

〈特集：カルニチンの基礎と臨床〉

臨床以外でのL-カルニチンの応用 —動物栄養における展開—

祐森 誠司

Applied studies of nutritional roles of L-carnitine in non-clinical situations: Evolution in animal nutrition

Seizi Sukemori

Summary The effects of L-carnitine supplementation on sperm motility, lactation, and the growth of young animals have been observed in various situations and types of domestic animals. L-carnitine supplementation to the feed of bulls or boars under a high environmental temperature has played a favorable role in the maintenance of sperm motility. L-carnitine supplementation to the feed of sows or dairy cattle accelerated lactation, and piglets nursed by high-performance sows exhibited good growth performance. Artificial nursing of calves with L-carnitine showed high body-weight gains. The significance of L-carnitine was evident in the synthetic ability of animals. However, it was suggested that the diminishment of high temperature, farrowing and lactation stress are also obvious factors. Continuous studies are important to investigate the optimal dose, timing, and period for each animal type in the establishment of effective animal production.

Key words: L-carnitine, Animal nutrition, Diminishment of stress

I. はじめに

家畜栄養学において生体内で生合成される非必須アミノ酸の役割に対する追究は必須アミノ酸に比して少ない。これは不足による成長、生産の低下が発生しないことによる。加えて、L-カルニチン（以下カルニチン）のように食肉等の生産物に多く、その機能性が着目されても動物質飼料（魚粉や現在ウシなどの反芻動物に給与できなくなった肉骨粉）には元来多く含まれ

るため、検討の必要性がなかったためである。国内の畜産業は高度経済成長と共にめざましい発展を遂げており、食肉生産技術の追究は霜降り牛肉（wagyu）を通じて世界に知れ渡っている。一方で鳩レースや競馬のような動物介在の娯楽への資金投資や供用動物の研究は着手されなかったこともカルニチン給与効果を確認しなかった一因であろう。

本誌読者の多くは医学領域での研究に取り組まれておられると推察する。我々の取組につい

東京農業大学農学部畜産学科
〒243-0034 神奈川県厚木市船子1737

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture
Tokyo University of Agriculture
1737 Funako, Atsugi, Kanagawa 243-0034, Japan

て話題提供をさせていただくうえで、簡単に我が国の家畜生産について説明をするならば、抱える課題は大きく二つといえる。一つは、地球温暖化のなかでの生産：家畜は暑熱に弱く、生産を通じての環境負荷、特に温暖化に寄与するガス等の排泄を低減しつつ、生産量を高めなければならない。二つめは、飼料資源の有効活用：飼料は食品の安全・安心を提供する根源であり、自給率向上は絶対条件となるうえに利用効率の向上は排泄物（環境負荷物質）の低減となる。カルニチンについては、家畜の暑熱ストレス低減、安全・安心の提供からウシに給与しなくなった動物質飼料由来のカルニチン摂取量を保証し、エネルギー生産の効率を高める点から取組む価値が見出された。ただし、ウシのデータを直ちにブタ、ニワトリに应用することはできず、種の違いは言うに及ばず品種、系統など個々の特徴によるスクリーニングの実施は重要課題である。

II. 動物栄養においてカルニチンに期待する役割

筋肉抽出物に見出されたカルニチン¹⁾は、当初ビタミンB₁₂とされ、生体内の分布調査とともに化学構造の決定、役割追究が取り込まれ、両者は同一物質^{2,3)}で、ビタミンではなくリジン、メチオニンを基質として生体内で合成されるアミノ酸と認識されるようになった。その作用は、エネルギー生産の場であるミトコンドリア内に単独では入れない長鎖脂肪酸と結合して膜透過を誘導し、さらにはミトコンドリア内で放棄されるアシル基をミトコンドリアの外に運び出すことで物質循環を円滑にし、エネルギー生産効率を高めている。その他に乳酸蓄積の抑制や血糖値の低下など臨床的な効果が唱えられている。

海外における動物へのカルニチン給与試験の目的は、対象動物によって大きく異なっている。鳩レースや競馬に供用されるハトやウマには瞬発力と持久力が求められる。そのためのエネルギー合成の効率アップがカルニチンに求められている。ウマと同様に大型の草食動物であるウシでは、生産量を高めるべく多給される濃厚飼料が反芻胃内で多量のケトン体となり、ケトosisを発症するが、この抑制に対するカルニチ

