

## トピックス

## カルニチン — 機能と展望

カルニチンは、脂質のエネルギー代謝において不可欠な物質で、食餌中からも供給されるが、肝、脳、腎でリジンとメチオニンから生合成もされる。その最終段階は、 $\gamma$ -ブチロベタインジオキシゲナーゼによる酸化であるが、本酵素の補酵素はビタミンC(C)である。Cはこの点で脂質代謝に重要な役割を果たしていると言える。

生体内のカルニチンの大部分は骨格筋および心筋に存在し、肝に1.6%、体液成分には0.6%程度存在するにすぎない。また、組織細胞内では分解されず、腎から尿中へ排出される。

カルニチンには、中性脂肪・VLDL コレステロールの低下作用、肝臓や心筋における脂肪蓄積の抑制効果、抗酸化作用をはじめとする多くの生理活性が知られており、投与による臨床的効果も多数報告されている。

カルニチンが最初に発見されたのは、20世紀初頭のことであり<sup>1)</sup>。それから約一世紀の間に、肝臓をはじめとする諸臓器において、脂肪酸の酸化に不可欠な物質であることが判明した<sup>2)</sup>。さらに、ヒトでのカルニチン欠乏症の発見<sup>3)</sup>、カルニチン欠損症モデルマウス(JVS)の発見<sup>4)</sup>、その病態に関する様々な報告<sup>5)-9)</sup>がなされ、活発な研究が進められている。

カルニチンは、脂質代謝におけるコファクターとして機能する<sup>10)-12)</sup>。脂質は主にミトコンドリアでエネルギーに変換される。しかし、長鎖脂肪酸は、ミトコンドリア内に入ることができず、カルニチンと結合してミトコンドリア膜を通過できる。この結合反応に関与する酵素が、ミトコンドリア膜の内外に存在するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI, II(CPTI, II)である。

近年、この酵素の欠損およびカルニチン自体の欠損が、乳幼児突然死症候群(Sudden Infant Death Syndrome; SIDS)発症の一要因であることを示唆する報告が多数ある<sup>13)-18)</sup>。SIDSは、「乳幼児が特段の予兆や既往症もなく突然死する疾患で、解剖によってもその原因が分からない死」と定義されているが、この脂質代謝異常が死因の高い割合を占める可能性もあり、出産前後の検診における早期発見と早期治療が実現すれば、突然死の大幅な減少が期待できる。

一方、カルニチンは投与することによりラットでは肝臓と血液中の中性脂肪の低下<sup>19)</sup>を、高コレステロール食で飼育したウサギではVLDL コレステロールの低下を引き起こすことが報告されている<sup>20)</sup>。また、カルニチン投与の運動に及ぼす効果として、酸素摂取量を増加させることによる有酸素系の持久能力の増大、運動後の血中における乳酸・ピルビン酸値を低下させることによる無酸素系瞬発力の増大も示唆されている<sup>21)22)</sup>。さらに、運動を並行して行うことにより、脂肪の燃焼効率を高めるという報告から、ダイエットを目的とした栄養補助食品にも使用されている。

カルニチンの様々な作用のうち、近年最も注目されているのが抗酸化作用である。ミトコンドリアにおける電子伝達系から生じる活性酸素(ROS)が、老化の原因であるという報告<sup>23)24)</sup>以来、ミトコンドリア周辺での抗酸化物質の研究が行われてきた。

その結果、老年ラットにアセチルL-カルニチン(ALCAR)を投与すると、加齢による組織におけるカルニチン量の減少を改善し、ミトコンドリアの脂肪酸の酸化を促進すること<sup>25)-28)</sup>や、ALCARの投与がミトコンドリアの機能を促進することにより、ラットの加齢による代謝活性の低下を改善すること<sup>29)30)</sup>が明らかになった。

