き来するためには核移行シグナル、核外移行シグナルという配列が必要です。それらをSIRT1の欠失ミュータントを使って同定しました。図5は核移行シグナルについての検討です。この図と同様に核外移行シグナルについても同定しました。

SIRT1が核の内と外を行き来するというこの論文は非常に地味な生化学論文です(図6)。この研究では当時の第二内科の島本和明教授にご配慮を頂いて助教になってもらった坂本淳先生、丹野雅也先生に大変ご苦労頂きました。きっと彼らもこの研究について大学院生時代の私と同じように「なぜこんなことをしなくてはイカンのか?」と思ったに違いないのですが、人間ができておられるんでしょう、そのような声を耳にすることはありませんでした。この論文は地味ですが出してしばらくすると、reviewに必ず取り上げられ他の論文に非常に多く引用されるようになりました。これまでの引用総件数は2021年1月で467件(Web

SIRT1は核と細胞質をシャトルする



丹野, 坂本ら 2007

図 6

派遣していただきました。図 9 は論文が出た後、論文内容が Cell 誌で紹介されたときに使った写真です (Cell 135, 375, 2008)。

SIRT1 が幹細胞分化の際に何をするか調べるために、

神経幹細胞のSIRT1は分化シグナルにより一過性に核に発現する

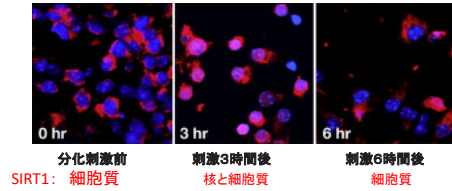
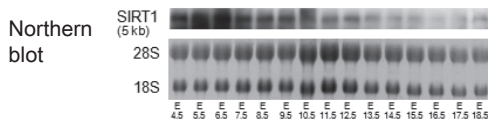


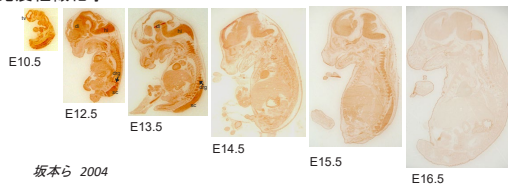
図 9

マウス胎児神経幹細胞の SIRT1 をノックダウンして発現を抑えてみました。図 10 右端のように SIRT1 がなくなると神経細胞への分化がおきず、細胞は脳表面へ移動することなく脳室周囲に留まってしまいました。

SIRT1は胎児脳に高い発現を示す



免疫組織化学



坂本ら 2004

図 7

of Science) でした。

さて、SIRT1 は脳や心臓で高い発現が見られます。特に未分化組織で発現量が多いことがわかりました (図 7)。

SIRT1 は神経幹細胞での発現量が極めて多く、何をしているかということ調べました (図 8)。

胎児脳SIRT1を阻害すると正常な神経幹細胞の分化が阻害される

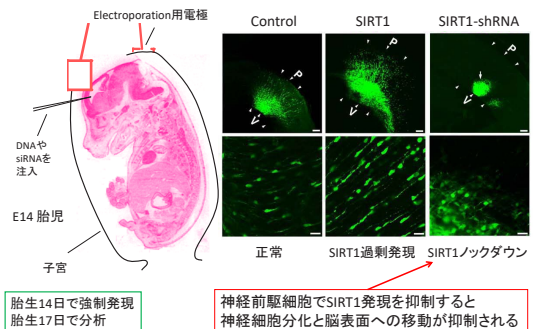


図 10

SIRT1は神経幹細胞の細胞質に発現

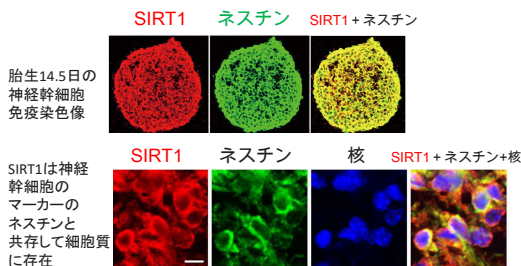


図 8

神経幹細胞を分化させる刺激を与えると、細胞質の SIRT1 は一過性に核内に輸送され、しばらくすると細胞質へ戻っていくことを、久原真先生が見つめました。久原先生は当時の神経内科の松本博之教授にご紹介頂き、教室にきてもらいました。久原先生のあと、林貴士先生、松下隆司先生、そして現在の岩原直敏先生と継続的に下濱俊教授のご高配により神経内科から

