

【総 説】

骨格筋のカルニチン代謝と老化

古市 泰郎、藤井 宣晴

首都大学東京・人間健康科学研究科・ヘルスプロモーションサイエンス学域

要約

カルニチンは、長鎖脂肪酸を β 酸化の場であるミトコンドリア・マトリックスへ輸送する役割を担う。また、アセチル CoA が過剰に蓄積した状況では、そのアセチル基を受け取り（アセチルカルニチンの生成）、それを排出するように働く。近年の研究によって、後者の役割（カルニチンのアセチル化）は糖代謝の恒常性に重要であり、加齢や高脂肪食摂取によってこの機能が低下することが明らかとなってきた。また、アセチルカルニチン自体は神経保護作用を有し、老化に伴う脳機能の低下を抑制する。本稿では、骨格筋代謝におけるカルニチンの役割について、脂肪酸の細胞外排出という機能に焦点を当てる。また、カルニチンやアセチルカルニチンの投与は、加齢による代謝機能の低下およびアルツハイマー病などの老化現象に対して、抑制効果があるという最新の知見を紹介する。

キーワード：骨格筋、カルニチン、アセチルカルニチン、インスリン抵抗性、加齢

1. はじめに

カルニチン (L-3-hydroxytrimethylaminobutanoate) は、あらゆる生物の各組織に存在する低分子の水溶性化合物であり、今から 100 年以上前の 1905 年に骨格筋中から発見された [1]。Carnitine という名称は、肉を意味するラテン語 (Carnis) に由来する。1927 年にその構造が決定されると、カルニチンは長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ運び込むためのミトコンドリア膜輸送に働くことが明らかとなり、脂肪酸代謝に必須のビタミン様物質として知られるようになった [2]。日本では 2002 年に、厚生労働省の「医薬品の範囲に関する基準」の改正に伴ってカルニチンは医薬品リストから削除され、食品として扱われることになった。今日では、カルニチンはその脂質代謝における役割から、運動能力の向上や体重の減少を目的としたサプリメントとして広く流通している。

最も知られるカルニチンの機能は、脂肪酸をミトコンドリア内へ運ぶことであり、脂肪の異化代謝に関わるものである。しかし、最近 5 年くらいの間に、カルニチンは細胞内の不要な脂質と結合し（アセチル化）、それを血中から尿中へ排出するという、これまでの認識とは異なる役割も担うことが分かってきた。細胞内に過剰に蓄

積した脂質は、糖の取り込みを抑制するため、加齢や高脂肪食によって生じる糖尿病の原因の 1 つであると言われている。カルニチンの脂肪排出機能は細胞内の脂質環境の正常化に必須であると言える。

本稿ではまず、骨格筋エネルギー代謝におけるカルニチンの基本的役割について概説し、次いでインスリン抵抗性の因子の 1 つとして最近注目されている悪性脂質の排出に関わるカルニチンの生理的機能を最新の知見を含めて紹介する。さらに、老化（加齢）に伴う代謝機能および脳機能の低下に対してカルニチンが有効であるという知見を取り上げながら、カルニチンと老化について考えたい。

2. 骨格筋代謝におけるカルニチンの役割

骨格筋にとって脂肪酸は糖質と同じく重要なエネルギー源である。脂肪組織で分解された脂肪酸は筋細胞内に取り込まれ、長鎖アシル CoA としてミトコンドリアのマトリックスに移行して β 酸化を受ける。しかし、ミトコンドリア内膜は補酵素 A (CoA; coenzyme A) とその誘導体を通さないため、長鎖アシル CoA はカルニチンの働きを利用する。まず、ミトコンドリア外膜に存在するカルニチンパルミトイル転移酵素 (CPT; carnitine palmitoyl transferase) 1 によってアシル CoA はアシルカルニチンに変換される。アシルカルニチンはカルニチン透過担体 (CACT; carnitine acylcarnitine translocase) を介して内膜を通過することができる。ミトコンドリア・マトリックスへ移動したアシルカルニチンは内膜の内側に存在する CPT2 によって再びアシル

