

## L-カルニチンと健康 (2)

高齢国日本の日本人による日本人のための L-カルニチノロジー

ロンザジャパン株式会社

王堂 哲

### はじめに

L-カルニチンは長鎖脂肪酸をその燃焼の場であるミトコンドリアに運搬する際に必須な生体常在成分である。これまで本稿では脂肪がヒトの生命活動の維持に必要なエネルギー源として最大のものであるという観点から、L-カルニチンの基本的な生理作用<sup>1)</sup>、スポーツ栄養学面での利用<sup>2)</sup>について述べた。また今回は慢性的なエネルギーの余剰がもたらす、蓄積脂肪と脂質代謝、生活習慣病とのかかわりについて概観した<sup>3)</sup>。ここでは現代人のライフスタイル、特に脂質摂取量の過激な変化が有史以前に成立した生物の種としてのヒトの身体設計仕様にそぐわないのではないかとこの観点からとりあげ、脂質異化代謝(燃焼)の場である筋肉の重要性、またそこを接点として、筋肉を主戦場とする成分である L-カルニチン摂取の意義について述べた。今回はその続きとして L-カルニチンと高齢者との関係について考えてみたい。ここでも、依然として脂質エネルギー代謝は重要なポイントとなるが、それ以外にアポトーシスや中枢神経に対する作用も見逃せない。本稿後半ではその諸点についてもいくつか話題提供させて頂きたい。

### 1. 生物学的に見た高齢者

今度は有史以前からのヒトの身体設計を、寿命という観点からみてみたい。日本の場合「人間五十年」と中世に謡われた状況は戦前戦中頃まで続いていたといつてよく、それが今日世界最高の平均寿命 80 歳時代を迎えたのは人類史(というより日本史)の全体から見てまさしく一瞬間のことである。厚生労働省の「簡易生命年表」のデータによれば、たとえば 1920 年から 1925 年までの日本人の平均寿命は男性 42.06 歳、女性 43.20 歳であった。国連の定義によれば 65 歳を老人と呼び、老人人口(高齢化率)が 7%を超える社会を高齢化社会と呼ぶそうである。そしてわが国の高齢化率が既に 19.5%に達している、と内閣府の高齢社会白書(平成 17 年版)は警告する。日本の人口比率の特徴はその高齢者人口の割合の高さもさることながら、高齢化進行の速さにあると言われ、それゆえに諸々の社会体制の整備が後手後手にまわる傾向にある。最近では百寿者とよばれる 100 歳以上の人がかなり増えてきており(2003 年秋時点で 2 万人を超えた由)、そういう人たちは「並の老人」よりもむしろ心身ともに元気な人が多いという事実が指摘されている<sup>4)</sup>。このことは意外なような、当然なような、いずれにせよとても興味深い指摘である。この点から考えると、平均寿命 80 歳時代といえども我々ヒトの身体の耐用年数のポテンシャルの方はまだほとんどの人が使い切っておらず、案外私たちはもっと長生きできるのかもしれないということが直感的に期待される。実際統計的にみた人間の寿命の限界は 115~120 歳あたりにあるらしい。数十年前に 40 歳代だった平均寿命を一気に押し上げたのは抗生物質による感染症の予防と、栄養や衛生環境の向上に負うところが大きいといわれる。その恩恵に浴することが国民全体の前提となった現在、今後 80 歳から 100 歳に向かって平均寿命を伸ばしていくことを仮に目標とするならば(この目標が万人の価値観に受け入れられるかどうかは別として)、それに必要なファクターが何であるか、私たちにはまだそれがわからないのである。平均寿命 40 歳の時代にそれを 2 倍にする方法は今にして思えば単純なことで、人間を覆う外部環境(例えば結核菌)に対してそれを浄化するような抗生物質(ストレプトマイシン)といった対策を立てればよかった。しかし 80 歳を 100 歳に伸長させる方法はもっと根源的な戦い、文字通り生物の摂理に対す

る挑戦のようなものになる。これには色々な理由があるが、最も考えやすいのは次のような理屈である。生物の種の保存にとって必要な寿命は生殖期プラスアルファだけであって、後生殖期(生殖の時期を終えて以降残された生存期間)というタイムフレームは本来自然の「保証対象期間外」だということだ。実際、ヒト以外の生物は子孫を残したらほどなく世界する。ところが百寿者の人々というのはその摂理を超える方法をひそかに手に入れてしまっている人たちなのであり、必ずしも医療保障べったりの世話になっているのでもなく、「抗老化科学」の成果を利用するでもなく、独自の体調管理方法を先験的につかんで無意識に実践している。メタボリックシンドロームも何もかも、そういう術語すらない時代に克服し、またその中年時代には戦争という栄養的に最悪に近い状況におかれたはずの、人口の半分が40代で世界していった過酷な時代に、まったく個人的にオリジナルな方法で全困難を乗り越え続けて事実今日生きておられる。恐らく長寿エリートでないに違いない私のような「並みの中年」は心身ともにエリートの仲間入りをするために、そのノウハウを是非知りたいと思う。けれども名人芸職人芸が伝承困難なように、長寿エリートの人々にその長生きの秘訣を尋ねても、たぶん系統立った方法論を聞き出すことは難しいだろう。というわけで我々「寿命の凡人」に対しては、あの手この手で、老化とは何か、加齢とは何かという問題に科学の力で解明のメスを入れ続けなければならない。日本のアンチエイジング研究は日増しに充実してきているが、それでもまだかつての抗生物質ほどに鮮やかな効果のある技術を生み出すには至っておらず、ひとつの謎の解明が複数の新しい謎を生んでいる。これが現状であろう。

