

L-カルニチンと脂肪燃焼

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の燃焼(異化代謝)に必須な生体常在成分の一つである。欧米諸国では1980年代から様々なダイエットサプリメントとして利用されてきた。わが国でもかねてからこれを食品あるいは食品添加物として使用することが各方面で囑望されてきたが、L-カルニチンの先天性欠乏症(健常人は微量ながら自身の肝臓でこれを生合成できる)に対する医家向け医薬品であったため、薬事法により食品成分としての使用が禁じられていた。しかし、厚生労働省による食薬区分見直し並びに国際ハーモナイゼーションの一環から3年越しの審議の結果、まず2002年11月15日「効果効能をひょう榜しない限り医薬品とはみなさない成分」として扱われることとなり¹⁾、次いで同12月25日食品衛生法上の食品としての地位が確定するに至った²⁾。以降今日に至る数ヶ月の間に健康食品、一般食品飲料、特保分野を中心に精力的な製品開発が進められている。いくつかの商品がすでに市場に並び始めているが、知名度は一般消費者にはまだまだ低いのが現状である。一方脂肪燃焼というコトバは非常な勢いで日本社会に浸透しており、世界に類例のないメガブームが到来している。そのような状況の中、本稿ではまずはじめにL-カルニチンのわが国での食品素材としての法的な位置付けについて述べ、次いでその主要な生理機能に関して最近の知見もいくつか交えてご紹介申し上げたい。

1. 食品としてのL-カルニチン、その法令との関連

前述のようにL-カルニチンは添加物ではなく「食品として」食品衛生法の管轄下におかれることになった成分であるが、1日摂取量上限目安を約1,000mgとし、供給者は過剰摂取の防止に対する配慮や最終消費者への適宜の情報提供を行うことが厚生労働省から勧告されている²⁾。「専ら医薬品として」使用が認められていた成分が食品と認定されたことについては前例もなく、様々な点で、また分野の専門家であればあるほどその解釈に疑問を呈される場合が多い。加えてL-カルニチンのみならずL-カルニチンL-酒石酸塩もが同時に食品として認可されたという事実が書面発令されていないため、事態の見掛けがいくぶん複雑なものとなっている(L-酒石酸塩はL-カルニチン本来の強い潮解性を抑え、カプセル剤など固型剤型への加工に適したタイプの製品である)。

主として次の諸点がしばしば論議の対象となっている。

- (1) 天然物でないものがなぜ食品となるのか
- (2) 食品なのになぜ上限摂取量目安が勧告されているのか
- (3) 上限目安を超えると危険があるのか

以下に述べることは、これらの論点に対するロンザジャパン社の一見解として適宜御参酌頂ければ幸いである。

まず(1)の点について。ロンザ社のL-カルニチンは微生物発酵抽出物であるが、その出発原料は化成品であり、確かに厳密には天然物とは言えない。また完全化学合成された他社のL-カルニチンも食品の対象からは除外されていないと聞く。この点はL-カルニチンよりも先に認可されているコエンザイムQ₁₀に同等の状況があることと関連するものと推察する。(2)はひとえにこの素材が純然たる医家向け医薬品から下りてきたという特殊な経歴に由来するものと理解される。即ち、L-カルニチンの医薬品としての投与量が成人換算で1日

3,000～4,000 mg とされていることから、食品としてこの用量レベルにオーバーラップすることに対して一定の留意を表明したものであろう。この考えは元来欧米の食品管轄当局に対してロンザ社が提出したアセスメントに盛り込まれているものであり、日本においてもこれが概ね参酌されたと考えられる。また L-カルニチンはそのバルク中に光学対掌体である D-体などを含まない限り、数グラム以上を連続投与した多数例においても特段の副作用事例は報告されていない。つまり、食塩や砂糖、化学調味料といえども多量摂取すれば問題が生ずるのと同じことで、それ以上の意味はない。逆に上限目安無設定としたならば、その商品開発に際し含量の高さを差別化要因とする過当競争が生ずる懸念があり、もと医薬品であったという履歴も踏まえ、不特定多数の消費者が自由摂取する食品としては適当でないとの判断があったとも考えられるであろう。いずれにせよ、上限の 1,000mg という値は牛肉 1.5～2kg に含有される L-カルニチン量にも匹敵するレベルであり、通常食品として 1 日あたりに摂られるべき水準としては十分量であることから、国際ハーモナイゼーションの観点から採用された今回の勧告値は相応に合理性のあるものと思量される。なお L-酒石酸塩が食品として認可された根拠についても推測の域を出ないが、海外で L-カルニチンと同様の取り扱いを受けていることや、「食品は、食品及び食品添加物から作られたもの」という定義に照らして矛盾のないことなどがその理由ではないかと思われる。いずれにせよ摂取後体内で速やかに有機酸部分と本体部分に水解され、ともに安全な体内動態を経る成分としてデータの確立されている(米国 GRAS でも認定済み)。

