

【総 説】

サルコペニア予防における運動と栄養摂取の役割

藤田 聡

立命館大学スポーツ健康科学部

要約

加齢に伴う筋量と筋機能の低下（サルコペニア）は転倒による骨折の危険性を増加させるだけでなく、糖代謝や脂質代謝異常のリスクを増加し、高齢者の身体的自立を奪っていく。サルコペニアは骨格筋タンパク質の合成と分解のアンバランスから引き起こされると考えられ、特にタンパク質合成を刺激する因子に対する感受性の低下が関与している可能性が高い。一過性のレジスタンス運動と必須アミノ酸（特にロイシン）の摂取は共に骨格筋のタンパク質合成速度を急激に増加する。しかしながら通常食に含まれる糖質摂取によるインスリン分泌はアミノ酸によるタンパク質同化作用を阻害することが高齢者で確認されており、加齢に伴う栄養障害がサルコペニアの原因となっている可能性が高い。この加齢に伴う栄養障害を考慮すると、日常生活においてレジスタンス運動のみならず有酸素運動との複合的な運動形態がサルコペニア予防には重要であると考えられる。

キーワード：サルコペニア、加齢、筋タンパク質代謝、レジスタンス運動

1. 加齢に伴う骨格筋の形態的变化

骨格筋は運動における力発揮に欠かせない身体組織である。しかし成人の骨格筋量は20歳を過ぎると50歳までに約5-10%低下する。さらにその後50-80歳までに30-40%の筋量が激減することが報告されている[1]。この加齢に伴う筋量減少とそれに伴う筋機能の低下をサルコペニア (sarcopenia: ラテン語でsarco=肉, penia=減少を意味する)と呼ぶ。サルコペニアは健康であっても発生する現象で、加齢に関する研究において近年大きな注目を浴びている。サルコペニアは、1) 筋力低下による転倒の危険性の増加、2) 糖質代謝に重要な組織である筋量の減少によるインスリン抵抗性の増加、3) 疾病やケガに伴う組織の修復に必要なアミノ酸供給源の減少、など高齢者の機能的自立を奪う様々な障害のリスクを増加する (図1)。

加齢に伴う骨格筋の状態変化を詳細に調査した代表的な研究としてLexellら[1]による報告が挙げられる。Lexellらは若年者と高齢者の人体を解剖し、骨格筋の構造を横断的に調査した。高齢者の大腿四頭筋においては、筋横断面積が若年者と比較して有意に低下していた (図2)。また速筋と遅

筋の筋線維数も高齢者で有意に減少しており、さらに筋線維あたりの断面積も速筋線維のみで著しく減少していた。この加齢に伴う骨格筋量と筋線維数の減少は他の多くの研究者によっても支持されているが、加齢に伴う速筋線維の特異的な筋萎縮に関しては異論を唱える報告もある。例えばFronteraら[2]の70-80歳の高齢者を対象とした縦断的な追跡調査において、同じ被験者の骨格筋を最初の測定から9年後に再調査したところ、筋線維単位での筋断面積は低下するどころか増加する傾向にあった。これは加齢に伴い筋線維数と筋量が低下するため、

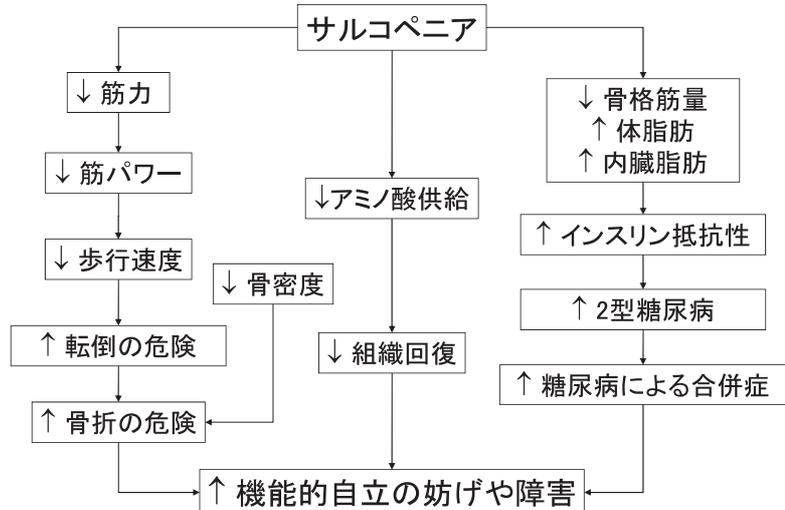


図1：サルコペニアに伴う様々な障害

骨格筋はインスリン刺激による糖代謝の90%を占める重要な組織であるため、サルコペニアは糖代謝を阻害し、インスリン抵抗性や糖尿病発症の危険性を高める。また疾病などで傷ついた内臓や他の組織を再生する際に必要なアミノ酸は骨格筋より供給される。

