

コーヒーの糖尿病予防効果を説明する栄養成分の薬理学

岡 希太郎

Pharmacological Bases of Coffee Nutrients for Diabetes Prevention

Kitaro OKA

Emeritus Professor of Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachiohji City 192-0392, Japan

(Received July 26, 2007)

With an increasing number of studies describing the negative correlation of coffee consumption and the risk for type 2 diabetes mellitus, we were compelled to elucidate the nutrients which bring pharmacological effects on risk reduction for diabetes. In this review, the author's interest is focused on chlorogenic and caffeic acids derived from lightly roasted coffee beans, as well as nicotinic acid, volatile Maillard reaction products (vMRPs), and another structurally unknown compound contained in heavily roasted beans. Caffeine is a common compound in both lightly and heavily roasted beans and its anti-inflammatory effects on degenerative diseases such as diabetes mellitus has been reevaluated recently. The prophylactic effects of coffee on diabetes involve pleiotropy of plural components in accordance to the degree of the roasting. A new concept of nutritional blended coffee may be important to optimize the prophylactic effects of coffee on lowering the risk factors of diabetes and delaying the progress of diabetes complications as well.

Key words—coffee; diabetes prevention; chlorogenic acid; nicotinic acid; volatile Maillard reaction product; 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase

1. はじめに

コーヒーノキが薬用植物として日本薬局方に収載されていたのは、太平洋戦争直後までだった。喘息治療薬のカフェインがテオフィリンに代わり、薬としてのコーヒーの価値が消えてしまったからだろうか。一方で欧米から輸入された合成薬の副作用がしばしば話題に上るようになった。1960年代、現在使われている医薬品の原型がほぼ出揃い、創薬の標的は感染症からがんへと移った。高温/高圧の化学変化が作り出すタール状の混合物に混ざっている複雑な複素環化合物がマウスにがんを引き起こした。「焼け焦げた食物は発がん物質」との通説も生まれた。コーヒーが盛んに飲まれていた欧米ではいち早くコーヒーの発がん性が疑われ、それが疫学観察研究のきっかけになった。コーヒーは身体によいものなのか、それとも悪いものなのかという大昔からの

俗世間の話題が、現代医学の真面目な課題として生まれ変わったのである。¹⁾

それから約半世紀を経て西暦2000年になると、パーキンソン病をコーヒーが予防するという疫学観察論文が発表された。^{2,3)} 2004年には2型糖尿病、⁴⁻⁷⁾ 2005年には肝炎⁸⁾と肝臓がん^{9,10)}が予防できるとの発表が相ついだ。一方メタアナリシスをみる限り、コーヒーががんの原因になるとの研究結果は存在しない。また、心筋梗塞の予後を悪化させるという報告でさえも、適度な飲用は心血管系疾患リスクを減らすという、より詳細に層別された解析結果に置き換わりつつある。そして、先進各国の医学と栄養学の学術誌にコーヒーが疾患を予防するという総説が続々と書かれている。^{11,12)}

しかし、なぜコーヒーが病気を予防するのか、そのメカニズムはよく解らない。色々な説が提案されてはいるが、現段階ではどの説もみな実験的証拠と説明に欠けている。最大の原因として、人々が飲むコーヒーの種類は色々であるにも係わらず、調査ではカフェインが多いか少ないか程度の区別しかなされていない。カフェイン以外の成分では、浅煎と深

東京薬科大学 (〒192-0392 八王子市堀之内 1432-1)

現住所：〒146-0094 東京都大田区東矢口 3-19-8

e-mail: kitaro-oka@nifty.com

本総説は、平成18年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

煎りで含有量が全く異なることへの配慮にも欠けている。そういう中で筆者自身の研究は、まずコーヒー豆の焙煎条件と成分の変化を明らかにすることから始まった。そして明らかになった化学成分の薬理作用について文献考証を進めると同時に、新たな実験を試みることによって、疫学観察研究の結果を実験科学的根拠に基づいて説明することとした。このような研究ははまだ途上ではあるが、やがてすべてが明らかになれば、コーヒーの持つ栄養学的意義とともに、確実な予防医学への応用の道が開かれると期待できる。

2. コーヒー豆焙煎における化学成分の変化

筆者らはコーヒー生豆の熱水抽出液を直接¹H-NMRで測定し、Fig. 1のようなスペクトル(500 MHz)を得た(日本特開:2006-296414;国際特願 PCT/JP2005/018394)。このとき水シグナルを消去して、内部標準物質 Tsp を加えて測定する。定量分析は各化合物について最も識別し易い位置のシグナルを選べば達成できる。その精度は HPLC に劣らないが、検出限界には制限がある。おおよその目安としては、豆 10 g 当たり 10 mg 含まれていれば、飲用に適した抽出法で容易に定量可能である。

次に焙煎した豆の熱水抽出液のスペクトルを Fig. 2 に示す。この例の焙煎条件は 220°C で 30 分間であり、焙煎用語ではイタリアンに相当する深煎りである。これ以上焙煎すると炭化が始まる。焙煎して

もカフェインの含量はほとんど変わらないが、その他の成分のシグナル強度はすべて変化し、生豆とは全く異なる成分像が観察される。時間軸で追跡した定量分析の結果を Fig. 3 に示す(国際特願 PCT/JP2005/018394 を改変)。また Table 1 には焙煎ごとに、通常の飲み方での 1 日摂取量が薬理作用量に達すると思われる化合物の最大含有量の目安を示してある。

Figure 3 から明らかなように、コーヒー豆の成分の中には焙煎によって失われるものと新たに産生するものがあるが、いったん産生してもさらなる焙煎で失われるものも混ざっている。したがって、コーヒーに疾患を予防する効果があると仮定しても、飲んだコーヒーの種類によって、予防効果を発現する成分が異なることや、効果が発現するメカニズムが異なることが予想される。将来、糖尿病を予防する栄養成分が明らかになってくれば、コーヒー豆の焙煎度と栄養成分の種類に応じて、これまではなかったブレンドコーヒーを作ることができるようになる。また、栄養成分の含量を目安とする新たなブレンド法は、疾患の予防にとって有用なコンセプトを提供すると考えられる(日本特開:2006-262890;2006-296414)。

