



## 予防医療における内在物質5-ALAの役割

村上 孝司

### はじめに

予防という概念は文字通り、積極的に問題となる事象が起きないように、その要因となるものからの影響を“予め防ぐ”という行動であり、医学的見地における予防の目的は、疾患の発症につながる、いくつかの要因を可能な限り遠ざけることで、健康状態を維持していくことにある。本稿では、生命の根源物質といわれる5-アミノレブリン酸（以下5-ALA）の“予防”という領域における意義について概説したい。

### 予防の段階

我々の体には一定のレベルで恒常性を維持する機能が備わっているが、この均衡を破る刺激は、好ましくない体内環境変化を生じることとなる。そのような要因を排除し、発症を防ぐ取組みを一次予防という。代表的なものでは、禁煙、感染源の排除、予防接種といった行動などがあげられる。禁煙が、がん予防の第一歩であることは世界共通の認識となっているし、がん以外の疾患群においても少なからず影響を及ぼすことが明らかとなっている。また、インフルエンザなどの予防接種が流行性疾患の個々の発症予防につながり、集団免疫という観点でも、広範囲における流行伝播の抑止にも役立っていると考えられている。がんにおいても肝炎ウイルスやパピローマウイルスへの予防接種が、肝細胞がんや子宮頸がんの発症予防につながるものと考えられている。

一方、疾患の可能性を想定し、能動的に疾患要因や自覚症状のない段階での症状を把握することにより、進行前に積極的な医療行為を施す行動は二次予防といわれている。たとえば、主にアジア圏での胃がんの発症要因とされるピロリ菌感染が判明した場合、今日では積極的に除菌治療を施すことが推奨されている。ピロリ菌の除菌により、胃の慢性的な炎症性疾患を防ぐことで胃がんの発症予防になることが明らかにされているからである<sup>1)</sup>。また、がんの早期発見、早期治療が罹患者の生存率を向上させることは、5年生存率などの疫学研究からも明らかにされている<sup>2)</sup>。疾患が排除されたものの、再燃の可能性がある疾患などでは、再発防止に向けたさまざまな取組みが必要となるが、これらは三次予防と呼ばれてい

る。現時点でのイベント発生状況などにより、その目的や対処も変化するものであるが、予防に必要な要素としては、的確な情報を得る環境を作ること、体内環境を健康に保つ環境を作ること、そして、健康状態の変化を定期的にチェックできる環境を作ること、であろう。

### 5-ALAと生命活動

5-ALAは、ポルフィリンという錯体分子の原料となる、特殊だが、生命活動においてきわめて重要なアミノ酸である<sup>3)</sup>。ポルフィリンは金属と結合して錯体という分子になる有機化合物であるが、植物、動物を問わず、エネルギー産生を担う金属錯体分子として機能する<sup>4)</sup>。植物の場合は、マグネシウムが配位しクロロフィルとなり光合成に関与する。また、我々のからだを構成する細胞では、鉄が配位しヘムとなり、酸素の運搬とミトコンドリアにおけるエネルギー合成に関与する分子となる。地上の動物は酸素を利用してミトコンドリアでエネルギーをつくり生命活動を営んでいるが、5-ALAはこの有酸素的エネルギー合成に必要な機能分子の原料となるものであり、生命現象が正常に営まれるために必要なアミノ酸なのである。

ミトコンドリアの機能不全が起これば、多くの細胞は変性や細胞死を起こし排除されることになるが、一部の細胞群は通常とは異なるエネルギー代謝機能を獲得し生存することとなる<sup>5)</sup>。このような異質の細胞代謝機能を獲得した細胞が、個体維持の調和を逸脱した無秩序な細胞集団へと変貌していく。がん細胞のような異質な細胞集団の排除において、ミトコンドリアは生体環境維持における要の器官とも考えられている<sup>6)</sup>。

ミトコンドリアはまた、自然免疫においても重要な役割を果たすことが報告されている<sup>7)</sup>。機能変化により膜電位の低下したミトコンドリアではRNAウイルス排除活性が低下することが報告されており、この研究では膜電位が回復するとウイルス排除活性も増加することも示唆されている<sup>8)</sup>。

がん細胞に対しても、ミトコンドリアの機能維持は生体防御機構上重要な役割を担うメカニズムのひとつであり<sup>9)</sup>、その機能維持を担う原料となる5-ALAは、免疫機構の維持においても欠かせないアミノ酸であり、生体

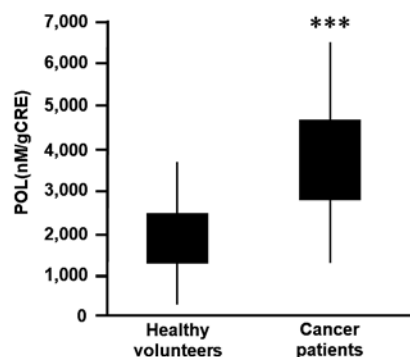


図1. 尿中ポルフィリン量の比較 (IVth International Porphyrin-ALA Symposium 2006). 5-ALAを摂取後の被検者尿中ポルフィリン値 (\*\*\*) $p < 0.001$ ; Two-sided Welch's test).

