

成人期と高齢期におけるエネルギー代謝の比較

柴田 克己・伊美 友紀子・吉岡 泰淳
川畑 球一・寺尾 純二

Comparison of Energy Metabolism in Adulthood and Old Age

SHIBATA Katsumi, IMI Yukiko, YOSHIOKA Yasukiyo,
KAWABATA Kyuichi and TERAJO Junji

Abstract: It is an urgent problem what kind of nutritional advice should be given to prevent the aged person from falling into sarcopenia and frailty. We have summarized the latest information on the underlying the energy production pathway and its regulation. Since stored fat plays an important role in energy production, we summarized the control mechanism of fatty acid biosynthesis from glucose via citric acid and the biosynthetic pathway from fatty acids to fat. Next, we summarized how fatty acids are delivered from fat in adipose tissue and utilized in target cells. Finally, we compared the control mechanisms of energy production in adult and aging muscles.

Key Words: energy metabolism, frailty, sarcopenia, fat metabolism, fat drop, aged person

抄録：高齢者がサルコペニアやフレイルに陥らないようにするためには、どのような栄養指導をすべきかが緊急の課題である。この基盤となる①エネルギー産生経路とその制御に関する最新情報、②エネルギー産生には貯蔵脂肪が大切な役割を果たしているため、グルコースからクエン酸を介する脂肪酸合成、脂肪酸から脂肪への合成経路の制御機構、③脂肪組織の脂肪からどのようにして脂肪酸が切り出され、どのようにして標的細胞で利用されていくのか、についてまとめた。そのうえで、成人期と加齢筋におけるエネルギー代謝を比較した。

キーワード：エネルギー代謝、フレイル、サルコペニア、脂肪代謝、脂肪滴、高齢者

はじめに

サルコペニアには、骨格筋をはじめとする多くの筋肉細胞のエネルギー代謝障害を伴っていることが多いと推測される。この総説では、筋肉のエネルギー代謝の特徴をまとめ、成人期と高齢期で比較した。

1. 微量栄養素は ATP 産生に必要な化学物質

食事摂取基準において、成人女子では1日当たりの概数として、300 g の糖質、60 g の脂肪、60 g のタンパク質、0.15 g のビタミン、5 g のミネラルを摂取することが推奨されている。ビタミンの中で必要量がずば抜けて多いのがビタミン C であり、1日当たり 100 mg と策

定されている。ビタミンCは水溶性ビタミンであり、水溶性環境下で抗酸化作用を示す化学物質であるが、エネルギー代謝には直接関わることはない。また、4種類の脂溶性ビタミン(A, D, E, K)もエネルギー代謝に直接関わる作用は知られていない。脂溶性ビタミンの中で必要量が多いのが、抗酸化作用を示すビタミンEである(10 mg/日)。ビタミンCもビタミンEも、エネルギー産生に付随する負の産物である活性酸素の除去に関わっている。

B群ビタミンがエネルギー代謝に直接関わる。ビタミンB₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₇, B₉, B₁₂の8種類である。8種類のB群ビタミンの必要量を総計しても20 mg/日である。B群ビタミンの中で必要量が高いのはビタミンB₃(ナイアシン)の15 mgNE(ナイアシン当量)/日である。B群ビタミンの役割は酵素タンパク質の補因子、特に補酵素としての機能である。ミネラルは必要量から多量ミネラル(5種類: Na, K, Ca, P, Mg)と微量ミネラル(8種類: Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, I, Mo, Se)に分類される。多量ミネラルの必要量の合計は5 g/日である。多量ミネラルの主要な役割はNaが細胞外浸透圧の調整, Kが細胞内浸透圧の調整, Ca, P, Mgが硬組織の構成成分である。8種類の微量ミネラルの必要量の合計は20 mg/日である。微量ミネラルの役割は、8種類のB群ビタミンと同じく酵素タンパク質の補因子、特に補欠分子族としての機能である。ここで、強調したいのは、エネルギー源となる糖質・タンパク質・脂肪からエネルギー物質であるATPが産生されるには、8種類のB群ビタミンと8種類の微量ミネラルが補因子として必要不可欠であるという点である。

2. グルコースからグリコーゲンへ

摂取した糖質の主な構成成分はグルコースである。反応性に富むグルコースをそのままの形で細胞内に蓄積しておけないので肝臓と骨格筋は、グルコースの危険なアルデヒド基を完全にマスクする手段として、グリコーゲンを合成して、貯蔵している。しかしながら、グリコーゲンの貯蔵量には限界がある。最大量として肝臓で100 g程度、骨格筋で300 g程度、エネル