3. コーヒー飲用と 2 型糖尿病リスクの疫学観察研究

2007 年 6 月の時点で PubMed データベースを使

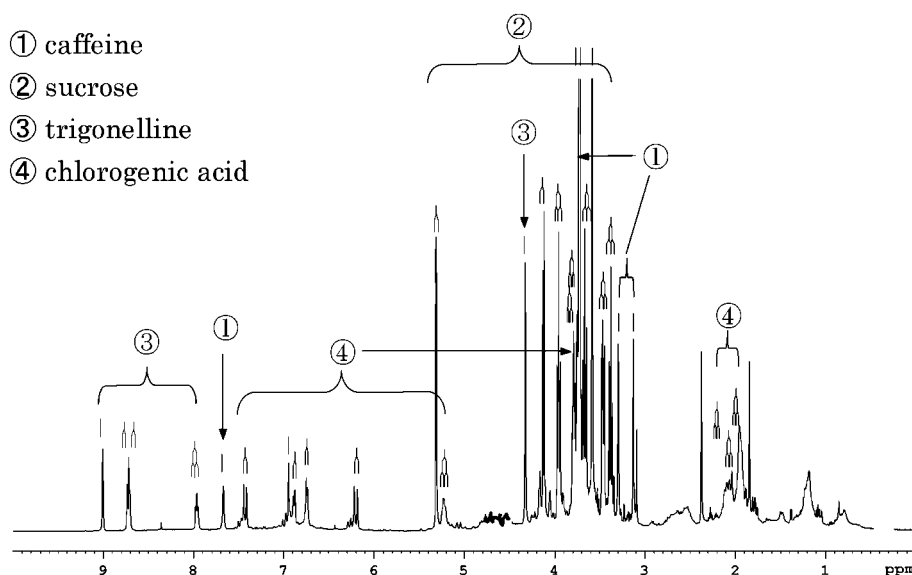


Fig. 1. 500 MHz ¹H-NMR Spectrum of Hot Water Extract of Raw Coffee Beans
Each signal was identified by adding the authentic specimen.

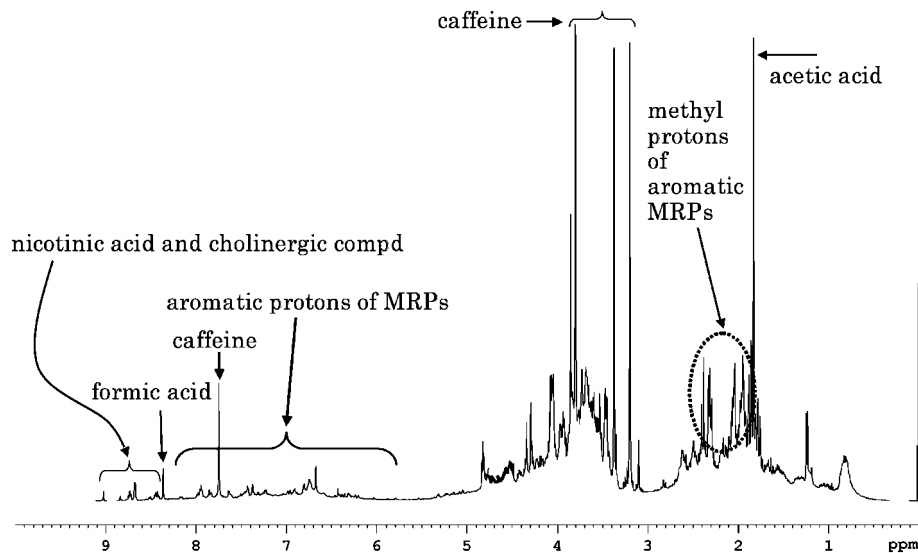


Fig. 2. 500 MHz NMR Spectrum of Hot Water Extracts of Roasted Coffee Beans
The roasting conditions were at 220°C for 30 min. Signals of each product except MRPs were identified by addition of the authentic specimen.

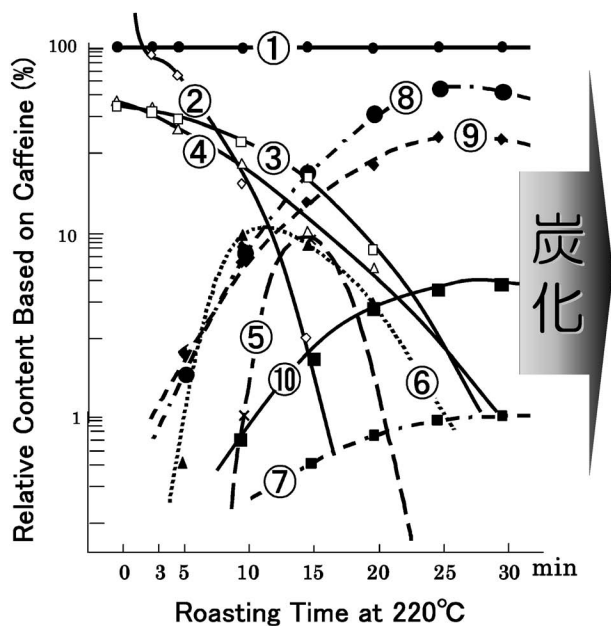


Fig. 3. Changes in Amounts of the Coffee Components during Roasting
Amount of each compound is shown in % against caffeine. Circled numbers indicate the compound name shown in Table 1. A large arrow shows carbonization after 30 min.

って “coffee AND diabetes mellitus” を入力すると 195 編の論文が抽出される。その中から “relative risk OR epidemiology” に絞れば 131 編，さらに “review OR meta analysis” に絞り込めば 27 編，うち純粋に “meta analysis” は 3 編のみとなる。¹³⁻¹⁵⁾ 27 編すべての総説論文に共通する結論は，コーヒー飲用と 2 型糖尿病リスクの間に負の相関関係が

成立していることである。メタアナリシス論文はハーバード大学公衆衛生学部の van Dam らが解析した結果であるが，結論を要約すると次のようになる。¹³⁾

- 1) コーヒーは 2 型糖尿病のみならず，心血管疾患を予防するなどの公衆衛生上の意義をもたらしている。
- 2) 運動し，体重をコントロールしながらコーヒーを飲むのが効果的である。
- 3) 標準体重の人より肥満者においてより効果的にリスクが軽減される。
- 4) カフェインを減量したコーヒーがより好ましい。
- 5) フィルターコーヒーがより好ましい。
- 6) さらなる成分研究によって目的に応じたコーヒーの選択が可能になると考えられる。

以前から糖尿病の進展が動脈病変を助長し，心筋梗塞や脳梗塞を併発し，患者の QOL を低下させると同時に，医療費の増大を来していると指摘されていた。統計学的に明確なエビデンスが示されたのは 2002 年 Tavani らのメタアナリシス論文が発表されてからである。¹⁴⁾ この内容は遅ればせながら日本の医療薬学教育にも反映され，それまでは糖尿病の三大合併症として，網膜症，腎症，神経障害など細動脈系病変が強調されていたのだが，最近は大血管障害である心筋梗塞や脳梗塞が重要な合併症に位置付けられるようになってきている。

Table 1. Amounts of the Pharmacologically Active Compounds in Roasted Coffee

Candidates	Relative Content			Maximum (mg/Cup)	Note
	Raw	Medium	Heavy		
① Caffeine	+	+	+	150	
② Sucrose	+	—	—	—	Change to ⑤, ⑨, ⑩
③ Trigonelline	+	+	—	70	Change to ⑦, ⑧
④ Chlorogenic acid	+	+	—	400	Change to ⑥
⑤ 5-HMF	—	+	—	30	
⑥ Chlorogenic lactone	—	+	—	5	
⑦ Nicotinic acid	—	—	+	5	
⑧ Cholinergic compound	—	—	+	20	
⑨ Nonvolatile Maillard	—	+	+	20	Complex Mixture
⑩ Volatile Maillard	—	+	+	5	Complex Mixture

Caffeine is stable during roasting, while sucrose, trigonelline, and chlorogenic acid are transferred into other compounds suggested in this Table. Volatile and nonvolatile Maillard compounds are the complex mixtures derived from sucrose and/or protein through the Maillard reaction. Formic and acetic acid are found in the roasted coffee, but are not shown in this Table. + means relative amounts.

