

フード ケミカル

食品のおいしさと安心を科学する技術情報誌
A Technical Journal on Food Chemistry & Chemicals.

月刊

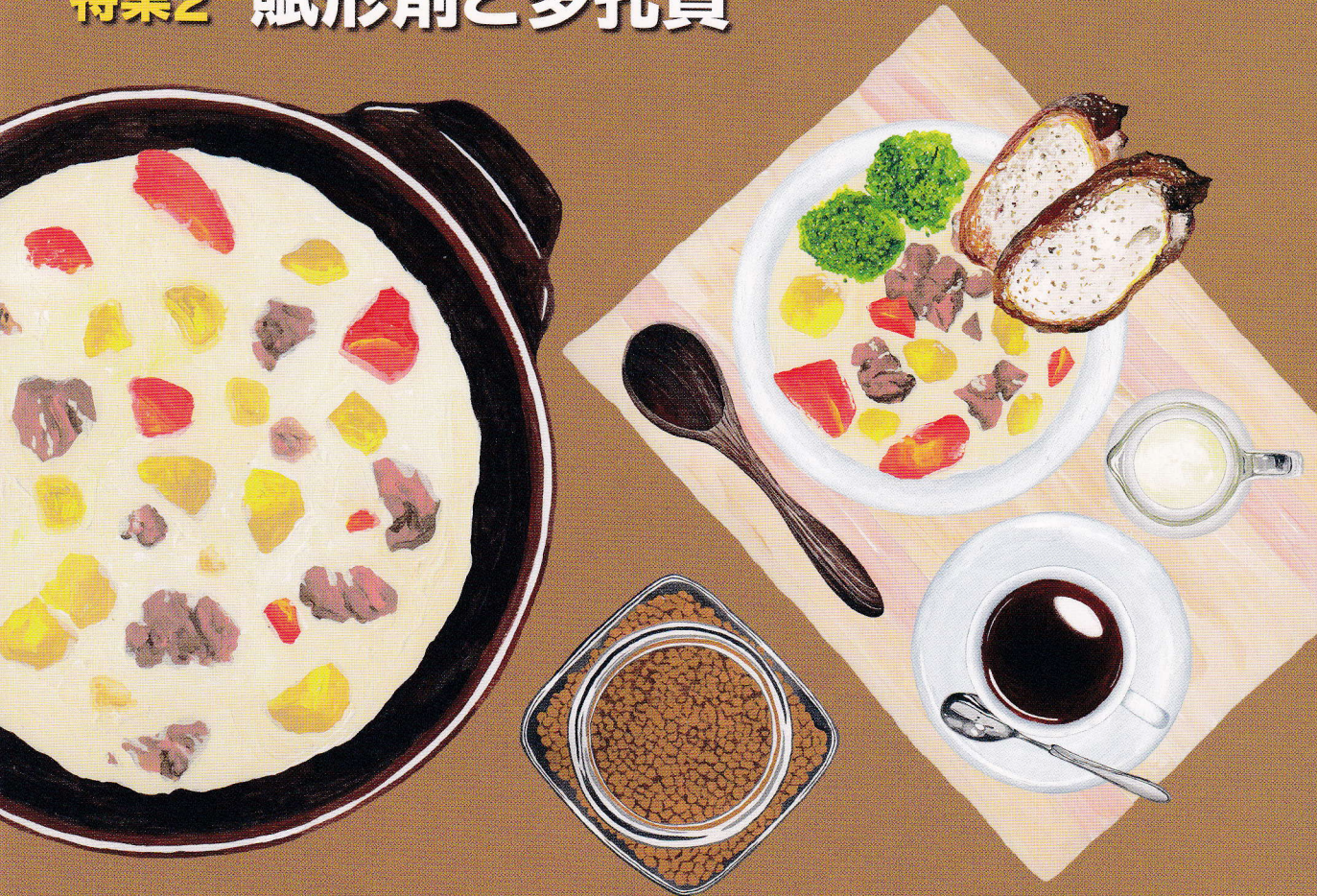
2018

11

403

特集1 コク×こく×KOKU

特集2 賦形剤と多孔質



最新技術情報

「昆布ミネラル」によるだし味の付与と減塩の可能性

世界の食品・原材料・添加物トピックス③

肉、Seafood そして 乳製品の模倣〈後編〉



澤田めぐみ Megumi Sawada

東京家政大学 栄養学科 教授

さわだ・めぐみ

●略歴 東京医科歯科大学医学部医学科卒、東京医科歯科大学第1内科・呼吸器科助手等を経て、2017年から現職。
●専門分野 臨床医学、医学教育



瀧沢あす香 Asuka Takizawa

東京家政大学 栄養学科 助教

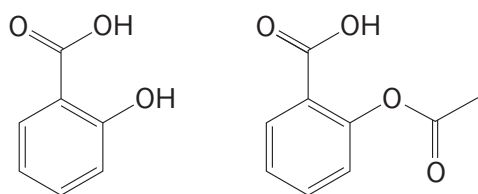
たきざわ・あすか

●略歴 東京家政大学家政学部栄養学科管理栄養士専攻卒、同大学院人間生活学総合研究科 修士課程修了。国立健康・栄養研究所技術補助員等を経て、現職。

1. はじめに

100年以上前に開発され、今もなお年間5万tも生産されている薬、それがアスピリンである。年間5万tという生産量は、アスピリン500mg錠で換算すると約1000億錠分、一直線に並べると100万km以上で、月との間を軽く往復できるほどになるというとてもない量である。また1950年には、世界最大の売上高を誇る鎮痛薬としてギネスブックに登録、1999年には、「世界で最も知られた比類なき歴史を持つ医薬品」としてスミソニアン国立アメリカ歴史博物館の殿堂入りを果たすなど、アスピリンは薬の歴史を語るうえで欠くことのできない薬である¹⁾。

そもそもアスピリンは、植物から抽出された鎮痛成分サリチル酸に、アセチル基を結合させて合成された消炎鎮痛剤である(図1)。その後、抗血小板作用が明らかになり、現在は虚血性心疾患の治療薬としても欠かせない薬となっている。そして今また新たに、大腸がんに対する予防効果について、わが国でも



サリチル酸