2. L-カルニチンの生理的機能

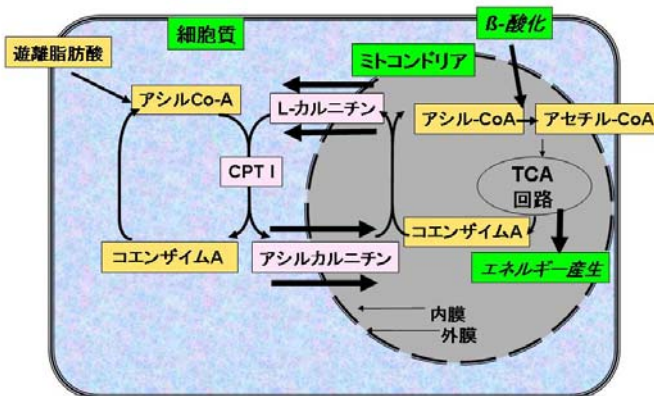
L-カルニチンはヒトでは主として肝臓で 1 日約 20mg が生合成され、成人一人あたり骨格筋・心筋を中心として常時 20～25g 体内保有されている成分である。この物質の生化学分子としての最大の特徴は脂肪酸残基(アシル基)の受容体・供与体として機能することである。L-カルニチンが媒介するアシル基として対象となり得るものは非常に幅広く、パルミチルのような長鎖脂肪酸由来のものから、分岐鎖アミノ酸類のアミノ基転移後産物(α-ケト酸)、偶数鎖脂肪酸のβ酸化最終産物であるアセチル基、奇数鎖脂肪酸の同じくβ酸化産物となるプロピオニル基など短鎖のものも挙げられる。また後述するようにこれら「アシル基のキャッチボール」はすべて転移酵素の助けを借りながらコエンザイム A(CoA)を相手に行われる。

さて、これら脂肪酸残基ごとに L-カルニチンの機能を整理するとおよそ以下のようなになる。

(A) パルミチル基(脂肪燃焼作用の中核原理)：

食物脂質の中で最も一般的なアシル基であるパルミチル基などが基質となる場合が、いわゆる L-カルニチンの脂肪燃焼機能として早くから知られている現象である。すなわち筋肉細胞の細胞質中に取り込まれた遊離脂肪酸がまず CoA に受容されアシル CoA となる。ついで、カルニチンパルミチル転移酵素 I(CPT I) によってアシル基は L-カルニチンに受け渡され、アシル L-カルニチンが生成する。このアシル L-カルニチンがミトコンドリア内膜を通過することにより脂肪酸は「燃焼炉(ミトコンドリア内部マトリックス)」でβ酸化を受けられるようになる(図 1)。逆に言えばパルミチン酸のような遊離脂肪酸はそれ自体ではミトコンドリア内に入ることができないばかりか、デリケートな生体膜に対して危険な界面活性分子として細胞質中に存在することになる。あるいは再びト

図1. 脂肪燃焼過程におけるL-カルニチン



ラップされて脂肪細胞中に回収されてしまう。つまり細胞内での L-カルニチン濃度がネックになると結果的に脂肪酸の燃焼が進行しなくなるということであり、これが脂肪燃焼必須因子としての L-カルニチンの最も基本的な存在意義である。なお、ここに関与する Key enzyme である CPT I は種々の脂肪酸代謝関連の低分子化合物から生合成調節を受けている。少なくともこの酵素は、共役リノール酸³⁾や、ガルシニアエキス内に含まれるヒドロキシクエン酸⁴⁾によって直接間接に活性化されることが知られている。これらの有機酸は各々すでにサプリメントとしての利用が進められているので、今後様々なバリエーションで L-カルニチンと相乗的に活用されることが期待される。

