

# L-カルニチン摂取量が血中濃度に与える影響

山内 理充

## Effect of L-Carnitine Intake upon Serum Carnitine level

Masamitsu Yamauchi

キーワード：L-カルニチン L-carnitine、血中総カルニチン濃度 total carnitine level

血中アセチルカルニチン濃度 acetyl carnitine level、血中遊離カルニチン濃度 free carnitine level、有機カチオントランスポーター OCTN

### I. はじめに

L-カルニチンは脂肪酸の異化代謝に関わる生体物質である。すなわち、生体の主要なエネルギー源の1つである脂肪酸を分解し、最終的にエネルギーを生成する場への運搬を行うことである。脂肪酸の分解であるβ酸化を受けるためには、ミトコンドリアマトリクスに侵入する必要がある。しかし、ミトコンドリア膜は二重膜構造のうえ、物質選択性が高い性質を持っている。そのため、脂肪酸は外膜上でアシル CoA に変換されて通過する。しかし、そのままでは、内膜を通過できないため、カルニチンパルミトイル転移酵素 I

(CPT I) の作用によってL-カルニチンが結合されてアシルカルニチンとなって通過する。その後、ミトコンドリア内ではカルニチンパルミトイル転移酵素 II (CPT II) の作用によって、L-カルニチンとアシル CoA として分離され、アシル CoA はβ酸化の出発物質として利用される。一方、L-カルニチンは細胞質に戻り、リサイクルされる。この一連の再利用過程はカルニチンシャトルと呼ばれる<sup>1),2)</sup>。

また、L-カルニチンは結合 CoA と遊離 CoA の比率を緩衝調節し、過剰のアセチル CoA を取り除くことにより、エネルギー産生をスムーズにする。激しい運動の後にピルビン酸が大量発生し、酸素供給下であればコエンザイム A にピルビン酸の一部であるアセチル基が受け渡されアセチル CoA が生成され、クエン酸回路に流れていく。しかし、酸素供給が少ない場合にはクエン酸回路の回りが悪いため、アセチル CoA 濃度が上

昇する。そのため、CoA が不足した状態となり、ピルビン酸は受け手を失って乳酸となり体内に蓄積される。このとき、L-カルニチンが潤沢に存在すると、過剰に生成されるアセチル CoA からアセチル基を受け取りアセチルカルニチンとなるため、遊離 CoA 濃度が回復し、ピルビン酸からアセチル CoA への転換が可能となり、乳酸の過剰蓄積が抑制される<sup>3)</sup>。

L-カルニチンが持つもう1つの重要な機能は、短鎖脂肪酸をミトコンドリア内部から細胞質へと輸送する能力である。短鎖脂肪酸の蓄積はミトコンドリアの機能不全を起こしてしまうからである。

このようなミトコンドリアでの代謝に重要な役割を担っているL-カルニチンを食品から摂取するためには、多くの牛肉か日本人にはなじみの薄い羊肉を食べることになる。しかし、高齢者の肉離れやメタボリック症候群の増加から、現実としては非常に難しい。そのため、L-カルニチンをサプリメントとして摂取することが現実的であるが、その場合にサプリメント摂取によって吸収され、血中濃度が上昇するのかという疑問が生じてくる。なぜなら CoQ10 の場合に食事との同時摂取では吸収されるが、CoQ10 のみの場合にはほとんど吸収されないという事例があった。しかし、この点は改良が加えられて、現在では CoQ10 のサプリメントのみを摂取しても吸収されるようになった。

L-カルニチンの吸収は、有機カチオントランスポーター (ONTNs) を介する能動輸送によって行われる。ONTNs には ONTN1,2,3 があり、小腸での吸収や腎臓での再吸収には ONTN2 が重要な役割を担っている。

このトランスポーターはNa イオン依存性にL-カルニチンを細胞外から細胞内に輸送している<sup>2),4)</sup>。そのため、このOCTN2の遺伝子SLC22A5に異常が生じると、血中および組織中のカルニチン濃度が著しく低下する全身性カルニチン欠乏症(systemic carnitine deficiency; SCD)なる遺伝性疾患をきたし、特に心筋や骨格筋など血液の中から供給された大量のカルニチンを含んでいて、そのエネルギー産生を主に脂肪酸に頼っている組織においては、進行性の心筋症や骨格筋症などの重篤な症状が現れる<sup>5)</sup>。

