

廃用性筋萎縮に対する大豆たんぱく質の有効性について

橋 本 理 恵*¹・寺 尾 純 二*¹・二 川 健*²

Effect of Dietary Soy Protein on Skeletal Muscle Atrophy

HASHIMOTO Rie, TERAJO Junji and NIKAWA Takeshi

Abstract: Japan is rapidly aging, and the aging rate in 2015 (population ratio of 65 years old and over) was 26.7%, and the population ratio of 75 years old and over was 12.9%¹⁾. As a problem related to nutrition in a super-aged society, the importance of malnutrition, which is likely to fall into the elderly, can be raised from the viewpoint of extending healthy life expectancy and preventing long-term care. The presence of undernutrition leads to sarcopenia, which causes muscle weakness and physiological disability, resulting in a frailty cycle. This cycle reduces energy consumption and appetite with the decrease of physical activity and aggravate nutritional status²⁾. If the level of physical activity continues to decline or it causes bedridden condition, disuse muscle atrophy happened, which is recognized as secondary sarcopenia. Disuse muscle atrophy is an urgent social problem in Japan with a super-aging population. Effective countermeasures against disuse muscle atrophy have not been established expect for rehabilitation. In this review, effectiveness of soy protein intake is discussed as a nutritional approach to prevent muscle wasting.

Key Words: Soy protein, Disuse muscle atrophy, Ubiquitin ligase

要旨: 我が国では急速に高齢化が進展しており、平成27年の高齢化率（65歳以上人口割合）は26.7%であり、75歳以上の人口割合は12.9%となり、超高齢社会に突入した¹⁾。超高齢社会における栄養に関わる問題として、健康寿命の延伸や介護予防の視点から、高齢者が陥りやすい低栄養の問題の重要性があげられる。低栄養が存在すると、サルコペニアにつながり、筋力低下、身体機能低下が引き起こされ、活動量の低下に伴い消費エネルギー減少、食欲低下をもたらす、栄養状態がさらに悪化するというフレイルティ・サイクルが構築される²⁾。活動量の低下が継続すると、それにより寝たきりとなった場合、廃用性筋萎縮を起こす。廃用性筋萎縮は、二次性サルコペニアの要因であり、超高齢化のわが国では重要な社会問題である。二次性サルコペニアの要因となる廃用性筋萎縮においては、その有効な対処法はリハビリテーション以外にまだ確立されていない。本総説では、筋萎縮に対する栄養学的なアプローチとして、大豆たんぱく質の有効性について述べてみたい。

キーワード: 大豆たんぱく質、廃用性筋萎縮、ユビキチンリガーゼ

はじめに

骨格筋は、地上において重力がかかった状態

では、合成と分解のバランスによって筋力を維持している（図1）。しかし、宇宙環境や寝たきりなどの重力負荷が軽減された状態では、筋タンパク質は分解に傾き、廃用性筋萎縮が起こ

*¹ 甲南女子大学医療栄養学部医療栄養学科

*² 徳島大学医学部医科栄養学科

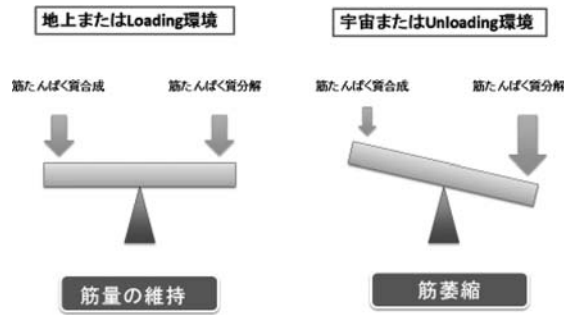


図1 筋タンパク質の合成と分解

る^{3,4)}。超高齢社会のわが国では、寝たきりなどによる廃用性筋萎縮は重要な問題となっている。そしてその予防や治療法については、現在のところレジスタントトレーニング以外にその有効な治療法はなく、食事療法による予防・治療は今後期待される場所である。