〒525-8577

滋賀県草津市野路東1-1-1

TEL: 077-561-5229 (内3520)

FAX: 077-561-3761

E-mail: safujita@fc.ritsumei.ac.jp

残った筋線維が高齢者の力発揮を維持するために適応した結果であるとFronteraらは説明している。加齢に伴う骨格筋の形態適応については更なる研究が必要であろう。

サルコペニアのメカニズムを探る研究は今日も続けられているが、明確に一つの要因が影響しているのではなく、加齢に伴い発生する種々の身体的変化（内分泌系の機能変化、骨格筋の脱神経支配、栄養障害、酸化ストレスなど）が複合的に作用し合いタンパク質代謝に影響していると考えられている。

2. 骨格筋のタンパク質代謝

骨格筋は身体において最も大きな組織であり、全タンパク質量の50%を占める。見た目には大きな変化を示さない骨格筋量だが、細胞レベルにおいて骨格筋のタンパク質は24時間常にその合成と分解を続けている。

健康な一般成人において、筋量は異化作用（空腹時、疾患、ストレスなど）と同化作用（栄養摂取、筋収縮など）の微細なバランスによって一定に保たれている。タンパク質合成と分解の差を出納バランスと呼ぶが、筋量の増加は出納バランスがプラスの状態、つまりタンパク質合成速度がタンパク質分解速度を上回った場合のみ可能となり、逆にタンパク質分解速度が合成速度を上回ると筋量が減少する（図3）。空腹時においてタンパク質の出納バランスはマイナスであり、通常食事摂取によってのみ出納バランスがプラスに移行する。その結果、空腹時に失われた筋タンパク質が補われることで、24時間の出納バランスがプラスマイナスゼロとなり、筋量が維持される。この筋タンパク質の代謝速度は比較的緩やかだが、全身のタンパク質代謝を考慮すると、骨格筋の代謝量は全体の3分の1を占める大きな割合となる。

これまでの研究では、サルコペニアは安静時の筋細胞、および筋原線維のタンパク質合成速度の低下が、長期的に骨格筋量の低下を引き起こしていると報告されてきた。しかしながら、Volpiら[3]は安定同位体トレーサー法による筋タンパク質代謝の測定法を用いて、筋量の減少に関わらず安静時の筋タンパク質合成とタンパク質分解は加齢による影響を受けないことを報告した（図4）。したがって、1日におけるタンパク質分解の大半を占める空腹安静時の基礎代謝率に問題がないとすれば、健康な被験者にみられる加齢による筋量減少は、おそらくタンパク質合成刺激の減少（運動不足や低栄養摂取など）、あるいは食物摂取や筋収縮などのタンパク質合成を促す1つあるいは多数の要素に対する感受性の低下によるものと推測される。