ンの役割が検討されてきた^{4,5)}。ブタでは、妊娠・分娩・哺乳という母ブタにおける繁殖でのストレス軽減に対し、エネルギー生産効率を高めることでストレス回避となることが示されてきた^{6,7)}。

これらの報告から一般的に暑熱環境時の種畜に低下が観察される繁殖成績の改善、子畜の発育に対する影響、乳生産の促進、繁殖耐用の延長などに対するカルニチンの寄与を確認する興味が啓発された。

III. 繁殖成績の改善

1. 動物体での試験成績

暑熱環境下にある雄畜の精子活力は低下し、受精能、繁殖成績の低下と連鎖した状況になり、夏季不妊症と呼ばれる。人工授精に用いる精液提供を行う機関においては夏季の精液採取を控える状況にある。生体内でカルニチンは精巢上体から精管内に高濃度で存在し、精子の成熟や運動エネルギー提供に貢献している。飼育施設で人為的な温度制御が困難なウシやブタの雄畜を供試して暑熱環境になる前からカルニチンを飼料1 kg当たり50 mgで給与した試験区とカルニチンを給与しない対照区でそれぞれ成夏、晩夏に採精し、精子活力を生存指数や異常精子率等で比較した。その結果、対照区では精子活力の低下が顕著であるのに対し、試験区では精子の活力低下が殆ど認められなかった^{8,9)}。ニワトリを用いた試験では暑熱環境下で雄鶏と雌鶏を群飼して、カルニチンを給与した雌雄の区（試験区）と給与しない雌雄の区（対照区）で得られる卵の発生率、孵化率を比較した。この結果では顕著な差は認められず、ニワトリでは暑熱ストレスに対するカルニチンの改善作用は弱いと考えられた¹⁰⁾。家畜種による影響の違いは、家畜の生体反応の違いはもとより、通常摂取している飼料内容の違いも大きいと考えられた。すなわち、ニワトリは魚粉のような動物性タンパク質の摂取が常に多く、カルニチンの摂取が普段から多いため、試験的に給与されたレベルでは作用発現に至らないが、カルニチンが体内合成量にのみ依存するようなウシでは給与量が少なくても影響が強く認められたと推測された。かつて動物質飼料をウシも摂取しており、その

当時から暑熱ストレスによる夏季不妊症が認められるので、連続摂取により生体内反応が鈍化することを現在危惧している。

2. 人工授精時の精液希釈と保存性について

人工授精に利用する精液は採精後に精子濃度が一定となるように専用の希釈液で希釈し、利用時まで凍結保存される。この技術開発により牛の繁殖は殆ど人工授精で実施され、改良に大きく貢献してきた。現在も凍結保存から融解して利用する過程や凍結による精子へのダメージ低減が検討されている。雄牛にカルニチンを給与して採取した精液を凍結保存したところ、融解時のダメージが低いことが示された（図1）ため、希釈液にカルニチンを添加して室温保持したところ、精子の生存指数はカルニチン添加で高かった。同様の処理をブタの精液で確認したところ、カルニチンを添加した区で精子の生存指数は早く低下した。この違いは専用希釈液がウシでは脂肪酸を含む組成であるのに対し、ブタでは糖とミネラルで構成される組成であるため精子のエネルギー消費に差が生じた事が原因と考えられた。近年、受精卵等の培養液へのカルニチン添加が取り組まれ、良好な成績が得られており、精子希釈液、保存液の開発にカルニチンが有効な成分であると考えられる。

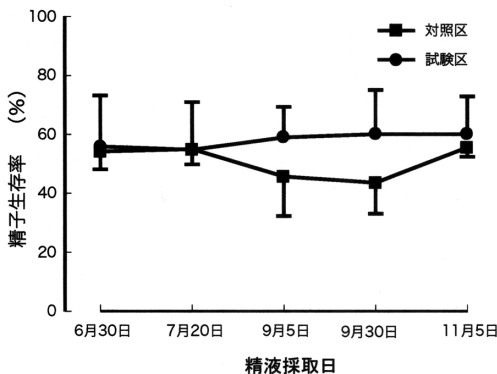


図1 精液を凍結融解した後の精子生存率 (Animal Behaviour and Management, 44(4), 2008. 改変)

