

疲労科学における L-カルニチン

王堂 哲

ロンザジャパン株式会社

Summary

L-Carnitine shuttles long chain fatty acid across mitochondrial selective inner membrane. This basic function had already been well elucidated in 1960s; however, recent studies are showing us novel aspects on this molecule not only on energy metabolism but also on the central nervous system (CNS) where it plays a role as one of the neurotransmitters. Not a few of those findings had been made from clinical observations on chronic fatigue syndrome and/or dementia. On the other hand, the phenomenon fatigue today is considered as nothing special. Symptoms appear in critical patients but this is an issue for most people living in the modern technetronic society and it raises apprehension about serious economical loss. In this context, it could be worthwhile to reappraise familiar traditional works on L-Carnitine physiology based on the current knowledge and contemporary view point. This review firstly tried to survey the pivotal feature of basal L-Carnitine shuttle on energy metabolism followed by attenuating mechanism on muscle damage and then putative upstream systems such as gene regulation and CNS. Recent discoveries which attempt to figure out an integrated picture on systemic fatigue in combination with CNS related events and peripheral energy metabolisms are also briefly introduced.

1. はじめに

L-カルニチン(γ -trimethylamino- β -hydroxybutyric acid)は今から約 100 年前にあたる 1905 年に、ロシアの研究者⁽¹⁾⁽²⁾によって筋肉中の成分としてはじめて報告された水溶性の物質であり、図 1 に表される構造を有する。発見から 50 年を経て長鎖脂肪酸の燃焼を促進する物質としてはじめて生理的意義の研究に端緒が開かれた⁽³⁾。一般名 Carnitine は肉を表すラテン語(*carnis*)に基づく。その名の通り、この成分はとりわけ哺乳類の筋肉組織に豊富に存在するが、古細菌をはじめとする単細胞生物や植物、無脊椎動物にもわずかながら分布することから、その進化的起源は非常に古いものと考えられる。ヒトにおいては成人一人あたり計 20g 程度が骨格筋を中心として、肝臓、腎臓、心臓、脳などに分布している。

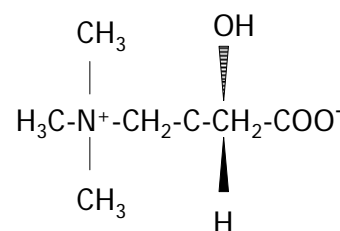


図1 L-カルニチンの構造

L-カルニチンの最も有名な生理機能は脂肪の異化代謝に関わるものであり、日本でも厚生労働省の認可を受けた2002年12月⁽⁴⁾以降、いわゆる脂肪燃焼を期待した食品成分として、様々な食品形態に応用されている。しかし本来この成分は医家向け処方箋医薬品として、L-カルニチンの先天性欠乏症(メチルマロン酸血症)の治療に用いられてきたものである。その医薬品はL-カルニチン関連遺伝子の先天性不全により脂肪酸の代謝副産物としてミトコンドリア内に蓄積した難分解性の短鎖脂質を系外に排出し、尿中に排泄させることを目的として投与される(有害な短鎖脂質の蓄積はミトコンドリアの機能不全を惹き起こし、しばしば致死的である)。

現代、日本における疲労科学の意義はすでに各所で頻りに説かれているところである⁽⁵⁾。しかし、今日的な課題であるだけに、疲労という現象の定量評価技術や研究概念の確立には日々工夫が重ねられているが、社会的な問題を実際に克服できるまでの道程は必ずしも単純とは思われない。L-カルニチンはそのような多様な疲労科学の諸側面と比較的多くの点で接点を有する生体常在成分の一つである。

本稿においてはまず、L-カルニチンに関する基本性質について概観し、次いでエネルギー代謝における役割、筋肉ストレスと修復機能、関連遺伝子の発現調節、神経系における挙動といった数個の切り口に分類して疲労現象との関係について考えてみたい。

2. L-カルニチンの基本特性と機能

L-カルニチンは、タンパク質中のリジンとアセチル基供与体としての遊離メチオニンから5つのステップを経て生合成される(図2)。ヒトの場合成人一人あたり10mg程度が一日あたり生合成量と推定されている⁽⁶⁾が、通常の食生活においては多くの部分が食肉摂取によって調達される。食品からの摂取量は個々人あるいは民族の食性によってかなり差異があり、肉食習慣の少ないインドでは30mg/day程度であるのに対し、L-カルニチンの豊富な羊肉の消費が多いオセアニアやモンゴルでは300~400mg/dayのレベルに達する。日本人は平均75mg/day程度と見積もられるが、年齢や個人的な食

習慣によって差がある。
L-カルニチンは小腸からレセプターを介して能動輸送的に吸収され、腎再吸収を経て筋肉を中心としたほぼ全身の細胞に配備される。そこでの主要な機能は、脂肪酸をβ-酸化の場であるミトコンドリアマトリクス

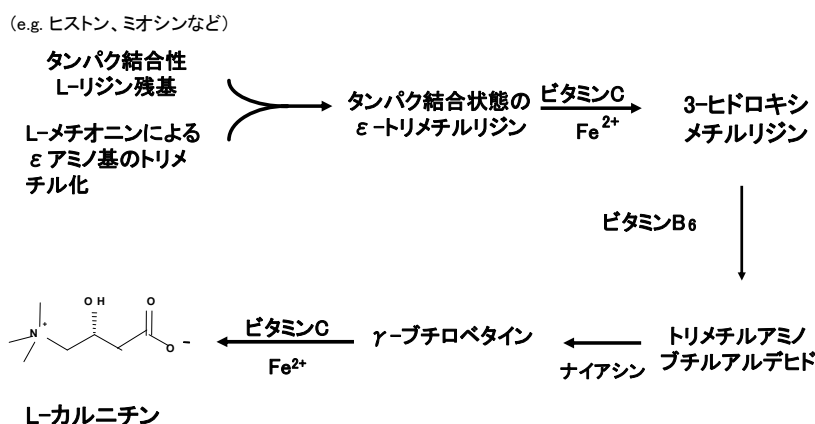


図2 L-カルニチンの生合成ルート

内に運搬することである。図3に示す通り、細胞内での脂質の輸送過程はCoAとのアシル基の交換反応を中核とした複数のステップから構成される。各素反応は4つの酵素(LCAS:長鎖脂肪酸活性化酵素 long chain fatty acid activating enzyme、CPT-Iおよび-II:カルニチンパルミトイル転移酵素 carnitine palmitoyltransferase I and II、CRAT:カルニチンアシルカルニチン移送酵素 carnitine acylcarnitine translocase)によって触

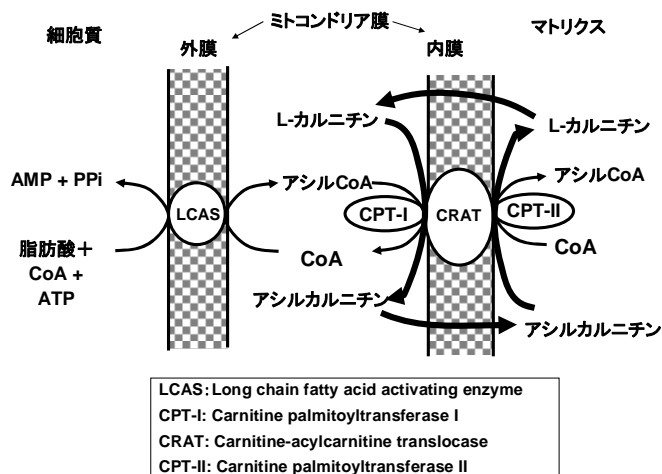


図3 L-カルニチンによる長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリクスへの移送

媒される。長鎖脂肪酸はそれ自身では燃焼の場であるミトコンドリアマトリクスに自由に侵入することができず、必ずL-カルニチン分子に結合している必要があるが、その通過選択能はミトコンドリア内膜に存在する。L-カルニチンとCoAによる活性化過程によって異化代謝に向けられる脂肪酸の輸送量が目的的に調節される。この過程は、宿主のエネルギー需要状態によって生成量の変化するマロニルCoA分子のCPT-Iに対するネガティブフィードバックによって制御されているが⁽⁷⁾、後述するように最近の研究は、この調節が遺伝子発現量の変化や中枢神経作用の関与する、より重層的なネットワーク支配をも受けている可能性を示唆している。

