

L-カルニチンと疲労科学 その食品成分としての接点

ロンザジャパン株式会社
王堂 哲

はじめに

通常 L-カルニチンは、長鎖脂肪酸を筋肉細胞のミトコンドリア内部に運搬する働きをし、脂肪燃焼に必須の栄養成分として紹介されることが多い。しかしこの分子と疲労との関連を考えるとときにはその典型的なイメージから一旦離れて、より一般的に「筋肉や神経、腎などの標的器官に対し、アシル基を運搬または搬入することによって全身のエネルギー需給バランスを調節する分子」といった捉え方をした方が統一的に理解しやすいのではないかとと思われる。一方、疲労という概念が非常に広範であるため、それとある成分との関係を考える際には「どういう疲労に注目するか」を明確にする必要がある。また平常時健康人に訪れる疲労は合目的な生理機能であるため、予防や治療の対象とはならない。そこで本稿では仮に、L-カルニチンと比較的にかかわりの深いと思われる疲労の側面を

(1) 特別な状況にある健康人の疲労(例:アスリート)

(2) 疾病としての疲労

の2つの場合に限定し、いくばくかの考察に供したい。周知の通り、今日特に疾病としての疲労現象の生化学的な解明アプローチは、内科学におけるメタボリックシンドロームのごとく健康人と罹患者の境界領域での予防や早期介入の観点から潜在的に多くの国民に関わりが深い領域と考えられている。

1. スポーツとL-カルニチン

スポーツ性疲労とL-カルニチンの関連については2つの観点に大別できる。1つは持久運動能力の向上であり、もう1つは運動性筋肉疲労の防止、あるいはそこからの回復である。

持久運動能力は心臓への負担軽減や骨格筋への効率的なATP供給に基づくものであるが、これはオードックスな、L-カルニチンによる脂肪のエネルギーへの転換効率向上ということで理解される¹⁾。脂肪の利用効率は長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの運搬のほか、解糖系とTCA回路との接続部分でアセチル CoA からアセチル基を受け取り、自らアセチル L-カルニチンとなることによって、エネルギー産生時に不足してくる遊離 CoA 濃度を確保することにも寄与している。

もう1つの運動性筋肉疲労防止効果の方も、脂質エネルギーの活用促進に基づく十分なATP供給が主因であるとする作業仮説が出されている²⁾。すなわち、運動によって損傷を受けた筋肉から循環血中に漏出してくるミオグロビン、脂肪酸結合たん白、キサンチンオキシダーゼ、マロンジアルデヒドなどのバイオマーカーの量が L-カルニチン摂取時に減少することが確認されている。これはしっかり整備されたヒト実験系での仕事である。とりわけ後者の2つの化学種は活性酸素による筋細胞に対するダメージが軽減された結果と考えられ、直接のクエンチング効果をもたないはずの L-カルニチンが潜在的に発揮する機能として興味深い。

このようなスポーツ時の筋肉保護作用は具体的には筋肉痛の抑制として従来報告されているもの³⁾と恐らく関係しているのであろう。短距離走者からトライアスロン選手まで筋肉の性質やトレーニング負荷は様々であるからそれぞれに適したスポーツサプリメントの開発方針が考えられる⁴⁾。なお、このような L-カルニチンによる持久運動能力の向上や筋肉痛の防止効果はアスリートのみならず特別な運動

をしない人の日常においても広義の抗疲労効果としてメリットの見込める応用分野である。

2. 疾病としての疲労とL-カルニチン

疲労については近年日本が他国をリードする形で改めて先端的な研究が深められている。疲労は単に生体側のみならず時代や地域、文化社会的背景の考察を要請する包括的で複雑な現象である。また、この現象は誰にとっても切実であるとともに経済社会的な課題であると認識されている⁵⁾。ここではL-カルニチンとの接点について考えてみたい。