3. 栄養摂取に対する筋タンパク質代謝の応答

通常食を摂取すると筋タンパク質合成

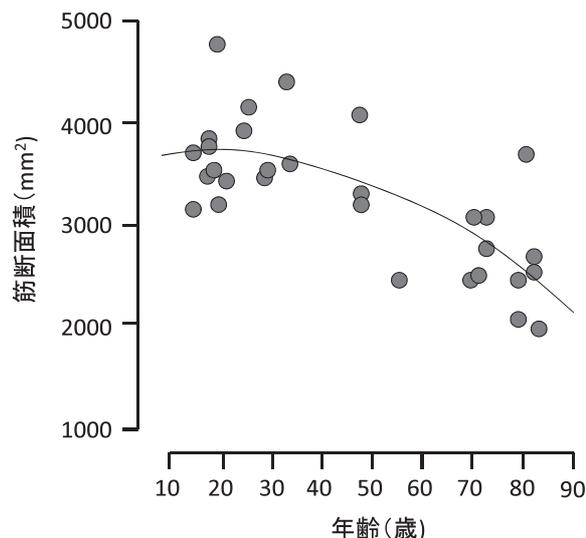


図2：加齢に伴う筋横断面積の変化（文献1より引用改変）

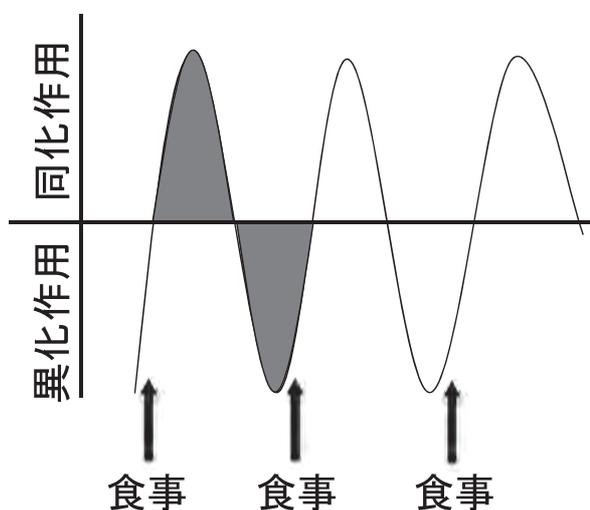


図3. 日常生活における骨格筋タンパク質の出納バランス

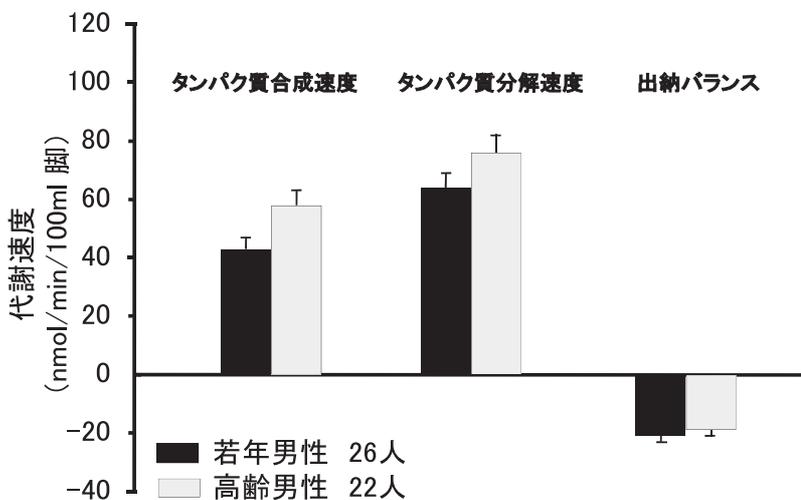


図4 安静時における若年者と高齢者の骨格筋タンパク質代謝の比較（文献3より引用改変）

速度は安静時と比較して2倍に増加する。この食事による同化反応は主にタンパク質摂取によるものである。食事で摂取するタンパク質は、アミノ酸という形で血中に取り込まれ、筋に運び込まれる。血中から筋細胞内に取り込まれたアミノ酸は、いったん遊離アミノ酸プールに取り込まれ、必要とされる際にそこから筋タンパク質合成に利用される(図5)。このアミノ酸摂取による筋タンパク質合成刺激には用量依存効果があり、高濃度の血中アミノ酸は筋細胞へのアミノ酸輸送を増加し、筋細胞内の遊離アミノ酸濃度を高めることによって筋タンパク質の合成を急激に刺激し、同化作用が促される[4, 5]。このアミノ酸による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り[6, 7]、その中でも分岐鎖アミノ酸のロイシンが骨格筋内のmTORシグナル経路を活性化させることでmRNAの翻訳調節を行い、栄養摂取時のタンパク質同化作用を制御していることが確認されている[8-10]。

高齢者においても、多量のアミノ酸を摂取した場合は若年者と同等のタンパク同化作用を得ることができる。しかし、比較的少量のアミノ酸を摂取した場合、特にタンパク同化作用が最も高いとされる分岐鎖アミノ酸のロイシンに対する感受性が高齢者では低下していることが報告されている[11]。よって特定の食事に含まれるタンパク質中のロイシン含有量が少ない場合は、高齢者において十分なタンパク同化作用が得られず、そのような食生活が長期的に継続された場合にはサルコペニアを引き起こす要因となる可能性が考えられる。