アセチルサリチル酸
(アスピリン)

図1 サリチル酸とアスピリンの構造式

大規模治験が進行中であり、ドラッグ・リポジショニング^{注)}の成功例として注目を集めるなど、まさに温故知新のテーマにうってつけの薬といえる。こうした背景に基づき、われわれは現在、食品・飲料中のサリチル酸関連物質について検討を行っているので、その結果とともに、サリチル酸とアスピリンの歴史について解説する。

注) ドラッグ・リポジショニングとは、アスピリンのように、ヒトでの安全性・体内動態が十分に証明されている薬剤の新しい薬理効果を発見し、その薬を別の疾患治療薬として適応拡大することである。

2. サリチル酸とアスピリンの歴史

古来、ヒトは歯の痛みを、枝や樹皮を噛むことで和らげていた。紀元前400年頃には、医学の父と称される古代ギリシャのヒポクラテスが、ヤナギの樹皮を噛むと痛みや熱から解放されると記している。また、古代ローマ皇帝ネロに仕えた植物学者ディオスコリデスは「薬物誌」のなかで、セイヨウシロヤナギは痛風に著効があるとしている。中国でも、歯が痛む時はヤナギの小枝で歯をこすっていたということで、これが爪楊枝の始まりとされる。

こうした経験から、19世紀には植物に含まれる鎮痛成分の分析が進められることとなる。その結果、ヤナギから抽出されたのがサリチル酸の配糖体であるサリシンで、体内で代謝されてサリチル酸となる。なお、サリシンの名はヤナギの学名Salixに由来したものである。サリシンと同じ頃、セイヨウナツユ

キソウ *Spiraea ulmaria* から鎮痛成分が抽出され、これはスピール酸と名付けられたが、スピール酸はまさにサリチル酸そのものであった。現在では植物において、サリチル酸が、病原菌に対する自己防御機構のシグナル伝達物質として機能していることが明らかになっている²⁾。

やがて、合成が可能になり、鎮痛薬として関節リウマチなどで幅広く使用されるようになったサリチル酸だが、実は非常に苦く飲みにくく、胃を荒らすという欠点があった。そこでサリチル酸にアセチル基を結合させ、比較的飲みやすいアセチルサリチル酸すなわちアスピリンを合成したのが、ドイツ・バイエル社の化学者フェリックス・ホフマンで、1897年のことである。彼の父親は関節リウ