廃用性筋萎縮と ユビキチン-プロテアソーム経路

先ほども述べたように、骨格筋は地上において重力がかかった状態では、合成と分解のバランスによって筋力を維持しているが、重力負荷が軽減されると、筋タンパク質は分解に傾く。筋たんぱく質の分解経路には、カルパイン経路、リソソーム経路、ユビキチン-プロテアソーム経路の3つの主要な経路が存在する。宇宙フライトによる無重力状態における筋タンパク質の萎縮では、ユビキチン-プロテアソーム経路が関与していることが示された⁵⁾。さらにDNAマイクロアレイ法で調査したところ、ユビキチンリガーゼである Cbl-b の発現が顕著であること、また GF-1 シグナルの重要な細胞内シグナル分子である IRS-1 の減少や Akt のリン酸化の減少が確認された。宇宙フライトを行っ

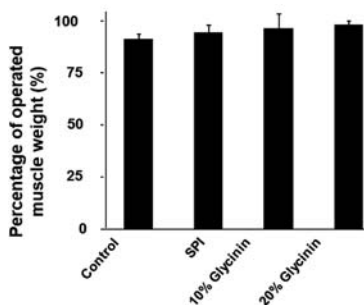


図3 A) 前脛骨筋の湿重量変化⁹⁾

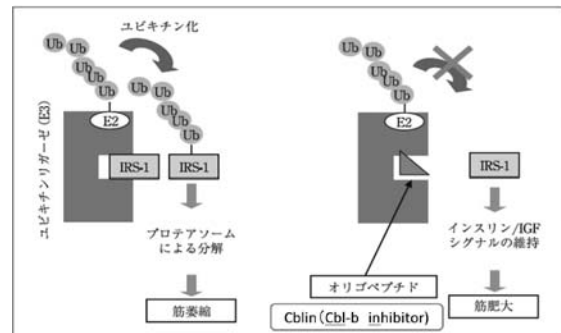
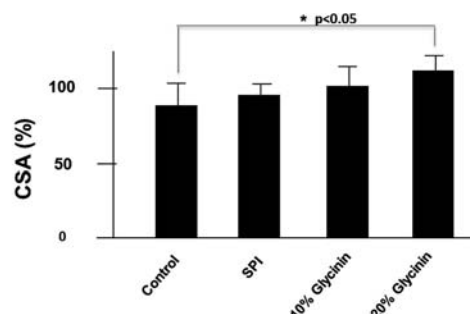


図2 オリゴペプチドによるユビキチン化の阻害作用
山下結衣ら(2012)寝たきり患者の筋萎縮に対する栄養学的アプローチ. 化学と生物 vol.50 No.5⁸⁾より改変

たラットでは、地上で飼育されたラットと比較して、ユビキチンリガーゼのひとつである Cbl-b が増加していることが確認された⁶⁾。ユビキチンリガーゼ Cbl-b は、その標的である基質タンパク質 IRS-1 に結合してユビキチン化し、IRS-1 のユビキチン化と筋萎縮を促進する。この経路を阻害することが筋萎縮の治療に繋がるのではと考え、ユビキチンリガーゼ活性を阻害できるオリゴペプチドを探索した。その結果、あるペプチドに強力な阻害作用のあることが見出され、Cblin (Cbl-b inhibitor) と名付けられた。坐骨神経切除を施したマウスの腓腹筋に Cblin を投与したところ、IRS-1 の分解を阻害し、筋萎縮関連遺伝子の発現が抑制されることが確認された(図2)⁷⁾。

大豆由来ペプチド

近年、食品由来の生理活性ペプチドが機能する生理学的作用やホルモン様作用に関する研究が活発に行われている。食品由来のペプチドは、血圧降下作用、抗酸化作用、血中コレステロール低下作用など多彩な機能が報告されてい