2型糖尿病の予防は各国の重要課題であるが、糖尿病に合併する血管病変の進行を遅らせる治療法の改善もまた重要であり、日本製薬工業協会は新しい予防薬の考え方を提示している (<http://www.jpma.or.jp/medqa/korekara/korekara-01.html>)。それによれば、病気を未然に防ぐだけでなく、仮に病気に罹った場合でも、進行を抑える、再発や転移を防ぐ、合併症を防ぐというように、病気の段階に応じた「予防」が重視されている。このような考え方も一面では正しいし重要であるが、日常の生活習慣そのものが心血管疾患を直接予防しているという上記結論の第1項の指摘は極めて重要と考えられる。¹³⁾

コーヒーの疫学調査ではないが、より広く生活習慣と疾患リスクの関係についてメタアナリシスを実施した論文がある。¹⁶⁾ この論文には *needed number for the treatment* (NTT) と呼ぶ新しい概念が導入されている。NTTとは、生活習慣病の予防に役立つような行為の1つ1つについて、何人の人がその行為を実行すれば、そのうち1人が予防に成功するかを示す数値のことである。数値が1であれば全員が成功することを意味するし、100ならば100人に1人しか成功しないことを示している。解析結果をTable 2に示す。

この論文の表題「糖尿病の予防には生活習慣の改善に増える方法はない」にあるように、Table 2の項目1や3は医薬品の効果に匹敵するかより優れている。項目5のコーヒー1杯の効果にしても、6のスタチン薬に比べて優れている。これは一体どうい

Table 2. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus and NNT Value

1. BMI>25の人が1年で10%減量する	4
2. インシュリン感受性改善薬を服用する	6
3. 1週間に150分の運動をする	8
4. 糖吸収抑制薬を服用する	11
5. 毎日1杯のコーヒーを飲む	66
6. コレステロール低下薬を服用する	112

うことなのかという疑問が湧くが、Huらが行った別の調査によれば、糖尿病の三大リスク要因のうちたった1つ、例えば1週間に1時間半の運動をすれば、リスクの91%は消滅するし、心筋梗塞のリスクも同様に軽減されるのである。¹⁷⁾ これはわれわれの常識を覆す大げさな結論のようでもあるが、別の見方をすれば、健康と病気の境目は土手に開いた蟻の穴のように小さくても、放置すれば取り返しがつかなくなるという格言のようでもある。Table 2のNNTにも生活習慣の重要性が反映されているし、このような調査研究に基づいてコーヒーのメタアナリシス第2項の結論が導かれてくるのである。

NNTにみられるコーヒー1杯のリスク軽減効果を、疫学調査の代表的な原著論文⁶⁾に基づいて杯数を増やして補正してみると、1日10杯のコーヒーを飲めばNNT値としては女性で8、男性で15程度に下がると予測できる。この数字は糖吸収抑制薬やインスリン感受性改善薬に近似してくるので、コーヒーに含まれているクロロゲン酸¹⁸⁾や桑茶のデオキ

シノジリマイシン¹⁹⁾の薬効にもそれなりの効果が期待できるということになる。そこで次章では、コーヒー成分の2型糖尿病予防効果について筆者らの研究に MedLine 検索による文献情報を加えて解説することとする。

4. 焙煎コーヒー成分の2型糖尿病予防効果

4-1. カフェイン 初めに指摘すべきことは、欧米ではコーヒーとカフェインは同義語として使われているので、コーヒー疫学調査に関する多くの論文に「カフェインが糖尿病リスクを軽減している」と間違えて書かれていることである。¹⁸⁾ 前節で述べた通り、カフェインを減量したコーヒーの方がより明確なリスク軽減効果を示すということは、カフェインは別のなんらかの成分の好ましい作用を阻害している可能性がある。実際に、ヒトでも動物でもカフェインを投与すると血糖値の上昇とインスリン耐性が観察される。^{20,21)} この効果は、カフェインによってエピネフリン分泌が亢進する結果であると考えられている。一方、カフェイン以外のほとんどすべての成分がコーヒーとは異なっている緑茶でも、コーヒーの効果には及ばないものの2型糖尿病リスクの軽減が認められる。²²⁾ この緑茶の効果は、カテキン含量よりもカフェイン含量に依存しているので、効果の大半はカフェインによると考えられている。すなわち、カフェインはインスリンとは無関係に糖尿病予防に寄与しているが、一方で他の有用成分の薬理作用を打ち消していると考えられる。

2型糖尿病でカフェインに期待される最大の効果は、近年明らかにされてきたアデノシン A2a 受容体拮抗作用とホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用に基づく細胞内 cAMP 濃度の調節である²³⁾。しかし、それだけでは説明できない未知の部分が残っているが、カフェインは細胞損傷性疾患（糖尿病、肝硬変、アルツハイマー病など）の予防と治療に有用と考えられるようになった。筆者自身の経験では、ストレプトゾトシン誘発性の膵島障害ラットにおいて、薬物投与の1時間前にカフェイン前投与を施した群では、糖負荷後の血糖値の上昇が抑制され、血中インスリン濃度が上昇し、膵島インスリン予備能が亢進していた（日本薬学会第127年会：20P1-am244）。また、カフェインはエタノールによる肝繊維化を抑制するし、²⁴⁾ コーヒー飲用は肝硬変リスクを確実に軽減している。²⁵⁾ さらに、リポボ

リサッカライドによる肝毒性に対してコーヒー前投与が強く抑制するのも、カフェインの効果と考えられている。²⁶⁾ この分野で研究が最も進んでいるのは、カフェインがパーキンソン病の神経細胞アポトーシスを抑制する作用についてである。²⁷⁾

一方、カフェインにはアドレナリンに似た興奮作用があるので、コーヒー飲用は自律神経支配の心血管系疾患リスクを増大させるとの通説がある。これについても近年膨大な論文が蓄積されてきている。これまでに9編のメタアナリシス論文が発表されているが、最も最近の論文を引用しておく。²⁸⁾ 結論としては、ほどほどの飲用“moderate consumption”はリスクを軽減するが、過度の飲用は逆である。境界については個人差が大きいが平均して5~10杯の間と考えられる。カフェインに換算すれば500~1000 mgの間であろう。

