

αリポ酸の有効性確認と 評価向上のためのアプローチ

(株)シクロケム代表取締役 東京農工大学客員教授 寺尾啓二氏



もともと医薬品であったが、2004年に食品としての利用が認められ、メタボ対策、ダイエット食品などへの用途が期待されたαリポ酸だが、低血糖発作などの副作用が報告されたことから足踏み状態が続いている。体内にあるαリポ酸を取り入れるだけでなぜそのようなことが起こるのか？そして今後、機能性食品としてαリポ酸はどのように展望を拓いていけばよいのか？

(株)シクロケム代表の寺尾氏(写真)は、そのカギは体内に存在するR体(+)αリポ酸と非天然型のS体(-)αリポ酸の生体での作用の違いを検証することにあると考える。以下詳細を紹介する。

R体とS体の比較検証の必要性

私自身が現在の機能性食品市場でもっと注目されてしかるべきであると強く感じている素材がαリポ酸です。αリポ酸(チオクト酸)は細胞内のミトコンドリア内に存在する有機化合物であり、ピルビン酸デヒドロゲナーゼの働きを支える補酵素として作用し、エネルギー産生に関与していきます。したがってαリポ酸は糖代謝のために必要不可欠な成分であるといえます(図1)。

化学的に合成されたαリポ酸はもともと代謝促進等を目的とした医薬品として使われてきましたが、2004年の食薬区分改定で食品用途での使用が認められました。それ以来、機能性食品市場で同素材を用いた商品が伸長していくかと思われましたが、現在、それほど有用性について認知・普及が進んでいない状況です。

その要因の一つとして、αリポ酸を撰

取することで低血糖発作が起こり、手足の震え、動悸、冷や汗などの症状が発現したという報告が寄せられ、提供サイドの訴求活動がトーンダウンしていることが挙げられます。

これはインスリン自己免疫症候群というもので、チオール基(SH基)を持った薬剤を投与することで起こりうる反応です。つまり薬剤によりインスリン自己抗体が産生され、それがいったんインスリンと結合するが、血中で解離して血中のインスリン濃度が上昇し、低血糖を起こすというのがその作用機序です。そしてαリポ酸もSH基をもっているために低血糖症状を起こさせるものであるということです。なお、これは全ての人に当てはまるのではなく、特定の遺伝子をもつ人に発現する症状だとされています。

しかし、私はこうした考え方に疑問もっています。なぜなら人の体にはαリポ酸もインスリンも存在しているのです。これらが生体内で結合して自己免疫疾患が起こるとするのは不自然なことではないでしょうか。

ではなぜこうした自己免疫疾患が起こるかと言うとそれは体の中に存在しない異物が入り込み、それが媒介となっているのではないか、という仮説が立てられます。では異物となりうるものは何か。それが私はαリポ酸のS体なのではな

いかと推測しています。

ちなみに現在、医薬品及び食品で用いられているαリポ酸はラセミ(鏡像異性体)と呼ばれ、R体(+)とS体(-)が50% - 50%で存在しているものです。しかしながら人の生体内で合成され、存在しているαリポ酸はR体です。一方S体は体中存在しない非天然物であり、異物となりうるわけです。

2003年の食薬区分改定で食品としての使用が認められた素材にカルニチンがありますが、これももともとDLカルニチンというラセミ体でした。ロンザ社が体内に存在し、より体によいとされるL体の生産技術を確認し、その普及に尽力していますが、αリポ酸は手付かずになっています。

実際のところ、日本国内ではR体のαリポ酸含有食品はまだ製造販売されていません。R体とS体の分離は技術的には可能なのですが、ラセミ体と比較するとR体のリポ酸では安定性がきわめて低いことがその要因です。R体のαリポ酸は空気、熱、光、水存在下で急速に分解し、とくに胃酸内では粘着性のあるゴム状の不溶性重合体に変化してしまいます。こうなると腸管吸収されずにそのまま体外へと排出され、本来の効果が期待できなくなってしまうのです。

こうした課題を解決するにあたり、当

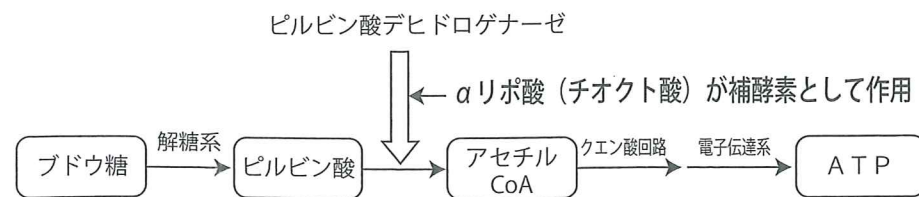


図1 エネルギー代謝に必要なαリポ酸

社で取り扱っているγシクロデキストリンが役に立つことがわかりました。この素材は底のないバケツ状の構造をしており、中央の空洞にいろいろな分子を取り込み、物質の安定化を図る食品添加物です(図2)。

