

L-カルニチンによるミトコンドリアの品質管理とアポトーシス制御

Novel roles of L-Carnitine in the quality control of mitochondria and cell apoptosis

王堂 哲/井上 正康

POINT

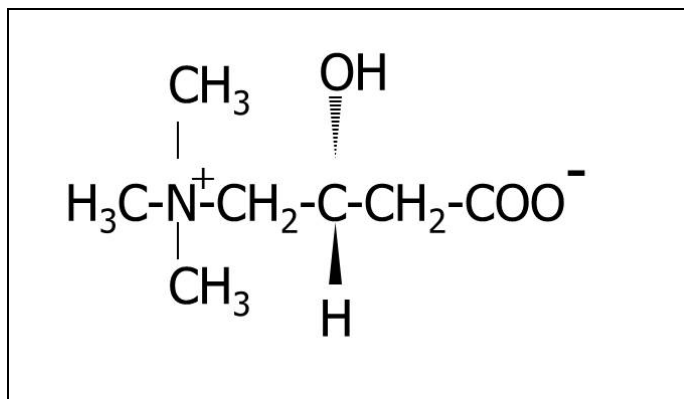
肉類に含有される L-カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に運搬してエネルギー代謝を支える必須分子である。本分子はアセチル-L-カルニチンとしてアセチル基を脳内に動員して神経組織のアセチルコリン代謝に関与し、短期記憶を支援したりγ-アミノ酪酸の前駆体として疲労知覚現象にも関与する。本稿では、われわれの最近の研究成果をもとに、「ミトコンドリアの品質管理を支援して細胞死を抑制する機能分子」としての L-カルニチンの可能性に言及した。

I

L-カルニチンとは

L-カルニチンはコリン類似構造をもつ水溶性の栄養素であり(図1)、肉類に多く含まれることからラテン語で肉を意味する Carnis-という語源を冠して呼ばれるようになった。肝臓、腎臓などで必須アミノ酸のリジン为主骨格として合成されるほか、肉を食べることにより摂取される。植物中の含有量はきわめて少ない。動物ではヒツジ、ウマ、ウシなどの草食哺乳類の筋肉に特に豊富に含まれているが、雑食性のブタ、鳥類、魚類などには比較的少ない。ヒト体内では 90 数%以上が筋肉中に分布する。

図 1. L-カルニチンの構造



II

L-カルニチンの働き

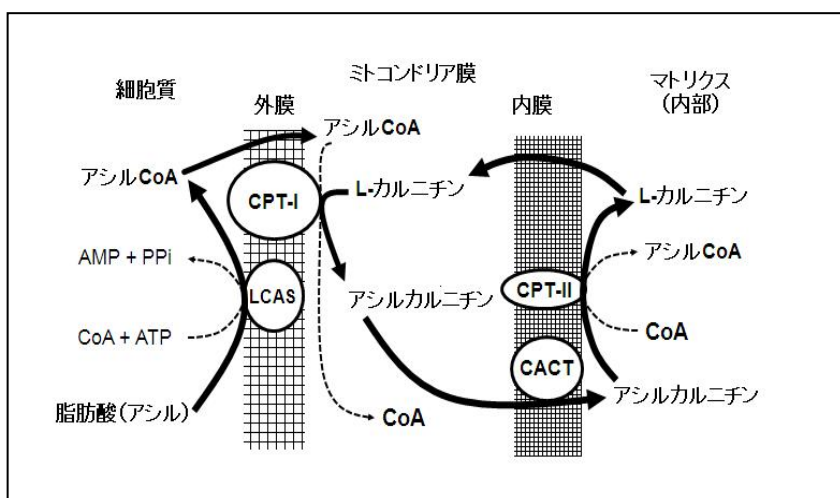
L-カルニチンの働きは、脂肪酸残基(アシル基)を身体随所の需要に応じて運搬することである。運搬されるアシル基の種類やその標的器官により、下記のような生理的意義に分類することができる。

1. 長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への運搬(β-酸化促進作用)