日常生活で摂取する通常の食事には、タンパク質以外にも、糖質や脂質などの栄養素が含まれている。アミノ酸と糖質の混合物を若年者が摂取すると、アミノ酸のみのサプリメント摂取時と比較して筋タンパク質の合成率が2倍に増加し、一種の相乗効果を示す。しかし、高齢者が同じ混合物を摂取しても、アミノ酸のみのサプリメント以上の効果は得られない(図6)。高齢者のサプリメントにおいて、糖質の付加は逆に筋タンパク質の代謝回転を低下させてしまう[12]。この加齢に伴う栄養障害の理由として、内因性のインスリン分泌が考えられる。他の栄養素を混合せずにアミノ酸だけを摂取した場合、内因性のホルモン応答は著しく抑えられるが、糖質を摂取すると血糖値が上昇するためにインスリン分泌が起こる。インスリンが血中の糖(グルコース)を筋細胞内に取り込み、血糖値を下げる働きをすることは広く知られているが、同時にインスリンは、タンパク同化ホルモンとしての働きを持っており、筋タンパク質合成を促進することが明らかとなっている[13]。若年者では食事摂取後の分泌に相当する量のインスリン投与のみで筋タンパク質合成速度が有意に増加するが、健全な高齢者においては、このインスリン刺激に対する筋タンパク質合成能に障害が認められる[14]。つまり、加齢に伴う骨格筋および全身のタンパク質代謝のインス

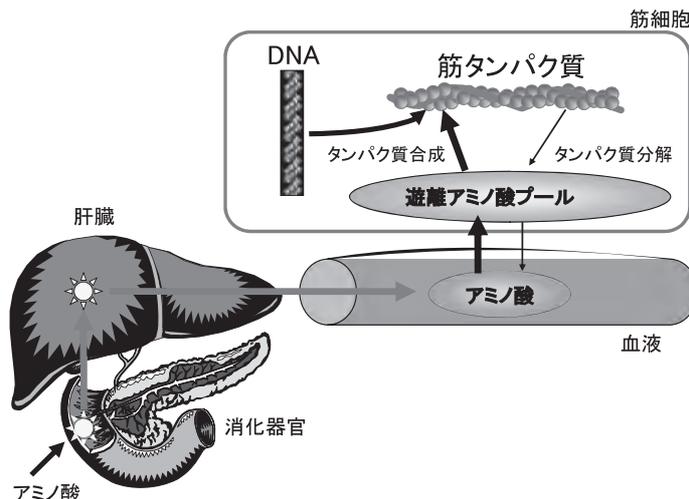


図5. タンパク質およびアミノ酸の消化吸収と筋細胞内でのアミノ酸の利用

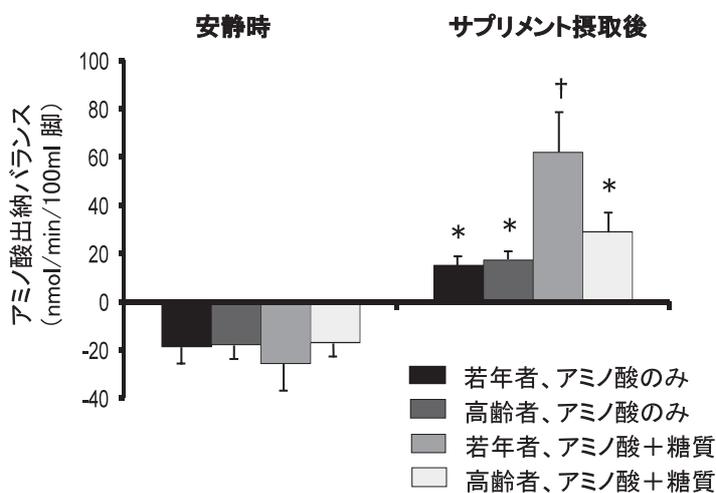


図6 サプリメント摂取前後での筋タンパク質代謝応答の変化
*安静時と比較して有意差 (P<0.05)、†他の全ての群と比較して有意差 (P<0.05)
(文献12より引用改変)