ギー量に換算すると1,600 kcal程度となり、1日のエネルギー消費量程度である。

3. グルコースから脂肪へ

グリコーゲンとして貯蔵しきれないグルコースは、脂肪に変換されて貯蔵される。脂肪には、反応性に富んだ官能基は存在しないので、多量の脂肪を体内に貯蔵することができる。体内には体重の15%程度の脂肪が蓄積されている。平均的な日本人女子の体重を50 kgとすると、7.5 kgの脂肪が蓄積されている。エネルギー量に換算すると67,500 kcalである。計算上ではあるが、1か月程度のエネルギー量を脂肪として貯蔵していることになる。

3-1. 細胞質内に輸送されたクエン酸を介して脂肪酸合成へ

脂肪酸の生合成経路を図1と図2に示した。細胞質に存在する脂肪酸生合成系の実質上の基質はミトコンドリア内で生成したクエン酸である。解糖系の最終産物であるピルビン酸の一部はミトコンドリア内に存在するThDP, FAD, NAD⁺依存性ピルビン酸脱水素複合体により、アセチルCoAに変換される。一方で、一部のピルビン酸はミトコンドリア内に存在するビタミンB₇依存性-Mn含有ピルビン酸カルボキシラーゼによりオキサロ酢酸に変換される。クエン酸は、クエン酸シンターゼにより、アセチ

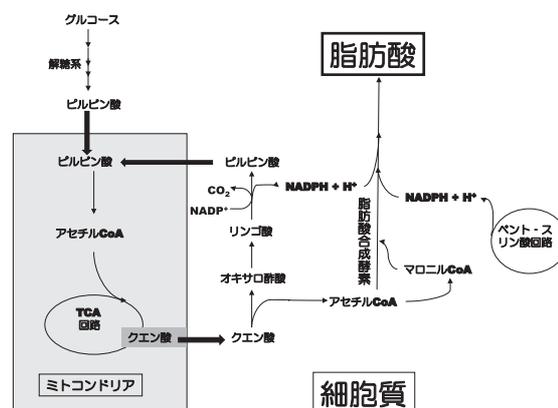


図1 脂肪酸合成に関与する代謝経路の概略
脂肪酸合成に必要な還元力は、NADPHによって供給される。その供給源はペントースリン酸回路から60%程度、リンゴ酸→ピルビン酸の反応から40%程度が供給される。ペントースリン酸回路において、ペントースリン酸を再びグルコース-6-リン酸に戻す非酸化経路において中心的な役割を果たす酵素がThDP依存性トランスフェラーゼである。

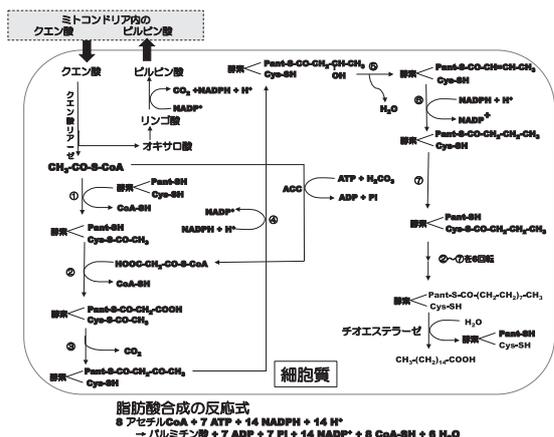


図2 グルコースから脂肪酸への生合成経路
 ①と⑦アセチル CoA-ACP トランシアシラーゼ (AT) [EC 2.3.1.85], ②マロニル CoA-ACP トランスアシラーゼ (MT) [EC 2.3.1.39], ③β-ケトアシル ACP シンターゼ (KS) [EC 2.3.1.41], ④β-ケトアシル ACP レダクターゼ (KR) [EC 1.1.1.100], ⑤β-ヒドロキシアシル ACP デヒドラーゼ (DH) [EC 4.2.1.59.3], ⑥β,γ-トランス-エノイル ACP レダクターゼ (ER) [EC 1.3.1.39]. Pant-SH=アシルキャリアータンパク質のホスホパンテテインの SH 基, Cys-SH=システインの SH 基. ACC, アセチル-CoA カルボキシラーゼ.

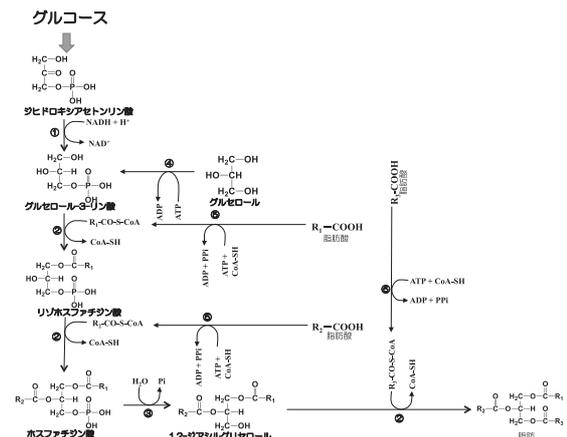


図3 脂肪の合成経路
 脂肪の骨格となるグリセロールは、解糖系の中間代謝産物であるジヒドロキシアセトンリン酸が主な供給源となる。脂肪酸は図2に示した脂肪酸合成酵素系によって供給される。①グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ [EC 1.1.1.94], ②アシルトランスフェラーゼ [EC 2.3.1.15], ③ホスファチジン酸ホスファターゼ [EC 3.1.3.4], ④グリセロールキナーゼ [EC 2.7.1.30], ⑤アシル CoA シンターゼ [EC:2.3.1.20].