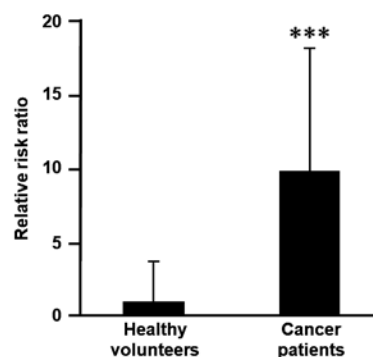


図2. 相対リスク値の比較 (第3回 先端PDDTフォーラム 2017). 日本のがん罹患動向におけるリスクを1とした場合の相対リスク値 (\*\*\*) $p < 0.001$ ; Two-sided Welch's test).

にとっては病原体,あるいは機能逸脱細胞集団の排除という観点からも必要不可欠な因子と考えられる。

### 予防における5-ALA

前述の通り5-ALAは、一次予防において重要な生命の根源物質である。さて、それでは二次予防、三次予防といった観点についてはどうだろうか。実は、5-ALAのがんにおける生物学的特性を利用した取組みについては多くの研究成果が報告されており、医療においてもその特性を応用した技術がすでに実用化されているものもある。

経口摂取された5-ALAは腫瘍組織に取り込まれると、ポルフィリン誘導体としてがん細胞に蓄積していく。これに青色の可視光を照射すると赤色光を発色することが知られており、この生物学的特性は、すでに腫瘍組織の外科切除時に応用され、脳腫瘍、および膀胱がんの外科切除時の使用が保険適用となり、術中診断薬として承認・登録されている (ALA-PDD; ALA-Photo-Dynamic Diagnosis, ALA光線力学診断)。膀胱がん手術では、ALA-PDDが術後再発率の低下に有用であることが明らかにされており<sup>10)</sup>、いわば三次予防という観点からすでに着実な貢献を果たしているエビデンスとなっている。

では二次予防という観点においてはどうか。腫瘍組織に蓄積したポルフィリン代謝物は尿中にも排出されることが報告されており<sup>11)</sup>、筆者らはこの原理に着目し、がんのリスクスクリーニングに応用できるのではないかと考えた (ALA-PDS; ALA-Photo-Dynamic Screening, ALA光線力学スクリーニング)。これは診断を目的とした検査ではなく、体内環境変化の指標としてリスクの程度をふり分けし、リスクが高いと考えられる状況においては、積極的に精密検査を行うことで、早期発見のきっかけをつかむものであり、いわば二次予防を支援し得る技術である。実際、健常者とがん患者の尿中ポルフィリン量には明確な差異のあることが示され (図1)、また、

人口統計と罹患動向から算出した相対リスク値を比較したところ、がん患者は健常想定者に比べ相対リスク値が高い傾向にあることも確認している (図2)。

### おわりに

5-ALAは正常な細胞代謝の要となるミトコンドリア機能の維持に欠かせない物質であることから、正常細胞機能の維持、あるいは感染性の病原体排除という観点における一次予防においても重要な物質である。さらに、がんの生物学的特性に着目したALA-PDSは、精密検査受診の機会創出という観点において二次予防に役立つ可能性を有しており、ALA-PDDは早期治療としての二次予防、あるいは再発防止という三次予防の観点において実用化に至っている。5-ALAの“予防”という領域における意義は、新たな研究成果が続々と報告されていることから、さらにその重要性が明確化されていくことだろう。

### 文 献

- 1) Fukase, K. *et al.*: *Lancet*, **372**, 392 (2008).
- 2) Allemani, C. *et al.*: *Lancet*, **391**, 1023 (2018).
- 3) Hendry, G. A. and Jones, O. T.: *J. Med. Genet.*, **17**, 1 (1980).
- 4) Castro, C. E.: *Pharmacol. Ther.*, **10**, 171 (1980).
- 5) Wallace, D. C.: *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **70**, 363 (2005).
- 6) Seyfried, T. N.: *Front. Cell Dev. Biol.*, **3**, 43 (2015).
- 7) Simula, L. *et al.*: *Semin. Cancer Biol.*, **47**, 29 (2017).
- 8) Koshiba, T. *et al.*: *Sci. Signal.*, **4**, ra7 (2011).
- 9) Kopecka, J. *et al.*: *Semin. Cell Dev. Biol.*, **98**, 80 (2020).
- 10) Inoue, K. *et al.*: *Cancer*, **118**, 1062 (2012).
- 11) Inoue, K. *et al.*: *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **10**, 484 (2013).