4-2. クロロゲン酸 糖尿病と関係するクロロゲン酸の薬理学について多くの論文がある。早くから知られていた薬効は食後血糖値を抑制する作用であり、ヘキストマリオンルセル社はクロロゲン酸をシードとする新薬開発を目指した。誘導体 S3025 はシードの1万倍の薬効を示したが、脂肪肝を誘発したため開発は失敗した。^{29,30)} 食後血糖値の抑制が起こる理由として、第1には α -グルコシダーゼ阻害作用、³¹⁾ 第2にはグルコース-6-リン酸運搬酵素阻害作用²⁹⁾である。さらに興味ある作用は、大腸において消化管ホルモン・インクレチンの1種、1型グルカゴン様ペプチド (GLP-1) の産生を刺激することである。¹⁸⁾ GLP-1 は、食事で摂取した α -リノレン酸が大腸壁のL細胞にある受容体 GPR120 を刺激すると血中に分泌され、膵島でのインスリン分泌を刺激して血糖値と血中 NEFA 濃度を抑制している。³²⁾ 同様の刺激は小腸上部からも伝わるが、この場合は食餌中の糖分の直接的寄与が大きいと考えられている。³³⁾ GLP-1 は食餌とエネルギー代謝の生理学的連携にとって極めて重要な消化管ホルモンであり、コーヒーの糖尿病予防効果の根拠としても有力と考えられる。

クロロゲン酸の生物学的利用率は低く、ヒトでの正確な数値は示されていない。¹⁸⁾ ラットを使った実験で血中からの検出は困難であるが、カフェインとして40%が吸収されているとの報告がある。³⁴⁾ すなわち、クロロゲン酸は腸内細菌によって加水分解さ

れ、産生したカフェー酸が吸収されるのである。³⁵⁾したがって、クロロゲン酸の食後血糖値やインスリン分泌能に及ぼす効果は代謝産物のカフェー酸によるものであり、クロロゲン酸はカフェー酸のプロドラッグということになる。しかし、クロロゲン酸の意義はそれだけではなく、焙煎工程でみられる別の意義もある。筆者らは、焙煎によって産生するギ酸はクロロゲン酸の分解産物であり、このギ酸が触媒となってトリゴネリンの熱分解が制御されていることを指摘した（日本特願 2007-187664）。クロロゲン酸はコーヒーの味と香り作りにとってなくてはならない成分である。

4-3. カフェー酸 次に、カフェー酸分子が持っているカテコール構造が細胞保護作用を発揮する実験について述べる。レギュラーコーヒー1杯を飲んだのち、カフェー酸血中濃度は1時間で最高値91 ng/mlを示した。³⁶⁾ コーヒーに含まれているクロロゲン酸の量は焙煎度によって大きく変化するので（Fig. 3）、浅煎コーヒーならばもっと高値を期待できる。こうして吸収されたカフェー酸は Fig. 4 に示すようにカテコールメチル基転移酵素（COMT）によってメチル化されるが、実はこの代謝反応はDNAメチル基転移酵素（DNMT）による核酸塩基のメチル化反応とカップリングしていることが確かめられた。³⁶⁾ 両反応のメチル基供与体はS-アデノシルメチオニン（SAM）であるため両反応は競合し、カフェー酸が多いときにはDNAのメチル化速度が遅くなる。一方、メチル基を失ったSAMはS-アデノシルホモシステイン（SAH）に変化するが、このSAHはDNMTの強力な阻害物質であることが分かった。³⁶⁾ つまり、Fig. 4において、第1にはDNMTとCOMTの競合によってDNAメチル化が抑制され、第2には蓄積するSAHの阻害作用によってDNAメチル化が二重に抑制されるのである。³⁶⁾ カフェー酸のこのような作用はよく似たフェルレ酸では進行しない。なぜならフェルレ酸はカフェー酸のO-メチル体であり、さらなるメチル化を受けることはないからである。

以上に述べたカフェー酸のDNAメチル化阻害作用は、細胞分裂の盛んな細胞においてDNAを保護し、アポトーシスの抑制に役立っていると考えられるが、実際の効果がどの程度なのか確認されている訳ではない。

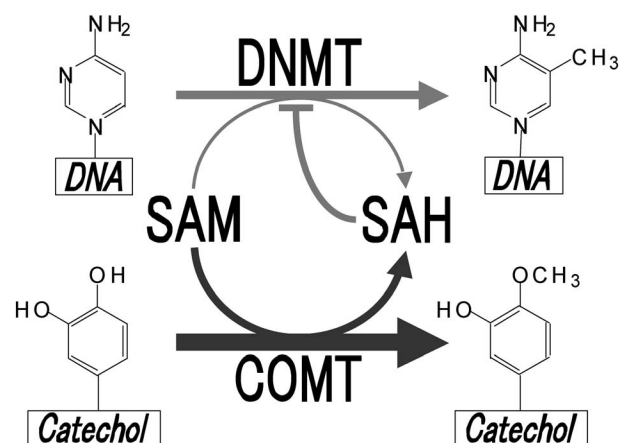


Fig. 4. Caffeic Acid Inhibits DNA Methylation via DNMT/COMT Competition

Both DNMT and COMT require SAM as the methyl donor. During the COMT-mediated catechol O-methylation, the formation of SAH increased and accumulated SAH may exert a strong feedback inhibition of DNA methylation, that is a key epigenetic mechanism for silencing of active genes.

4-4. ニコチン酸 第二次大戦後、ビタミンB3欠乏に原因する重症ペラグラを予防するため、ビタミン強化食品が配給されたことがある。ビタミンB3はナイアシンとも呼ばれ、ニコチン酸とニコチナミドがともに有用であり、1日必要量は10-20 mgである。一方、ニコチン酸（ニコチナミドは無効）を500 mg/日以上で投与すると、ビタミン作用とは別の脂質代謝改善効果が現われる。そのためニコチン酸は1950年代から高脂血症治療薬として臨床応用されてきた。ニコチン酸の最大の特徴はHDL-Cを上昇させることで、これはスタチン系薬物では達成できない。³⁷⁾

ニコチン酸の脂質代謝改善作用のうち最も速効性の薬効は血中遊離脂肪酸（NEFA）と血中トリグリセリド（TG）の低下である。この効果は古くから知られていたが、メカニズムが分かったのはつい最近のことである。ニコチン酸は脂肪細胞の膜タンパク質であるGPR109A（HM74aともいう）に結合するアゴニストで、細胞内cAMPを抑制し、ホルモン感受性リパーゼ（HSL）の活性化を阻害して、中性脂肪の分解速度を遅く調節している（Fig. 5）。この作用は脂肪細胞内でアドレナリンやコルチゾールと拮抗する作用であり、GPR109A受容体の発見によってニコチン酸は脂肪組織において備蓄エネルギーの放出を調節する重要なホルモン様化合物であることが初めて認識された。こうして古くて新しい薬としてニコチン酸の見直しが始まり、2004年か

ら既に7編の総説論文が発表されている。³⁸⁾

Figure 5をよくみると、アドレナリンとコルチゾールはいわゆるストレスホルモンであり、ストレスに抵抗してエネルギーを生み出す役割を持っている。そのためストレス下では脂肪組織のHSLが活性化し、血中NEFAが増加して高脂血症状態を形成し、それが長引けばインスリン耐性を引き起こす。³⁹⁾逆にニコチン酸は中性脂肪の分解を遅くして高脂血症を予防し、長期投与ではインスリン感受性の保持に寄与している。⁴⁰⁾このようにニコチン酸は、後述する揮発性メイラード化合物(vMRPs)とともに、過食やストレスに起因する糖尿病リスクを軽減していると考えられる。