核内で SIRT1 は神経細胞への分化初期に未分化にとどめる因子を作らせないようにすることで働くことがわかりました。この研究で一番嬉しかったことは、幹細胞の免疫染色像で作った私のデザインが掲載誌の表紙に採用されたことです (図 11)。その後、神経幹

SIRT1の神経幹細胞分化における機能

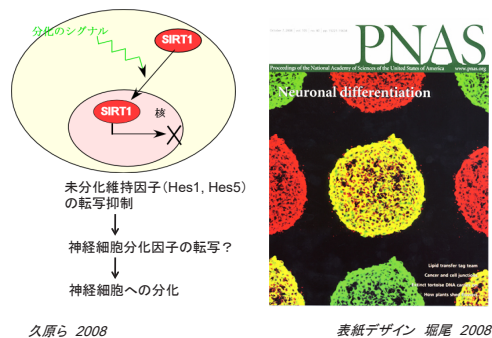


図 11

細胞特異的ノックアウトマウスを作ろうとしましたが、生まれてこずこの先の研究はうまくいきませんでした。

SIRT1 は心筋にも強い発現があります。心筋で何をしているか？再び局在を調べました。SIRT1 は心不全や心筋梗塞のときに核内に移動していました (図 12)。核で何をしているか？図 12B で示すように、SIRT1 を核で発現させると酸化ストレスによる細胞死が防がれることがわかりました。

(A) 心不全の心筋はSIRT1が核に移行  
(B) 核SIRT1は酸化ストレス細胞死を抑制

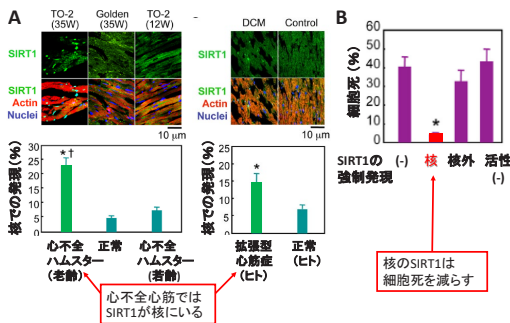


図 12

レスベラトロール(RSV)はSIRT1依存性に酸化ストレスを下げ(A)、細胞死を抑制する(B)

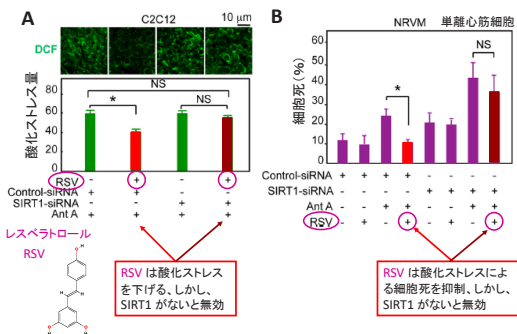


図 13

なぜレスベラトロール (RSV) は酸化ストレスを下げるか？

- ① 抗酸化酵素 (SOD) を増やす
- ② 酸化ストレス発生源の障害ミトコンドリアをオートファジーで処分

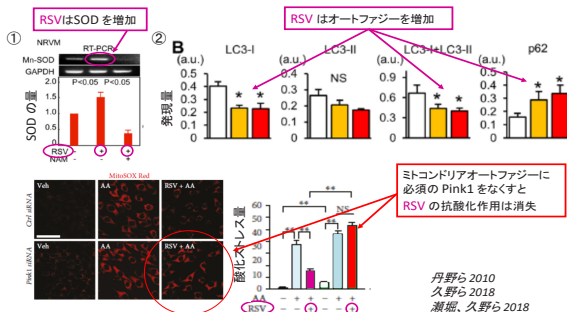


図 14

臨床的にむりやり SIRT1 を核に発現させることはできないため、SIRT1 活性化薬のレスベラトロールに注目しました。レスベラトロールはブドウや赤ワインに含まれるポリフェノールです。細胞にレスベラトロール (RSV) を作用させると図 13A のように酸化

