

アスピリン物語—科学が生んだ癒しと痛み



清^し
水^{みず}
孝^{たか}
雄^お

はじめに…脂質の四大機能

脂質は生命の源であり、また、生体内で非常に重要な役割を担っている。第一は三大栄養素の中で最も効率の良いエネルギー源としての役割である。第二は生体膜を構成する主成分である。大海の中で生命体が誕生するには、周囲から隔離した環境が必要であった。この独立した環境を持つ細胞の中で、代謝が行われ、遺伝子の発現や複製が行われ、また、細胞の増殖や運動が可能となった。生命体が誕生するときに、隔離膜として水に溶けない（溶けにくい）脂質が利用されたのである。実際、高等動物から細菌、カビなどに至る

まで脂質膜を持たない生命体は存在しない。脂質が生命の源と呼ばれる所以である。第三の機能はホルモンのような生理活性を調節する因子を作る原料となるということである。プロスタグランディン（PG）、ロイコトリエン、リゾホスファチジン酸など百種類を超える生理活性脂質が存在する。彼らは血圧を調節したり、炎症、痛み、発がん、また、腎臓、消化管機能を調節し、陣痛発来など様々な機能を持っている。この他、皮膚のバリア機能（セラミド）、神経線維の絶縁機能（スフィンゴミエリン）などにも脂質は役立っている。(1)効率の良いエネルギー源、(2)隔離作用を持つ

生体膜の主成分、(3)生理活性脂質、(4)生体の絶縁、バリア機能。この四つを「脂質の四大機能」と呼ぶ。本稿ではスペースの都合で、(3)生理活性脂質に関する話題を紹介する（文献1、2）。筆者の略歴は以下を参照された（https://brh.co.jp/s_library/interview/99/）。

臨床で学んだ薬の功罪

医師として最初に体験したのは、薬が持つ二面性であった。一九七三年、東大医学部を卒業した私は、内科臨床研修に従事していた。骨や肝臓にも転移している末期肺がん患者の痛みを和らげるため、当時よく使われていたインドメタシン座薬を投与した。モルヒネは当時から使われていたが、患者の意識レベルが下がるのが欠点だった。座薬の鎮痛効果は顕著で、患者は家族と笑顔を交わせるようになった。しかし二週間ほどで腹膜炎とイレウスを起こし、患者は亡くなられた。病理解剖の結果、がんの進行ではなく、薬による多発胃潰瘍と穿孔による腹膜炎が死因であることが判明した。これは私にとって最初の悲しい「医療過誤」であり、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）がいかにかに強力で、同時に、時に致命的な副作用をもたらすかを学んだ経験だった。

アスピリンの誕生と広がり

アスピリンは一八九七年、ドイツ・バイエル社の化学者Hoffmann博士がサリチル酸を改良し、アセチル基を導入して合成した（図1、2）。起源は古代ギリシャにまでさかのぼり、ヒポクラテスが患者に西洋ヤナギ（*Salix alba*）の樹皮を与えたという逸話が残る。サリチル酸には鎮痛作用があるが刺激も強い。これを化学的に変換して得られたのがアスピリンであり、世界で最初の「合成された鎮痛薬」として広く普及した。以来、一世紀以上、アスピリンは「最も身近で、最も多く使われる薬」の地位を占め続けてきた。鎮痛・

図1 アスピリンの構造（バイエル社のHoffmann氏により合成）アセチルサリチル酸はシクロオキシゲナーゼのセリン残基（530番）にアセチル基を転移し、酵素活性を阻害

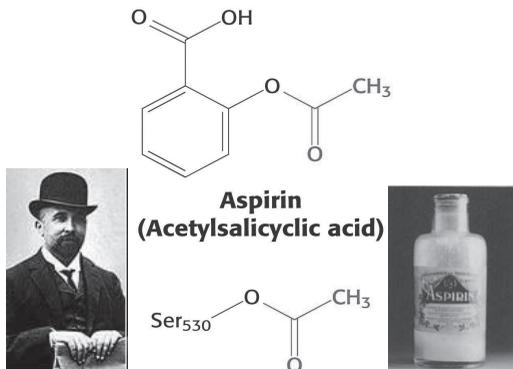
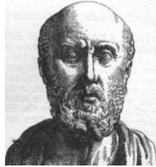


