

L-カルニチンの生理機能について

ロンザジャパン株式会社
王堂 哲

1. はじめに

L-カルニチンは脂肪酸の異化代謝(燃焼)にかかわる生体成分である。また脂肪酸の代謝途上で生成する有害な中間体の除去に関しても重要な役割を担っている。従って先天的な疾患などとしてこの物質を欠く場合には人体の生存が脅かされることとなり、外部からの補給が必須となる。そこでまずこの成分は先天性の L-カルニチン欠乏症患者に向けて投与される医薬品として日本を含む世界各国で使用され、現在でもこの疾患において救命に重要な役割を担っている。

一方、L-カルニチンを脂肪酸からのエネルギー産生促進物質として利用することが欧米では 1980 年代から行われはじめ、こちらの方では食品あるいはダイエタリーサプリメント、機能性食品などの分野の中で流通が進んでいる(このようなカテゴリーは国によって分け方が異なる)。日本でも同様の領域で使用することが長らく囑望されていたが、医薬品として薬事法の管轄下におかれていたため、自由にはならなかった。しかしながら、厚生労働省による食薬区分見直しの一環として、約 3 年におよぶ安全性等の厳重な審査を経た結果、2002 年 11 月から 12 月にかけて食品衛生法上の食品として使用を認可する旨の発表が当局よりなされた^{1), 2)}。食品として利用可能になったということは、もはや医師による処方箋の発行を要することなく何人もが自由にこれを摂取することが可能になったということであるから、この素材のあるべき効果が十分享受されるために、利用する人々の正しい理解を得ながらの、合理的な使用暦の蓄積が非常に重要になる。

L-カルニチンは筋細胞内での脂肪の燃焼という原初的な生化学的現象を通じて持久運動能力の向上に寄与することもあるし、何らかの疾病からの回復を手助けすることも考えられる。また加齢とともに減少することも知られていることから、高齢化社会に向けた広範な利用とも関連が深い。さらに L-カルニチンの生体内誘導体であるアセチル L-カルニチンという成分が脳作用や生体の疲労現象と相関を有することも近年明らかにされてきている。このように多面的な現象をできるだけ統一的に概説することが本稿の目的とするところである。

2. エネルギー源としての脂肪酸と L-カルニチン

L-カルニチンは、必須アミノ酸である L-リジンの炭素骨格をもとに、トリメチル化剤として機能するもう一つの必須アミノ酸(L-メチオニン)を原料として主に動物界で作られる分子量 161.2 の超水溶性分子である(図 1)。分子内に不斉炭素 1 個を有するため L-体、D-体の 2 種の光学異性体が存在するが、天然に存在して生理作用を有するものはこのうちの L-体であり、今回食品として認可されたものもこのタイプのみである。

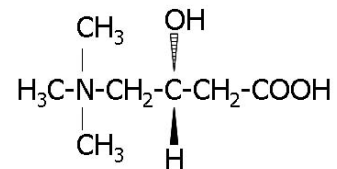


図1. L-カルニチンの構造式

生理的には、長い複雑な経路を経て筋肉に到達した遊離脂肪を燃焼の場であるミトコンドリアの中に運び込む役割を担っている。同時に、後述するように脂肪分子に潜在する毒性を除去したり、脳作用の働きに寄与するなど、脂肪酸燃焼促進以外の重要な働きも有している。

脂肪は「動くことを特徴とする動物」にとって最も効率的なエネルギー源であるには違いないが、生体にとってたいへんやっかいな物理化学的性質をもっていることも事実である。そしてそれを使いこなすため私達

の生体にはいかに巧妙なしくみが備えられているかについても驚くべきものがある。それらたくさんの仕掛けの一つとしてのL-カルニチンについて、その代表的な生理的機能を概観したい。