ストレスを低下させ、SIRT1 をなくしてしまうとレスベラトロールの抗酸化作用がなくなりました。また、図 13B の図のようにレスベラトロールは SIRT1 依存性に酸化ストレスによる細胞死を抑制しました。

なぜレスベラトロールが酸化ストレスを低減できるのか？1つは図 14 ①で示すように、FOXO や PGC1 $\alpha$  を介した転写の制御による抗酸化酵素群の増加、図 14 ②は大隅先生がノーベル賞に輝いたオートファジーと呼ばれる仕組みを活性化して、細胞内酸化ストレスの発生源として大きな働きをする障害ミトコンドリアが除去されることです。このミトコンドリアオートファジーを活性化するという研究はやはり旧第二内科から来てくれた久野篤史先生が中心に明らかとなりました。SIRT1 の活性化はオートファジーにかかわるタンパク質の転写を増やして、さらに、SIRT1 が脱アセチル化という反応を行ってオートファジーにかかわるタンパク質を活性化します。

さて、レスベラトロールが病気の治療に本当に役に立つのかです。慢性心不全は心筋細胞が次第に死んでいく病気です。心筋が死んでいくには酸化ストレスが関与します。そこで心不全で心筋細胞が死んでいく TO-2 ハムスターにレスベラトロールを食べてもらいました (図 15)。心臓業界ではこのようなハムスターを使うことがあるようですが、私自身はノックアウトマウスにはなじみ深いのですが、遺伝性疾患動物を研究に使うという発想はこのときまでありませんでした。丹野先生に疾患モデル動物の重要性を教えてもらいました。

レスベラトロール(RSV)は心不全治療に使えるか？



図 15

レスベラトロール (RSV) は心筋症ハムスターの心肥大を抑制して寿命を有意に伸ばす

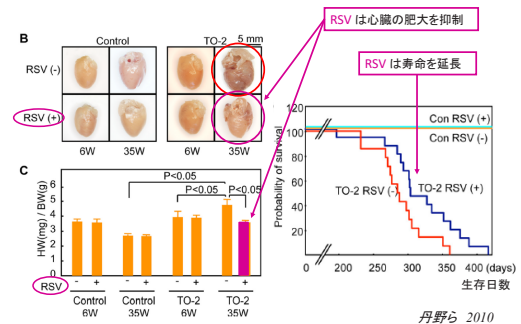


図 16

TO-2 ハムスターにレスベラトロールを食べてもらうと、心肥大が抑制され、心臓機能が保たれ寿命も延



た。その理由は、後で研究を紹介しますが、この実験の前にメラノーマの転移を研究して、SIRT1がないと細胞膜の突起ができずメラノーマ細胞は動けなくなることを観察しました。突起ができることも膜が閉じることも膜のダイナミックな動きが必要です。この膜の動きにSIRT1が必要に違いないと妄想が拡がりました。そこで、どうしても膜の修復過程を観察したくなって当時、札幌に帰ってきて大学院に入ったばかりの本学OBの藤原大輔先生にお願いして、レーザーで膜に穴を開け、開けた穴が修復されること観察する実験系を1から作ってもらいました。研究はそのあと神経内科から来た岩原先生が引き継いでくれました。岩原先生は学生時代に薬理の教室に来て実験し論文を1つ書きました。そのような縁もあって、薬理に来てくれたと思います。

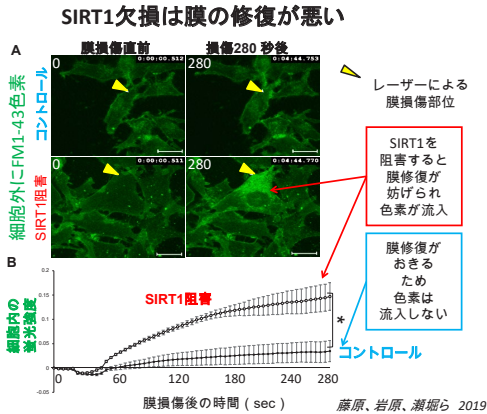


図 21

図 21 が結果です。コントロールの正常細胞では黄色い矢頭の所にレーザーを当て穴をあけると280秒後には穴が閉じます。ところがSIRT1をなくすと、穴は閉じずに細胞外から緑色の蛍光色素が流入し続けました。ですので、SIRT1がないマウスが走れず運動による筋傷害が強い理由は、運動のできる筋細胞の膜の穴が閉じず、筋細胞が破壊されるためと推定しました。振り返って、筋ジストロフィーの原因分子のジストロフィン正常では全身の細胞にあるにもかかわらず、症状は筋や心筋にほぼ限られます。負荷がかかる場所だけ膜が破れるからではないかと思えます。