図2 アスピリンの由来

Hippocrates



西洋シロヤナギ *Salix Alba*

17世紀 サリチル酸を抗炎症薬として使用

1897年 ドイツバイエル社 アスピリン販売開始

1971年 John R. Vane (UK) Nature New Biol. 231, 232, Aspirin inhibits prostaglandin biosynthesis

1982年 Vane, Samuelsson, Bergstromはノーベル生理学医学賞受賞

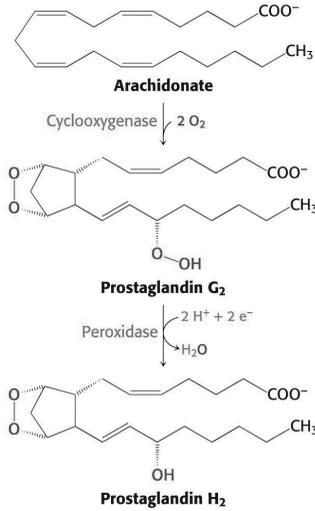


解熱・抗炎症作用に加え、二十世紀後半には血栓を防ぐ効果が明らかになった。これは血小板が産生するトロンボキサンA₂の生成を阻害するためである。低用量アスピリンは心筋梗塞や脳梗塞の予防に用いられ、世界中で数千万人規模の患者が日常的に服用している。この作用機序を明らかにした英国の Sir John Vane は一九八二年、私の恩師の Bergstrom, Samuelsson と共にノーベル生理学・医学賞を受賞した。彼は「アスピリンの物語を最初から書き直した人物」と言っていてよい。

しかし、光と影は表裏一体

アスピリンの最も大きな副作用は胃潰瘍である。PGE₂やJ₁(プロスタサイクリン)は胃酸の過剰分泌を抑え、粘液分泌を増やし胃粘膜を守っている。アスピリンはこの防御機構を阻害し、胃潰瘍や出血を招く。市販薬の「バツファリン」は胃酸を中和緩衝(バッファリング作用)する金属イオンで合剤にしている。医療現場ではPPI(プロトンポンプ阻害薬)と併用するのが一般的だが、長期服用には注意が必要だ。また、インフルエンザやRSウイルスに罹患した十五才未満の小児では、アスピリン投与で稀だがReye症候群(ミトコンドリア障害)という致死的な副作用が知られている。小児の発熱時にはアスピリン

図3 シクロオキシゲナーゼ経路
アラキドン酸よりシクロオキシ
ゲナーゼでPGH₂が産生される。
PGH₂から各種のPGやトロンボ
キサンが産生（出典：ストライ
ヤー生化学より）



るのを防ぐ作用がある（図1、3）。アセチル基は共
リンはCoxの持つ五百三十番目のセリン残基にアセ
チル基を転移し、アラキドン酸が酵素の活性中心に入
キシド合成酵素）という酵素で作られる（図3）。シ
クロオキシゲナーゼは一九七〇年代に米国のグルー
と京大の早石修教授のグループで単離された。アスピ
ロオキシゲナーゼ（Cox、別名、PGエンドペルオ
キシド合成酵素）という酵素で作られる（図3）。シ
クロオキシゲナーゼは一九七〇年代に米国のグルー
と京大の早石修教授のグループで単離された。アスピ
リンはCoxの持つ五百三十番目のセリン残基にアセ
チル基を転移し、アラキドン酸が酵素の活性中心に入
るのを防ぐ作用がある（図1、3）。アセチル基は共