これはサプリメントや機能性食品として最も広く知られた機能である。L-カルニチンには、脂肪の消費促進効果やそれにより産生されるアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate ; ATP)に着目したスポーツニュートリションとしての効果も期待されている。脂肪酸がミトコンドリアのマトリクス内に運搬される過程を図 2 に示す。この系では、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(carnitine palmitoyltransferase ; CPT)-I が脂質代謝バランスの重要な調節因子となっている。

図 2. L-カルニチンによる長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの運搬

AMP : アデノシン一リン酸、PPi : ピロリン酸、LCAS : 長鎖脂肪酸活性化酵素、CACT : カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ



2. 消費されなかった脂肪酸のミトコンドリア外への運搬(脂肪酸毒性軽減作用)

先天的な代謝疾患で脂肪酸がミトコンドリア内に蓄積する有機酸血症(メチルマロン酸血症など)では、しばしば致死状況に陥ることがある。これは一種のミトコンドリア病と考えられ、L-カルニチンの投与で症状が緩和する場合がある。この目的で、現在も医薬品として利用されている。

3. 「アセチル基の一時預かり所(メタボリックシンク機能)」としての働き

脂肪酸残基(アシル基)の最小単位であるアセチル基は、転移酵素によってコエンザイム A(coenzyme A ; CoA)と L-カルニチンの間を可逆的に移動する。急激な運動などで嫌氣的代謝が亢進すると細胞内で糖由来のアセチル CoA 濃度が高まり、それに対応して遊離 CoA 濃度が低下し、これがエネルギー代謝の停滞につながる。L-カルニチンはいわば「手荷物(アセチル基)の一時預かり所」として働く(メタボリックシンク機能)ことにより「手の塞がった CoA」を解放して代謝の停滞傾向を緩和する。この意味から、L-カルニチンは一種のアセチル基バッファーとして機能することにより、糖質代謝にも重要な役割を演じている。

4. 脳神経細胞へのアセチル基の運搬(γ-アミノ酪酸への変換)

3.で述べたアセチル基転移反応によって筋肉などで生成したアセチル基は、L-カルニチンに運搬されて血液脳関門を通過し¹⁾、脳の特定部位(前頭葉前部、側頭皮質など)に達してγ-アミノ酪酸の部分構造として利用される²⁾。慢性疲労症候群患者ではこの脳部位へのアセチルユニットの取り込みが低いことから、L-カルニチンが中枢神経系において疲労病態の感受性に関与している可能性が考えられている²⁾。

5. 脳神経シナプスへのアセチル基の運搬(アセチルコリン代謝回転の亢進)

アセチルカルニチンを摂取させたラットの記憶能力が向上することが、実験的に示されている³⁾。さらに、当該シナプス近傍を精査した結果、アセチルコリン代謝回転の亢進、シナプス小胞や脳神経細胞の細胞内骨格の安定化作用などが確認されている⁴⁾。

Ⅲ

「ミトコンドリアの品質管理」という考え方

上述してきたL-カルニチンの機能は、エネルギー代謝から脳神経機能など、多様な作用に関与している。本物質の「働く場」に注目すれば、その中心は主にミトコンドリアとその近傍である。ミトコンドリアは細胞内エネルギーを産生する発電所として機能しながら、デリケートな細胞内代謝制御や細胞小器官膜構造の維持に関与している。エネルギー産生過程で発生するフリーラジカルや疎水性界面活性分子である遊離脂肪酸などは、ストレスとして作用している。このような観点からのミトコンドリア研究は、特に日本で詳細に解析されている。代表的な長鎖脂肪酸であるオレイン酸によって惹起されるミトコンドリアの膜透過性亢進をL-カルニチンが抑制すること、そのメカニズムが長鎖脂肪酸のβ-酸化の促進によることなども明らかにされている⁵⁾。このような機能の解明が進むにつれ、従来よりL-カルニチンの作用として個々に観察されてきた中枢神経系の代謝制御機能、細胞内骨格安定化機能⁴⁾、運動時の筋肉細胞損傷抑制⁶⁾、抗癌剤シスプラチンによる消化管粘膜損傷の抑制⁷⁾など、さまざまな病態現象に対する保護作用が統一的に理解できる可能性も高い。これはL-カルニチンによる「ミトコンドリアの品質管理」ともいべき概念である。このような観点から、L-カルニチンは機能性食品としての利用が期待されている他のさまざまな抗酸化物質とは一線を画するものであり、病態予防や健康維持におけるより効果的な利用が期待される。

