

## 報 告

## 「疾患とアミノ酸栄養」

## サルコペニアとアミノ酸栄養

小林 久峰

sarcopenia, anabolic resistance, muscle protein synthesis, leucine, essential amino acid

加齢に伴って生じる骨格筋量の減少とその機能（筋力）の低下は、サルコペニアと呼ばれ、移動能力の低下を中心とする身体機能障害、転倒・骨折リスクの増大と関連し、高齢者の日常生活活動や生活の質の低下、虚弱、自律性の喪失、さらには死亡リスクの増大につながるため、その対策が必要とされている。サルコペニアの原因に基づき、加齢以外に明らかな原因が認められない加齢性（一時性）サルコペニアと、活動低下や疾患、低栄養に関連して起こる二次性サルコペニアの分類があるが、実際にはサルコペニアの原因は多要因であるため、そのどちらかへ分類することは困難である。加齢に伴う骨格筋量の減少は1年に1%程度と言われているが、我々が調査した介護老人保健施設入居中の日本人高齢女性（平均83歳）では、筋肉量の減少率は平均で年間4%弱であり、日常生活活動レベルが低い群では、骨格筋量の減少がより大きかった<sup>1)</sup>。不活動はサルコペニアを生じる大きな要因であり、その逆に運動（特に高強度のレジスタンストレーニング）はサルコペニアの予防・改善に有効であることが確認されている。栄養面では、タンパク質摂取の不足と筋肉の減少量に関連があることが報告されてい

る。タンパク質栄養状態の悪化もサルコペニアの環境要因のひとつである。

## 高齢者の骨格筋タンパク質代謝の特徴

サルコペニア発生のメカニズムとしては、不活動や栄養不良の他、加齢による性ホルモンの変化、筋細胞のアポトーシスやミトコンドリア機能障害、内分泌機能の変化、神経変性疾患などが関連する。しかし、骨格筋量が減少する直接的な理由は、それらサルコペニア発生メカニズムを原因とした筋タンパク質代謝（筋タンパク質合成と分解のバランス）の変化にある。骨格筋の量は筋タンパク質合成と筋タンパク質分解のバランスにより調整されており、骨格筋量が減少するのは、骨格筋タンパク質の合成量が、分解量を下回るからである。

骨格筋タンパク質合成速度や分解速度を空腹安静時に測定した場合では、若年者と高齢者の差は明確でなく、高齢者の骨格筋量減少を十分に説明できない。栄養や運動は骨格筋タンパク質合成を高めるなどの同化反応を引き起こす。高齢者に骨格筋量の減少が生じるのは、これらの筋タンパク質同化刺激に対する反応が加齢により低下することが原因であると考えられている<sup>2)</sup>。健康な若年者では、食事の摂取後には血中アミノ酸濃度の増加やインスリン濃度の増加が生じ、それらにより筋タンパク質の同化反応（筋タンパク質合成の増

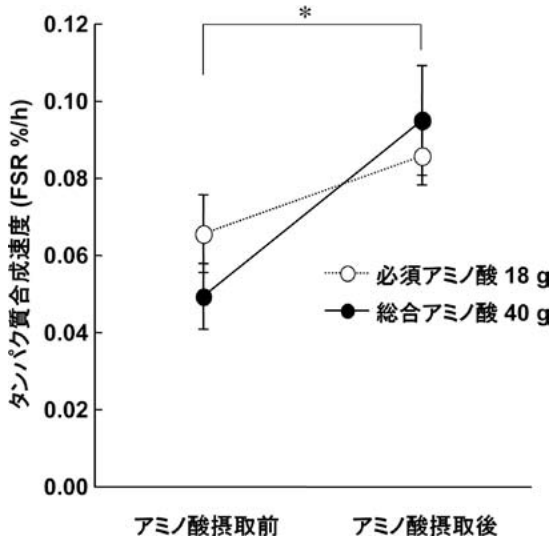


図1 高齢者におけるアミノ酸摂取による骨格筋タンパク質代謝の変化<sup>6)</sup>  
 アミノ酸による骨格筋タンパク質同化作用は主に必須アミノ酸によるものであると考えられる。

