

# BIO 4 INDUSTRY

第18巻 第4号 通巻205号  
2001年4月発行 (毎月12日発行)  
昭和59年11月10日 第三種郵便物認可 ISSN 0910-6545

APR., 2001

工業化をめざすバイオ専門情報誌  
バイオインダストリー

酵母によるがん抑制遺伝子の診断

コラーゲンおよびコラーゲン分解物の経口摂取による皮膚コラーゲンの合成促進効果

自己組織性を利用した有機-無機複合材料の開発

青森ヒバ(ヒノキアスナロ)油の生理活性

ヒノキチオール安定性を飛躍的に高めた抗菌性  
無機ハイブリッド材料の開発

酵母の医学生理学的活性

注目される再生医学市場

メバロノラクトン

アルカガム

# BIO PRODUCTS

## メバロノラクトン (Mevalonolactone)

### 1. 概 要

メバロノラクトン<sup>1),2)</sup>は、メバロン酸が分子内エステル(ラクトン)化した物質(図1)で、水溶液中では容易に水と反応してメバロン酸となる。発見は、1956年に日本では清酒の変敗因子(火溶酸)として<sup>3)</sup>、米国では乳酸菌の増殖因子として<sup>4)</sup>、日米ではほぼ同時に独立して発見された化合物である。発見後生理作用の研究が精力的に進められ、コレステロールや脂溶性ビタミン類などのいわゆるイソプレノイドの生合成中間体であることが解明された。メバロン酸は、分子内に不斉炭素を持つ光学活性物質であり、天然に存在するのはR体である。人を含めた動物・植物などの真核生物や古細菌、一部の放線菌等で生合成される。メバロン酸自身はイソプレノイドの生合成中間体であるため、生体成分として検出することは非常に困難であるが、動物の血液中や酵母等の真菌の培養液中に微量検出可能である。

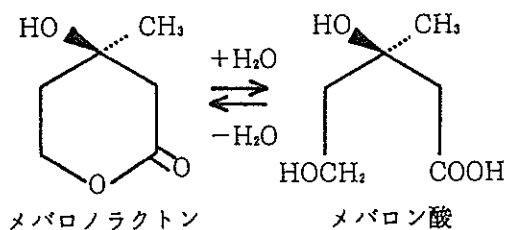


図1 メバロノラクトンおよびメバロン酸の構造

メバロノラクトンは、これまでラセミ体(R体とS体の等量混合物)である合成物が研究用試薬として供給されてきたが、天然型は入手困難であった。しかし、1999年に旭電化工業により天然型のメバロノラクトンが量産化され<sup>5)</sup>、化粧品原料等に配合<sup>6)</sup>、実用化されるようになった。

### 2. 物 性

表1にメバロノラクトンの物理化学的性質を示す。常温では粘性のある透明な液体で、強い吸湿性がある。

### 3. 安全性

表2に安全性データを示す。メバロン酸は生体物質であり、安全性が高い。

### 4. 製 法

ラセミ体の合成方法が種々報告されており、海外メーカーから試薬が輸入・販売されている。

天然型光学活性体に関しては、1999年に旭電化工業より発売された。生産菌株は東南アジアでデンプンの糖化等に使用される食用菌 *Saccharomycopsis fibuligera* と報告されている<sup>7)</sup>。本菌の培養条件は炭素源10~30%、窒素源1.0~2.0%、および無機塩類を使用し、菌体を分離後、培養濾液から精製することにより高純度のメバロノラクトンを得る<sup>7)</sup>。

表1 メバロノラク톤の物理化学的性質

分子量および分子式	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> (130.14)
比旋光度 (20°C, D線)	-19° (4%, イソプロパノール)
旋光度 (20°C, D線)	-32° (直接測定)
粘度 (25°C)	170 (cp)
屈折率 (25°C)	1.473
比重 (28°C)	1.18
溶解度	水, エタノール, アセトン等の極性溶媒と任意の割合で混合, ヘキサン, 流動パラフィンに不溶
pH (10% 水溶液)	2.7
自然発火性	なし
引火点 <sup>甲</sup> (閉鎖系)	なし

注) アルドリッチ総合カタログ (1998-1999) では 110°C と記載。

表2 メバロノラク톤の安全性データ

項目	判定
急性毒性 (ラット, 経口)	LD <sub>50</sub> : 2,000mg/kg 以上
急性毒性 (ラット, 皮下)	LD <sub>50</sub> : 2,000mg/kg 以上
皮膚刺激性 (ラビット)	無刺激性
目刺激性 (ラビット)	無刺激性
皮膚感作性 (ピッグ)	無感作性
変異原性 (Ames Test)	陰性
生分解性 (修正 Sturm 法)	易分解性

また, 3-メチル-1,3,5-ペンタントリオールを原料として放線菌により部分酸化し非天然型 (S体) メバロノラク톤を製造する方法が鐘淵化学により考案されている<sup>9)</sup>。

## 5. 需要動向

### (1) 研究用試薬

従来よりラセミ体のメバロノラク톤は, 培養細胞等を用いたコレステロール代謝やドリコール, ユビキノン, 脂溶性ビタミン類といった各種イソプレノイド生合成の研究用試薬として使用されている。また D(<sup>3</sup>H), T(<sup>3</sup>H), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C 等の同位体置

