

生命の根源物質 5-アミノレブリン酸



企業レポート

田中 徹*

5-aminolevulinic acid “The roots of energy”

Key Words : 5-ALA, mitochondria, heme, Photodynamic therapy

1. はじめに

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は炭素数5、分子量131のミトコンドリアで作られる天然のアミノ酸であり、カルボキシル基とアミノ基を分子の両端に配したδ型の構造を取り、分子中央にカルボニル基を有するが不斉炭素は有しない (図1、表1)。

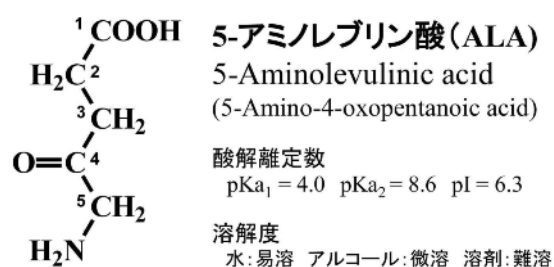


図1. 5-アミノレブリン酸の構造と物性

表1 ALAの二つの塩とその物性

| | ALA塩酸塩 | ALAリン酸塩 |
|------------|--|---|
| 構造式 | C ₅ H ₉ NO ₃ ·HCl | C ₅ H ₉ NO ₃ ·H ₃ PO ₄ |
| CAS No. | No. 5451-09-2 | No. 868074-65-1 |
| 分子量 | 167.6 | 229.1 |
| 性状 | 白色粉末 | 白色粉末 |
| 融点(°C) | 144-147(分解) | — |
| pH(1mol/L) | 1.7 | 2.8 |
| 皮膚刺激 | Positive | Negative |
| 味 | Strong | Mild |
| 主な用途 | 医薬原体、肥料原料 | 化粧品、食品素材 |



* Tohru TANAKA

1961年5月生
岡山大学理学部化学科修了 (1986年)
現在、SBIファーマ(株)
代表取締役 執行役員 副社長
工学博士 生物化学工学
TEL : 03-6229-0095
FAX : 03-3589-0761
E-mail : tortanaka@sbigroup.co.jp

5-ALAはアミノ酸であるが生体内でタンパク質を構成せず、エネルギー代謝の根本に関係するヘムやクロロフィルと言ったテトラピロール化合物に代謝される。原始地球の化学進化を検証するミラーの実験で5-ALAが発見されていることから、5-ALAは生命の根源物質の一つと考えられている。

植物においては5-ALA生合成の場合は葉緑体であり、5-ALAから作られるクロロフィルは地球上で生産される最も多い分子の一つと言われており食物連鎖の始点にあたる。

動物での5-ALA生合成の場合はミトコンドリアであり、ミトコンドリア内で合成された5-ALAは一度、細胞質に輸送され、細胞質内でコプロポルフィリノーゲンに代謝されてからミトコンドリアに取り込まれヘムへと代謝される。

2. 5-ALAの体内動態

5-ALAの体内動態に関する研究は少ないが、ヘム代謝に関する膨大な研究から、生体内では1日1g程度の5-ALAが合成され同時に消費されていると推定されている。体内で合成される5-ALAの8割程度がヘモグロビンに含まれるヘムに変換されると推定され、残りの2割の5-ALAがミトコンドリアの電子伝達系を構成するヘムやシクロムに代謝されると考えられている。また、5-ALAの生合成量は加齢に伴い低下することが知られている。

5-ALA合成酵素 (ALA synthase: ALAS) の遺伝子は核にコーディングされており、転写後シャペロンによりミトコンドリアに輸送されるが、このシャペロンの働きを細胞内グルコースが直接的に阻害して5-ALA合成が低下することが知られている。細胞内グルコース濃度が高いときはPPAR γ コアクチベータ1 α (PGC-1 α) も抑制されているためその制御を受けるALASは発現レベルでも抑制される。い

れにせよ細胞内グルコース濃度が高いと 5-ALA 生合成は抑制される。

3. 5-ALA 生合成低下と疾病

5-ALA は生存に必須なため欠損症は知られていないが 5-ALA 生合成が低下している疾病として鉄芽球性貧血が知られている。多くの鉄芽球性貧血は遺伝性であり X 染色体上の 5-ALA 合成酵素、ALAS2 の異常であると言われている。