レスベラトロールの筋ジストロフィーへの作用は本学小児科の堤裕幸教授(当時)に興味を持っていただき、小児科の川村健太郎先生を中心とした本学での臨

**レスベラトロールの臨床研究  
筋ジストロフィーの治療**

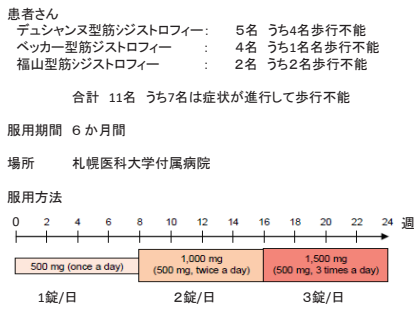


図 22

床研究につながりました(図22)。ごく少数の患者さんによるパイロット研究として行われたこの研究には、保健医療学部理学療法学の小塚直樹教授のグループの先生方にもご協力頂きました。デュシャンヌ型の他にベッカー型や福山型の患者さんを交えて11名の患者さんのご協力を頂きました。症状が進行した方が多く歩くことが出来ない方が7名に上り、良い結果が得るかどうか不安でした。

32の項目を調べた運動機能を示すMFM値は6か月のレスベラトロール連続投与により有意に増加し、筋力の有為な増加も観察されました。中には筋力が3倍にも上昇した方がおられました(図23)。

筋ジストロフィーの動物モデルでは筋崩壊の指標のクレアチンキナーゼの量が元の40%に減少しました

**レスベラトロールは運動能と筋力を増やす**

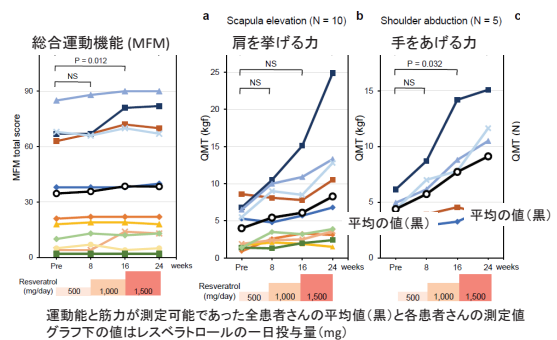
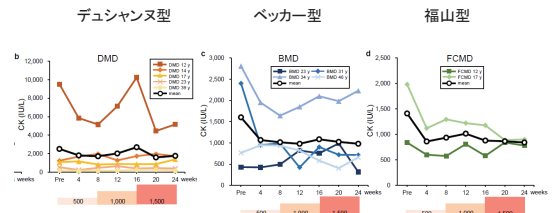


図 23

**レスベラトロールは筋の壊れを抑制**

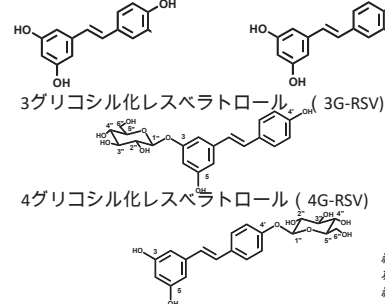


川村ら 2020

図 24

**レスベラトロールの作用とその誘導体の研究**

レスベラトロール (RSV)      ピセアタンノール



細田ら 2013  
堀、細田ら 2013,  
細田ら 2021

図 25



が、人でも減少を示す方がおられました (図 24)。以上の観察結果はレスベラトロールが筋ジストロフィー症に有効である可能性を示しており、今後より大きな規模での臨床試験が行われることを祈念しています。

レスベラトロールにはいくつかの誘導体があり、その働きを調べてみました (図 25)。本学修士課程出身の細田隆介先生が中心となってそれぞれに違った働きがあることを明らかにしました。

