



Title	アシルカルニチンの生理学的動態に関する検討
Author(s)	山口, 浩二
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39013">https://hdl.handle.net/11094/39013</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	山 口 浩 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 7 9 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	アシルカルニチンの生理学的動態に関する検討
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木 谷 照 夫  (副査) 教 授 松 沢 佑 次    教 授 網 野 信 行

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

我々は、慢性疲労症候群 (CFS) の多くの患者では遊離カルニチン (FCR) は正常であるが、脂肪酸と結合したアシルカルニチン (ACR) が血清中において明らかに減少しているという特異な現象を見出し報告してきた。しかし、現在のところ ACR については、脂肪酸のミトコンドリアへの取り込みにおける中間代謝物としての存在以外にはあまり関心が払われておらず、その生理的意義はいまだ不明である。そこで、本研究では ACR の生理的動態についての新たな検討を試みた。

#### 【方法ならびに成績】

カルニチンの測定は、高橋らの方法を用い、総カルニチン (TCR)、遊離カルニチン (FCR) を測定し、その差からアシルカルニチン (ACR) を算出した。また、摘出した各臓器中カルニチン濃度は、湿重量あたりで補正し nmol/g 湿重量で表した。①絶食及び再摂食による血清中並びに各臓器中カルニチン濃度の変化：8 週齢、雄の C3H/He マウスを 1 群 4 匹ずつ、24 時間絶食 (S24)、24 時間絶食後再摂食させ 90 分後 (S24-90)、24 時間絶食後再摂食させ 180 分後 (S24-180)、48 時間絶食 (S48)、48 時間絶食後再摂食させ 90 分後 (S48-90)、48 時間絶食後再摂食させ 180 分後 (S48-180) の 6 群とコントロール (10 匹) の計 7 群に分類し、血清中並びに臓器中カルニチン濃度の変化を調べた。絶食により、血清 ACR は 24 時間後に著増し、48 時間後には 24 時間後より少し減少するも前値より高値を示したが、再摂食により S24 群、S48 群ともに明らかに減少し再摂食 90 分後には前値以下となった。FCR は絶食により次第に減少し再摂食によりほぼ前値に回復した。一方、肝では、TCR は絶食 24 時間後、48 時間後と次第に上昇し、再摂食により S24 群、S48 群ともにさらに増加した。ACR は絶食時には増加したが、再摂食後は軽度増加であり、再摂食後は FCR の増加がみられた。骨格筋では、絶食により ACR は軽度低下、TCR、FCR は変化なく、再摂食により ACR、TCR、FCR の軽度増加がみられた。心筋では、骨格筋と同様絶食により ACR、TCR は軽度低下、FCR は変化みられなかったが、再摂食では骨格筋と異なり、ACR、TCR、FCR の明らかな増加がみられた。脳では、絶食により FCR の軽度上昇がみられたが、絶食、再摂食による ACR の明らかな変化は認めなかった。

アシルカルニチン濃度*	血清	骨格筋	心筋	肝臓	脳
	[ $\mu$ M]	[nmol/g湿重量]			
コントロール	35.2 $\pm$ 9.0	130.3 $\pm$ 17.3	545.6 $\pm$ 107.7	178.4 $\pm$ 22.4	57.3 $\pm$ 8.2
絶食24時間(S24)	68.8 $\pm$ 5.2	97.4 $\pm$ 7.1	474.4 $\pm$ 65.4	332.8 $\pm$ 20.2	52.3 $\pm$ 5.8
再摂食90分後(S24-90)	21.9 $\pm$ 2.1	128.3 $\pm$ 15.9	539.0 $\pm$ 50.3	406.4 $\pm$ 17.9	50.6 $\pm$ 1.2
再摂食180分後(S24-180)	18.7 $\pm$ 1.8	115.4 $\pm$ 22.9	616.6 $\pm$ 117.9	419.3 $\pm$ 47.1	50.6 $\pm$ 6.8
絶食48時間(S48)	49.4 $\pm$ 8.1	107.9 $\pm$ 6.9	464.8 $\pm$ 59.3	426.6 $\pm$ 78.4	51.9 $\pm$ 10.6
再摂食90分後(S48-90)	18.9 $\pm$ 1.9	130.6 $\pm$ 19.8	504.4 $\pm$ 58.5	404.4 $\pm$ 21.6	52.9 $\pm$ 3.8
再摂食180分後(S48-180)	19.1 $\pm$ 1.8	116.0 $\pm$ 11.8	522.3 $\pm$ 108.2	429.5 $\pm$ 46.3	50.9 $\pm$ 8.9

\*: mean $\pm$ SD

遊離カルニチン濃度*	血清	骨格筋	心筋	肝臓	脳
	[ $\mu$ M]	[nmol/g湿重量]			
コントロール	41.7 $\pm$ 1.4	209.2 $\pm$ 32.4	498.1 $\pm$ 82.5	227.1 $\pm$ 35.6	110.1 $\pm$ 5.8
絶食24時間(S24)	32.5 $\pm$ 4.3	235.7 $\pm$ 31.9	506.4 $\pm$ 98.1	245.9 $\pm$ 26.2	133.8 $\pm$ 8.3
再摂食90分後(S24-90)	38.3 $\pm$ 3.0	263.7 $\pm$ 6.7	540.0 $\pm$ 96.4	525.4 $\pm$ 40.3	138.9 $\pm$ 5.7
再摂食180分後(S24-180)	39.1 $\pm$ 3.9	255.3 $\pm$ 38.3	860.3 $\pm$ 174.6	535.7 $\pm$ 43.9	132.8 $\pm$ 5.5
絶食48時間(S48)	29.1 $\pm$ 10.7	215.8 $\pm$ 38.1	482.0 $\pm$ 183.8	413.8 $\pm$ 95.1	129.4 $\pm$ 22.3
再摂食90分後(S48-90)	36.1 $\pm$ 4.5	279.3 $\pm$ 35.6	706.6 $\pm$ 126.7	660.8 $\pm$ 91.9	129.5 $\pm$ 6.7
再摂食180分後(S48-180)	38.5 $\pm$ 2.8	279.5 $\pm$ 17.9	812.4 $\pm$ 145.2	653.6 $\pm$ 91.4	129.5 $\pm$ 13.0

