

〈特集：カルニチンの基礎と臨床〉

健康食品におけるカルニチンの基礎 —測定、生化学、生理学的役割について—

永田 純一

Basics of carnitine in health foods — Analysis, biochemistry and physiological functions —

Junichi Nagata

Summary Carnitine is essential for fatty acid metabolism. Since it causes fatty acids to enter the mitochondria where they are subjected to β -oxidation. Carnitine is present in all animal species. In humans, carnitine levels are maintained both by the feeding of dietary sources, such as meat, and by endogenous biosynthesis. Recently, in the Japanese health food market, carnitine has been recognized as an effective functional component in diet food. In this review, we introduce an overview of carnitine contained in health food, which includes basic matters such as biochemicals, physiological functions, and an analysis of the role of carnitine in the human body.

Key words: L-carnitine, β -oxidation, Mitochondria, Fatty acid metabolism, Health foods

I. はじめに

カルニチン (carnitine) は、脂肪酸代謝において重要な役割を果たしているアミノ酸誘導体である。ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化において不可欠の生体成分であることから、近年ダイエットに効果的な食品成分として注目を集めているが、健常者におけるカルニチン摂取の有効性について十分な検証結果が得られていないのが現状である。本項では、生体におけるカルニチンの役割を考える上で必須の基礎的

事項、生化学あるいは生理学的役割などに関する解説と分析法についての紹介およびカルニチンを含む健康食品の概要を解説する。

II. なぜカルニチンが注目されるのか？

「いわゆる健康食品」に使用されているカルニチンは、肉抽出エキス中に見いだされ、構造決定されたものである。昆虫（チャイロゴミムシダマシ）の成長因子でもあるところから、ビタミンB₁₂と名付けられた¹⁾。カルニチンがミトコ

福岡工業大学工学部生命環境科学科
〒811-0295 福岡市東区和白東3-30-1

Department of Life, Environment and Materials Science,
Faculty of Engineering, Fukuoka Institute of Technology
3-30-1 Wajiro-higashi, Higashi-ku, Fukuoka 811-0295,
Japan

ンドリアにおける長鎖脂肪酸の β 酸化に必須の生体成分として利用されることが報告され²⁾、脂肪酸代謝の基礎となった。

先にも述べたが、生体内において脂質代謝に必須成分であることから、俗に「ダイエットに効果がある」、「脂肪を燃やす」といわれているが、ヒトにおいて脂肪燃焼を促す効果や体脂肪の低減などに関する有効性については信頼できるデータはほとんど見当たらない。これに対し、循環器疾患に対する改善効果に関して、慢性安定狭心症患者の運動耐性向上³⁾、うっ血性心不全患者の症状改善⁴⁾、心筋梗塞発作後の合併症や死亡率の低減⁵⁾などの有効性が報告されている。

日本においては、2002年まで医薬品として取り扱われており薬事法の元で使用を管理されていたが、2002年12月に食薬区分の改正が行われ薬事法の適用を受けない（医薬品に該当しない）食品分野での利用が可能となった。しかしその一方で、食品として利用する場合、用量などが厳密に規制できないことを背景に過剰量を摂取する可能性が指摘され、食薬区分の見直しで食品としての利用が認められた成分（特にダイエットをキャッチコピーとした健康食品あるいは成分）に関して、安全性の観点から医薬品成分としての1日服用量を超えないように1日摂取目安量を設定することが厚生労働省より指針として示されている。（平成17年2月28日付食安発第0228001号）

L-カルニチンを含む健康食品の多くは、生体内脂肪酸代謝に不可欠な成分であることを根拠に、体脂肪燃焼効果をキャッチコピーとするダイエット食品として注目され始めた。カルニチンは、 α -リボ酸およびCoQ10（これらは共に食薬区分の見直しにより食品として利用が可能となった成分）と合わせてダイエット効果を標榜する「いわゆる健康食品」に含まれる注目の健康食品素材となっている。

Ⅲ. カルニチンとは

1. カルニチンの構造、生合成および安全性について

カルニチンは、図1に示すような構造を示し、分子式は $C_7H_{16}NO_3$ 、分子量162.21である⁶⁾。カルニチンはリジンとメチオニンの必須アミノ酸か

