2026 年 10 月
<海外文献紹介 2026 年 10 月号>

Mitochondrial control of fuel switching via carnitine biosynthesis.

Christropher Auger, et al.
***Science* (2026), 391(6786); eady5532.**
DOI: 10.1126/science.ady5532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41505503/

私たちの体は、食事や運動、環境に応じてエネルギー源を切り替えています。飢餓時には糖の消費を抑えて脂肪酸を優先的に利用します。今回の研究の主役であるカルニチンは、肉や魚などの動物性食品に含まれる身近な化合物で、サプリメントとしても販売されています。長鎖脂肪酸をミトコンドリア内部に取り込み、脂肪酸の異化（β酸化）によって ATP を産生するために必要です。一方、カルニチンは体内でもリジン由来のトリメチルリジン（TML）から生合成されます。

今回、褐色脂肪研究で知られる米国 Harvard Medical School の梶村研究室チームは、ミトコンドリア内膜の輸送タンパク質 SLC25A45 が、TML をミトコンドリア内部へ取り込む働きを持ち、カルニチンの生合成に必要であることを示しました。

SLC25A45 を欠損したマウスでは、血中や筋肉、心臓のカルニチンが減少しました。特に興味深いのは、ミトコンドリアによるエネルギー産生の変化です。欠損マウスでは長鎖脂肪酸を使ったミトコンドリア呼吸が低下しましたが、ピルビン酸やコハク酸を使った呼吸能力は正常に維持されていました。つまり、ミトコンドリア全体の機能が低下したのではなく、脂肪酸をエネルギー源として利用する能力が選択的に障害されました。代償的に、脂肪酸よりも糖を優先して消費するようになりました。

この違いが顕著に現れたのが寒冷環境です。通常のマウスは 6℃の環境に置かれても、褐色脂肪で脂肪酸 β 酸化を活性化し、熱を産生して体温を維持できます。しかし、SLC25A45 欠損マウスでは体温が急激に低下しました。カルニチンを補充しただけで、この低体温の表現型がほぼ完全に回復しました。

もう一つ欠損マウスで違いが顕著に表れたのが、肥満治療薬として世間の注目を集める GLP-1 受容体作動薬への反応です。オゼンピックなどの有効成分として知られるセマグルチドは、食欲を抑えることで体重を減らす薬として世界中で使用されていますが、投与に伴う脂肪酸利用の増加も減量に寄与すると考えられています。筆者らは、正常マウスではセマグルチドにより脂肪組織、体重ともに減少する一方、欠損マウスでは脂肪酸利用への切り替えが十分に起こらず、脂肪組織の減少が大きく抑えられ、体重減少も弱くなることを示しました。寒冷刺激の場合と同様に、カルニチンを補充すると、脂肪酸利用への切り替えと脂肪

組織の減少が回復する傾向が見られました。一方、血糖値を低下させる効果は欠損マウスでも維持されていました。

以上の結果は、SLC25A45 がカルニチン生合成の前駆体をミトコンドリアへ運ぶ輸送タンパク質であることを示すとともに(SLC25A45 の同様のトランスポーター機能に限ると、2025 年 Cell Metabolism, 2025 年 Molecular Cell が少しだけ早く報告しています)、欠損マウスの表現型から、十分なカルニチンが体内にあることが、糖と脂質のエネルギー源の切り替えに必要であることを複数の実験により示しています。

さて、本研究は、カルニチンの食品やサプリメントからの摂取にどのような示唆を与えるでしょうか。実は、実験に使われたマウスの餌にはカルニチンがほぼ含まれていません。すなわち、通常のマウスでは、体内のカルニチン生合成経路によって、脂肪酸のβ酸化への切り替えに十分な量が確保されていることが示唆されます。一方でヒトはどうでしょうか。通常の食生活ではカルニチンの約 75%を食品から得て、厳格な菜食主義者では 90%以上を体内での生合成に依存しているとされます。今後の展開として、菜食主義者を中心に、カルニチンや TML の血中濃度と抗肥満薬への感受性の相関を調べる研究が発展することが予想されます。

セマグルチドが高齢マウスで寿命を延長することも 9 月に報告されています (Feng et al., Nature 2026)。ただし、この Nature 論文で寿命が延びた投与群の寿命中央値は 834 日 (27.4 か月）であり、一般的な C57BL/6 マウスの中間寿命範囲内でもあります。そのため、抗老化効果としての一般性や再現性については、今後の検証が必要でしょう。本論文で示されたようなエネルギー代謝経路が抗老化効果にも関係するのか、続報が待たれるところです。

（文責: 伊藤 孝）