ル CoA とオキサロ酢酸が縮合することにより生成する。細胞がエネルギーリッチになると、クエン酸シンターゼは阻害される。そこで、細胞は TCA 回路で処理をせずに、脂肪酸合成系で処理をする代謝に切り替える。結果として、体内に脂肪というエネルギー源物資を貯蓄する。

3-2. 脂肪酸生合成における五炭糖リン酸回路の重要性

NADP⁺ → NADPH の反応は、主として細胞質に存在する五炭糖リン酸回路の酸化段階で行われる。この回路が脂肪酸合成過程において重要な役割を担っていることは、初発酵素であるグルコース 6-リン酸デヒドロゲナーゼ [EC 1.1.1.49] が、パルミトイル-CoA によって阻害をうけることから推測できる。ステアрил-CoA, オレイル-CoA, リノレイル-CoA はパミトイル-Co とほぼ同じ程度の阻害効果がある¹⁾。

1分子のパルミチン酸が合成されるには、1分子のアセチル CoA, 7分子のマロニル CoA, 14分子の NADPH を必要とする。マロニル CoA はアセチル CoA から作られるので、8分子のアセチル CoA と書き換えることができる。グルコースから考えると、理論的には、1分子のグルコースから解糖系とピルビン酸デヒ

ドロゲナーゼ複合体から2分子のアセチル CoA が、さらなる1分子のグルコースから12分子の NADPH が作られる。したがって、1分子のパルミチン酸 (炭素数16) は、約5.2分子のグルコースから作られていることになる (8分子のアセチル CoA が4分子のグルコースから、そして14分子の NADPH が1.2分子のグルコースから作られるため)。

栄養学的には、ビタミン B₁ が脂肪酸の生合成過程における律速物質となる。NADPH の供給量が律速となるからである。筋肉の安静時のエネルギー源は脂肪である。ビタミン B₁ が不足していると、グルコースから脂肪酸への合成がうまくいかず、筋肉疲労を起こしやすくなる。特に、安静時に使用する姿勢維持に必要な腰や肩の筋肉、目の運動に必要な筋肉が疲労しやすくなる。

3-3. 脂肪酸から脂肪への合成

大部分の脂肪は肝臓の滑面小胞体で合成され、VLDL を介して脂肪組織に貯蔵される。肝臓で合成された脂肪酸は CoA とアシル CoA 合成酵素によって活性化後、アシルトランスフェラーゼの作用でグリセロール-3-リン酸への段階的なエステル化により、脂肪が合成される (図3)。グリセロール-3-リン酸は解糖系で生じたジヒドロキシアセトンリン酸からグ

リセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼによって触媒される。本酵素はミトコンドリア内膜の膜間スペース側と細胞質の2か所に存在している。また、グリセロール-3-リン酸は、グリセロールキナーゼによってグリセロールとATPからも生成する。

3-4. 脂肪酸, 脂肪生合成経路の調節

肝臓や脂肪組織の脂肪合成系遺伝子群は絶食時に発現が抑制され、食後は逆に遺伝子発現が劇的に増加する。主要な調節段階は、ACC (acetyl-CoA carboxylase), ACL (ATP-citrate lyase), FAS (fatty acid synthase), GPAT (glycerol-3-phosphate acyltransferase) などである。

(1) 肝細胞における脂肪合成の転写調節メカニズム

絶食・摂食応答は転写因子 SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein-1) の働きを介して調節を受ける²⁾。SREBP-1は、basic-helix-loop-helix-leucine zipper (bHLH-Zip) ファミリーに属する転写因子であり³⁾、同じファミリーに属する SREBP-2 がコレステロール合成系の諸酵素遺伝子の転写をつかさどるのに対し、SREBP-1c は主に脂肪酸・脂肪合成系の諸酵素遺伝子の転写を促進する働きを持つ。SREBP-1 遺伝子の発現制御機構は、酸化ステロールをリガンドとする核内受容体型転写因子である LXR (liver X receptor) が RXR (retinoid X receptor) とヘテロ二量体を形成して LXRE (LXR response element) に結合することで転写調節に関与している⁴⁾。しかしながら、SREBP-1 の絶食・摂食応答には LXRE だけでは不十分であり、KLF15 (Kruppel-like factor 15) も関与している⁵⁾。空腹時に KLF15 が誘導される。KLF15 は LXR/RXR と SREBP-1 遺伝子プロモーター上で複合体を形成する。そして、この複合体は転写抑制因子 RIP 140 を呼び込むことで SREBP-1 遺伝子の転写をオフにする。一方、食後には逆に、KLF15 の発現が低下し、この複合体から消失することで、転写抑制因子 RIP 140 が転写促進因子 SRC1 と入れ替わり、SREBP-1 遺伝子の転写がオンになるというメカニズムが明らかとなっている⁶⁾。

