

L-カルニチンの脂肪酸に対する 心筋ミトコンドリア保護作用

矢野博己*¹ Michael J. Kremenik*¹ 長野隆男*²

要 約

循環器系疾患のリスクは高い血清脂肪酸レベルと関連している場合がある。近年、脂肪酸はミトコンドリア機能に影響を与え、その結果、細胞をアポトーシスに誘導することが示されるようになってきたが、ミトコンドリアの脂肪酸取り込みに不可欠とされるL-カルニチンには、こうした脂肪酸誘導性ミトコンドリア機能障害を軽減させ、心筋細胞アポトーシスを減衰させる働きがあるようである。本稿では、脂肪酸によって誘発されるミトコンドリア膜透過性遷移、およびその結果もたらされる心筋ミトコンドリアからのアポトーシス誘導因子シトクロムcの放出に対するL-カルニチンの抑制効果について解説する。

1. はじめに

健康のためと称して始めたはずの運動によって命を奪われてしまうという不幸な運動中の突然死、その報告は後を絶たない。こうした運動中の突然死の原因として、心臓の器質的疾患以外の要因も議論され続けてきた。空腹時の運動は不整脈を誘発し、その原因として遊離脂肪酸濃度の上昇が報告されて以来¹⁾、脂肪酸は心筋のエネルギー基質であると同時に、心筋障害のリスクファクターとされるようになった²⁾。実際に、脂肪酸は細胞内ミトコンドリア由来のアポトーシスをも誘発する^{3,5)}。本稿では、心筋ミトコンドリアに関するこうした脂肪酸の毒性について解説する。また、脂肪酸がエネルギー基質としてミトコンドリアでβ酸化される際必須とされるのがL-カルニチンである。同時にL-カルニチンには、ミトコンドリア機能低下を抑制できることも示されている^{3,5)}。したがって、サプリメントとしてのL-カルニチン摂取や、L-カルニチンを多く含む食品の積極的な摂取は、脂肪酸由来の急性心筋障害に対して有効な予防効果を発揮する可能性が考えられる。ここでは、L-カルニチンの脂肪酸に対するミトコンドリア保護作用のメカニズムについて、現在までの仮説からの解説も試みる。

2. 心臓および心筋ミトコンドリアに関する脂肪酸毒性の作用機序

2.1 心筋障害リスクファクターとしての脂肪酸

Lemaitreら(2010)⁶⁾は、横断的疫学研究結果から、急性心停止(Sudden cardiac arrest: SCA)のリスクファクターとして細胞膜を構成するリン脂質の脂肪酸組成の中から3つの脂肪酸(パルミチン酸、オレイン酸、パルミトオレイン酸)を提示した。その機序については不明としているが、生体内の脂質脂肪酸組成には遺伝的要因も強く影響していることから⁷⁾、心筋障害のリスクは脂肪酸組成を決定付ける遺伝的背景によって生じることになる。また、より客観性の高い前向きコホート研究結果の中には、脂肪酸の習慣的過剰摂取によって心筋梗塞や心不全など重篤な循環器系疾患の発症に至るリスクが高まるとの報告が散見され、食習慣の影響も議論されている⁸⁾。SCAにまでは至らないケースであっても、過剰脂肪酸と不整脈には一定の関係性が示されていることも事実である⁹⁾。

条件によっては一過性の過剰脂肪酸による不整脈の誘発が示されるとする報告も存在する。すなわち、空腹時の運動では、血中遊離脂肪酸濃度の上昇が観察されると同時に不整脈が観察されるという症例であ

*1 川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科 *2 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科
(連絡先) 矢野博己 〒701-0193 倉敷市松島288 川崎医療福祉大学
E-mail: yanohiro@mw.kawasaki-m.ac.jp

る(図1)¹⁾。小野ら¹⁾は、56才男子と20才女子の2名に栄養状態を異にする条件下で運動を負荷し、静脈中の遊離脂肪酸濃度がどのように消長するかを検討した。その結果、静脈血中パルミトオレイン酸濃度が急増した時には不整脈が観察され、そうでない時には見られなかった。また、目覚めの食餌を低糖食とした時での空腹時には、パルミトオレイン酸の急上昇による不整脈を発生しやすいと考察を加えている。

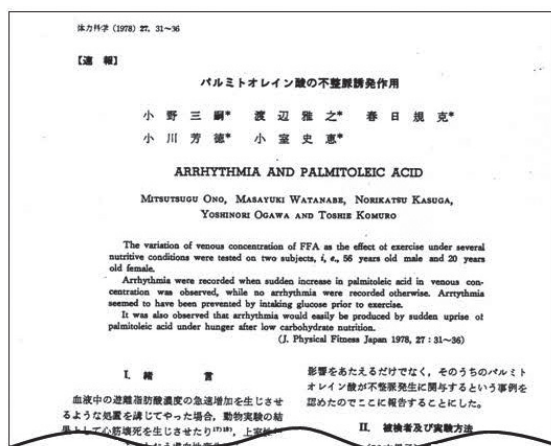


図1 血中遊離脂肪酸と不整脈誘発作用に関する小野らの報告¹⁾

心筋細胞に限らず細胞の内と外とは細胞膜で仕切られており、血中(細胞の外で)脂肪酸濃度が上昇したことが心筋細胞内脂肪酸含量にどう影響するのかについては、理解しておく必要がある。脂肪酸が心筋のエネルギー源として利用される割合は、生理的条件下でおよそ60-90%とされ、脂肪酸の供給はたいへん重要である¹⁰⁾。この細胞外からの脂肪酸取り込みに作用するのが、脂肪酸トランスロカーゼ/FAT/CD36 (FAT/CD36)とよばれる脂肪酸輸送担体である。FAT/CD36は心筋細胞に強発現しており、さらに心筋収縮によって細胞膜上への移行がより高まることから、細胞外の長鎖脂肪酸を積極的に取り込むことが可能とされている¹⁰⁾。その他 FABP_{PM} (plasma membrane fatty acid binding protein) や FATP (fatty acid transport protein) といった種々の脂肪酸輸送担体の存在が報告されている¹⁰⁾。FAT/CD36発現は、心臓疾患の発症抑制、心筋虚血への耐性、持久的運動能力の維持等に貢献する一方で¹⁰⁾、結果的に心筋ミトコンドリアへの脂肪酸の相対的過剰供給を生じる可能性も考えなくてはならない。