連絡先：〒 192-0397
東京都八王子市南大沢 1-1
TEL：042-677-2966
FAX：042-677-2961
E-mail：fujiiin@tmu.ac.jp

CoA とカルニチンに戻される。アシル CoA は β 酸化されることでアセチル CoA に変換され、後に TCA サイクルと呼吸鎖の電子伝達系を経て ATP が生成される (図 1)。このように、カルニチンは長鎖脂肪酸の異化作用に欠かすことのできない存在である。

カルニチンのもう 1 つの役割は、過剰なアセチル基を緩衝してミトコンドリアの [アセチル CoA]/[遊離 CoA] 比を調節することである。アセチル CoA はグルコースと脂肪酸の代謝過程における重要な中間物質であり、骨格筋では通常 TCA サイクルで完全に酸化される。しかし、食事の摂取後のように、ミトコンドリアにおけるアセチル CoA の生成量 (供給) が TCA 回路での流入 (消費) より高まった場合、過剰にアセチル CoA が生成されると同時に、ミトコンドリア内の遊離 CoA が消費される。遊離 CoA は脂質代謝および糖代謝の重要な基質であるため、CoA 量の低下は筋細胞の代謝を抑制する。このような状況で、カルニチンはカルニチンアセチルトランスフェラーゼ (CrAT; carnitine acetyl transferase) の触媒作用によってアセチルカルニチンを形成し、遊離 CoA 量を確保するよう働く (図 1)。

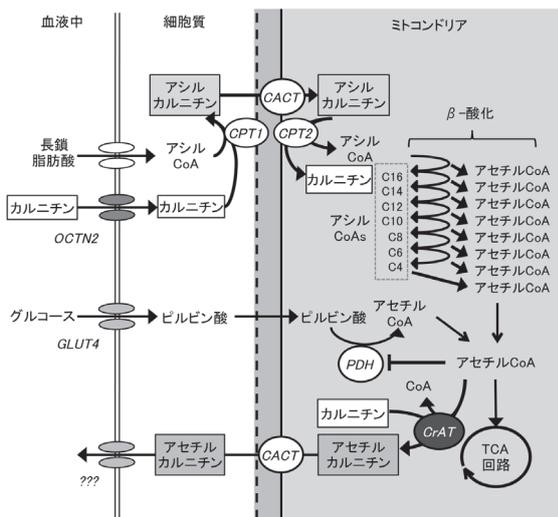


図 1 骨格筋代謝におけるカルニチンの役割

3. カルニチンの脂質排出機構

近年、カルニチンによるアセチル CoA の緩衝作用には、遊離 CoA 量の維持だけでなく、アセチル CoA 量を減少させることにも生理的意義があることが分かってきた。アセチル CoA は、糖代謝の重要な律速酵素であるピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH; pyruvate dehydrogenase) のアロステリック阻害剤として働き、結果的に糖代謝を抑制する。このアセチル CoA ように、完全に酸化されずに中間代謝物として蓄積した脂質は代謝を抑制するように働くことから、悪性脂質と表現されている。Muio の研究グループは、糖尿病モデル・マウスにカルニチンを摂取させたところ、PDH 活性が回復して耐糖能が改善するとともに、血中のアセチルカルニチン量が増加したことを報告した [3]。この結果から、

カルニチンは細胞内に過剰に蓄積したアセチル CoA と結合し、それをアセチルカルニチンとして細胞外に吐き出している可能性が考えられた。この仮説を検証するために同グループは、アセチルカルニチンの変換酵素である CrAT に注目し、骨格筋特異的に CrAT をノックアウトさせたマウスを作製した [4]。このマウスは、細胞内にアセチル CoA が蓄積しており、骨格筋の PDH 活性が低下しているだけでなく、耐糖能異常を示した。すなわち、CrAT はミトコンドリア内のアセチル CoA を調節することで、骨格筋の代謝調節、ひいては全身の代謝恒常性に寄与していることが示された。また、高脂肪食摂取によって作製した糖尿病モデル・マウスでは CrAT 活性が低下したという報告もあり [5]、カルニチンのアセチル CoA 緩衝作用は全身の代謝恒常性に深く関わる重要な因子であると考えられる。