マチ患者であり、父親が毎日辛そうにサリチル酸を服用しているのを見てアスピリンの開発を目指したというから、アスピリンは親孝行で生まれた薬といえる。

その後、アスピリンはバイエル社により商標登録され大ヒット薬となるが、ドイツの第一次世界大戦敗北により、アスピリンに関する権利は没収され競売にかけられた。これを買収した米国の会社は、アスピリンの名前が米国民の間にあまりにも浸透していたため、「バイエルアスピリン」の名前で販売を続けたという。アスピリン戦争とまでいわれる製薬会社間の熾烈な競争は、1994年バイエル社が米国における権利をすべて買い戻すまで続いた。このように「アスピリン」は本来、バイエル社の商品名であったわけだが、ほとんど一

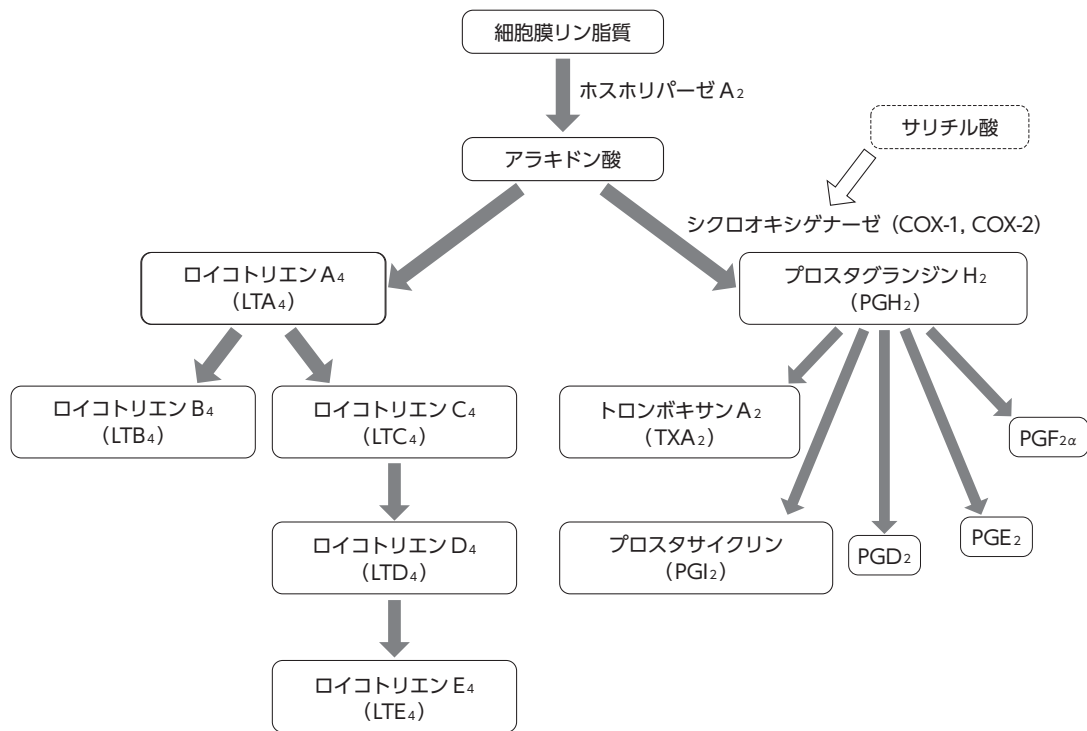


図2 主要なエイコサノイドの代謝経路

「温故知新プロジェクト」は生活科学研究所藤井建夫元所長の提案による総合研究プロジェクトで、これまでに42課題の研究が行われています。

般名となっている。わが国で使用される医薬品の品質規格を定めた「日本薬局方」でも、アスピリンが正式名称として使われている。

なお、サリチル酸は鎮痛剤としてだけでなく、それ以外にも生活のさまざまな場面で利用されている。皮膚の角質を軟化させる作用は、ウオノメなどの治療薬として利用されているほか、サリチル酸マグコロールとして、ニキビ跡などを治すケミカルピーリングの美容技術にも使用されている。また、サリチル酸塩類は防腐剤としても化粧品などに利用されている。1882年には、ドイツのハイデン社の酒類防腐剤サリチル酸の販売権を得た田邊屋（現、田辺三菱製薬）が「日の出亀印サリチル酸」を販売したが、これはわが国初めての食品添加物といえる。その後、1903年にサリチル酸の飲食物への使用は禁止されたが、清酒にはしばらくの間、サリチル酸が使用されていたという（1961年のWHOの勧告を受け、現在では飲食物にはサリチル酸は使用されていない）。