2.2 脂肪酸誘導性ミトコンドリア由来のアポトーシス機構

ミトコンドリアレベルでの細胞障害性の解明は成

果を挙げている。脂肪酸は、ミトコンドリア内膜に作用し、膜透過性遷移を誘導する^{4,5,11)}。ミトコンドリア内膜と外膜との接触部位 (contact sites) のミトコンドリア膜透過性遷移孔 (permeability transition pore: PTP) と呼ばれる穴構造が開放される。すなわち、VDAC (voltage-dependent anion channel) と ANT (adenine nucleotide translocase) の複合体が形成されることで(図2)¹²⁾、ミトコンドリアはストレス状態に陥ることになる。それは、ミトコンドリア膜電位 (mitochondrial membrane potential: $\Delta\Psi_m$) の消失を意味し、さらにはミトコンドリアの膨潤を生じる。結果としてミトコンドリア内膜外側局在性タンパク質シトクロムcのPTPからの流出が促され、Apaf (apoptic protease activating factor) 複合体が形成され、それに続いてカスパーゼの活性化やDNAの断片化、すなわちアポトーシスが誘導されることになる¹³⁾。

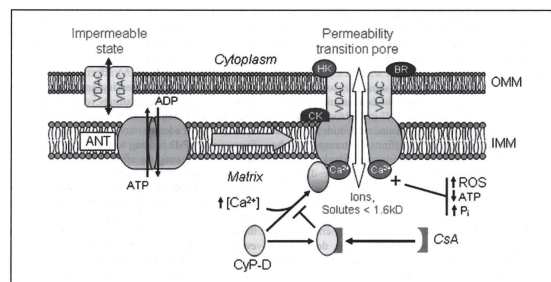


図2 ミトコンドリア膜透過性遷移¹²⁾ OMM: ミトコンドリア外膜, IMM: ミトコンドリア内膜

3. L-カルニチン

カルニチンは、アミノ酸の一種であるリシンから合成されるヒドロキシアミノ酸(図3)であり、1905年、ロシアの研究者 Gulewitsch らによって肉汁中に発見され、ミトコンドリア内での脂肪酸 β 酸化に必須であることから、かつてはビタミンB₇と呼ばれていた^{14,15)}。カルニチンの中で生理活性を有するのは、L-カルニチンであり、D-カルニチンには生物学的作用はない¹⁶⁾。

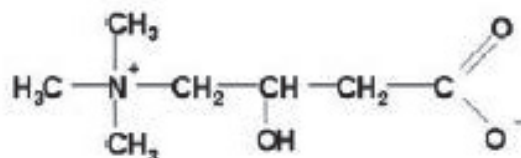


図3 L-カルニチンの構造

3.1 生体内での合成

リシンがメチオニンによってトリメチル化されたL-カルニチンは、主に肝臓と腎臓で生合成されビタミンCが必須である¹⁷⁾。さらに、L-カルニチンは加齢にともなって低下することが知られている^{18,19)}。

3.2 食事からの摂取

前述のようにL-カルニチン含量の加齢に伴う減少に対して、食事からの摂取が必要と考えられている²⁰⁾。カルニチンを多く含む食品としては、赤身の肉などが知られている²¹⁾。主な食品のカルニチン含量を図4に示した²²⁾が、野菜類や鶏卵にはほとんど含まれないことから、卵と乳製品を食べるラクト・オボ・ベジタリアンと呼ばれる菜食主義者でも、加齢にともなって低下するカルニチン欠乏が危惧される。

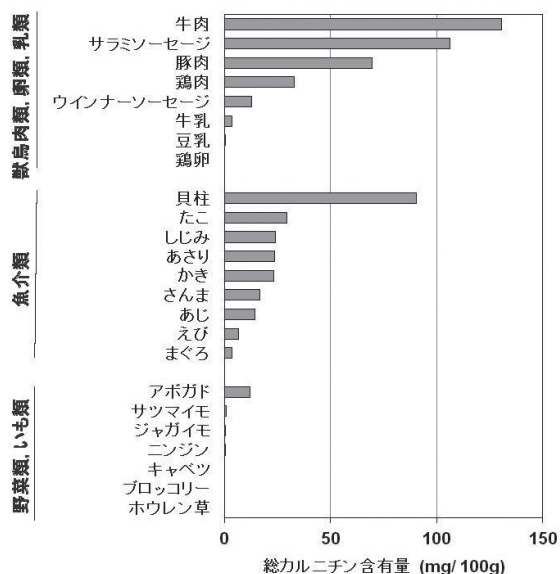


図4 主な食品の総カルニチン含有量の比較²²⁾

3.3 カルニチンの働き

L-カルニチンは、脂肪酸がミトコンドリア内膜を通過するために必須とされる。アウターカルニチンアシルトランスフェラーゼ（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I : CPT I）の働きによりカルニチンとアシル CoA からアシルカルニチンが合成され、ミトコンドリア内膜を通過したアシルカルニチンは、再びミトコンドリアマトリクス内でインナーカルニチンアシルトランスフェラーゼ（CPT II）でアシル CoA とカルニチンに解離する（図5）²³⁾。

