中年期以降の筋肉の保持に対するHMBの摂取効果

㈱TSIヘルスサイエンスジャパン 王堂 哲

はじめに

世界最速で押し寄せる超高齢化の波がいよいよ多くの人々の実感として迫りつつある中、日本では「筋肉」を通じた健康増進への関心が高まっている。いうまでもなく筋肉はまず運動器(ハードウエア)として日常生活を支えるために重要であるが、その一方でエネルギー代謝のバランス調整、マイオカイン、マイオネクチンといった善玉生理活性物質の供給源(ソフトウェア)としての機能をも担っている。本稿ではとくに中年期から高齢期にかけての筋肉代謝の特徴について概観するとともに、筋繊維のマスとしての充実に中心的な役割を演じている成分HMB(ヒドロキシメチルブチレート)に関し、外部補給の観点から典型的な研究例についてご紹介したい。

1. ひと筋縄では行かない筋肉

糖と脂肪は二大エネルギー源である。なかでも糖質が多くの細胞活動において優先的に使われるのは事実である。しかしながら疾病や激しい運動、形式的な絶食によるダイエット、高齢化などの状況においてはしばしば血糖を維持するために「筋肉」が燃料として著しく消費されることは案外知られていない。血糖を常時一定以上に維持することは生命の根源、とりわけグルコースへの依存が高い脳や、それ以外のエネルギー源を利用できない赤血球を存続させるために最も優先される生理現象のひとつである。脂肪は巨大なエネルギーを内包しているものの、グルコースに転化することがないので血糖源となることはできない。そこで案外あっさり筋肉に手が付けられることになる。ダイエットで体重が減ったのとひきかえに、まるで病み上がりのように「げっそりした人相」となる場合などはえてして筋肉が分解し、燃やされてしまったことに起因することが多い。一方生体にとって筋肉を増加させ、維持することは莫大なエネルギーと素原料を要求する一大事業である。そのため生体は経済合理性を優先し、使わなくなった筋肉、生殖期間を終えた個体の筋肉は速やかに融解・縮小に向かわしめる。放っておけば確実にしぼむのが筋肉の宿命である。また細胞数としての筋肉は生まれる前にすでに決定されているため分裂によって増えることがない。筋トレによって容積が増えるのは主として白筋(速筋:瞬発力に関与)の筋繊維が周囲にあるサテライト細胞を徐々に巻き込んで多核化する結果、太くなるからである。

逆に筋肉が脂肪組織のように惰性的かつ無制限に増えてしまったら、どうなるか。生体はたちまちエネルギー不足に陥りピンチに立たされること必定である。だからこそ筋肉は増やすより減らすことを中心にシステムが組まれているとも考えられる。生殖期間を過ぎた動物にとって筋肉を維持することはこのような自然の摂理にあえて逆行しようとする企てである。よってなかなかひと筋縄では行かない。

しかしながら、意志の力によって増減させることの可能な臓器は骨格筋と脂肪組織の他には存在しない。従って極力自然の摂理に逆らうことなく、いかに柔らかに対抗(≠抵抗)するかが肝要となってくる。

2. 人によってちがう目的と目標

必要十分な筋肉を保持することの目的や意図はさまざまである。少なくとも下記のようなカテゴリーを混同させないよう留意が必要である。

①肥満者 —過剰な備蓄エネルギーの処理をめざす—

過剰なエネルギーを持ちすぎているため、これを消費する場としての筋肉を保持することが必要である。またエネルギー消費の場としての筋肉が不足することにより、長期的にはサルコペニア肥満(筋肉痩せ型の肥満)のリスクをも伴うことにつながる。

②高齢者 —運動器としての筋力の確保をめざす—

自立した生活の基本臓器としての筋肉を確保することが必要である。量的な筋肉のみならず筋力をも含めた脆弱性(フレイルティ)克服の観点からの充実が目標となる。

③痩せの人 —身体バイオマス不足の補充をめざす—

身体を構成するバイオマスの中心は脂肪と筋肉であるがこれらは究極の生命エネルギー源ともみなせる。若年から中年にしてすでに過剰な痩身状態にある場合にはこの基本活力の不足が懸念される。筋肉のみならず、適度な体脂肪の保持、骨の充実が目標となる。

④アスリート —競技種による多様な目標をめざす—

競技によって鍛錬されるべき筋肉の部位や種類が様々であることから一律の評価は容易でないが、「激しいトレーニングによる筋の損傷」と「都度の修復」を繰り返しながらパフォーマンスを引き上げて行く点ではほぼどれも共通している。長期的には故障を減らし、日々の疲労から効率よく回復するために必要十分な栄養素の摂取が必須と

