

2021年1月13日開催

緊急特別講演 VIII 「新型コロナウイルスとの対峙：

COVID-19 患者に対する 5-ALA を用いた特定臨床研究について」

北 潔 氏（長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科長 教授）講演録

参加者 194 名

演者らは、長崎大学の熱帯医学・グローバルヘルス研究所において抗マラリア薬として開発している 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が、新型コロナウイルスにも効果があることを見出した。特定臨床研究のスタートラインについたというところで、これからが本番である。

演者はこれまで、抗感染症薬としての天然化合物として、アフリカ睡眠病（眠り病）・エキノコックスや住血吸虫・がん・ウイルスを対象とした天然物アスコフラノン进行研究し、次いでマラリア、新型・コロナウイルスへの効果の見出された 5-アミノレブリン酸に取り組んできた。

その研究の緒は、大腸菌の呼吸鎖のスイッチによる酸素適応について博士課程で研究し、ヘムタンパクに興味を持ったことにある。

その後、順天堂大において寄生虫を研究し、JICA・厚生省中央研究所プロジェクトで南米パラグアイへ赴き、皮膚リーシュマニアという潰瘍のできる寄生虫感染症や、シャーガス病（アメリカトリパノソーマ症）に出会った。

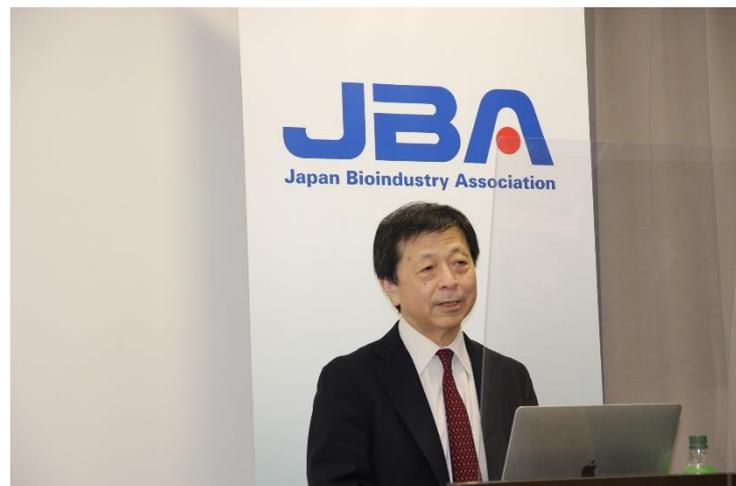
帰国後、東大医科研に移り、北里研究所の大村 智先生と抗寄生虫薬について共同研究を行うことになり、基礎研究+応用研究を進め、特効薬の標的として、寄生虫に特有な代謝系であるミトコンドリアの呼吸鎖電子伝達系をターゲットとするに至った。現在は、ミトコンドリアを薬剤標的、ターゲットとした基礎および創薬研究を進めている。

感染症には AIDS・結核・マラリアの三大感染症、エボラ出血熱やエイズ、COVID-19 などの新興感染症、結核やマラリアなどの再興感染症、そして 20 の顧みられない（貧困層の）熱帯病（NTDs）がある。NTDs の半分以上が寄生虫症である。

寄生虫は病原体の中で唯一真核生物であり、宿主と似ているため、特効薬が少なく、ワクチンもないのが現状である。ノーベル賞学者のパウル・エールリッヒは、化学療法（化合物の選択毒性を利用して病気を治療）、いわゆる“魔法の弾丸”（副作用なしに病原体のみに作用する特効薬）の概念を提案したが、寄生虫症の場合、“魔法の弾丸”が作りにくい。

アスコフラノンは糸状菌が産生する天然物で、アフリカ睡眠病（眠り病）のトリパノソーマやエキノコックスの幼虫のミトコンドリア呼吸鎖に作用して、その増殖を止め、最終的には殺滅する。ターゲットは、それぞれシアン耐性酸化酵素とフマル酸呼吸系（NADH-フマル酸還元系）である。

アスコフラノンは、高い抗寄生虫活性と低副作用で、抗寄生虫薬としてだけでなく、低栄養



／低酸素においてピリミジン合成系のジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHODH) を阻害することを利用し、抗がん剤としての開発も進められている。

研究のためには大量生産が必要であるが、キッコマンとの共同研究で発酵と化学合成を組み合わせ、大量生産が可能となった。

三大感染症のひとつ、マラリアのA (アルテミシン) CT 療法にも既に耐性のマラリア原虫が出現しており、現在の予防的薬剤は高価で副作用もある。新型コロナウイルスの影響で死者数の増加も予想されており、新規抗マラリア薬の開発が急務である。

