

## 牛乳を飲むと尿酸値が下がる？



6月の症例検討会ではカルシウム含有の尿路結石症例を取り上げたのですが、その時に「NHKのガッテン！で牛乳を飲むと尿酸値が下がるという放送をしていたが、その機序は？」という質問がありました。私はその詳細を知らなかったので「そうなんだ～。知らなかったから、調べてから補足資料にしてみんなに報告します」と言ったあとの話になります。

### 1) NHKの放送内容とは

最近インターネットが利用できるのが私若くは若い頃と比べると容易に、かつ数多くの情報が手に入るものの、中には「これは本当か？」という情報もあります。今回はNHKのホームページからの引用になりますが2017年1月4日の放送分のようなものでした。そこには「牛乳、ヨーグルトなどの乳製品は尿酸の排泄を促して血清尿酸値を下げる」とあるだけで、その根拠までは記載されていませんでした。尿酸合成の阻害なのか、尿酸の排泄自体を促進するのか、尿酸の尿細管再吸収を阻害するのか…さっぱり分かりませんでした。その他の信頼に足るかどうか分からないインターネット記事によると「牛乳タンパク質のカゼインが尿酸値を下げる」、「カゼインに含まれるアラニンが尿酸排泄を促進する」などが出てきましたが、機序そのものが記されている記事は無いように思われました。

### 2) PubMed検索を試みる。

海外文献報告があるかをPubMed検索してみました。キーワードは、**uric acid**もしくは**gout**を起点にして、**milk**、**casein**、**alanine**などを個々に組み合わせ検索してみました。これらのキーワードならばある程度の根拠のある論文がヒットすると思ったのですが、腑に落ちる論文は、なかなかヒットしなかったものの次の3つに注目しました(発表年順ではなく内容重視の順で記載)。

2004年: PMID1514182 「肉類・魚類より乳製品を多く摂取する集団は痛風発作が少ない」

1991年: PMID2000819 「カゼインの摂取で血中尿酸値が減少した」

2011年: PMID21612743 「牛乳の摂取で腎からの尿酸排泄を促進。血中アラニン濃度と相関あり」

上記アブストラクトをまとめると『乳製品を肉や魚より多く食べている人たちは痛風発作が少ないので高尿酸血症にはなりにくいのだろう。乳製品と言え、牛乳だ。牛乳の成分といえば乳糖や乳脂肪もあるが、中でも複雑な分子構造といえば乳タンパク質のカゼインが代表的だ。そしてカゼインを飲ませたら、どういう具合か血中の尿酸値が減少した。どうやらカゼインは腎臓からの尿酸の排泄を促進する働きがあるようだ。しかしカゼインはタンパク質だから飲ませると消化酵素で分解されるのでカゼインそのものが関係しているはずがない。それでも血液中のアラニン濃度の増加と尿酸排泄量には相関性がありそうだから、ひょっとしたらカゼイン由来のアラニンが尿酸排泄に関係しているのではないだろうか!?!』となり1)項で調べた怪しげなインターネット記事内容と合致しました。

### 3) タンパク質カゼインの中でアラニンが占める割合とは？

乳タンパク質カゼインが分解されてできたアミノ酸の一つアラニンが関与しているならば、肉類や魚類のタンパク質に含まれるアラニン量よりカゼインに含まれるアラニン量は、だんとうつに多いだろうとまず考えるでしょう。文部科学省ホームページの日本食品標準成分表 2015年版のタンパク質1g当たりのアラニン量をみると、普通牛乳(ほぼカゼインとみなして): 38mg (3.8%)、肉代表(牛肉りプロ