いずれにせよこの長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの取り込みがL-カルニチンの最もよく知られた機能であり、身体存在量の90数%以上にあたるL-カルニチンが筋肉や肝臓でこの機能を果たすために稼働しているものと

考えられる。この基本作用については1962年にはBremerによってすでに大要解明されていたが^{(8)~(10)}、経口摂取したL-カルニチンが実際に脂肪の燃焼を促進することは比較的最近証明された事実である^{(11), (12)}。¹³Cで標識した脂肪酸を12名の被験者に摂取させた場合、L-カルニチン摂取後に呼気中の¹³C炭酸ガスが有意に増加することが確認された(図4)。

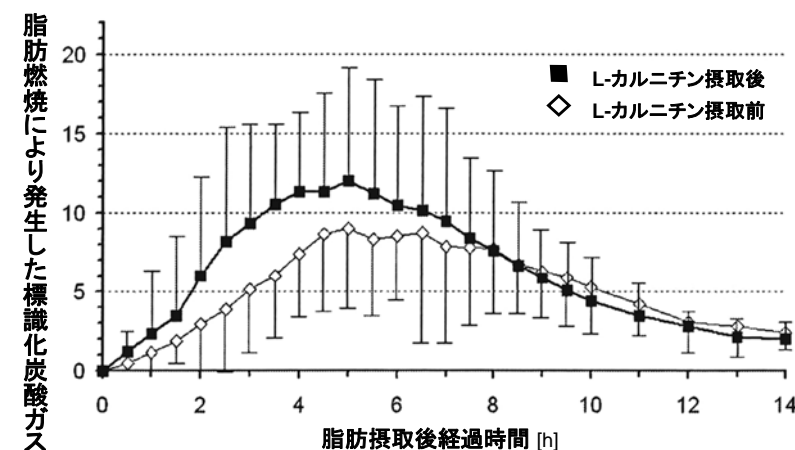


図4 L-カルニチン摂取による脂肪酸分解の促進⁽¹²⁾

18~30歳の被験者12名に対し、L-カルニチン換算量3g/day相当のL-カルニチンL-酒石酸塩を10日間摂取させた。安定同位体¹³Cでラベルした遊離脂肪酸を経口摂取させ、各被験者毎にL-カルニチン摂取前後の体内燃焼量を呼気中の¹³C炭酸ガス量として経時的に測定した。測定中特別な運動は行わなかった。L-カルニチン摂取後に、経口摂取した脂肪酸燃焼量の有意な増加が確認された。
 $\rho = 0.021$ (14時間の積算値)

L-カルニチンの小腸からの吸収にはじまる種々臓器コンパートメント間の往来は、一部自然拡散的に行われる場合を除いて、主に特異的レセプターOCTNs(有機カチオントランスポーター-organic cation transporters)によって能動輸送的に行われる。OCTNs には少なくとも OCTN1,2,3 が知られているが、とりわけ小腸吸収や腎再吸収においては OCTN2 が重要な役割を果たしている。後述する JVS マウス(若年性内臓脂肪症マウス juvenile visceral steatosis mice)とよばれるモデル動物は腎尿細管刷子縁膜における OCTN2 を欠くため再吸収が不全となり、結果的に全身的な L-カルニチン欠乏状態に陥る。このマウスは肝臓における脂肪の沈着、心臓の肥大などの所見を特徴とするほか、L-カルニチン絶食状態においては疲労様の症状を呈することから、L-カルニチンと疲労、脂質エネルギー代謝と疲労の研究に多様に貢献している。OCTN2 の発現量や発現部位のパターンを調べることにより L-カルニチンやその誘導体であるアセチル L-カルニチンの体内分布を制御するシステムについても旺盛に研究が進められている(第7節)。

3. 脂質代謝と持久運動能力向上

L-カルニチンが持久運動能力の向上におよぼす影響をみた研究は従来多数存在するが、それらの多くはスポーツ栄養学的な利用方法の開発を主要なモチベーションとして進んできたものであり、必ずしも疲労科学の視点で検討されてきたわけではない。しかし、例えばトレッドミルでの走行速度の維持⁽¹³⁾や自転車漕ぎ運動での疲労回復速度の向上効果⁽¹⁴⁾などの報告例においては苦痛と自覚される閾値が向上した可能性も含め、広義の疲労感が軽減されたことを結果的に示唆しているといえる。また最大酸素摂取量の増大⁽¹⁵⁾(図5)や運動負荷時の心拍数の低減⁽¹³⁾(図6)のような運動生理学的な数値はより客観的な持久身体能力の向上を示すものである。一方、被験者の選定、運動負荷の種類、摂取の量やタイミング、測定する項目の違いなどによりすべての研究結果が一律の結論を提示するには至っておらず、効果なしと判定する報告も少なくない(例えば⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾)。これらの研究の多くは、L-カルニチンの持久運動能力の向上がエネルギー源としての脂質の利用能の亢進に起因する ATP のスムーズな供給に基づくものであるとの単純な仮説に

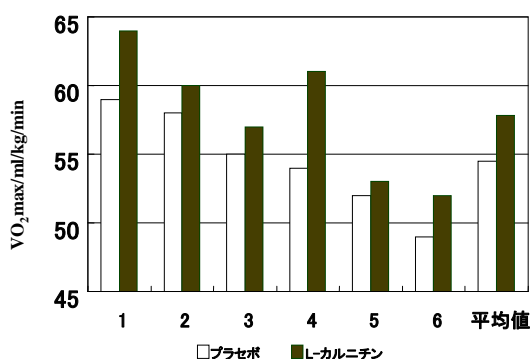


図5 L-カルニチン摂取による最大酸素摂取量の増大⁽¹⁵⁾
16~30歳の6名の競歩選手を被験者として4g/dayのL-カルニチンを2週間摂取させ、最大酸素摂取量を測定した。その結果54.5±3.7 (S.D)から57.8±4.7(S.D) mlO₂/kg/minに増加した。増加率は6%であった($p < 0.02$)。

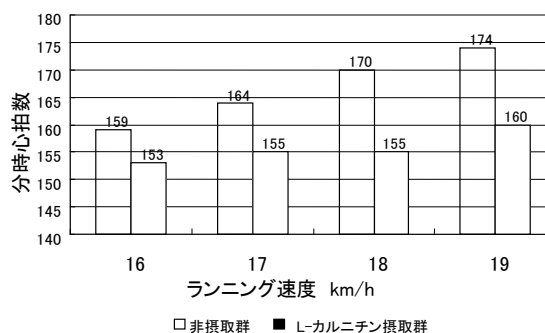


図6 L-カルニチン摂取による持久運動時心拍数の減少⁽¹³⁾
フルマラソン2時間10~20分代の能力を持つ7名の被験者に対し、2g/dayのL-カルニチンを摂取させた。時速16~19kmの段階別速度でトレッドミルランニング試験を行い、摂取前後の心拍数を比較した。L-カルニチン摂取後に心拍数が減少した(17,18,19 km/hにおいて有意差が認められた($p < 0.05$))。このことからL-カルニチンによる持久運動能力の向上が確認された。

