

## 20) 進行性筋ジストロフィー症の病態生理

——カルニチン代謝に関する研究——

板原克哉\*

研究協力者 前橋賢\*\* 川村伯光\*\* 佐藤満生\*\*  
今村彰\*\* 佐藤元\*\* 福井俊彦\*\*

カルニチンは脂肪酸を活性の場である細胞質から酸化の場であるミトコンドリアの中に運び入れる carrier として作用し、生体のエネルギー源としての脂肪酸の利用に必須の役割をはたしている<sup>1-3)</sup>。カルニチンは動物の肝臓でリジンとメチオニンの2種類の必須アミノ酸から合成され<sup>4)</sup>、エネルギー代謝が脂肪酸の酸化に傾く条件下でカルニチンの生合成の亢進することが明らかになってきた<sup>13), 16-21)</sup>。

最近、脂質の蓄積異常に起因する筋疾患が見出され、その多くは筋肉中のカルニチン量の欠乏に由来すると考えられている<sup>5-11)</sup>。われわれも Duchenne 型筋ジストロフィー症患者におけるカルニチンの尿中排泄量および ACTH 注射後のカルニチンの反応態度から<sup>12)</sup>、カルニチン-脂質の代謝系に異常の存在することを推測し、患者の骨格筋中のトリグリセリド量とカルニチン量を測定したところ、推測を支持する成績を得たので報告する。

### 対象および方法

被検者として筋ジストロフィー症患者43名 (Duchenne 型39名, 顔面肩甲骨型3名および肢帯型1名) と脊髄性進行性筋萎縮症などの神経筋疾患患者12名の協力が得られた。

正常対照者として育児施設、学校および地方自治体研修所に入所または在学中の健康者の中から8~50才の男子121名、女子101名を選んだ。

### 尿中カルニチン量の測定

被検者に検査開始の3日前から過激な運動と過度の飲食を禁じ、午前7時から翌朝7時までの24時間蓄尿させた。また、前記の被検者のうち、正常対照者21名 (男子12名、女子9名)、Duchenne 型筋ジストロフィー症患者17名および他の神経筋疾患患者で24時間尿を採取したのち、午前8時に合成 $\beta$ <sup>1-24</sup> ACTH-Z 1mgを筋注射し、24時間ごと3日間蓄尿させた。これらの尿中のカルニチン量はわれわれの方法<sup>13)</sup>で測定した。

### 筋肉中の総カルニチン量の測定

測定に使用した筋肉は Duchenne 型筋ジストロフィー症患者6名および消耗性疾患患者6名の剖検で入手した背筋または大腿四頭筋である。正常対照の筋肉として下肢骨折患者6名の手術時に得た下肢筋を用いた。筋肉から結合織や脂肪組織を肉眼的に取り除いたのち、筋肉に Folch 液を加えてホモジナイズし、その溶液に含まれている総カルニチン量をわれわれの方法<sup>14)</sup>で測定した。同時にトリグリセリド量は酵素法 (栄研化学製試薬使用) で、蛋白質の量は Biuret 法<sup>15)</sup>で測定した。