IV. 乳生産への貢献

新たな生命が誕生しても、仲むつまじい親子関係が全く成立しないのが乳牛である。牛乳の生産目的は本来、子牛への栄養供給であるが、畜産業での牛乳生産はあくまで飲用であり、母牛から子牛に哺乳されることはない。免疫物質を豊富に含み飲用できない初乳ですら搾乳して人工哺乳する。理由は万が一でも子牛に乳頭を傷つけられると母牛の乳生産に支障を来すためである。乳牛では母子分離は出産と同時に進行して、母親は育子しないため次の発情が早期に強く発現し、次期の乳生産に向けて妊娠することになる。妊娠し、胎子の発育に伴い、母親の食欲は高まり、出産後も母乳を分泌するうえで栄養価の高い物の摂取となる。乳牛ではこのような栄養要求の向上が顕著に認められ、特に泌乳量が高まると栄養要求量が増大する。基本的に乳牛の栄養要求量を推定する際の計算は、体重に応じた維持量と乳脂率によって定まる牛乳1kg生産に必要な栄養量の合計が1日分となる。乳脂率が高くと泌乳量が多くなると栄養要求量が多くなり、利用効率が高まる必要がある。乳牛の能力改善によって10,000 kg/年以上を泌乳するようになり栄養要求量は高まる一方である。栄養供給は濃厚飼料（トウモロコシなどを含む

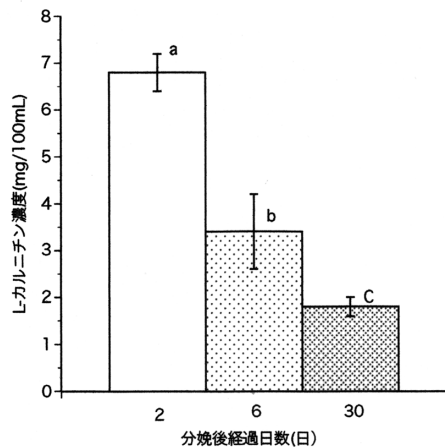


図2 初乳（分娩後2日）と常乳（30日後）の中のL-カルニチン濃度 異なる肩文字間に有意差(p < 0.05)が認められた。農学集報, 東京農業大学, 54(3), 2009. 改変

配合飼料)の給与量を高めることで賄われてきた。しかし、ウシは本来草食動物であり、雑穀等を多く食する動物ではない。濃厚飼料の多給で反芻胃内の微生物発酵に異常を来す場面が上述したカルニチンと乳牛栄養の当初の接点といえる。一方で、乳牛の血中カルニチン濃度を調査した報告において、分娩前に高まり、分娩に伴う初乳の泌乳で血中カルニチン濃度は低下することが示されている¹¹⁾。著者等も初乳は血中カルニチンを受け取り高濃度で分泌されるが血中濃度の低下に伴い、初乳から常乳へ移行する1週間で低下することを確認した¹²⁾(図2)。初乳の特徴に乳脂肪含量が高いということがあり、初乳中にカルニチンが多いことは脂肪との組合せで好ましいと考えられる。特に生後まもなくの子牛は肝機能も未熟であり、自らカルニチンの合成ができず、初乳に依存するしか術はない。分娩の近づいた母牛の体内でカルニチン含量が高まる理由として、この時期が乾乳と呼ばれる泌乳を停止する期間と重なり、胎子の発育に求められる栄養量は母牛の維持量に追加して供給されるが、泌乳のための栄養供給が強制的に停止され、その停止に追いついて泌乳が停止される。タイムラグにより母牛には栄養供給の不足が生じ、このような不足は放牧される繁殖牛にも認められ、放牧していない場合はカルニチン含量が高まらないが、放牧時にはカルニチンが多くなることが知られている¹³⁻¹⁵⁾。このように摂取栄

養素(カロリー)が不足する場合、カルニチンの合成が高まり、少ないエネルギー源の利用効率を高めるべく体内合成が高まるものと推定される。著者等の試験でカルニチンを給与した乳牛のほうが給与しない乳牛よりも泌乳量が多くなる傾向にあり(図3)、これは泌乳に要するエネルギー生産にカルニチンが貢献したことを示唆する結果である¹⁶⁾。