二つのCox酵素の発見

を避け、アセトアミノフェン（カロナール）を処方す
ることが国際的な常識となっている。

有結合で、安定であるため、アスピリンは作用時間が
長いのである。一九九〇年代になり、炎症や発がんに
伴い、急激に発現誘導する第
二のシクロオキシゲナーゼ
(Cox-2と呼ぶ)が発見され
た。これはPG研究の歴史に
とっては画期的な発見であつ
た（文献3）。脂質研究者で
はなく、Herschamanや
Simmons、Hlaなどのがん
や免疫の研究者が細胞のがん
化に伴い発現増加する遺伝子
を網羅的に調べたところ、従
来のシクロオキシゲナーゼ
(Cox-1と今は呼ぶ)と六
〇%程度の相同性を持つ遺伝
子を発見し、PG産生能を持
つことからCox-2と呼んだ。
生理的に働いているPG産生
を抑えず、炎症時や発がんに
伴い出現するCox-2の選択
的阻害剤ができれば、前段で
述べた様な胃潰瘍や出血傾向

表1 Cox-1とCox-2の比較

	Cox-1の性質	Cox-2の性質
発現臓器	ほぼ全身	がん組織、炎症細胞に多い
発現様式	恒常的	刺激誘導的
生理機能	血圧、循環、消化器、内分泌、生殖器	炎症、発がん
アスピリン、インドメタシンの作用	活性阻害	活性阻害
選択的Cox-2阻害剤	阻害せず	活性阻害

を示さない、夢の抗炎症剤ができると大変興奮したことを覚えている（表1）。

夢の薬から市場撤退へ

一九九〇年代末から二〇〇〇年代初頭にかけ、メルク社の Rofecoxib、ファイザーの Celecoxib、ベリンガー・インゲルハイムの Meloxicam など、選択的 Cox-2 阻害薬が相次いで登場した。臨床試験では大腸ポリープ抑制やアルツハイマー病進行遅延の報告もあり、また、最大の副作用である胃潰瘍の発症リスクが数分の一となり、「夢の新薬」と呼ばれた。なかでも、メルク社の Rofecoxib という薬は Cox-2 への選択性が最も高く、血中でのアルブミンとの結合も低く、体内動態も良好で、抗炎症や腫瘍の成長を抑えるが、胃潰瘍や出血などの副作用はイブプロフェンと比較すると激減しており（文献4）、一九九九年に FDA で最初に認可された。ところが、二〇〇〇年代初頭から行われていた臨床試験で、重篤な血栓（心筋梗塞や脳卒中）を起こすことが報告され（文献5、6）、二〇〇四年メルク社は自主的に販売を中止した。体内動態も良く、酵素の選択性も高い薬品が市場から消えたわけである。

Cox-2 選択的阻害剤の落とし穴

なぜ選択的 Cox-2 阻害剤は大きな副作用を生んだか。Cox-1 はほとんど全ての細胞に恒常的に発現し、身体の生理作用を営んでいる。これに対して、Cox-2 は炎症時、あるいは発がん時に特定の細胞で遺伝子発現し、登場する。血管壁では Cox-1、Cox-2 の両方が存在し、PGI₂ を作り、血管拡張や血栓防止をしている。ところが、血小板では Cox-2 が存在せず、Cox-1 が血管収縮と血小板凝集作用を持つトロンボキサンを合成する。通常は PGI₂ とトロンボキサン両者のバランスで出血や止血が行われているわけである。ところが、Cox-2 阻害剤を用いると血管からの PGI₂ の産生のみが阻害され、血小板のトロンボキサン産生は抑えられない。血小板には核が無いので、Cox-2 など新たな遺伝子の発現誘導は起こらないからである。こうして、Cox-2 を選択的に抑える薬物は結果として血小板優位となり、血栓、それも重篤な脳梗塞や心筋梗塞を起こしやすいのである。米国は訴訟社会と呼ばれるが、患者や社会からの訴訟が二万件以上起こり、メルクは総額で七千億円の和解金の支払いを行った。さらに、このリスクを事前に薬の注意書きに記載していなかったことで司法省にも多額の罰金を支払うこととなり、販売は中止となった。先

に述べた三つの阻害剤のうち、メロキシカム、セレコキシブはCox-2の阻害選択性が弱く、Cox-1も抑えるため、現在も他のNSAIDsと並んで臨床で使われているのである。もちろん、アスピリンはCox-1の両方を阻害すること、また、薬価が非常に低いこともあり、世界で最も多く使われている。創薬の難しさと皮肉を示す出来事であった。