3. アスピリンの作用機序と副作用

ではアスピリン、そしてサリチル酸はどのような機序で痛みを止めるのであろうか？これらの薬は、プロスタグランジン類（以下PGs）の合成を抑制することで消炎鎮痛効果を発揮する。PGsは図2に示すステップを経て合成される生理活性脂質であるが、その原料は細胞膜である。細胞膜のリン脂質が、ホスホリパーゼによって切り取られてアラキドン酸になり、これがCOX-1（シクロオキシゲナーゼ1）によりプロスタグランジンG₂（PGG₂）に、さらにPGH₂になるところまでがすべてのPGsの共通の合成経路である。感染などの刺激により産生されたPGE₂をはじめとするPGsは、発赤・腫脹・疼痛・

発熱といった組織の炎症を引き起こす。アスピリンはこのポイントの酵素であるCOX-1を阻害し、PGsの合成を抑制するのである（図2）。

アスピリンは有用な薬ではあるが、胃潰瘍をはじめとするさまざまな副作用も知られている。これはPGsに多くの種類があり、炎症を惹起する以外にもさまざまな作用を持つことによる（表1）。例えばPGE₂やPGI₂は、胃粘液分泌促進や胃粘膜血流増加などの胃粘膜保護作用を有する。アスピリンが胃粘膜保護作用を持つPGsの産生を抑制してしまうことは、胃潰瘍という副作用をもたらす。また、血小板凝集抑制作用のように、副作用からアスピリンの新たな薬効が明らかになった例もある。これは痛み止めにアスピリンを内服している患者が出血傾向（止血が十分でなくなったり、出血しやすくなる病態）の副作用を示すことから明らかになった。血液細胞には血小板という止血に関わる細胞があるが、出血の際はこの血小板が集まった（凝集した）血小板血栓が、フィブリン血栓とともに止血に働く。アスピリンは、大量であれば血管内皮細胞で血小板凝集を抑制しているプロスタサイクリン（PGI₂）の産生を抑制して血小板凝集を促進する一方、少量ではトロンボキサンA₂（TXA₂、これもPGsである）の産生を抑制して血小板凝集を抑え、抗血栓作用いわゆる血液サラサラの効果を生み出す。このため虚血性心疾患の治療には、鎮痛

表1 主要なエイコサノイドとその作用

種類	作用
PGD ₂	睡眠誘発・気管支収縮・リンパ球遊走など
PGE ₂	発熱・疼痛・胃粘膜保護作用など
PGF _{2α}	陣痛・血管収縮など
PGI ₂	血小板凝集の阻害・血管拡張など
TXA ₂	血小板凝集・血管収縮など
LTB ₄	白血球遊走など
LTC ₄ , D ₄ , E ₄	気管支収縮・血管透過性亢進など

作用を期待しての場合より、はるかに少量のアスピリンが投与される。投与量により血小板凝集促進と抑制という相反する作用を呈することは「アスピリンジレンマ」として知られている。

4. アスピリン喘息

さらに副作用で興味深い病態は、喘息患者の5～10%に認められるアスピリン喘息 (Aspirin induced asthma, AIA) である。これは、アスピリンをはじめとする非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の使用により喘息発作が誘発されるもので、アスピリン過敏症 (アスピリン不耐症・NSAIDs不耐症) の気道型ともいえる³⁾。消炎鎮痛剤によりPGsの合成が抑制される代わりに、システインルロイコトリエン (LTC₄, D₄, E₄) (図2)の産生が増加することが、発症メカニズムとして推測されているが不明の点も多い²⁾。なお、アスピリン過敏症には皮膚型もあり、通常は慢性じんましんをベースとして、NSAIDsでじんましん、時に血管浮腫が誘発されるのを特徴とする。ただし単一の

NSAIDsの服用で皮膚症状やアナフィラキシーを呈するものは、通常アスピリン過敏症に含まない(表2)。

5. 食品・飲料中のサリチル酸関連物質

アスピリン過敏症やAIAは、内服薬のみならず、NSAIDsを含有する湿布の貼付などでも誘発されることがあり注意を要する。さらにNSAIDs以外でも、パラベンなどの防腐剤、黄色4号(タートラジン)などの合成着色料などで喘息発作が誘発されることも報告されている⁵⁾。また、先に述べた通り、植物などには広くサリチル酸が含まれている。食品中のサリチル酸の摂取は、アスピリン過敏症の増悪因子となっている可能性も示唆されており、低サリチル酸食によるアスピリン関連アレルギーの改善を示す無作為割付試験 (RCT) の報告もある⁶⁾。