なる。

このように筋肉をめぐる目標は一見さまざまである。しかしながら、次項で述べるように生理学的に筋肉の過度な減弱を抑制し、筋繊維の生合成を促すシステムについては共通している。

3. 骨格筋代謝とHMB

筋肉が作られる代謝の発端にはまず破壊・損傷・融解がある。たとえば激しい筋トレなどを行った場合、それによって活性化されるキサンチンオキシダーゼ系から活性酸素が発生し、細胞膜が損傷される。また長期の臥床や高齢によって利用度の低下した部分ではアポトーシス(プログラムされた細胞死)が誘導され、筋の融解が起こる(廃用性萎縮)。このうち筋トレは新しいビルディングや道路をつくるための整地にもあたる積極的な破壊の過程である。その後の段階で必要になるものには、設計図、作業員、建築資材、予算、維持費などがあるが、生体では各々遺伝子(設計図)、合成酵素(作業員)、タンパク質・脂質(建築資材)、建築予算(糖質、脂質エネルギー)が用意されている。

ここで、この一大プロジェクトを開始するために必要不可欠な成分がある。必須アミノ酸のロイシンが代謝されて生成するHMB(**図1**)である。筋タンパク質の合成経路には**図2**に示す複数の経路が知られており、これらの経路の最上流にHMBが位置している。中でもmTORと呼ばれるレセプターとの相互作用は「タンパク質合成の開始シグナル」として重要である。これを自動車のアクセルに喩えると、他方でHMBは筋肉の融解系に対しブレーキをかける役割も担う。ブレーキ系のシステムはユビキチンプロテアソーム系と呼ばれる。HMBはここでも開始点で司令塔として働いている(**図3**)。これとは別に細胞質でHMG-CoAという中間体を生成する経路が存在するが、この場合のHMBはそれ自身脂質代謝産物に姿を変え、筋細胞を包み込む細胞膜(サルコレンマ)を形成するために不可欠な生体素材(コレステロール)として寄与する。

これらの諸反応に関与するHMBは通常必須アミノ酸のロイシンが代謝されて生成するが、ロイシン分子の大半は筋肉をはじめとしたあらゆるタンパク質の原料、あるいは節食時の肝臓にあっては燃料としてケトン体に転じて消費される。量的にはHMBに代謝され得るロイシンは全体の5%程度と見積もられている。ここから「3gのHMB摂取は60gのロイシン摂取に匹敵する。さらに600gのタンパク質摂取に相当する」といった計算がなされる[1]。実際このような量のHMBが通常の生存に要求されるとは思われないが、人生百年時代にあっては「通常の生存」の意味合いが異なってくることに留意が必要である。

4. 高齢被験者に関する研究事例

イタリアPadova大学のBertonらは69.5±5.3歳の健常人女性65名(プラセボ群32名、摂取群33名)を被験者とし、週2回の緩和なフィットネス運動を伴いながらHMBをカルシウム塩(CaHMB)として1.5g/日摂取させるRCT試験を実施した[2](8週間、並行群間・オープンプラセボ試験。HMB換算で1.2g/日の摂取)。その結果プラセボ群に対し摂取群では最速屈曲極大トルク(p=0.03)、伸展極大トルク(p=0.03)、等尺性収縮力(p=0.02)、6分間歩行(p=0.04)、ハンドグリップ耐久力(p=0.02)、末梢骨定量的CT法による筋肉密度(p=0.03)の各パラメータがすべて好ましい方向に有意に変化したことを報告している(**図4**)。

また、米国アーカンザス大学のDeutzらは60~76歳の健常人男女19名(プラセボ群8名、摂取群11名)を被験者としたRCT試験を実施した(並行群間・二重盲検法)[3]。本

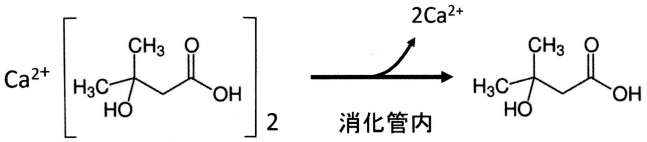

図1　HMBとカルシウム塩

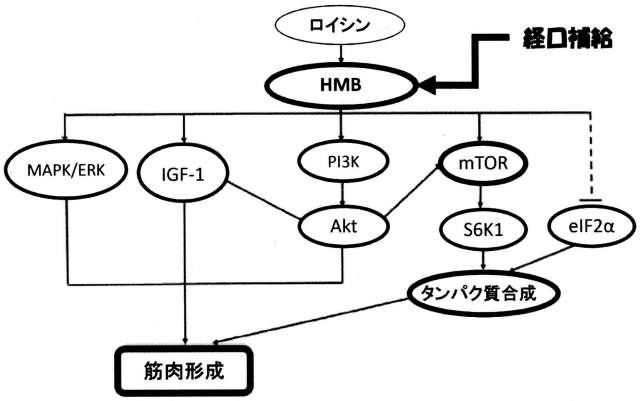

図2　HMBによる骨格筋タンパク合成の諸経路[1]