\* 東北大学医学部脳疾患研脳神経内科

\*\* 東北大学医学部第2内科

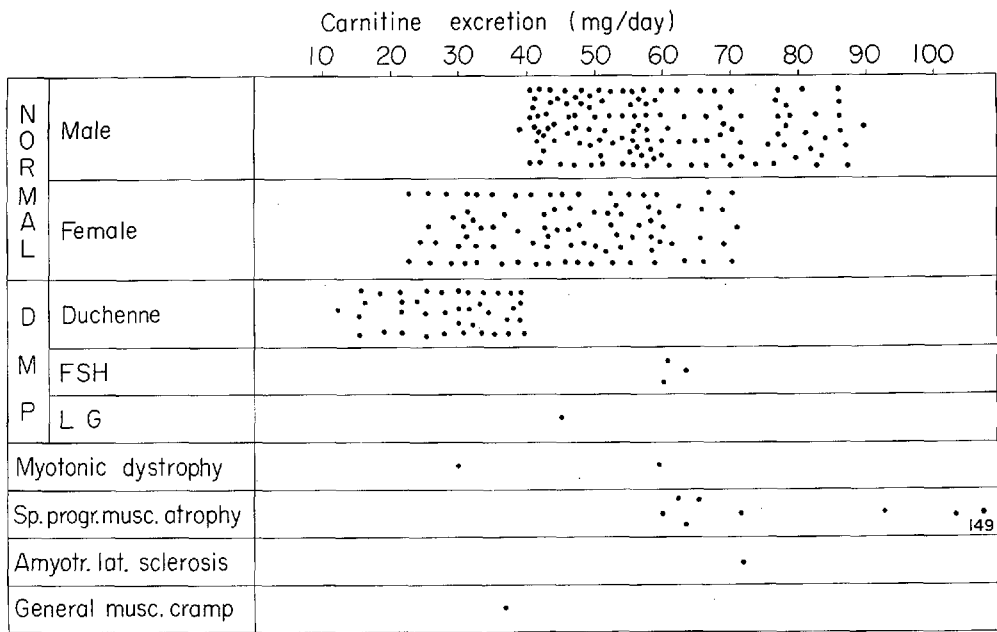


図1 諸種神経筋疾患患者におけるカルニチンの尿中排泄量

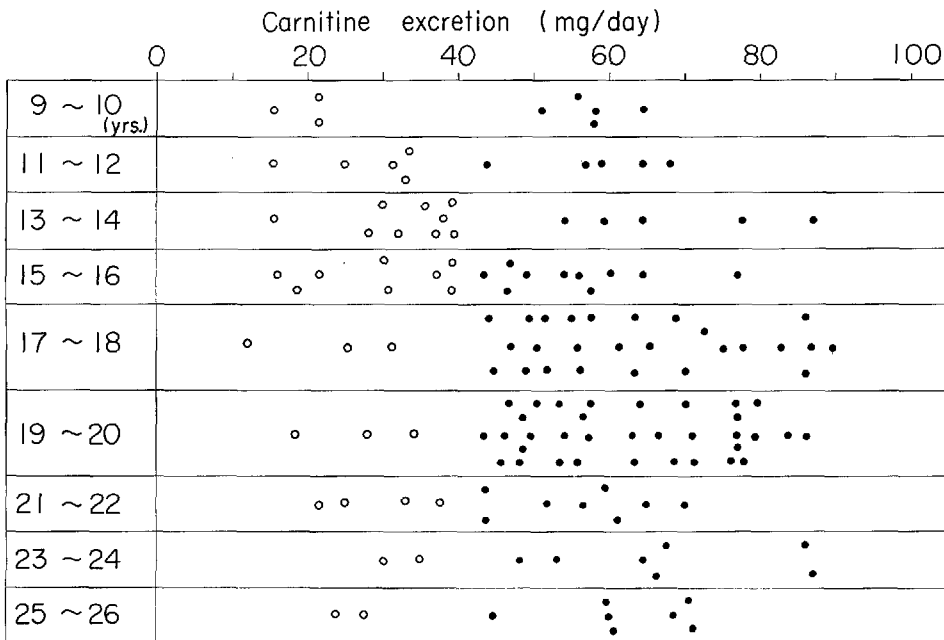


図2 年齢別にみた男子正常対照者と Duchenne 型筋ジストロフィー症患者のカルニチンの尿中排泄量

- : 正常対照者
- : Duchenne 型筋ジストロフィー症患者

## 成 績

### カルニチンの尿中排泄量

図1に諸種神経筋疾患患者のカルニチンの尿中排泄量の成績を示した。Duchenne型筋ジストロフィー症患者では正常対照者よりも低値を示し、両者の間に有意の差をみとめた。この成績は患者と同年代の健康な男子の成績と比較した図2でも明らかである。この場合、カルニチンの排泄量と病期ないし病像の程度との間に相関はみとめられなかった。顔面肩甲上腕型および肢帯型の患者のカルニチン排泄量はいずれも正常値の範囲内であった。脊髄性進行性筋萎縮症では増量の傾向がみとめられたが、他の神経筋疾患患者では正常値の

範囲内であった。

### ACTH注射後のカルニチン排泄量の変化

正常対照者に合成ACTH-Zを筋注すると、カルニチンの尿中排泄量は注射当日に最高値を示し、2日目にはやや減少し、3日目には対照値に復帰したが、Duchenne型筋ジストロフィー症患者ではACTH注射後も排泄量に変化はみとめられなかった(図3)。他の神経筋疾患患者では正常対照者の場合と同じように変化するのを観察した。

