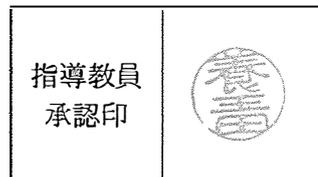


(様式 5)



2019 年 12 月 10 日  
Year Month Day

## 学位 (博士) 論文要旨

(Doctoral thesis abstract)

論文提出者 (Ph.D. candidate)	工学府博士後期課程 生命工学専攻 (major) 2014 年度入学(Admission year) 学籍番号 14831301 氏名 王堂 哲 (student ID No.) (Name)  (Seal)
主指導教員氏名 (Name of supervisor)	養王田正文教授
論文 題目 (Title)	L-カルニチンの継続摂取および単回摂取がヒトのエネルギー代謝に及ぼす影響 Chronic and acute effects of L-carnitine supplementation on human energy metabolism

論文要旨

### 第 1 章 序論【L-カルニチンについて・背景及び研究の目的・本研究の構成】

L-カルニチン (LC) は長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に搬入する為に必須の生体成分である。LC は肝臓等で生合成されるほか食肉などからも補給されその 90%以上は筋中に存在する。日本では 2002 年から食品分野での利用が認められているが一日摂取上限目安は 1,000 mg とされている。2005 年、日本ではメタボリックシンドローム (MS) の診断基準が示された。MS の主要対策は運動療法、食事療法からなる。LC の摂取は食事療法の一環として位置づけられる。これまでに Wutzke らは 3 g/日の LC を 10 日間摂取することで脂肪燃焼が促進されることを示した。Greenhaff らは 2.7 g/日の LC を 160 g/day の炭水化物 (CHO) と共に 12 週間摂取することで筋中 LC 濃度が 20 %、エネルギー産生 (EE) が 6 %増加することを報告している。これらにより LC 補給による MS の改善可能性が期待される。本研究では 1,000 mg/day を超えない用量における LC 摂取効果を検証することを目的とし、2つのヒト試験 (試験 1 (第 2 章): 継続摂取試験、試験 2 : (第 3 章) 単回摂取試験) を構成した。

### 第 2 章 (試験 1) 動機付けを伴いながら摂取した LC が健常人被験者の体重管理に及ぼす影響

#### 【実験方法】

中性脂肪 (TG) がやや高めの健常人 24 名 (20 ~ 60 歳) を被験者として 500 mg の LC を 4 週間摂取した場合の効果を二重盲検的に検討した。その際運動や食習慣の影響を捨象するため以下の群分けを行った。まず LC 摂取群 (C 群: carnitine)、プラセボ摂取群 (NC 群: non-carnitine) に分割し、各群をさらに 2 群 (M 群: motivation、NM 群: non-motivation) に分けた。M 群被験者には事前に LC の作用機序や生活習慣の改善に関する説明を行い体重

計、万歩計による日々の記録を励行するなど motivation の喚起を試みた。NM 群には特別な動機付けは行わなかった。かかる4群 (C/M、C/NM、NC/M、NC/NM) につき介入開始4週間後での体格組成及び血清成分の差異を対初期値・群間で比較した。

#### 【結果及び考察】

体重：C/M 群が対初期値ならびに NC/NM・C/NM の両群に対し有意な減少を認めた ( $P < 0.01$ )。TG：C/M 群は NC/NM 群に対し、C/NM 群は NC/NM 群に対し各々有意な減少を認めた ( $P < 0.05$ )。また C/M 群では血中アディポネクチン濃度が初期値に対し 16%高まった ( $P < 0.05$ )。以上より LC を継続摂取する場合にはモチベーション (行動変容) を喚起した場合 MS の観点から最も高い摂取効果が得られることが示された。

### 第3章 (試験2) 脂肪動員条件下において低用量の L-カルニチン単回摂取がエネルギー代謝に及ぼす影響

#### 【実験方法】

22歳の健常被験者に対し脂肪動員条件を設定し、独立する2系列の実験 (Study 1、2) により低用量 LC 摂取の即効性を評価した。下記に示すすべての回のプロトコールを一夜絶食後⇒3 km/h での歩行による馴化⇒被験品の摂取 (または非摂取) ⇒最大出力の 50~60%強度での自転車漕ぎ運動 (30分) ⇒安静回復期 (摂取後4時間まで) とした。運動前、運動後 2h、3h、4h の時点で間接熱量計により呼吸商 (npRQ) EE を測定した。また運動開始前、運動終了直後、運動終了後 3.5h に採血を行った。