筋肉と脳は疲労研究の中核をなす代表的な臓器であるが、これらはまたL-カルニチンの作用する2大部位でもある。このことは現時点の既知情報からみてもすでに偶然のこととは思われない。というのは、この分子が脂質からのATP調達を目的として筋肉(ハードウェア)で働く以外に、主としてアセチル基を運搬することにより中枢神経機能(ソフトウェア)側でも役割を担っており、疲労の発生源(筋)とフィードバックセンサー(神経系)の両起点を行き来しながら仕事をしているという状況証拠がここ10年ほどの間に次々に挙がってきているからである。以下具体的に主要な情報を俯瞰してみたい。

疲労現象を、単なる見かけの観察に留まらず生化学パラメーターの変動としてとらえようというアプローチからL-カルニチンもとりあげられるようになった。とりわけ慢性疲労症候群の患者の血中でL-カルニチンのアセチル体濃度が低いという知見⁶⁾や脳の特定の領域でこの化合物の取り込みが減少するという発見⁷⁾はその基幹をなす事実と目される。アセチルL-カルニチンは、血液脳関門を通過すること⁸⁾、また脳細胞の中でアセチル基のサプライヤとなり、神経伝達物質としてのグルタミン酸誘導体の一部構造に取り込まれるという現象⁹⁾として記述されている。加えて、グルコースの投与によりアセチルL-カルニチン濃度が減少することを根拠として、この分子の脂質と糖代謝のエネルギーバランスに対する寄与が示唆されている⁹⁾。このように見てくると、L-カルニチンはアセチル基のデリバリー担体として血流ハイウエーに乗って「必要な時、必要なだけ、必要なところへドアツードアで」運搬する役割を負っているものと理解され、おなじみのミトコンドリアへのアシル残基(脂肪酸)の運搬という仕事は、多々こなしている彼らの仕事の一つ目を見ていたにすぎないことが納得される。以上の関係を図1に示す。

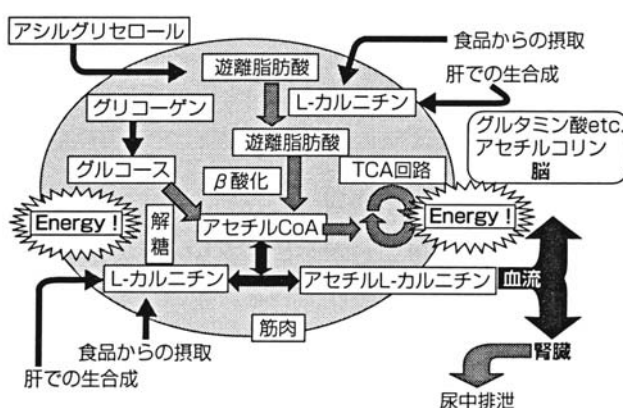


図1 アセチルL-カルニチンを介したL-カルニチンの主要体内移動態

多くの場合観察は血清中濃度の分析で行われることが多いが、血中に見られるL-カルニチン誘導体は量的には身体全体の分布からみて高々1~2%のオーダーにすぎない。したがって、L-カルニチン誘導体の血中濃度測定は全体量の90%が保持される筋肉組織コンパートメントを中心として上流(脳)と下流(腎排泄)の2方向に移動中の血管中画分の動態をスナップショット的にとらえるものだと考えてもよいだろう(さらに、これに内因性の肝生成分および小腸からの外部摂取分の「入り」を加えて

考えるとほぼ全体像となる)。したがって、この動力的な平衡状態はどのような被験者を対象に、どのような状況で測定したかが、得られた結果の解釈に大きな影響を与えるはずである。ただし量的にはマイナーな体内コンパートメントではあっても、そこに反映される量的関係は多くの情報を含む。血中濃度は人種差の影響も受けるといわれる⁶⁾。