(2) 脂肪細胞における脂肪合成の転写調節メカニズム

脂肪細胞における脂肪合成の調節メカニズムは、肝細胞とまったく異なっている。脂肪細胞においては、SREBP-1 が脂肪合成の転写調節に関与しない。詳細な in vivo Ad-luc 解析を重ねた結果、脂肪細胞では nuclear factor Y (NF-Y) が肝細胞とは異なるメカニズムで脂肪合成系の転写調節に関与していることが明らかになっている⁷⁾。

4. 脂肪の利用

～脂肪細胞から脂肪酸の切り出し～

4-1. 肝臓

肝臓で合成された脂肪は、VLDL や LDL などのリポタンパク質として筋肉、脂肪組織やその他の組織に輸送され、エネルギー源や細胞膜の構成成分として利用される。

4-2. 脂肪組織

脂肪組織では、脂肪細胞内にあるホルモン感受性リパーゼ (HSL) によって脂肪が加水分解されて、脂肪酸とグリセロールが生成する。この過程は脂肪組織から血中へ脂肪酸が動員される律速段階である。HSL はリン酸化により活性化される。このリン酸化は、グルカゴン、エピネフリン、成長ホルモン、甲状腺ホルモンによる一連のシグナル伝達経路によって活性化される cAMP 依存性プロテインキナーゼによって起こる。一方、インスリンは cAMP の産生を抑制することで、活性化 HSL を脱リン酸化する酵素であるリパーゼホスファターゼを活性化することで、不活性型に変換する。

(1) ペリリピンのリン酸化による調節

脂肪細胞での脂肪の蓄積と分解におけるペリリピンの重要性が、次第に明らかとなってきた⁸⁾。安静時の状態にある動物の脂肪細胞では、ペリリピンはリン酸化されていない。この状態では、HSL や他のリパーゼは、脂肪滴に蓄えられた脂肪に作用することはできない^{9,10)}。したがって、ペリリピンによって脂肪分解が守られている状態では、脂肪細胞は大量の脂肪を蓄積することが可能となる。一方、リン酸化されたペリリピンは、リパーゼに対する防護壁とし

での機能を失い、むしろ、逆に積極的にリパーゼ類が脂肪滴に作用するのを促進する。実際、HSLは安静時にはほとんど脂肪滴に存在しないが、エピネフリン刺激が加わると脂肪滴に集まってくる。

(2) 脂肪から脂肪酸の切り出しの開始は HSL ではなく ATGL

ペリリピン自体にはリパーゼ活性は認められない。CGI-58と協同して作用する¹¹⁾。安静時の脂肪細胞では、CGI-58はペリリピンと相互作用することによって、脂肪滴表面に結合する。しかしながら、エピネフリン刺激によって、ペリリピンがリン酸化されると結合ができなくなるため、脂肪滴から遊離していく。CGI-58は、脂肪細胞特異的トリグリセリドリパーゼ (adipocyte triglyceride lipase; ATGL) を活性化するのはたらしきをもっている^{12,13)}。ATGLはHSLと比較した場合、脂肪に対して特に強く作用する。脂肪に最初に作用するのは、HSLよりもむしろATGLであるという報告が増えてきた¹⁴⁾。

(3) 脂肪から脂肪酸の完全な切り出し

脂肪細胞の脂肪が完全に3分子の脂肪酸と1分子のグリセロールにまで分解されるには、ATGL, HSL, および第三のリパーゼ (MGL: モノグリセリドリパーゼ (monoglyceride lipase)) が段階的に作用することが必要である。

安静時には、CGI-58はペリリピンと結合しているため、ATGLと相互作用できず、ATGLが脂肪滴にはたらくことができない。また、ペリリピンはHSLが脂肪滴に作用するのを妨害している。その結果、脂肪の蓄積が分解を上回り、脂肪滴が肥大化してくる。

一方、空腹や運動によって血糖値が低下すると、エピネフリンの血中濃度が高まり、脂肪細胞表面の受容体に結合する。これに反応してペリリピンがリン酸化されると、CGI-58はペリリピンから離れ、かわりにATGLと相互作用することによって、ATGLを活性化する。また、ペリリピンがリン酸化されることによって、HSLは脂肪滴に結合できるようになる。HSL自身のリン酸化も、脂肪滴への結合と活性化に寄与する。このように、多くのタンパク質や酵素が脂肪滴表面で協調してはたらくことにより、大規模な脂肪分解が起こると考えられ