老化の特徴は諸々の生体成分の減少ならびに臓器そのものの減衰や萎縮としてとらえられる。加齢とともにある成分が減少することを根拠としてサプリメントの補給を推奨することはすでに昨今よく行われていることである。けれども加齢とともに増加するものは、血圧や血糖、血管内の老廃物、内臓脂肪、自己免疫能、脳神経や皮膚へのアミロイドや色素の沈着といったもので、あまり好ましいものはない。逆に健全に残って欲しいものごとくは減少に向かう。機能的に見てもたとえば、30歳代から80歳代にかけて、神経伝導速度や基礎代謝量は15~20%低下、腎血流量、最大呼吸量で60%も減少する<sup>5)</sup>。これに対し、最大最高の対策は「バランスのよい食事と適度の運動」ということになるのだろうが、「いわゆる並の高齢者」というカテゴリーにあつては、まずこの伝家の宝刀のような正論がすでに通用しにくい。

減細していく臓器のうち、特に遺伝子的(アポトーシス的)に萎縮がプログラムされている内分泌器官や胸腺などに対しては、相応に特別な技術サポートが要求されよう。一方筋肉や骨、脳、小腸の吸収能力などにはいわゆる「廃用性萎縮」ということも大きく影響する。使わなくなることによって退化するのだから、逆に言えば私たちの身体には自助努力と工夫次第でメンテナンスの可能なパーツも存在するということである。以下ではこの、何とかなるものをどうするか、という対策の一環としてL-カルニチンのもつサプリメントとしての可能性について順次探してみたい。

## 2. 超高齢者の体質的特徴としてのL-カルニチン濃度の高さ

身体内で98%以上が筋肉内に存在することから、L-カルニチンの全体内量の測定は案外容易ではない。筋肉内濃度の測定を行う際は筋肉試料を採取し、そこから完全にL-カルニチンを抽出する必要がある。ヒト検体でこの種の実験機会はあまりないが、1件貴重なデータが論文として発表されている<sup>6)</sup>。それによれば、大要の傾向としてL-カルニチンは加齢とともに減少する(図1-A、B)。

一方、血中に存在するL-カルニチン量は全体の1%内外にすぎないため、その濃度を測定することで体内量の多寡を評

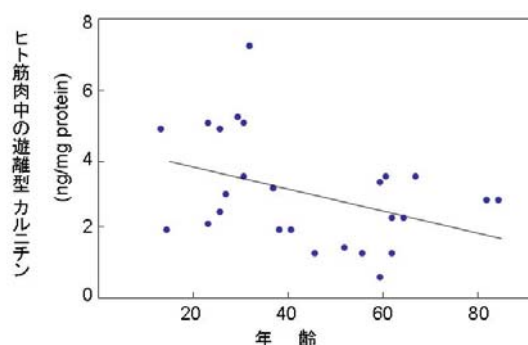


図1-A ヒト筋肉中の遊離型L-カルニチンの加齢変化<sup>6)</sup>

価できるのか、という疑問がある。これについては、その測定の精度が有意差を議論できるレベルかどうか、および血中濃度が筋肉濃度と正の相関を持つかがポイントとなる。L-カルニチンの測定にはたとえば蛍光標識 HPLC 法<sup>7)</sup>や、L-カルニチンデヒドロゲナーゼ、アシル L-カルニチンエステラーゼを組み合わせた酵素法キット(カイノス社)を利用することによって議論に必要十分な精度が得られる。また血中量と筋肉内量との相関関係については、最近筆者らの実験により肉食を中心とした人の血中総カルニチン濃度が菜食中心の人のそれよりも高いことを示すデータが日本人で得られており、これと L-カルニチンの長期間投与により筋肉内濃度が高まるという動物実験での結果を組み合わせると、血中と筋肉内の濃度には正の相関があるものとひとまずみなすことができる。

