

平成22年 5月19日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2010

課題番号：19700523

研究課題名 (和文) カルニチンの長期投与効果—カルニチン欠乏マウスを用いたエネルギー産生機構の検討—

研究課題名 (英文) Prolonged effect of carnitine administration: Changes of energy production in carnitine-deficient mice

研究代表者

吉田剛一郎 (GOICHIRO YOSHIDA)

鹿屋体育大学・体育学部・准教授

研究者番号：10274870

研究分野：

科研費の分科・細目：スポーツ科学

キーワード：スポーツ生化学

## 1. 研究計画の概要

脂肪酸代謝のコファクターであるカルニチンの基本的な機能は、長鎖脂肪酸アシル CoA をミトコンドリアマトリックスへ輸送する担体となることである。Juvenile visceral steatosis (JVS) マウスは、細胞膜カルニチン輸送体、OCTN2 をコードする遺伝子 *slc22a5* の変異によって原発性のカルニチン欠損を生じるモデル動物である。このホモ接合体マウスでは、餌を除くこと (絶食) によって、暗期活動期における自発行動量および酸素摂取量が、野生型およびヘテロ接合体マウスに比較して著しく低下することを見出した。絶食 JVS マウスにカルニチンの腹腔内 1 回投与を行ったところ、低下した自発行動量と酸素摂取量は長期にわたり増加を示した。その機構を検討したところ、投与されたカルニチンは血中や組織からすでに消失し、低いカルニチンレベルに復しているにも関わらず、*in vivo* における脂肪酸代謝は亢進していた。この場合、カルニチンは脂肪酸代謝において律速になっていないが、脂肪の利用は亢進したことになる。これらの現象を掌る詳細な機構について検討を行う。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 脂肪酸代謝の評価方法について検討したところ、*in vivo* での絶食のような条件下における脂肪酸代謝の評価については、呼気中  $^{14}\text{C-CO}_2$  発生量をその指標とすることが妥当であるとの結論を得た。

(2) エネルギーセンサーである AMP kinase をターゲットにして、その上流にあって、交感神経系を刺激し脂肪酸代謝系を賦活化する 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-

ribofuranoside (AICAR) の投与を行い、脂肪酸代謝におよぼす影響についての評価法を用いて検討を試みたが、糖代謝におよぼす影響が予想以上に大きく、低血糖状態にある JVS マウスに適用することは困難と判断した。

(3) カルニチン投与による脂肪酸代謝亢進を認めた JVS マウスでの AMP Kinase の活性測定を試みた。しかしながら、再現性の問題により現在のところ安定した測定結果を得られていない。それ故、交感神経系において AMP Kinase の上流に位置するとされるレプチンについて検討したところ、カルニチン投与後には血中レプチンレベルが増加することを認めた。

## 3. 現在までの達成度

当初目標とした脂肪酸代謝系の検討が遅れている。

(理由)

一連の代謝系を掌る AMP Kinase の活性測定に手間取った。その他のパラメーター、acetyl-CoA carboxylase、malonyl-CoA および律速酵素 carnitine palmitoyltransferase 1 の測定も遅れている。AICAR 投与による一連の系の賦活化の検討も困難な中、カルニチン投与による血中レプチンの増加を認めたことは意義がある。

## 4. 今後の研究の推進方策

推進方策を変更することは考えていない。前項に示したように、レプチンの変化は認めているので、一連の脂肪酸代謝パラメーターの測定を急ぎたい。

5. 代表的な研究成果（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計3件）

- ① 吉田剛一郎, 堀内正久, 小林圭子, 佐伯武頼. カルニチンの代謝および中枢神経系への作用－カルニチン欠損マウスを用いて－. ビタミン, 81(12): 601-610, 2007. 査読有
- ② Goichiro Yoshida. Prolonged effect of single carnitine administration on fasted carnitine-deficient mice regarding their locomotor activity and energy expenditure. 50<sup>th</sup> ICHPER-SD Anniversary World Congress 2008 Program and Proceedings, 620-626, 2008. 査読無
- ③ Sakoguchi T, Horiuchi M, Asakawa A, Ushikai M, Yoshida G, Fujimiya M, Kato I, Nakazato M, Takeuchi T, Saheki T, Inui A. Failure of the feeding response to fasting in carnitine-deficient juvenile visceral steatosis (JVS) mice: involvement of defective acyl-ghrelin secretion and enhanced corticotropin-releasing factor signaling in the hypothalamus. Biochim Biophys Acta, 1792(11): 1087-1093, 2009. 査読有

〔学会発表〕（計4件）

- ① 吉田剛一郎, 吉武 裕. カルニチン1回投与が脂肪酸代謝におよぼす持続的効果とその評価－カルニチン欠損マウスを用いて－. 第62回日本体力医学会大会, 2007年9月15日. ノースアジア大学（秋田市）
- ② Goichiro Yoshida. Prolonged effect of single carnitine administration on fasted carnitine-deficient mice regarding their locomotor activity and energy expenditure. 50<sup>th</sup> ICHPER-SD Anniversary World Congress 2008, May 11, 2008. Kanoya, Japan
- ③ 吉田剛一郎, 吉武 裕. カルニチン欠損マウスの絶食による自発行動量低下と中枢神経系の関与. 第63回日本体力医学会大会, 2008年9月19日. ビーコンプラザ（別府市）
- ④ 吉田剛一郎, 吉武 裕. カルニチン欠損マウスの絶食による自発行動減少とオレキシン神経活動の低下. 第64回日本体力医学会大会, 2009年9月19日. 朱鷺メッセ（新潟市）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
なし