さまざまな食品に含まれるサリチル酸の含有量については、1980年代からいくつかの報告が散見されるが、その含有量は報告により大きく異なる^{7,8)}。同一の食品でも産地によりサリチル酸含有量に変動があることが報

表2 アスピリンやNSAIDsに対する過敏反応の病型

病型	反応	基礎疾患	他のNSAIDsとの交差過敏性	初回使用での誘発	過敏の機序	減感作
I	鼻炎と喘息	喘息, 鼻茸, 副鼻腔炎	有	有	COX-1阻害	可能#
II	じんましん(血管浮腫)	慢性じんましん	有	有	COX-1阻害	不可能
III	じんましん, 血管浮腫	なし	有	有	COX-1阻害	可能#
IV	じんましん, 血管浮腫	なし	無	無	免疫学的*	可能★
V	アナフィラキシー	なし	無	無	免疫学的*	可能★

病型: I, II, IIIがNSAIDs不耐症。IV, VがNSAIDsアレルギーに相当する。IVとV型は、必ずしも明確に区別できず、IV型の重症がV型となり得る。

* : 免疫学的機序の多くは、IgEを介したアレルギー反応であり、複数回使用の感作期間があった後に、アレルギー症状が出現する。

: IとIII病型における減感作は、厳密な意味での減感作ではなく、COX-1阻害薬を連続投与することで不応期が生じることを利用した薬理学的な耐性誘導である。

★ : IVとV病型における減感作は、いわゆる本来の脱感作 (immunotherapy) であり、花粉やダニアレルゲンで行われている免疫療法とほぼ同機序である。

(参考文献4より引用)

「温故知新プロジェクト」は生活科学全般にかかわる総合研究プロジェクトですが、本誌では食のテーマについて取り上げています。

告されているが、それに加え、植物ではサリチル酸が病原菌に対する自己防御機構のシグナル伝達物質として機能しているため、病原菌が感染した植物では、サリチル酸が数十倍も蓄積していることがあるとされている。

そこでわれわれも、HPLC法を用いて飲料などにおけるサリチル酸含有量の測定を行っている。田中らの報告⁹⁾に基づき蛍光による検出を用いることで、比較的簡便にサリチル酸の定量を行うことができた。ドリップ式コーヒーは、先行研究でもサリチル酸含有量が高かったが、われわれの検討でも高値を示し、マグカップ1杯(200mL)を一日に3回飲用するとサリチル酸約10mgの摂取につながるということが明らかになった。

また、われわれはAIA患者と、重症度をマッチさせた一般の喘息患者において喘息誘発物質の調査を行い、NSAIDsだけでなく、一部の食品や歯磨き粉などで喘息発作が誘発されるとの訴えを認めた。今後は、これらの食品のなかにサリチル酸などの誘発物質が含まれるかなど、さらに検討を行っていく予定である。なお、AIA患者に対する医療面接においては、コーヒーの飲用が喘息発作を誘発した例は認められなかった。サリチル酸含有食品の摂取状況と喘息症状の関連については、さらに詳細な検討が必要と思われる。

6. アスピリンによる「がん先制医療」とサリチル酸

現在、アスピリンに関する最もホットな話題の1つが、がん先制医療の可能性である。虚血性心疾患の二次予防では、少量のアスピリン内服による抗血小板療法を行うのが標準治療となっているが、こうした患者において、大腸がんの発生率が低いことが、1988年オーストラリアで初めて報告された¹⁰⁾。この報

告を受け、1991年にはアスピリンの長期服用者では大腸がんのリスクが4割低下していたとするコホート研究の結果が発表された。次いで欧米では1990年代に、内視鏡的に摘除できた大腸腺腫・早期大腸がん患者を対象に、大腸腺腫発生の有無をエンドポイントとするアスピリンを用いた大規模なRCTが4つ行われた。それらのメタ解析では、アスピリン投与によって、新たな大腸腺腫の発生は17%有意に抑制された。欧米ではこの10年ほどでさらに多くのエビデンスが集積し、アスピリンによる大腸がん予防効果はほぼ確実な知見とみなされるに至っている。