筆者らが最近日本人被験者を対象として健常人の血中濃度を分析したところ、20代では総L-カルニチン濃度で $53.0 \pm 8.2 \mu\text{M}$ (平均±標準偏差、 $n=18$)、30~40代で $61.1 \pm 10.4 \mu\text{M}$ (同、 $n=5$) という年代特異的な濃度幅を示唆するデータが得られた。また非運動時のアセチル化率(総L-カルニチン量に対するアセチルL-カルニチンの割合)には年代間の差異は比較的少なく20代で $21.2 \pm 4.8\%$ 、30代で $18.1 \pm 2.3\%$ であった。いまだ日本人健常人にみられるこれら数値の意味するところを説明し尽くすには知見が十分とはいえないが、いずれにせよ健康な状態においては図1で表される恒常性が可逆的に保たれているのに対し、このバランスが何らかの理由で崩れた時には疲労の諸症状が表れるものと考えられる。L-カルニチン類の血中濃度の一般臨床検査的な意味は未確立であるが、先般筆者らによる上記の血中濃度測定の上で1つの示唆的な現象が見出された。30代の6人の被験者のL-カルニチン濃度を1週間毎に計4回測定した結果をまとめていたところ、すべての回で6人中最高値($62.7 \sim 78.6 \mu\text{M}$)を示した被験者と、全回とも最低値($46.1 \sim 53.3 \mu\text{M}$)を示した被験者が一人ずついることに気付いた。そこでこれら2人の被験者の食習慣の特徴について調査を行ったところ、高濃度保持者は肉食中心、

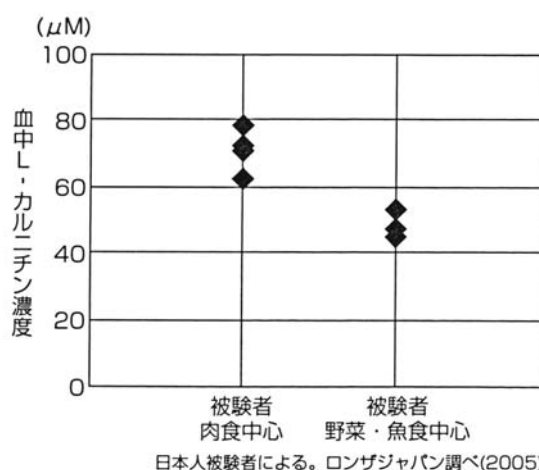


図2 食習慣と血中L-カルニチン濃度の相関傾向
1週間に1度計4回、定刻にL-カルニチンを摂取しない状態で採血し、L-カルニチン濃度を測定。食習慣として肉食中心の被験者は野菜・魚肉中心の被験者よりも相対的に常に高い濃度を示した

低濃度保持者は魚野菜食中心との事実が判明した(図2)。L-カルニチンが野菜や魚に稀少であり、もっぱら食肉に含まれる成分であるという事実と重ね合わせ、この事実はL-カルニチンの血中濃度がある幅域内をランダムにとるとみるよりは、より限られた範囲で各人のユニークな生化学的個性を相応忠実に反映しているものと推定される。したがって、そのようなデータの解析結果を一般化する際には被験者の属性を極力きめ細かく織り込んだ考察が付されるべきであろう。

さて、慢性疲労症候群の症状緩和にL-カルニチンの投与が有効であったとするヒト治験例も知られているが¹⁰⁾、中枢系においてはアセチル体の形で作用するとの報告が多い^{11, 12)}。さらにアセチルL-カルニチンは専らアセチル基供与体として働くとの仮説が目下有力である。前述のようにアセチル基は(恐らく脳に特有の代謝経路によって)グルタミン酸誘導体の骨格の一部となり⁹⁾また場合によってはコ

リン分子に転移されてアセチルコリンとして挙動するという¹³⁾。後者は疲労研究ではなく、老化や認知症など知覚に関する生理作用の一部として究明が進められる中で提唱された理論である。この切り口から見た化学分子としての L-カルニチンとはもはや脂質代謝の作用分子としての面影も薄く、**図 3** に示す構造式を眺めていればこれは直感的にコリン誘導体として働く神経伝達物質のメンバーの 1 つであろうと信じたい。そしてこれらアセチル基授受の反応はすべて CoA 分子に仲介されることもほぼ確からしい(したがって、CoA 前駆体としてのビタミンであるパントテン酸摂取の重要性にも興味を持たれる)。