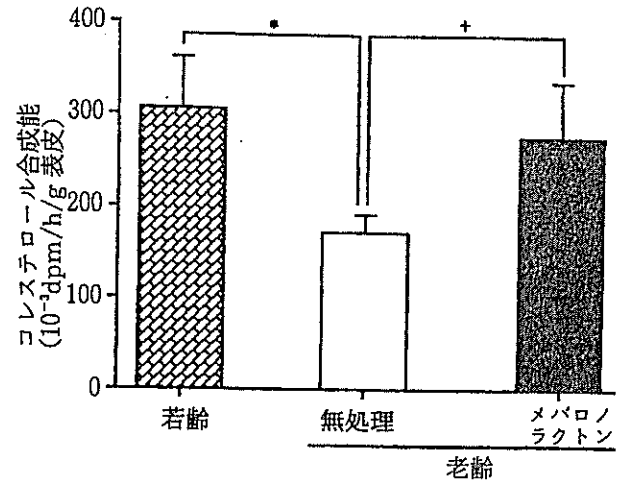


図2 コレステロール合成能に及ぼすメバロノラク톤塗布の影響 (文献12) より一部改変) 値は平均値±標準誤差。

\* :  $p < 0.05$ , + :  $p < 0.1$

換体についても研究用に使われている。生化学用の研究用試薬としてラセミ体を使用する場合, 生物が利用するのは R 体であり, 50% 含まれる S 体は未利用のまま残ると考えられている。S 体の生理作用については不明であることから, 研究用試薬としても R 体を使用することが望ましい。

### (2) 化粧品

旭電工業はメバロノラク톤を化粧品に配合することにより, 皮膚に適度な湿潤感や柔軟性を与えることを見出し特許を取得している<sup>9)</sup>。また鐘紡は皮膚の老化防止作用を見出し, 特許申請中である<sup>10)</sup>。

従来よりコレステロール等の脂質からなる皮膚のラメラ構造が, バリア機能に重要な役割をもっていることが知られている。コレステロールを皮膚に塗布しても, 皮膚のラメラ構造の回復効果は少ないことから, 肌荒れ等により損傷を受けた皮膚の回復には皮膚のコレステロール合成能の活性化が重要である。鐘紡は, 皮膚にメバロノラク톤を塗布することにより, コレステロール合成能を活性化するという老化防止効果を見出し, 1999 年秋にメバロノラク톤を配合した基礎化粧品の新ブランド「ルシオル」を発売した (図2 参照)。

### (3) その他

その他に下記の用途が期待されている。

a) 乳酸菌や腸内有用菌であるビフィズス菌の増殖促進作用を利用して発酵乳等への添加

b) 各種有用イソプレノイド (例えばイソペンテニルアデニン, ドリコール, ユビキノン等) の生合成原料

c) 医農薬等の光学活性の生理化学物質合成用のキラルシントン

4,500 円/30g

②「ルシオル」ジャストコンディション (メバロノラクトン配合の美容液) 4,500 円/30g

③「ルシオル」ソフニングエマルジョン (メバロノラクトン配合の美容乳液) 3,800 円/75ml

④「ルシオル」ファンゴッソマスク (メバロノラクトン配合のパック) 3,500 円/150g

## 6. 生産動向

ラミセ体に関しては、シグマ社等の製品を国内の複数の試薬メーカーが輸入している。また、研究用試薬としての同位体置換ラセミ体は輸入品と国内生産品があるが、数量はわずかである。一方、天然型光学活性体に関しては旭電化工業で1999年より製造され化粧品に実用化されている。

## 7. 価格

ラセミ体についてはシグマ社の場合、6万2,500円/10gである。一方、天然型光学活性体については価格は数量によって異なり<sup>1)</sup>、サンプル価格は4万4,000円/10g (インターネットホームページ<sup>11)</sup>)、バルク価格は200万円/kg (新聞記事<sup>10)</sup>)である。

また配合品に関しては、鐘紡より商品化されているメバロノラクトン配合製品リストを以下に示す (2000年10月現在)。なお配合量は、詳細は不明であるが、特許<sup>9)</sup>によれば0.001~1%である。

①「ルシオル」ジャストコンディションクリーム (メバロノラクトン配合の保湿クリーム)

## 文 献

- 1) 山下治之, フレグランスジャーナル, vol.20, No.2(2000年2月号)
- 2) 山下治之, 小池誠治, 杉山宏, BIO INDUSTRY, vol.17, No.8(2000年8月号)
- 3) G. Tamura, *J. Gen. Applied Microbiol.*, 2, 431-434(1956)
- 4) M. R. Skeggs, L. D. Wright, E. L. Cresson, G. D. E. MacRae, C. H. Hoffman, D. E. Wolf, K. Folkens, *J. Bact.*, 72, 519-524(1956)
- 5) 1999年11月11日, 日経産業新聞
- 6) 特開平10-338626
- 7) 特許公報第2792600号
- 8) 特開昭60-153797, 特開昭60-251888
- 9) 特許公報第2925266号
- 10) 1999年9月17日, 日経産業新聞および化学工業日報
- 11) メバロノラクトンホームページURL, [http://www.adk.co.jp/chemical/basic\\_r/mvaf1.htm](http://www.adk.co.jp/chemical/basic_r/mvaf1.htm)
- 12) A. Haratake *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, vol. 114, 247~252(2000)