る。

(4) 脂肪滴

脂肪動員の過程では、脂肪滴の形態にも劇的な変化が起こる。大きな脂肪滴が消失して、微小な脂肪滴が無数に現れてくる。脂肪分解が活発に行われるのは微小脂肪滴であり、大きな脂肪滴から脂肪が移送されることによって、脂肪分解が進む。

5. 脂肪酸輸送体と標的細胞への取り込み

脂肪組織から切り出され、血管に放出された遊離脂肪酸は、血液中ではアルブミンとの複合体として輸送され、肝臓や筋肉で脂肪酸結合タンパク質に引き渡され、エネルギー源として利用される。心臓、肝臓、骨格筋などが、脂肪酸を特に多くエネルギー源として消費する器官である。

血液中での脂肪酸の半減期は1~2分である。心筋は使用するエネルギー源の70%を脂肪酸から得ている。脂肪酸への細胞内への取り込みは、70%程度が輸送体を介する能動輸送で、20~30%が受動拡散である。

脂肪酸輸送体としての機能が確定されているタンパク質は、plasma membrane fatty acid binding protein (FABPpmはmitochondrial aspartate aminotransferaseと同一分子)、CD36 (fatty acid translocase = FATとも呼ばれる)、およびfatty acid transport proteins (FATP)である^{15,16)}。CD36は、骨格筋では脂肪酸をエネルギー源とするtype I筋繊維に遍在しているが、糖をエネルギー源とするtype II筋繊維には非常に少ない¹⁷⁾。なお、FABPpmの役割は、細胞膜の表層に存在することから、血液中を流れている脂肪酸を細胞表面で受け止めたのち、CD36に渡すことであると推定されている¹⁷⁾。

6. ミトコンドリア内での脂肪酸の酸化 (β酸化系)

細胞に取り込まれた脂肪酸がエネルギー源となるためには、まずATPのエネルギーを使用して活性化され、アシルCoAが生成する。引き続きβ酸化系酵素が存在する内膜内部のマトリックスに輸送されるには、カルニチンが

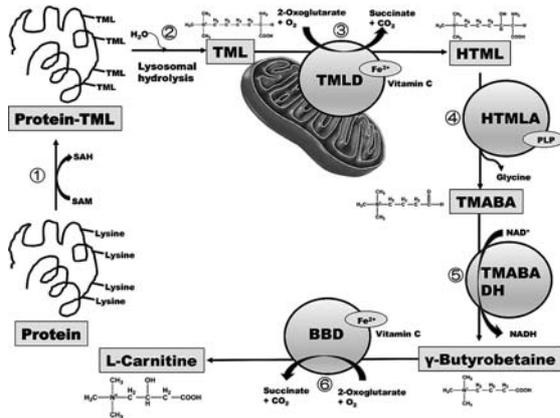


図4 カルニチンの生合成経路

①リシン *N*-メチルトランスフェラーゼ [EC:2.1.1.59], ②複数のタンパク質分解酵素 [EC 3.4.-.-], ③トリメチルリシンジオキシゲナーゼ (TMLD) [EC:1.14.11.8], ④3-ヒドロキシ-6-*N*-トリメチルリシンアルドラーゼ (HTMLA) [EC 4.1.2.-], ⑤4-*N*-トリメチルアミノブチルアルデヒド脱水素酵素 (TMABADH) [EC:1.2.1.47], ⑥ γ -ブチロベタインジオキシゲナーゼ (BBD) [EC:1.14.11.1]. SAM = *S*-Adenosylmethionine, SAH = *S*-adenosylhomocysteine, TML = 6-*N*-trimethyllysine, HTML = 3-hydroxy-6-*N*-trimethyllysine, TMABA = 4-*N*-trimethylaminobutylaldehyde.

必要である。

図4にカルニチンの生合成経路を示した。出発物質はタンパク質中のリシンがトリメチル化されることから始まるが、タンパク質のメチル化反応とカルニチン生合成経路は全く別の制御システムを受けているものと考えられている。しかし、カルニチンの生合成経路の制御をタンパク質のメチル化から計画した研究報告を見出すことはできなかった。実際には、リシン残基がトリメチル化されたタンパク質がリソゾーム内で加水分解されて、遊離型のトリメチルリシンが切り出されるところから、カルニチンの合成は始まる。重要なことは、ヒトでは遊離型のリシンの ϵ -アミノ基を直接メチル化する酵素が存在していないことである。その合成には、2-オキソグルタル酸、鉄、ビタミンC、ビタミンB₃、ビタミンB₆が関わっている。ヒトにおけるカルニチンの生合成経路、異化代謝経路に関する研究が始まったところであり、情報は少ない。カルニチンは肝臓と腎臓で合成されているが、存在場所は主に筋肉である。カルニチンは食べ物からも吸収可能であり、organic zwitterions/cation transporter (SLC22A4)によって吸収される¹⁸⁾。