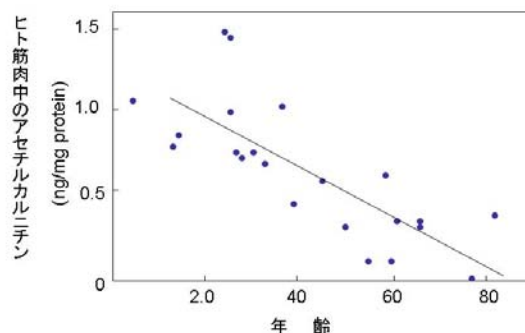


図1-B ヒト筋肉中のアセチルL-カルニチンの加齢変化<sup>8)</sup>

以上を踏まえた上で、表 1 に示すデータ<sup>8)</sup>を見ると大変興味深い。これは 100 歳以上の高齢者(102.35±2.21 歳)の血中の生化学パラメータを「並みの高齢者(66~75 歳)」のそれと比較したものである。その結果、「スーパー老人」の数値は中性脂肪、コレステロール値など一般的なすべての項目について優れていることとともに、L-カルニチン濃度が高いことがわかった。この事実からはその優秀な血液組成が原因となって 100 歳超の高齢が実現されているのか、あるいはそれほどまでに厳選された身体的資質の結果としてそのような数値が出てくるものか、どちらとも言えない。しかしこのサーベイ結果は、単に加齢とともに L-カルニチンが減少するのでそれを補うべきであるという以上の、より総合的な示唆を含んだ状況証拠 (circumstantial evidence)として留意に値する。

表1 超高齢者と高齢者における血中パラメータの比較<sup>8)</sup>

	100歳以上 (17人)	66-75歳 (20人)
血中L-カルニチン(mg/L)	8.99	7.71
総コレステロール(mg/dl)	163.4	220.2
HDL(mg/dl)	48.1	39.75
LDL(mg/dl)	95.9	151.4
トリグリセリド(mg/dl)	113.1	145.9

以上長寿のエリートとしての超高齢者の体質の特徴と L-カルニチンの関係について傾向の概略を述べた。以下ではもっと一般的な、いわゆる並の高齢者層の特徴を追いながら、L-カルニチンの栄養成分としての意義について考えを進めていきたい。

### 3. 高齢者に蓄積しやすいリスクファクター

良くも悪くも高齢者というのは長年の生活習慣が蓄積している人々だ、ということができる。従って中年を過ぎて高齢者の仲間入りをする世代というのは、模範的な中年から高齢層に参入するグループと、中年期に蓄えた生活習慣上の問題をかかえて移行する人々に分かれるであろう。中年期にもっていた生活習慣のうち運動不足などは高齢者になるとますます悪化の方向に向かう。つまり、「適度な運動」がそもそも難しくなってくることである。そこに転倒による骨折や何らかの疾患によって寝込むこと、経済面や施設面での待遇の困難などが重なると生涯の寝たきりといった深刻な事態にも直結してくる。そこで再び着目すべきは筋肉の減弱である。前回本稿では主に中年と生活習慣病について考えた<sup>3)</sup>。40代以降から進行する筋肉の減少は、中年である限りただちに日常生活上の表立った不具合として表面化するものではないが、脂肪燃焼の場としての筋肉の絶対量が減っていくことによってエネルギー収支の余剰状態が生じ、内臓に脂肪が蓄積して慢性的な悪循環に陥るということであった。さらに高齢者では実際の筋肉の弱体化が生理学的のみならず物理的にも顕在化してくるわけである。そして、足腰が弱くなったので杖を突くとか、バリアフリーにするとかということになる。しかし、高齢者において何とか筋肉を確保して脂肪を燃焼させ、基礎代謝の減弱を食い止めるという生理学的な意義は

中年期以上に深いものがあるといわねばならない。このことは今年、厚生労働省から指導的に提示された高齢化対策にもあらわれている。以下はそれに関する新聞報道である。

### 介護法改正案成立へ・衆院本会議で賛成多数で可決

介護保険制度が始まって初めての見直しとなる介護保険法改正案が、10日午後の衆院本会議で与党と民主党などの賛成多数で可決された。介護予防サービスの導入、施設入所者の居住費や食費の自己負担化などが柱。参院での審議を経て、今国会で成立する見込みだ。2000年4月の同制度施行から5年をメドに見直すことになっていたのを踏まえたもので、増え続ける介護給付費の抑制が狙い。改正案では軽度の要介護者の状態悪化を防ぐため筋力トレーニングや栄養改善などを行う「新予防給付」を06年4月から実施。介護施設の居住費と食費は今年10月から原則自己負担とする。(2005年5月11日付日本経済新聞。下線は筆者による。)