そこで演者らは 5-ALA に目を付けた。5-ALA は化粧品、肥料、サプリメント、がん治療に使われているが、抗マラリア作用を持つことを演者らが見出した。

5-ALA はポルフィリンの前駆体であり、ビタミン B₁₂、ヘムやクロロフィルが合成されるなど、全ての生物の生存に必須な物質である。がんの治療にも有効で、がんの光力学療法 (PDT) と診断 (PDD) に用いられている。がん細胞では Fe を PPIX に挿入する FC (ferrochelatase) という酵素活性は非常に低い。そのため PPIX はがん細胞のミトコンドリアに蓄積し、白色光の照射によりがん細胞を特異的に殺滅し、青色光を当てるとがん細胞が赤い蛍光を発することを利用して、脳腫瘍や神経系の腫瘍の検出や治療に使われている。

マラリアに関しては、マウスの実験では 5-ALA と二価鉄イオンを与えることで感染マウスは治癒し、しかも再感染は完全に防御された。ラオスでは臨床研究が開始され、タイでは治験の準備中である。

抗マラリア薬として開発中の 5-ALA が、なぜ新型コロナウイルスに効くのか。

5-ALA は新型コロナウイルスの増殖を完全に抑制する。



なぜマラリアに効くのかについては3つのメカニズムが考えられる。

すなわち、5-ALA からヘムが生成され、①ヘムからの活性酸素 (ROS) が酸化ストレスとなり、②抗体による免疫で再感染抵抗性を付与し、③G4 阻害により複製・転写阻害が起こり、マラリア原虫の増殖および再感染を阻害するというものである。

マラリアはグアニン四重鎖（G4）構造を沢山持っている。

コロナウイルス自身はRNA ウィルスなので、細胞質内だけで増殖して外へ出ていく。

ところが、新型コロナウイルスにもG4 ストラクチャーがあるので、新型コロナウイルスにも効くのではないかと考えた。5-ALA を加えてやると、プロトポルフィリンIXやヘムがG4に結合して、RNA 構造を展開し、ウィルスの増殖を抑制するという仕組みを考えている。

実際に検証したところ、5-ALA は新型コロナウイルスの増殖を完全に阻害することがわかった。

演者らは2019年6月には抗高病原性ウイルス薬開発研究を開始していたが、2020年2月には抗SARS-CoV-2薬開発研究開始（計画立案）、4月の初旬に実験を開始し、5月には5-ALAの増殖抑制効果を見出し、9月には論文用データを取得、10月16日には特許出願、10月27日に論文投稿、そして特定臨床研究の倫理審査が10月28日に承認された。

本講演では結果をお話しするつもりでお引き受けしたが、残念ながらそうはなっていない。

患者さんをリクルートすることをスタートできる段階にはなっているが、病院、データを取り扱う組織との契約に非常に時間がかかっており、実際に患者さんへ投与するには至っていない。スタートさえすれば、ポジティブな結果が出るだろうと考えているので、何とかここをスピードアップしたいと考えている（2月初旬に開始することができたが、長崎の感染者が少なくペースは遅い）。

さて、5-ALAの作用メカニズムと期待される効果は以下の通りである。

1) ウィルスの細胞への侵入阻害（予防）

5-ALAの産物であるプロトポルフィリンIXあるいはヘムがウィルスのスパイクタンパク質に結合し、細胞の受容体であるACEⅡとの結合を阻害する（*in silico*の論文あり）。

2) 細胞内でのウィルスの増殖を阻害する（治療）

新型コロナウイルス遺伝子上のG4構造にプロトポルフィリンIXあるいはヘムが結合して、RNAなどの複製や転写を阻害し増殖を阻害する。

3) 重症患者の治療

5-ALAの産物であるヘムの生合成が亢進するとヘム分解酵素が誘導され、それに伴う抗炎症作用がサイトカインストームを抑制する。

4) 後遺症への効果

ミトコンドリアの活性化によりエネルギー代謝を賦活化する。疲労感をなくしたり元気になる、という風に考えている。

5-ALAの特徴としては、高い安全性、安定な供給、適切な価格、室温での高い安定性が挙げられ、経口投与が可能であり、注射などの必要もない。これから先、ヒトへの使用を進めていきたい。

長崎は感染症と戦う歴史があった。長崎にもクルーズ船が来たが、一人も死者を出さずに出航いただくことができた。

新型コロナウイルスとどのように闘って、平和を取り戻すか。一日も早く、ヒトで有効であることを示して、皆さんに使っていただくステップを進めたいと考えている。（JBA事務局作成）