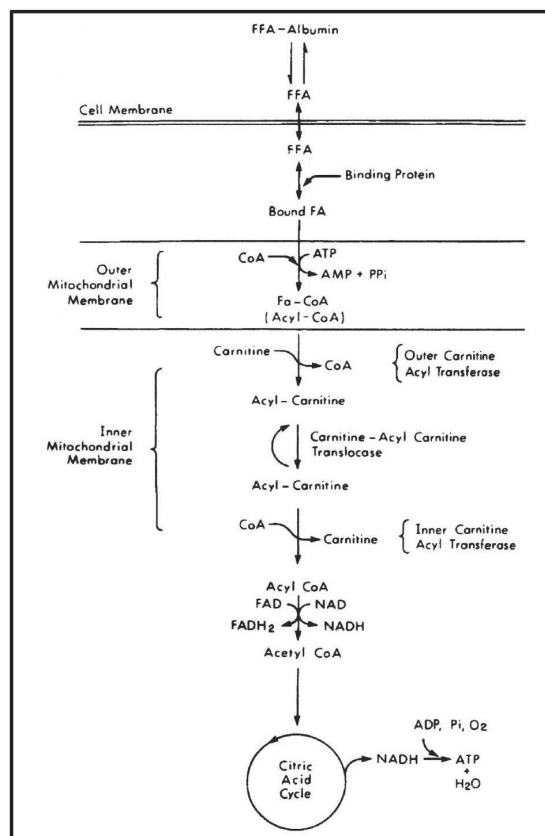


図5 細胞内脂肪酸代謝過程²³⁾

3.4 カルニチンと疾患

骨格筋の脂肪酸酸化能が極端に低く、カルニチン摂取で回復するいわゆるカルニチン欠乏症がヒトで報告されたのは、1973年、学術雑誌 Science に掲載された Engel と Angelini の報告²⁴⁾が初めてとされ、その後疾患との関係が活発に研究されてきた。現在では、カルニチンとの関連が指摘されている疾患が数多く報告されている（表1）。

腎機能の低下した血液透析患者ではL-カルニチンの生合成能力が低下しており、長時間の血液透析によってL-カルニチンが漏出していると考えられる。また慢性の糖尿病患者ではカルニチンが枯渇している可能性があり、II型（非インスリン依存型）糖尿病患者にL-カルニチンを投与することにより、グルコースの取り込み速度やグルコース酸化速度が増加し、糖代謝が改善することが報告されている²⁵⁾。慢性疲労症候群患者では脂肪酸と結合したアシルカルニチン含有量が低く、アシルカルニチンを投与すると多くの疲労症状が軽減すること、さらに大半の突発性精子無力症患者の精子数、ならびに運動能の高い精子数の割合を改善すると考えられている²⁶⁾。また、ミトコンドリア電子伝達阻害剤3-ニトロプロピオン酸（3-NP）による神経細胞死が原

表1 カルニチンとの関係が研究されている疾患

<ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓血管疾患 ・ 狭心症 ・ 急性心筋梗塞 ・ 薬物による不整脈や心臓の毒性 ・ 家族性心内膜遷移男性症 ・ 高コレステロール血症 ・ 高TG血症 ・ アルツハイマー病 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎疾患 ・ 血液透析 ・ 糖尿病 ・ 肝疾患 ・ アルコール性脂肪肝 ・ 慢性疲労症候群 ・ 筋ジストロフィー ・ 乏精子症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精子無力症 ・ 慢性閉塞性肺疾患 ・ エイズ ・ 先天性アミノ酸代謝異常 ・ 有機酸血症 ・ ハンチントン病 他
---	---	---

因とされるハンチントン病モデルマウスの発症に対して、カルニチン前投与で軽減できることが報告された²⁷⁾。著者らは3-NP 誘導性ミトコンドリア膜透過性遷移をL-カルニチンが抑制することが原因であると報告した²⁸⁾。また近年、食物アレルギーのため乳製品に加え肉類の除去が行われたことにより、カルニチン欠乏が生じ、その結果血清クレアチンキナーゼの高値を示す発達遅延を呈したとする症例報告もあり²⁹⁾、カルニチン欠乏が多くの疾患に関連していることが理解できる。本稿の主題でもある、L-カルニチンと抗不整脈作用に関しても、心臓疾患に対して、カルニチンの効果が報告されている（詳細は後述で検討を加える）^{30,31)}。一方で、過剰摂取による副作用については、上限1,000mg程度は安全とされているが、妊娠中、血液透析、慢性肝疾患の場合には使用を避けるとされている²⁰⁾。

3.5 カルニチンと運動

カルニチンの加齢に伴う生合成量の減少¹⁸⁾について、永田 (2012)²⁰⁾ は興味深い考察を展開している。すなわち、生合成量が減少するからといって積極的な摂取を行う生理学的意義については再度検証する必要があると主張している。現在の食生活では、カルニチン不足が生じる可能性は低く、加齢に伴って栄養摂取量が（脂質も含めて）抑えられることから、カルニチンのみを積極的に摂取する意味があるのか疑問であるとの立場は、十分理解できる。ただし、例外として注目すべき論点は、激しい運動など極度の条件下のみ一時的な不足状態に陥るかもしれないとしている点である。体内のカルニチンの95%以上が筋肉にプールされ、摂取されたカルニチンもまた骨格筋での脂質代謝促進に貢献し、同時に筋グリコーゲン枯渇の遅延に貢献する^{32,33)}。Wallら (2011)³⁴⁾ は、6か月間のL-カルニチンと糖質同時摂取により、運動パフォーマンスが35%非摂取群より高値を示したと報告している。図6に示すように、安静時の骨格筋の高いカルニチン含量（5-6 mMに

も達するとされる³²⁾）は（最大運動強度の40%程度から急激に低下するが）、安静時の糖質代謝の節約、すなわちグリコーゲン蓄積をサポートする事に貢献していると考えられるようになった³²⁾。ヒトに限らず、身体活動によってのみ栄養の充足が可能となる従属栄養生物にとって、安静時の糖質代謝の節約は、高い運動パフォーマンスの発揮に重要な貯えを産み出す点からも重要であり、安静/運動時の骨格筋糖/脂質代謝のスイッチングに深くカルニチンが関わっていると考えられる。アスリート、あるいは健康のためと称して運動を習慣化しようとする中高年者にとってカルニチンの意義を理解することは重要かもしれない。