今回はL-カルニチンサプリメントを摂取した場合に、その血中濃度が上昇するのか、一日に同じ量を摂取する場合でも一度に摂取するのか、分割して摂取したほうが有効なのか、また、ナトリウム依存性のOCTN2によって吸収されることから、ナトリウム摂取量を変化させた場合に吸収される割合はどのように変化するのかについて検討を行った。

## II. 実験材料および方法

### 1. 対象

愛知学泉大学に在籍する学生のうち、インフォーム

ドコンセントを行い、本実験の内容を説明し、それを十分に把握したうえで同意の得られた22歳女性6名を対象とした。

採血は1回に必要な最低量の1mlとし、出来る限り同一血管での採血は避け、感染には充分して実施した。また、L-カルニチンを摂取するため、本研究実施前と実施後に腎・肝機能検査(AST, ALT, BUN, CRN)を測定して影響が無かったことを確認した。

### 2. 試料

摂取するL-カルニチンサプリメントはロンザジャパン(株)ニュートリション事業部 王堂 哲氏より提供を受けた。表1にL-カルニチンサプリメントの詳細を示す。

表1 L-カルニチンの成分

名称	L-カルニチン 「L-カルニピュア®」
形状	カプセル(ハードカプセル2号型) (無色透明食品用標準ゼラチン皮膜使用)
原材料名	L-カルニチンL-酒石酸塩、コーンスターチ(遺伝子組み換えでない)、食用精製加工油脂(硬化油)、ゼラチン
内容量	約16.92g(1カプセルの内容量約360mg、L-カルニチンとして125mg、1カプセルの重量約423mg×40粒)
摂取時間	食品摂取後

### 3. 実験方法

(1) 1回あたりのL-カルニチン摂取量が血中濃度に及ぼす影響

実験前日よりL-カルニチンを含む肉類の摂取を禁止した。

実験当日、L-カルニチン摂取前、摂取後3, 6, 9時間にそれぞれ採血を行った。食事(おにぎり2個)は実験

開始時、L-カルニチン摂取後3時間とし、L-カルニチン(LC)の摂取は、① 摂取なし、② 実験開始時、3, 6時間後にそれぞれ250mg摂取、③ 実験開始時、3時間後時にそれぞれ375mg摂取、④ 実験開始時に750mgを1回摂取、⑤ 実験開始時に1500mgを1回摂取した。採取した血液は遠心分離後、血清を凍結保存してカルニチン分画の測定を行った。本試験内容を表2に示す。

表2 実験プロトコール

	摂取条件	内容
①	LC 摂取なし	前採血、実験開始後 3, 6, 9 時間後に採血
②	LC 250 mg 3 回摂取	前採血、実験開始後 3, 6, 9 時間後に採血
③	LC 375 mg 2 回摂取	前採血、実験開始後 3, 6, 9 時間後に採血
④	LC 750 mg 1 回で摂取	前採血、実験開始後 3, 6, 9 時間後に採血
⑤	LC 1500 mg 1 回で摂取	前採血、実験開始後 3, 6, 9 時間後に採血

## (2) Na イオンが血中カルニチン濃度に及ぼす影響

実験前日より L-カルニチンを含む肉類の摂取を禁止した。

実験当日は絶食とし、実験開始時に L-カルニチン 750 mg を水、0.9% NaCl 水溶液、3.0% NaCl 水溶液 200 ml と共に摂取した。採血は摂取前、摂取後 6 時間にそれぞれ行い、上記と同様にカルニチン分画の測定を行い、9 時の値を 100% として 15 時の値と比較した。

## (3) 血中 L-カルニチン分画の測定方法

## 総カルニチン測定

酵素サイクリング法に基づく測定法。

検体中のアシルカルニチンはアシルカルニチンエステラーゼ (ACE) の作用によりカルニチンとなる。このカルニチンは、 $\beta$ -チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (Thio-NAD<sup>+</sup>) 存在下、カルニチンデヒドロキナーゼ (CDH) により特異的に酸化され、デヒドロカルニチンと  $\beta$ -チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (Thio-NAD) を生成する。また、デヒドロカルニチンは  $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (NADH) 存在下、同じく CDH の作用により特異的に還元され、カルニチンと  $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (NAD<sup>+</sup>) を生成する。このように CDH の基質であるカルニチン及びデヒドロカルニチンをサイクリングさせることにより Thio-NADH の生成量が増加する。また、この Thio-NADH の生成量は検体中のカルニチン濃度に比例する。従って、Thio-NADH に特異的な吸収を比色定量することにより総カルニチン値 (アシルカルニチン + 遊離カルニチン) を求めた<sup>6)</sup>。