ニコチン酸がGPR109Aを介して引き起こすもう1つの薬理作用は、PGJ2の産生である。PGJ2は核転写因子PPAR γ の最強の内因性アゴニストで、⁴¹⁾アディポネクチン産生を亢進して血管の保護に寄与している。⁴²⁾ニコチン酸はその他にも薬理作用の多様性(pleiotropia)を示し、その作用範囲は代謝系、血管系、免疫系にまで及んでいる。⁴³⁾ニコチン酸の薬理学的pleiotropiaについては次項で再度論じることとする。

4-5. vMRPsとその代謝産物 熱調理された食品には生の素材にはないメイラード化合物(MRPs)が含まれている。⁴⁴⁾初めはvMRPsの香りとしての特性が研究されていたが、前世紀後半に食品の焼け焦げががんの原因になるとの説が生まれ、

不揮発性MRPs(nvMRPs)の毒性が注目された。1970年代になって、nvMRPsに属する化合物が糖尿病患者の血中からみつき、やがて最終糖化産物(AGEs)⁴⁵⁾と命名されると、MRP全体を一括して悪玉化合物と認識する風潮が主流となってしまった。ようやく最近になってAGEsの受容体(RAGE)⁴⁶⁾が発見され、一部のAGEsがRAGEを介して細胞障害性を発現し、アルツハイマー病や2型糖尿病を発症するという原因論が浮上してきた。^{47,48)}そのため、疾患と関連付けながらAGEsを系統的に分類する研究が精力的に進められている。^{49,50)}

香りとしてのvMRPsの研究では、もっぱら化学構造と産生特性の研究が続いている。⁵¹⁾コーヒーについても同様である。主なvMRPsには食品添加物として許可されているものも多くあり、香りとしての添加物の範囲では毒性を発現することはないと考えられている。WHOによるピラジン類の調査結果を引用しておく(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>)。一方、栄養学的な立場からvMRPsを研究した論文は全くと言ってよほど見当たらない。vMRPsはそれ自体でライブラリーを作れるほど膨大な数の分子種からなり立っているため、いまだ栄養学的研究の糸口が見い出されていないと考えるのが妥当である。

筆者は偶然の機会に、vMRPsの1つであり焙煎コーヒーにも1杯当たり約1mg含まれている2,5-dimethylpyrazine(2,5-DMP)と5-methylpyrazinoic acid(5-MPA)を妊婦尿から検出した。続いて2,5-DMPがラット体内で5-MPAに代謝され(Fig. 6)、その代謝物がニコチン酸受容体GPR109Aにアゴニストとして結合し(Fig. 5)、血中NEFAとTGの濃度を低下させることを報告した(日本薬学会第123年会:28[P2]-I-310-314)。その後、同様の薬理作用がFig. 6に示すすべてのピラジン酸類(PAs)に共通する特性であることを確認して特許出願した(国際特願PCT/JP2005/018394)。さらに、ニコチン酸が示す薬理作用のpleiotropiaを研究し、同じ現象を8種類のPAsが化合物群として発現することを見出した(Table 3)。すなわち、Fig. 6に化学構造を、Table 3に薬理特性を示すPAsはどれもニコチン酸のミミックスであり、それらは脂質代謝系でホルモン様作用を発現する化合

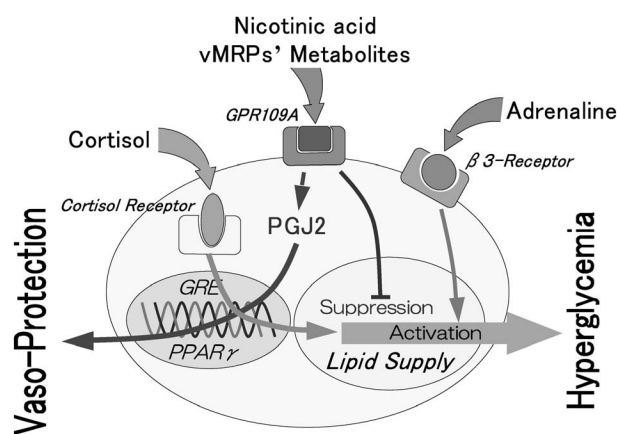


Fig. 5. Biochemical and Physiological Mechanism of GPR109A

Cortisol and adrenaline activate the cell machineries to proceed energy supply, whereas nicotinic acid and mimics which bind to GPR109A antagonize the effects of the stress hormones to suppress hyperglycemia and vaso-inflammation.

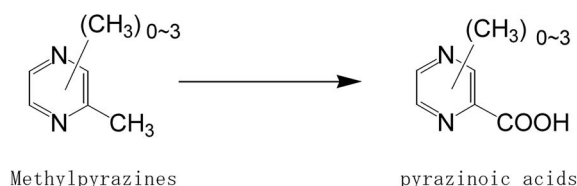


Fig. 6. Metabolism of Methylpyrazines

Methylpyrazines are transferred metabolically to mono-pyrazinoic acids, which are the nicotinic acid mimics showing pleiotropic effects on HSL activity, inflammatory and immune systems in rats.

Table 3. Pharmacological Pleiotropia of Pyrazinoic Acids (PAs)

Compound	Experiment Receptor affinity <i>in vitro</i>	Inhibition of HSL		Rescue of lung embolism <i>in vivo</i>			Suppression of LPS liver toxicity <i>in vivo</i>	Suppression of HepG2 cell invasion <i>in vitro</i>
		Adipocytes <i>in vivo</i> + isoproterenol	Systemic effect	Collagen + epinephrine	Adenosine diphosphate	Arachidonic acid		
Nicotinic acid	1	1	1	6	4	3	4	2
Acipimox	3	2	2	9	10	9	—	—
Trigonelline	5	2	6	—	—	—	2	—
PA	4	2	4	2	4	2	5	1
3-MPA	—	9	—	2	4	3	3	9
5-MPA	2	5	2	2	1	7	6	4
6-MPA	6	6	5	6	4	5	7	5
3,5-MPA	—	6	—	8	4	6	1	6
3,6-MPA	—	8	—	10	9	9	9	3
5,6-MPA	7	7	6	2	3	7	10	7
3,5,6-MPA	—	9	—	1	1	1	8	8

Abbreviation MPA shows methylpyrazinoic acid. Acipimox is an *N*-oxide derivative of 5-MPA and has been used for a lipid lowering drug commercialized by Pfizer, Italy. Trigonelline is contained in raw coffee beans and an origin of nicotinic acid. All experiments were performed in rats or mouse. Numbers indicate the order of pharmacological intensity in each group. — means no activity.