### メラノーマ転移の研究

転移しやすい癌

転移がある場合の5年生存率: **10%**



右足底のメラノーマ (末端黒子型) 褐色斑 (水平増殖相) と 黒色結節 (垂直増殖相)

図 26

SIRT1はメラノーマのラメリポディア先端に局在し、SIRT1がないとラメリポディアができなくなる

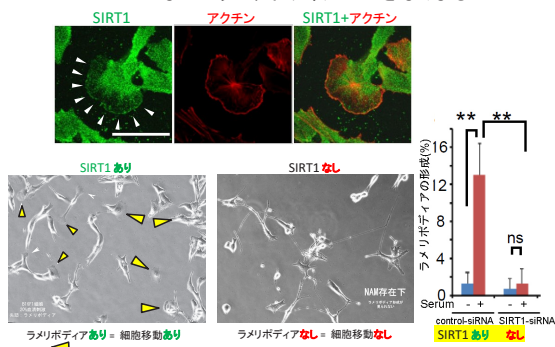


図 27

それから、本学皮膚科学講座の神保孝一教授、山下利春教授、宇原久教授のご高配により皮膚科の先生方と SIRT1 の研究を行いました。その研究の1つをご紹介します (図 26)。メラノーマは転移しやすい癌の代表格です。

SIRT1 がメラノーマ細胞にあって、メラノーマ細胞が移動するとき進行方向にあらわれるラメリポディアという突起物の先端に SIRT1 が存在していました (図 27)。SIRT1 を薬で阻害したり、SIRT1 をできないようにするとラメリポディアが作られず細胞移動が阻害されました。これは成長因子の作用で細胞移動方向の膜直下にできる特定のリン脂質が SIRT1 の阻害によりできなくなるためでした。皮膚科から来てくれた國本梨沙先生が北海道医療大学の谷村明彦教授のもとに行って FRET という方法を使って苦労して証明しました。

さらに SIRT1 阻害でメラノーマ転移が抑制できることをメラノーマを移植したマウスを使って明らかとしました (図 28)。SIRT1 を阻害すると腹腔への浸潤やリンパ節や肺への転移が有意に抑制されました。

### SIRT1抑制はメラノーマ転移を抑制し、マウス寿命を延ばす

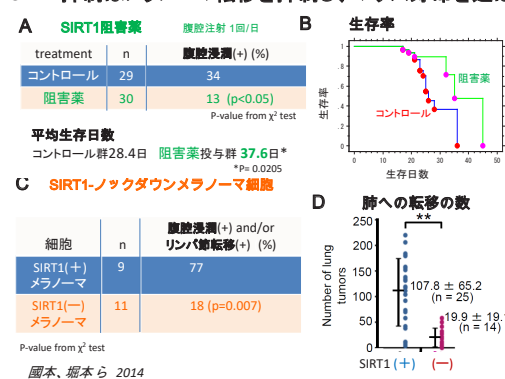


図 28

この実験には國本先生の他皮膚科の大学院生だった堀本浩平先生が行ってくれました。そこで、このニコチンアミドというきわめて安価な薬の実用化を踏ろうと PMDA の専門家に相談しましたが、転移という長い時間をかけて起きるような現象を抑えるという薬の開発は難しいと言われて断念しました。

### 共同研究者の先生方

- 札幌医科大学薬理学講座 久野篤史、國本梨沙、細田隆介、岩原直敏、堀 佑輔、瀬堀理生、藤原大輔
- 札幌医科大学小児科学講座 堤 裕幸、川崎幸彦、川村健太郎
- 札幌医科大学保健医療学部 理学療法学科 小塚直樹
- 福井大学医学部解剖学 (現 大阪大学 解剖学) 佐藤 真
- 岡山理科大学 濱田博喜
- 北海道医療大学 谷村明彦
- 札幌医科大学循環器・腎臓・代謝 内分泌学講座 島本和明、三浦哲嗣、坂本淳、丹野雅也
- 札幌医科大学神経内科学講座 松本博之、下濱 俊、久原真、林貴士、松下隆司
- 札幌医科大学皮膚科学講座 神保孝一、山下利春、宇原久、佐藤誠弘、堀本浩平
- 札幌医科大学脳神経外科学講座 宝金清博、三國信啓、杉野俊哉
- INSERM University of Paris Guido Kroemer