山形大の中島らは第 3 染色体上にある ALAS1 遺伝子のホモノックアウトマウスの作成を試みたが胎生致死であった。ヘテロノックアウトマウスは得られたが耐糖性異常を示し、5-ALA 投与で回復した。この事は 5-ALA 生合成低下が糖尿病等の代謝異常症の原因となることを示しており、5-ALA 投与による糖尿病の予防や治療の研究と関係して興味深い。また、アルツハイマー病で亡くなった方の脳の ALAS の mRNA が低下していることも報告されており、様々な疾病が 5-ALA 生合成低下に起因している可能性が指摘されている。

4. 外生投与 5-ALA の体内動態

外生投与された 5-ALA は上部消化管で速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは 100% に近い。また、吸収された 5-ALA は水溶性が高く、血中でタンパク質等に吸着されることなく、フリーのアミノ酸として全身に運ばれる。各細胞においては、 δ 型アミノ酸である 5-ALA は、アミノ酸トランスポーターではなく、PEP-T1 などのペプチドトランスポーターで細胞に取り込まれる。20 mg/kg の 5-ALA 塩酸塩を健常人に経口投与した場合の血中 5-ALA の Cmax は 20.9 μ g/ml、t1/2 は 45 分程度である。このようによく吸収されて速やかに組織に移行し末梢血中から消失する。

5. 5-ALA の用途開発

5.1 植物分野での用途開発

イリノイ大の Rebeiz らにより 5-ALA 投与で誘導されるプロトポルフィリン IX (PPIX) の光増感性を利用した光要求型除草剤の研究が行われていたが、我々は偶然にも低濃度領域で 5-ALA が植物生長促進効果を有することを発見し、5-ALA が植物の光合成を促進していること、5-ALA の植物生長促進効果

は ALA 単独よりもマグネシウムや鉄などのミネラルを配合することにより強化されることなどを見だし、5-ALA を配合した肥料「ペンタキープ」の開発に成功した。ペンタキープは日本のみならず欧州でも利用されている。(写真 1)

5-ALA には耐塩性向上効果があり、水利用率も向上させることから、砂漠の緑化への利用研究が進んでいる。



写真 1

5.2 健康医療分野での用途開発

これまでの説明から 5-ALA がヘム合成を促進し、ミトコンドリアの電子伝達系を促進するであろう事は比較的容易に理解いただけだと思う。東京工業大の小倉らは週齢の高いマウスに 5-ALA を含む飼料を与えると、肝臓のミトコンドリア電子伝達系の複合体 IV (Complex IV) の活性が向上し、ATP の産生も増加することを見いだした。ミトコンドリアの活性向上はいわゆる基礎代謝の向上に関係するので、代謝低下に起因する様々な疾病の改善や加齢現象の緩和効果が期待される。

ハワイ大学のロドリゲスらと広島大学の東川らはそれぞれ独立して境界型糖尿病患者に対して二重盲検法による 5-ALA を含む食品の介入試験を実施し、空腹時血糖の低下と糖負荷試験での糖代謝改善を見いだした。臨床試験によるエビデンスがある機能性表示食品として売り出されたサプリメント「アラプラス 糖ダウン」は好評である。(写真 2)

一方、京都府立大の木戸らは、高脂肪食を与えたラットに 5-ALA を含む飼料を与えたところ、脂質代謝が改善し、内臓脂肪の蓄積が減じることを見いだした。糖尿病や脂質代謝に対する薬剤は、脂質代



アラプラス 糖ダウン
機能性表示食品(届出番号:A148)

写真2

謝を高めると糖代謝が低下し、糖代謝を高めると脂質代謝が低下すると言う二律背反な性質を持っているが、5-ALAはミトコンドリアの代謝力そのものを向上させるため、脂質代謝、糖代謝の両方を改善するものと考えられる。さらに、貧血や睡眠障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、男性不妊などでも5-ALA含有量の高い食品を用いた介入試験が開始されており、代謝改善による好結果が得られつつある。