4. カルニチン摂取が代謝に及ぼす影響

カルニチンは脂質代謝に必須であることから、脂肪燃焼を目的としたサプリメントとして広く流通している。これはカルニチンを摂取することで細胞内のカルニチン濃度が増加し、それに伴って脂質代謝が亢進することを想定している。しかし、これまでカルニチン摂取の効果について多くの研究がなされたものの、健常者が単純にカルニチンを摂取しただけでは体重や脂肪が減少しないことが分かっている [6]。なぜなら、カルニチンの生体膜輸送はトランスポーター OCTN2 (carnitine/organic cation transporter) によって厳格に調節され、過剰なカルニチンは尿中に排泄されているためである [7]。一方で近年、インスリン抵抗性を呈しているヒトやモデル動物に対しては、カルニチン摂取が代謝改善に有効であることが明らかとなった [3, 8]。例えば、ヒトに 6 ヶ月カルニチンを摂取させた研究では、HOMA (homeostatic model assessment) と呼ばれるインスリン抵抗性指数が 1.5 以上である糖尿病の場合のみ、カルニチン摂取によって劇的にそれが改善された。しかし、HOMA が 1.5 未満の健常グループではカルニチン摂取による代謝の変化が認められなかった [4]。これらの研究では、カルニチン摂取によって骨格筋内のアセチル CoA を含む悪性脂質が減少し、PDH の活性が上昇していることを示している。すなわち、カルニチン摂取は細胞内に蓄積した悪性脂質を緩衝し、それを細胞外に排出させることによってインスリン抵抗性を改善させると考えられる。

5. 加齢に伴うカルニチン代謝の変化

加齢に伴って骨格筋のカルニチン代謝も減弱することが分かっている。健康なヒトを対象に年齢と骨格筋カルニチン濃度の関係を調べた研究では、加齢に伴ってカルニチン濃度が減少することが報告された [9]。動物を用いた研究においても、高齢マウスでは骨格筋内のカルニチン濃度が低下し [10]、それはカルニチントランスポーターの発現量の低下に起因すると考えられている [8]。興味深いことに、加齢に伴う代謝機能の低下に対してもカルニチン摂取は有効であり、動物実験では骨格筋の脂

脂肪酸化能力がカルニチン投与によって改善している [8, 10]。

加齢に伴う代謝能力の低下に対するカルニチン投与の効果にも、CrAT の働きが関与している。加齢や高脂肪食摂取によって筋細胞内に悪性脂質が蓄積すると、それはインスリン抵抗性を引き起こす原因となるが、カルニチンは悪性脂質を細胞外へ吐き出すことに使われる。高齢マウスにカルニチンを摂取させると、骨格筋内の糖/脂質代謝に関わる酵素群の活性が改善するとともに、血中および尿中の脂質結合型カルニチン（アセチルカルニチン・アシルカルニチン）量が大きく増加した [8]。これは代謝障害を引き起こしていた細胞内の脂質がカルニチンによって体外へ捨てられていることを意味する。

6. 老化と脳とアセチルカルニチン

アセチルカルニチン自体は、カルニチンとは全く別の生理活性を有する。その一つに神経保護作用があり、脳機能を高めることが分かってきた [11]。アセチルカルニチンは血液脳関門を通過することが証明されており [12]、脳に到達することができる。動物を用いた研究は、アセチルカルニチン投与が脳内のミトコンドリア・エネルギー産生の向上、抗酸化機能の増加、生体膜の安定化、遺伝子発現、神経伝達の活性化など、様々な経路を介してアルツハイマー病を改善することを報告している [11]。特に、老化はミトコンドリア機能の低下と関係があるが [13]、アセチルカルニチンの投与は加齢に伴うミトコンドリアの機能低下や形態の変化を改善させる。例えば、高齢マウスは脳ミトコンドリアの酸素消費が低下するが、アセチルカルニチンを投与するとそれが抑制される [14]。また、コレステロールやスフィンゴミエリンといった脂質は、加齢に伴って大脳特異的に蓄積したが、アセチルカルニチンを投与するとそれが減少した [15]。脳における抗老化の観点からカルニチンやアセチルカルニチンの役割について研究する例は増えており、今後益々発展すると期待される。