食品に含まれる3大栄養素の一つとしての脂肪は、それが植物由来のものであれ動物由来のものであれ、胆汁による乳化、リパーゼによる分解等の過程を順次経て消化管から吸収され体内に流通できるようになる。油の成分が、水溶液とってよい血流にのって目的のところまで移動するのであるから、どうしてもミセルやコロイド状の粒子に変化させる必要があるが、この点生体は極めて巧妙な仕組みを備えておりカイロミクロンと呼ばれる分子の複合体として見かけ上水溶化される。最小単位の分子としても3価アルコールであるグリセリン分子にエステル結合したいわゆるグリセリドとして両親媒的にふるまいながら、生体がおかれるエネルギー需給バランスに基づいて蓄積したり、燃焼したり、という挙動に振り分けられる。一般に動物の身体はいったん栄養素として取り込んだものは幾重にも構築された生体膜コンパートメントのレセプターを経て微細なソーティングにかけて徹底的に利用し、決して無駄には排泄しないように設計されている。6億年以上の時間の中で栄養成分の利用効率の高い種だけが進化の淘汰から逃れて生き残ってきたであろうことを考えれば、飽食の時代に生きている我々日本人にとっては逆にその「無駄に排泄するまい」とするシステムそのものが矛盾をきたしたとしてもさほど不思議ではない。多くの生活習慣病はこの矛盾の逆説的な結果であるともいえ、脂質代謝にまつわる健康の諸問題はとりわけ大きな比重を占めている。

さて、そのように様々な形に千変万化しながら体内に存在する脂肪も、最終的にエネルギー源として利用されるときにはシンプルな遊離脂肪酸分子として異化代謝(燃焼)に供される。ここではまずL-カルニチンの中心機能であるエネルギー(ATP)の産生にスポットをあてる関係上、専らこの脂肪酸分子の燃焼の場として、骨格筋や心筋などの横紋筋細胞を想定してみたい。遊離脂肪酸が筋肉細胞の細胞膜を透過して細胞質に入るところを異化代謝の起点と考えてみる。栄養素としての遊離脂肪酸は一般にはパルミチン酸などの長鎖脂肪酸である。飽和のものも不飽和のものもあるが、これら分子は物理化学的には界面活性分子として特徴付けられる。このような界面活性分子の存在はデリケートな生体膜にとっては極めて危険なものとなる。またこれらは活性酸素の産生源ともなるから、さらにやっかいである。そこでまず遊離脂肪酸は細胞質中でコエンザイムAと結合してアシル CoA となることによって安定化される。しかしこのままでは最終目的地であるミトコンドリアの中に入ることができない。これが次のきわめて重要なポイントである。ミトコンドリアはその中に一つの生物として成立するほど完成された1セットの遺伝子群(ゲノム)を有する細胞内の小器官であるが、細胞質の中に浮かぶこのオルガネラは非常に物質選択性の高い二重膜で隔絶されている。

脂肪酸の場合このミトコンドリアの内膜を通過することができず、ここが最後の関門となるのである。L-カルニチンが一役買っているのがまさにこのステップであり、先に生成したアシル CoA からアシル基(遊離脂肪酸の本体残基)を受け取ることによりアシル L-カルニチンが作られ、はじめてミトコンドリアの内部に侵入できるようになる。分子としての安全上ミトコンドリア内でも脂肪酸はフリーとなることを許されないから、先ほどとは逆の反応を経てアシル CoA に再生され、ようやくβ酸化の初発基質として燃焼に供される。ここまでの過程は一見複雑な分子間リレーにも見えるが、物質収支の最初と最後を比較すれば要するに脂肪酸分子が細胞質からミトコンドリア内に運搬されたことが理解される。またL-カルニチン分子そのものは遊離してま

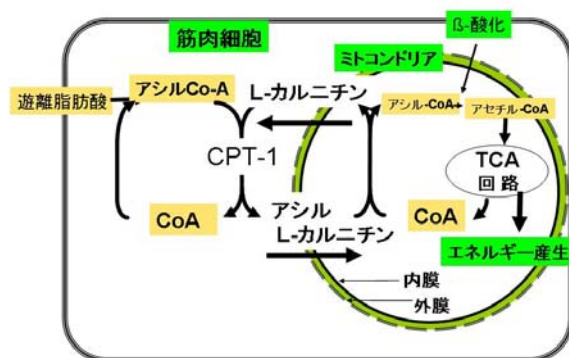


図2. L-カルニチンシャトル

たもとの細胞質に戻り、リサイクルされる。この一連の再利用過程はカルニチンシャトルと呼ばれる(図 2)。このように基本的な細胞内の働きだけをみれば L-カルニチンは永久に枯渇することなく、わざわざ摂取する必要がないようにも思われるが、実際には細胞自身の新陳代謝とともに失われるものもあるし、後述する L-カルニチンのアシル誘導体としてシャトル機構のサイクルから離れて系外の、よりダイナミックな生体挙動に動員される部分も相当比存在する。また同時に、昨今私達日本人の食生活が脂肪の過多を伴いやすいことから、これに対応するべき L-カルニチンを「増員する必要」も認められるわけである。