依拠するためか、実験デザインの規格化に不十分な点も散見され、各研究間の比較検討も必ずしも容易ではない。L-カルニチンの脂質以外のエネルギー代謝に対する影響、関連する遺伝子の発現、筋肉の損傷に対する反応、ホルモン作用、中枢神経系からの影響までを含めた今日的な観点から見ればいくぶん皮相的、前時代的なアプローチであるように思われる。以下の各節ではこの点に留意しながら、疲労現象とL-カルニチンとの関連について概観を試みたい。

4. 糖質のエネルギー代謝との関連

呼吸商値の低下(図7)や運動時の血糖値の低下抑制(図8)などの現象は、L-カルニチンの摂取によって実際に糖質代謝とは独立に脂質の利用が促進される場合があることを示している⁽¹⁸⁾。しかしL-カルニチンは解糖系や β -酸化、アミノ酸代謝等から生じたアセチルCoAからアセチル基転移酵素(CRAT: carnitine acetyltransferase)に触媒されてアセチル基を受け取り、アセチルL-カルニチンに変化する(図9)。脂質代謝のみで限定的に機能するものと考えられがちなL-カルニチンであるが、エネルギー代謝系のみならず中枢系、ホルモン生合成等においても重要なハブ分子であるCoAとの相互作用において、より広範で立体的な役割を果たしていることが予想される。

嫌氣的運動が高じてくると、代謝の袋小路として乳酸およびアセチルCoA濃度が高まる

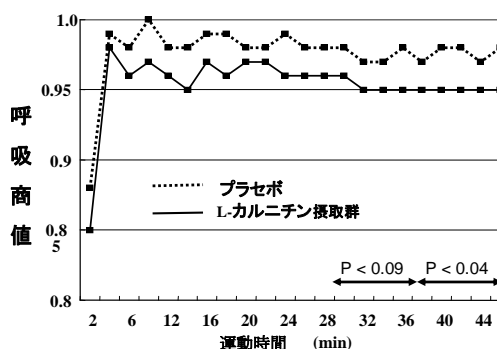


図7 L-カルニチン摂取による呼吸商値の変化⁽¹⁸⁾
23~40歳の8名の自転車競技者、3名のマラソン選手を被験者として、2g/dayのL-カルニチンを摂取させた。試験は交叉二重盲検法によった。L-カルニチンにより自転車漕ぎ運動時、呼吸商値の減少が見られたことから脂質の利用能が高まったことが確認された。運動初期(18-27分)、中期(28-37分)、後期(38-47分)期間における摂取、非摂取間の有意差はそれぞれ、 $p < 0.14$ 、 $p < 0.09$ 、 $p < 0.04$ であった。

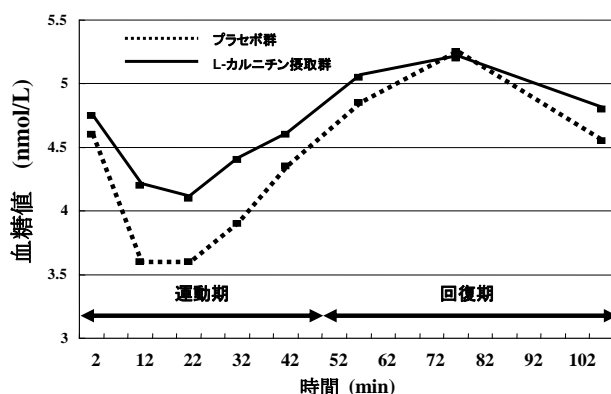


図8 L-カルニチン摂取による運動中血糖値の抑制傾向⁽¹⁸⁾
L-カルニチン摂取により持久運動期間中の血中グルコース濃度の減少に(有意差は認められなかったものの)抑制傾向が見られた。図7に示す結果ともあわせ、L-カルニチンの摂取により脂質の利用能が高まったものと考察された。試験条件は図7と同様。

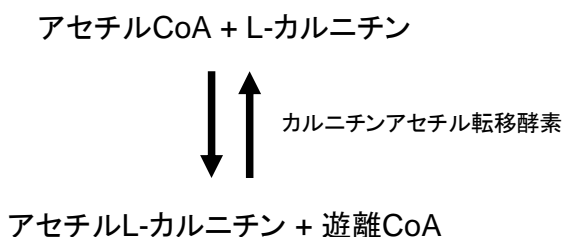


図9. 転移酵素によりL-カルニチンとコエンザイムAとの間でアセチル基の交換反応が起こる

(図 10-a)。アセチル CoA 化の亢進は、遊離 CoA の低下を招来する。CoA は身体の各所において多様な機能を担っているため、その濃度の低下は様々なポイントでスムーズな代謝に支障をきたす。

しかしながらこのような状態のもと、アセチル基のレシピエントとして必要量の L-カルニチンが存在すると、前述の転移反応を経てアセチル L-カルニチンが生じる。

アセチル L-カルニチンはアセチル CoA とは異なりミトコンドリア膜を通過して細胞質、続いて細胞外に移動できるため、アセチル基代謝の閉塞状態に一種の「ガス抜き」がおこる(図 10-b)。

図 11 はサラブレッド競走馬において採られたデータであるが、実際に運動負荷により遊離の L-カルニチンが定量的にアセチル化されていることがわかる

(¹⁹)。一方解糖系産物として生成した乳酸は疲労の原因物質であると永らく信じられてきたが、近年その考えが修正され、むしろエネルギー源として重要であるとの認識が定着してきている。

嫌気条件下で蓄積された乳酸は酸素供給の再開とともに好氣的に異化されるのが一般的経路と考えられるが、L-カルニチンをバイパスとした代謝あるいはアセチル基の緩衝プールが存在してエネルギー需給バランスの調整に一役買っている可能性がある。

図 12 のヒト実験結果はそのような可能性を裏付ける状況証拠のひとつとして興味深い(²⁰)。このように解糖系のターミナルポイントにカルニチンアセチル転移酵素を据えて代謝マップを検討すると、エネルギー源切り替えのジャンクションポイントに CoA、L-カルニチン、ピルビン酸、乳酸をメンバーとした平衡系(アセチルバッファー)の存在がイメージされる。

図 12 のヒト実験結果はそのような可能性を裏付ける状況証拠のひとつとして興味深い(²⁰)。このように解糖系のターミナルポイントにカルニチンアセチル転移酵素を据えて代謝マップを検討すると、エネルギー源切り替えのジャンクションポイントに CoA、L-カルニチン、ピルビン酸、乳酸をメンバーとした平衡系(アセチルバッファー)の存在がイメージされる。

図 12 のヒト実験結果はそのような可能性を裏付ける状況証拠のひとつとして興味深い(²⁰)。このように解糖系のターミナルポイントにカルニチンアセチル転移酵素を据えて代謝マップを検討すると、エネルギー源切り替えのジャンクションポイントに CoA、L-カルニチン、ピルビン酸、乳酸をメンバーとした平衡系(アセチルバッファー)の存在がイメージされる。