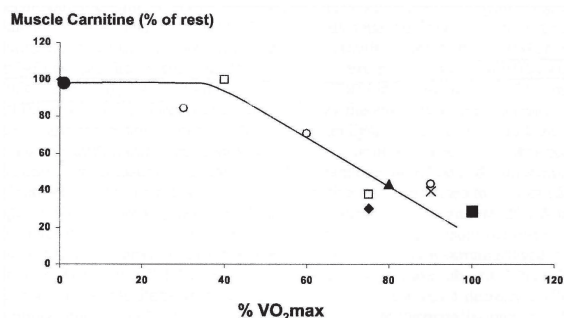


図6 運動強度（%最大酸素消費量： $\%VO_{2\max}$ ）の増加に伴う骨格筋内L-カルニチン含有量の変化³²⁾

4. 脂肪酸誘導性心筋ミトコンドリア機能低下に対するL-カルニチンの抑制機構

ラットの組織からミトコンドリアを単離し、ミトコンドリア酸素消費量を評価することで、L-カルニチン添加による脂肪酸 β 酸化能を評価することができる^{4,5,35)}。パルミチン酸誘導による心筋ミトコンドリアの呼吸は、L-カルニチン処理により増加し、ADP添加でさらに加速する（図7）⁵⁾。また、ATP合成酵素阻害剤オリゴマイシン³⁶⁾で処置する

ことにより、この呼吸は抑制される（図8）ことから、 β 酸化を介したATP合成反応であることが明白である。この反応は、L-カルニチンの濃度依存的反応であり、L-カルニチン濃度が5 mMで最大に

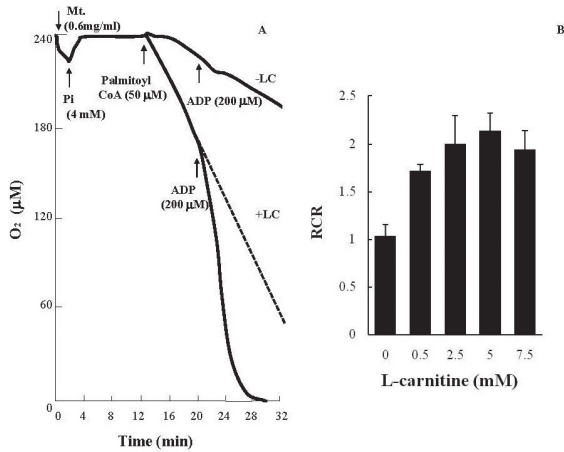


図7 パルミトイル CoA 誘導による心筋ミトコンドリアの呼吸に及ぼすL-カルニチン (+LC) の影響 (A) とその濃度依存性 (B)⁵⁾

達する（図7）。肝ミトコンドリアを用いた報告では、L-カルニチン1 mMで脂肪酸誘導によるミトコンドリアの呼吸が最大に達する^{4,35)}。これまでも、臓器によってミトコンドリア機能が異なることは報告されており³⁷⁾、なぜ心筋には他の臓器と異なり高濃度のL-カルニチンが存在するのかを説明しているかもしれない。興味深いことに、Tominagaら (2008)³⁸⁾ の報告をみる限り、パルミチン酸を完全にアセチルカルニチン化した palmitoyl-L-carnitine を10 μM 添加した場合にはラット心筋ミトコンドリア膜透過性遷移が生じてしまうにもかかわらず、Oyanagiら (2011)⁵⁾ の報告では、その倍のパルミチン酸 20 μM を添加してもL-カルニチンが5 mM存在すれば、ほぼ完全にミトコンドリア膜透過性遷移は抑制される。詳細な検討が必要ではあるが、少なくとも、L-カルニチンには単なる脂肪酸 β 酸化亢進作用だけではなく、 β 酸化亢進とは関係しないミトコンドリア内膜安定化作用が存在する可能性が考えられる⁵⁾。そして高濃度のL-カルニチン量は、