(筆者注) もっとも、この高齢者筋力強化策は単にそれを具体的な「運動の仕方」などとして推奨するだけでは決して成功しない(国は過去に2度失敗してきた)という意見もある。筋肉の減弱は高齢化問題の原因ではなく結果であるとする説(三好春樹「筋力よりも気力充実を」日本経済新聞2005年7月2日付)である。これは大変重い問題であるが、本稿今回のテーマとしてはこの程度の指摘に留めておきたい。

さて、L-カルニチンが体内に確保されるルートには次の2通りが考えられている。一つは肝臓や腎臓などで、タンパク結合性のリジン残基にメチオニンがメチル基供与体となって生合成される経路(内因性経路)であり、もう一つは肉類を中心とした食物に含有されるものを小腸から吸収摂取する外因性経路である。このうち、内因性L-カルニチンの一日生合成量は5~10mg程度と見積もられている。図1に示したように、筋肉内のL-カルニチン含量は加齢とともに減少してくるが、少なくとも外因性経路を経て摂取されるL-カルニチンがほぼ肉食によるものであることから、高齢者においては肉の摂取量の減少もこのような傾向の一因であることが推定される。しかしながら、肉食が減少することによって飽和脂肪酸の摂取量も同時に控えられるといったメリットも見込めるため、肉食に替わるアミノ酸やペプチド類などとともにL-カルニチンを摂取することには合理性があるといえるだろう。このような方針はおそらく、食肉摂取が減少する人々、たとえば透析治療中の人や一般的な長期の病氣療養者についても通用するものと考えられる。

病氣療養者の食事は早期かつ順調な回復のために非常に重要な要素であるが、従来医師、栄養士、薬剤師などの間で病院食について共通に議論される場合は想像される以上に少なかったという。その結果、実態としてはPEMと称される「入院患者の院内栄養失調」は男女とも約40%に及ぶという(日本食糧新聞2005年5月30日付記事(村田士郎氏の講演)より)。病院の責務は療養者を長くケアすることではなく、可能な限り患者の健康を回復させ自律的に生活できるようにして退院してもらうこと、といったことが今改めて病院経営という観点からも見直されているということである。これはいわゆる学際的というか、複数の専門領域の間に置き忘れられがちな課題であったことから、概念的にもこのエアポケットを補完するために新しい術語(たとえばNST(ニュートリション・サポート・チーム)、栄養ケアマネジメントなど)や仕組み作りが提唱されている。少なくともL-カルニチンは特に筋肉や脂質代謝の観点で重要であるが、日本での食品としての使用歴がわずか3年程度と浅い上、「ビタミンでもアミノ酸でもなくカロリーにも寄与しない成分」にはこれまでほとんど考慮は及んでいないに近い状況であったと思われる。L-カルニチンの高齢者臨床栄養学的な検討は今後の課題として重要と考える。

さて、L-カルニチンは長鎖脂肪酸をミトコンドリアに運搬するために必須の生体成分であり、それはエネルギー代謝と密接に関係している、そういう側面からこれまで述べてきた。しかし老化という観点からはこの成分のもつ、全く別の側面にも目を向ける必要がある。わけでも重要なものは高齢化に伴う筋アポトーシスに対する



作用、ならびに脳神経を活動の場とする L-カルニチン誘導体の作用である。以下その双方について概観してみたい。

#### 4. 老化とアポトーシス、アポトーシスとL-カルニチン

前節で述べた筋肉の減弱という現象は老化の生物学的本質とともに、老年期特有のライフスタイルの変化に由来するものでもあるといえる。一方そのようなライフスタイルとはかかわりなく、アポトーシスとして知られる遺伝子にプログラムされた細胞の自律的崩壊という現象がある。アポトーシスは動物の胚からの発生過程からすでに重要なプロセスである。ミトコンドリアが順次遺伝子に予定された通りに「自滅」することによって所定の細胞が消失していき、指や口蓋といった生物としての形ができあがっていく。オタマジャクシからカエルに変態していく際に尾部が消失していく現象も同様である。これらはいわば丸太をノミで切り刻んで彫像がつけられるようなものである。しかし老年期におこるアポトーシスでは身体がここで発生し、身体全体が小さくなっていく。昔は大きく見えた自分の親や祖父母、恩師たちが晩年、やせるというよりは小さくなっていくとしか形容し難い現象は、単に印象だけのことではないのである。このアポトーシスをいくぶんかでもこれを減じることができれば、私たちはより健康な長寿を享受できるかもしれない。とくに、外見から目立ちはしないが、脳下垂体や副腎皮質、副腎髄質などのホルモン分泌器官が萎縮することはそこから極力厳密に分泌されるべき調節物質に過不足が生ずることにもつながり、見た目には身体が縮むこと以上に深刻な影響が及ぶ。