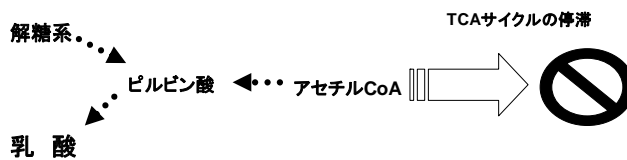


図10-a 嫌氣的運動状況における代謝の閉塞

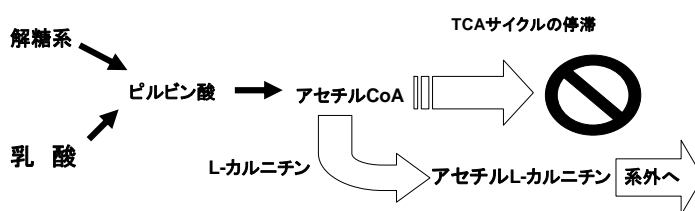


図10-b L-カルニチンによるアセチル基閉塞状態の「ガス抜き」

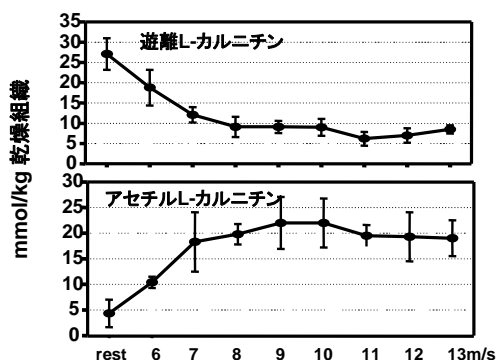


図11. 嫌氣的運動におけるアセチルL-カルニチンの増加およびL-カルニチンの量論的減少(¹⁹)

L-カルニチンを摂取させたサラブレッド5頭を用いて2分間の運動負荷試験を行い、中臀筋内のL-カルニチンおよびアセチルL-カルニチン濃度の経時変化を調べた。その結果、アセチルL-カルニチンの減少およびL-カルニチンの増加が、化学量論的に対称をなす変化として観察された。解糖系から生じたアセチルユニットがL-カルニチンに受容され、対応量のアセチルL-カルニチンが生成されたと考えられる。アセチル化度は筋肉内の総L-カルニチンプールに対し、70%にも達した。

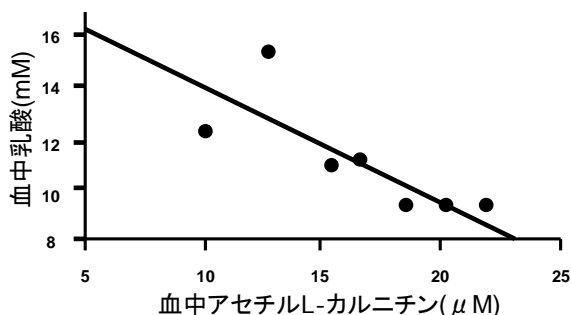


図12 嫌気運動によって生じた乳酸のアセチルL-カルニチンへの変換(²⁰)

中等度の運動経験のある被験者10名(20~30歳)に2gのL-カルニチンを試験前1時間に摂取させた(交叉二重盲検法)。規格化された自転車漕ぎ運動の後に血中乳酸およびアセチルL-カルニチン量を測定した。その結果、乳酸値の変化に伴いアセチルL-カルニチン濃度の逆比例的減少が観察された。解糖系から生じたアセチルユニットがL-カルニチンに受容され、対応量のアセチルL-カルニチンが化学量論的に生成したものと考えられる($\rho < 0.08$)。

生体エネルギー調達源のコントロールはスポーツ栄養学のみならず一般人の日常生活においての消耗予防や疲労回復過程において極めて基本的かつプラクティカルな課題である。なお後述するようにアセチル L-カルニチンはエネルギー代謝の局面のみならず、膜レセプターOCTN を介して、血液脳関門をも通過し、中枢系においてアセチルコリンや GABA(γ-アミノ酪酸)の前駆体としてユニークな役割を演じていることが明らかになりつつある。

以上のように L-カルニチンとアセチル CoA とのアセチル基交換反応を通じて遊離 CoA 濃度の調節については全身的なホメオスタシスが図られているものと考え、エネルギー代謝の観点から疲労やストレスの状態を検出するためのマーカーとして L-カルニチンのアセチル化度の測定利用が考えられる。これに関連する事項は慢性疲労症候群の研究において臨床的観点からすでに報告されている(第7節)。また筆者らがブタを用いて検討している例では、分娩時においてアセチル化度が顕著に亢進することが観察されている。出産は生物にとって極めて激しい疲労状態の一種とも考えられるため、是非実用的な追求を試みたい課題である。

5. 筋肉ストレスにおける修復の問題

運動性疲労については中枢神経系の異常も関与した半不可逆的で重篤なオーバートレーニングによる症状も含まれるが、L-カルニチンについては通常レベルの短期的な運動ストレスに関する筋肉性の症状の緩和に焦点をあてた論文がいくつか発表されている。運動ストレスに伴って惹起される一連のイベントメカニズムを図 13 とともに以下に要約する⁽²¹⁾。

- (1) 筋肉細胞の物理的損傷→ATP の分解→ADP の末梢括約筋における蓄積(図 13 1a)→アデニレートキナーゼの活性化(図 13 1b)→2 モルの ADP から 1 モルの ATP と AMP の生成(図 13 1c)→AMP の蓄積→ヒポキサンチンの生成および毛細血管内皮から外部への拡散
- (2) 運動による低酸素状態(図 13 2a)→ATP 供給の不足→ATP 依存性カルシウムポンプの機能不全(図 13 2b)→細胞内へのカルシウムイオンの蓄積→カルシウム依存性プロテアーゼの賦活(図 13 2c)→プロテアーゼによるキサンチンデヒドロゲナーゼの一部開裂→キサンチンオキシダーゼへの転換および血管内濃度の上昇(図 13 2d)→ヒポキサンチンからキサンチンの生成(図 13 3a)および尿酸への転換(図 13 3b)
- (3) ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸の転換において酸素が電子受容体となることに起因したスーパーオキシドラジカルの生成(図 13 3c)→スーパーオキシドラジカルの鉄イオンとの結合→反応性ヒドロキシラジカルの生成→細胞膜内多価不飽和脂肪酸の攻撃に基づく組織の損傷(図 13 4)→一連の過酸化脂質生成の開始→種々鎖長のアルデヒド(特にマロンジアルデヒド:MDA)の生成(図 13 5)
- (4) ヒドロキシラジカルの生成→遷移反応中間体の生成(図 13 7a)→好中球の遊走(炎症反応)(図 13 7b)→膜損傷

(5) 筋細胞膜の損傷→筋肉細胞内タンパク質(例えばクレアチンキナーゼ CK)の漏出(図 13 6)