### 筋肉中の総カルニチン量

図4に筋肉中の蛋白質1g当りの総カルニチン量とトリグリセリド量の成績を示した。

Duchenne型筋ジストロフィー症の筋肉中の

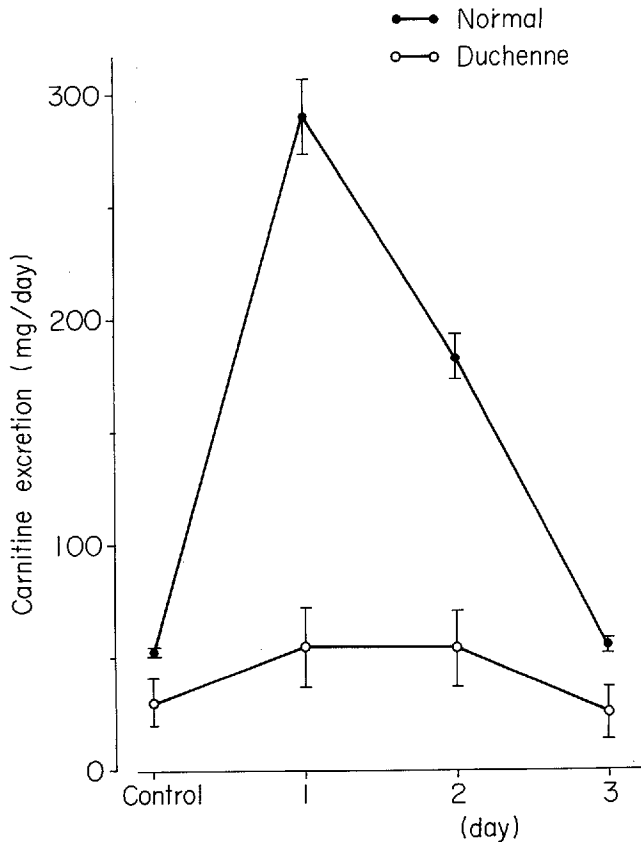


図3 正常対照者と Duchenne 型筋ジストロフィー症患者に合成  $\beta^{1-24}$ ACTH-Z 1mgを筋注したときのカルニチンの尿中排泄量の変化

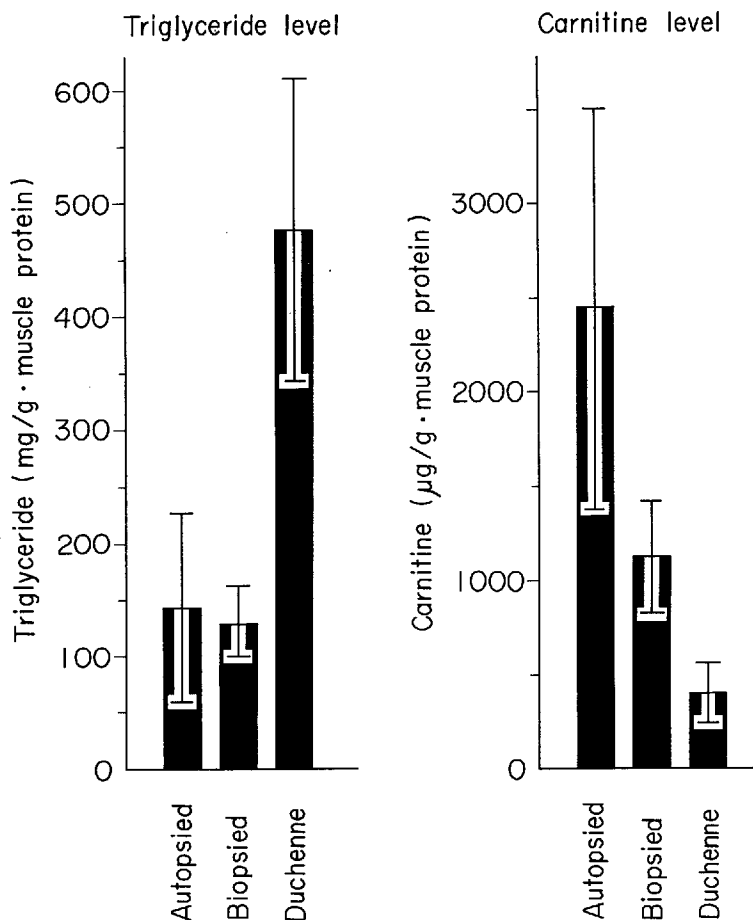


図4 正常対照者, 消耗性疾患患者および Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の筋肉中の総カルニチン量とトリグリセリド量

