

〈特集：カルニチンの基礎と臨床〉

## 序論：カルニチンの基礎と臨床

松井 朝義、渡邊 敏明

### Essential knowledge of carnitine and carnitine deficiency

Tomoyoshi Matsui and Toshiaki Watanabe

**Summary** Carnitine is produced endogenously in the kidneys and liver, and is enriched in mutton and beef. It plays essential roles in the transportation of long-chain fatty acids into the mitochondria for beta-oxidation, in the elimination of acyl residues by carnitine binding, and in the facilitation of the mitochondrial metabolism by maintaining a free to acylated CoA ratio.

Primary carnitine deficiency is caused by some inborn errors of metabolism, while secondary carnitine deficiency is caused by the administration of valproic acid, formula milk for the treatment, pivalate-conjugated antibiotics, etc. In a carnitine deficiency, fatty liver, hypoglycemia, and hyperammonemia have been observed, particularly in infants. Since a Reye-like syndrome is sometimes fatal in infants, carnitine is very important.

**Key words:** Carnitine, Acylcarnitine, Carnitine deficiency, Biotin

#### I. カルニチンの基礎

##### 1. カルニチンの供給と維持

カルニチンは、食事の肉や乳製品から供給される。特に羊肉や牛肉の赤身の部分に多く含まれている。一方で、魚類、野菜や果物では含有量が少ないことが知られている。しかし、厳格な菜食主義者においてもカルニチンレベルは維持されており<sup>1,2)</sup>、生体内における生合成は重要である。生体内の生合成にはリジンとメチオ

ニンから、主に肝臓と腎臓でいくつかのステップを経て生合成されるが、新生児や乳児ではその律速段階である $\gamma$ -ブチロベタイン水酸化酵素の活性が低いことなどから、カルニチン欠乏が生じやすいと考えられている<sup>3,4)</sup>。

カルニチンの吸収は、小腸において拡散と能動輸送により吸収され、門脈を介して肝臓に運ばれる。また、腎臓において、カルニチンの再吸収機構が存在し、腎糸球体で濾過されたカルニチンは、尿細管で90%以上が再吸収される。

兵庫県立大学環境人間学部  
〒670-0092 兵庫県姫路市新在家本町1-1-12

University of Hyogo School of Human Science and Environment  
1-1-12 Shinzaiki-Honcho, Himeji, Hyogo 670-0092, Japan

これらの吸収、再吸収には細胞膜輸送体であるOCTN2；organic cation transporter 2が主要な役割を果たしている<sup>5-7)</sup>。

生体内では、遊離カルニチンとアシル基と結合したアシルカルニチンとして存在している。このアシルカルニチンのほとんどはアセチルカルニチンである。タンデムマスによるアシルカルニチン分析は、生体内で産生された過剰、あるいは異常なアシルカルニチンを分析することで、先天代謝異常症の診断に利用するものである。現在、新生児の先天代謝異常症スクリーニングとして各都道府県で開始され、あるいは準備が進められており、強力な診断ツールとなることが期待されている。フリーのカルニチンやアセチルカルニチンは、細胞内への取り込みにOCTN2が主要な働きを示している。その他にも、肝臓や中枢神経系など特有の選択的輸送機構が存在することも想定されている。

## 2. カルニチンの生化学

カルニチンは生体内でいくつかの重要な生化学的役割を担っている。トリアシルグリセリドの異化などにより供給される細胞質の長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への運搬に関わっている。このカルニチンシャトルは、細胞質で行われる脂肪酸合成の中間産物であるマロニルCoAにより抑制され、 $\beta$ 酸化は脂肪酸合成により抑制される。ミトコンドリア内においては、アセチル基の細胞質への輸送に関わっている。アセチル基はアセチルカルニチンとなって細胞質に運ばれ利用される。また、過剰となったアシル基を腎臓からアシルカルニチンとして排泄することにも関わっている。長鎖のアシルカルニチンは腎臓で再吸収を受けず排泄され、ミトコンドリア内に過剰なアシル化合物が蓄積することを防いでいる。この結果として、過剰なアシルCoAはアシルカルニチンとなることにより、ミトコンドリア内でのフリーのCoAとアシルCoAのバランスを保つことで重要な働きを有している。このバランスを保つ機能は、嫌気性代謝により糖由来のアセチルCoAの細胞内濃度が高まり、フリーのCoAが欠乏することを防ぎ、アセチル基をカルニチンが預かることで停滞した代謝を促進することができる。すなわちカルニチンはアセチル基のバッファーとして働くことが