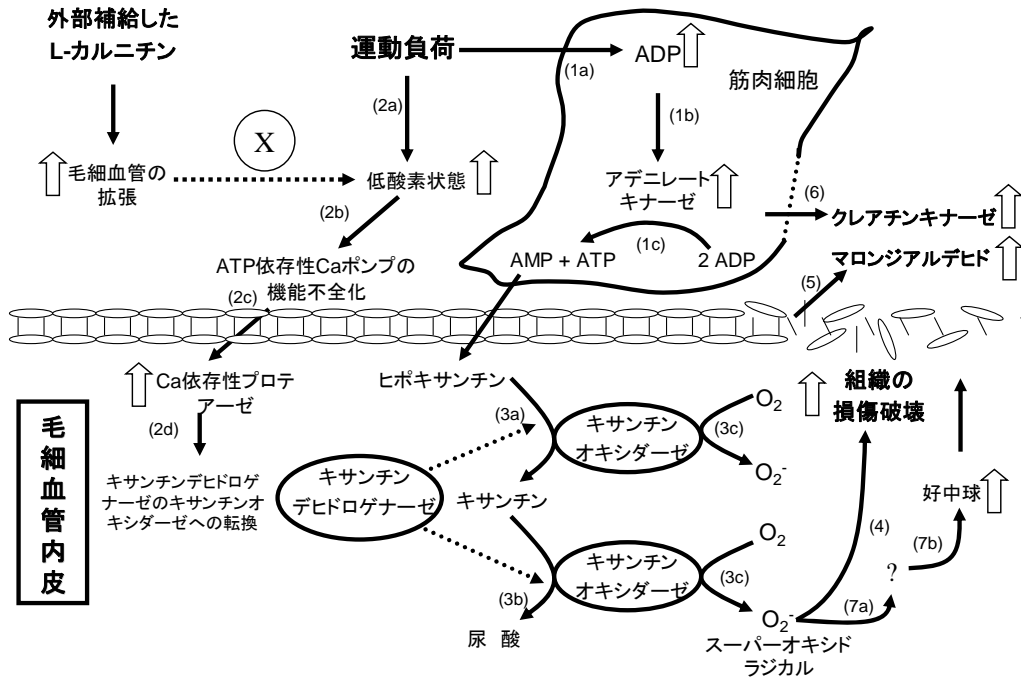


図13 運動負荷による筋肉損傷の回復過程におけるL-カルニチンの寄与

(William J ら⁽²¹⁾より改変して引用) 反応順序は記号とともに本文に記す。

以上のような一連のメカニズムより、具体的には血中のヒポキサンチン濃度、クレアチンキナーゼ、マロンジアルデヒドなどの濃度を測定することにより、筋肉損傷の程度やタイミング、損傷が惹き起こされたプロセス(活性酸素によるダメージであるかどうかなど)をある程度推定することができる。L-カルニチンが前述(2)の過程における筋肉組織内の血管拡張により低酸素ストレスを緩和することが考察されている。内皮の局所的な虚血状態においてはL-カルニチンの漏出がおこるため、その部分で酸化ストレスが増大し血流の悪化がおこる。このような背景のもと、L-カルニチンの 3g/day、3 週間摂取による筋肉性疲労の改善が観察されている⁽²²⁾。また、L-カルニチン 2g/day に相当する L-カルニチン L-酒石酸塩を 3 週間摂取させた別のクロスオーバーヒト試験⁽²³⁾では、中腿筋の MRI 像、および血中ヒポキサンチン、キサンチンオキシダーゼ、尿酸、ミオグロビン、脂肪酸結合タンパク、クレアチンキナーゼを精査し、その摂取により筋肉損傷が有為に軽減されることが示された(MRI 像の定量的解析により筋肉損傷軽減の度合いは 41~45%と見積もられた)。同実験におけるプラセボとの比較では、活性酸素から被るダメージの指標となる血中マロンジアルデヒド値が L-カルニチン摂取により短時間で回復することも明らかとなった。また同じ実験グループによる追試によって筋肉痛の緩和が見られることも示されている⁽²⁴⁾。

運動性筋肉(損傷)疲労への応答としてのタンパク質合成や免疫細胞の挙動については、成長ホルモン、各種成長因子、性ホルモン、副腎皮質ホルモンなどのホルモン類も関与している。L-カ

ルニチンとの関連からはテストステロン、免疫作動性および免疫感受性成長因子(GH)、インスリン様成長因子(IGF-1)およびインスリン様成長因子結合タンパク質(IGFBP-3)についての研究がある⁽²⁵⁾。それによれば急激な運動によってこれらのすべてのホルモン値が上昇したが、とりわけIGFBP-3において有意差のある変化が観察された。また L-カルニチンによる末梢血流改善効果が、筋損傷によって損なわれたアンドロゲン受容体など組織受容体の回復に寄与している可能性にも言及されている。また遺伝子の挙動まで含めた研究では L-カルニチンによって媒介される脂肪酸輸送の中心酵素である CPT-I は、甲状腺ホルモンおよび膵臓ホルモンによってその遺伝子転写が促進されるという⁽²⁶⁾。これらのホルモン分子と L-カルニチンの接点は、まだ説明十分な線として結ばれているとはいえない状況であるのかもしれないが、筋肉疲労回復への応用を考えてゆく上においては、後述する中枢神経系への関与と併せて重要な一領域であると考えられる。

以上のような生化学マーカーに着目した研究アプローチは、「L-カルニチン摂取による脂肪燃焼促進と持久運動能力の向上」という直線的なロジックに偏するきらいのあった従来の実用研究に対し、一段深い理解に近づくものとして疲労研究の観点からも重要であると思われる。

応用面では、筋肉細胞修復の立場からは分岐鎖アミノ酸やビタミン C などと組み合わせた場合の、また活性酸素防除の点からは種々の抗酸化成分と共存させた場合の L-カルニチンの効果について、今後のトライアルが期待される。

6. L-カルニチンに関連する遺伝子の発現

L-カルニチンの関与する生体反応について考えるとき、それら素反応(例えば脂肪酸のミトコンドリアへの運搬)は単純に L-カルニチンの絶対的な量的不足によって停滞し、また十分な確保によって回復ないし亢進するというふうにとらえられる場合が多い。この考えは実用的に便利ではあるし、経口摂取した場合の血中濃度にも Dose response が見られるので直感的に受け入れやすいものである。しかしながら、エネルギー需要やストレス、脂質代謝に影響を持つ栄養成分の摂取あるいは L-カルニチンの外部補給そのものによって関連する酵素の遺伝子発現にどのような応答があるかを知ることが、より工夫に富んだ利用を促進する上において重要である。

第 2 節で述べたように、L-カルニチンを直接の基質とする酵素として CPT-I および-II (carnitine palmitoyltransferase)、CACT (carnitine acylcarnitine translocase)、CRAT (carnitine acetyltransferase)などが、レセプターには OCTNs (有機カチオントランスポーター organic cation transporters)が挙げられる。Lohninger らは、これら酵素をコードする遺伝子の転写が 6 ヶ月間の規格化された運動プログラムの後に有意に促進されることをヒト試験で報告している⁽²⁷⁾。図 14 にアスリート被験者の場合の筋肉中および白血球中における mRNA 量の変化パターン結果を示す。これらは運動負荷に対するエネルギー需要の高まりに対し、L-カルニチンの脂質運搬過程の促進によって対応しようとする生体側の対疲労的応答の一種とも理解される。なお図 14 に示す実

験では L-カルニチンの外部摂取を行っていない。身体的負荷により関連する遺伝子の発現が高まった状態での L-カルニチンの摂取効果がいかなるものであるかについて実用面からも新たな興味もたれるところである。