総カルニチン量は正常対照筋中の1/3量に減少していたが, トリグリセリド量は逆に4倍も増加していた。消耗性疾患患者の筋肉中の総カルニチン量は対照筋の場合より2倍も増加していたが, トリグリセリド量はほぼ同値を示した。

#### 考 按

われわれはこれまで脂質の生体エネルギー源への反応の亢進した状態ではカルニチンの生合成とカルニチン-脂質系の反応が促進し, 脂質代謝の低下した状態では減少しているこ

とを示した<sup>13), 16-21)</sup>。また, 血清トリグリセリド濃度と血清カルニチン濃度またはカルニチンの尿中排泄量との間に逆相関関係の成立すること<sup>13), 16-22)</sup>。さらに合成 ACTH を注射して生体内でのカルニチンの合成また動態を間接的に観察する方法を見出して, 脂質代謝異常を有する疾患ではこれらの低下していることを報告してきた<sup>13), 17), 19), 20)</sup>。Duchenne 型筋ジストロフィー症患者ではカルニチンの尿中排泄量は低下しており, ACTH に対するカルニチンの反応も欠如していたことから, カルニチンの生合成の低下と筋肉中にカルニ

チンの含有量の減少していることを推測し、これが患者の筋肉中に脂肪を異常に蓄積させる一因となっているのではないかと仮定した。Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の筋肉中のトリグリセリド量の著しい増加とカルニチン量の減少はわれわれの仮定を支持する成績である。消耗性疾患患者では筋肉中のトリグリセリド量は正常対照筋とくらべて有意の差をみとめなかったが、カルニチン量は著しく増加していた。生前飢餓状態が続いたため、脂質代謝が亢進し、カルニチンの生合成が促進した結果と推測される。現在、筋ジストロフィー症患者におけるカルニチンの生合成およびこれに関与する反応系について研究をすすめている。

#### ま と め

筋ジストロフィー症患者の筋肉中には脂肪の異常に蓄積することが知られている。この機序についてはジストロフィーマウスにおける研究から<sup>23)24)</sup>、罹患筋では脂肪酸酸化の低下およびその再エステル化による脂肪の合成の亢進していることが推測されている。そこで Duchenne 型筋ジストロフィー症で脂肪酸の酸化に関与しているカルニチンの尿中排泄量と筋肉中の含有量を測定したところ、いずれも著しく低下または減少しており、カルニチンの生合成の低下が推測され、このことが Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の筋肉の脂質代謝に異常を生じる一因となっていることが考えられる。

稿を終るにあたり、国立西多賀病院のご協力を深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Fritz, I. B. : Carnitine and its role in fatty acid metabolism, in *Advances in Lipid Research* (ed. by Paoletti, R. and Kritchevsky, D. ), vol. 1, New York, Academic, 1963, pp 285-334.
- 2) Bressler, R. : Fatty acid oxidation, in *Comprehensive Biochemistry* (ed. by Florin, M. and Stotz, E. H. ), vol. 18, Amsterdam, Elsevier, 1970, pp 331-359.
- 3) Fritz, I. B. : The metabolic consequences of the effects of carnitine on long-chain fatty acid oxidation, in *Cellular Compartmentalization and Control of Fatty Acid Metabolism* (ed. by Gran, F. C. ), New York, Academic, 1968, pp 39-63.
- 4) Tanphaichitr, V. and Broquist, H. P. : Role of lysine and  $\epsilon$ -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat. *J. Biol. Chem.* 248 : 2176-2181, 1973.
- 5) Engel, A. G. and Angelini, C. : Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science* 179 : 899-901, 1973.
- 6) Karpati, G., Carpenter, S., Engel, A. G., Watters, G., Allen, J., Rothman, S., Klassen, G. and Mamer, O. A. : The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphological, biochemical and pathophysiological features. *Neurology* 25 : 16-24, 1975.
- 7) Markesbery, W. R., McQuillen, M. P., Procopis, P. G., Harrison, A. R. and Engel, A. G. : Muscle carnitine deficiency. Association with lipid myopathy, vacuolar neuropathy, and vacuolated leucocytes. *Arch. Neurol.* 31 : 320-324, 1974.
- 8) Vandyke, D. H., Griggs, R. C., Markesbery, W. R. and Dimauro, S. : Hereditary carnitine deficiency of muscle. *Neurology* 25 : 154-159, 1975.
- 9) Smyth, D. P. L., Lake, B. D., MacDermot, J. and Wilson, J. : Inborn error of carnitine metabolism ("carnitine deficiency") in man. *Lancet* | : 1198-1199, 1975.