B) 前脛骨筋の筋横断面積変化⁹⁾

る。廃用性筋萎縮に有効な機能性ペプチドについて探索した結果、大豆に含まれるグリシニンたんぱく質が Cblin に類似したアミノ酸配列を持っていることがわかった。そして、グリシニンを用いて坐骨神経切除マウスでの筋萎縮抑制効果について調べたところ、20% グリシニン食が、前脛骨筋に対して筋湿重量の減少を抑制し、また筋横断面積の減少を抑制することが確認された (図 3 A, B)⁹⁾。この結果より、大豆に含まれるペプチドが、廃用性筋萎縮の予防・治療に有効な機能性ペプチドである可能性が考えられた。

大豆たんぱく質の食事介入試験

大豆たんぱく質が、動物モデルレベルで抗筋萎縮作用を示したことから、ヒトにおいてもその有効性を調べるために、我々は臨床試験を行った。さまざまな身体活動レベルの対象者に、大豆たんぱく質の食事介入試験を行った。対象者は A：身体活動量の高い健常者と、B：身体活動量の低い健常者、そして C：寝たきり患者とした (表 1)。

表 1 対象者の身体活動レベル (20 歳以上の成人)

	身体活動レベル	日常生活での活動状況
A	身体活動量の高い健常者	週に 2 回以上 10 km のランニングを行っている。(マラソン同好会に所属)
B	身体活動量の低い健常者	主にデスクワークを行っている、運動はあまりしない。
C	寝たきり患者	1 日のうち 50% 前後をベッド上または椅子で過ごしている。

それぞれの身体活動レベルの対象者に対し、普段の食事に加えてカゼイン 8 g を負荷した群と大豆たんぱく質 8 g を負荷した群に分け、大腿四頭筋の筋肉量、膝の伸展筋力について調査を行った。たんぱく質負荷における安全性を考慮し、先行試験を参考に 1 日 8 g のたんぱく質負荷食とした¹⁰⁾。また、寝たきり患者では、たんぱく質負荷を行わない試験食非摂取群をコントロール群とした。

筋肉量の測定は、MRI により大腿四頭筋を撮影し、それを 3 次元に構築するソフトウェア (AquariusNET) を用いて行われた (図 4)。

その結果、身体活動の低い健常者では、カゼイン群に比べ有意に大豆群の大腿四頭筋の筋肉量が増加していることがわかった。寝たきり患者においては、試験食非摂取群に比べ、カゼイン群、大豆群ともに筋肉量が増加していたが、カゼイン群が有意に増加していた。(図 5) 膝の伸展筋力については、身体活動量の低い健常者では、大豆群が有意に増加し、寝たきり患者では増加傾向にあった (図 6)¹¹⁾。

