

L-カルニチンによる細胞死の制御と神経病態の抑制

井上正康¹⁾、王堂 哲²⁾、高津 寛³⁾

1) 健康科学研究所 & 大阪市大医学部 2) 株) ロンザジャパン 3) AProject

(¹⁾ <http://www.inouemasayasu.com/>)

【目的】

全ての生命現象は物質・情報・エネルギーの共役システムにより制御されている。ヒトや動物の健康や様々な病態もその影響下にある。生物での ATP 合成は解糖系とミトコンドリアの酸化的リン酸化に依存するが、酸素やエネルギー源となる糖、アミノ酸、脂質なども情報制御物質として生命現象を支えている。エネルギー価の高い脂肪酸は細胞膜などの構成要素であると同時に酸素代謝と共役する情報制御分子でもあるが、その全容は不明である。本会ではミトコンドリアを主軸とする酸素と脂肪酸の代謝共役系が細胞の生死を制御することにより様々な生理現象や病理現象を演出していること、及びその制御による臨床医学的可能性を考える。

【方法】

培養 PC12 神経細胞のアポトーシス、オタマジャクシ尾部細胞のアポトーシスと変態、無菌蚕とカブトムシの変態、変異 SOD1 トランスゲニックマウスの側索硬化症 (FALS) 病態、及びシーズー犬の椎体部ヘルニアによる歩行病態などに対する L-カルニチンの動力的作用を解析した。この際に、長鎖脂肪酸の界面活性毒性、ミトコンドリアでの β 酸化、L-カルニチンの抗アポトーシス作用などを解析した。FALS 病態マウスと犬脊椎ヘルニアによる歩行困難病態に対するカルニチンの病態抑制作用に関しては歩行運動能などをビデオ解析した。

【結果】

培養 PC12 神経細胞に遊離脂肪酸を作用させるとアポトーシスが誘起されるが、このアポトーシスは

L-カルニチン添加により濃度依存性に抑制された。解析の結果、長鎖脂肪酸の界面活性作用によりミトコンドリアの膜電位が消失してアポトーシスが誘導されること、及びカルニチンにより脂肪酸がアシル化されると界面活性作用が消失すると同時に β 酸化により多量の ATP が産生されて細胞毒性が消失することが判明した。甲状腺ホルモンで加速されるオタマジャクシの変態ではアポトーシスにより尾部が消失するが、本消失反応はカルニチンにより抑制された。無菌蚕やカブトムシの幼虫の変態速度もカルニチンにより減速されるが、変態が誘起されると巨大な成虫が誕生した。これらの所見は、L-カルニチンが培養神経細胞や固体レベルでの細胞のアポトーシスを抑制しうることを示唆する。変異 SOD1 トランスゲニックマウスは時間と共に側索硬化症様の病態を発症し、後肢の麻痺が進行して運動不全になり死亡する。この際にカルニチンを投与しておくことで後肢の麻痺が抑制され、運動障害の発症も抑制されて死亡までの期間が遅延される事が判明した。我が家の 15 歳の雌シーズー犬がヘルニアに罹患して後肢が歩行困難となった。本病態発症 1 週間後からカルニチンを混餌で投与したところ、2 週間後には正常の歩行が可能となった。

【結論】

これらの多様な解析システムにおける結果から、様々な細胞のアポトーシスに起因する生理学的現象のみならず、運動神経細胞障害による FALS 病態や脊髄圧迫による神経細胞障害がカルニチンにより抑制されることが判明した。本会では変性疾患の病態改善作用におけるカルニチンの可能性を論ずる。