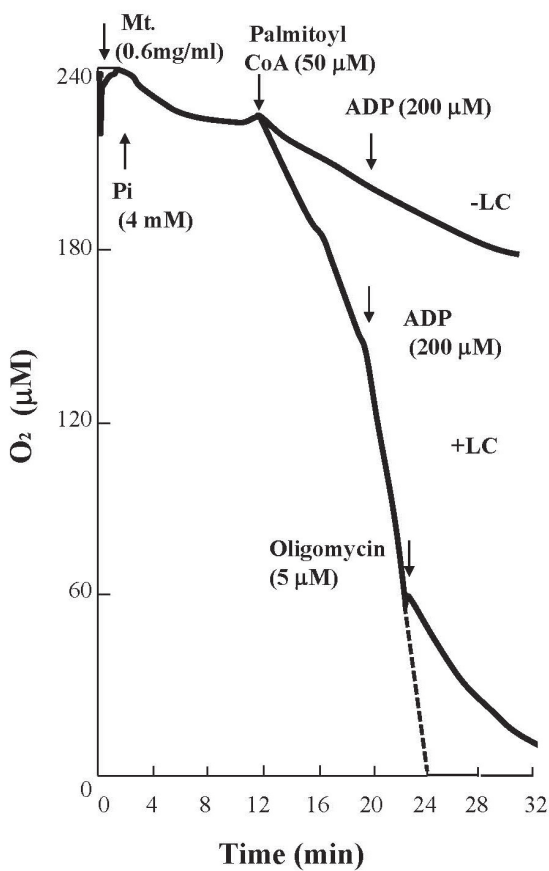


図8 L-カルニチン存在下 (+LC) でのオリゴマイシン添加によるパルミトイル CoA 誘導性心筋ミトコンドリア呼吸⁵⁾

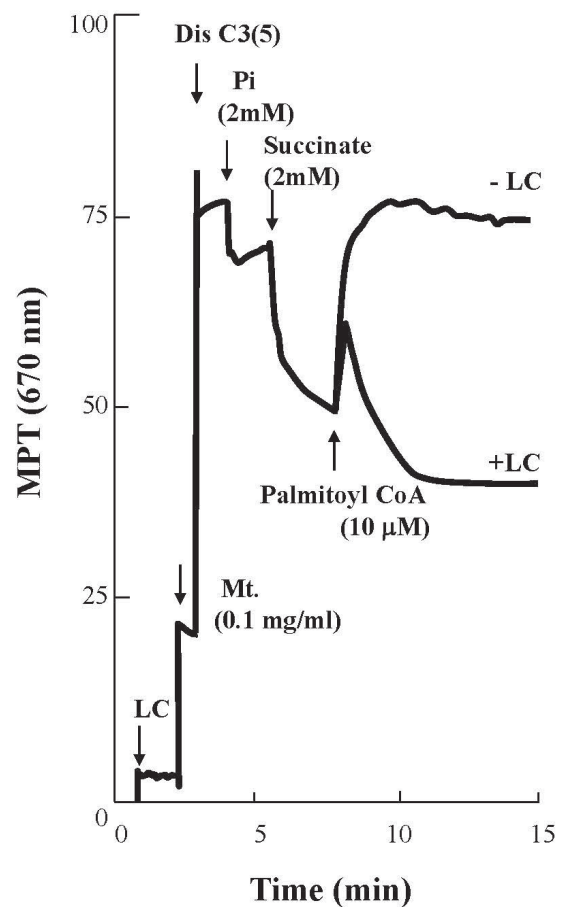


図9 パルミトイル CoA 誘導による心筋ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ に及ぼすL-カルニチン (+LC) の影響⁵⁾