γシクロデキストリンがR体のαリポ酸を包接し、胃の中でも重合せずに安定で、腸管での吸収効率を高める機能をもつことが確認できました(図3)。

αリポ酸においては、R体の有用性及びS体の活性阻害作用を検証していくことは非常に医薬食品業界にとっても意義深いことだと考えます。

現在、アメリカ・南カリフォルニア大学のレスター・パッカー教授のグループを始め、ドイツのキール大学、金沢大学、京都薬科大学、東京理科大学、摂南大学などと、R体のαリポ酸の糖代謝作用、エネルギー産生作用、抗酸化作用、抗加齢作用などを検証すべく、シクロデキストリン包接によるR体を採用しての共同研究に着手しています。

その他解明したいαリポ酸の機能

糖代謝で必要不可欠なαリポ酸ですが、解明すべき生理活性は多々残されていると考えます。今後進めていきたい研究をいくつか挙げていきましょう。

●ビタミンB₁欠損との関係

鈴木梅太郎先生が発見されて100年になるビタミンB₁ですが、これはブドウ糖が二酸化炭素と水に分解される際のエネルギー産生において補酵素として重要なはたらきをします。ビタミンB₁が欠損すると脚気になり、食糧難の時代には多くの脚気患者がいたことはよく知られていますが、今、高校生でも脚気になる人が増えているそうです。

その理由としては多量に糖分が含まれる清涼飲料水を飲み、血中に多量に糖が入ることで、これをエネルギーに変えようと身体が体内のビタミンB₁を多量に消費することによってビタミンB₁の欠損が進行していくことが考えられます。

このときαリポ酸を摂取するとさらに

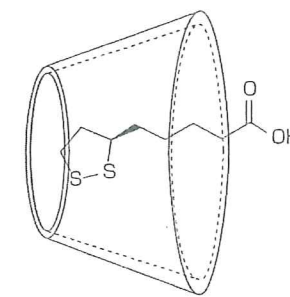


図2 R(+)-αリポ酸-γシクロデキストリン包接複合体の模式図

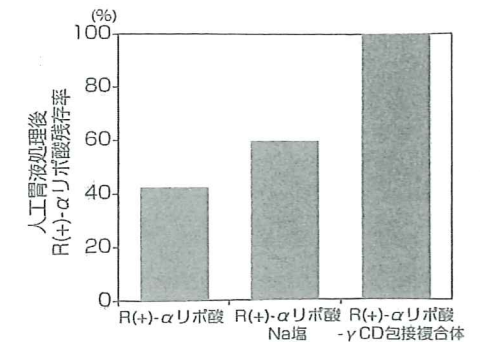


図3 R(+)-αリポ酸-γシクロデキストリン包接複合体の胃酸安定性

ビタミンB₁欠損が進展する可能性があります。ビタミンB₁欠損ラットにαリポ酸を投与すると死亡したという研究実例があり、また、αリポ酸のS体とビタミンB₁が結合してしまうという報告もあります。

こうした経緯をふまえ、私はR体とS体のどちらがビタミンB₁欠損を進行させてしまうかについて検証していきたいと考えております。

●ビタミンB₇との相互作用

αリポ酸と化学的な構造が酷似しているものにビタミンB₇(ビオチン)があります。これは肌、髪、つめのタンパクであるケラチン産生に有効にはたらく成分で、皮膚炎の治療に用いられ、美肌のためのビタミンとも言われたりしています。

αリポ酸を過剰に摂取していると爪が割れたり、髪の毛がバサバサになったり、脱毛しやすくなったりする人が出てくるのですが、これはビオチンとの競合阻害が進むためと思われる。また、逆にビオチンを過剰に摂取すると、αリポ酸欠損時に見られるような肉体的疲労等の症例が見られることがあります。

こうした症状にR体とS体のいずれがより深く関与していくのかについても検証していきます。

●抗酸化物質の再利用を促進する

糖代謝とはエネルギーを発生させて二酸化炭素を得るという意味で酸化反応とすることができます。

ピルビン酸が酸化されてアセチルCoAになり、この過程でαリポ酸が必

要になってきます。ではこの酸化反応の触媒となったαリポ酸はどうなるかといえば対象を酸化させたために、αリポ酸自体は還元型になるのです。

αリポ酸は還元型に変化すると、生体内で抗酸化物質の再利用に貢献します。つまり活性酸素を除去してその役目を終えたコエンザイムQ10、グルタチオン、ビタミンC、ビタミンEなどを還元することで失活した抗酸化能を再生させるのです。そして酸化されたαリポ酸は再度、糖代謝に利用されることになるのです。αリポ酸は代謝・抗酸化の双方に関わりながら生体にとって有益なサイクルを形成していくことになるのです。

●「抗糖化」関与成分としての可能性

ここでいう「糖化」とは、生体のタンパクに糖が付着することを指します。脳細胞や血管、臓器等にノリがつくような状態です。これにより白内障やアルツハイマー、糖尿病合併症などが発現しやすくなるのが近年注目されています。

αリポ酸が糖代謝を円滑に進めていく素材としての有用性が確立されれば、「糖化」を防ぐ主力素材として市場性を高めていくことになるでしょう。糖が効率的に消費され余剰分が減るので、生体内のタンパクが変性するリスクも低減するわけです。そしてこのはたらきもR体とS体で差異が出てくるのか検証していくつもりです。

αリポ酸の可能性について、いろいろとお話しましたが、これらはまだ証明されてはいません。これから検証し、正当性を確認することで展望を開いていきたいと考えております。