この実験結果より、大豆たんぱく質は、低い

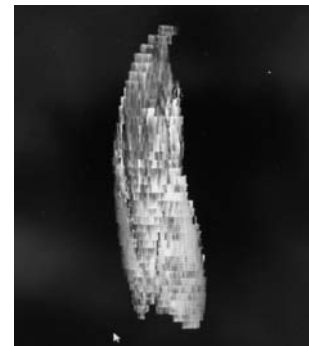


図 4 MRI の 2 次元データを 3 次元に構築した大腿四頭筋

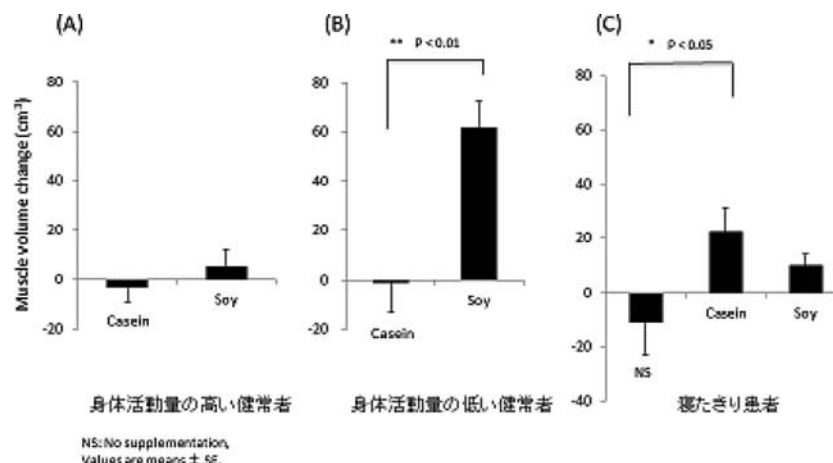


図 5 大腿四頭筋における筋肉量の変化

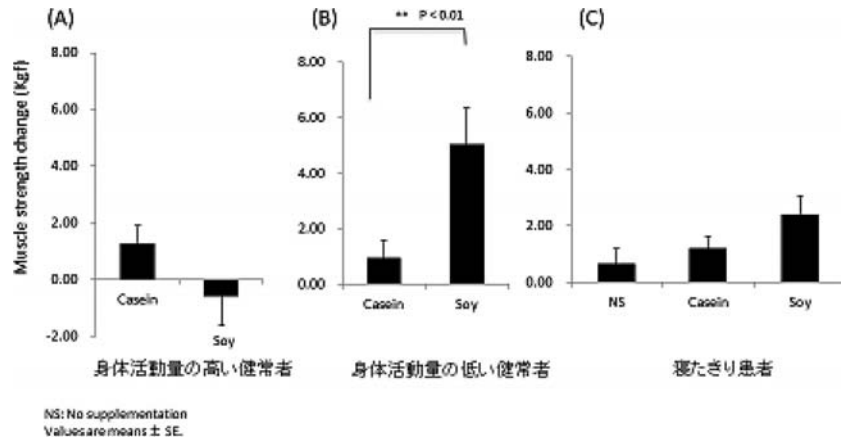


図6 膝の伸展筋力の変化

身体機能や寝たきり患者において、筋肉量や筋力が増加したことが示された。筋タンパク質分解の予防・治療における有効な栄養素であると言えるかもしれない。この研究では、1日8gのたんぱく質を、通常の食事に付加したが、どの対象者も血中尿素窒素や血清クレアチニン値ともに大きな変化は見られず、腎機能に異常はみられなかった。寝たきり患者の対象者には高齢者が多かったが、1日8gのたんぱく質負荷は、腎臓に負担をかけず、廃用性筋萎縮に対して有益な栄養素であるということが示された。

大豆たんぱく質の有効性について

これらの実験結果より、大豆たんぱく質は、活動量の低い場合や、寝たきりのような場合の重力負荷が軽減された状態では、筋肉の分解に対し抑制する効果があると考えられる。寝たきりのような、筋タンパク質の分解が亢進しているような廃用性筋萎縮では、大豆たんぱく質の摂取が、筋萎縮予防効果があるのではないかとと思われる。

「日本の食事摂取基準 2015年版」によると、高齢者のたんぱく質の推奨量は1.06g/日である。施設入居者や在宅ケア対象の高齢者では、負の窒素出納を示す人が少なくないという報告もある¹²⁾。また、たんぱく質摂取量が低下している高齢者では、虚弱(フレイル)が高度にみられることが報告されている¹³⁾。今回のヒト試験でのたんぱく質負荷群において摂取されたたんぱく質量は、1.3g/kgBW前後であり¹⁰⁾、寝たきりの廃用性筋萎縮の治療・予防においては、

推奨量よりも0.15g/kgBW程度多くたんぱく質を摂取したことになる。30日間の負荷試験においては、腎機能における安全性は証明されており、寝たきりや不動で起こる廃用性筋萎縮には、たんぱく質摂取量を増量することが有効かもしれない。その適正な量については、今後検討していく必要があると思われる。

また、無重力状態では酸化ストレスが増加していることがわかっており⁶⁾、今回のヒト試験においても、寝たきりの対象者では酸化ストレスの指標である尿中8-OHdGが高値を示していた。そしてカゼインまたは大豆たんぱく質の負荷により有意に減少していることがわかった。(図7)大豆たんぱく質には、抗酸化作用をもつシステインが含まれているが、以前の実験でシステインは、宇宙フライトラットのストレスマーカーの増加を抑制していたことより、筋萎縮予防に効果的なアミノ酸であるかもしれない。