ら合成され、カルニチンを構成する炭素骨格はリジンに由来し⁷⁾、4-N-メチル基はメチオニンに由来する⁸⁾。いくつかの酵素の働きによってカルニチンは生合成されるが、ビタミンCなどが不可欠な因子として酵素の働きを助け合成される（図2）。カルニチンはアミノ酸の誘導体ではあるが、構造的な広義のアミノ酸には定義上該当しない物質と考えられている。また、天然のカルニチンはL型で、化学合成されたD型が光学異性体として存在する。

カルニチンは主に肝臓や腎臓において生合成され、ヒトの体内においては、ほとんどすべての組織に存在するが、筋肉において顕著である。ヒトにおいて主なカルニチン源は、肉、魚および乳製品である。ヒトは1日当たり2-12 $\mu\text{mol/day/kg BW}$ のカルニチンを摂取する⁹⁾。1日当たりに生合成されるカルニチンは1.2 $\mu\text{mol/kg BW}$ ^{9),10)}と見積もられるため、食事由来するカルニチンは生合成されるカルニチンより多い。ヒトでは体内の約75%のカルニチンは食事由来であり、残りの25%は体内で新たに生合成されると思われる。

健康食品素材として利用されているカルニチンは天然型のL-カルニチンである。その他にも光学異性体の混合物であるDL-カルニチンは消化管機能低下に対する胃薬として利用されている。ミトコンドリアにおける脂肪酸代謝に利用されるのはL-カルニチンであり、非天然型であるD-カルニチンは活性がないとされている。光学異性体であるD-カルニチンはL-カルニチンの作用を阻害するため、L-カルニチン欠乏を引き起こすことがある。

L-カルニチンの安全性については、適切な摂取（上限1,000 mg）を行えば、おそらく安全と思われるが、妊娠中の安全性については信頼で

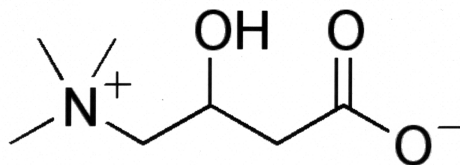


図1 カルニチンの構造

きる十分なデータがないので使用を避けることが望ましい。また、血液透析、無尿症、尿毒症、慢性肝疾患の場合には使用を避けるとされている。図2に示したように、カルニチンは2つのアミノ酸から構成されているため、腎臓に

負担をかけないような摂取を心がける配慮が必要と思われる。

2. カルニチンの吸収

食事由来のカルニチンは腸管において吸収される。ほとんどのカルニチンは能動的にorganic cation transporter (OCTN) の働きにより吸収されるが¹²⁾、一部のカルニチンは受動的な吸収も受ける。また、尿細管においても再吸収され、体内におけるカルニチン濃度を維持するような吸収を行う。

3. 生体内での機能

カルニチンは体内におけるほとんどの組織の細胞に存在しており、細胞内において長鎖脂肪酸（炭素鎖14以上の脂肪酸）をミトコンドリア内部に運搬する役割を担っている。

カルニチンを介した代謝を受ける脂肪酸は主に長鎖脂肪酸であり、鎖長が短い中鎖脂肪酸はカルニチン非依存的にミトコンドリア膜を通過し代謝されることが知られている。脂肪酸は細胞質ではコエンザイムA (CoA) と結合したアシルCoAの状態が存在するが、ミトコンドリア内膜を通過する際にはカルニチンと結合したア