さらにAmesらは、ALCARをリポ酸とともに老年ラットに投与することにより、①肝臓でのC濃

度を増加させ、malondialdehyde(MDA)を低下させる, すなわち, 酸化ストレスを緩和し, ②加齢に伴うミトコンドリア膜電位の低下が抑制され, その機能が有意に回復すること<sup>31)</sup>, ③脳におけるカルニチンアセチルトランスフェラーゼ(CAT)の加齢による機能障害が回復すること<sup>32)</sup>, さらに④脳ミトコンドリアの障害とRNAの酸化を伴う加齢による記憶障害も部分的に回復させること<sup>33)</sup>などを報告している。

脳の機能については, 老化促進モデルマウス(SAMP8)の記憶障害もALCAR投与によって回復し, 同時に脳での酸化ストレスの指標である脂質ヒドロペルオキシド量も低下することが判明している<sup>34)</sup>。通常の抗酸化剤とは異なり, 直接的なラジカル捕捉作用を持たないと考えられるカルニチンがどのような機構で抗酸化活性を発揮するのか興味を持たれる。今後, 臨床および基礎分野双方からの活発な研究が大いに期待される。

(神戸大院 医 岡本 摩耶, 奈良女子大食物 小城 勝相)

## 文 献

- 1) Gulewitsch W, Krimberg R (1905) Zur Kenntnis des Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung: Über das Carnitine. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* **45**, 326-330
- 2) Fritz IB (1959) Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. *Am J Physiol* **197**, 297-304
- 3) Engel AG, Angelini C (1973) Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. *Science* **179**, 899-902
- 4) Koizumi T, Nikaido H, Hayakawa J, Nonomura A, Yoneda T (1988) Infantile disease with microvesicular fatty infiltration of viscera spontaneously occurring in the C3H-H-2(0) strain of mouse with similarities to Reye's syndrome. *Lab Anim* **22**, 83-87
- 5) Kuwajima M, Kono N, Horiuchi M, Imamura Y, Ono A, Inui Y, Kawata S, Koizumi T, Hayakawa J, Saheki T, Tarui S (1991) Animal model of systemic carnitine deficiency: Analysis in C3H-H-2° strain of mouse associated with juvenile visceral steatosis. *Biochem Biophys Res Commun* **174**, 1090-1094
- 6) Horiuchi M, Kobayashi K, Yamaguchi S, Shimizu N, Koizumi T, Nikaido H, Hayakawa J, Kuwajima M, Saheki T (1994) Primary defect of juvenile visceral steatosis (jvs) mouse with systemic carnitine deficiency is probably in renal carnitine transport system. *Biochim Biophys Acta* **1226**, 25-30
- 7) Miyagawa J, Kuwajima M, Hanafusa T, Ozaki K, Fujimura H, Ono A, Uenaka R, Narama I, Oue T, Yamamoto K, Kaidoh M, Nikaido H, Hayakawa J, Horiuchi M, Saheki T, Matsuzawa Y (1995) Mitochondrial abnormalities of muscle tissue in mice with juvenile visceral steatosis associated with systemic carnitine deficiency. *Virchows Archiv* **426**, 271-279
- 8) Hotta K, Kuwajima M, Ono A, Uenaka R, Nakajima H, Miyagawa J, Namba M, Hanafusa T, Horiuchi M, Nikaido H, Hayakawa J, Kono N, Saheki T, Matsuzawa Y (1996) Altered expression of carnitine palmitoyltransferase II in liver, muscle, and heart of mouse strain with juvenile visceral steatosis. *Biochim Biophys Acta* **1289**, 131-135
- 9) Hashimoto N, Suzuki F, Tamai I, Nikaido H, Kuwajima M, Hayakawa J, Tsuji A (1998) Gene-dose effect on carnitine transport activity in embryonic fibroblasts of JVS mice as a model of human carnitine transporter deficiency. *Biochem Pharmacol* **55**, 1729-1732
- 10) Borum PR (1983) Carnitine. *Annu Rev Nutr* **3**, 233-259
- 11) Bremer, J (1983) Carnitine—metabolism and functions. *Physiol Rev* **63**, 1420-1480
- 12) Rebouche CJ (1988) Carnitine. *J Appl Nutr* **40**, 99-111
- 13) Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, Hale DE, Coates PM (1988) Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. *N Engl J Med* **319**, 1331-1336
- 14) Tein I, De Vivo DC, Bierman F, Pulver P, De Meirleir LJ, Cvitanovicsojat L, Pagon RA, Bertini E, Dionisi-Vici C, Servidei S, Dimauro S (1990) Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res* **28**, 247-255
- 15) Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, Vianey-Liaud C, Divry P, Bonnefont JP, Saudubray JM, Haymond M, Trefz FK, Breningstall GN, Wappner RS, Byrd DJ, Sansaricq C, Tein I, Grover W, Valle D, Rutledge SL, Treem WR (1991) Chronic

- cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol* **30**, 709-716
- 16) Demaugre F, Bonnefont JP, Colonna M, Capanec C, Leroux JP, Saudubray JM (1991) Infantile form of carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepatomuscular symptoms and sudden death. *J Clin Invest* **87**, 859-864
  - 17) Hug G, Bove KE, Soukup S (1991) Lethal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyltransferase II. *N Engl J Med* **325**, 1862-1864
  - 18) Chalmers RA, Stanley CA, English N, Wigglesworth JS (1997) Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr* **131**, 220-225
  - 19) Shimura S, Hasegawa TJ (1993) Changes of lipid concentrations in liver and serum by administration of carnitine added diets in rats. *J Vet Med Sci* **55**, 845-847
  - 20) Secombe DW, James L, Hahn P, Jones E (1987) L-carnitine treatment in the hyperlipidemic rabbit. *Metabolism* **36**, 1192-1196
  - 21) Marconi C, Sassi G, Carpinelli A, Cerretelli P. (1985) Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* **54**, 131-135
  - 22) Siliprandi N, Lisa FD, Pierlisi G, Ripari P, Maccari F, Memabo R, Giamberardino MA, Vecchiet L (1990) Metabolic changes induced by maximal exercise in human subjects following L-carnitine administration. *Biochim Biophys Acta* **1034**, 17-21
  - 23) Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE (1980) Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol* **15**, 575-591
  - 24) Harman D (1972) The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* **20**, 145-147
  - 25) Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr CM, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames BN (1999) (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB J* **13**, 411-418
  - 26) Paradies G, Petrosillo G, Gadaleta MN, Ruggiero FM (1999) The effect of aging and acetyl-L-carnitine on the pyruvate transport and oxidation in rat heart mitochondria. *FEBS Lett* **454**, 207-209
  - 27) Paradies G, Ruggiero FM, Petrosillo G, Gadaleta MN, Quagliariello E (1994) Effect of aging and acetyl-L-carnitine on the activity of cytochrome oxidase and adenine nucleotide translocase in rat heart mitochondria. *FEBS Lett* **350**, 213-215
  - 28) Hagen TM, Wehr CM, Ames BN (1998) Mitochondrial decay in aging: Reversal through supplementation of acetyl-L-carnitine and N-tert-butyl-alpha-phenyl-nitron. *Ann NY Acad Sci* **854**, 214-223
  - 29) Hagen TM, Ingersoll RT, Wehr CM, Lykkesfeldt J, Vinarsky V, Bartholomew JC, Song MH, Ames BN (1998) Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**, 9562-9566
  - 30) Hagen TM, Yowe DL, Bartholomew JC, Wehr CM, Do KL, Park JY, Ames BN (1997) Mitochondrial decay in hepatocytes from old rats: Membrane potential declines, heterogeneity and oxidants increase. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**, 3064-3069
  - 31) Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, Wehr CM, Ingersoll RT, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames BN (2002) Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**, 1870-1875
  - 32) Liu J, Killilea DW, Ames BN (2002) Age-associated mitochondrial oxidative decay: Improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or R- $\alpha$ -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**, 1876-1881
  - 33) Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, Cotman CW, Ames BN (2002) Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: Partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R- $\alpha$ -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**, 2356-2361
  - 34) Yasui F, Matsugo S, Ishibashi M, Kajita T, Ezashi Y, Oomura Y, Kojo S, Sasaki K (2002) Effects of chronic acetyl-L-carnitine treatment on brain lipid hydroperoxide level and passive avoidance learning in senescence-accelerated mice. *Neurosci Lett* **334**, 177-180