

# 廃用性筋萎縮の原因となるメカニズム:

## 予防策としてのタンパク質供給と運動の潜在的役割

Joanne E. Mallinson Ph. D., Andrew J. Murton Ph. D

Mechanisms responsible for disuse muscle atrophy: Potential role of protein provision and exercise as countermeasures. Nutrition, 29(1):22-28, 2013

PMID:22951156

翻訳担当者: 医療法人社団苑田会 苑田第一病院 林洋暁

イギリスノッティンガム大学クイーンズメディカルセンター生体医学科学学校, 代謝生理学科

Key words: 不動、ベッドレスト、ユビキチンプロテアソームシステム、筋タンパク合成、アミノ酸

### 【抄録】

#### 序論

廃用性筋萎縮は、損傷後や疾病期間中に生じ、結果として筋肉量減少、筋力低下、時には衰弱を引き起こす。本稿では、長期間に渡る廃用の結果、どのように筋萎縮が生じるのか、そして筋肉量を調整する役割があると考えられている主要なメカニズムに基づき、廃用による筋萎縮の最新の病因学について議論する。また、不動やベッドレスト期間に経験する筋肉量の減少を制限したり、無効にしたりする戦略としての抵抗運動と栄養の役割を考える。そして、不動患者の筋肉異化作用を抑制する為に、解決すべき栄養対策における幾つかの問題について議論する。

#### 廃用期間中における筋肉量低下の原理

主に筋原線維のタンパク質を構成するものは、新しいタンパク質の合成と、既存のタンパク質の分解の間にある複雑なバランスの上に成り立っている。これら両者の変化にある不均衡は、筋タンパク質の分解と合成の結果生じ、結果的にそれぞれ筋肉量を増加または減少させる。筋タンパク合成の増加は、栄養供給の結果起こり、特にロイシンやイソロイシン、バリンなどの分岐鎖アミノ酸 (BCAAs) に影響を受けやすい。吸収後の筋タンパク質の低下は、筋タンパク分解の増加に伴った筋タンパク合成の減少の結果生じている。

#### 筋タンパク質の合成

筋タンパク合成の増加に、筋肉内のアミノ酸の利用増加が関連するメカニズムについての定義は、はっきりしていない。一方、近年まで中-長期の廃用性筋萎縮は概してヒトにおいて調査されており、短期的な変化の概念は広く認められて来なかった。最近、短期 (72 時

間以下)における初期の筋肉量減少は、筋タンパク合成の低下だけが原因ではないというエビデンスが提示されている。実際には、ヒトを標本とした14日間の下肢不動における筋微小配列の分析では、転写変化が筋タンパク合成の減少と一致し、廃用性筋萎縮の後期においてのみ見られるということが示唆されている (Abadi ら;2009)。

### 筋タンパク質の分解

ユビキチン-プロテアソーム系は、一部の筋萎縮状態における筋肉量の減少の助けになり、筋タンパク分解の原因となるように思われる。ユビキチン-プロテアソーム経路によるタンパク質の分解は、二つの別々の連続的段階を伴う。1)多様のユビキチン分子の共有結合による基質の分別と、2)遊離して再利用可能なユビキチンを放出することによる、26Sプロテアソーム錯体によるタンパク質の分解である。骨格筋において、タンパク質のユビキチン結合と分解は筋特有の2つのユビキチンリガーゼ (MAFbx と MuRF-1) によって調整されると考えられている。いずれのリガーゼのノックアウトも、除神経後の筋肉量減少が弱まることが分かっている (Bodine ら;2001)。近年の研究では、廃用性筋萎縮初期数日におけるユビキチン・プロテアソーム介在性タンパク質の破綻が指摘している。ヒトにおいて、2日間の下肢固定もしくは免荷によって、ユビキチン・タンパク質結合体の増加やユビキチン結合と関連したタンパク質の転写増加に十分であった (Abadi ら;2009)。ところが、72時間の片側下肢の懸垂 (不使用) によって、アクチン-ミオシン単位のタンパク質分解の増加も示唆している (Tesch ら;2008)。しかし、Tesch の微量透析技術について批評 (Rennie ら;2008) がある点に注意する必要がある。