## 遊離カルニチン測定

検体中のカルニチンは、 $\beta$ -チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (Thio-NAD<sup>+</sup>) 存在下、カルニチンデヒドロキナーゼ (CDH) により特異的に酸

化され、デヒドロカルニチンと  $\beta$ -チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型 (Thio-NADH) を生成する。また、デヒドロカルニチンは  $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型 (NADH) 存在下、同じく CDH の作用により特異的に還元され、カルニチンと  $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (NAD<sup>+</sup>) を生成する。このように CDH の基質であるカルニチン及びデヒドロカルニチンをサイクリングさせることにより Thio-NADH の生成量が増加する。また、この Thio-NADH の生成量は検体中のカルニチン濃度に比例する。従って、Thio-NADH に特異的な吸収を比色定量することにより遊離カルニチン値を求めた<sup>6)</sup>。

血中アセチルカルニチン濃度は、血中総カルニチン濃度から遊離カルニチン濃度を引いて算出した。

## (4) データ処理

分析結果はすべてマイクロソフト Excel を用いて入力して管理を行い、ttest にて検定を行い、表またはグラフ化した。

## III. 実験結果および考察

## 1. 1 回あたりの L-カルニチン摂取量が血中濃度に及ぼす影響

血中総カルニチンの変動は図 1 に示すように、実験開始前の血中濃度を 100% として、開始後 3, 6, 9 時間の増加割合を比較した。最も摂取量が多い 1500 mg を 1 回摂取した場合の血中濃度は開始後 3, 6 まで直線的に高い濃度を維持し、6 時間以降は減少が認められた。750 mg 1 回摂取の場合も、増加割合は 1500 mg を下まわっているが、経時的変化は同様であった。6 時間以降に見られる現象は緩やかであり、24 時間後においても実験開始前のレベルには回復しないことが報告されてい