さて、以上述べた連鎖的な共役反応はすべて酵素的に行われ、特に細胞質においてアシル CoA からアシル L-カルニチンを生成する過程を司る CPT-I(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I)という酵素はこの一連のマテリアルフローを調節するファクターとして重要である。脂肪酸は β 酸化以降 TCA サイクルを経て最終的には酸化リン酸化(呼吸)によって ATP 産生に寄与する。従って、この非常に長い脂肪酸燃焼経路の初期の基幹過程を担うという点において、L-カルニチンは脂肪からエネルギーを生み出すための必須成分の一つであるということになる。ここで重要なことは、前述のミトコンドリア内膜の透過という現象が脂肪の燃焼における律速過程になり得ること、そして唯一 L-カルニチンのみがその過程を担い得る分子であり他のいかなるものによっても代替されないということである。この事情は例えば活性酸素の除去という仕事が色々な分子種(ビタミンやカロテノイド、SOD、CoQ10 など)によって行われることなどを思いあわせれば対照的である。数十兆といわれるすべての筋肉細胞に L-カルニチンが常時配備されており、成人一人あたりに 20~25g 程度の量になると見積もられている。

このようにミクロの視点から見た L-カルニチンの任務は、筋中での脂肪酸分子のミトコンドリア内部への運搬ということになる。この事実は大学の基礎生化学の教科書にも 1970 年代から記載されているものであるが³⁾、測定機器の進歩に伴い、摂取した脂肪酸の分解が L-カルニチンによって促進されることが 2002 年および 2004 年に同位元素ラベルした脂肪酸を用いたヒト試験によって繰り返し直接的に証明されている^{4), 5)}(図 3)。

3. L-カルニチンとコエンザイム A の連携による多彩な機能の発揮

以上述べたように、脂肪酸の L-カルニチンによる運搬はコエンザイム A との連携的な働きを通じて行われる。このコエンザイム A はアシル基の授受機能に関する万能分子とも言え、いくつかの重要な代謝経路の接続点に位置しながら生体の要求に応じて代謝の方向性を決定付ける鉄道線路のコース切り替え装置のような働きをもっている。そして L-カルニチンもまたそれとよく似たアシル基の交換反応を担う。従って、私達の身体の非常に広範な部分でたえず L-カルニチンとコエンザイム A とはアシル基をキャッチボールしているものと推察される。そこで最も有名なコエンザイム A の作用点である嫌氣的代謝(解糖系)と好氣的代謝(TCA サイクル)の「切り替えポイント」に着目してみよう。通常グリコーゲンの分解や食餌吸収などから血中にあらわれたブドウ糖は急激な筋肉運動(短距離走や相撲など)に際しての主要なエネルギー源となる。一般に力士は長い取り組みにならない限り、立ちあいから勝負までの間は無呼吸の状態におかれる。このような場合には脂肪の β 酸化による分解は時間的に間に合わず、エネルギーの産生は主にブドウ糖に依拠