リン抵抗性が、長期的には高齢者の筋量減少につながる要因となっている可能性が高い。

4. 一過性のレジスタンス運動による筋タンパク質代謝応答

レジスタンス運動は骨格筋のタンパク同化を刺激する重要な因子である。一過性のレジスタンス運動を行うと、運動後1時間から2時間後にタンパク質合成速度が安静時と比較して有意に増加する[15]。このレジスタンス運動によるタンパク質合成速度は低~中強度(最大挙上重量の60%以下)においては運動強度に依存して増加し、最大挙上重量の60~90%の域においてほぼ一定となることが報告されている[16]。

タイムコースを追った研究では、骨格筋タンパク質合成の増加は一過性のレジスタンス運動後24~48時間維持されることが示されている[17]。若年者を対象とした研究では、安静空腹時における筋タンパク質の合成と分解速度は運動後ともに増加したが、それらの増加のタイミングは異なっていた。脚筋におけるタンパク質の分解

速度は、運動直後から24時間後まで増加したが、48時間後までには安静レベルまで戻った。それに対して、タンパク質合成速度は、運動後48時間まで有意な増加が維持された(図7)。その結果として、一過性のレジスタンス運動後2日間において正味の出納バランスは安静時と比較して増加の傾向にあった。安静空腹時のタンパク質分解の抑制と出納バランスの増加は、24時間の出納バランス(食事摂取により出納バランスがプラスに移行する時間帯を含む)をよりプラスの方向に増加させることを示唆しており、レジスタンス運動がトレーニングとして長期にわたって続けられた場合には、骨格筋量の増加につながることを示している。

レジスタンス運動によるタンパク同化作用が加齢による影響を受けるかどうかについては今のところ統一された見解が得られていない。しかし、レジスタンス運動を長期的に継続することで高齢者においても有意な筋量の増加は可能である。Fronteraら[18]の研究では平均年齢66歳の高齢者を対象とした12週間のレジスタンス・トレーニングで有意な筋力増加が認められた。高齢者におけるトレーニング期間中の筋力の増加率は5%/日だったが、これは若年者がレジスタンス・トレーニングを行った場合と同等の筋力増加率だった。またレジスタンス・トレーニングによって速筋と遅筋線維の断面積、骨格筋量の増加が認められた。また筋量の増加に伴い、筋力および筋パワーの増加が確認されている[18]。

5. 有酸素運動が骨格筋タンパク質代謝に及ぼす影響

加齢にかかわらず、長期にわたる有酸素性運動のトレーニングによって最大酸素摂取量、ミトコンドリア酸化系酵素活性、グルコース代謝に関連したインスリンの感受性の改善などの効果が認められている[19]。これらの有酸素性運動の効果は高齢者における生活習慣病の予防に大きく貢献することは明らかである。

さらに一過性の有酸素性運動(40% VO₂max)の急性の効果として、筋タンパク質の合成速度の上昇や、わずかではあるが筋量の増加も確認されている。しかし、レジスタンス運動によって得られるような顕著な筋肥大は期待できず、有酸素性運動のみで加齢に伴う筋量減少を防ぐことはできない。興味深いことに、一過性の有酸素性運動の急性効果として、高齢者における筋タンパク質代謝に対するインスリン抵抗性の改善が認められており[20]、通常抑制されている糖質とタンパク質の混合食摂取時のタンパク合成能が有酸素性運動によって改善すると考えられる。

6. おわりに

サルコペニアは筋力の低下による転倒リスクの増加だけでなく、生活習慣病を含む多くの疾患の危険性を増加する要因と考えられている。日常生活で取り組めるサル

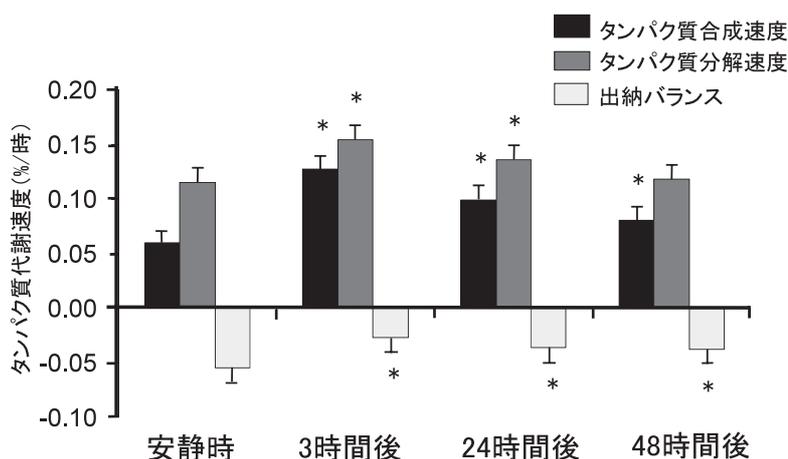


図7. レジスタンス運動前後での筋タンパク質の合成速度、分解速度、および出納バランス
*安静時と比較して有意差 (P<0.05)
(文献17より引用改変)

