

2013. 7. 1

肉食の心血管病リスクに関する「カルニチン論争」 ——腸内細菌叢のエンテロタイプが鍵？

本年5月号の駒村和雄先生の講座で、「月並みな結論の地中海食研究がNEJMに掲載されたワケ」という興味深い記事が掲載されている。地中海食が心血管疾患に良い食事の代表であるなら、さしずめステーキなどの肉食が心血管疾患に悪い食事の代表だろう。本年 Nature Medicine誌5月号に、赤肉に含まれるカルニチン（L-carnitine）が**アテローム性動脈硬化**に関係するというショッキングな論文が発表された。これをきっかけに、全米では「**カルニチン論争**」が勃発している。

赤肉に含まれる栄養素のL-カルニチンは腸内細菌叢の代謝を受けてアテローム性動脈硬化を促進する

Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis

R.A. Koeth et al.

[Nature Medicine 2013;19:576-585](#)

●カルニチンがアテローム性動脈硬化を促進する

本論文は、本ブログ2011年4月に紹介した「食物と心疾患リスクをつなぐ腸内細菌叢」と同じクリーブランドクリニックの研究グループから発表された関連論文である。先の論文（Nature 2011;472:57-63）では西洋食に含まれるコリン（choline）と心血管疾患の関係が示されたが、本論文ではカルニチンの関与が示された。

ちなみに、赤肉にはカルニチンが豊富に含まれており、肉食中心の食事をする人のことを英語で「carnivore」と言うそうだ。コリン・カルニチンはいずれも、腸内でトリメチルアミン（TMA:trimethylamine）に変換される。TMAは、さらに肝臓のフラビン・モノオキシゲナーゼ3（FMO3）により酸化されてトリメチルアミンNオキシド

（TMAO:trimethylamine-N-oxide）となる（図1）。このTMAOがアテローム性動脈硬化を促進することは以前から指摘されていたが、本論文では、TMAOが胆汁の生成量を減少させることでコレステロールの逆輸送を抑制することが示された。

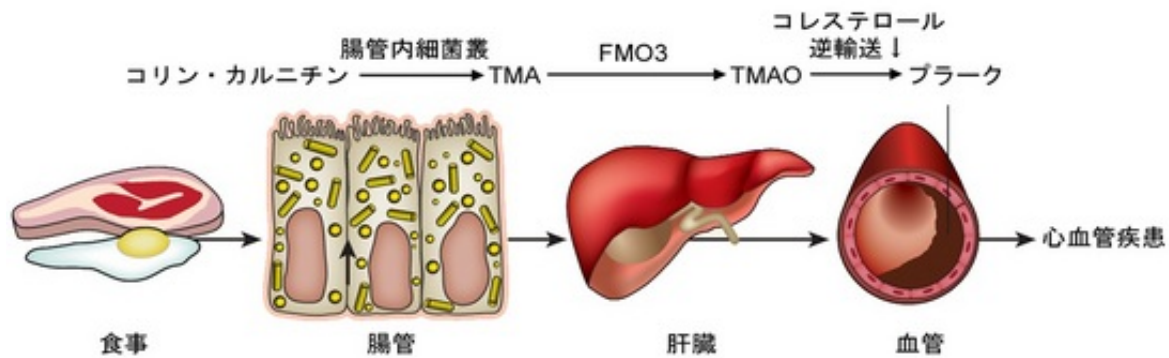


図1 コリン・カルニチンとアテローム性動脈硬化症

●カルニチン論争勃発

一般に肉食では飽和脂肪酸・コレステロールが心血管病リスクの元凶とされてきたが、これを支持するデータ、支持しないデータが混在している。例えば、34万7747人を5～23年追跡調査したメタ解析では ([Am. J. Clin. Nutr. 2010;91:535-546](#))、1万1006人 (3.2%) に心血管疾患が発症した。34万7747人の飽和脂肪酸の摂取量を4群に分け、上位25%のグループの心血管疾患発症率を全体の発症率と比べると、心血管疾患、冠動脈疾患、脳卒中いずれも有意な違いを認められなかった。このように、飽和脂肪酸・コレステロールだけでは肉食による心血管病リスクを完全には説明しきれないようである。そこに発表された「赤肉に含まれるカルニチンが一因」とする本論文は衝撃的であり、インターネットで“carnitine”、“Cleveland”と打つと次から次へと関連記事がアップされる。

