

αリポ酸の作用メカニズム

αリポ酸の働き

① 抗酸化、抗炎症

脳、血液、体脂肪、心、腎、肝、脾、骨、関節などあらゆる臓器のあらゆる細胞でフリーラジカルスカベンジャーとして細胞の抗酸化に働いて、細胞のダメージを減らすだけでなく、他のスカベンジャーであるVC、VE、グルタチオン、CoQ10、NADを再生しリサイクルする。細胞膜がフリーラジカルに攻撃されると、過酸化物質が発生し、核のNFκBが活性化され、炎症性のサイトカインが発生するという経路をたどるが、αリポ酸はNFκBが活性化される部分を抑制し、抗炎症作用を発揮する。例えば、NFκBの抑制はニューロンにおけるCOX-2発現を抑制し、それにより生じる疼痛増強物質であるPGI2、PGE2の生成を抑制することになる。

② 抗糖化

αリポ酸は補酵素として、好氣的解糖であるTCAサイクルを回して糖代謝を促進し、体内の炭水化物を分解してエネルギーに変え、他の臓器に供給する。またαリポ酸は、インスリン抵抗性を改善する。αリポ酸は、筋収縮時にグルコースを筋肉細胞中へ移すGLUT4を集め、またGLUT4の量を増やすことで、グルコースの取り込みを促進する。GLUT1タンパク質とGLUT4タンパク質はどちらもαリポ酸によってさらに機能が促進され、特にインスリン併用時にはグルコース取り込みが強化される。

③ キレーション

αリポ酸のキレート効果は非常に強力でカドミウム、水銀、Cu、Mn、Zn、Fe、ヒ素などを身体から除去する。

④ ミトコンドリア救急隊

フリーラジカルの量があまりに多くなるとミトコンドリア内のグルタチオンは危険レベルまで減少し、ミトコンドリアに重大なダメージを与えて細胞死を招くが、αリポ酸はミトコンドリア内のグルタチオン濃度を回復させ、かつ細胞内のATP濃度を増やして細胞分裂に必要なエネルギーを回復させる。

αリポ酸はAMPK(AMP活性化プロテインキナーゼ)を活性化してPGC-1α(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γコアクチベーター-1α)の発現と活性を亢進させる。PGC-1αは転写因子のPPAR-γ(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ)と結合してPPAR-γの転写活性を高め、ミトコンドリアの数と量(大きさ)を増やす。このミトコンドリア新生は老化を予防し、がん細胞の浸潤や転移を抑制し、心不全に対する心筋細胞の抵抗性を増し、ミトコンドリアの減少と機能不全に陥っている全ての病態に対して、有効となる可能性がある。

⑤ 心血管系

- 1、 α リポ酸は、血管内皮細胞での昇圧物質エンドセリン I の産生を減じ、NO合成を促進して血管を拡張し高血圧を改善する。
- 2、また α リポ酸はフリーラジカルを消去し、炎症を抑制し、心筋のアポトーシスを阻止して、虚血による心筋細胞のダメージを改善する。
- 3、 α リポ酸はグルタチオン増加させ、SOD活性を上げて老化や酸化ストレスによって引き起こされたミトコンドリアのダメージを減少させ、心筋細胞のアポトーシスを阻止し、心筋収縮力の低下を抑制する。
- 4、 α リポ酸はアテローム動脈硬化において、ミトコンドリアにおける脂質の過酸化を阻害し、アンギオテンシン II が活性化させたNADPHオキシダーゼの働きを調整して活性酸素を減じるだけでなくAT₁レセプターをブロックすることにより、アンギオテンシン II によって引き起こされる炎症を阻害する。

⑥ 中毒性肝障害(Berkson)

α リポ酸は、中毒物質から生じるフリーラジカルを不活化させて組織の化学毒性を減らし、毒性から生じる酸化ストレス変化を和らげる。この作用はシアン化合物、化学療法薬のイホスファミド、鉛中毒、毒キノコ中毒などで示される。

- 1、キノコ毒はフリーラジカルであるかまたはフリーラジカルに変換されうる。このフリーラジカルは肝細胞の細胞膜の脂肪成分を酸化して細胞膜にダメージを与える。
- 2、フリーラジカルを生成したキノコ毒は、RNAポリメラーゼ II を破壊するためタンパク質の生産が止まり、細胞死を招く。
- 3、フリーラジカルが大量に発生すると、ミトコンドリア内のグルタチオンを危険レベルまで減少させ、ミトコンドリアに重大なダメージを引き起こす。ミトコンドリアの破壊は肝細胞死を招く。
- 4、 α リポ酸は、細胞内のNF κ Bの活性化を阻止し、炎症反応を防ぐ上に、NF κ Bが細胞質から核に入るのを阻止する。
- 5、 α リポ酸はまた、危険なレベルまで減少したグルタチオンをリサイクルすることによって十分な量まで増加させて肝細胞を回復させる。

⑦ α リポ酸の抗がん作用

- 1、 α リポ酸はTCAサイクルのピルビン酸脱水素酵素と α -ケトグルタル酸脱水素酵素を活性化して、ミトコンドリアの酸素呼吸を促進して、がん細胞での活性酸素の産生を高めて、アポトーシスに導く。
- 2、 α リポ酸は、アポトーシスを抑制する細胞内タンパク質であるbcl-2の過剰発現を抑え、アポトーシスを促進するbaxの発現を高め、ミトコンドリアから核へのチトクロームCやAIF(アポトーシス誘導因子)移行を促進して、がん細胞をアポトーシスに導く。
- 3、がん細胞で恒常的に活性化されているNF κ Bを阻害して、慢性炎症を鎮めることで、がん細胞の発生・増殖・浸潤・治療抵抗性・血管新生・転移を抑制する。
- 4、 α リポ酸はTリンパ球の活性化を高めて、がん細胞を死滅させる。
- 5、 α リポ酸はAMPKを活性化して、mTORC1を阻害することによって、がん細胞の増殖を抑制する。
- 6、 α リポ酸は、細胞接着分子である β_1 -インテグリンの発現を阻害してがんの浸潤・転移を抑える。

⑧ ニューロパチー

ドイツを中心としたヨーロッパで、 α リポ酸による治療が最も成果を上げている分野である。特に糖尿病性ニューロパチーでは α リポ酸点滴療法により、ニューロパチーのシビレや疼痛が軽減され、全般的な神経機能が向上し、神経伝達速度が改善することが示されている。

糖尿病性ニューロパチー改善の理由としては次のようなものが考えられる。

- 1、 α リポ酸は、血管内皮細胞をグルコースやFFAによる障害から守り、毛細血管を拡張させて末梢神経の虚血を改善する。
(糖尿病と α リポ酸⑤を参照)
- 2、神経細胞のタンパク質・脂質・DNAを攻撃する活性酸素やフリーラジカルからの酸化ストレスを軽減する。
- 3、毒性があり、かつフリーラジカルを生み出す水銀、カドミウム、ヒ素などの金属をキレートする。(デトックス作用)
- 4、インスリン抵抗性を改善し、血糖値を神経障害性のない正常範囲まで改善させる。
- 5、神経細胞のエネルギー代謝を改善する。

また、応用として次のような疾患にも適用できると考えられる。

I、抗がん剤によるニューロパチー

II、手根管症候群

III、坐骨神経痛

IV、アルコール性末梢神経ニューロパチー