コペニア対策として、運動介入は最も手軽でかつ効果的である。これまでのエビデンスを検証すると、サルコペニア対策としての運動処方には筋タンパク質の合成を直接刺激するレジスタンス運動と、インスリン刺激によるタンパク同化作用を改善する有酸素性運動との組み合わせによる複合的な運動形態が効果的であると考えられる。また栄養介入の観点からは、加齢に伴うロイシンへの感受性低下を考慮し、ロイシン高配分の必須アミノ酸サプリメントの効果を検証する必要があるだろう。今後さらなる長期的な臨床研究を行うことで、日常生活で取り組める運動と栄養摂取によるサルコペニア予防のガイドライン策定が望まれる。

引用文献

1. Lexell, J., C.C. Taylor, and M. Sjostrom, What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci*, 1988. 84(2-3): p.75-94.
2. Frontera, W.R., K.F. Reid, E.M. Phillips, et al., Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J Appl Physiol*, 2008. 105(2): p.637-42.
3. Volpi, E., M. Sheffield-Moore, B.B. Rasmussen, et al., Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA*, 2001. 286(1206): p.1212.
4. Biolo, G., K.D. Tipton, S. Klein, et al., An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *American Journal of Physiology*, 1997. 273(Endocrinol.Metab.36): p.E122-E129.
5. Rennie, M.J., R.H.T. Edwards, D. Halliday, et al., Muscle protein synthesis measured by sta-

- ble isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting. *Clin Sci*, 1982. 63: p.519-523.
6. Smith, K., N. Reynolds, S. Downie, et al., Effects of flooding amino acids on incorporation of labeled amino acids into human muscle protein. *American Journal of Physiology*, 1998. 275(1 Pt 1): p.E73-E78.
 7. Volpi, E., H. Kobayashi, B. Mittendorfer, et al., Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid-stimulation of muscle protein anabolism in healthy older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2003. 78: p.250-258.
 8. Anthony, J.C., T.G. Anthony, S.R. Kimball, et al., Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *Journal of Nutrition*, 2000. 130(2): p.139-145.
 9. Anthony, J.C., F. Yoshizawa, T.G. Anthony, et al., Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *Journal of Nutrition*, 2000. 130(10): p.2413-2419.
 10. Anthony, T.G., J.C. Anthony, F. Yoshizawa, et al., Oral administration of leucine stimulates ribosomal protein mRNA translation but not global rates of protein synthesis in the liver of rats. *Journal of Nutrition*, 2001. 131(4): p.1171-1176.
 11. Katsanos, C.S., H. Kobayashi, M. Sheffield-Moore, 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*, 2006. 291(2): p.E381-7.
 12. Fujita, S. and E. Volpi, Nutrition and sarcopenia of ageing. *Nutr Res Rev*, 2004. 17(1): p.69-76.
 13. Fujita, S., B.B. Rasmussen, J.G. Cadenas, et al., Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 2006. 291(4): p.E745-E754.
 14. Rasmussen, B.B., S. Fujita, R.R. Wolfe, et al., Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J.*, 2006. 20(6): p.768-769.
 15. Dreyer, H.C., S. Fujita, J.G. Cadenas, et al., Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J.Physiol*, 2006. 576(Pt 2): p.613-624.
 16. Kumar, V., A. Selby, D. Rankin, et al., Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J Physiol*, 2009. 587(Pt 1): p.211-7.
 17. Phillips, S.M., K.D. Tipton, A. Aarsland, et al., Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *American Journal of Physiology*, 1997. 273(1 Pt 1): p.E99-107.
 18. Frontera, W.R., C.N. Meredith, K.P. O'Reilly, et al., Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol*, 1988. 64(3): p.1038-44.
 19. Jones, A.M. and H. Carter, The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med*, 2000. 29(6): p.373-86.
 20. Fujita, S., B.B. Rasmussen, J.G. Cadenas, et al., Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes*, 2007. 56(6): p.1615-1622.