さらに、大腿四頭筋のMRI画像で、脂質含量を測定したところ、カゼイン負荷群より大豆たんぱく質負荷群の方が低いということもわかった。大豆たんぱく質は、血中脂質を低下させることがわかっているが、筋肉への脂肪の沈着を抑制することが示唆された。このことは、大豆たんぱく質群の筋力がカゼイン群よりも強くなっていたことを証明するのではないかとと思われる。それは、たんぱく質含有量の多い、質の良い骨格筋を形成するのではないかと考えられる。このことについては、今後さらなる研究が必要と思われる。

また、最近の研究では、大豆たんぱく質とホ

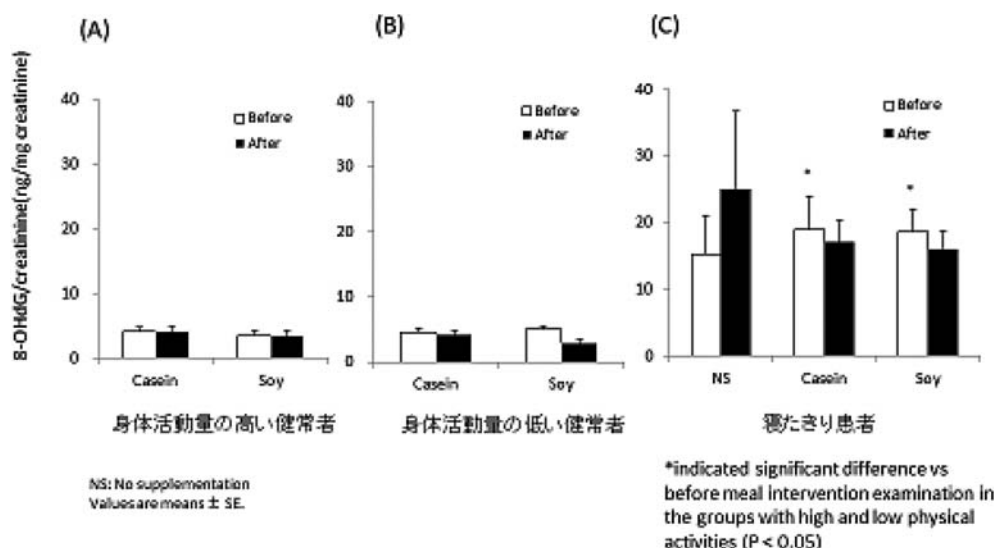


図7 介入前・介入後の尿中8-OHdG

エイたんぱく質を1:1で混合した20%たんぱく質食を用い、筋萎縮抑制効果を調査した。マウスの坐骨神経切除による筋萎縮に対し、大豆たんぱく質とホエイたんぱく質の混合食は、筋萎縮に対し強い抑制効果を示した¹⁴⁾。ホエイたんぱく質は筋たんぱく質合成を刺激することが知られているので¹⁵⁾、大豆たんぱく質の分解抑制効果と、ホエイたんぱく質の合成刺激の作用により、より強い筋萎縮抑制効果が期待される場所である。今後は臨床試験の研究においても、良い結果が待たれる。

おわりに

このように大豆たんぱく質の機能性は、廃用性筋萎縮における治療・予防効果が期待される食品であることは明らかとなってきた。大豆のイソフラボンにおいても研究が進んでおり、サルコペニアや骨粗鬆症にも有効であるという報告がある¹⁶⁾。大豆たんぱく質の機能性における研究は、超高齢社会に突入したわが国にとって、重要な社会問題を解決するべく必要な研究のひとつであり、今後のさらなる発展が望まれる。

引用文献

- 1) 内閣府 平成28年版高齢社会白書(概要版)(2019-10-13 アクセス <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/gaiyou/index.html>)
- 2) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al. (2008) Initial manifestations of frailty criteria and the develop-

ment of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 984-990.