- ① Study 1 ( $n = 5$ ) : 3つの Session を設けた。Session 1A (第1週) : 非摂取、Session 1B (第2週) : LC 750 mg 摂取、Session 1C (第3週) : LC+50 g CHO を摂取。
- ② Study 2 ( $n = 6$ ) : 4つの Session を設けた。Session 2A (第1週) : 非摂取、Session 2B (第2週) : LC 500 mg 摂取、Session 2C (第3週) : CoQ<sub>10</sub> 30mg 摂取、Session 2D (第4週) : LC と CoQ<sub>10</sub> を同時摂取。RQ、EE 測定及び採血を運動直後にも実施した。

#### 【結果及び考察】

Study1、2ともに LC 摂取時 (Session 1B, Session 2B) 運動後の回復期で無摂取 (Session 1A, Session 2A) に対し脂肪利用が促進 ( $P < 0.05$ ) した。CHO の同時摂取時 (Session 1C) で LC による脂肪利用の促進効果は抑制された。LC 摂取は EE に影響しなかった。

Session 2A で運動直後の脂肪利用亢進は EE の減少を伴った (省エネ的效果)。CoQ<sub>10</sub> (Session 2C, Session 2D) は測定時間範囲下は無反応であった。両試験とも脂肪利用の度合いと血中アセチルカルニチン (ALC) 濃度の間には相関を認めた ( $R = -0.70 \sim -0.61$ ,  $P < 0.01$ )。Study 2 では ALC と総ケトン体の間に強い相関 ( $R = 0.85$ ,  $P < 0.01$ ) を認めた。脂肪燃焼に伴いケトン体が上昇したことから当該即効性は肝での  $\beta$ -酸化に由来するものと結論された。血中 ALC とケトン体の変動は強く相関するもののケトン体の変化域 ( $134.1 \pm 155.9 \mu\text{M}$ ) に対し ALC のそれは高々数~20  $\mu\text{M}$  と非常に狭い範囲で厳密に制御されていた。

### 第4章 結論と展望

動機付けを伴いながら LC を継続摂取することで体重や TG を低減し得ること、また一夜絶食の後、LC を摂取した後に軽い有酸素運動を行うことで内因性脂肪の利用促進を即効的に惹起できることがわかった。生活習慣を改善しつつ単回効果積み重ねることにより MS リスクを改善し得る可能性が示唆された。今後より大規模な試験による検証が必要と考えられる。

(英訳)

### **Chapter 1: Introduction; about L-carnitine, background and purpose of this study**

L-carnitine (LC) is an essential component on fat catabolism. LC is endogenously synthesized in the liver but 90 % < of amount is distributed in the muscle. Some reports presented that long-term LC supplementation facilitated fat oxidation: e.g. a 12 weeks ingestion of 2.72 g/day LC in the presence of 160 g of carbohydrate increased muscle LC content and energy expenditure by 20 % and 6 %, respectively. On the other hand, upper limit of the dosage "1,000 mg/day" is recommended by Japanese authority to prevent overconsumption. In this study, we focused on examining the LC efficacy with less than 1,000 mg/day dosages. Two series of clinical trials were organized; Study 1: a long-term supplementation and Study 2: acute effects under carbon deficit/surplus conditions.

### **Chapter 2: (Trial 1) A pilot clinical trial on L-carnitine supplementation in combination with motivation training: Effects on weight management in healthy volunteers**

Trial 1 was a 4 w trial with 500 mg/day LC supplementation. A 24 healthy subjects (20 - 60 y) were allocated into four groups based on LC ( $\pm$ )  $\times$  motivation training ( $\pm$ ). As a result, the highest effect on the reduction of body weight and serum triglyceride level was observed significantly on "LC + motivated" group vs. any other three study arms.

### **Chapter 3: (Trial 2) Liver-oriented acute metabolic effect of a low dose of L-carnitine under fat-mobilizing conditions: Pilot human clinical trial**

Trial 2 was organized by independent two lines of sessions based on the dosages, 750 mg (n = 5) and 500 mg (n = 6). Each session was conducted under fat mobilizing condition being designed by overnight fasting + aerobic exercise for 30 min. On the 22 y healthy subjects, ingestion of LC (500 mg and 750 mg) resulted in facilitate endogenous fat utilization during the postexercise period vs. noningested cases. The enhancement of the fatty acid oxidation by LC was completely suppressed in the presence of 50 g carbohydrate. Serum levels of total ketone bodies showed significant correlation with the extent of fat utilization ( $R = -0.68 \sim -0.7$ ,  $P < 0.001$ ), indicating that liver is the responsible organ for the course of acute metabolic events.

### **Conclusion**

Current studies showed that 500 - 750 mg of LC supplementation under short term fasting + moderate aerobic exercise, and may be accompanied by motivation training, might be a practical countermeasure for the lipid metabolism optimization to treat lifestyle diseases; e.g. metabolic syndrome. Studies with larger scale is warranted.