できる。その他にも、前述のアセチルカルニチンが、脳内におけるグルタミン酸合成に利用されていることも報告されている<sup>8)</sup>。脳内でアセチルカルニチンは、そのアセチル基がTCAサイクルに入りしよさされ、その後グルタミン酸の合成に利用されている。この一部はグルタミン、アスパラギン酸、 $\gamma$ -アミノ酪酸の合成に利用される。アセチルカルニチンのグルタミン酸代謝の調節因子としての働きを担っている可能性が注目されている<sup>9)</sup>。

## II. カルニチンの臨床

### 1. カルニチン欠乏症

カルニチン欠乏には原発性と二次性がある。欠乏症状は長鎖脂肪酸の利用障害に起因し、脂肪肝や、飢餓時や異化亢進時における糖新生障害による低血糖、尿素サイクル異常に伴う高アンモニア血症を示し、新生児や乳幼児ではReye様症候群として知られている。心筋は主要なエネルギー源として脂肪酸を利用することから、Reye様症候群では心肥大を呈するようになる。これらの欠乏状態に対して、アシルカルニチンを測定することが有用な診断ツールである。一方でカルニチンのmarginalな欠乏症状は非特異的であり診断は困難であり、病態によってカルニチン欠乏を疑うことが肝要である。

原発性カルニチン欠乏症は、稀であるものの重篤となることから早期診断が望まれる。先述したようにアシルカルニチンの測定が有用なツールとなる。カルニチンの体内動態にちなんだ障害を示す。

二次性のカルニチン欠乏は、様々な病態で報告されている。二次性カルニチン欠乏は、忘れてはならない病態である。新生児・乳児では、栄養に乳汁のみに依存していること、また栄養源として脂肪の利用率が高いことからカルニチン欠乏は重大である。特殊ミルクや経腸栄養剤の中には、カルニチンをはじめ微量元素が十分に含まれていないものもある。微量元素欠乏がピットホールとなりえることを十分に認識する必要がある。特にアレルギー対策に植物性タンパクを主成分とする調製粉乳やアミノ酸調整乳を使用する場合はカルニチンの積極的な補給が必要と考えられる<sup>10)</sup>。また、薬剤性のカルニチ

ン欠乏も重要である。バルプロ酸は主にてんかんの治療に用いられるため、長期の使用を余儀なくされる。これにより二次性カルニチン欠乏を呈することが知られており、カルニチン投与により改善することが知られている<sup>11)</sup>。ピボキシル基を有する抗生剤は、その薬物代謝過程で産生されるピバリン酸がカルニチンに抱合され尿中に排泄されることから、長期投与でカルニチン欠乏を示すことが知られている<sup>12,13)</sup>。現在では薬物添付文書にも記載されて周知徹底を計っているものの未だ十分ではないようである。また、小児科や耳鼻科、皮膚科など多種の科でバラバラに処方された場合は、臨床の現場では把握困難なこともあり、医師ばかりではなく薬剤師などのコメディカルへの周知も必要であろう。その他にも、人工透析患者のカルニチン欠乏<sup>14,15)</sup>や、循環器疾患<sup>16-21)</sup>、甲状腺機能亢進症<sup>22)</sup>に対するカルニチン投与効果なども検討されている。カルニチン以外にも代謝過程では様々なビタミンや微量元素が重要な働きを担っている。効率の良いエネルギー産生が行われるためには、これらの微量栄養素をバランスよく摂取することが必要である。

先天代謝異常症であるβ酸化異常症や有機酸血症では、その代謝産物がミトコンドリア内に蓄積することによりミトコンドリア機能障害を引き起こす。この蓄積した代謝産物であるアシル化合物は、アシルカルニチンとして腎臓から体外に排泄される。ビタミンB群であるピオチンは、分枝鎖アミノ酸の異化代謝過程に関わる補酵素である。このピオチン関連酵素であるメチルクロトニルCoAカルボキシラーゼの活性低下により、ロイシンの異化代謝過程で3-ヒドロキシ吉草酸が過剰産生され、この有機酸はカルニチンと結合して3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンとして腎臓から排泄される。この3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンはピオチン欠乏のバイオマーカーとなる可能性が示唆されている<sup>23-25)</sup>。