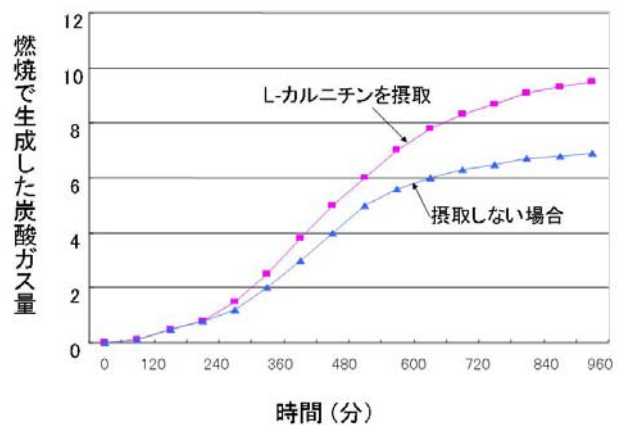


図3. L-カルニチンによる脂肪燃焼の促進

する(より厳密にはこれに先んじてホスホクレアチンから ATP が調達されるが、これは枯渇が極めて早い)。その結果として激しい運動のあとにはピルビン酸が大量に発生し、もし酸素が十分にあれば例のコエンザイム A にピルビン酸分子の一部であるアセチル基が受け渡されアセチル CoA が生成し、TCA サイクル(好氣的代謝)に流れてゆく。しかし、無酸素運動時には TCA サイクルの回転が酸欠で停止しているため、アセチル CoA 濃度が高まり、そこで代謝の袋小路が形成される。高濃度なアセチル CoA の生成は同時に CoA の不足につながり、ピルビン酸は受け手を失って先に進めなくなる。ここでピルビン酸の還元体である L-乳酸の蓄積がおこる。このような状態では激しい運動の途上で被る筋肉細胞の損傷を抑止するための ATP (エネルギー)が十分に供給されず、翌日以降に筋肉組織で痛みを生ずるようになる。これがいわゆる筋肉痛である(乳酸濃度の高まりと筋肉痛とが連関して現れるため、乳酸が筋肉痛の原因成分だと思われやすいが、実際には乳酸が痛みを生むわけではない)。

さて、このような状態の中にも L-カルニチンが潤沢に存在すると、過剰に生成してくるアセチル CoA からアセチル基を受け取って自らはアセチル L-カルニチンとなり、血中に現れる。この結果遊離 CoA 濃度の回復を通じてピルビン酸からアセチル CoA への転換が可能となり、乳酸の蓄積速度が抑えられ、嫌氣的代謝の閉塞状態に適度なガス抜きが行われることになる

(図 4)。一方、無酸素状態も長くは続かないから、次第に酸素供給が追いついてくるにつれて TCA 回路のスイッチがオンになる。この作動再開に際しても、L-カルニチンにアセチル基を渡して生成したフリー型 CoA が豊富な状態になっていることが重要である。いったん生成したアセチル L-カルニチンは必要に応じてまた CoA に向かってアセチル基を逆転送できる。この場合には非常に即効的なエネルギー源として働いていることになる。このような働きについては本稿第二回で具体例を交えて改めてご紹介したい。

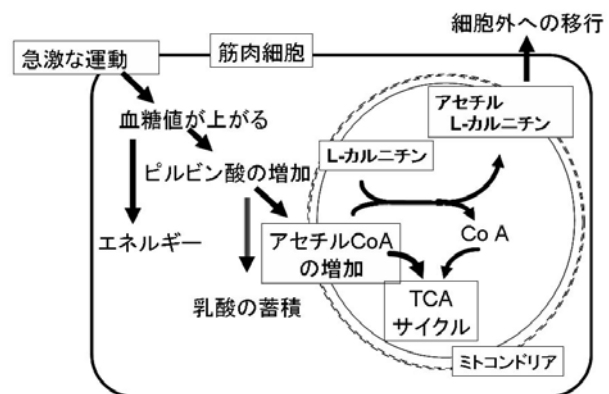


図4. アセチルL-カルニチンの生成による乳酸蓄積の抑制作用

生体内分子としてアセチル L-カルニチンの備えている性質として重要なことは、この分子がミトコンドリア膜、細胞膜を自由通過できることである。のみならず、生体内で最も強固な選択性をもつものとして知られる血液脳関門をも通過することができる。興味深いことに、アセチル L-カルニチンの分子構造は副交感神経における伝達物質であるアセチルコリンに酷似している。このような構造式上のアナロジーのみならず、実際に作用の点からも大脳作用とアセチル L-カルニチンの関係について日本でも研究が進んでいる。また、慢性疲労症候群の患者の体内にはアセチル L-カルニチン値が低いという興味深い事実が発見されており、疲労やストレスと L-カルニチンのかかわりについては今後より詳しい研究成果がもたらされるものと期待される。

このように L-カルニチンがアセチル L-カルニチンとしても体内のすみずみに伝播されることと、コエンザイム A がもともとあらゆる細胞に配備されていることと考え合わせると、L-カルニチンの生理作用の多様性については理論的に理解可能なことが多い。生理機能の理論的な説明は健康の増進に役立つべき新しいタイプの食品成分としてたいへん重要な特性であると考えられる。