### 筋不使用後、中-長期間における筋タンパク質合成の低下

長期の廃用を余儀なくされた患者の筋において、選択的転写の存在は、タンパク質の分解と関与している。さらに、人工呼吸器管理中の脳死ドナーは横隔膜の著しい萎縮とユビキチンタンパク質の増加、MAFbx と MuRF1、mRNA レベルの増加、増加したキモトリプシン様の20Sプロテアソームの活動が見られる。プロテインユビキチン化増加の欠如や、廃用性筋萎縮のタンパク合成率減少の重要性、筋タンパク質合成の抑制は中期から後期の廃用性筋萎縮を決定づける。AKTは筋タンパク合成の調整器としての役目を果たすだけでなく、筋タンパク合成と筋タンパク分解を担うメカニズムの収束の要としても働く。

### 治療的予防策としての栄養と抵抗運動の活用

廃用による骨格筋の減少を抑える戦略として、筋タンパク合成の維持やタンパク質分解を抑制するため、主に抵抗運動と栄養摂取を利用することが中心となってきた。分岐アミノ酸 (BCAAs: 必須アミノ酸の一種) の供給により筋タンパク合成を増加させる事は、周知の事である。しかし、Nicastro ら (2010) によって詳細に述べられているように、BCAAs (特にロイシン) の適量は現在解明されていなく、容量-反応関係はデータ不足である。臨床において、廃用性筋萎縮の治療のための無難で効果的な治療方針を考えると、低負荷高頻度の抵抗運動が筋原線維タンパク質の増加に効果的であるという考え方が奨励される。アミノ酸供給が廃用性筋萎縮の期間に筋肉量を保つのに大きな効果がないように見えるが、抵抗運動と組み合わせた時、効果的な治療策となる。アミノ酸供給に関する高齢者のタンパク合成反応

---

**Mechanisms responsible for disuse muscle atrophy: Potential role of protein provision and exercise as countermeasures.**

---

は、若年者のそれに比較して減少することが示されている (Smith ら;2008) 。また、高齢者における高インスリン血症は、筋タンパク分解の減少率が低下してしまうという報告がある (Wilkes ら;2009) 。このことは、高齢者の機能回復方針を考える際に更なる考察が必要となることを示唆している。

**結論**

ヒトにおける筋タンパク破壊の増加は、廃用となってから数日で起こるかもしれないが、筋肉量の減少の原因は主に、筋タンパク合成の減少であると思われる。筋肉量の減少に対する治療は、抵抗運動か栄養供給の単独使用と、それらの併用について議論してきたが、併用することにより成果が得られた。

**解説**

骨格筋の廃用性萎縮に対する理学療法介入を行う際に、栄養の視点からとらえたタンパク質の供給と効果的な運動負荷量の選択が要求される。また、タンパク質の代謝は合成や分解の過程に分けられ、運動負荷量によって、タンパク合成・分解の促進・抑制を図ることが出来る。高齢者においては、タンパク質の合成・分解のバランスが崩れていることを考慮する必要性があり、目的に応じた負荷量を検討すべきと考える。

**参考文献**

- 1) Abadi A, et al; Limb immobilization induces a coordinate down-regulation of mitochondrial and other metabolic pathways in men and women. *PLoS One* 2009; 4: e6518.
- 2) Bodine SC, et al; Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 1014–9.
- 3) Tesch PA, et al; Skeletal muscle proteolysis in response to short-term unloading in humans. *J Appl Physiol* 2008; 105: 902–6.
- 4) Rennie MJ, et al; Reliability of results and interpretation of measures of 3-methylhistidine in muscle interstitium as marker of muscle proteolysis. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1380–1.
- 5) Nicastrò H, et al; An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids* 2010; 40: 287–300.
- 6) Smith GI, et al; Differences in muscle protein synthesis and anabolic signaling in the postabsorptive state and in response to food in 65–80 year old men and women. *PLoS One* 2008; 3: e1875.
- 7) Wilkes EA, et al; Blunting of insulin inhibition of proteolysis in legs of older subjects may contribute to age-related sarcopenia. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1343–50.