加と筋タンパク質分解のわずかな減少) が起こるが、高齢者ではこの反応が若年者に比べて低下しており、“anabolic resistance” と呼ばれる状態にある。

栄養素のうち、筋タンパク質の同化反応を引き起こす主要成分は、タンパク質・アミノ酸である。タンパク質・アミノ酸の摂取は、血中アミノ酸濃度を高め、筋細胞へのアミノ酸取り込みを増加し、筋タンパク質合成を増加させる。高齢者では食事に対する anabolic resistance 状態にあるものの、十分な量のタンパク質(牛肉 113 g = 総アミノ酸含量として約 30 g) あるいはアミノ酸(必須アミノ酸混合物として 15 g) を一度に摂取した場合においては、筋タンパク質合成の十分な増加が生じることが確認されている<sup>3),4)</sup>。しかし少量の必須アミノ酸混合物(7 g) の摂取では筋タンパク質同化反応は若年者でみられる反応よりも小さい<sup>5)</sup>。アミノ酸摂取量に対する筋タンパク質同化量のシグモイド曲線が、加齢より右にシフトしている状態であると考えられる。

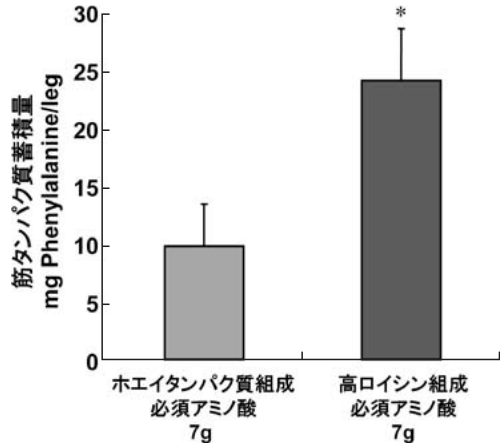


図2 高齢者におけるロイシン高配合必須アミノ酸による骨格筋タンパク質同化の促進<sup>8)</sup>

### 高齢者の筋タンパク質合成とアミノ酸

前述のように、高齢者においてもアミノ酸の摂取により、筋タンパク質の合成反応が引き起こされる。高齢者において、少量のアミノ酸でも十分な筋タンパク質合成反応を引き起こすために、アミノ酸の組成に関する一連の検討を実施した。

まず高齢者において、必須アミノ酸も非必須アミノ酸も含む総合アミノ酸の混合物の摂取と、総合アミノ酸に含まれる必須アミノ酸だけの摂取を比較した。その結果、骨格筋タンパク質合成の促進作用は総合アミノ酸と必須アミノ酸で同等であったため、アミノ酸の筋タンパク質合成促進は主に必須アミノ酸によるものであることが判明した(図1)<sup>6)</sup>。

また、15 g のホエイタンパク質と、ホエイタンパク質の必須アミノ酸組成に調整した同量の必須アミノ酸だけの混合物を高齢者で比較したところ、必須アミノ酸の方が、骨格筋タンパク質合成促進効果が高かった<sup>7)</sup>。これは必須アミノ酸の摂取量に依存した筋タンパク質合成反応が生じた結果と考えられる。

9種の必須アミノ酸の中でも、分岐鎖アミノ酸(BCAA) のひとつであるロイシンは、細胞内の同化反応を制御する mTOR を活性化し、タンパク質同化刺激因子として働くことが知られてい