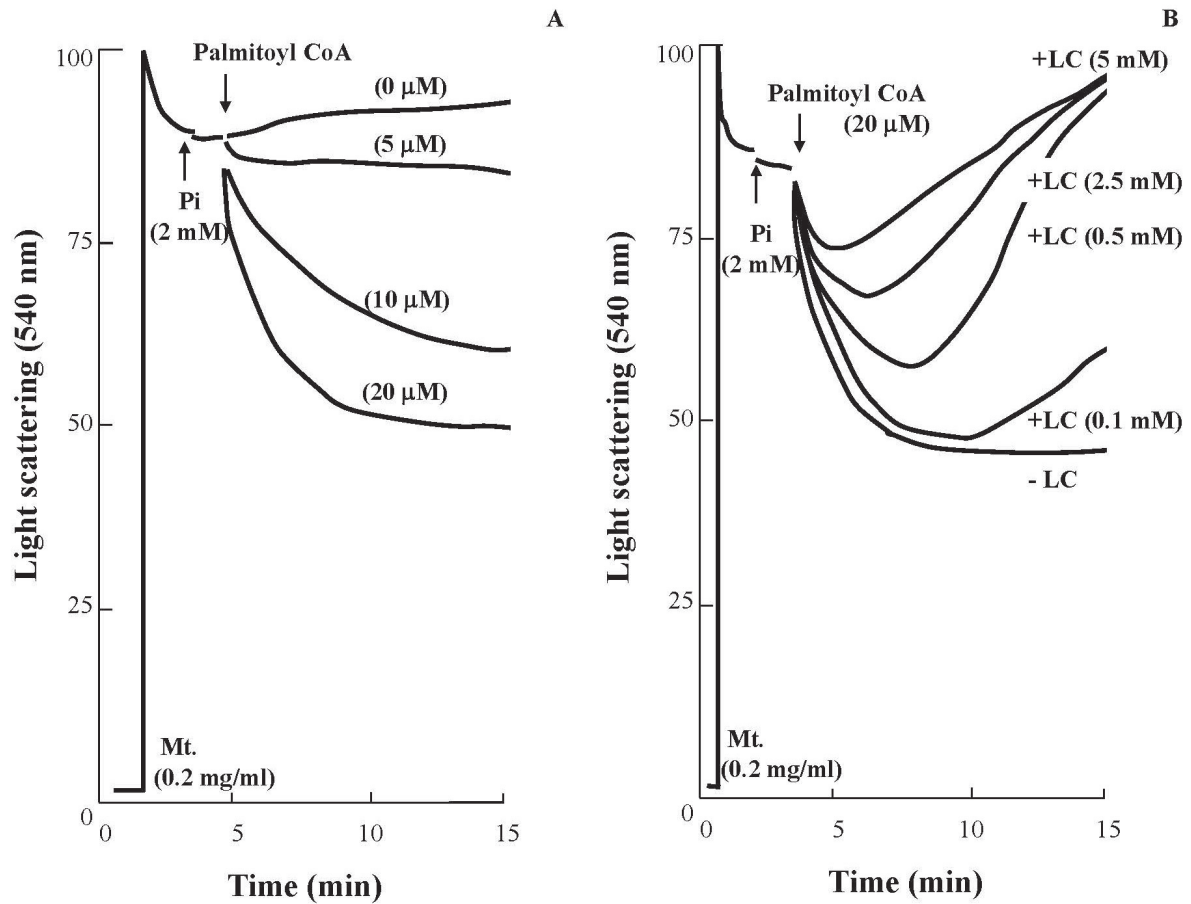


図10 L-カルニチン非存在下 (A) および存在下 (B) でのパルミトイル CoA 誘導による心筋ミトコンドリア膨潤⁵⁾

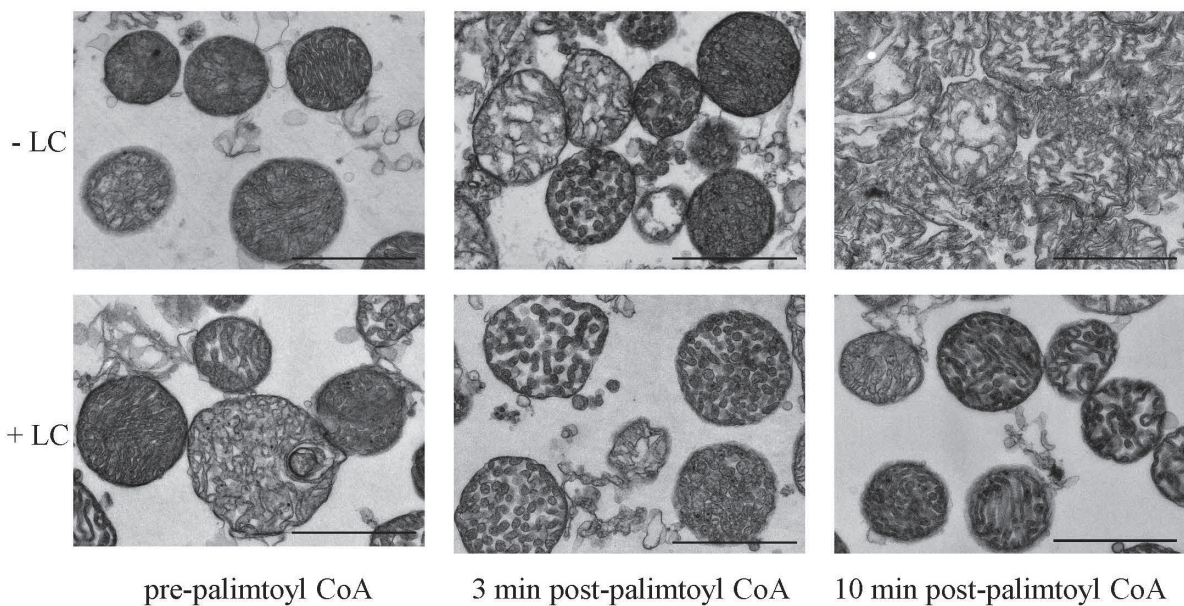


図11 L-カルニチン存在下 (+LC) および非存在下 (-LC) でのパルミトイル CoA 誘導による心筋ミトコンドリア超微細構造変化⁵⁾ スケールバー：500 nm

心筋細胞の機能維持にとって重要な意味もつものなのかもしれない。事実、ADP 依存性のミトコンドリア酸素消費の亢進は、脂肪酸を加えなくともカルニチンの濃度依存性に観察されることから、カルニチンによるミトコンドリア内在性基質（ミトコンドリア膜を構成する脂肪酸をミトコンドリア局在性フォスホリパーゼ A₂ (iPLA₂) が切り出したものと考えられる) を介した呼吸の亢進も示されている³⁵⁾。

ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ は、パルミチン酸によって消失するが、L-カルニチン存在下では維持され (図9)、パルミチン酸依存性ミトコンドリア膨潤もまたL-カルニチン存在下では劇的に抑制される (図10)。その際のミトコンドリア超微細構造を透過型電子顕微鏡下で観察すると、パルミチン酸添加10分後には識別できないほどのミトコンドリアクリステ構造の膨張や破壊が観察される。しかし、この形態学的ダメージは、L-カルニチン添加によって劇的に抑制されている (図11)。この結果は、電子顕微鏡観察を用いたことで初めて明らかとされた現象である⁵⁾。

ミトコンドリアからのシトクロム *c* 漏出は、抗シトクロム *c* 抗体を用いたウェスタンブロット法で評価できる⁴⁵⁾。ミトコンドリアからのシトクロム *c* 放出は、パルミチン酸処理10分で観察されたが、

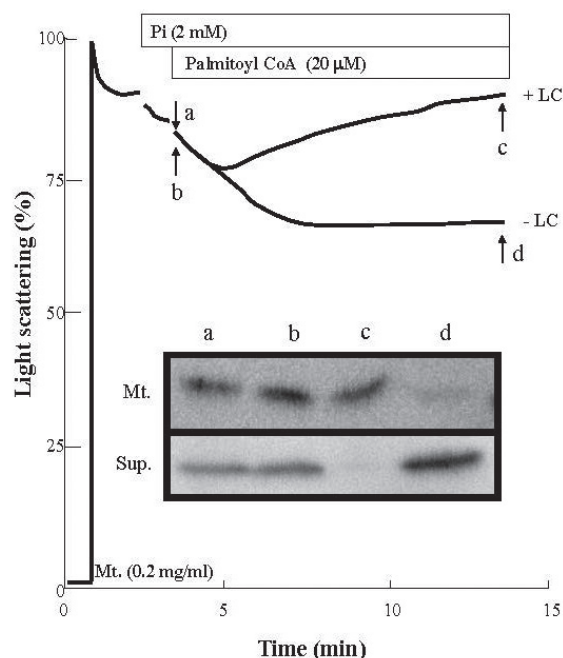


図12 パルミトイル CoA 誘導性ミトコンドリア由来シトクロム *c* の放出に及ぼすL-カルニチン (LC) の影響⁵⁾ Mt.: ミトコンドリア, Sup.: 培養上清, Pi: リン酸

L-カルニチン前処理によって完全に抑制される (図12)。アポトーシスシグナルであるシトクロム *c* 放出がL-カルニチンによって抑制できる可能性を示唆している。シトクロム *c* のミトコンドリアからの放出機序については前述したが (図2)、L-カルニチンによってもたらされた1) 脂肪酸 β 酸化促進による ATP 供給増大と、2) 脂肪酸の毒性緩和との相乗効果による膜透過性遷移抑制が生じるものと考えられる。すなわち、脂肪酸誘導性心筋ミトコンドリア機能障害による心筋アポトーシスをL-カルニチン摂取は軽減できうる可能性を示唆している。

5. 脂肪酸誘導性心筋ミトコンドリア機能低下に対するL-カルニチンの抑制機構と心筋不整脈発生機序との関連性

Imai ら (1984)³⁰⁾ は、L-カルニチン300 mg/kg の静脈投与により、冠状動脈結紮モデルイヌの不整脈頻度が最大で約50% 軽減したことを報告している。この時、心筋ミトコンドリアの酸化的リン酸能も有意に高値を示しており、不整脈の軽減とミトコンドリア ATP 合成能の亢進がL-カルニチンによってもたらされたとする関連性を示している。さらに Rizzon ら (1989)³¹⁾ によれば、心筋梗塞患者に対するL-カルニチン100mg/kg の静脈投与は、心室性期外収縮の有意な減少を生じさせたとしている³¹⁾。