る。そのため、実験間隔は1週間程度空けて実施しているが、摂取後どれくらいの時間で摂取前のレベルに回復するのかが、今後の検討課題である。L-カルニチ

ン375 mg 2回摂取、250 mg 3回摂取の間では大きな差は認められなかった。しかし、血中濃度曲線は1回摂取と異なり直線的になっているのが特徴である。

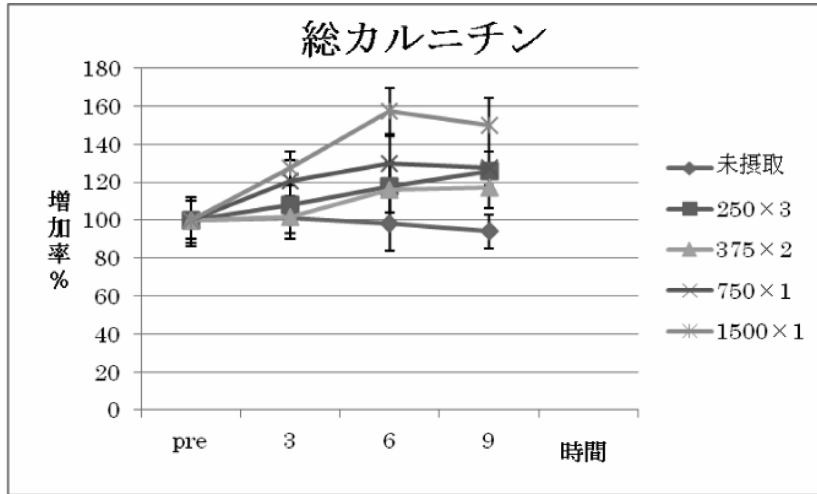


図1. L-カルニチン摂取量と総カルニチン血中濃度の経時的変化

遊離カルニチン濃度は、小腸で吸収されたカルニチン量を反映しており、図2に示すように総カルニチン

の変動と同様な推移を示した。

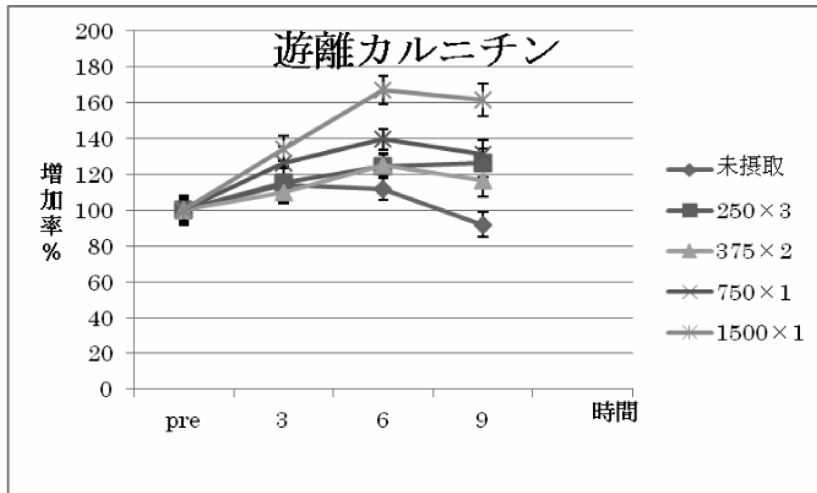


図2. L-カルニチン摂取量と遊離カルニチン血中濃度の経時的変化

アセチルカルニチン濃度については、図3に示すように、1500 mg 1回摂取の場合を除いて、アセチルカルニチンの血中濃度が摂取後3,6時間で減少している。このことは、食品との同時摂取実験を行った時に、白

飯との同時摂取によって、総カルニチン血中濃度の増加が抑制されるという報告を裏付けるものである。このことは、糖質摂取によって、グルコースからのATP産生系である解糖系、クエン酸回路、電子伝達系が優

先的に働き、ミトコンドリアでの脂肪酸の代謝が一時的に抑制されていると考えられる<sup>7)</sup>。

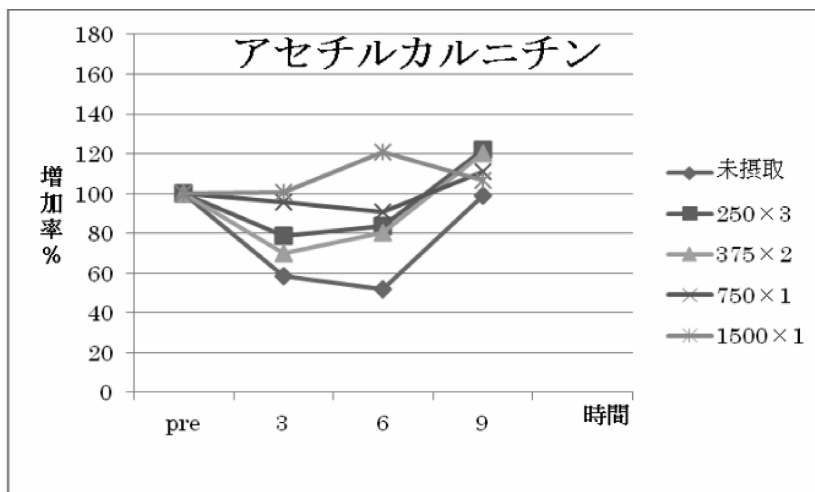


図3. L-カルニチン摂取量とアセチルカルニチン血中濃度の経時的変化

## 2. Naイオンが血中カルニチン濃度に及ぼす影響

ONTN2 はナトリウムイオン依存性であるため、水に比べて体液環境に近い0.9%のNaCl溶液で吸収が増加すると考えた。すなわち、カルニチンの吸収を反映すると考えられる遊離カルニチンの血中濃度が増加し、同時に総カルニチンも増加すると考えていた。しかしながら、図4に示すように、水に比べて0.9%のNaCl溶液との同時摂取において、増加する傾向は見られた

が優位差は認められなかった。その要因として、摂取したナトリウムイオンよりも、細胞膜上に存在するNa<sup>+</sup>・K<sup>+</sup>ATPaseによって供給されるナトリウムイオンが積極的に利用されているのではないかと考えられる。図5に示すようにナトリウム摂取量によって、総カルニチン濃度についても各ナトリウム濃度で差は認められなかった。