物、血液系で抗凝固作用を示す化合物、LPSなどの肝臓毒に対して抗炎症作用を発揮する化合物などに分類できる（日本薬学会第125年会：30-0796-0800）。Table 3はこれまでに学会発表と特許出願した内容をまとめたもので、表中の数字はそれぞれの実験項目毎に薬理作用の強度の順位を示している。

ニコチン酸は単独でTable 3記載のすべての薬理作用を発現する。それらのうち受容体GPR109A親和性とHSL抑制作用の作用強度の順位はよく相似

している。この実験結果はHSL抑制作用が受容体GPR109Aを介して発現していることで説明できる。相似性はやや劣るが、HepG2細胞の浸潤抑制とLPS肝毒性の抑制作用もそれらの一部はGPR109Aを介している可能性を指摘できる。一方、抗凝固作用に基づく肺塞栓救命効果の化合物順位は、受容体親和性と比べるとほぼ逆の関係になっている。このことは、3,5,6-MPAの強い抗凝固作用は受容体GPR109Aとは無関係であることを示唆している。以上に述べたように、Table 3のPAsは化合物群としてニコチン酸様の薬理的pleiotropiaを示すといえる。

PAs以外のvMRPsでニコチン酸様作用を示す化合物として、Fig. 7に示すフルフラール類がある。フルフラール類も添加物（香料）として承認されているが、アルデヒドであるためしばしば毒性について疑問視されている。しかし、フルフラールがヒトに毒性を発現するという確かな証拠はどこにもない。^{52,53} WHOの調査内容も引用しておく（<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je02.htm>）。特筆すべきは、Fig. 7に示す5-HMFが食品界に広く分布していることであり、一説によると日常の食生活で摂取される量は1日に数百mgに達している。⁵² 著者らはFig. 7に示すF及び5-HMFの代謝産物であるカルボン酸（FAと5-HMFA）がGPR109Aに弱いながらも結合し、ラットへの大量投与（300 mg/kg）で血中NEFAが低下することを確認した。さらに、5-HMFAがマウス肺血拴塞症モデルで3,5,6-MPAについて強い救命効果を発現することを見出した。5-HMFAのアラキドン酸に対する効果はアスピリンに比べて弱いものの、ADPやコラーゲンに対する効果はシロスタゾールに匹敵していた（日本薬学会第127年会：30R-pm14；日本特願2007-031220）。すなわち、フランカルボン酸は基本的にニコチン酸様薬理作用を発現することが初めて示されたといえる。

4.6. 11β-HSD1阻害物質 2型糖尿病の予兆でもあるメタボリックシンドローム（MS）の三大要因として過食、運動不足、ストレスが重要である。このうち過食と運動不足は備蓄エネルギーを増やすので、MS要因となる理由を理解しやすい。これに対してストレスが要因となる理由はよく分かっていない。早くから副腎皮質ホルモンであるグルココ

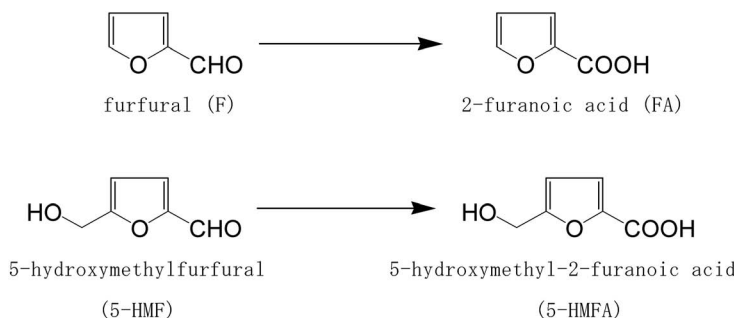


Fig. 7. Metabolism of Furfurals

Furfurals and their metabolites, furanoic acids, are the nicotinic acid mimics, showing suppressive effect on HSL and anticoagulant activity against ADP- and collagen-induced fatal lung embolism.

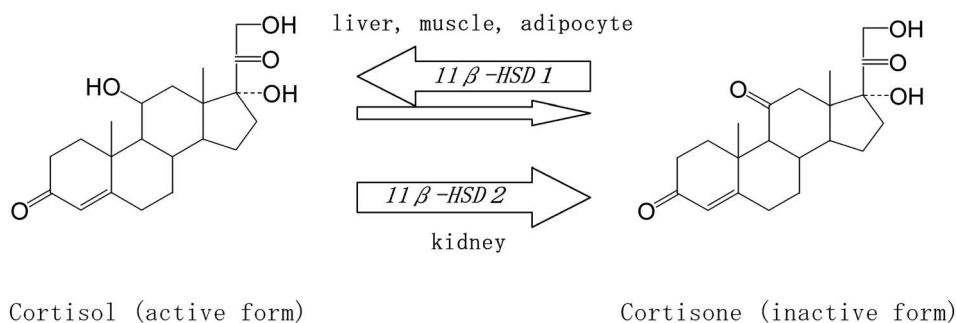


Fig. 8. Organ Specific Biochemical Interconversion of 11β-HSDs

Adrenal cortex mainly excretes cortisol as an active glucocorticoid. In each organ the type 1 enzyme exhibits redox-activities *in vitro*, but *in vivo* mainly functions as a reductase in liver, muscle, and adipose tissues. The type 2 enzyme exhibits only dehydrogenase activity, converting physiologically active cortisol to inactive cortisone.

ルとコイド (GCs) の代謝異常が指摘されていたが、末梢血レベルでの観察は難しかった。筆者らは最も強い生理的ストレスといわれている出産時の母体ストレスに注目し、ストレスホルモン ACTH が 2 型 11β-ステロイド脱水素酵素 (11β-HSD2) を抑制し、コルチゾール代謝を阻害していることを見出した。⁵⁴⁾ つまり、ストレスで分泌量が増すコルチゾールが、同じストレスで代謝されなくなり、母体は予想以上に強いコルチゾールの影響を受けている (Fig. 8)。

コルチゾールは胎盤を通過して胎児にも影響するので、妊娠中の母体でコルチゾール過剰が持続すると、胎児の出生時体重が低下する。このとき同時に 11β-HSDs などの GC 関連遺伝子になんらかの刷り込み (imprinting) が起こると、疫学調査で明らかにされた「出生時低体重児の成人後 MS リスクの増大」を招くと考えられている。^{54,55)} 言い換えれば、母体への過剰なストレスは世代を超えて MS 要因となっている可能性が高い。^{56,57)} このように出

生時低体重は既知の要因にも増して重要であり、欧米では既に定説化されつつある。⁵⁷⁾

内因性 ACTH のほかに 11β-HSD2 を強く抑制する化合物がある。漢方薬に含まれている甘草のグリチルリチンが偽アルドステロン症を誘発することは古くから知られていたが、その理由が腎臓の 11β-HSD2 阻害によることが分かったのはずっとこのことである。⁵⁸⁾ Figure 8 に示すように、11β-HSD2 は腎臓に特異的に局在しているので、酵素活性が阻害されると過剰なコルチゾールが腎に蓄積し、偽アルドステロン症を起こすのである。筆者らは、漢方薬を連用する糖尿病患者の高血圧リスクを予知するために、血中 GCs 濃度を測定してみた。⁵⁹⁾ すると、コルチゾン (不活性型) / コルチゾール (活性型) 血中濃度比が低い群でより大きなリスクが観察された。