国外において繁殖豚を対象とした試験が数多く行われており、その殆どが妊娠中の母豚にカルニチンを給与して泌乳量、乳中カルニチン含量が増加し、子豚の発育が良好となることを報告している¹⁷⁾。ブタは年間に2~3回の分娩が可能であり、母豚に対する分娩ストレスは大きいので、カルニチン給与による産歴更新の供用が可能となるかを確認する試験を試みたが、分娩回数を多く経験した母豚を供試するのでは評価判断が困難であり、新たに長期試験の実施が必要である。ただし、産歴が豊富な母豚でもカルニチンの給与で哺乳成績は高まった。

V. 子畜の成長促進

子畜は肝機能が弱く自らカルニチン合成する能力は低い。よって、必要なカルニチンは摂取飼料に依存し、母乳にカルニチンが多いことで乳糖以外のエネルギー源である乳脂肪の利用が促進され、順調な成長を示すと考えられる。給与される乳中のカルニチン含量が他の栄養素とのバランスで低い場合には添加給与で子畜の能力をより高く発揮し、成長を促進することが想定され、母豚にカルニチンを給与し、母乳中の濃度が高まったことで子豚の成長が良好となったことはこの想定を実証した¹⁷⁾。しかし、泌乳中の乳牛にカルニチンを添加給与しても乳中のカルニチン濃度は高まらず、泌乳量が増加するのみであり、ここにもウシとブタの種間差が認められた。さらに人工哺乳する子牛にカルニチンを添加給与した場合の成長を無添加の対照区と比較した結果、添加給与区において成長の程度が大きくなった¹⁸⁾。また、給与後約4時間で血中カルニチン濃度はピークを迎え、その後24時間で給与前のレベルに戻り、あわせて連続して朝夕に添加給与することで、無添加のものよりも血中濃度が高まることが確認された¹⁹⁾。

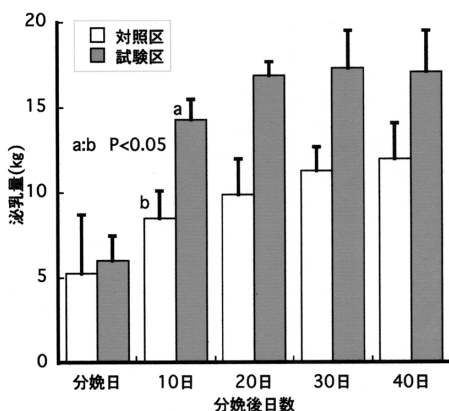


図3 L-カルニチン給与による泌乳量の推移 (栄養生理研究会報, 55(1), 2011. 改変)

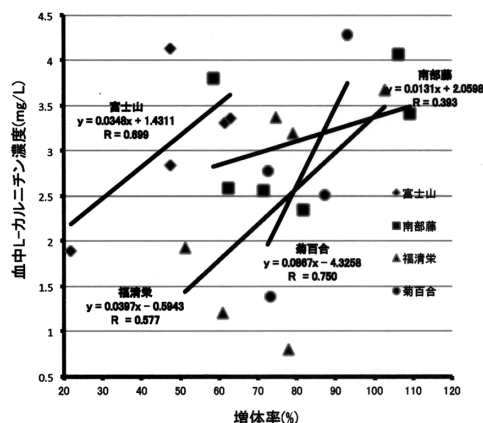


図4 肉用牛の血漿中L-カルニチン含量と増体率との相関関係
(ビタミン, 85巻, 10号, 2011. 改変)

これまでの試験で子牛へのカルニチン給与で成長促進の傾向は強く認められるが、統計的な有意差は認めにくかった。原因として、遺伝的要因でカルニチン合成能力が高い血統と低い血統の存在であり、これが肉牛では特に増体形質および肉質形質とされるものと関連することが推察された。すなわち、肉牛の改良要因は霜降り代表される脂肪交雑が高い産肉品質の高くなる選抜と早く大きく成長してより多くの肉が獲得できる選抜の2系統に集約されてきた。カルニチンの合成が高い系統は本来蓄積すると考えられる長鎖脂肪酸の消費が強く、成長が大きい系統と推察される。通常の状態では飼育管理される増体形質、肉質形質を代表する系統の肥育牛から採血を行い、それぞれの血中カルニチン濃度を測定するとともに一定期間の増体量との関係を調査した結果、増体形質のウシでは血中カルニチン含量が高い傾向にあり、この値が高いウシでは増体量が高くなった²⁰⁾(図4)。よって、カルニチン合成が強く血中含量が高いウシではカルニチン給与の影響が顕著とはならないため、添加給与区内でも個体差による変動幅が大きくなると考えられた。すなわち、生体内でカルニチンが一定量を満たしていればそれ以上に能力が発揮されるわけではなく、先に記述したように慢性化による反応の鈍化が危惧される。