心筋においては、遊離された筋小胞体由来の Ca^{2+} は、トロポニン C と結合することによって筋収縮を生じ、その後細胞質内で上昇した Ca^{2+} は、筋小胞体の膜タンパク質 Ca^{2+} ATPase によって筋小胞体に再吸収されるが、ここで重要となるのは、 Ca^{2+} ATPase に対するミトコンドリアからの ATP 供給系の確保である。すなわち心筋細胞の収縮・弛緩と Ca^{2+} の取り込みプロセスは、ATP に依存するからである³⁹⁾。特に、運動時などエネルギー需要の増大する状況下においては、脂肪酸由来の ATP 供給は特に需要となるものと考えられる。さらに、こうした筋小胞体 Ca^{2+} の捕り零し (SR Ca^{2+} leak) が不整脈の要因であるとの報告もあり⁴⁰⁾、L-カルニチンに依存した脂肪酸 β 酸化促進による ATP 供給は、心筋にとって重要な抗不整脈作用を有する可能性が示唆される (図13)。

6. まとめ

本稿では、心筋ミトコンドリアに関する脂肪酸のトキシックな作用機序について解説した。さらに、脂肪酸がエネルギー基質としてミトコンドリアで β 酸化される際必須とされるL-カルニチンのミトコンドリア機能低下抑制についても解説を試みた。サ

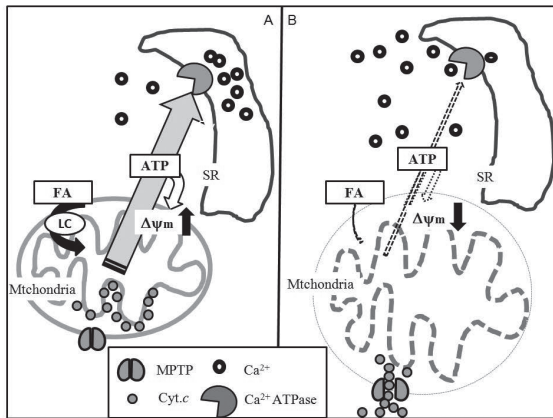


図13 L-カルニチン (LC) 存在下 (A) および非存在下 (B) での脂肪酸 (FA) 誘導性ミトコンドリア機能 (ATP 合成能, $\Delta\Psi_m$, 膨潤, シトクロム c 放出) と筋小胞体 (SR) の Ca^{2+} ATPase に及ぼす影響

プリメントとしてのL-カルニチン摂取や、L-カルニチンを多く含む食品の積極的な摂取は、脂肪酸由来の急性心筋障害に対して有効な予防効果を発揮する可能性が考えられる。ダイエットサプリメントとしてのL-カルニチンの効果は、高い脂肪燃焼効果 (β 酸化必須ペプチド) としての評価が主であったが、近年心筋保護作用が支持されたことで、今後より積極的なL-カルニチン摂取を促す意義が見出せるかもしれない。

謝 辞

本研究は、平成24年度 医療福祉研究費、財団法人両備禮園記念財団研究助成金、公益財団法人岡山医学振興会平成24年度教育・研究事業 により実施された。ご指導いただいた岡山大学医学部細胞組織学 内海耕儲博士 (高知医科大学名誉教授)、ならびに 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 協力研究員 小柳えり博士に深謝する。本研究成果は、故 小野三嗣 先生 (東京学芸大学名誉教授・川崎医療福祉大学健康体育学科初代学科長) に捧げるものである。

文 献

- 1) 小野三嗣, 渡辺雅之, 春日規克, 小川芳徳, 小室史恵: パルミトオレイン酸の不整脈誘発作用. 体力科学, 27(1), 31-36, 1978.
- 2) Pilz S and März W: Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(4), 429-434, 2008.
- 3) Furuno T, Kanno T, Arita K, Asami M, Utsumi T, Doi Y, Inoue M and Utsumi K: Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochemical Pharmacology*, 62(8), 1037-1046, 2001.
- 4) Oyanagi E, Yano H, Kato Y, Fujita H, Utsumi K and Sasaki J: L-Carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria. *Cell Biochemistry and Function*, 26(7), 778-786, 2008.
- 5) Oyanagi E, Yano H, Uchida M, Utsumi K and Sasaki J: Protective action of L-carnitine on cardiac mitochondrial function and structure against fatty acid stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 412(1), 61-67, 2011.
- 6) Lemaiter RN, King IB, Sotoodehnia N, Knopp RH, Mozaffarian D, McKnight B, Rea TD, Rice K, Friedlander Y, Lumley TS, Raghunathan TE, Copass MK and Siscovick DS: Endogenous red blood cell membrane fatty acids and sudden cardiac arrest. *Metabolism*, 59(7), 1029-1034, 2010.
- 7) Kunesová M, Hainer V, Tvrzicka E, Phinney SD, Stich V, Parížková J, Zák A and Stunkard AJ: Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. *Lipids*, 37(1), 27-32, 2002.
- 8) Erkkila A, de Mello VD, Risérus U and Laaksonen DE: Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Progress in Lipid Research*, 47(3), 172-187, 2008.
- 9) Rennison JH and Van Wagoner DR: Impact of dietary fatty acids on cardiac arrhythmogenesis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2(4), 460-469, 2009.
- 10) Brinkmann JF, Abumrad NA, Ibrahim A, van der Vusse GJ and Glatz JF: New insights into long-chain fatty acid uptake by heart muscle: a crucial role for fatty acid translocase/CD36. *Biochemical Journal*, 367(3), 561-570, 2002.
- 11) Arita K, Kobuchi H, Utsumi T, Takehara Y, Akiyama J, Horton AA and Utsumi K: Mechanism of apoptosis in HL-60 cells induced by n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Biochemical Pharmacology*, 62(7), 821-828,