- 3) Thomason DB, Biggs RB, Booth FW (1989) Protein metabolism and β -myosin heavy chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am J Physiol* 257: R 300-305.
- 4) Tischler ME, Rosenberg S, Satarug, S, Henriksen EJ, Kirby CR, Tome M, Chase P (1990) Different mechanisms of increased proteolysis in atrophy induced by denervation or unweighting of rat soleus muscle. *Metabolism* 39: 756-763.
- 5) Ikemoto M, Nikawa T, Takeda S, Watanabe C, Kitano T, Baldwin KM, Izumi R, Nonaka I, Towatari T, Teshima S, Rokutan K, Kishi K (2001) Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J* 15: 1279-1281.
- 6) Nikawa T, Ishidoh K, Hirasaka K, Ishihara I, Ikemoto M, Kano M, Kominami E, Nonaka I, Ogawa T, Adams G. R, Baldwin K. M, Yasui N, Kishi K, Takeda S (2004) Skeletal muscle gene expression in space-flown rats. *FASEB J* 18: 522-524.
- 7) Nakao R, Hirasaka K, Goto J, Kazumi Ishidoh K, Yamada C, Ohno A, Okumura Y, Nonaka I, Yasutomo K, Baldwin KM, Kominami E, Higashibata A, Nagano K, Tanaka K, Yasui N, Mills EM, Takeda S, Nikawa T (2009) Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol* 29: 4798-4811.
- 8) 山下結衣, 越智ありさ, 他 (2012) 寝たきり患者の筋萎縮に対する栄養学的アプローチ. *化学と生物* vol.50 No.5 357-362.
- 9) Abe, T, Kohno, S, Yama, T, Ochi, A, Suto, T, Hirasaka, K, Ohno, A, Teshima-Kondo, S, Okumura, Y, Oarada, M, Choi, I, Mukai, R, Terao, J, & Nikawa, T (2013) Soy Glycinin Contains a Functional Inhibitory Sequence against Muscle-Atrophy-Associated Ubiquitin Li-

- gase Cbl-b. *Int J Endocrinol* 907565.
- 10) 新開省二, 金 憲経, 渡辺直紀, 他 (2009) 虚弱高齢者を対象とした運動 vs. 運動+栄養介入(大豆ペプチド)の効果に関する無作為比較試験. *栄養学雑誌* vol. 67 No.2: 76-83.
 - 11) Hashimoto R, Sakai A, Murayama M, Ochi A, Abe T, Hirasaka K, Ohno A, Teshima-Kondo S, Yanagawa H, Yasui N, Inatsugi M, Doi D, Takeda M, Mukai R, Te-*rao* J, Nikawa T (2015) Effects of dietary soy protein on skeletal muscle volume and strength in humans with various physical activities. *J Med Invest* 62: 177-183.
 - 12) 海老沢秀道, 大関知子, 市川みね子, 他 (1992) 養護老人ホーム利用者の窒素出納維持量. 必須アミノ酸研究 136: 9-12.
 - 13) Kobayashi S, Asakura K, Suga H, et al. (2013) High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 12: 164-173.
 - 14) 二川 健, 橋本理恵, 中尾玲子, 内田貴之, 二宮みゆき他 (2017) 坐骨神経切除による筋萎縮に対する大豆たんぱく質とホエイたんぱく質の相加効果. *大豆たんぱく質研究* Vol.20: 8-12
 - 15) Kakigi R, Yoshihara T, Ozaki H, Ogura Y, Ichinoseki-Sekine N, Kobayashi H, Naito H (2014) Whey protein intake after resistance exercise activates mTOR signaling in a dose-dependent manner in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 114: 735-742.
 - 16) Hirasaka K, Maeda T, Ikeda C, Haruna M, Kohno S, Abe T, Ochi A, Mukai R, Oarada M, Teshima-Kondo S, Ohno A, Okumura Y, Terao J and Nikawa T (2013) Isoflavones derived from soy beans prevent MuRF 1-mediated muscle atrophy in C2C12 myotubes through SIRT1 activation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 59: 317-324.