図 29

### グラフは語る

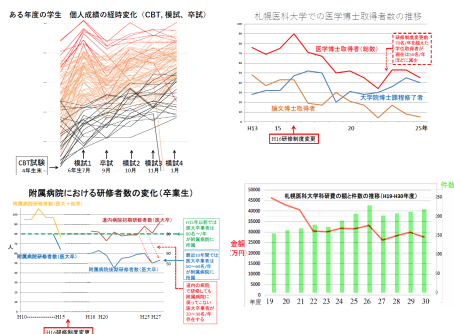


図 30

これまで多くの先生方にご協力いただきました (図 29)。この場をお借りして感謝申し上げます。

さて話題を変えて、これまで RI の担当や副医学部長、動物実験施設長、医学部長や産学地域連携センター長を担当させていただきました。その中で、よく数値をグラフ化したり、グラフ化して頂いたりしました。その中のいくつかを図 30 にあげました。1つの面か

らですが各関連項目をグラフにすると、なんとなくはつきりわかるような気がしています。

最後に、20年あまり札幌医科大学にお世話になりました。自分としてはあつという間でした。いろいろな方々にお世話になりました。ありがとうございました。

### 参考文献

1. 坂井健雄, 川原克雅総編集. 人体の正常構造と機能 改定第4版. 東京: 日本医事新報社; 2021. p94-95
2. Kaeberlein M, McVey M, Guarante L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 1999; 13: 2570-2580.
3. Tanno M, Sakamoto J, Miura T, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem* 2007; 282: 6823-6832.
4. Sakamoto, J, Miura T, Shimamoto K et al. Predominant expression of Sir2alpha, an NAD-dependent histone deacetylase, in the embryonic mouse heart and brain. *FEBS Lett* 2004; 556: 281-286.
5. Hisahara S, Chiba S, Matsumoto H et al. Histone deacetylase SIRT1 modulates neuronal differentiation by its nuclear translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 15599-15604.
6. Tanno M, Kuno A, Yano T et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 Promotes Cell Survival in Chronic Heart Failure. *J Biol Chem* 2010; 285: 8375-8382.
7. Morselli E, Mariño G, Bennetzen MV et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *J Cell Biol* 2011; 192: 615-629.
8. Hori YS, Kuno A, Hosoda R et al. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress. *PLoS One* 2013; 8: e73875. doi: 10.1371/journal.pone.0073875. eCollection 2013.
9. Kuno A, Hosoda R, Sebori R et al. Resveratrol ameliorates mitophagy disturbance and improves cardiac pathophysiology of dystrophin deficient mdx mice. *Sci Rep* 2018; 8: 15555.
10. Sebori R, Kuno A, Hosoda R et al. Resveratrol decreases oxidative stress by restoring mitophagy and improves the pathophysiology of dystrophin-deficient mdx mice. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 9179270.
11. Hori YS, Kuno A, Hosoda R et al. Resveratrol ameliorates muscular pathology in the dystrophic mdx mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 784-794.
12. Fujiwara D, Iwahara N, Sebori R et al. SIRT1 deficiency interferes with membrane resealing after cell membrane injury. *PLoS One* 2019; 14: e0218329. doi: 10.1371/journal.pone.0218329. eCollection 2019.
13. Kawamura K, Fukumura S, Nikaido K et al. Resveratrol improves motor function in patients with muscular dystrophies: an open-label, single-arm, phase IIa study. *Sci Rep* 2020; 10: 20585.
14. Hosoda R, Kuno A, Hori YS et al. Differential cell-protective function of two resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) glucosides against oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344:124-132.
15. Hosoda R, Hamada H, Uesugi D et al. Different anti-oxidative and anti-apoptotic effects of piceatannol and resveratrol. *J Pharmacol Exp Ther* 2020 Dec 17; JPET-AR-2020-000096. doi: 10.1124/jpet.120.000096.
16. Kunimoto R, Jimbow K, Tanimura A et al. SIRT1 regulates lamellipodium extension and migration of melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1693-1700.