一方、アポトーシスとL-カルニチンに関連した研究が精力的に進められている。一例として、抗がん剤シスプラチンとL-カルニチンの併用により、同抗癌剤のアポトーシス誘発に基づく副作用が抑制されるとする報告を挙げたい<sup>9)</sup>。それによればL-カルニチン投与によって腎臓における組織損傷の指標となる血中の尿素態窒素、クレアチニン量の有意な低下、ならびに小腸への影響として下痢の軽減が観察された(図2)。また、同じく腎と小腸でのシスプラチンに起因する過酸化脂質の生成が抑えられたほかミトコンドリアDNAの損傷抑止も観察された。そしてこれらの所見が各々の臓器におけるミトコンドリアの機能不全の抑制に起因することが、呼吸鎖機能の測定によって確認されている。また、L-カルニチンの同時投与によってシスプラチンにもともと期待される抗癌作用そのものは影響を受けていないことももちろん重要である。

食品としてL-カルニチンが利用可能となった現在、このような研究結果は、シスプラチンのような有用だが強い副作用の懸念されるタイプの医薬品のとの併用による施療応用、ALS(筋萎縮性側索硬化症)のようなアポトーシス関連難治性疾患へのトライアルに道を開くものであるとともに、ミトコンドリアの機能不全改善を通じたより一般的なL-カルニチンアンチエイジングサプリメントの出現を予期させる

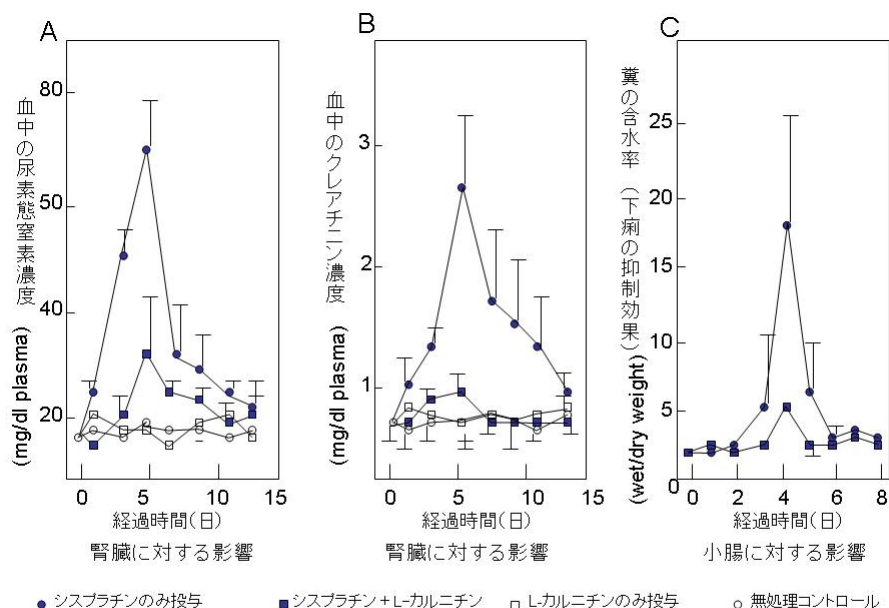


図2 L-カルニチンの同時摂取によりアポトーシス由来の腎臓および小腸の傷害が軽減される<sup>9)</sup>

ものである。

## 5. 老化と脳、脳とL-カルニチン・アセチル L-カルニチン

L-カルニチンにある水酸基はトラックの荷台のようなもので、この分子が仕事をするときはこの水酸基部分に脂肪酸を搭載してアシル L-カルニチンとして稼動する。そしてアシル基の中の最小単位であるアセチル基と結合した場合に生じるものがアセチル L-カルニチンである。老化と脳機能との接点では脂肪酸代謝とは別に、L-カルニチンはこの分子種(アセチル体)に扮して重要な役割を演じることが多いと考えられる。

図3に、関連する化合物の構造式を示す。L-カルニチンを化学構造式から分類するとき、それを生合成の由来から考えてリジンの骨格を基本としたアミノ酸の誘導體とみなすことができる。また、これを炭素数とアミノ基、

カルボン酸の位置などで比較すると、グルタミン酸や GABA(γ-アミノ酪酸)と近縁といえる。他方でこれを4級アンモニウム塩化合物と見ると、コリンの類縁物質として分類され得る。このときアセチル L-カルニチン分子の中に、神経伝達物質であるアセチルコリンとの(偶然とも思えぬ!)共通構造を指摘することができる。この構造上の類似性は、直感的にこれらの化合物が機能的にもかなり近いところで働いていることを想起させる。ここに登場する化合物の共通キーワードは脳神経における化学伝達物質(ケミカルメディエーター)ということになる。