HMBはMAPK/ERKシグナリング、IGF-1軸、PI3K/Aktタンパク経路、mTOR/S6K1シグナリングを通じて骨格筋の形成を促す.

MAPK (Mitogen-activated protein kinase); ERK (extracellular signal-regulated protein kinase); IGF-1 (Insulin-like-growth factor-1); PI3K (Phosphoinositide-3-OH kinasePhosphoinositide-3-OH kinase)/Akt; mTOR(Mammalian target of rapamycin)/S6K1 (p70 ribosomal protein S6 kinase)

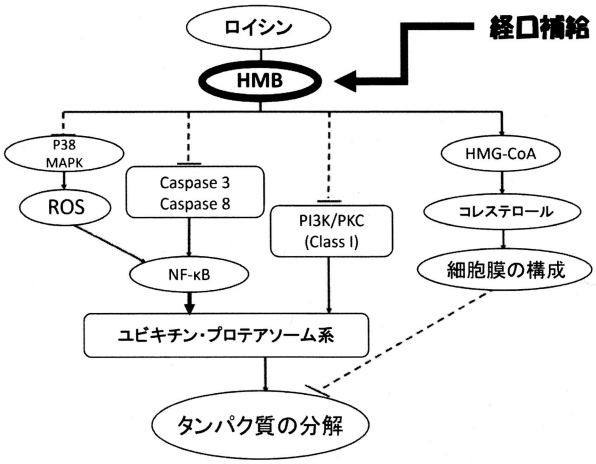

図3　HMBによる骨格筋タンパク合成の諸経路[1]

HMBは複数の経路を通じてユビキチン・プロテアソーム系の抑制を行うと共に、細胞膜の形成を促すことによってタンパク質の分解を抑える.

P38/MAPK (Mitogen-activated protein kinase); ROS (reactive oxygen species); NF-kB (Nuclear factor-κB); PI3K/PKC (Phosphoinositide-3-OH kinase/Protein kinase C); HMG-CoA (β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA)

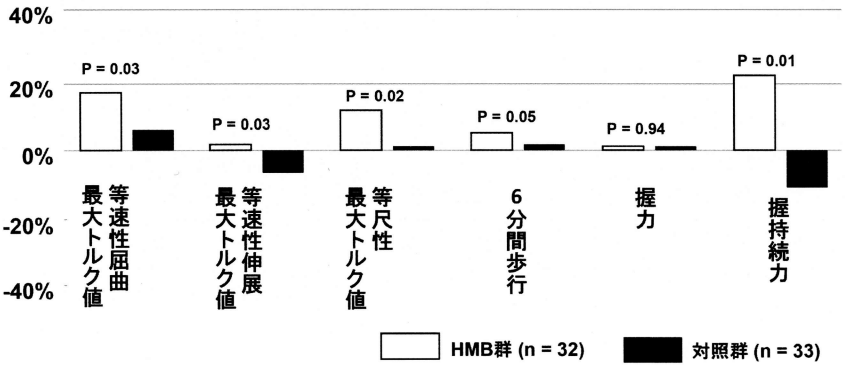

図4　HMB摂取による高齢者の筋力パフォーマンスの向上[2)]

試験では5日間の馴化期間を経た後、全く運動を行わずに専らベッド上で過ごす10日間を設け、続く8週間にサーキットトレーニングなど下半身を主体とした一定量のリハビリ運動が課された。最初の馴化期(5日)からベッド上安静期(10日)およびリハビリ運動終了までのすべての期間においてプラセボもしくはCaHMB(3g/日：TSI社製。HMB換算で2.4g/日)の摂取が行われた。10日間の完全安静状態におかれた条件ではプラセボ群は1.01±0.35kgの下肢筋肉の減少(初期値に対し有意な変化：p=0.02)が見られたのに対し、HMB摂取群の減少量は0.08±0.17kgに留まった。また群間比較においても有意差が確認された(p=0.02)。その後8週間のリハビリ後の変化についてはプラセボ群が初期値まで復帰しなかったのに対し(対初期値−0.06±0.22kg)、HMB摂取群では+0.71±0.33kgと増加のトレンドを示した(対初期値p=0.06)(**図5**)。