7. 成人期におけるエネルギー代謝

7-1. 軽い運動時

軽い運動時には、骨格筋と脂肪組織の貯蔵脂肪がリパーゼ類によって加水分解された結果生じた脂肪酸がエネルギー源となる。骨格筋細胞内に入った脂肪酸は細胞質内の脂肪酸結合タンパク質によってミトコンドリア膜まで輸送され、アシル CoA に変換される。アシル CoA はカルニチンアシルトランスフェラーゼ (CPT) I と CPT II を介してミトコンドリアに入り、 β 酸化系などの一連の反応により ATP が産生される。骨格筋の脂肪酸酸化速度は65%最大酸素摂取量を超える強度になると漸減する。これは、骨格筋の脂肪酸取り込み速度と CPT I の活性が低下することによる。

しかしながら、トレーニングにより脂肪へのエネルギー依存度が高まる。この効果をグリコーゲン節約効果という。この現象には、筋細胞のミトコンドリア容量の増加、 β 酸化の亢進、リポタンパク質リパーゼ活性の増加、筋内脂肪含量の増加、筋内 AMP と無機リンの増加の減少、グリコーゲン分解と解糖の低下、CPT I 活性の増加および骨格筋組織の毛細血管の増加、さらに、脂肪細胞のエピネフリンによる脂肪分解の感受性が亢進することも関係している。

7-2. 疲労困憊を伴う持久運動時

持久性運動時には、活動の主体となる骨格筋に加え、肝臓のエネルギー代謝も亢進し、筋肝のエネルギー臓器連関、コリ回路が活発化する。肝臓では、筋肉から血液を介して輸送された乳酸を利用した糖新生によってグルコースが作られる。この糖新生における律速は、ビオチン依存性ピルビン酸カルボキシラーゼとホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼである。この糖新生に使用される ATP は脂肪酸の β 酸化で得たものである。肝臓で作られたグルコースは血液を介して筋肉に輸送される。さらに、運動が激しくなると、糖・脂質に加え、筋肉ではタンパク質の分解とアミノ酸の異化が亢進し、アミノ酸の炭素骨格をエネルギー源として用いるようになる。異化されたアミノ酸のア

ミノ基はほとんどが、PLP 依存性-トランスアミナーゼ反応により、グルタミン酸に固定される。筋肉では、グルタミン酸のアミノ基は、さらにピルビン酸に渡され、アラニンと2-オキソグルタル酸が生成する。そして、筋肉から多量のアラニンが血液中に放出される。アラニンは肝臓に取り込まれ、糖新生経路でグルコースに変換され、筋肉に戻ってくる。この筋肝連関をグルコース-アラニン回路という。また、筋肉には分岐鎖アミノ酸が多く含まれ、また分岐鎖アミノ酸アミノ基転移酵素 (BCAT) が筋肉に特異的に発現しているため、分岐鎖アミノ酸は筋肉で代謝される。BCAT は分岐鎖アミノ酸 + 2-オキソグルタル酸 → 分岐鎖 2-オキソ酸 + グルタミン酸の反応を触媒する。この反応における 2-オキソグルタル酸の供給を保障するための反応として、グルタミン酸のアミノ基がピルビン酸に渡され、アラニンと 2-オキソグルタル酸が生成する。生成した分岐鎖 2-オキソ酸は、分岐鎖アミノ酸分解の律速酵素である分岐鎖 2-オキソ酸脱水素酵素複合体 (BCKDH) によって代謝される。BCKDH は安静時ではリン酸化された状態で不活性型であるが、運動によって、脱リン酸化され、著しく活性が上昇する。

アミノ酸が異化代謝される時に放出されるアンモニアは、細胞毒性が強いため、最終的に肝臓で尿素に代謝された後、尿中に排泄される。尿素の合成にはエネルギーが必要であり、運動時にアミノ酸を異化することは一見非効率的に思えるが、重い持久運動時に脂肪酸を燃焼させるためにはアミノ酸を異化することが不可欠である。その理由は、骨格筋で脂肪酸の β 酸化によって生成された大量のアセチル CoA がクエン酸回路に進入するためには、オキサロ酢酸が必要であるためである。このオキサロ酢酸の供給源としてアミノ酸が用いられる。通常、オキサロ酢酸は解糖系の最終産物であるピルビン酸から合成される。しかし、長時間の運動等で骨格筋のグリコーゲン量が低下し、解糖系由来のピルビン酸の供給がエネルギー需要に追いつかない場合に、アミノ酸の異化が増大し、オキサロ酢酸が供給される。

8. 加齢筋のエネルギー代謝

加齢や身体不活動に伴い、筋萎縮や筋力低下、筋細胞内脂質の増加が起こる。筋細胞内脂質は、若年者では、最大筋力に影響を与える要因の一つであるが、高齢者では影響していない。