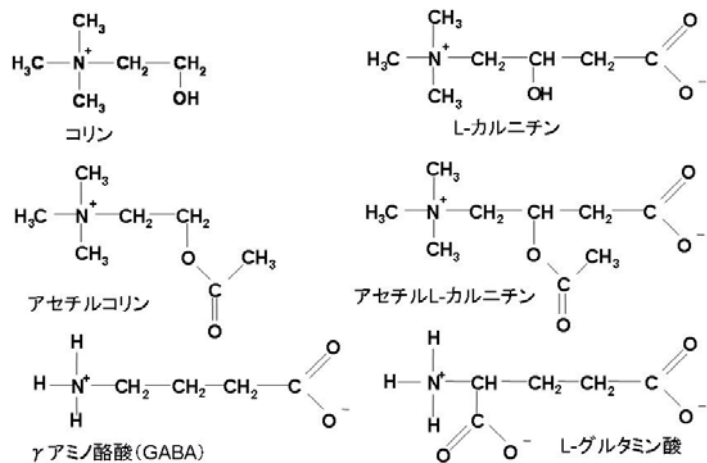
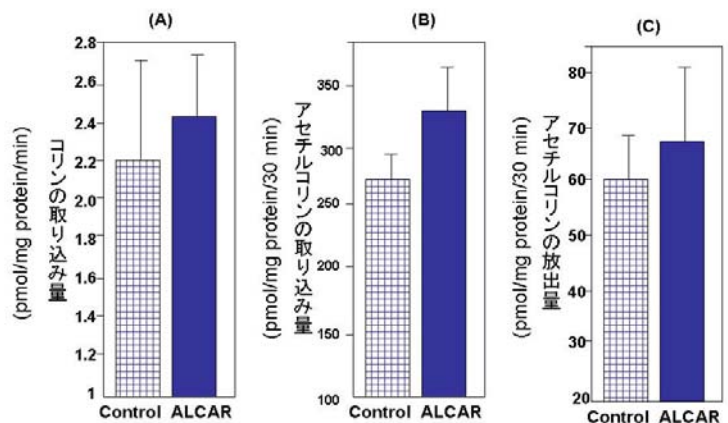


図3 L-カルニチンに類似した神経伝達物質

アセチル L-カルニチンは血液脳関門を通過し、脳内に入ることが証明されている<sup>10)</sup>。脳内に入りにくい代表化合物とされる4級アンモニウム塩にあっては例外的なことであるが、hOCTN2と呼ばれるレセプターを介して取り込みが行われている。一方アセチルコリンは脳内のシナプスにおける化学的シグナル伝達物質として記憶の形成に重要な物質である。認知症、アルツハイマー病などにおいてはアセチルコリン作働性の神経細胞が減少し、そのことが記憶障害の原因の一つとも考えられている。またそうした疾患に至らずとも高齢化とともに脳の作用が若年期に比較して緩慢となる

のはアセチルコリンの量的な不足、代謝回転の低下に起因するといわれる。ラットを用いた実験結果によればアセチル L-カルニチンを与えた場合、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がそれぞれ促進される(図4-A)、脳機能が改善(図4-B)するものと考察されている<sup>11)</sup>。また脳疾患時には神経伝達物質の量的な異常のみならずシナプス小胞の分布状態や神経細胞そのもの



ALCAR: アセチルL-カルニチン投与群

図4-A アセチルL-カルニチン摂取によるアセチルコリン代謝回転の亢進<sup>11)</sup>

が形態的に維持できず崩壊を呈するようになる。それに対し、アセチル L-カルニチンの投与によって知的機能の改善したラットの脳はしっかりと、形態的にも維持されることが電子顕微鏡観察によって確認されている<sup>12)</sup>。

必ずしも生活習慣病における未病と同義ではないが、L-カルニチンのアセチル L-カルニチンを通じたこのような作用は、認知症やアルツハイマーという疾病に対しその前段階で発症を遅延させたり軽減したりすることのできる一種の予防食品(いわゆるブレインフード)としての可能性にも道を開くものといえる。

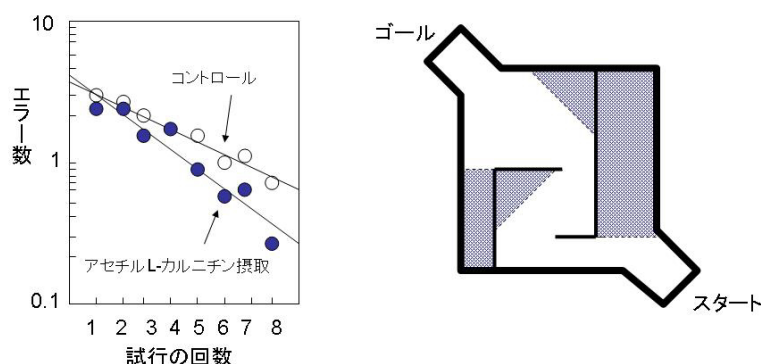
筋肉や骨、脳、小腸の吸収能力などは廃用性萎縮、即ち使用しないことによって細胞が消失・機能退化したり、宇宙飛行士で問題になるように物理的な強度が低下したりする。逆に言えばこれらの器官は使えば使うほど「みがき」がかかってくる復元性を有しているということである。前節では可能な限り筋肉を鍛えて発達を促しながら L-カルニチンをサプリメントなどで量的にもサポートすることの意義について述べた。脳においても私たちは上手に「頭の体操」を行いながら活動依存的なシナプスを発達させ、同時に L-カルニチンを通じてアセチル L-カルニチンを供給することによって筋肉の場合のように脳細胞そのものやケミカルメディエーター機能の低下防止に効果的に対応できるようになるかもしれない。