この項のおわりに指摘しておきたいのはいわゆるダイエットと L-カルニチンの関係である。日本で用いられる「ダイエット」という言葉は、ほとんど減量や痩身化をさしているものと思われる。その背後には肥満と生活習慣病のかかわり、ならびに痩身化と美貌獲得という動機が存在しているのであろう。しかしこの周辺概念として似て非なるものにウエイトマネジメントというものがある。これは各人の健康に応じた最適な体重

を実現するということを意味する。目下脂肪燃焼とダイエットというコトバによって沸騰している市場ポテンシャルには相当なものがあり、L-カルニチンもその格好の素材として迎えられているむきも否定できない。しかしながら、L-カルニチンの中心的な作用はこれまで述べてきたようなアシル(アセチル)基の運搬体として各所で代謝をチューニングすることにある。従って、抗肥満薬的な印象を与える宣伝等に関しては科学的な根拠に責の一端を負うべき供給側の立場としては十分慎重でなければならない。L-カルニチンが従来医薬品であったということが「L-カルニチンが従来抗肥満薬であった」ということと誤解されていることもしばしばであるが、これはもちろん事実と反する。レプチンなど抗肥満薬として用いられているものにせよ、食餌や運動などに十分な制限を行った後病的な肥満を厳密に区別し、非常に限定的に使用されているのが実態である。L-カルニチンが脂肪燃焼を促進することは事実であるが、体重は筋肉や体液の重量にも大きく影響される。くり返しになるが、特に短期的な減量効果のみをブーム的に強調して摂取を促すことについては慎重たるべきである。

4. L-カルニチンの供給源

L-カルニチンは普段どこからどのように供給されているのだろうか？この経路としては二つが知られている。

一つ目は生合成であり、前項冒頭に述べたように二つの必須アミノ酸を原料とし、5段階の酵素反応を経てなされる。ここで特筆すべきことは原料アミノ酸の一つで炭素骨格の提供分子となるL-リジンがペプチド結合に組み込まれて固定されていることである。これは基質となるリジンのεアミノ基がL-メチオニンからメチル基を供与される酵素反応のために必要な、立体構造上の配位と関係しているものと思われる。この生合成の主な場は肝臓であるが、他に腎臓や脳でもいくらか作られている。一日あたりの合成量は体重50kgの成人で10mg程度と見積もられる⁶⁾。このわずかな自己調達があればL-カルニチンの供給に関し、少なくとも「生きてゆくこと」が可能である。この生合成の事実が発見されるまではL-カルニチンはビタミンの一種として分類されていた。

食品名	可食部100gあたりL-カルニチン量 mg	引用源
ラム	190	(a)
豚肉	25	(a)
牛肉	143	(a)
鶏肉	32.8±1.4	(b)
ハム	26.6±4.8	(b)
鶏卵	0	(b)
むぎあさり	23.8±2.5	(b)
クルマエビ	9.3±0.3	(b)
本鯛	19.6±1.2	(b)
赤貝	82.7±8.9	(b)
まぐろ	4.5±0.4	(b)
あじ	14.3±2.0	(b)
もいか	58.4±4.6	(b)
焼ちくわ	1.8±0.2	(b)
はんぺん	2.5±0.3	(b)
キャベツ	0	(b)
ジャガイモ	0.3	(b)
アボカド	12.2±1.2	(b)
豆乳	ほぼ0	(b)

(a) Feller, A. G. and Rudmann, D (1988) J. Nutr. 118:541

(b) Tada M, Sugiyama S. and Ogawa T, (1984)

日本栄養・食糧学会誌 37 (1) 13-17

いま一つの供給は主として肉類の赤味を食することによって行われる。表1に示したように普段通常の日本人が接する機会のある食糧のなかで最もL-カルニチン含有量の高いものとして知られるのは羊肉であり、次いで牛、豚、鶏肉などと報告されている。もちろん供試サンプルによりバラツキもあろうし、その前処理の方法、測定方法などによりこれらの値は一意に確定したものではないが、同一の研究者によって採取されたデータとして興味深いのは、赤貝やいかなどに比較的多いこと、一般に魚には少ないこと、焼きちくわやはんぺんなどの白身魚の加工食品にはほとんど含まれていないことなどである。しかしおしなべていえば、海産物にはL-カルニチンは比較的乏しいといえる。植物にはほとんど含まれておらず、特異な例として知ら