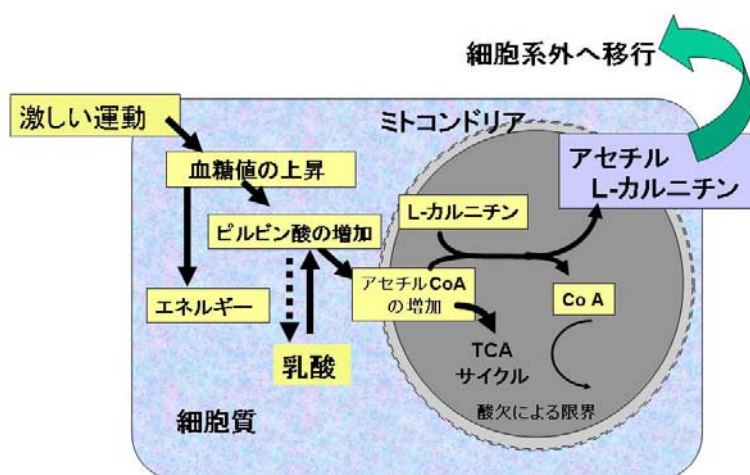
(B)分岐鎖 α -ケト酸(“燃焼系アミノ酸”との接点):

BCAAとして今日名高い分岐鎖アミノ酸類の一部は、ビタミンB₆酵素である分岐鎖L-アミノ酸転移酵素によってオキザロ酢酸やピルビン酸、 α ケトグルタル酸などと共役し、自身は対応する分岐鎖 α -ケト酸を生ずる。これも CoA を解して L-カルニチンと複合中間体を生成し、ミトコンドリアマトリックス内での燃焼に導かれる。

(C)アセチル基(脂肪燃焼以外の重要機能):

アシル基の最小単位であるアセチル基も CoA と L-カルニチンの間を酵素的に転移し、各々アセチル CoA とアセチル L-カルニチンとなる。CoA はオールマイティなアセチルメディエーターとして少なくとも TCA サイクル、脂肪酸合成系、ステロイド生合成、アセチルコリン生合成などの出発点に位置しているから、これら CoA の配備されるところには多く L-カルニチンが共役的基質として関与し得る。まず生体が好氣的な状態に置かれているときには、脂肪酸の β 酸化産物として著量のアセチル CoA が生じる。これは主に TCA サイクルに合流し、有酸素条件下には速やかにエネルギーに転換される。もし CoQ₁₀ 量などが律速となってアセチル CoA が過剰となると CoA 量が不足し、結果として β 酸化が停滞する。ここに L-カルニチンが十分濃度存在すればアセチル CoA からアセチル基を受け取り、遊離 CoA が確保される。一方急激な運動(無酸素運動)を行うと解糖系経由でアセチル CoA が蓄積し、フィードバック阻害的に糖代謝全体が停滞する。その停滞は暫定的に乳酸の蓄積となって現れる。これが筋肉疲労時の状態である。このとき L-カルニチンが十分に存在するとアセチル CoA からアセチル基を受け取りアセチル L-カルニチンが生成する。このアセチル化された L-カルニチンは細胞質やミトコンドリア膜を通過することができるのみならず、血液脳関門をも透過し、ついには大脳に到達する。ここに述べたアセチル L-カルニチン生成の生理的意義は以下の 2 点として要約される。第一は、生成したアセチル基が酸欠状態の筋肉細胞から外に向かって排出され、乳酸→ピルビン酸→アセチル CoA→アセチル L-カルニチン→筋肉細胞系外という流れが形成されるようになることである(図 2)。これにより蓄積