L-カルニチンやアセチル L-カルニチンを抗老化の点から研究した例は古くから多数見られるが先進国社会で QOL の充実が大きな目標となってきたからか、ここ数年一段と活性化されてきた観がある(例えば<sup>13)14)</sup>)。中には以上述べたような脳との関連のみならず、もっと広く高齢域におけるメタボリックシンドローム的な範疇への影響を見たもの<sup>15)</sup>、そして以下に触れる脳と疲労現象の関係からの研究活動も精力的に進められている。

抗疲労研究では慢性疲労症候群患者の体内でアセチル L-カルニチンが低いという発見<sup>16)</sup>からこれを疲労のバイオマーカーとして活用する試みが行われている。この分野で着目されている分子種としては L-グルタミン酸、GABA、L-アスパラギン酸などがあり、アセチル L-カルニチンのアセチル基が脳内で L-グルタミン酸の生合成に使用されているとする結果が報告されている<sup>17)</sup>。L-グルタミン酸や GABA は血液脳関門を通過できないとされる。故に通常は脳内で L-グルタミンから生合成されているものと理解されているが、それとは別に OCTN2 を介してこの関門を通過することのできるアセチル L-カルニチンが部分炭素骨格の供与体となっているという。これは通常の L-グルタミン酸の生合成ルートをそのままあてはめただけでは理解できない何か脳にユニークな代謝経路の存在を示唆するもののように思われ、この点からも極めて興味深いことである。疲労の概念は鬱病や老化との間にも共通領域を有する現代的な課題なので、先に述べたアセチルコリン代謝等との関連も含め、今後更に統一的な理解が進むものと予想される。

また同時に、より基礎的な側面からは全身的なレベルでの L-カルニチンレセプターの詳細な分布、結合親和性の究明<sup>18)</sup>やjvsマウスを用いた優れたモデル系<sup>19)</sup>からも画期的な知見が蓄積されてきている。これら基礎と臨床研究の各所から提出されている「点」が明確な「線」となって理解されるようになれば、脳やエネルギー代謝研究の大きなパラダイム変革が起こるかもしれない。

今後の実用商品開発という観点からは、経口摂取した L-カルニチン類の体内動態、とりわけ膜輸送に関して残されたブラックボックスが開かれていく必要がある。食品としての利用を考えた場合、OCTN2 を中心とした



アセチルL-カルニチンを3ヶ月摂取させたラットについて、Hebb-Williams課題迷路を用いて学習能力の向上を比較。アセチルL-カルニチン摂取群でエラーが有意に減少した。

図4-B アセチルL-カルニチン投与によるラット学習能力の向上<sup>11)</sup>

レセプターを介した Na<sup>+</sup>依存性能動輸送の状態(これは生理的に自然な食生活において想定される、比較的低濃度の範囲でおこる状況である)と、大過剰を投与したときにみられる自然拡散的な受動輸送分も含めた、やや特殊な体内動態や効果の発現を区別して考えていくことがポイントとなる。アセチル L-カルニチンは目下のところ日本では食品として認められていないが、今後このような主要命題が整理され、適用対象が明確になれば OTC 医薬品、医薬部外品あるいは特定保健用食品などとして非常に幅広い、それでいてよく定義付けられたオプションが消費者に供給されるものと思われる。

しかしともあれ、健常人の通常の身体状況においても全体の L-カルニチンのうち 15~25%がアセチル体に変換されていること、また嫌氣的運動時には血中の総カルニチンの 50%ほどにもこれが高まること<sup>20)</sup>などの事実を勘案すると、私たちの身体内では L-カルニチンは常に必要に応じて必要な形で一部は脳にも移行し、各々の任務を遂行しているものと考えられる。従ってまずは L-カルニチン摂取によって生理的に必要なアセチル L-カルニチンを生ぜしめ、それをバランスよく筋肉や肝臓、脳などに供給しながらホメオスタシスを構築していくことが、食品としてはむしろ自然に即したオプションであるといえるだろう。

なお、食薬区分の見直しに伴って食品として認可された歴史こそ浅いものの、L-カルニチンやその誘導体をめぐる脳の老化、抗疲労、レセプターやアポトーシス関連の研究分野において、日本が1990年代からすでに世界をリードする水準にあったことも特筆に値する。それは世界最高水準の平均年齢を有し、これから最高水準の QOL を求めていく国家に似つかわしくいかにも必然的な状況、また誇らしく心強い状況ではあるまいか。