- 10) Angelini, C., Lücke, S. and Cantarutti, F. : Carnitine deficiency of skeletal muscle: report of a treated case. *Neurology* 26 : 633-637, 1976.
- 11) Whitaker, J. N., Dimauro, S., Solomon, S. S., Sabesin, S., Duckworth, W. C. and Mendell, J. R. : Corticosteroid-responsive skeletal muscle disease associated with partial carnitine deficiency. Studies of liver and metabolic alterations. *Am. J. Med.* 63 : 805-815, 1977.
- 12) Maebashi, M., Kawamura, N. and Yoshinaga, K. : Urinary excretion of carnitine in patients with progressive muscular dystrophy. *Nature* 294 : 173-174, 1974.
- 13) Maebashi, M., Kawamura, N., Sato, M., Yoshinaga, K. and Suzuki, M. : Urinary excretion of carnitine in man. *J. Lab. Clin. Med.* 87 : 760-766, 1976.
- 14) Maebashi, M., Kawamura, N., Sato, M., Yoshinaga, K. and Suzuki, M. : Separation and determination of carnitine and its esters in human serum. *Tohoku J. Exp. Med.* 116 : 77-79, 1975.
- 15) 水野映二, 仁科甫啓, 北村元仕 : 血清総蛋白定量法の改良——界面活性剤による Biuret 反応の吟味 1. *臨床病理* 19 : 427-430, 1971.
- 16) 前橋賢, 川村伯光 : 脂質代謝異常をきたす疾患における carnitine の尿中排泄量 脂質生化学研究 17 : 273-275, 1975.
- 17) 前橋賢, 川村伯光, 佐藤満生 : ACTH の carnitine および脂質代謝に及ぼす影響. 脂質生化学研究 18 : 67-70, 1976.
- 18) 川村伯光, 前橋賢, 佐藤満生, 齊藤懐太郎, 吉永馨 : 甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症におけるカルニチンの尿中排泄量について. *内科* 37 : 639-642, 1976.
- 19) Maebashi, M., Kawamura, N., Sato, M., Imamura, A., Yoshinaga, K. and Suzuki, M. : Urinary excretion of carnitine in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: Augmentation by thyroid hormone. *Metabolism* 26 : 351-356, 1977.
- 20) Maebashi, M., Kawamura, N., Sato, M., Imamura, A., Yoshinaga, K. and Suzuki, M. : Urinary excretion of carnitine and serum concentrations of carnitine and lipids in patients with hypofunctional endocrine diseases: Involvement of adrenocorticoid and thyroid hormones in ACTH-induced augmentation of carnitine and lipids metabolism. *Metabolism* 26 : 357-361, 1977.
- 21) 川村伯光, 前橋賢, 佐藤満生, 今村彰, 吉永馨 : carnitine の尿中排泄量の測定および脂質代謝上における意義. *最新医学* 32 : 355-362, 1977.
- 22) Maebashi, M., Kawamura, N., Sato, M., Imamura, A. and Yoshinaga, K. : Effect of carnitine on serum lipids concentrations in hyperlipaemic patients. in press.
- 23) Jato-Rodriguez, J. J., Lin, C. H., Hudson, A. J. and Strickland, K. P. : Acetyl-<sup>14</sup>C-1-carnitine oxidation, carnitine acetyltransferase activity, and CoA content in skeletal muscle mitochondria from normal and dystrophic mice. *Can. J. Biochem.* 50 : 749-754, 1972.
- 24) Jato-Rodriguez, J. J., Hudson, A. J. and Strickland, K. P. : Triglyceride metabolism in skeletal muscle from normal and dystrophic mice. *Biochim. Biophys. Acta* 348 : 1-13, 1974.

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

カルニチンは脂肪酸を活性の場である細胞質から酸化の場であるミトコンドリアの中に運び入れる carrier として作用し,生体のエネルギー源としての脂肪酸の利用に必須の役割をはたしている 1-3).カルニチンは動物の肝臓でリジンとメチオニンの2種類の必須アミノ酸から合成され 4),エネルギー代謝が脂肪酸の酸化に傾く条件下でカルニチンの生合成の亢進することが明らかになってきた 13),16-21).