加齢に伴う骨格筋の萎縮は、加齢に伴い増加する酸化ストレスが挙げられている。酸化ストレスにより、筋肉内のエネルギー代謝酵素活性やミトコンドリア機能の低下などが複合的に引き起こされる。加齢による萎縮の影響は遅筋繊維よりも速筋繊維にあらわれやすい。

8-1. 加齢筋の特徴

(1) 筋核

加齢による筋の弱体化はサルコペニアと呼ばれ、筋線維レベルでは、特に MCH-II 線維における筋線維の損失と線維萎縮の両方が引き起こされる¹⁹⁾。ヒトにおけるサルコペニアの顕著な症状は一般的に 70 歳を過ぎてから起こる。超高齢のラット (32 カ月齢) の筋では、MND (myonuclear domain, 筋核ドメイン) サイズの減少に加えて筋核の質が低下してくる。

(2) サテライトセル

骨格筋においては、加齢による筋核自身の機能低下の可能性に加えて、サテライトセル数の減少、あるいはサテライトセルの能力低下が起こる。サテライトセル数の減少速度は、遅筋よりも速筋がより顕著である。例えば、常時活動している筋 (例えば横隔膜) では加齢に伴うサテライトセル数の減少は起こらない。

8-2. 安静時の骨格筋のエネルギー代謝

加齢時においても成人期と同様に、脂肪組織から動員された脂肪酸が主たるエネルギー源である。

8-3. 運動時のエネルギー代謝

加齢により、筋収縮能が低下する。筋小胞体から Ca^{2+} が放出されると収縮し、取り込まれると弛緩する。筋漿中に放出された Ca^{2+} は、筋小胞体によくある Ca^{2+} -ATPase を介して筋小胞体に取り込まれる。加齢に伴い速筋の筋小胞体

の Ca^{2+} 取り込み能が低下する。この原因として、加齢により筋小胞体の容積が減少すること、 Ca^{2+} -ATPase 能力そのものが低下することが挙げられる。さらに、他の要因、例えば、 Ca^{2+} チャネルのゲーティング機能の低下、 Ca^{2+} を筋小胞体へ輸送するタンパク質の減少なども考えられる。

9. エネルギー代謝を制御する シグナル伝達経路

飢餓状態においては、FOXO1 が骨格筋で顕著に増加しており、筋肉タンパク質が分解される。しかしながら、FOXO1 は、骨格筋アミノ酸代謝に重要な分岐鎖アミノ酸代謝酵素 (BCAT, BCKDH)、アラニンアミノ基転移酵素などの遺伝子発現には影響をおよぼさない。つまり、転写因子である FOXO1 はインスリンシグナルと拮抗し、筋委縮を引き起こす¹⁹⁾。一方、核内受容体の転写共役因子である PPAR γ co-activator 1 α (PGC-1 α) は、骨格筋のミトコンドリア数の増加とエネルギー代謝 (β 酸化と分岐鎖アミノ酸の異化代謝) の亢進を引き起こす。つまり、PGC-1 α は、骨格筋等において運動により発現が増加し、ミトコンドリアの生合成、筋線維タイプの変化、脂肪酸酸化促進など、エネルギー代謝や運動に関連する遺伝子発現を活性化する。骨格筋特異的 PGC-1 α 過剰発現マウスは、骨格筋の顕著な赤筋化が生じ、持久運動能力が向上する²⁰⁾。

おわりに

高齢期においても、成人期に劣らないような生活活動を保つには、ATP を円滑に産生するシステムの維持が肝要である。そのためには、脂肪の代謝系、すなわち、グルコースから脂肪酸、そして脂肪への生合成系、脂肪細胞における脂肪からの脂肪酸の切り出し、脂肪酸の輸送系、標的細胞の脂肪酸の取り込み、脂肪酸の酸化、これら一連の代謝能力を落とさないようにすることである。これら一連の代謝系には微量栄養素である 8 種類の B 群ビタミンと 8 種類の微量ミネラルが必須である。さらに、ビタミン様物質であるカルニチンも必要である。高齢

期においては、これらの微量栄養素及びビタミン様物質の栄養状態が適正に維持できているか否かが、脂肪の代謝系が円滑に作動しているか否かの代替指標となる。強調したいことは、高齢者におけるビタミン様物質といわれる体内で生合成可能な酵素の補因子の生合成能力である。膨大な文章になるので、具体的に触れることができなかつたが、カルニチン、リポ酸、モリブデン補因子、鉄硫黄クラスター、コエンザイム Q₁₀ などである。高齢期におけるこれらの生合成能力の低下が、どれほどのものか不明である。単純に、外部から補充することが良いのか、あるいは生合成経路を賦活する成分の補充の方が良いのか、喫緊の課題である。