さて、Fig. 8 に示すコルチゾール代謝と疾患誘発の関係をさらに精査するには 11β-HSD1 サブタイプの挙動を調べる必要がある。筆者らは糖尿病モデ

ルの db/db マウスを使って実験し、肝 11 β -HSD1 mRNA の異常な亢進を観察した。⁶⁰⁾ 同じ頃海外では、11 β -HSD1 トランスジェニックマウス⁶¹⁾とノックアウトマウス⁶²⁾を使った実験が成功し、11 β -HSDs の臓器特異的発現がもたらすコルチゾールの生理的意義が一層明らかになってきた。すなわち、肝臓、筋肉、及び脂肪組織において 11 β -HSD1 の過剰な発現は各臓器におけるコルチゾール過剰を引き起こして各種生活習慣病の原因になるとの指摘である。

そこで次のような仮説が生まれた。コルチゾールの主たる標的臓器 (Fig. 8) で 11 β -HSDs 活性をコントロールできれば、生活習慣病の未病段階ともいえる MS を予防できる。筆者らはまず腎における 11 β -HSD2 を活性化する化合物を検索し、dehydroepiandrosterone (DHEA) を見出した。⁶³⁾ 一方、DHEA はサブタイプ 11 β -HSD1 の活性を抑制する。⁶³⁾ 最近になって、DHEA の代謝物である 7-ヒドロキシ体が 11 β -HSD1 を阻害する本体であることが確認された。⁶⁴⁾ DHEA は両サブタイプを同時にコントロールしてエネルギー備蓄臓器におけるコルチゾール毒性を軽減しているのである。DHEA は既に米国では OTC として売られている。世界の製薬企業の探索目標の 1 つはより強力な 11 β -HSD1 阻害物質であるが、いまだ実用化された化合物はない。

さて近年、焙煎コーヒーに 11 β -HSD1 阻害物質が含まれているとの論文が発表された。⁶⁵⁾ 化学構造式は未定だが、飲用コーヒーの 100 倍希釈液に *in vitro* 酵素阻害作用が認められる。コーヒー抽出液を同量の酢酸エチルで処理すると、阻害活性は水層と有機層に等しく分散した。活性物質は熱によって産生する両親媒性化合物であり、その構造解析は今後に期待される興味ある課題である。

5. おわりに

本稿はコーヒーを素材にしているが、研究の発端は筆者が現役時代に教室の本間真人講師 (現、筑波大准教授) と東京医大第三内科の (伊藤久雄教授、林 徹教授、新妻知行准教授) と共同で行った漢方薬研究だった。筆者が興味を抱いたもう 1 つの理由は、国際クロマトグラフィー学会で恩師原 昭二教授 (現、東京薬大名誉教授) と親交のあったインディアナ大学の Novotny 教授が *Sience* 誌に書いた

2,5-DMP の論文 (1986 年) だった。⁶⁶⁾ げっ歯類ではこれが副腎で作られて尿中に排泄され、野生集団の繁殖を支配しているという内容だった。その頃東京薬科大で盛んにピラジンを合成していた太田明廣教授はアスピリンより強い抗血小板化合物をみつけていた。⁶⁷⁾ 筆者はピラジンの薬効に大いに興味を抱き、開設間もない医療薬学専攻の研修病院でヒトのピラジン研究に取り組んだ。⁶⁸⁾ やがて新技術を工夫して妊婦尿から 2,5-DMP をみつけ出したが、何のために妊婦にピラジンがあるのか不明だったのでいまだに論文にはしていない。それどころか、ピラジンがコーヒーの香りの本体でもあることを知り、定年間際になって香りの世界に飛び込んでしまった。今、日本薬学会のご好意により本稿を執筆する機会を頂いたので、これまでは特許出願書に書いてきた実験データをこれからは初心に帰って論文に書き改めることとしたい。その目的は、セルフメディケーション時代に相応しい“食の薬理学”を世に提供することと考えている。最後に、筆者とともに漢方薬とコーヒーの研究に精出して下さった学内外の多くの方々に深甚なる謝意を表して稿を閉じる。

REFERENCES

- 1) Oka K., "Pharmacology in a Cup of Coffee", Iyakukezai-Sha, Tokyo, 2007.
- 2) Ross G. W., Abbott R. D., Petrovitch H., Morens D. M., Grandinetti A., Tung K. H., Tanner C. M., Masaki K. H., Blanchette P. L., Curb J. D., Popper J. S., White L. R., *JAMA*, **283**, 2674-2679 (2000).
- 3) Honig L. S., *JAMA*, **284**, 1378-1379 (2000).
- 4) Salazar-Martinez E., Willett W. C., Ascherio A., Manson J. E., Leitzmann M. F., Stampfer M. J., Hu F. B., *Ann. Int. Med.*, **140**, 1-8 (2004).
- 5) Rosengren A., Dotevall A., Wilhelmsen L., Thelle D., Johansson S., *J. Int. Med.*, **255**, 89-95 (2004).
- 6) Tuomilehto J., Hu G., Bidel S., Lindström J., Jousilahti P., *JAMA*, **291**, 1213-1219 (2004).
- 7) Happonen P., Voutilainen S., Salonen J. T., *J. Nutr.*, **134**, 2381-2386 (2004).
- 8) Ruhl C. E., Everhart J. E., *Gastroenterology*, **128**, 24-32 (2005).
- 9) Inoue M., Yoshimi I., Sobue T., Tsugane S.; JPHC Study Group, *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**,