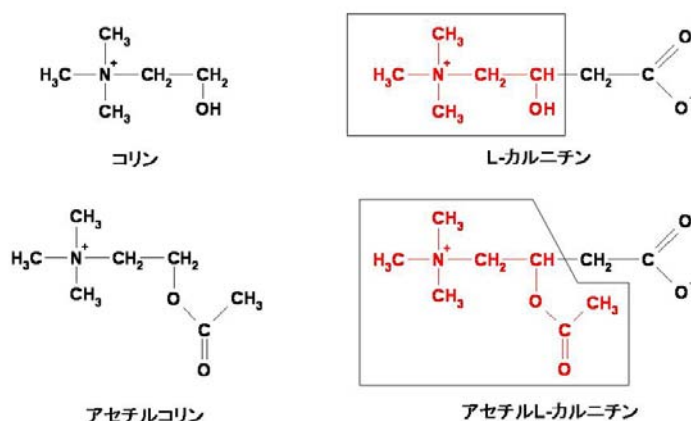
図2 アセチルL-カルニチンによる乳酸の清掃作用



していた乳酸が清掃され、かつエネルギー分子としても機能し得ようになる。乳酸が直接の疲労物質であるとは言えないものの、このような「嫌氣的代謝の澱み」が解消され、潤沢な ATP が調達されることが結果的に筋肉痛の軽減や防止につながるものと考えられている。実際、L-カルニチンを摂取してみて比較的個人差少なく

体感されるものの一つがこの筋肉痛や筋肉疲労の軽減に関するものであることは、特筆に値する。第二の機能は脳神経系に対する作用である。実際過去に、アセチル L-カルニチンを認知症治療薬として開発すべく臨床試験が行われた例がある⁵⁾。この場合アセチルコリンの生合成にアセチル L-カルニチンが関与しているものと考えられ⁶⁾、結果的にアセチルコリンの分泌が促進される⁷⁾。詳しくはアルツハイマー病の進行抑制や記憶力の増強⁸⁾、抑うつ状態の改善⁹⁾などに関する研究報告をご参照願いたい。また最近、慢性疲労症候群の患者の血中や脳内にはアセチル L-カルニチンが少ないという興味深い事実が日本で見出されている¹⁰⁾。アセチルコリンとアセチル L-カルニチンの構造の類似性(図 3)については大いに興味を持たれるところである。血液脳関門のような極度の高選択性バリアを、このような 4 級アンモニウム塩構造を有する分子が通過できるという事実は例外中の例外ともいえる現象であり、このことは本来このアセチル L-カルニチンが脳内に移行すべく生理的に設計された分子である可能性を窺わせる事実である。

図3. コリンアナログとしてのL-カルニチン



なお、米国の Volek ら¹¹⁾によって昨年報告されているところによれば、L-カルニチンからアセチル L-カルニチンへの転換率は血中濃度実測値で約 50%に及ぶ。アセチル L-カルニチンは食品としての使用が認められていない成分ではあるが、L-カルニチンを摂取することで十分その目的を達することが可能である。一方アセチル L-カルニチンのような極度に体内流通性の高い物質が逆に経口摂取の際の小腸からの吸収率において L-カルニチンに劣るという逆説的な事実も最近ドイツの Bohles らによって見出されており (*in press*)、bioavailability の観点から今後さらなる究明が待たれる。

(D) プロピオニル基(ミトコンドリアにおける解毒作用) :

奇数炭素の脂肪酸がβ酸化を受けると最後にはアセチル CoA とはならず、プロピオニル CoA ができる。食品に含まれる奇数炭素数脂肪酸はマイナーであるが、発酵製品などを摂取したとき大腸細菌叢によっていくらか生成する。プロピオニル CoA は糖新生にも向かう分子であるが、これがミトコンドリア内に滞留することはミトコンドリア膜の破損という観点からも忌避すべきことである。L-カルニチンの先天性欠乏症患者ではこのミトコンドリアからのプロピオニル CoA の汲み出しが自在に行えないためメチルマロン酸血症が発症してしまう。L-カルニチンの摂取はここでも有効であり、有害なプロピオニル基はプロピオニル L-カルニチンとなってミトコンドリア膜から細胞膜外へと移行し、最終的には尿中に排出される。これは健常人の体内においても機能しているしくみであり、L-カルニチンと CoA 間で行われるアシル基交換反応に基づく一種の解毒作用である。

以上 L-カルニチンの生理的意義についてアシル基交換反応という観点から整理してみた。遊離脂肪酸は本来血液に溶解せず、界面活性剤として膜を損傷し、不飽和結合があれば活性酸素を生み出して暴挙を演じることもある厄介者である。しかし脂肪分子に内在する卓抜した結合エネルギーを生体は何とか利用せんとし、グリセリンエステルにしたり、リポプロテインにしたりして標的である筋肉細胞に送り込もうとする。逆にその毒性リスクを軽減するために、わずかの間でも遊離の状態が存在することを許さず、脂肪酸合成や糖新生など