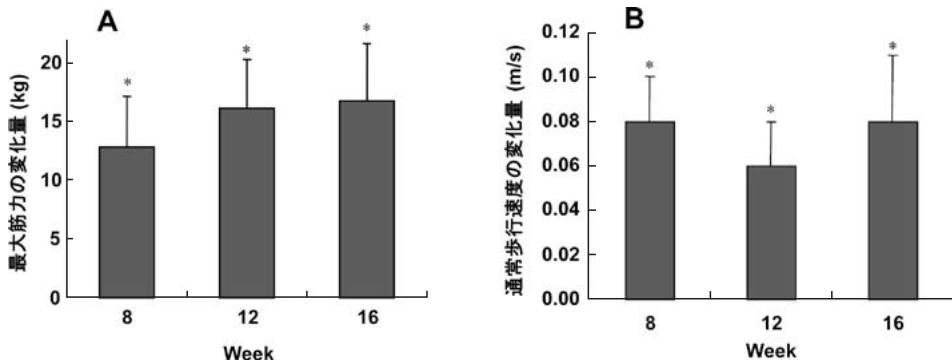


図3 ロイシン高配合必須アミノ酸摂取による筋力と歩行機能の改善<sup>9)</sup>

A: 筋力(最大膝屈曲力と最大膝伸展力の合計)の改善. B: 歩行速度の改善. ともに、試験開始前からの変化量を示す.

る. そこで, ホエイタンパク質の必須アミノ酸組成と同等のロイシン含量 26% の必須アミノ酸混合物(ロイシン含量 26%) 7g と, ロイシンの含量を 41% に高めた必須アミノ酸混合物 7g について, 骨格筋タンパク質同化作用を比較した. その結果, 高齢者ではロイシン含量 41% の必須アミノ酸混合物の方がより大きな骨格筋タンパク質同化作用を引き起こすことが分かった(図 2)<sup>8)</sup>.

#### ロイシン高配合必須アミノ酸のサルコペニア予防・改善効果

ロイシンの配合を高めた必須アミノ酸混合物は高齢者において効率的に筋タンパク質同化を引き起こすが, その継続的な摂取により, 高齢者の筋や身体機能がどのような影響を受けるかを評価した. まずパイロット試験として, 高齢者に対して 4 ヶ月間にわたり, ロイシン高配合必須アミノ酸混合物 11g を 1 日 2 回食間に与え, その間の体組成, 筋力, 身体運動機能などの変化を測定した. その結果, ロイシン高配合必須アミノ酸の摂取により除脂肪体重と筋力が増加し, 歩行機能などの身体機能が改善することが認められた(図 3)<sup>9)</sup>.

次に, サルコペニアが顕在化している地域在住の日本人の高齢女性(75 歳以上)を対象とし, 3 ヶ月間の筋力・バランス・歩行機能トレーニン

グ(1 週間に 2 回, 1 回あたり 1 時間, 中等度強度)と, ロイシン高配合必須アミノ酸の継続的な摂取(3g を 1 日 2 回), およびその組み合わせが筋量, 筋力, 身体運動機能に与える影響を評価する Randomized controlled trial を実施した. その結果, 運動トレーニングとロイシン高配合必須アミノ酸摂取は, 筋量, 筋力, 歩行速度の改善について相加的に作用し, 運動とアミノ酸摂取を組み合わせた場合においては, 筋量, 筋力, 歩行速度が全て有意に改善することが示されている(図 4)<sup>10)</sup>.

以上のように, 高齢者の骨格筋タンパク質合成を効率よく促進するロイシン高配合必須アミノ酸の継続的な摂取は, 有効なサルコペニア対策となり, 特に運動トレーニングとの組み合わせにおいて効果的である.

#### まとめ

加齢に伴いサルコペニアと呼ばれる骨格筋量と筋力の減少が起こる. サルコペニアは高齢者の虚弱や要介護状態の要因となるため, その対策が必要である. 高齢者では, 筋タンパク質同化刺激に対する骨格筋タンパク質の合成促進反応が減弱しており, これがサルコペニアの原因と考えられている. 従って, 高齢者の骨格筋タンパク質合成を効率良く促進することができれば, サルコペニア