Ⅳ

栄養成分としてのL-カルニチン

このようなL-カルニチンを栄養成分として摂取する意義については、どのように考えればよいであろうか。従来、アスリートの場合にはL-カルニチンによって促進される脂肪燃焼で得られるエネルギーを持続運動の競技力として直接利用する発想が主流であった。最近ではL-カルニチンが筋肉痛を抑制するメカニズムの解明が進み、普段のトレーニング効率を向上させることを通じてべ

ストコンディショニングづくりのツールとして新たな活用の途が開けつつある。この場合の競技は持久運動に限らず、あらゆる競技を含みうる。このように、積極的な身体機能の発達を期待する人々にとって、L-カルニチンは他の栄養素(たとえば分岐鎖アミノ酸、アンセリン、カルノシンなど筋肉のコンディショニングを整える成分、あるいはグルコースやクエン酸などの即効型エネルギー物質)とともに摂取を検討する対象となろう。

一方、そのような特別な身体能力の発揮を期待しない場合には、L-カルニチンは他のビタミンやミネラル類と同様に、不足しがちな状況に応じてその基礎となる量を充足することが目標となる。わが国の場合、その代表的な対象としては肉の摂取が少なくなりがちな食環境にある高齢者、疾病療養者、長期透析治療者などが挙げられる。

いわゆるダイエットを行う人々では、メタボリックシンドロームの指導の一環として運動療法とともに行われたり、単なる痩身願望から偏食をきたすような我流に堕するものなど、その内実はさまざまである。メタボリックシンドロームへの対応策としての利用には相応の理論が付随するが、むやみな偏食を担保する目的で L-カルニチンの外部補給を促すことには注意すべきであろう。このような場合には、まずは肉食を忌避する食習慣を改善することが L-カルニチン摂取の基本であることを関係者に理解してもらうことが肝要である。これは L-カルニチンに限らず、すべてのサプリメントの利用法に共通することである。

V

おわりに

栄養成分としての L-カルニチンについては、これが生合成される成分であるために、「外部から摂取する必要がないもの」と論断する立場がある一方、即効性のあるやせ薬、あるいはマラソンに勝つためのドーピング的な秘薬などと期待する立場も根強く存在する。前者は主として欠乏症や飢餓の時代の栄養学に根ざした既成概念に由来し、誤解に基づくものといえる。今後、両者は実際的な見識をもとに適宜修正改善されてゆく必要がある。L-カルニチンを「ミトコンドリアの品質管理を担う物質」として捉えていく試みがさまざまな観察事実の統合的理解に寄与し、ひいては実効性に長けた方法論として多様に結実することを期待したい。

■文献

- 1) Kido Y, Tamai I, Ohnari A, et al : Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L-carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier. *J Neurochem* **79**: 959-969, 2001
- 2) Kuratsune H, Yamaguti K, Lingh G, et al: Brain regions involved in fatigue sensationf: reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *NeuroImage* **17**:1256-1265, 2002
- 3) Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, et al: Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *J Neurosci Res* **66**: 266-271, 2001
- 4) Ando S, Kobayashi S, Waki H, et al: Animal model of dementia induced by entorhinal synaptic damage and partial restoration of cognitive deficits by BDNF and carnitine. *J Neurosci Res* **70**: 519-527, 2002
- 5) Oyanagi E, Yano Y, Kato Y, et al: L-Carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria. *Cell Biochem Funct* **26**: 778-786 , 2008
- 6) Spiering BA, Kraemer WJ, Vingren JL, et al: Responses of criterion variables to different supplemental doses of L-carnitine L-tartrate. *J Strength Cond Res* **21**: 259-264, 2007
- 7) Chang B, Nishikawa M, Sato E, et al: L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* **405**: 55-64, 2002

おうどう・さとし

ロンザジャパン株式会社ニュートリション事業部事業部長

いのうえ・まさやす

大阪市立大学医学部生化学分子病態学講座教授