また、5-ALAを用いたミトコンドリア病に対する医師主導治験も進められており、現在治療薬がない難病に対する治験として期待されている。

美容分野でも、ミトコンドリアの活性低下は細胞における代謝水の産生低下につながり肌のみずみずしさを失わせる要因として挙げられている。5-ALAを含有するクリームや化粧品の塗布で、肌の水分含有量が増加し、弾力性の向上が見られた。我々が開発した5-ALAを含有した化粧品「アラプラス」は、高い保水力や肌の弾力を保つとして市場で高い評価を頂いている。(写真3)



アラプラス
エッセンシャルローション(150mL)
モイスチャライジングクリーム(25g)

写真3

さらに、5-ALAには強い育毛効果が知られており、育毛剤としての開発も期待される。

5-ALAは正常細胞のミトコンドリアの機能を改善することで健康分野に貢献する。

一方、がん細胞においては、ワーグブルク効果として知られるように、解糖系が優先され、ミトコンドリアによる好気呼吸が抑えられている。このため、5-ALAを投与してもがん細胞ではヘムへの代謝が起これず、ヘムの前駆体であるPPIXが蓄積する。PPIXは青色光の照射で赤色蛍光を示すためがんの光学診断(PDD)の増感剤として利用できる。すでに、悪性脳腫瘍術中診断薬「アラグリオ」が上市されており、膀胱がんへの適用拡大申請中である。さらに胃がん腹膜播種への適用拡大に向けての医師主導治験も進行中で、将来はすべてのがんの手術前には取り残し防止のために5-ALAを服用する日が来るのではないかと考えている。

光で励起されたPPIXは近傍の酸素分子にエネルギーを与え活性酸素種の一つである一重項酸素を発生させる。この原理を用いてがん細胞を殺す手法(光力学治療、PDT)が注目されている。これまでもPDTは侵襲性の低いがん治療法とされてきたが、既存の増感剤は、がんへの選択性が低い上に増感剤の排出に長時間を要するため、副作用として強い光毒性を示す。そのため治療後も厳しい遮光管理が必要で、2週間以上も暗闇での生活を強いられて来た。5-ALA-PDTの場合はがんへの選択性が高く、また、5-ALAから誘導されるPPIXも元々の内在物ゆえ体内から速やかに排出されるため事実上光障害の問題

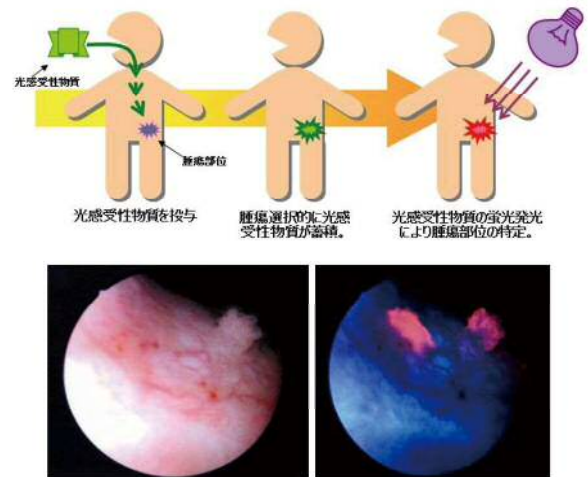


図2 5-ALAを用いたPDDとPDTの概念図と実例(膀胱がんの事例 高知大学井上准教授)

がない。また、5-ALA-PDTはがん細胞をアポトーシスで殺すため傷跡が残らない利点があり、欧米では皮膚がんの治療で実用化されている。5-ALA-PDTにより誘導されたアポトーシスを呈したがん細胞は樹状細胞に貪食されリンパ球に抗原提示されて強力ながん免疫を誘導すると期待され、5-ALA-PDTは手術、放射線、抗がん剤に並ぶがんの治療法になるのではないかと注目される。5-ALA-PDD、PDTの

原理図と実例を図2に示す。

ここまで5-ALAの重要性と用途開発について概説してきたが、さらに興味がある方は、機能性アミノ酸5-アミノレブリン酸の科学と医学応用（現代化学増刊45）～がんの診断・治療を中心に～
<http://www.tkd-pbl.com/book/b210747.html> を参照されたい。