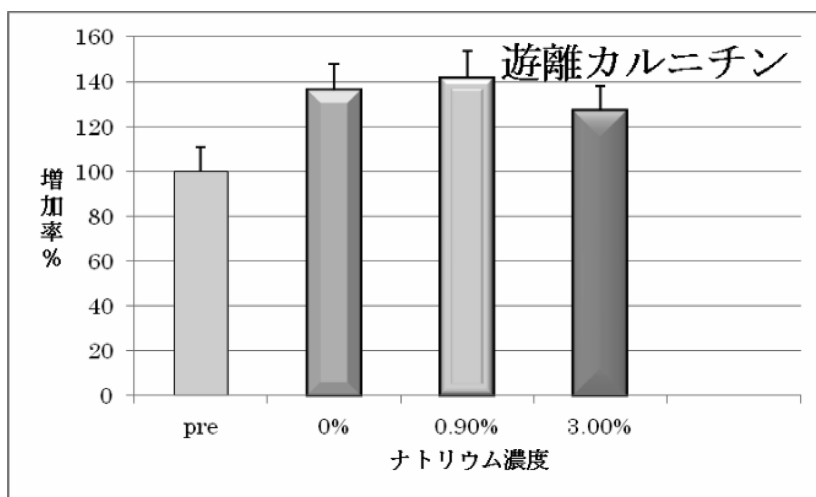


図4. 摂取ナトリウム量による血中遊離カルニチン濃度の変化

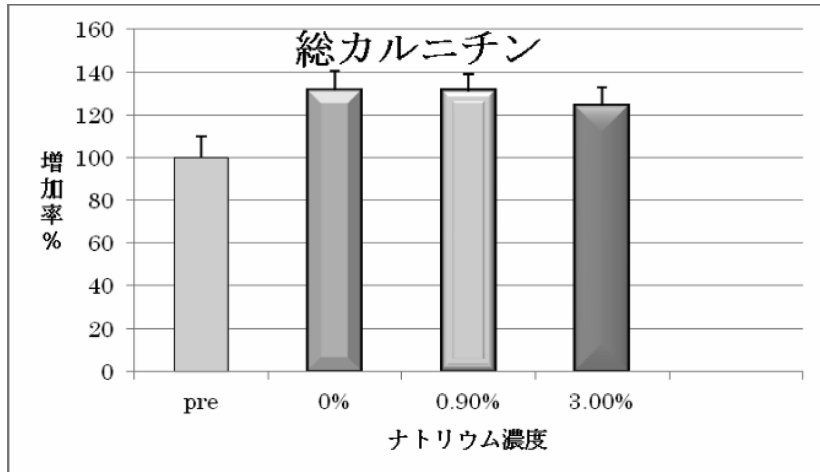


図5. 摂取ナトリウム量による血中総カルニチン濃度の変化

#### IV. まとめ

L-カルニチンの摂取量と血中濃度の関係は、濃度依存性に血中濃度は増加する。しかし、日本人の体格から考えると1日に1500 mg は摂取しすぎと考える。

同じ量を1回で摂るか、分けて摂るかについては、同じ摂取量では大きな差はないと思われる。しかしな

がら、糖質との同時摂取でアセチルカルニチン濃度が減少するという結果から、今後の課題として、カルニチン血中濃度に影響を与えない食品または食事を考える必要がある。そうすれば、日常はもとより運動における、カルニチンの摂取による効果的なエネルギー供給を行うことができるのではないだろうか。

#### 引用文献

- 1) 王堂 哲：L-カルニチンの生理機能について、NEW FOOD INDUSTRY 46(10), 1-7 (2004)
- 2) 辻 彰：脂肪酸代謝必須因子カルニチンの細胞膜輸送とその異常、細胞工学 18(11), 1698-1706 (1999)
- 3) 王堂 哲：L-カルニチンと脂肪燃焼、食品工業 46 (22), 1-6 (2003)
- 4) Tamai I, Ohashi R, Nezu JI, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, Sai Y, and Tsuji A : Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2, *J Biol Chem* 273, 20378-20382 (2000)
- 5) Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, Nikaido H, Sai Y, Koizumi A, Shoji Y, Takada G, Matsushima T, Yoshino M, Kato H, Ohura T, Tsujimoto G, Hayakawa J, Shimane M, and Tsuji A : Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter, *Nat Genet* 21, 91-94(1999)
- 6) Takahashi M., Ueda S., Misaki H., Sugiyama N., Matsumoto K., Mtsuo N., and Murao S. : Carnitine determination by an enzymatic cycling method with carnitine dehydrogenase, *Clin. Chem.* 40(5), 817-821 (1994)
- 7) 山内理充：L-カルニチンと種々の食品の同時摂取が血中総カルニチン濃度に与える影響、愛知学泉大学・愛知学泉短期大学紀要、第45号79-82 (2010)