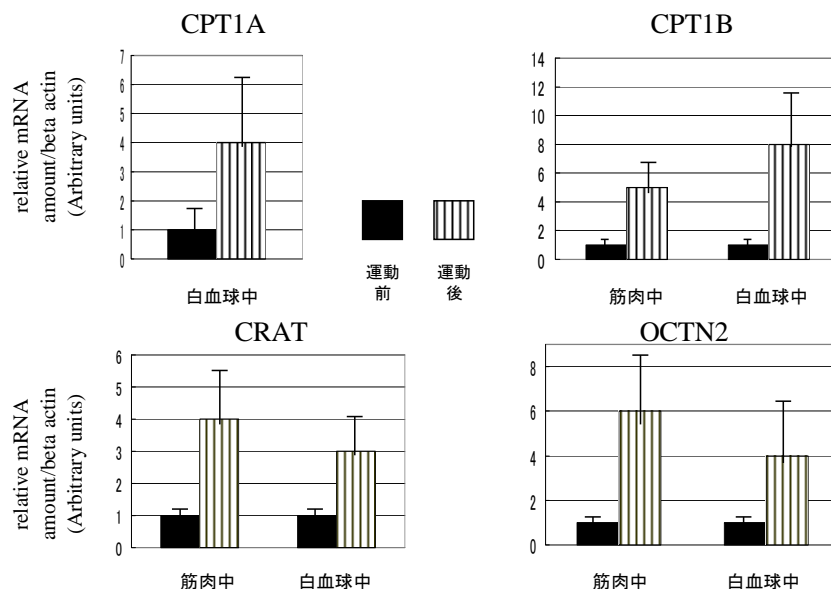


図14. 24週間の運動後にみられたL-カルニチン関連遺伝子の発現量の変化⁽²⁷⁾

6名の若年クロスカントリー選手を被験対象者とした。3週間の運動停止期間を経た後、1週間に7回90～120分の規格化された運動を24週間にわたって行わせ、筋肉中および白血球中の4種の遺伝子発現量をRTPCR(reverse transcription quantitative real time polymerase chain reaction)で測定した。各酵素は長期運動後に数倍の発現を示した。この結果から、運動負荷によりL-カルニチン機能の発揮に対応した遺伝子応答が行われたことがわかる。CPT1A: 肝型carnitine palmitlyltransferase, CPT1B:筋型carnitine palmitlyltransferase, CRAT: carnitine-acetyltransferase, OCTN2: Organic cation transporter (Each values represent means ± S.E.)

7. 中枢神経系との関係

L-カルニチンが神経系に作用する物質ではないかという指摘は早くも 1937 年には現れており⁽²⁸⁾、1950 年代にはいくらか神経薬理学的な検討もなされている⁽²⁹⁾。これらの研究は L-カルニチンの脂質代謝における役割が解明されるよりもはるかに早い時期であった。このように神経系との関係が非常に早期に着目された最大の理由は 1927 年に報告されたこの分子の構造上の特徴にある⁽³⁰⁾。図 15 に示すとおり、L-カルニチンおよびその重要な誘導体であるアセチル-L-カルニチンは四級アンモニウム塩であり、これは α -アミノ酸などよりもむしろ神経伝達物質であるコリンやアセチルコリンの構造と極めてよく似ている。

しかしながら、今なお旺盛に知見が蓄積され続けている L-カルニチンの中枢系での働きについて研究が本格化したのは 1990 年代以降のことである。前節までは主として筋肉の運動負荷に対する疲労と L-カルニチンの関係について見てきたが、今日疲労科学においては中枢神経系の生理や病理が議論の中核をなしている。そこで以降はその点に論点を移してみたい。

倉恒らは慢性疲労症候群(CFS)患者の主訴が筋肉の疲労感であることをもとに筋肉中のエネ

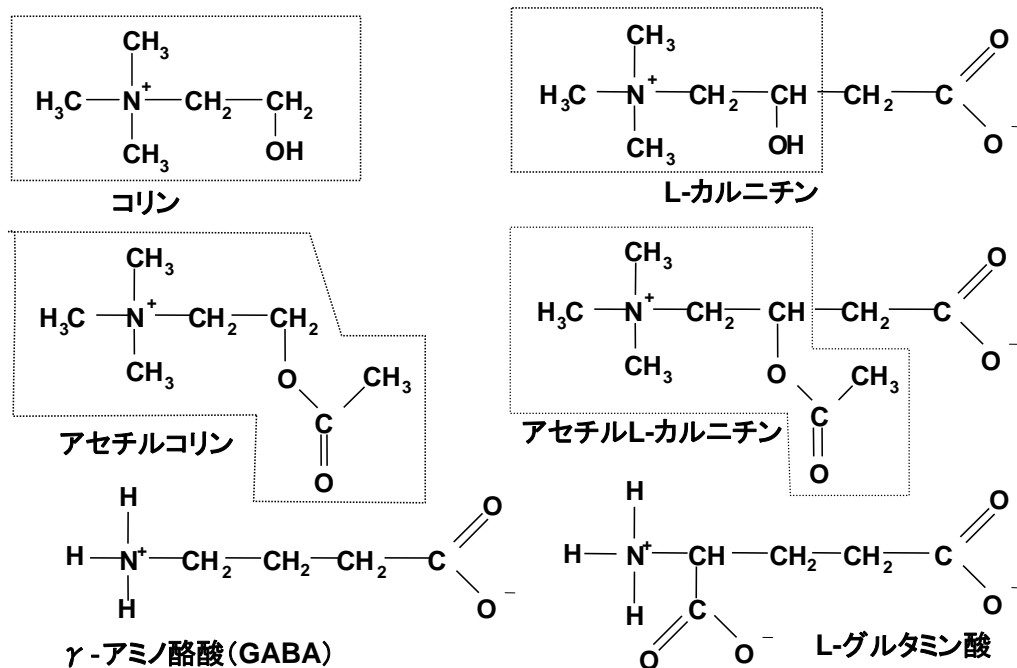


図15 L-カルニチンに構造の類似した神経伝達物質

ルギー代謝に重要な分子として L-カルニチンに着目した。その結果、この疾病の患者のアシルカルニチン(その後の検討結果を加味し、以下ここではアセチル L-カルニチンと記す)の血中濃度が低いこと、また病状の回復とともに濃度レベルの回復が見られることを報告した⁽³¹⁾。類似の事実はいくつかの別の研究グループによっても確認された⁽³²⁾が、その後アセチル L-カルニチンの血中濃度の低下は CFS や慢性 C 型肝炎に特異的に見られる現象であることが統計的有意差をもって示された⁽³³⁾。健常人における血中カルニチン類の総濃度は西欧人(スウェーデン人)と日本人で差が見られるものの、アセチル L-カルニチンが CFS 患者で低濃度であることには共通性があった。以上の観察結果からアシルカルニチン量が疲労状態を診断するバイオマーカーとして利用し得る可能性について提案されている。同時に、アセチル L-カルニチンが脳内に取り込まれること⁽³⁴⁾、さらに取り込まれる脳の部位が疲労の知覚に慣用する部位(前頭葉前部、側頭皮質、前帯状、小脳)であること、CFS 患者では取り込みが低下していることが PET(positron emission tomography)を用いた研究で順次明らかにされた⁽³⁵⁾。脳内に取り込まれたアセチル L-カルニチンのアセチル基部分は意外なことにグルタミン酸を経由してγ-アミノ酪酸(GABA)に転換されることが判明したが、この事実は通常のアミノ酸代謝経路以外の未知な pathway が脳内に存在することを示唆している。その他、倉恒らによる DHEA-S(デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩)の量的減少、RNase を介したインターフェロンの異常などもカルニチン代謝に影響するとの観察もある。

以上の報告からも明らかなようにアセチル L-カルニチンは血液脳関門を通過し脳へも輸送されるが、その経路は他の臓器と同様 OCTN2 チャンネルによる。最近、ラット脳の cDNA ライブラリーが

