

筋萎縮を抑制しないが肝臓でのたんぱく質合成を亢進する

203m13 原田八千代  
指導教員 岡村 浩嗣

キーワード: サルコペニア、高たんぱく質、間食、筋肉

【目的】

我が国では、21世紀の半ばには国民の3人に1人が65歳以上の高齢者になると予想されている。この超高齢化社会では、高齢者の虚弱化・寝たきりの防止とそれからの回復が重要な課題である。高齢者の腸や肝臓のたんぱく質(アミノ酸)要求量は若齢者のそれと同程度であるにもかかわらず、高齢者は食欲が低下することが多く、たんぱく質摂取量が減少している。このため、高齢者では食事で摂取したアミノ酸の多くの部分が、消化・吸収の初期段階にある肝臓などで取り込まれる結果、筋肉などの末梢組織に供給されるアミノ酸が不足し、加齢に伴う筋萎縮(サルコペニア)に関係していると考えられている。

ところで、食事で肝臓などのアミノ酸要求が満たされたタイミングと考えられる間食で高たんぱく質食を摂取すると、アミノ酸が肝臓などで取り込まれず筋肉などに供給される可能性がある。また、アミノ酸を血中へ持続注入することにより、血中アミノ酸濃度を6時間にわたって安静時の1.7倍に上昇させておいても、筋肉たんぱく質合成は投与2時間をピークとして、その後低下することが報告されている。このことは、筋肉たんぱく質合成を高めるためには、血中アミノ酸濃度を高く維持するだけでなく、濃度が上昇するという刺激を繰り返し与えることが効果的な可能性のあることを示唆している。

そこで本研究では、グルココルチコイド誘発性老化モデルラットに、高たんぱく質間食を2回与えることが筋萎縮などを低減するかどうか検討することを目的とした。

【方法】

18週齢のSD系雄ラット18匹を、対照群(C)、グルココルチコイド投与群(GC)、グルココルチコイド投与間食摂取群(GCS)の、各群6匹ずつ3群に分け、8週間飼育した。飼育室の照明は、08:00-20:00を暗期、20:00-08:00を明期とした。全ての群にCE-2を1日2食制下(08:00~09:00と20:00~21:00)に摂取させるPair-Feeding法で与え、飲水は自由とした。GCSには2食の食餌の間(12:00~13:00と16:00~17:00)に高たんぱく質間食(カゼイン60%、グラニュー糖40%、1.8g×2/day、3.74kcal/day)を摂取させた。また、CとGC

には、2食の食餌に高たんぱく質間食を1.8gずつ添加し、全ての群でエネルギー摂取量(68.49kcal/day)及び窒素摂取量を等しくした。GCとGCSにはプレドニゾロン、2mg/kg BWを皮下投与し、Cには、vehicleとしてグルココルチコイド溶液を作製する時に用いた1%カルボキシメチルセルロース溶液(生理食塩水で調製)を皮下投与した。投与時間は毎日09:00とした。

実験開始8週目の連続する3日間、飲水量と尿量の測定を行った。飼育終了後エーテル麻酔下で開腹し、下大静脈から採血することで安樂死させ、各組織の採取及び秤量を行った。血清は、総たんぱく質濃度とアルブミン濃度及びグルコース濃度を測定し、採取した組織は重量、水分量を測定し、肝臓と腓腹筋については、たんぱく質、総脂質、グリコーゲンの分析も行った。データは、一元配置分散分析で有意差があった場合に、FisherのPLSD法で検定し、P<0.05を有意とした。

【結果】

1. 体重

実験開始時の体重には群間に有意な差はなかった(C 506.8g (SD 38.5)、GC 507.0 (36.3)、GCS 506.2 (38.7)、P<0.01)。実験終了時は、CよりもGCとGCSが有意に低かった(C 490.8g (31.1)、GC 427.5 (41.6)、GCS 431.0 (31.7)、P<0.01)。

2. 飲水量及び尿量

1日あたりの飲水量は、GCSよりもCとGCが有意に高かった(C 34.13g/日 (3.26)、GC 35.81 (4.03)、GCS 26.46 (3.75))。体重100gあたりに換算した場合は、GCSよりもGCが有意に高かった(C 6.77g/日/100g BW (0.88)、GC 8.01 (0.92)、GCS 6.01 (0.98))。1日あたりの尿量は、GCSよりもGCが有意に高かった(C 22.75g/日 (3.23)、GC 24.78 (3.30)、GCS 18.14 (3.64))。体重100gあたりに換算した場合も同様の結果だった(C 4.50g/日/100g BW (0.57)、GC 5.54 (0.75)、GCS 4.13 (0.95))。