このことから、

①運動をまったく伴わない状況で10日経過することによって高齢者の筋肉が有意に減少すること

②安静期に入る前の5日間および臥床安静時の10日間にCaHMBを毎日3g摂取することにより筋肉の減少が有意に抑制されること

③さらにその後8週間の継続摂取によって筋肉が初期値よりも増加し得ること

などが明らかとなった。

5. HMBカルシウム塩とフリー体

HMBは物性的に常温では液状を示す。そのため、カプセル剤や錠剤での応用をはかるため一般的にはカルシウム塩(CaHMB)の形で利用されてきた。一方、カルシウムを配位していないHMB(フリー体)を高純度で工業的に製造する方法は長らく確立されていなかったが、2000年代初期TSI社により量産体制が整えられた。**図1**に示す通り、経口摂取されたCaHMBは消化管内を移動する過程でカルシウムイオンとHMBに解離した後小腸より吸収されるものと考えられる。そのため、カルシウムとの解離を必要としないHMBを摂取した場合にはよりスムースな吸収が期待される。Fullerらは健常人を被験者としたクロスオーバー経口摂取試験によってCaHMBとフリー体の血中濃度動態を調べた[4)](**図6**)。その結果、摂取後180分までの時間帯ではフリー体はカルシウム塩に対しておよそ2倍の血中濃度(AUC比)を示すことがわかった。一方、180分以降ではフリー体の血中濃度は速やかに減少し、カルシウム塩とほぼ同等度の血中濃度に低減した。これはフリー体の血中からの消失速度がカルシウム塩のそれよりも速いことを意味しているが、同時に定量したHMBの尿中濃度には差が見られなかった。著者らは以上の結果より、摂取後180分まで高い吸収率を示したHMBフリー体がその後血中から筋肉など体内の細胞に移行したものと推定しており、トータルの吸収率としては25%向上したものと評価している。筋肉代謝に関するHMBの標的分子はmTOR等細胞質中の受容体であることから、HMBではより高いbioavailability(生物学的利用率)が得られるものと考えられる。

おわりに

中年期から高齢期にかけてはむしろ減少することが自然摂理となっている筋肉という臓器の特性に対し、この変化を緩和させさらには増強するということはそれほど容易なことではない。「必要は発明の母」ではないが、筋肉や

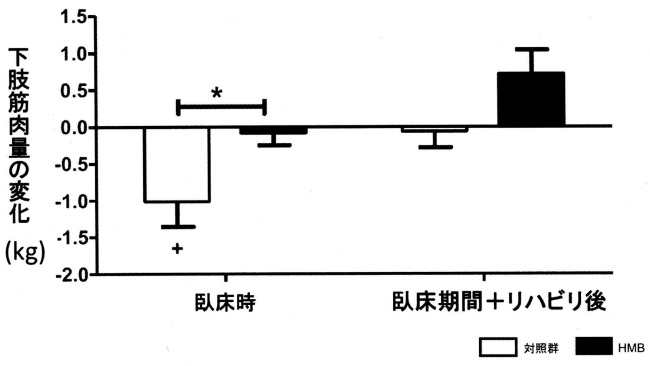

図5　HMB摂取による高齢者の下肢筋肉量の変化[3)]
10日間臥床時(左)およびその後8週間リハビリトレーニング後(右)の下肢筋肉量の変化.
・+ 対照群における初期値との有意な変化(P=0.02, 対応のあるt検定)
・* 対照群とHMB摂取群における有意な変化(P=0.02, ANOVA)
・右図：対照群とHMB摂取群における変化トレンド
(P=0.06, 対応のあるt検定). 対照群では有意差なし.

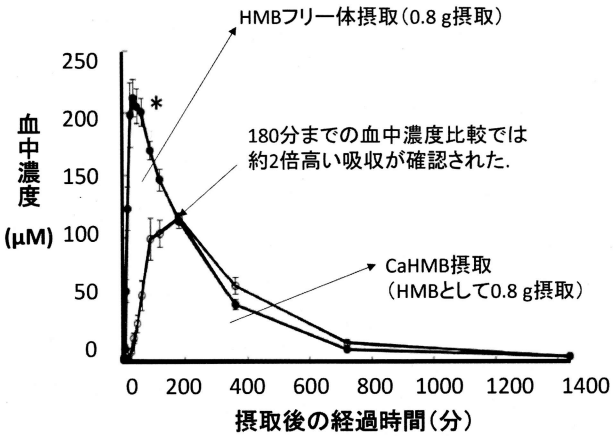

図6　HMBフリー体とカルシウム塩との吸収動態の比較[4)]
19～29歳, n=8 (男女各4名による交叉試験)