- 2001.
- 12) Javadov S and Karmazyn M : Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **20**(1-4), 1-22, 2007.
 - 13) Cai J, Yang J and Jones DP : Mitochondrial control of apoptosis: the role of cytochrome c. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1366**(1-2), 139-149, 1998.
 - 14) 小柳えり, 矢野博己, 藤田洋史, 井上正康, 内海耕穂, 佐々木順造 : L-カルニチンは脂肪酸 β 酸化を促進してミトコンドリア膜透過性遷移を抑制する. *医学と薬学*, **60**(2), 227-237, 2008.
 - 15) 王堂哲 : L-カルニチンと脂質代謝, ミトコンドリアのメンテナンス. *細胞*, **44**(12), 566-570, 2012.
 - 16) Liedtke A, Nellis S, Whitesell L and Mahar C : Metabolic and mechanical effects using L- and D-carnitine in working swine hearts. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, **243**(5), H691-H697, 1982.
 - 17) Steiber A, Kerner J and Hoppel CL: Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Molecular Aspects of Medicine*, **25**(5-6), 455-473, 2004.
 - 18) Costell M, O'Connor JE and Grisolia S : Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **161**(3), 1135-1143, 1989.
 - 19) McMillin JB, Taffet GE, Taegtmeier H, Hudson EK and Tate CA : Mitochondrial metabolism and substrate competition in the aging Fischer rat heart. *Cardiovascular Research*, **27**(12), 2222-2228, 1993.
 - 20) 永田純一 : 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 -. *生物試料分析*, **35**(4), 275-280, 2012.
 - 21) Owen L and Sunram-Lea SI: Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning : a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine. *Nutrients*, **3**(8), 735-755, 2011.
 - 22) 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**(1), 13-17, 1984.
 - 23) Corr PB, Gross RW and Sobel BE : Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circulation Research*, **55**(2), 135-154, 1984.
 - 24) Engel AG and Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science*, **179**(4076), 899-902, 1973.
 - 25) Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Giancaterini A, PhDMath, ADG and Gasbarrini G: L-Carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *Journal of the American College of Nutrition*, **18**(1), 77-82, 1999.
 - 26) 倉恒弘彦, 山口浩二, 高橋守, 木谷照夫 : 慢性疲労症候群. *血液・腫瘍科*, **27**(5), 371-381, 1993.
 - 27) Binienda ZK, Przybyla BD, Robinson BL, Salem N, Virmani A, Amato A and Ali SF : Effects of L-carnitine pretreatment in methamphetamine and 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1074**, 74-83, 2006.
 - 28) Nishimura M, Okimura Y, Fujita H, Yano H, Lee J, Suzaki E, Inoue M, Utsumi K and Sasaki J: Mechanism of 3-nitropropionic acid-induced membrane permeability transition of isolated mitochondria and its suppression by L-carnitine. *Cell Biochemistry and Function*, **26**(8) 881-891, 2008.
 - 29) 白崎仁幸子, 河北亜希子, 吉川利英, 安富素子, 畑郁江, 重松陽介, 眞弓光文, 大嶋勇成 : 厳格な食物除去によりクレアチンキナーゼ高値と低カルニチン血症を呈した食物アレルギーの1例. *日本小児アレルギー学会誌*, **25**(2), 133-137, 2011.
 - 30) Imai S, Matsui K, Nakazawa M, Takatsuka N, Takeda K and Tamatsu H : Anti-arrhythmic effects of (-)-carnitine chloride and its acetyl analogue on canine late ventricular arrhythmia induced by ligation of the coronary artery as related to improvement of mitochondrial function. *British Journal of Pharmacology*, **82**(2), 533-542, 1984.
 - 31) Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopio A, Bagiella E and Corsi M : High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *European Heart Journal*, **10**(6), 502-508, 1989.
 - 32) Sahlin K, Sallstedt EK, Bishop D and Tonkonogi M: Turning down lipid oxidation during heavy exercise - what is the mechanism? *Journal of Physiology and Pharmacology*, **59**(Suppl 7), 19-30, 2008.

- 33) Jeppesen J and Kiens B: Regulation and limitations to fatty acid oxidation during exercise. *Journal of Physiology*, **590**(Pt 5), 1059–1068, 2012.
- 34) Wall BT, Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Marimuthu K, Macdonald IA and Greenhaff PL : Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *Journal of Physiology*, **589**(Pt 4), 963–973, 2011.
- 35) Yano H, Oyanagi E, Kato Y, Samejima Y, Sasaki J and Utsumi K: L-Carnitine is essential to β -oxidation of quarried fatty acid from mitochondrial membrane by PLA₂. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **342**(1) 95–100, 2010.
- 36) Nishihara Y and Utsumi K : 4-Chloro-4'-biphenylol as an uncoupler and an inhibitor of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochemical Pharmacology*, **36**(20), 3453–3457, 1987.
- 37) Mirandola SR, Melo DR, Saito A and Castilho RF : 3-Nitropropionic acid-induced mitochondrial permeability transition: comparative study of mitochondria from different tissues and brain regions. *Journal of Neuroscience Research*, **88**(3), 630–639, 2010.
- 38) Tominaga H, Katho H, Odagiri K, Takeuchi Y, Kawashima H, Saotome M, Urushida T, Satoh H and Hayashi H : Different effects of palmitoyl-L-carnitine and palmitoyl-CoA on mitochondrial function in rat ventricular myocytes. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, **295**(1) H105–H112, 2008.
- 39) Maack C and O'Rourke B : Excitation-contraction coupling and mitochondrial energetics. *Basic Research in Cardiology*, **102** (5), 369–392, 2007.
- 40) Schlotthauer K and Bers DM : Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials. *Circulation Research*, **87** (9), 774–780, 2000.

(平成25年5月23日受理)

The Protective Effects of L-Carnitine on Cardiac Mitochondria under Fatty Acid Treatment

Hiromi YANO, Michael J. KREMENIK and Takao NAGANO

(Accepted May 23, 2013)

Key words : palmitoyl-CoA, β -oxidation, cytochrome *c*, heart

Abstract

Cardiovascular risks are frequently accompanied by high serum fatty acid levels. Although recent studies have shown that fatty acids affect mitochondrial function and induce cell apoptosis, L-carnitine is essential for the uptake of fatty acids by mitochondria, and may attenuate the mitochondrial dysfunction and apoptosis of cardiocytes. In this review, we explain the role of L-carnitine in the prevention on fatty acid-induced mitochondrial membrane permeability transition and cytochrome *c* release using isolated cardiac mitochondria.

Correspondence to : Hiromi YANO

Department of Health and Sports Science
Faculty of Health Science and Technology
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-0193, Japan

E-mail : yanohiro@mw.kawasaki-m.ac.jp

(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.23, No.1, 2013 27–36)