謝辞

本総説の執筆にあたり、科学研究費補助金 (基盤研究 (B)、課題番号 20H02943、次世代型フレイル予防食品開発をめざすミトコンドリア機能制御の基盤研究) の一部を使用した。関係各位に感謝する。

文 献

- 1) Kawaguchi A, Bloch K. Inhibition of glucose 6-phosphate dehydrogenase by palmitoyl coenzyme A. *J Biol Chem*, **249**, 5793-5800 (1974).
- 2) Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Hasty AH, Osuga J, Tamura Y, Shionoiri F, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J Biol Chem*, **274**, 35832-35839 (1999).
- 3) Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Bron MS. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell*, **75**, 187-197 (1993).
- 4) Repa JJ, Liang G, Ou J, Bashmakov Y, Lobaccaro JM, Shimomura I, Shan B, Brown MS, Goldstein JL, Mangelsdorf DJ. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev*, **14**, 2819-2830 (2000).
- 5) Nishi-Tatsumi M, Yahagi N, Takeuchi Y, Toya N, Takarada A, Murayama Y, Aita Y, Sawada Y, Piao X, Oya Y, Shikama A, Masuda Y, Kubota M, Izumida Y, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Iizuka Y, Kawakami Y, Kadowaki T, Yamada N, Shimano H. A key role of nuclear factor Y in the refeeding response of fatty acid synthase in adipocytes. *FEBS Lett*, **591**, 965-978 (2017).
- 6) Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Shikama A, Takarada A,

- Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Yamamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Urayama O, Kawakami Y, Iizuka Y, Gotoda T, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Lu Y, Jain MK, Shimano H. KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting. *Cell Reports*, **16**, 2373-2386 (2016).
- 7) Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, Okazaki H, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Ishibashi S, Nagai R, Yamazaki T, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. *J Lipid Res*, **48**, 1581-1591 (2007).
- 8) Martínez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, Quast MJ, Gorenstein D, Chen KH, Chan L. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr* (db/db) mice. *Nat Genet*, **26**, 474-479 (2000).
- 9) Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Roush DL, Zee JV, Gavrillova O, Reitman M L, Deng CX, Li C, Kimmel AR, Londos C. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**, 6494-6499 (2001).
- 10) Sztalryd C, Xu G, Dorward H, Tansey JT, Contreras JA, Kimmel A R, Londos C. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *J Cell Biol* **161**, 1093-1103 (2003).
- 11) Yamaguchi T, Omatsu N, Matsushita S, Osumi, T. CGI-58 interacts with perilipin and is localized to lipid droplets. Possible involvement of CGI-58 mislocalization in Chananin-Dorfman syndrome. *J Biol Chem*, **279**, 30490-30497 (2004).
- 12) Yamaguchi T, Omatsu N, Morimoto E, Nakashima H, Ueno K, Tanaka T, Satouchi K, Hirose F, Osumi T. CGI-58 facilitates lipolysis on lipid droplets but is not involved in the vesiculation of lipid droplets caused by hormonal stimulation. *J Lipid Res*, **48**, 1078-1089 (2007).
- 13) Lass A, Zimmermann R, Haemmerle G, Riederer M, Schoiswohl G, Schweiger M, Kienesberger P, Strauss JG, Gorkiewicz G, Zechner R. Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chananin-Dorfman Syndrome. *Cell Metab*, **3**, 309-319 (2006).
- 14) Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, Lass A, Neuberger G, Eisenhaber F, Hermetter A, Zechner, R. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride. *Science*, **306**, 1383-1386 (2004).
- 15) Bonen A, Luiken J, Glatz. Regulation of fatty acid transport and membrane transporters in health and disease. *Mol Cell Biochem*, **239**, 181-192 (2002).
- 16) Fronhert BI, Bernlohr DA: Regulation of fatty acid transporters in mammalian cells. *Prog Lipid Res*, **39**, 83-107 (2000).
- 17) Banda T, Neupani D, Kim J, Ishioroshi M, Marukawa K, Chiba H, Ito T, Samejima K. Immunohistological study on bovine, swine, and ovine skeletal muscle fibers for the localization of fatty acid translocase FAT/CD36. *Animal Sci J*, **75**, 155-159 (2004).
- 18) Yin J, Wang, J. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. *Acta Pharm Sin B*, **6**, 363-373 (2016).
- 19) Cristea A, Qaisar R, Edlund PK, Lindblad J, Bengtsson E, Larsson L. Effects of aging and gender on the spatial organization of nuclei in single human skeletal muscle cells. *Aging Cell*, **9**, 685-697 (2010).
- 20) Yasui A, Nishizawa H, Okuno Y, Morita K, Kobayashi H, Kawai K, Matsuda M, Kishida K, Kihara S, Kamei Y, Ogawa Y, Funahashi T, Shimomura I. Foxo 1 represses expression of musclin, a skeletal muscle-derived secretory factor. *Biochem Biophys Res Commun*, **364**, 358-365 (2007).