- 292–300 (2005).
- 10) Shimazu T., Tsubono Y., Kuriyama S., Ohmori K., Koizumi Y., Nishino Y., Shibuya D., Tsuji I., *Int. J. Cancer*, **116**, 150–154 (2005).
 - 11) McAuliffe K., *US News World Rep.*, **139**, 67–68 (2005).
 - 12) Higdon J. V., Frei B., *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **46**, 101–123 (2006).
 - 13) van Dam R. M., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Diseases*, **16**, 69–77 (2006).
 - 14) Tavani A., Bertuzzi M., Gallus S., Negri E., La Vecchia C., *J. Clin. Epidemiol.*, **55**, 1082–1087 (2002).
 - 15) van Dam R. M., Hu F. B., *JAMA*, **294**, 97–104 (2005).
 - 16) Gruber A., Nasser K., Smit R., Sharma J. C., Thomson G. A., *Int. J. Clin. Pract.*, **60**, 590–594 (2006).
 - 17) Hu F. B., Manson J. E., Stampfer M. J., Colditz G., Liu S., Solomon C. G., Willett W. C., *N. Engl. J. Med.*, **345**, 790–797 (2001).
 - 18) Johnston K. L., Clifford M. N., Morgan L. M., *Am. J. Clin. Nutr.*, **78**, 728–733 (2003).
 - 19) Kimura T., Nakagawa K., Kubota H., Kojima Y., Yamagishi K., Oita S., Oikawa S., Miyazawa T., *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 5869–5874 (2007).
 - 20) Keijzers G. B., De Galan B. E., Tack C. J., Smits P., *Diabetes Care*, **25**, 364–369 (2002).
 - 21) Rall T. W., “The Pharmacological Basis of Therapeutics,” Macmillan, New York, 1980.
 - 22) Iso H., Date C., Wakai K., Fukui M., Tamakoshi A.; JACC Study Group, *Ann. Intern. Med.*, **144**, 554–562 (2006).
 - 23) Daly J. W., *Cell. Mol. Life Sci.*, May 18 (2007) (Epub. ahead of print).
 - 24) Klatsky A. L., Morton C., Udaltsova N., Friedman G. D., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 1190–1195 (2006).
 - 25) Chan E. S., Montesinos M. C., Fernandez P., Desai A., Delano D. L., Yee H., Reiss A. B., Pillinger M. H., Chen J. F., Schwarzschild M. A., Friedman S. L., Cronstein B. N., *Br. J. Pharmacol.*, **148**, 1144–1155 (2006).
 - 26) He P., Noda Y., Sugiyama K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 1924–1927 (2001).
 - 27) Xu K., Bastia E., Schwarzschild M., *Pharmacol. Ther.*, **105**, 267–310 (2004).
 - 28) Sofi F., Conti A. A., Gori A. M., Eliana Luisi M. L., Casini A., Abbate R., Gensini G. F., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **17**, 209–223 (2007).
 - 29) Hemmerle H., Burger H.-J., Below P., Schubert G., Rippel R., Schindler P. W., Paulus E., Herling A. W., *J. Med. Chem.*, **40**, 137–145 (1997).
 - 30) Herling A. W., Burger H.-J., Schubert G., Hemmerle H., Schaefer H.-L., Kramer W., *Eur. J. Pharmacol.*, **386**, 75–82 (1999).
 - 31) Ishikawa A., Yamashita H., Hiemori M., Inagaki E., Kimoto M., Okamoto M., Tsuji H., Memon A.N., Mohammadio A., Natori Y., *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **53**, 166–173 (2007).
 - 32) Hirasawa A., Tsumaya K., Awaji T., Katsuma S., Adachi T., Yamada M., Sugimoto Y., Miyazaki S., Tsujimoto G., *Nat. Med.*, **11**, 90–94 (2005).
 - 33) Katsuma S., Hatae N., Yano T., Ruike Y., Kimura M., Hirasawa A., Tsujimoto G., *J. Biol. Chem.*, **280**, 19507–19515 (2005).
 - 34) Dupas C., Marsset Baglieri A., Ordonaud C., Tome D., Maillard M. N., *Mol. Nutr. Food Res.*, **50**, 1053–1060 (2006).
 - 35) Gonthier M. P., Verny M. A., Besson C., Remesy C., Scalbert A., *J. Nutr.*, **133**, 1853–1859 (2003).
 - 36) Lee W. J., Zhu B. T., *Carcinogenesis*, **27**, 269–277 (2006).
 - 37) Carlson L. A., *J. Intern. Med.*, **258**, 94–114 (2005).
 - 38) Guyton J. R., *Curr. Opin. Lipidol.*, **18**, 415–420 (2007).
 - 39) Delarue J., Magnan C., *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **10**, 142–148 (2007).
 - 40) Guyton J. R., *Curr. Opin. Lipidol.*, **18**, 415–420 (2007).
 - 41) Rubic T., Trottmann M., Lorenz R. L., *Biochem. Pharmacol.*, **67**, 411–419 (2004).
 - 42) Blaschke F., Spanheimer R., Khan M., Law R. E., *Vasc. Pharmacol.*, **45**, 3–18 (2006).
 - 43) Meyers C. D., Kamanna V. S., Kashyap M. L., *Curr. Opin. Lipidol.*, **15**, 659–665 (2004).
 - 44) Finot P.-A., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1043**, 1–8 (2005).
 - 45) Al-Abed Y., Kapurniotu A., Bucala R., *Methods Enzymol.*, **309**, 152–172 (1999).
 - 46) Lin L., *Cell. Mol. Immunol.*, **3**, 351–358

- (2006).
- 47) Van Nguyen C., *Mol. Nutr. Food Res.*, **50**, 1140–1149 (2006).
- 48) Muscat S., Pelka J., Hegele J., Weigle B., Munch G., Pischetsrieder M., *Mol. Nutr. Food Res.*, **51**, 525–535 (2007).
- 49) Sato T., Iwaki M., Shimogaito N., Wu X., Yamagishi S., Takeuchi M., *Curr. Mol. Med.*, **6**, 351–358 (2006).
- 50) Sato T., Shimogaito M. N., Wu X., Kikuchi S., Yamagishi S., Takeuchi M., *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Demen.*, **21**, 197–208 (2006).
- 51) van Boekel M. A., *Biotechnol. Adv.*, **24**, 230–233 (2006).
- 52) Ulbricht R. J., Northrop S. J., Homas J. A., *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 843–853 (1984).
- 53) Godfrey V. B., Chen L.-J., Griffin R. J., Lebetkin E. H., Burka L. T., *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, **57**, 199–210 (1999).
- 54) Oka K., Hirano T., Homma M., *Lancet*, **342**, 303–304 (1993).
- 55) Phillips D. I., Barker D. J., Fall C. H., Seckl J. R., Whorwood C. B., Wood P. J., Walker B. R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 757–760 (1998).
- 56) Oka K., *FFI J.*, **211**, 326–333 (2006).
- 57) Jones R. H., Ozanne S. E., *Arch. Physiol. Biochem.*, **113**, 25–29 (2007).
- 58) Hammer F., Stewart P. M., *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **20**, 337–353 (2006).
- 59) Homma M., Tanaka A., Hino K., Takamura H., Hirano T., Oka K., Kanazawa M., Miwa T., Notoya Y., Niitsuma T., Hayashi T., *Metabolism*, **50**, 801–804 (2001).
- 60) Aoki K., Homma M., Hirano T., Oka K., Satoh S., Mukasa K., Ito S., Sekihara H., *Life Sci.*, **69**, 2543–2549 (2001).
- 61) Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H., Morton N.M., Mullins J.J., Seckl J. R., Flier J. S., *Science*, **294**, 2166–2170 (2001).
- 62) Masuzaki H., Flier J. S., *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, **3**, 255–262 (2003).
- 63) Homma M., Onodera T., Hirabatake M., Oka K., Kanazawa M., Miwa M., Hayashi T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 1139–1145 (1998).
- 64) Hennebert O., Chalbot S., Alran S., Morfin R., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **104**, 326–333 (2007).
- 65) Atanasov A. G., Dzykanchuk A. A., Schweizer R. A. S., Nashev L. G., Maurer E. M., Odermatt A., *FEBS Lett.*, **580**, 4081–4085 (2006).
- 66) Novotny M., Jemiolo B., Harvey S., Wiesler D., Marchlewska-Koj A., *Science*, **231**, 722–725 (1986).
- 67) Ohta A., Yamada K., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 435–447 (1997).
- 68) Kanai M., Kouno Y., Homma M., Yamada K., Oka K., Noguchi M., Abe M., Sakakura K., Iwata Y., *J. Chromatogr.*, **567**, 415–424 (1991).