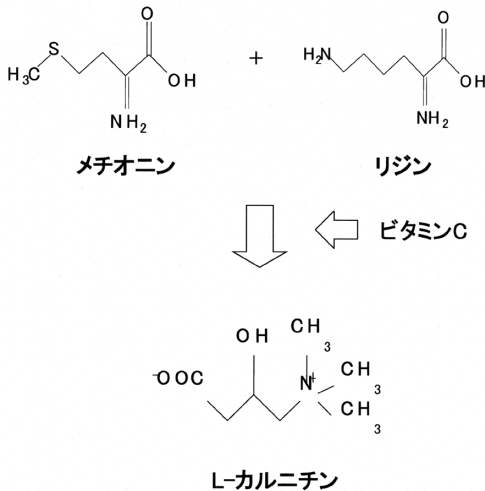


図2 L-カルニチンを構成するアミノ酸とL-カルニチンの構造

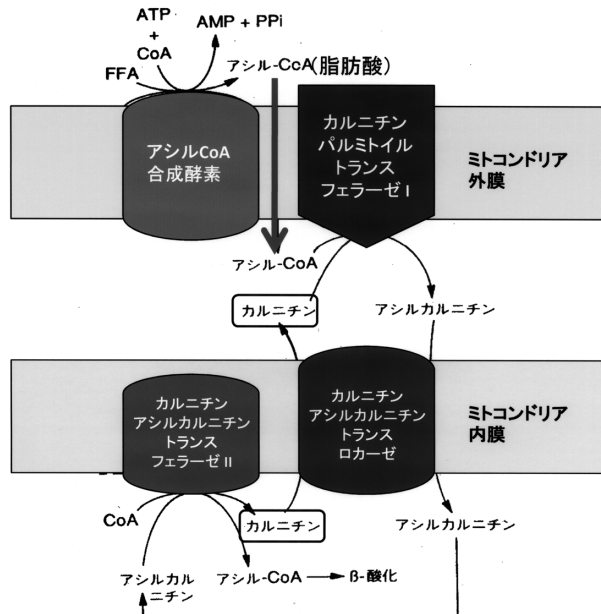


図3 脂肪酸の代謝

シルカルニチンの状態となっている。

カルニチンを介した脂肪酸代謝はミトコンドリア膜に存在する酵素（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT）-I、カルニチン-アシルカルニチントランスロカーゼおよびCPT-II）により触媒される¹³⁾。（詳細は図3参照）

ミトコンドリア膜状に存在する酵素は、脂肪酸代謝に際して次のような作用を有する。

1) ミトコンドリア外膜に存在する酵素CPT-Iの作用により、アシルCoAはカルニチンと結合しアシルカルニチンになる。

2) CPT-Iの作用によって生じたアシルカルニチンは、ミトコンドリア内膜に存在する酵素カルニチン-アシルカルニチントランスロカーゼの働きによって、ミトコンドリア内部に移行する。

3) ミトコンドリア内膜内部に存在する酵素CPT-IIの作用により、アシルカルニチンはアシルCoAとカルニチンに分解され、アシル基が外れたカルニチンは細胞質に戻り再利用される。

カルニチンは、これらの酵素の働きと協同して細胞内のミトコンドリアにアシル基（脂肪酸など）を運ぶ役割と細胞内遊離CoAのホメオスタシスに重要な役割を担っており、様々な基質の生体内消費と細胞内環境に必要な不可欠の生体成分である。

ミトコンドリア内に運ばれた脂肪酸は、 β 酸化により炭素鎖が2つずつ切れ、補酵素A（Co-enzyme A）と結合しアセチルCoAを生成する。アセチルCoAは、TCAサイクルに入り、電子伝達系、酸化リン酸化を経てエネルギー（ATP）に転換される。このようにカルニチンは、脂肪酸の β 酸化に重要な役割を果たしている。

4. カルニチンの供給源

体内におけるL-カルニチンの生合成量はわずかであり、体内カルニチンの多くは食事（羊肉や牛肉などに豊富に含まれている）により摂取される。L-カルニチンは合成されるため必須の栄養素ではないが、欠乏症も認められることから重要な栄養素と考えられている。特に、カルニチンはヒツジ肉（約200 mg/100 g）や牛肉（約100 mg/100 g）などに比較的豊富に含まれている¹⁴⁾。

5. ダイエットを標榜するもう一つのカルニチン

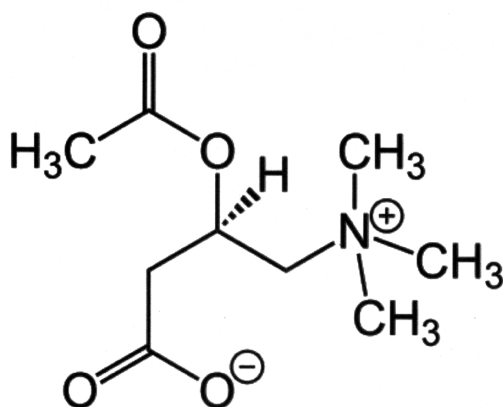


図4 アセチルL-カルニチンの構造

「アセチルカルニチン」について

アセチル-L-カルニチン（図4）は、細胞内のミトコンドリア内膜に存在するアミノ酸の一つで、酵素（アセチルトランスフェラーゼ）によりカルニチンに変換される。それ故、アセチル-L-カルニチンもまた「ダイエット」をイメージされる商品に利用されているが、ヒトでの有効性については信頼できるデータが見当たらない。また、アセチル-L-カルニチンが血液脳関門を通過して脳内に移行しアセチルコリンの産生を促し、老化やアルツハイマー症による記憶力低下を改善する可能性が示唆されている^{15, 16)}が、この効果についても、さらなる科学的根拠の蓄積が必要である。安全性については、適切に摂取する場合は安全性が示唆されている。妊娠中・授乳中の安全性については、信頼できるデータが充分でないため使用を避ける方が望ましいとされている。