れるアボカドなどでも 10mg/100g 前後と極めて少ない。尚、動物由来でも鶏卵にはほとんど含まれていない。競走馬の研究例などから推定するところ馬の中臀筋にはかなりの高含量が存在すると推定され、ラム肉のさらに 2~3 倍にも達する。ライオンやチータなど短距離疾走型の動物の筋肉のデータがないが、理屈から想像されるところ彼らは瞬発力の源泉となるホスホクレアチンや解糖系からの ATP 調達に対する依存度が高いであろうから、L-カルニチンの保有量は少ないと予想される。逆に、馬や羊などは肉食の捕食者から逃れるために、あるいは集団で生活の場を長距離移動するために必要な持久力を備える必要から L-カルニチンの含量が高いのではないか、このように考える人もある。いずれにせよ、長距離移動型の動物たちは概して草食性であり、その彼らの食餌である植物に L-カルニチンが希少であるという事実から考えると、これら草食動物の肝臓を L-カルニチンの「一次生産者」と考えてよいと思われる。この観点からは人間もまた、食性上草食動物の筋肉を L-カルニチン供給源としていることからライオン型の肉食哺乳類と分類することも可能であろう。余談ながら砂漠を飢餓状態で長距離移動できるラクダのコブには脂肪が蓄えられている。ラクダの筋肉中の L-カルニチン含量がどのくらいのレベルにあるかには興味を持たれる。

国連の機関の一つである FAO (Food and Agriculture Organization) の国民別食料調査の結果(表 2)など

から推定される所、欧州国民の L-カルニチンの摂取量は一日あたり 150mg 程度、米国は約 200mg、羊肉の利用頻度の高いオセアニアやモンゴルでは 300~400mg にも達する。日本は約 75mg 程度とされ、欧米諸国と比べるとかなり少なめである。これらの数値を見ていて興味深いことは、ニュージーランドやモンゴルなどには基礎体力的に筋肉の力を要求されるスポーツ(ラグビーや相撲など)に有能な選手の多いこと、男性の平均寿命が日本を抜いて世界一とされるアイスランドは一般の欧州の水準よりも高い摂取量(約 270mg)を有していることなどである。日本の平均寿命の高さと L-カルニチンの摂取水準の関係は定かではないもの

表2 世界各国国民によるL-カルニチンの1日摂取量 (FAO資料に基づいた算定)

国名	mg/day
世界平均	75
欧州平均	129
ドイツ	127
フランス	191
スイス	150
ポーランド	92
デンマーク	184
アイスランド	272
北米平均	180
米国	236
カナダ	189
メキシコ	107
アジア平均	46
日本	75
モンゴル	425
韓国	81
インド	24
オセアニア平均	248
ニュージーランド	300
オーストラリア	301

の、ここに指摘し得る positive な傾向をもつ疫学的調査結果を踏まえていけば、すでに長寿な日本人もさらに「健康寿命の伸長」を目指して L-カルニチンを摂ればよいのではないかという考え方もあるだろう。ただし、肉類を極端に増やす食生活には脂肪を摂り過ぎるなど別の弊害も考えられる上、加齢とともに体内保有量が減少するという事実を鑑みて、特に L-カルニチンの摂取が推奨される高齢者にとって肉食の励行は容易ではない。ここに有効成分としての L-カルニチンをサプリメントなどとして、肉とは別の経路で摂取できることの合理性に期待することができる。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬局長 医薬発 1115003 号 平成 14 年 11 月 15 日
- 2) 厚生労働省医薬局食品保健部基準課長 食基発第 1225001 号 平成 14 年 12 月 25 日
- 3) 「生化学第四版」(東京化学同人刊) コーン・スタンプ著 p. 338-339 など
- 4) D. M. Muller, H. Seim, W. Kiess, H. Loster, and T. Richter *Metabolism* **51** (11) pp1389-1391 (2002)
- 5) K. D. Wutzke and Henrik Lorenz, *Metabolizm* **53** (8) pp 1002-1006 (2004)
- 6) F. M. Vaz and R. J. A. Wanders, *Biochem. J.* **361**, 417-429 (2002)