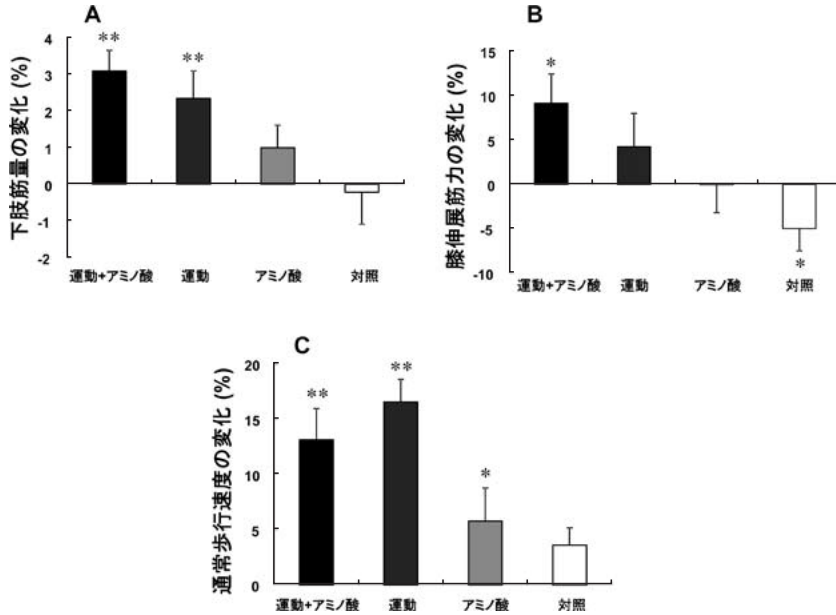


図4 日本人サルコペニア高齢女性における、3ヵ月間のロイシン高配合必須アミノ酸摂取と運動トレーニングによる筋量、筋力、歩行機能の改善<sup>10)</sup>  
 A：下肢筋量の変化率. B：筋力（膝伸展力）の変化率. C：通常歩行速度の変化率.

の予防・改善に有効な手段となる。

高齢者の骨格筋タンパク質合成を促進するには必須アミノ酸の摂取が重要であるが、さらにロイシンの含量を高めた必須アミノ酸混合物が、より効率良く高齢者の骨格筋タンパク質合成を引き起こすことを見出した。

このロイシン高配合の必須アミノ酸 11 g を、高齢者（平均 67 歳）に、1 日 2 回 16 週間摂取させたところ、除脂肪体重の増加と筋力・運動機能の改善が認められた。また、サルコペニアが顕在化している後期高齢女性を対象とし、ロイシン高配合必須アミノ酸混合物 3 g を 1 日 2 回摂取させることにより、軽度の運動との相加的な効果により、骨格筋量や筋力が増加し、歩行速度が改善することを確認した。

ロイシン高配合の必須アミノ酸は効率良く高齢者の骨格筋タンパク質の合成を促進し、その長期的な摂取は有効なサルコペニア対策となると考えられ、今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

文献

- 1) Nakamura H, Fukushima H, Miwa Y et al. : A longitudinal study on the nutritional state of elderly women at a nursing home in Japan. Intern Med 45 : 1113-1120, 2006
- 2) Rennie MJ : Anabolic resistance : the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. Appl Physiol Nutr Metab 34 : 377-381, 2009
- 3) Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL et al. : Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. Am J Clin Nutr 86 : 451-456, 2007
- 4) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ et al. : Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab 286 : E321-328, 2004
- 5) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M et al. : Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. Am J Clin Nutr 82 : 1065-1073, 2005
- 6) Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M et al. : Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in

- healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 78 : 250-258, 2003
- 7) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS et al. : Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol* 41 : 215-219, 2006
- 8) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M et al. : A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291 : E381-387, 2006
- 9) Borsheim E, Bui QU, Tissier S et al. : Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 27 : 189-195, 2008
- 10) Kim HK, Suzuki T, Saito K et al. : Effects of Exercise and Amino Acid Supplementation on Body Composition and Physical Function in Community-Dwelling Elderly Japanese Sarcopenic Women : A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*, 2011