IV. カルニチンの分析法

分光光度計を用いた比色定量法による測定法¹⁷⁾から、示差屈折率検出器を装着した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析や¹⁸⁾、誘導体化後に紫外可視検出器（検出波長235、254 nm）を装着したHPLCによる分析が行われる¹⁹⁾。また、先に示した比色定量法の原理を元に作成さ

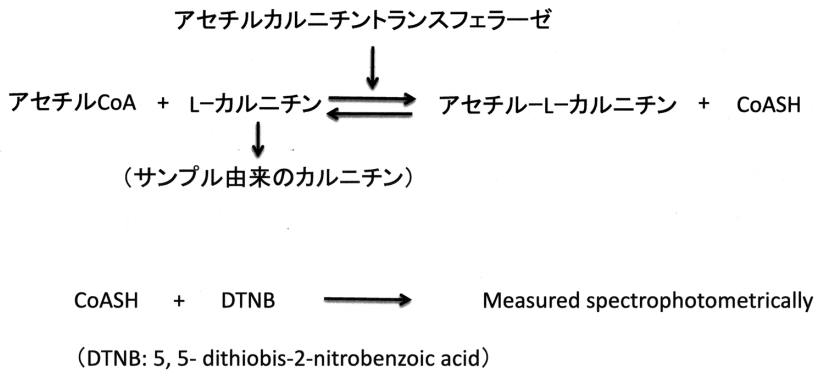


図5 L-カルニチンの比色定量法の原理

れたキットも市販されている。さらに近年では、LC/MS/MSを用いて遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの一斉成分分析の検討が行われている^{20, 21)}。

分光光度計を用いた測定は、アセチルCoAとL-カルニチンをアセチルトランスフェラーゼの働きによりアセチル-L-カルニチンとCoASHに変換し、反応で生じたCoASHをDTNBと反応させ発色し測定するものである(図5)。またHPLCを用いた測定では、カルニチンは非常に高い水溶性を示すため、ODSカラムではほとんど保持しない。従って、ODSカラムを用いて分析を行う場合、イオンペア試薬を溶離液に加え、目的成分を保持させ分離を行う必要がある。

V. 加齢と共にカルニチンが減少するという事象に関して

一般的にカルニチンは加齢に伴い体内における生合成量が減少すると考えられており²²⁾、不足気味になるカルニチンを外部から摂取する意義を唱える傾向があるが、この考えに相反する見解もある。

すなわち、年齢を重ねると脂肪の代謝も低下し、カルニチンを必要以上に生合成する必要がなくなり、結果的にカルニチンの量が少なくなるという考えである。必要以上のものは作らないという考え方が生理学的には妥当かもしれない。さらに、健常人に対するカルニチンのサプリメント効果に関する研究においても良好な結

果が得られていないことなどを考え合わせれば、日常生活を行う上で積極的な摂取を行う生理学的意義を検証する必要があると考える。

加齢に伴って減少するカルニチンの積極的な摂取を推奨する考え方は、摂取源である食肉を摂る機会も一般的に少なくなるため不足しがちになるとの考えに基づくが、脂質を含め全体的な栄養素の摂取も抑えられることが予測されるため、カルニチンだけを摂取しても意味があるのか疑問である。現在の食生活ではカルニチン不足が生じる可能性は低いと考えられる。

カルニチン摂取により体重減少、脂肪の減量、筋肉量の増加、疲労の減少を示したという論文が散見されるが、カルニチンは元々体内に存在し、エネルギー代謝に関与する物質である。摂取したカルニチンが体内において直接的な脂肪の代謝にどのように作用するのか、あるいはどの程度関与するのかなど明確にされておらず、これら「ダイエット」に関連する報告を科学的に評価あるいは判断するのは難しい。

VI. 最後に

カルニチンは、体内において脂肪酸のミトコンドリア膜通過に関し特徴的な役割を担っているが、摂取により過剰に体内に取り入れたカルニチンが脂肪燃焼のために優先的に利用されるとは考えにくい。むしろカルニチンは、先天性代謝異常による一次あるいは二次カルニチン欠乏症のような疾病に対し、経口あるいは静脈注