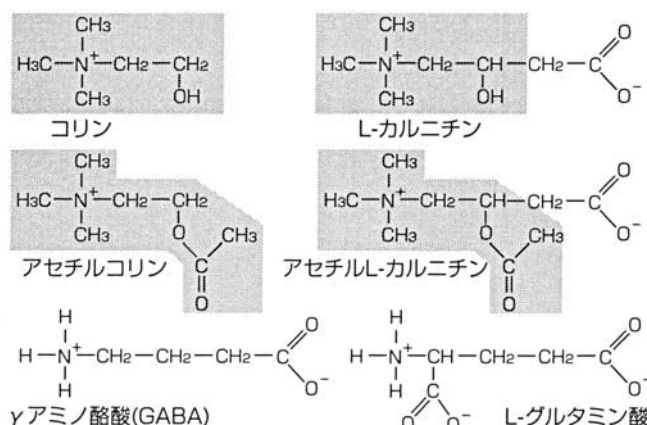


図3 L-カルニチンに構造の類似した神経伝達物質

以上のような動的平衡の失調が崩れる原因は種々想定され、ケースに応じて対応策も考えられるのであろうが、例えば L-カルニチンの絶対量が不足しておらず、アセチル化過程に不具合があってそれが全身の疲労感や筋肉痛として発症するような場合には L-カルニチンではなくアセチル体の投与が有効であろう。また L-カルニチンが関与する細胞の細胞膜には特異的能動輸送に関与する OCTN2 と呼ばれる膜受容体が存在しており^{14, 15)}、この発現量が不十分であるような場合には著量の L-カルニチンの投与によって自然拡散的な膜輸送¹⁶⁾を促すことにも治療原理として根拠があると思われる。いずれにせよ、アセチル L-カルニチンは L-カルニチンよりも腎臓の再吸収を受けにくく、尿中排泄を受けやすい傾向にある¹⁴⁾ため、やはり治療目的には相応に高めの Dosage が必要になるのではないかと考えられる。

一方健常人においては図 1 の平衡が時々刻々身体の要請に応じて絶妙に保たれているわけであるから、系全体の絶対量としての L-カルニチンを必要十分量食品やサプリメントによって確保することによって健全な疲労と回復のサイクルを作り出すのがまず自然であろう。なお「系全体の絶対量としての L-カルニチン不足状態が生じる可能性のある健常人」としては、基礎代謝に対して過剰な内臓脂肪をもつメタボリックシンドロームならびにその予備軍該当者、筋肉内濃度の低下する中年期以降、また特に肉体を酷使する職業人やアスリートなどをその典型カテゴリーとして挙げる事ができる。

おわりに

抗てんかん薬のバルプロ酸やある種のβラクタム系抗生物質の代謝産物は L-カルニチンとの親和性が高く、不可逆的に腎排泄を受ける結果、絶対量の L-カルニチンの不足を招き¹⁷⁾、いわゆる 2 次性 L-カルニチン欠乏症を引き起こす。また腎における OCTN レセプターを欠損させた JVS マウスでは腎再吸収が不能となるため L-カルニチン欠乏状態となる。このモデルマウスを疲労研究のツールとして用いることも提案されている¹⁸⁾。透析患者においても全身的な疲労がしばしば問題となるが、この場合には L-カルニチンの再吸収ができないため相対的に血中 L-カルニチンのアセチル化度が亢進すると

いう。その他、ある遺伝子背景をもつインフルエンザ脳症患者には血中の長鎖アシル L-カルニチン濃度の上昇が観察され、これはミトコンドリア内にあるカルニチンアシル転移酵素が熱変性により失活することが原因であると報告されている¹⁹⁾。