によって一時的に「不活性な沈黙分子」として貯蔵しようとする。このような様々なリスクマネジメントがすべからず皮下脂肪や内臓脂肪の蓄積という結果を生む。いわば隙あらば遊離脂肪酸を連れ戻して貯えようというメカニズムが幾重にも仕掛けられているということである。この手の込んだ仕掛けをかいぐりながら、遊離状態にある脂肪酸残基を直ちに捕捉して燃焼炉に送り込むことが、L-カルニチンの主務である。このように考えてくると、L-カルニチンの関与するポイントでの量的な不足が、脂肪を燃焼に向かわしめるためにいかにボトルネックとなりやすいものであるかが直感的にも理解される。

おわりに

L-カルニチンは構造的にも分子内に不飽和結合を持たず、安定性にも優れているためカプセルや錠剤とした場合にも他のサプリメント成分と配合禁忌上の懸念が少なく、ドリンク剤や一般飲料・菓子類をはじめあらゆるタイプの食品への加工がほぼ自在である。特に日本ではダイエットやスポーツ栄養分野にとどまらず伝統的な惣菜や醤油などの調味料などにも適用が可能と思われ、早晚迎える高齢化社会の到来をも視野に入れた種々の応用開発余地が欧米市場以上に残されている。脂肪燃焼は日本国民に共通の悲願となった感さえある昨今ではあるが、L-カルニチン活用の正道は単に痩身を実現することではなく「脂肪をエネルギーに変えよう！(Turn Fat into Energy !)」という発想にあり、それを通じて個々人に応じた最適の体調、QOLを実現することにある、と私は常々考えている。

現在の私たちのからだのしくみが進化的に確立された太古の時代にあっては、恐らく平均寿命は極めて短く、栄養豊富な食物の安定的調達も至難の課題であったに違いない。こういう状況で自然淘汰的に生き残ろうとする種にとって必須要件となったことの一つが「飢餓に耐えるシステムの確立」にあったであろうことは想像に難くない。現に私たち人類の「実力」は実に 40 日間の飢餓にも適応できるほど秀逸なものである。だとすれば、皮下や内臓などに切々と脂質を蓄えるメカニズムはこのほか精緻巧妙に完成されているはずであり、飽食・運動不足を特徴とする現代のライフスタイルにあってはこの「天与の配剤」に逆らって余剰の蓄積脂肪を燃焼に向かわせることほど難しいこともないと言わねばなるまい。また、そのようなごく最近始まったに過ぎぬ脂肪過多という状況を自然生理的に克服するメカニズムがわれわれの種に未だ備わっていないことも無理からぬところである。故に生活習慣病は他の疾病にも増して手強い宿敵、人類が進化の先端で遭遇している前代未聞の淘汰圧であるとも言える。L-カルニチンを肉など通常の食品から 1 日数 10mg 調達することで脂肪の異化代謝を完遂し得た時代は生物進化的には 20 世紀前半で(我々の気付かぬうちに)終焉したということなのかもしれない。だとするならば、今後の日本においてこの成分をサプリメントとして補給することは極めて合理性にかなった方法と思われる。L-カルニチンを肝臓で 1 日 1,000mg も生合成できる「超人類」が進化してくるまでは、当分外部摂取で乗り切るのがよいようだ。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬局長 医薬発第 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) Y. Park, *et al.*, *Lipids*, 32,853-858 (1997)
- 4) K. Ishihara *et al.*, *J. Nutri.* 130, 2990-2995 (2000)
- 5) Pettegrew JW *et al.*, *Neurobiol Aging* 16, 1-4 (1995)
- 6) White H. L., *et al.*, *Neurochem Res* 15, 597-601 (1990)
- 7) Imperato A, *et al.*, *Neurosci Lett* 107, 251-255 (1989)
- 8) Salvioli G., *et al.*, *Drug Exp Clin Res* 20, 169-176 (1994)

- 9) Garzya G., *et al. Drug Exp Clin Res* 16, 101-106 (1990)
- 10) 渡辺恭良: 文部科学省科学技術振興調整費 生活者ニーズ対応研究 第I期
- 11) Volek S. J., *et al. Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E474-E482 (2002)