射による投与は効果的と考えられている。

健康人（年齢が高い人も含め）の場合、体内で脂肪燃焼のために必要とされるカルニチンは、生理学的に必要な濃度が体内で維持されているものと考えられ、必ずしも不足している状況とは考えにくい。また、激しい運動など極度の条件下にのみ一時的な不足状況に陥るかもしれないが、その状態が継続するとは考えにくい。むしろカルニチン欠乏を招く疾病（腎臓疾患、肝臓疾患、ケトン症など）を防ぐことが肝要と考える。

文献

- 1) Friedman S, Fraenkel GS: Carnitine. In : The Vitamines, 2nd ed., edited by Sebrell WH, Harris RS, Vol. 5, p329, Academic Press, New York, (1957).
- 2) Goodhart RS: Carnitine (vitamine B₇) metabolism In: Modern Nutrition in Health and Disease edited by Wohl M, Goodhart R, Chapt. 5, 264-266, Lea & Febiger, Philadelphia, (1973).
- 3) Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, Cocozza M, Coto V, D'Alessandro A, D'Alessandro L, Grattarola G, Imparato L, Lingetti M: The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res*, 17: 225-35, 1991.
- 4) Rizos I: Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*, 139 (2 Pt 3): S120-123, 2000.
- 5) Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*, 72: 45-50, 1996.
- 6) 今堀和友, 山川民夫: 生化学事典, 第1版, p277, 化学同人, 東京, (1984).
- 7) Tanphaichitr V, Broquist HP: Role of lysine and -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat. *J Biol Chem*, 248: 2176-2181, 1973.
- 8) Tanphaichitr V, Horne DW, Broquist H: Lysine, a precursor of carnitine in the rat. *J Biol Chem*, 246: 6364-6366, 1971.
- 9) Rebouche CJ: Role of carnitine biosynthesis and renal conservation of carnitine in genetic and acquired disorders of carnitine metabolism. In *Carnitine: Pathobiochemical Basics and Clinical Applications* (Seim H, Loster H eds), 111-121, Ponte Press, Bochum, (1996).
- 10) Rebouche CJ: Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J*, 6: 3379-3386, 1992.
- 11) Tein I, Bukovac SW, Xie ZW: Characterization of the human plasmalemmal carnitine transporter in cultured skin fibroblasts. *Arch Biochem Biophys*, 329: 145-155, 1996.
- 12) Lahjouji K, Mitchell GA, Qureshi IA: Carnitine transport by organic cation transporters and systemic carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*, 73: 287-297, 2001.
- 13) Vaz FM, Wanders RJ: Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J*, 361 (Pt 3): 417-429, 2002.
- 14) 多田真瑛子, 杉山 理, 小澤高将: 食品中カルニチン含量の酵素法による検討. *日本栄養・食糧学会誌*, 37: 13-17, 1984.
- 15) Thal LJ, Carta A, Clarke WR, Ferris SH, Friedland RP, Petersen RC, Pettegrew JW, Pfeiffer E, Raskind MA, Sano M, Tuszynski MH, Woolson RF: A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 47: 705-711, 1996.
- 16) Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R: Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*, 18: 61-71, 2003.
- 17) Marquis NR, Fritz IB: Enzymological determination of free carnitine concentrations in rats tissues. *J Lipid Res*, 5: 184-187, 1964.
- 18) 高橋美佐子, 中山京子, 上原真一, 鎌田国広, 萩原輝彦, 秋山和幸: 液体クロマトグラフィーによる製剤中のDL-塩化カルニチンの定量. *東京衛研年報*, 41: 51-54, 1990.
- 19) Kagawa M, Machida Y, Nishi H: Enantiomeric purity determination of acetyl-L-carnitine by reversed-phase high-performance liquid chromatography using chiral derivatization. *J Chromatogr A*, 1: 857, 127-135, 1999.
- 20) 野町祥介, 仲島知美, 櫻田美樹, 太田紀之, 福士勝, 矢野公一, Jensen UG: タンデム質量分析計による非誘導体化法アミノ酸・アシルカルニチン一斉分析ー現行のプチル誘導体化法との比較ー. *札幌市衛研年報*, 34: 37-47, 2007.
- 21) Minkler PE, Stoll MS, Ingalls ST, Yang S, Kerner J, Hoppel CL: Quantification of carnitine and acylcarnitines in biological matrices by HPLC electrospray ionization-mass spectrometry. *Clin Chem*, 54: 1451-1462, 2008.
- 22) Costell M, O'Connor JE, Grisolia S: Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 161: 1135-1143, 1989.