7. 運動とカルニチン代謝

運動時には骨格筋のエネルギー消費が増大するため、カルニチン代謝も大きく変化する。活動筋内では糖分解と脂肪酸のβ酸化が亢進して、アシルカルニチンが生成される。炭素数の異なるアシルカルニチン種からアセチルカルニチンのみを分離して測定することは難しいとされていたが、最近、我々は質量分析イメージングという方法を用いてラット骨格筋のアセチルカルニチンの局在解析に成功した [16]。筋線維タイプによってカルニチン種の存在量を比較すると、カルニチンはタイプ別の差が認められない一方で、アセチルカルニチンは遅筋タイプである Type I 線維に多かった。しかし、電気刺激によってラットの下肢筋を強制的に筋収縮させると筋線維タイプによる局在性は無くなり、グリコーゲンの減少レベルに応じて、すなわち筋収縮レベルに応じてアセチルカルニチンが蓄積することが観察された (図2)。近年の研究では、筋細胞内で生成されたアセチルカルニチン

は、細胞外へ放出されることが証明されている [8]。また、筋収縮は筋細胞内外のカルニチン輸送を活性化させる [17]。すなわち、運動時には骨格筋内のアセチルカルニチンが増産され、それらが血液循環中に供給されているようにも見える。上述のように、アセチルカルニチンはアルツハイマー病の予防を始めとして、全身の臓器に作用することから、運動による健康効果の仕組みの一つにカルニチンの働きが関与していることが考えられる (図3)。

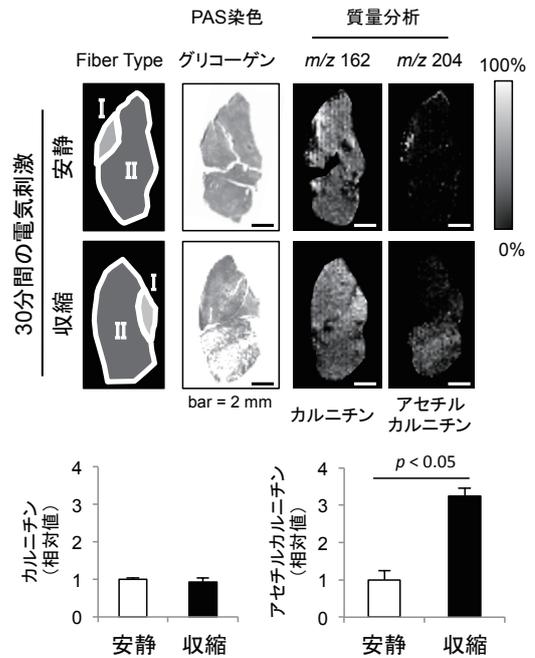


図2 筋収縮によるアセチルカルニチンの生成 (文献 16 を一部改変)

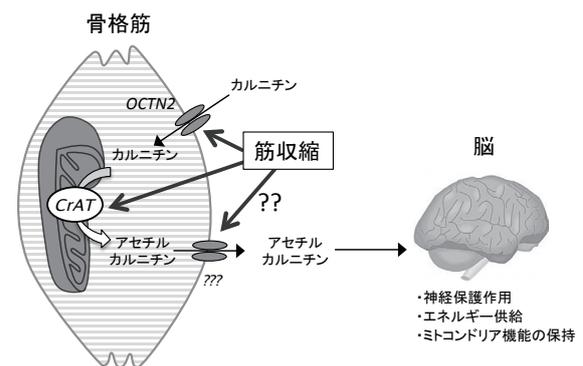


図3 筋収縮によるカルニチン動態の変化

8. おわりに

カルニチン研究には100年以上の歴史があり、研究し尽くされた感があったものの、近年、脂肪酸代謝以外の多様な機能が新たに見つかり、再びカルニチンの重要性に焦点が当てられている。加齢に伴う脳機能・代謝機能の衰退に対してカルニチン (あるいはアセチルカルニチン