\*: mean $\pm$ SD

②ヒトにおける摂食による血清中ACR, FCR濃度の推移: 健常人4名における食前, 食後60分, 120分, 180分の血清中ACR, FCR濃度は, それぞれ食前: 13.4 $\pm$ 3.1, 42.7 $\pm$ 12.1, 食後30分: 13.3 $\pm$ 3.2, 43.4 $\pm$ 13.0, 60分後: 11.4 $\pm$ 2.2, 44.8 $\pm$ 10.3, 120分後: 11.2 $\pm$ 2.3, 46.4 $\pm$ 11.9であり, マウスと同様食事摂取により摂取後2時間までは血清中ACRは減少, FCRは増加を示した。③ヒトにグルコース負荷時の血清中カルニチン濃度の推移と血糖値, インスリン値の推移: 健常人14名を対象とし, 75g経口ブドウ糖負荷を行ない検討した。血糖, 血清インスリン, 血清FCR, ACRはそれぞれ, 負荷前: 89.1 $\pm$ 10.1, 5.9 $\pm$ 3.1, 56.1 $\pm$ 10.7, 14.1 $\pm$ 4.6, 負荷30分後: 129.8 $\pm$ 17.6, 39.9 $\pm$ 13.4, 58.1 $\pm$ 12.2, 13.2 $\pm$ 3.7, 負荷60分後: 119.6 $\pm$ 18.9, 40.1 $\pm$ 15.5, 58.4 $\pm$ 12.5, 11.5 $\pm$ 2.8, 負荷120分後: 92.3 $\pm$ 11.7, 15.7 $\pm$ 7.1, 59.1 $\pm$ 11.7, 10.2 $\pm$ 2.9であり, グルコース負荷にて血糖値は30分後をピークに上昇し120分後には前値に復し, 血清インスリン値は30~60分後をピークに上昇し120分後には減少傾向を示したのに対し, 血清ACRはグルコース負荷後30, 60, 120分後と時間経過とともに減少した。FCRはACRとは異なりグルコース負荷後30, 60, 120分後と時間経過とともに増加した。TCRには有意の変化を認めなかった。④グルコースを経静脈的に投与した時の標識アセチルカルニチンの動態観察: 18歳, 雌のアカゲザル1匹を用い, 全身麻酔下に<sup>14</sup>C標識アセチルカルニチンを投与し, ポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)を用いて肝, 腎, 骨格筋, における基礎的解析をした後, 経静脈的にグルコース7.2g (30%グルコース, 24ml)を1時間点滴投与し, グルコース投与にともなうアシルカルニチン動態の変化について検討した。グルコース負荷前における<sup>14</sup>C標識アセチルカルニチンの取り込みは, 主として腎, 次いで肝に認められたが, グルコース1時間点滴投与直後は, 腎では6~15分の観察(early phase)で78.7%, 15~60分の観察(late phase)で92.2%と減少したのに対し, 肝ではearly phaseで121.1%, late phaseで165.8%と増加した。しかし, グルコース負荷終了2時間後の取り込みは投与前に比べ, 腎ではearly phaseで114.8%, late phaseで147.0%増加, 肝ではearly phaseで85.9%, late phaseで95.3%と減少し, 糖負荷前の状態にほぼ戻っ

ていた。したがって、糖負荷直後における血清の中アシルカルニチンの変動には肝におけるアシルカルニチンの取り込みが関与している可能性が考えられた。

#### 【総括】

本研究ではアシルカルニチンの生理的意義を明らかにするため、絶食、再摂食マウスにおいて血清、肝、骨格筋、心筋、脳におけるFCR、ACR、TCRを測定し、絶食時に血清ならびに肝においてACRが上昇し、摂食後極めて短時間で血清ACRは減少、肝ではTCRがさらに上昇することを見い出した。この変化はグルコース負荷においてもみられた。PETによる糖負荷前後におけるACRの動態の検討にて、糖負荷直後には血液中よりのACRの減少が高まり、肝における取り込みが増加するという成績が得られ、血清中ACRの肝臓を主とする動態調節系の存在が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究ではアシルカルニチンの生理的意義を明らかにすることを目的に、絶食、再摂食マウスにおいて血清、肝、骨格筋、心筋、脳におけるフリーカルニチン、アシルカルニチン、トータルカルニチンを測定し、絶食時に血清ならびに肝においてアシルカルニチンが上昇し、摂食後極めて短時間の間に血清アシルカルニチンは減少、肝においてトータルカルニチンがさらに上昇することを見いだした。この変化はグルコース負荷においてもみられた。PETを用いた糖負荷前後におけるアシルカルニチンの動態の検討にて、糖負荷直後には血液中よりのアシルカルニチンの減少が高まり、肝における取り込みが増加するという成績が得られ、血清中アシルカルニチンの肝臓を主とする動態調節系の存在が示唆され、アシルカルニチンの生理的意義を解明する上で極めて重要であり、学位に値する研究であると考えられる。