ら OCTN ファミリーに相同性のあるアミノ酸残基数 146 の新規膜タンパク質が単離同定された⁽³⁶⁾。Cartregulin と命名されたそのタンパク分子は、OCTN2 との共存によりアセチル L-カルニチンの膜内への移送を促進する働きをもつ。この活性の促進が小胞体における OCTN2 の mRNA の安定化を通じたものであることも明らかにされ、脳内における極めて厳密なアセチル L-カルニチン輸送調節システムのイメージが形成されつつある。

以上のような研究が系統的に深められるにつれ、L-カルニチンやその代謝産物であるアセチル L-カルニチンが疲労現象との関連において単に筋肉や肝臓における脂質エネルギー産生を介してのみ影響するものではなく、より上流側の中樞神経系における化学神経伝達物質として役割を担っていることが明らかになってきた。

一方、安藤らによりアセチルコリン代謝に注目したアセチル L-カルニチンの動物実験例が報告されている⁽³⁷⁾。ここでは脳シナプスにおけるコリンの取り込み→アセチルコリンの合成→アセチルコリンのシナプスからの放出という一連のプロセス(代謝回転)がアセチル L-カルニチンの摂取により促進されることが示され、Hebb-Williams 課題迷路を用いた学習能力の向上もラットで確認されている。この結果は同じ脳内機能ではあっても前述の GABA に繋がる代謝とは別の経路からの作用の存在を示すものであるとともに、アセチルコリンによる副交感神経の刺激を介したりラックス効果などへの応用可能性をも想起させる。

第 2 節で述べた L-カルニチン欠乏マウス(JVS マウス)は、L-カルニチンの脂質代謝機能の研究において多くの貢献をなしてきたモデル動物であり、エネルギー代謝不全に起因した脂肪肝様所見、心臓肥大などの特徴を有する。昨年このマウスからも L-カルニチンの疲労現象への作用が物質収支的あるいは化学平衡的な身体状況に限らず、神経系の関与によるものであることを示す結果が相次いで報告されている。24 時間絶食状態においた JVS マウスに L-カルニチンを単回投与したところ、自発運動(locomotor activity)の促進(即ち疲労回復的な現象)およびエネルギー代謝の亢進(酸素消費量の促進、脂質利用率の向上)がみられた。驚くべきことに翌日、血中および組織中の L-カルニチン量は投与前の欠乏状態に戻っていたにもかかわらず、自発運動や酸素消費量の亢進状態が維持されたという⁽³⁸⁾。また同グループによる別の実験系によれば、L-カルニチンに依存しない脂質である中鎖脂肪酸を与えられた JVS マウスの自発運動は回復しなかったが、L-カルニチンやショ糖(糖質エネルギー源)、ドーパミン経路を活性化する覚醒促進剤 modanafil を与えた場合には回復が見られた⁽³⁹⁾。これら一連の実験結果は、エネルギー源としての脂肪酸の利用に際する L-カルニチンの機能を「脂肪酸運搬を実行する分子」として想定するだけでは説明できず、末梢組織から L-カルニチン分子が消失した後にもなお影響力を残し、エネルギー代謝や自発運動(抗疲労的行動)を継続維持させる中枢機能の存在を指し示すものとして、誠に興味深い。

中枢性疲労への直接的な関与が明らかにされている脳内物質として TGF- β (transforming growth factor-beta) が知られているが、この TGF- β 分子はラットの自発行動を抑制(疲労様症状)しつつ、脂肪酸酸化を促進することが呼吸商をパラメータとした厳密な実験で証明されている⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾。この現象は血糖値や血糖ホルモン(インスリンなど)やアドレナリンに影響しないところから

自律神経系を介したものであること、嫌氣的運動(糖質代謝の優先)と好氣的運動(脂質代謝への依存度の上昇)の代謝スイッチが神経作用によって切り替えられている可能性が考察されている。第4節冒頭で触れた Gorostiaga らによる 1989 年の論文データ⁽¹⁸⁾(図7および図8)は、これを単に L-カルニチンの量的増加に伴う脂質燃焼効率の向上とみればそれまでであるが、今日の知見をベースに再検討してみればこれが TGF- β を介した中枢作用の反映であるとの解釈も可能になる。また TGF- β の投与によって促進される脂質代謝は脂肪酸合成系の鍵物質であるマロニル CoA 濃度の低下に起因することが示されているという(Shibakusa *et al.*, in preparation)。マロニル CoA 濃度の低下により、L-カルニチンのミトコンドリアへの脂肪運搬機能の基幹酵素である CPT-I が活性化することから、ここに TGF- β 系システムと L-カルニチン機能との極めて重要な接点が少なくとも一つ存在するものと思われる。

やや視点を異にした中枢神経系の研究として、アセチル L-カルニチンによるラットの抗不安行動抑制効果を高架式十字迷路を用いて示した例がある⁽⁴²⁾。効果を発揮させる Dosage には最適値が存在すること、また作用機序は不詳としながらも GABA 作動神経の亢進、5-HT1A レセプターのアゴニスト活性などを挙げて考察している。

第5節で筋肉疲労と L-カルニチンの関連について概観した折、筋細胞損傷に対する活性酸素の低減に関する状況証拠的な考察について述べた。疲労研究においても早老マウス(SAMP8: Senescence-acceleration-prone 8 mice)を用いて脳内過酸化脂質レベルの抑制と同時に学習機能の改善などがアセチル L-カルニチンの投与によって観察されたという⁽⁴³⁾。

以上神経系と L-カルニチンの関連について疲労の観点からまとめてみた。なお、L-カルニチンの投与によって疲労が回復ないしは抑制されたことを示す臨床的な研究報告として、Pistone らの研究⁽⁴⁴⁾(図16)および Plioplys らの報告⁽⁴⁵⁾を挙げておきたい。

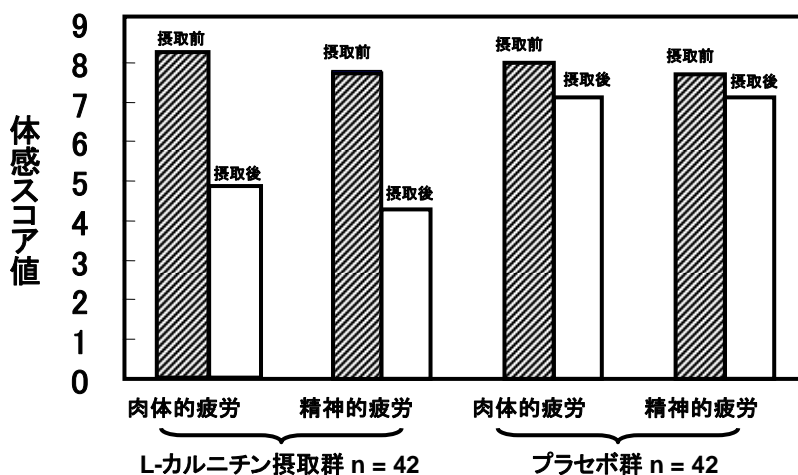


図16 L-カルニチン摂取による肉体的、精神的疲労感の抑制⁽⁴⁴⁾

試験は70~92歳の男性46名、女性38名からなる被験者をプラセボ群(42名)、L-カルニチン摂取群(42名)に振り分け無作為二重盲検法によって行われた。肉体的および精神的な疲労度をWessely and Powellの方法(46)によってスコア化して求めた。4g/dayのL-カルニチンの摂取により、肉体的および精神的疲労感の双方が有意に緩和された($p < 0.001$)。