VI. 適正給与量の推定

エネルギー合成に関してカルニチンは量依存の反応を示すが、生体への添加給与は必ずしも量に依存するものではなく、生体内の合成量や飼料に由来するカルニチン摂取量との関係が大きいと考えられる。ウシはBSE(牛海綿状脳症)の発生以来、カルニチンを含む動物質飼料が利用停止され、摂取量は0gと考えられる。よって、尿中への排泄量と泌乳時の乳中分泌量とを合算した約5g/日という値は、この量以上の合成がなされ、放出されていることを示している。この値はこれまで成牛を対象とした試験で給与してきたレベルと同等であった¹⁶⁾。約5g/日という値を得た対象乳牛の平均体重は634kgであった。約50kgの健康人においては1g/日が摂取上限の目安とされている。単純な体重比較ではなく代謝体重(体重^{0.75}kg)に対する量で比較すると乳牛では39mg、ヒトでは50mgとなり、この計算値はウシに対する給与量がいかに少ないかを示唆している。

これまでのカルニチンの飼料添加に関する報告では飼料1kgに対するカルニチンの添加量を飼料中の濃度(ppm)で示してこられた。しかし、ウシを対象とすると給与飼料は濃厚飼料(制限給与)と粗飼料(自由摂取)が組み合わせられるため、飼料中の濃度として示すことは困難であり、1日当たりの摂取量を目安とすることが好ましいと考えられた。

VII. おわりに

カルニチンは生体内で合成可能な非必須アミノ酸であるために典型的な作用を動物実験で確認することの難しさを痛感している。学生時代にプロリンがアミノ酸の生体膜透過に及ぼす影響をin vitro試験で確認した^{21, 22)}。指導教授から「祖父・祖母・両親・兄弟の6人家族に義理の祖父が加わっても祖父の仕事が何かを判断するのは難しく、6人家族で祖父が亡くなったときに初めてその仕事(役割)が明確になるが、経時的に残る5人がその抜けた役割を補填してしまう。栄養素の添加試験は不足を補いこそすれ、明確な役割示唆には至らない」という言葉を聞かされていたことを改めて思い出す。現在取組

んでいる動物の飼育試験成績は各動物が置かれた環境への反応に対し栄養素バランスの健全性にはカルニチンが不足気味であることを示しているに過ぎないが、今後は詳細な役割解明に取り組みたいと考える。