しかし、こうした結果はいずれも欧米でのエビデンスに基づくものであり、日本人においてもそのまま適用できるかは明らかでなかった。そこで、J-CAPP study (Japan Colon Aspirin Polyp Prevention Study) では、大腸がん中リスクの集団と考えられる大腸ポリープの保有者を対象に、低用量アスピリン腸溶錠(100 mg/日)が日本人において大腸ポリープ摘除後のポリープの新たな発生を抑制できるかを二重盲検RCTで検討した¹¹⁾。その結果、新たな大腸腫瘍発生は40%有意に減少し、アスピリンが有意に新たな大腸腺腫の発生を抑制することが明らかになった。なお、この効果は飲酒・喫煙の有無と関係しており、ほとんど飲酒しない者(週2回以下)や、禁煙者を含む現在非喫煙者では、より強力にアスピリンが大腸腫瘍の発生を抑制した。一方、現在喫煙者では、逆に腺腫発生を促進する結果であったことも注目する必要があるであろう。

現在では7000人を対象とした大規模な低用量アスピリン腸溶錠のがん予防臨床介入試験J-CAPP II studyが開始されており、①大腸腫瘍発生のハイリスク群、②アスピリン

が有効である群, ③副作用の出やすい群, を明らかにし, 適切なアスピリンの投与期間を検証する予定となっている。

アスピリンの『大腸がん予防効果』はいかなるメカニズムに拠るのであろうか? まだ不明の点が多いが, PIK3CA変異型大腸がんの患者(全大腸がんの約15%)では, がん診断後のアスピリンの服用により生存率の改善が認められることが, 米国で報告されている。アスピリンの感受性を挙げる遺伝子多型として, COX-1のSNPsであるA842GtoC50Tの報告もある。今後も, アスピリンの大腸がん予防効果については, 食品中のサリチル酸との関係といった栄養学的観点からも興味は尽きない。

謝辞

飲料中のサリチル酸分析に関してご指導いただいた東京家政大学短期大学部栄養科重村泰毅准教授に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) ASPIRIN japan.com アスピリン・ワールド
https://www.aspirin-japan.com/html/records_02.html
- 2) 安田美智子ら: 科学と生物, **47**, 553-559 (2009)
- 3) 谷口正実: 日内会誌, **102**, 1426-1432 (2015)
- 4) 谷口正実: 日内会誌, **98**, 3089-3095 (2009)
- 5) 荻野敏ら: 耳鼻, **46**, 31-36 (2000)
- 6) Sommer *et al*: Int Forum Allergy Rhinol, **6**, 385-391 (2016)
- 7) Swain *et al*: J Am Diet Assoc, **85**, 950-960 (1985)
- 8) Wood *et al*: Mol. Nutr. Food Res, **55**, S7-S14 (2011)
- 9) 田中謙介ら: 科学教育研究, **34**, 293-301 (2010)
- 10) Kune *et al*: Cancer Res, **48**, 4399-4404 (1988)
- 11) Ishikawa *et al*: Gut, **63**, 1755-1759 (2014)

食品衛生規制の現状と今後の対応テーマに公開講演会 11月21日, 食品保健科学情報交流協議会

食品保健科学情報交流協議会(通称・食科協)は11月21日, 「食品衛生規制の現状と今後の対応」をテーマに講演会を開催する(共催: 日本科学技術連盟ISO審査登録センター)。開催概要は以下の通り。

日時 11月21日(水)(13~17時)

会場 日本科学技術連盟 東高円寺講堂(東京都杉並区高円寺南1-2-1)

プログラム

①「改正食品衛生法政省令の検討状況」道野英司(厚生労

働省医薬・生活衛生局食品監視安全課)(予定)

②「食品表示規制の最近の動向」田中誠(消費者庁表示対策課食品表示対策室)

③質疑応答・意見交換会(座長: 森田邦雄)

参加費 主催者の団体会員(食科協正会員, 日科技連ISO登録組織)2000円, 非会員(一般)5000円

申込方法 Eメール(8.shokkakyoo@ccfhs.or.jp)またはFAX(03-6666-9132)にて受付中。詳細はウェブサイトにて公開中(<http://www.ccfhs.or.jp/>)