## おわりに

高齢化問題は生物医学的な問題のみならず、社会的、時代的、経済的、倫理哲学的な大問題であるから、どこからどうこれを論じても不十分とならざるを得ない。けれども、生まれたものは必ず死ぬという結論を変えられるとは誰も思っていないし、人生の終局には誰もが一定期間被介護者として過ごさざるを得ないことも確かである。そう考えると、私たちが求めるものは寿命を引き延ばすためのノウハウではなく、「病むまでの時間をいかに楽しく引き延ばすか」と「病んでから臨終までの期間の自分と周囲の QOL をいかに向上させるか」、が課題であると言い換えることもできる。もちろん「病んでから健康にカムバック」というケースは大歓迎なのだが、周囲の QOL を上げる(周囲に迷惑をかけない)という意味では適当なところで自然死にするというのも作法であろうとまじめに考える人もある。先般ある人が個々人の経済的な観点から「予想に反して長生きしてしまうリスクに備えよ」などという表現をしているのも見かけたが、こんなことを平均年齢が 40 歳そこそこだった時代に唱えていたらひんしゆくを買ったに違いない。しかしこの手のことはもはや早晚冗談ではなく、日本人の人生観の常識ともなるであろう。抗老化研究の本質を逆説的にいってみれば、「自分で自分の臨終パターンをどのように主体的に選択するか」という問題だといってもよいだろう。死に方を考えることが健康を考えることと同義だなどというと妙に挑発的だが、統計的には私たちは脳か、循環器系か、何かの癌で果てるかといったところで、選択肢はかなり限定されている(もっとも、最終的な「刺客」は免疫系の憔悴した身体に感染してくるたわいもない微生物だということであるが)。

中年世代でマイホームを構えるとき、後々のためにバリアフリーの設計を考えることもしばしば勧められるけれども、家のみならず身体のことにしても準備可能なことには早めに対応しておいた方が賢明であろう。その意味では、生活習慣病という問題にしても単に中年期の充実のみを注視したものとしてではなく、さらにその先の高齢期時代に向けてのケアとして位置付けたい。

L-カルニチンは、筋肉、肝臓、腎臓、脳などでヒトの生涯を通じて 24 時間働くものであるから、それらの臓器機能や細胞そのものが減衰してくる高齢者においては他の年代にもまして一層多くの接点や重要性が濃縮されてくるように思われる。高齢国日本の、「日本人による日本人のための L-カルニチノロジー」。このことこそ、



今回のとても重要なテーマであった。

私としては健康な中年として壮年期をそここの成績で卒業し、健康な高齢者社会への入門をまずは無事に果たしたいものだ、と無邪気に念じている。

#### 引用文献

- 1) 王堂 哲, *New Food Industry* 46 (10) 1-7, 2004
- 2) 王堂 哲, *New Food Industry* 47 (4) 1-7, 2005
- 3) 王堂 哲, *New Food Industry* 47 (7) 13-21, 2005
- 4) Perles T.T. 別冊 日経サイエンス 147, 8-13, 2004
- 5) 今堀和友 「老化とは何か」(岩波新書 No.297) 37-38, 1993
- 6) Costell M., *et al. Biochem Biophys Res Com.* 161 (3) 1135-1143, 1989
- 7) Longo A. *et al. J Chromatogr B Biomed Appl.* 686, (2) 129-139, 1996
- 8) Mariano, M. *et al. Clin Drug Invest, Apr.* 17 (4) 321-327, 1999
- 9) Chang B. *et al. Arch Biochem Biophys* 405, 55-64, 2002
- 10) Inano A. *et al. Biopharm Drug Dispos* 24 (8) 357-365, 2003
- 11) Ando S. *et al. J Neurosci Res* 66, 266-271, 2001
- 12) Ando S. *et al. J Neurosci Res* 70, 519-527, 2002
- 13) Tanaka Y. *et al. J Lipid Res* 45 (4) 729-735, 2004
- 14) Liu J. *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 99: 1876-1881, 2002
- 15) Liu J. *et al. Ann New Acad Sci* 1033, 117-131, 2004
- 16) Kuratsune H. *et al. Int J Mol Med* 2 (1) 51-56, 1998
- 17) Kuratsune H. *et al Neuroimage* 17 (3): 1256-65, 2002
- 18) Ohashi R. *et al. J Pharmacol Exp Ther* 291 (2), 778-784, 1999
- 19) Li XX. *et al. Metab Brain Dis* 17 (4), 359-366, 2002.
- 20) Volek J. *et al. Am J Physiol Endocrinol Metab* 282 E474-E482, 2002