文 献

- 1) Gulewitsh W, Krinberg R: Zur Kenntnis der Extractivstoffe der Muskeln. *Z Physiol Chem*, 45: 326-328, 1905.
- 2) Frankel G: Effect and distribution of vitamin BT. *Arch Biochem*, 34(2): 457-67, 1951.
- 3) Carter HE, Bhattacharyya PK, Weidmon KR, Frankel G: Chemical studies on vitamin BT. Isolation and characterization as carnitine. *Arch Biochem Biophys* jul, 38: 405-16, 1952.
- 4) Erfle JD, Fisher LJ, Sauer FD: Carnitine and acetyl-carnitine in the milk of normal and ketoic cows. *J Dairy Sci*, 53: 486-489, 1970.
- 5) Erfle JD, Fisher LJ, Sauer FD: Effect of infusion of carnitine and glucose on blood glucose, ketones, and free fatty acids of ketoic cows. *J Dairy Sci*, 54: 673-680, 1971.
- 6) Woodworth JC, Tokach MD, Nelssen JL, Goodband RD, Dritsch SS, Koo SI, Minton JE and Owen KQ: Influence of dietary L-carnitine and chromium picolinate on blood hormones and metabolites of gestating sows fed one meal per day. *J Anim Sci*, 85: 2524-2537, 2007.
- 7) Eder K, Ramanau A, Kluge H: Effect of L-carnitine supplementation on performance parameters in gilts and sows. *J Anim Physiol a Anim Nutr*, 85: 73-80, 2001.
- 8) 池田周平, 土井美里, 村岡和美, 渡辺直久, 王堂 哲, 佐藤光夫, 門司恭典, 祐森誠司: 暑熱環境下の雄豚へのL-カルニチン給与が精液性状に及ぼす影響. *日豚会誌*, 45: 10-15, 2008.
- 9) Sato M, Kurosawa A, Ikeda S, Watanabe N, Odo S, Monji Y and Sukemori S: Effect of L-carnitine supplementation to bulls on sperm motility maintenance under high environmental temperatures. *Animal Behavior and Management* 44, 245-250, 2008.
- 10) 佐藤光夫, 黒澤 亮, 渡辺直久, 王堂 哲, 池田周平, 祐森誠司: 暑熱環境下におけるニワトリへのL-カルニチン給与が繁殖成績に及ぼす影響. *関東畜産学会報*, 60: 1-7, 2009.
- 11) Roos N, Devrese M, Schulte C, Barth CA: L-carnitine in Milch von monozygoten Zwillingskuhen. *Kieler Milchwirtsh Forschungsber*, 44: 363-370, 1992.
- 12) Sato M, Kurosawa A, Watanabe N, Odo S, Ikeda S, Sukemori S: Seasonal Variations in L-carnitine Levels in Colostrum and Milk of Holstein Cows. *Journal of Agriculture Science, Tokyo University of Agriculture*, 54(3): 214-217, 2009.
- 13) 常石英作, 柴 伸弥, 松崎正敏: 放牧繁殖雌牛の胸最長筋におけるカルニチンとクレアチン含量および脂肪酸組成. *西日本畜産学会報*, 47: 109-111, 2004.
- 14) 常石英作: 放牧繁殖牛の牛肉はカルニチンが豊富である. *関東畜産学会報*, 55: 69-73, 2004.
- 15) 常石英作, 柴 伸弥, 松崎正敏, 森 弘, 垂水啓二郎: 牛肉中カルニチン含量に及ぼす影響要因. *西日本畜産学会報*, 48: 51-55, 2005.
- 16) 佐藤光夫, 野口龍生, 渡辺直久, 王堂 哲, 池田周平, 祐森誠司: 乳牛へのL-カルニチンの給与が泌乳量とL-カルニチン排出量におよぼす影響. *東海畜産学会報*, 22: 37-41, 2011.
- 17) Ikeda S, Sato M, Doi F, Muraoka K, Watanabe N, Odo S, Sukemori S: Effects of L-carnitine supplementation 1 week prior to farrowing and during lactation on its concentration in milk, return estrus and growth performance of piglets. *Jpn J Swine Science*, 45: 1-9, 1997.
- 18) Sato M, Kurosawa A, Ikeda S, Watanabe N, Odo S, Sukemori S: Effect of L-carnitine supplementation on growth performance of beef calves. *Journal of Agriculture Science, Tokyo University of Agriculture* 53: 317-321, 2009.
- 19) 佐藤光夫, 渡辺直久, 王堂 哲, 池田周平, 祐森誠司. (2011). L-カルニチン添加が乳牛および肉牛の生産に及ぼす影響. *栄養生理研究会報*, 55: 35-54, 2011.
- 20) 祐森誠司, 池田周平, 野口龍生, 渡辺直久, 王堂 哲, 佐藤光夫: 系統が異なる種雄牛から生産された交雑種肉用牛とホルスタイン種乳用牛の血漿中L-カルニチン含量と生産性との関係. *ビタミン*, 85: 552-555, 2011.
- 21) Sugimura K, Sukemori S: Studies on the nutritional roles of L-proline. 2. Change in free amino acid level in rat erythrocyte membrane induced by singular deletion of amino acids in medium. *Z Tierphysiol Tierernahrg u Futtermittelkde*, 52: 34-46, 1984.
- 22) Sukemori S, Sugimura K: Studies on the nutritional roles of L-proline. 3. Amino acid interrelationships of net influx of amino acids into isolated red blood cells of the rat. *J Anim Physiol a Anim Nutr*, 55: 187-195, 1986.