ところが、本論文は全米で「カルニチン論争」が巻き起こすきっかけともなった。というのも、アメリカではカルニチンは多くの循環器医により推奨されるサプリメントであり、ベストセラー「Metabolic Cardiology」でも推奨されているからである。精肉業界も巻き込んで大変な論争になっており、本論文を小規模な研究、動物実験主体の研究、と一蹴する意見さえ出ている。

●腸内細菌叢のエンテロタイプ enterotype が鍵？

そこで、本論文に何か鍵が隠されていないか、もう一度じっくり読み直してみた。そこで気にかかったのが、腸内細菌のエンテロタイプ (enterotype) である。

肥満マウスの腸内細菌群を取り出して無菌マウスに移植すると、生活環境や食生活を変化させなくても肥満になることなどから、近年肥満・2型糖尿病などの生活習慣病と腸内細菌叢の関連が注目されている。本論文では、腸内における食事中的カルニチンからTMAOへの変換にも腸内細菌叢が重要となることが多くの実験から証明された。その結果から、食事中的カルニチンは、カルニチンを栄養分として利用しその代謝物TMAを排出する腸内

細菌群によりTMAに変換されることが示唆された。カルニチンを含む食事の摂取により腸内細菌叢に変化が起こり、カルニチンからTMAを産生する細菌群が増殖するようである。カルニチンを多く含む食事をする、カルニチンを栄養分とする細菌が増殖するのは合点がいく。

血液型があるように腸内細菌叢にも型がある。これをエンテロタイプenterotypeと呼ぶ。エンテロタイプは、バクテロイドBacteroides、プレボテラPrevotella、ルミノコッカスRuminococcusの3つの細菌の比率によって下記の3型に分類される（Science 2011;334:105-108）：

- エンテロタイプ1型：バクテロイド優位
- エンテロタイプ2型：プレボテラ優位（歯周病菌の1属）
- エンテロタイプ3型：他に比べてルミノコッカスが若干優位

本論文でKoethらは、雑食者30名と菜食者23名の腸内細菌叢と血漿TMAOの関係を調べた。血漿TMAOレベルは、エンテロタイプ 1型（49名）では低く、エンテロタイプ 2型（4名）では高かった（図2）。

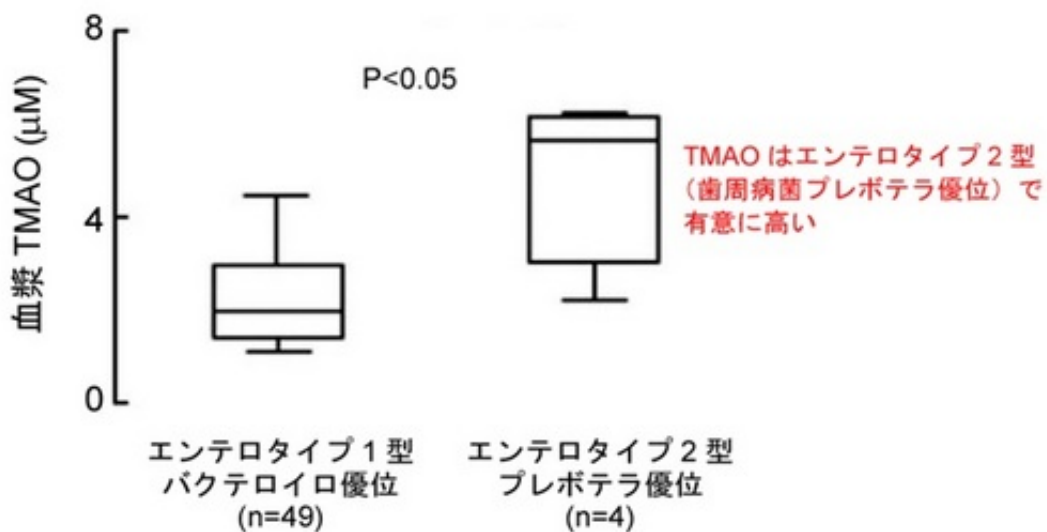


図2 血漿TMAOレベルとエンテロタイプの関係

このデータから、エンテロタイプによるカルニチンの作用に違いがあること、すなわちエンテロタイプ1型ではカルニチンは良い影響があり、エンテロタイプ2型では悪い影響があることが示唆される。これがカルニチン論争の解決の糸口とならないだろうか？ エンテロタイプ2型では、歯周病菌の1属プレボテラが優位であることも気にかかる。

今後、肉食を主体とするcarnivoreを含めたさらに多くのサンプルでの解析、またエンテロタイプも3型だけでなく更なる細かい分類も必要と思われる。いずれにしても、カルニチン論争の動向には今後も目が離せない。

日経BP社

© 2006-2013 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.