筋力を維持増進させるためにはまずそれを喚起する筋肉そのものへの刺激を絶やさないことが要件となる。本稿で紹介したDeutzらの試験（HMBの5日摂取、続く安静時での10日間の摂取）でみられた事象は筋肉の増加ではなく減少の抑制であった。しかしながら、特に高齢期では「命の店じまい」のスイッチが身体の随所で押されて行く状態におかれているわけであるから、もし経口摂取のみでこれを少しでもスローダウンさせることができるのならば大いに健康メリットのあることといえるであろう。

一方新たな筋肉を作るためにはそれをつくる素材やエネルギーが欠かせない。素材の方から考えれば筋タンパク質を作るための主要な素材はアミノ酸に他ならない。ゆえに現に保有している筋肉を無為に減殺しないためにも食品としてのタンパク質の摂取は絶やすことができない。HMBと併用する場合には乳清プロテイン、大豆プロテイン[5]のほか、アルギニン、リジンなどとの同時摂取が有効との報告がある[6]。一般に生体素材は分解に比べ合成により莫大なエネルギーが要求される。筋トレによって増強される筋肉は解剖学的にはほぼ白筋と考えてよいが、持久運動能に関連の強い赤筋とは異なり白筋が収縮のために用いるエネルギーは主として糖質である。この観点から、糖質の摂取もまた軽視できないことになる。その意味で「筋肉を作ること、維持すること」と「ダイエットでスリムになること」とは実際さほど簡単に両立できないことではあろう。しかし、白筋収縮のためのエネルギー源が糖質であるとしても、これ（白筋）を生合成する際のエネルギーを脂質から調達できればたいへん効率的である。特にメタボ体質の人の体内には余剰の脂肪が保持されているから、脂質のβ-酸化を促しつつここからATPを連続的に供給できればなお理想的である。この観点からはL-カルニチンやω-3脂肪酸などを摂取し、脂肪燃焼を促すことでHMBによるタンパク合成を支援することも方策のひとつであろう。

サプリメント成分の中には経験的な効果観察が先行し、作用メカニズムが十分明確でないものも少なくない。その点HMBは*in vitro*の基礎研究から動物試験、ヒト試験に至るまで400報に近い論文を参照することができるところが際立った特長である。中には摂取効果がなかったとする報告も散見されるが、これらについても被験者の特質、詳細な摂取条件が記載されているので、それらを注意深く検討することによって「より効果的な摂取法」の手掛かりが得られる場合も少なくない。今後日本人被験者を擁した研究が深められ、実践的な摂取方法や組み合わせの開発などが有機的に進展することが期待される。

〈参考文献〉

1) Duan Y. *et al.* The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids* 48: (2016) 41-51
2) Berton L. *et al.* Effect of oral beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on physical performance in healthy old women over 65 Years: An open label randomized controlled trial・*Plos One* Nov (2015) DOI:10.1371/journal.pone.0141757
3) Deutz NEP. *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr* 32 (2013) 704 - 712
4) Fuller JC. *et al.* Free acid gel form of b-hydroxy-b-methylbutyrate (HMB) improves HMB clearance from plasma in human subjects compared with the calcium HMB salt. *Brit J Nutrition* 105, (2011), 367 - 372
5) Ritting N *et al.* Anabolic effects of leucine-rich whey protein, carbohydrate, and soy protein with and without beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) during fasting-induced catabolism: A human randomized crossover trial. *Clin Nutr* 36 (2017) 697 - 705
6) Baier S. *et al.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-Hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-Arginine, and L-Lysine. *J Parent Enter Nutr* 33 (1) (2009) 71 - 82

〈著者略歴〉

王堂　哲（おうどう　さとし）

1985年　大阪大学薬学部修士課程修了、旭硝子㈱（研究開発部）
1995年　旭硝子化学品事業本部
2002年　ロンザジャパン㈱ ニュートリション事業部長
2013年　同社顧問、千葉大学医学部非常勤講師
2014年　和洋女子大学家政学群客員教授
2017年　㈱ TSI Health Sciences Japan 顧問

著書・論文：

・Odo S. *et al.* A pilot clinical trial on L-Carnitine supplementation in combination with motivation training: Effects on weight management in healthy volunteers. *Food and Nutrition Sciences*, 4, 222 - 231 (2013)
・王堂哲『疲労科学におけるL-カルニチン』*FFI Journal* 212 (4) (2007)