ン) が有効であるという事実は、高齢化社会の問題を抱える日本において、さらに研究を進展させるべき重要なテーマであると言える。

参考文献

1. Gulewitsch W, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung: Über das Carnitin. *Physiol Chemie* 45:326–330, 1905.
2. Bremer J. Carnitine as a fatty acid carrier in intermediary metabolism. *Nature* 196:993–994, 1962.
3. Power R a, Hulver MW, Zhang JY, et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia* 50:824–832, 2007.
4. Muoio DM, Noland RC, Kovalik J-P, et al. Muscle-Specific Deletion of Carnitine Acetyltransferase Compromises Glucose Tolerance and Metabolic Flexibility. *Cell Metab* 15:764–777, 2012.
5. Seiler SE, Martin OJ, Noland RC, et al. Obesity and Lipid Stress Inhibit Carnitine Acetyltransferase Activity. *J Lipid Res* 55:635–644, 2014.
6. Brass EP. Carnitine and sports medicine: use or abuse? *Ann N Y Acad Sci* 1033:67–78, 2004.
7. Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 42:941–967, 2003.
8. Noland RC, Koves TR, Seiler SE, et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *J Biol Chem* 284:22840–22852, 2009.
9. Costell M, O' Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 161:1135–43, 1989.
10. Bernard A, Rigault C, Mazue F, Le Borgne F, Demarquoy J. L-carnitine supplementation and physical exercise restore age-associated decline in some mitochondrial functions in the rat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63:1027–33, 2008.
11. Jones LL, McDonald D a, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res* 49:61–75, 2010.
12. Inano A, Sai Y, Nikaido H, et al. Acetyl-L-carnitine permeability across the blood-brain barrier and involvement of carnitine transporter OCTN2. *Biopharm Drug Dispos* 24:357–65, 2003.
13. Conley KE, Marcinek DJ, Villarin J. Mitochondrial dysfunction and age. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:688–92, 2007.
14. Hagen TM, Ingersoll RT, Wehr CM, et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:9562–6, 1998.
15. Aureli T, Miccheli A, Ricciolini R, et al. Aging brain: effect of acetyl-L-carnitine treatment on rat brain energy and phospholipid metabolism. A study by ³¹P and ¹H NMR spectroscopy. *Brain Res* 526:108–112, 1990.
16. Furuichi Y, Goto-Inoue N, Manabe Y, et al. Imaging mass spectrometry reveals fiber-specific distribution of acetylcarnitine and contraction-induced carnitine dynamics in rat skeletal muscles. *Biochim Biophys Acta* 2014. in Press.
17. Furuichi Y, Sugiura T, Kato Y, et al. Muscle contraction increases carnitine uptake via translocation of OCTN2. *Biochem Biophys Res Commun* 418:774–9, 2012.

Carnitine metabolism in skeletal muscle and aging

Yasuro Furuichi and Nobuharu L. Fujii

Department of Health Promotion Sciences, Tokyo Metropolitan University

Carnitine is known for its role in the transport of long-chain fatty acids into the mitochondrial matrix for subsequent β -oxidation. In addition, carnitine acts as an acceptor of excess acetyl-CoA and form acetylcarnitine to relieve inhibition of pyruvate dehydrogenase. Recent studies have demonstrated that carnitine acetylation is essential for glucose homeostasis, and its dysfunction by aging and high fat feeding induces metabolic failure. Furthermore, acetylcarnitine itself has a neuroprotective effect and inhibits a decline in brain function with aging. In this article, we reviewed the role of carnitine in skeletal muscle metabolism,

especially the export of fatty acids from muscle cells. Further, this article introduces the recent knowledge that carnitine and acetylcarnitine supplementation has a beneficial effect on both an impairment of metabolism and a senescence including Alzheimer disease.

Key Words : skeletal muscle, carnitine, acetylcarnitine, insulin resistance, aging