3. 組織重量

肝臓の湿重量は群間に有意差はなかったが、体重あたりの湿重量はGCとGCSがCよりも有意

に高かった(C 2.92 g/100g BW (0.13)、GC 3.31 (0.26)、GCS 3.25 (0.19))。腓腹筋の湿重量は GC と GCS が C よりも有意に低かった(C 5.32 g (0.38)、GC 4.48 (0.50)、GCS 4.52 (0.44))が、体重あたりの湿重量には群間に差はなかった。

#### 4. 組織水分量

内臓と骨格筋の水分量には、いずれの組織にも差はなかった。

#### 5. 血清総たんぱく質濃度、血清アルブミン濃度、血清グルコース濃度

血清総たんぱく質濃度は GCS が C より有意に高かったが、GC と C には差はなかった(C 5.40 g/dL (0.14)、GC 5.55 (0.14)、GCS 5.73 (0.25))。血清アルブミン濃度は、GCS が C より高い傾向にあったが、GC と C には差はなかった(C 3.15 g/dL (0.10)、GC 3.23 (0.29)、GCS 3.40 (0.13))。血清グルコース濃度は、C よりも GCS が有意に高く、GC は高い傾向にあった(C 162 mg/dL (16)、GC 181 (18)、GCS 187 (13))。

#### 6. 肝臓組成、腓腹筋組成

肝臓 1 グラムあたりでは、たんぱく質含量で、GC よりも C と GCS が有意に高かった(C 0.203 g/g (0.005)、GC 0.194 (0.005)、GCS 0.205 (0.009))(図 1)。総脂質量、グリコーゲン含量には群間に有意な差は認められなかった。肝臓全体のたんぱく質含量、総脂質量、グリコーゲン含量の全てで群間に有意な差は認められなかった。腓腹筋 1 グラムあたりでは、たんぱく質含量(図 2)、総脂質量、グリコーゲン含量の全てで群間に有意な差は認められなかった。腓腹筋全体では、たんぱく質含量が、C よりも GC と GCS で有意に低かった(C 1.113 g/Gas (0.088)、GC 0.936 (0.103)、GCS 0.949 (0.079))。総脂質量、グリコーゲン含量には群間に有意な差は認められなかった。

#### 【結論】

本研究では、グルココルチコイドの投与によって骨格筋の重量が減少し、グルココルチコイドは骨格筋のたんぱく質合成を抑制する一方で分解を促進するという先行研究の結果と一致した。

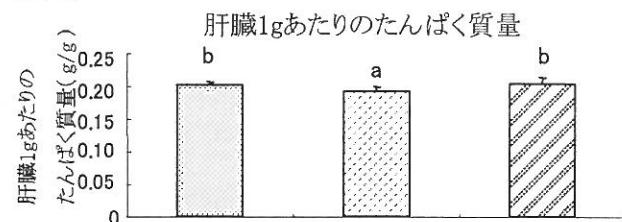
飲水量と尿量が GC よりも GCS が高かった理由については、血糖値が関係しているものと考えられる。今回は屠殺前の一時点しか測定しておらず、GC よりも GCS が高い値になっているが、GCS では間食摂取後にインスリンが分泌されることによって血糖値が低下したことが推測される。このため、平均血糖値は GC が GCS よりも高かったと推察され、このため GC で多飲多尿となった可能性が考えられる。

グルココルチコイドを投与し間食を摂取した群(GCS)と、グルココルチコイドを投与しなかった対照群(C)で肝臓の重量に差がなかった。しかし、肝臓重量を体重 100gあたりに換算した場合は、GC、GCS が C に比べて有意に高かった。血清総たんぱく質濃度は GCS が C より有意に高く、GC と C に有意差はなかった。また、肝臓のたんぱく質量は、1g あたりに換算した場合で GCS と C が GC に比べて有意に高かった。これらのこととは、間食で摂取したたんぱく質が肝臓でのたんぱく質合成に利用されたことを示唆している。

骨格筋の重量や筋肉のたんぱく質量が、間食を摂取した GCS で間食を摂取しなかった GC とで差がなく、高たんぱく質間食はグルココルチコイドによる骨格筋のたんぱく質減少を低減しなかった。このことは今回、食餌で与えたたんぱく質量では肝臓のアミノ酸要求量が満たされず、間食で摂取したアミノ酸も肝臓でのたんぱく質合成に利用されたため、骨格筋で利用できるだけのアミノ酸が供給されなかつた可能性を示唆している。

本研究では、グルココルチコイドによる筋肉たんぱく質分解の亢進によって血中へ放出されたアミノ酸が肝臓に取り込まれ、肝臓のたんぱく質合成を促進したことが示唆された。したがって、今後、運動を併用して骨格筋たんぱく質の合成を刺激しながら間食を与えると、グルココルチコイドによる骨格筋のたんぱく質分解の亢進を抑制できる可能性が推察される。

(図 1)



(図 2)