一般集団にカルニチン欠乏は生じにくいと考えられているが、カルニチンサプリメントの効果やカルニチンを多く含んだ機能性食品の開発も検討されてきた。カルニチンは高い水溶性を呈し、その過剰摂取分は速やかに尿中に排泄されるため安全性は高いと考えられている。カル

ニチンのスポーツニュートリションへの効果、メタボリックシンドロームや高齢者への代謝改善効果など検討されている。

#### 文献

- 1) Bremer J: Carnitine-Metabolism and Functions. *Physiol Rev*, 63: 1420-1480, 1983.
- 2) Crill CM and Helms RA: The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract*, 22: 204-213, 2007.
- 3) Rebouche CJ and Engel AG: Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta*, 630: 22-29, 1980.
- 4) Charles A Stanley: Carnitine deficiency disorders in children. *Ann NY Acad Sci*, 1033: 42-51, 2004.
- 5) Kato Y, et al.: Organic cation/carnitine transporter OCTN2 (Slc22a5) is responsible for carnitine transport across apical membranes of small intestinal epithelial cells in mouse. *Mol Pharmacol*, 70: 829-837, 2006.
- 6) Horiuchi M, et al.: 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, 1994.
- 7) Tamai I, et al.: Na(+)-coupled transport of L-carnitine via high-affinity carnitine transporter OCTN2 and its subcellular localization in kidney. *Biochim Biophys Acta*, 1512: 273-284, 2001.
- 8) Tanaka M, et al.: Role of acetyl-L-carnitine in the brain: revealed by Bioradiography. *Biophys Res Commun*, 306: 1064-1069, 2003.
- 9) Gorini A, et al.: Action of L-acetylcarnitine on different cerebral mitochondrial populations from cerebral cortex. *Neurochem Res*, 23: 1485-1491, 1998.
- 10) 児玉浩子 他: 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. *日児誌*, 116: 637-654, 2012.
- 11) Van Wouwa JP: Carnitine deficiency during valproic acid treatment. *J Vitam Nutr Res*, 65: 211-214, 1995.
- 12) Fujii R, et al.: Effect of cefditoren pivoxil on carnitine metabolism in pediatric patients. *Jpn J Antibiot*, 46: 926-937, 1993.
- 13) 雨瀧由佳 他: タンデム検査で偽陽性を生じる抗生剤使用の問題点とその対応について. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 20(3): 213-216, 2010.
- 14) 王堂 哲: L-カルニチン. *臨床透析*, 24(13): 1758-1760, 2008.
- 15) Bohmer T, et al.: Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta*, 57: 55-61, 1974.
- 16) Cacciatore L, et al.: The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res*, 17: 225-235, 1991.

- 17) 佐伯武頼: カルニチンの生体作用—カルニチン欠損マウスを用いた解析から—。ビタミン, 78(11): 545-554, 2004.
- 18) Cherchi A, et al.: Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 23(10): 569-572, 1985.
- 19) Singh R, et al: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*, 72: 45-50, 1996.
- 20) Iliceto S, et al: Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 26: 380-387, 1995.
- 21) Davini P, et al.: Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res*, 18: 355-365, 1992.
- 22) Benvenga S, et al.: Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 3579-3594, 2001.
- 23) Horvath TD, et al: Quantitative measurement of plasma 3-hydroxyisovaleryl carnitine by LC-MS/MS as a novel biomarker of biotin status in humans. *Anal Chem*, 15; 82(10): 4140-4144, 2010.
- 24) Stratton SL, et al.: Plasma concentration of 3-hydroxyisovaleryl carnitine is an early and sensitive indicator of marginal biotin deficiency in humans. *Am J Clin Nutr*, 92(6): 1399-1405. Epub 2010 Oct 13, 2010.
- 25) Stratton SL, et al.: Urinary excretion of 3-hydroxyisovaleryl carnitine is an early and sensitive indicator of marginal biotin deficiency in humans. *J Nutr*, 141(3): 353-358. Epub 2011 Jan 19, 2011.