8. おわりに

本稿では疲労研究の概要を L-カルニチンの観点からまとめるつもりであったが、結果的には L-カルニチンの概要を疲労の観点から概観することとなった。疲労という現象は肉体型、精神面の双方向からの考察を要請するものであるが、なかでも重要なことはその両者の相互作用をダイナミックに、かつ全身的な現象として理解することであろう。主として筋肉や脂質代謝との関連研究が主流であった 1970 年代以降の報告に続いて 1990 年代に中枢作用研究の発端が巧妙に開かれ、現在は TGF- β の脂質代謝への関与、JWS マウスにおける「L-カルニチン不在状態での酸素消費量の亢進」などの事実をもとにまさに肉体型、精神面の疲労現象に統一的な理解がなされようとしている。若干の極論をあえてすれば、今日 L-カルニチン研究の主要な論文を概観すればその多くは大なり小なり疲労現象に関連するものとすらいい得るであろう。またこの分野については世界的に見ても日本の研究水準が非常に高いレベルにあるが、これはおそらく日本が疲労先進国であることとも大いに関係するのであろう。

脂肪燃焼以外のほとんどの L-カルニチンの生体反応はアセチル CoA を介して行われる。ユビキタスな CoA の多機能性から推定して、L-カルニチンの機能もまた同様にユビキタスで多彩なものであることは十分に予想される。L-カルニチン誘導体のうち、分子種的な観点から言えばいわゆる ADME (吸収・分布・代謝・排泄) に関わる変幻自在性、縦横無尽性においてアセチル L-カルニチンの右に出るものはないであろう。そして一方、健常人においては L-カルニチン類分子の全体量の確保という点では、L-カルニチン並びに CoA 前駆体としてのパントテン酸の外部摂取が重要と考えられる。いずれにせよ酢酸ユニット (アセチル基) のホメオスタシスが至適に保たれるかどうかは心身の健康にいかに関わるものかが再認識されるところである。

最後に一つのエピソードをご紹介して本稿の結びとしたい。昨年筆者の知る長距離アスリート (フルマラソン 2 時間台) 数人に L-カルニチン酒石酸塩を体験的に摂取してもらった。トップアスリートにとってはフルマラソンを「完走する」ということ自体には何等の困難もないこと、勝負どころのレースでよい成績をおさめるための日々の走行距離は少なくとも 10km 多ければ数十 km にも及び、その主要テーマは文字通り疲労の防止と回復にあるということを改めて見知った。結果として各レーサーはマイルストーンとなる競技会において非常によい成績を残したが、これは実験ではないので残念ながら「L-カルニチン効果」の証明にはならない。しかし、興味深いことに全く独立に摂取したアスリートの中に「入眠がスムーズになった」「寝覚めがすっきりした」といった感想が共通に見られたことは実に印象的であった。睡眠が疲労回復に最も有効な手段の一つであることを考えあわせ、この状況証拠のもつ意味合いについて今後是非追求してみたいものと思っている。

引用文献

- (1) Gulewitsch W. *et al.*, *Physilo Chem.*, 45, 326–330 (1905)
- (2) Kutscher F. *et al.*, *Unters Nahr Genussm* 10, 258–537(1905)
- (3) Fritz I.B. *Acta Physilo Scand* 34: 367–385 (1955)
- (4) 厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知, 食基発第 1225001 号, 2002(平成 14)年 12 月 25 日)
- (5) Kajimoto O. *et al.*, *International Conference on Fatigue Science Abstract Book* S1–03, 5 (2005)
- (6) Rebouche, C.J. *FASEB J.* 6, 3379–3386 (1992)
- (7) Kerner J. *et al.*, *Biochim Biophys Acta* 1486 (1), 1–17 (2000)
- (8) Bremer J. *J Bioo Chem.*, 237, 2228–2231(1962)
- (9) Bremer J. *J Bioo Chem.*, 237, 3628–3632 (1962)
- (10) Bremer J. *J Bioo Chem.*, 238, 2774–2779 (1962)
- (11) Muller D.M. *et al.*, *Metabolism*, 51, 1389–1391 (2002)
- (12) Wutzke KD, *et al.*, *Metabolism*, 53, 1002–1006 (2004)
- (13) Swart I. *et al.*, *Nutrition Res.*, 17, (3) 405–414 (1997)
- (14) Maggini K. *et al.*, *Ann Nutr Metab*, 44, 86–88 (2000)
- (15) Marconi C, *et al.*, *Eur. J. Occup. Physiol. Appl. Physiol.*, 54, (2), 131–135 (1985)
- (16) Vukovich M.D. *et al.*, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 26 (9), 1122–1129 (1994)
- (17) Greig C, *et al.*, *Eur. J. Occup. Physiol. Appl. Physiol.*, 56 457–460 (1987)
- (18) Gorostiaga E.M., *et al.*, *Int J. Sports Med.*, 10, 169–174 (1989)
- (19) Harris R.C. *et al.*, *Eur. J. Occup. Physiol. Appl. Physiol.*, 60 (2), 81–85 (1990)
- (20) Siliprandi N. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1034, 17–21 (1990)
- (21) William J.K. *et al.*, *Monatshefte fur Chemie.*, 136, 1383–1390 (2005)
- (22) Giamberardino M.A. *et al.*, *Int J. Sports Med.*, 17 (5), 320–324 (1996)
- (23) Volek J.S. *et al.*, *Am. J. Physilo. Endocrinol. Metab.*, 282, E474–482 (2002)
- (24) Barry A. *et al.*, *J. Strength Cond. Res.* in press (2007)
- (25) Kraemer W.J. *et al.*, *J Strength Cond. Res.*, 17, 455–462 (2003)
- (26) Louet J.F. *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 29, 310–316 (2001)
- (27) Lohninger *et al.*, *Monatshefte fur Chemie.*, 136, 1425–1442 (2005)
- (28) Strack E. *et al.*, *Naunyn-Schmiedebergs Arch Exp Path Pharmac.*, 185, 612 (1937)
- (29) Binon F. *et al.*, *Experientia.*, 12, 357 (1957)
- (30) Tomita *et al.*, *Hoppe-Seyler's Z. Physilo Chem* 169, 263 (1927)
- (31) Kuratsune H. *et al.*, *Clin. Infect. Dis.*, S62–67 (1994)
- (32) Plioplys A. *et al.*, *Neuropsychobiol.*, 32, 132–138 (1995)
- (33) Kuratsune H. *et al.*, *Int J. Mol. Med.*, 2 (1), 51–56 (1998)
- (34) Kuratsune H. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 13, 231 (2), 488–493 (1997)

- (35) Kuratsune H. *et al.*, *NeuroImage.*, 17, 1256–1265 (2002)
- (36) Nagai K. *et al.*, *Arch Biochem. Biophys.*, 452 (1), 29–37 (2006)
- (37) Ando S. *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 66, 266–271 (2001)
- (38) Li M.X. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1761 (10), 1191–1199 (2006)
- (39) Yoshida G. *et al.*, *Neurosci. Res.*, 55(1), 78–86 (2006)
- (40) Yamazaki H. *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283 (3), E536–544 (2002)
- (41) Ishikawa T *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 291 (6), E1151–1159 (2006)
- (42) Levine J. *et al.*, *Int J. Neuropsychopharmacol.*, 8, 65–74 (2005)
- (43) Yasui F. *et al.*, *Neurosci Lett.*, 16, 334(3), 177–180 (2002)
- (44) Pistone G. *et al.*, *Drugs Aging*, 20 (10), 761–767 (2003)
- (45) Plioplys A.V. *et al.*, *Neuropsychobiol.*, 35 (1), 16–23 (1997)
- (45) Wessely S. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 52, 940–948(1989)