アスピリンの新しい顔…がん抑制

近年、アスピリンの長期投与が大腸がんの再発防止や肺・子宮がんの転移抑制に寄与するという報告が相次いでいる（文献7-9）。二〇二五年にも北欧の研究者が中心になって十六万人を越える臨床試験が行われ、PI3Kという遺伝子変異を持つ大腸がんの増殖抑制にアスピリンが著効を示すという報告が出された（文献10）。作用機序は完全には解明されていないが、PGE₂抑制による炎症環境の改善、あるいは血小板抑制を介した免疫能強化が考えられている。これは二十世紀に「解熱鎮痛薬」として登場した薬が、二十一世紀には「がん予防薬」として再評価されていることを意味する。アスピリンは安価で作用が長く、バイオ医薬のような高額医療にはならない点も社会的意義が大きい。

おわりに

アスピリンは単なる鎮痛解熱薬ではない。血栓を防ぎ、がんの進展や転移をも抑える可能性を秘めた「古くて新しい薬」である。しかし同時に、胃潰瘍や出血などのリスクも忘れてはならない。医学の進歩は「功」と「罪」のはざままで薬をどう使うかの歴史でもある。私自身、臨床医としての苦い経験が研究者としての歩みに影響した。読者の皆さまにも、この薬の物語からCox研究とNSAIDsの歴史は、科学の進歩が社会と密接に関わりながら展開してきたこと、また、副作用軽減を目指した酵素の選択性が新たな副作用をもたらした皮肉は、人の体の複雑さと創薬の困難さを象徴するものであることが伝われば十分である。なお、PG研究で日本人の貢献は大きい。世界で最初にPGを陣痛誘発剤として販売したのは小野薬品（一九七四年）、シクロオキシゲナーゼを単離したのは京大早石修教授（一九七五年）、PGの受容体を全て単離したのは京大の成宮周教授のグループ、PGE₂と大腸腫瘍の関連を証明したのは萬有製薬—東大薬学部の武藤誠教授。この他にも多くの貢献がある。筆者は京大早石修教授、カロリンスカ研究所サムエルソン教授に師事し、プロスタグランディンやロイコトリエンの産生酵素（ホスホリパーゼA₂、5-リポキシゲナー

ゼ)の機能解明、ロイコトリエンや血小板活性化因子の受容体単離等を経て、現在は脂質の四大機能の一つ、細胞膜生成と多様性の形成機構に熱中している。これは文献¹、¹¹、あるいは冒頭に紹介したエッセイ(https://brh.co.jp/s_library/interview/99/)を¹¹参照頂きたい。本稿執筆の機会を与えてくださった編集委員会に篤く感謝申しあげたい。

参考文献

1. Shimizu, T. (2009) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, 123-150
 2. 清水孝雄 脂質研究の魅力とリスク (実験医学別冊、羊土社 脂質解析ハンドブック 10-24)
 3. Flecher BS et al. (1992). *J. Biol. Chem.* 267, 4338-4344
 4. Laine et al. (1999) *Gastroenterology*, 117, 776-783
 5. Sandler, RS et al. (2003) *N Engl. J. Med.* 348, 883-890
 6. Solomon, SD et al. (2005), *N Engl. J. Med.* 352, 1071-1080
 7. Holli, A et al. (2019) *JAMA Network Open* 2, e1916729
 8. Skriver C et al. (2024) *J. National Cancer Inst.* 116, 530-538
 9. Yang, J et al. (2025) *Nature* 640, 1052-1061
 10. Marling, A et al. (2025) *N. Engl. J. Med.* 393, 1051-1064
 11. Harayama, T and Shimizu, T. (2020). *J. Lipid Res.* 61, 1150-1160
- (微生物化学研究所常務理事・研究所長、国立研究開発法人健康危機管理研究機構 国立国際医療研究センターアフェロー、東京大学名誉教授、東大・医博・医・昭48)