ース生赤肉) : 70mg (7.0%)、魚代表(生さば) : 70mg (7.0%) となっており、カゼインに含まれるアラニン含量は魚肉類のほぼ半分程度となっており、決してカゼインにアラニンが多く含まれるとは言えない結果でした。アラニンによる尿酸の腎排泄促進説を信じるならば牛乳だけでなく魚肉類に含まれるアラニンも尿酸排泄を促進するはずですが、ただ魚肉類はプリン体も多く含まれるのでその代謝でできる尿酸量も乳製品より多くなりアラニンの尿酸排泄効果が相殺されている可能性が考えられます。であるならばアラニン単独とプラセボで尿酸排泄作用を比較した試験があってもよいはずですが、前述のPubMed検索ではヒットしていませんでした。マイナー結果は論文にしたい(?)と考えると、現段階ではアラニン自体に尿酸排泄促進作用があるかどうかは判断できないと考えます。古くは 1991 年頃から牛乳は血中尿酸値を下げると報告され、最近では 4 年前にNHKが冠番組で取り上げているくらいですから牛乳が血中尿酸値を下げるのはほぼ確実なのかもしれません。原因物質がアラニンでないとしたら牛乳に含まれる他の成分になりますが『それは何か?という問題提起』で今回のお話は終わりです。

#### **4) タンパク質由来製品の効果(ここからは薬学的空想話になりますので、ご注意ください)**

私の知る範囲内でのタンパク質由来の怪しげな製品には、まず医薬品ではセラペプターゼが上げられます。その次は健康食品としてのコラーゲンでしょうか。

##### **①セラペプターゼ(セラチオペプチターゼ®)**

かつて**ダーゼン®**という名前で販売されていた医療用医薬品であり、一般用医薬品でも風邪薬の中にも含まれ長年評価不明のままに利用され続け、突如として市場から消え去った顛末は本ニュース 77 号でも紹介しました。細菌由来の酵素タンパク質が消化酵素で分解されずに吸収され、かつ異種タンパク質にも関わらずアレルギー反応をほとんど起こさず作用するのか? もともと吸収されていないのではないのか? というのが当時私がいた大学病院薬剤部の考えでした。その一方、消化酵素で分解されたセラペプターゼの特殊な形をしたジペプチド等が生体に何らかの作用をしているのではないかという思いが私にはありました。ジペプチドではありませんがアミノ酸の別形態のトラネキサム酸は抗線溶・抗炎症作用を持っています(本ニュース 270 号)。そこからセラペプターゼ分解物の特殊なジペプチドが抗炎症成分の本体ではないかと空想したわけです。結局、当時はトラネキサム酸の新たな可能性を求めて研究テーマを替えた覚えがあります。さらに、この薬は効かないという否定的な証明より、この薬は効くという医療に貢献する証明をする方が研究者としてのやりがいがあるだろうなと思った記憶もあります。

##### **②コラーゲン**

本ニュース 273 号でコラーゲンを取り上げました。セラペプターゼは分子量約 5 万の一本鎖の酵素タンパク質でしたが、コラーゲンにいたっては三本鎖の分子量 30 万という巨大タンパク質です。これを健康食品として食べて、そのまま吸収されることはまずあり得ないという発想は想像に難くないでしょう。三本鎖タンパク質を分解するには金属イオンを配したマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が作用しなければなりません。消化酵素のタンパク質分解酵素の中ではトリプシンのみがある程度コラーゲンを分解してくれるようです。一方、この過程で生じた**プロリン-ヒドロキシプロリン**や**ヒドロキシプロリン-グリシン**という特殊なジペプチドが最終的に体内のコラーゲン合成促進作用を示すという報告があります(皮革科学. 56, 71-79, 2010)。内服用タンパク質製品がそのまま吸収されることはあり得ず、いったんは消化酵素によって分解されアミノ酸もしくはジ(トリ)ペプチドの形となり吸収され、体内で種々のタンパク質の原料として利用されるというのが一般的な考え方かもしれませんが、前述の報告から特殊な構造のジペプチドなどが生理活性物質として働く可能性はありそうです。

と考えた時、カゼインが分解された後で生じた特殊なジ(トリ)ペプチドが尿酸トランスポーターを阻害するような効果を持つかもしれないと空想したわけです。ちなみに尿酸の分子量は 168、アラニンのジペプチドの分子量は 159 で非常に近いのですが、残念ながら分子構造が違っています。(終わり)