このように疲労現象の伴う多くの症例研究において、血中の L-カルニチン類のユニークな量的変動が原理的に説明できるようになってきている。これらの知見に SNPs やプロテオームのような遺伝子・たんぱく質解析²⁰⁾、また L-カルニチンにとっての代表的な標的オルガネラであるミトコンドリア機能の不全に基づくアポトーシス²¹⁾や活性酸素に関する知見が加味されることにより、早晩多くの「点」が「線」として結ばれるであろう。そして最終的にそれら疾病研究の成果が潜在的に莫大な数にのぼる「健康人の疲労マネジメント」に還元されれば、よりテーラーメイド的な抗疲労 L-カルニチンサプリメントの提供につながるであろう。L-カルニチンは摂取対象として有効な場合もあれば、多面的な疾病マーカーとしても大いに役立つ。そのような研究の深まりを期待するところ、慢性疲労のすぐ隣にいるのかもしれない私自身、まさに L-カルニチンと疲労研究との奥深い係わりに切実な興味はつきない。

参考文献

- 1) Gorostiaga EM., et al.: *Int J Sports Med* **10** (3), 169-174 (1989)
- 2) Volek J., et al.: *Am J Physiol Endocrinol Metab* **282**, E474-E482 (2002)
- 3) Giamberardino MA., et al.: *Int J Sport Med* **17** (5), 320-324 (1996)
- 4) 王堂 哲: *NEW FOOD INDUSTRY* **47** (4), 1-7 (2005)
- 5) 梶本修身: *食品と開発* **39** (3), 5-7 (2004)
- 6) Kuratsune H., et al.: *Int J Mol Med* **2** (1), 51-56 (1998)
- 7) Kuratsune H., et al.: *Neuroimage* **17** (3), 1256-1265 (2002)
- 8) Inano A., et al.: *Biopharm Drug Dispos* **24** (8), 357-365 (2003)
- 9) Kuratsune H., et al.: *Biochem Biophys Res Commun* **231** (2), 488-493 (1997)
- 10) Plioplys AV., et al.: *Neuropsychobiology* **32** (3), 132-138 (1995)
- 11) Ando S., et al.: *J Neurosci Res* **66**, 266-271 (2001)
- 12) Liu J., et al.: *Ann NY Acad Sci* **1033**, 117-131 (2004)
- 13) White H. L., et al.: *Neurochem Res* **15**, 597-601 (1990)
- 14) Ohashi R., et al.: *J Pharmacol Exp Ther* **291** (2), 778-784 (1999)
- 15) Nagai K., et al.: *International Conference on Fatigue Science, Abstract Book S3-06/P1-38* (2005)
- 16) Shaw JB., et al.: *Am J Physiol* **8** (3), G376-381 (1983)
- 17) 有水基水.: *国際学院埼玉短期大学研究紀要 Vol. 19, 第 12 章* (1998)
- 18) Li M.X., et al.: *International Conference on Fatigue Science, Abstract Book P1-37* (2005)
- 19) Chen Y., et al.: *FEBS Lett* **579** (10), 2040-2044 (2005)
- 20) Gow JW., et al.: *International Conference on Fatigue Science, Abstract Book S7-03/P2-19* (2005)
- 21) Chang B., et al.: *Arch Biochem Biophys* **405** 55-64 (2002)

おうどう・さとし/Satoshi Odo

1985年 大阪大学薬学部修士課程修了、同年 旭硝子(株)入社(研究開発部)、1995年 旭硝子化学
品事業本部ファインケミカルズ開発営業、2001年 旭硝子化学品事業本部ファインケミカルズ企画
グループリーダー、2002年よりロンザジャパン(株)ファインケミカルズ事業部マネジャー、2003年 ロンザ
ジャパン(株)微生物工学受託事業部事業部長、現在に至る

専門・研究テーマ：非天然型光学活性アミノ酸の酵素合成、生体防御タンパク質(レクチン)に関する
分子進化学的研究、L-カルニチン関連生理学

著書・論文：L-カルニチンとスポーツ、疲労回復の接点:FOOD Style 21, 7 (10), 70-72 (2003)、L-
カルニチンと脂肪燃焼:食品工業 46 (22), 26-31 (2003)、L-カルニチンの発酵生産技術とそのメリッ
ト:食品と開発 39 (6), 14-16 (2004)、L-カルニチンと健康 (2), NEW FOOD INDUSTRY 47 (10),
24-34 (2005)