

総説

骨格筋における分岐鎖アミノ酸の生理機能

下村吉治¹⁾, 北浦靖之²⁾¹⁾中部大学応用生物学部, ²⁾名古屋大学大学院生命農学研究科

要 旨

分岐鎖アミノ酸(BCAA: ロイシン, イソロイシン, バリン)は, ヒトにおける不可欠アミノ酸であり, その主要な生理的機能はタンパク質を構成する主要な成分である. ヒトを含む哺乳動物は, タンパク質中に多くの BCAA を含むが, 体内の遊離アミノ酸(アミノ酸プール)中にも一定量の BCAA を含む. ヒトの骨格筋は身体約 40%を占めるので, 骨格筋中に多くの遊離 BCAA が存在するが, その濃度は3つの BCAA を合わせても 1 mM 以下であり, 比較的低濃度である. 食事などでタンパク質等を摂取することにより, この遊離 BCAA 濃度が上昇すると, そのアミノ酸の様々な生理機能が発揮される. 近年の研究において, BCAA(特にロイシン)は筋タンパク質の合成を促進し分解を抑制する作用(同化作用)を有することが明らかとなった. 一方, BCAA の分解は主に骨格筋で開始されることが明らかにされているが, それと関連して, 筋肉のエネルギー代謝が上昇する場合には BCAA は不可欠アミノ酸であるにも関わらずエネルギー源として利用されることも判明した. 本総説では, 骨格筋のタンパク質代謝およびエネルギー代謝における BCAA の生理的役割を最近の知見に基づいて解説した.

1. はじめに

タンパク質の構成成分であるロイシン, イソロイシン, バリンは, 分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acids: BCAA)と総称され, いずれもヒトの体内では合成されないためヒトにおける不可欠アミノ酸(必須アミノ酸)である. よって, ヒトは主にタンパク質を摂取することによりBCAAを確保している. ヒトが食物としている動物性タンパク質は比較的多くの BCAA を含みその含量(重量比)は約 20%で, 何れにしてもタンパク質を摂取すれば我々は BCAA を確保できる.

ヒトの骨格筋タンパク質にも多くの BCAA が含まれており(筋タンパク質を構成する不可欠アミノ酸の約 35% [1]), 1 kg の骨格筋は約 20%のタンパク質を含み, さらに骨格筋はヒトの体内で最も大きな臓器(一般的に体重の約 40%)であることを考えると, 骨格筋は運動器であると共にアミノ酸の貯蔵庫として機能していると言える.

骨格筋でタンパク質が合成される場合には, 遊離アミノ酸が利用されるが, ヒトの体内ではある程度安定した遊離アミノ酸量が存在する. この遊離アミノ酸全体を「アミノ

酸プール」と呼んでいる. 先に述べたように, 骨格筋はヒトの体内で最も大きな臓器であるので, それに含まれる遊離アミノ酸も多い.

ヒトの骨格筋の遊離アミノ酸濃度を表 1 に示した. この遊離アミノ酸の総量は, 1 kg 筋肉あたりおよそ 5 g 程度(この中にはアミノ酸類似物であるタウリンも含む)であるが, グルタミンとタウリンの含量が著しく高い[2]. 一方, 遊離 BCAA 含量はモル比にして総遊離アミノ酸量のおよそ 1%に過ぎず, その濃度としても数百 μM 程度であり, 比較的低い濃度である. この濃度は, 血中濃度と近い値にあるため[3], 血中から筋中への BCAA の輸送はかなり速やかに行われると推察される. 因みに, 過剰な BCAA 摂取は摂取量に依存して血中 BCAA 濃度を数倍から 10 倍程度まで一過性に増加する[3].

組織中の BCAA 濃度は主に血中 BCAA 濃度に依存するため, 血中 BCAA 濃度のホメオスタシスを保つことが重要である[4-6]. 最近明らかにされたその事例として, 慢性的な BCAA 分解亢進による低 BCAA 血症のヒトとマウスでは神経学的異常(特にヒトでは自閉症の症状)を

示すことが判明した[6]. すなわち, 脳の発達において十分な BCAA の供給が重要であることが示唆された.

では, 血中 BCAA 濃度は如何に調節されているのであろうか? この疑問については, 未だに不明な部分はあるものの, BCAA 分解系酵素の遺伝子改変動物の知見より, 臓器における BCAA 分解能が血中 BCAA 濃度に強く影響することが明らかにされた[7-9].

表 1. ヒト筋組織中の遊離アミノ酸モル濃度

アミノ酸	濃度 ($\mu\text{mol/L}$ 細胞内水)
イソロイシン	110
ロイシン	225
バリン	320
トレオニン	770
ヒスチジン	430
フェニルアラニン	85
メチオニン	60
リジン	1,110

アルギニン	680
アラニン	2,860
アスパラギン酸	1,650
アスパラギン	420
グルタミン酸	3,960
グルタミン	19,970 (37%)
グリシン	1,660
オルニチン	350
セリン	900
タウリン	17,680 (33%)
チロシン	122

合計	53,362

上段: 不可欠アミノ酸, 下段: 可欠アミノ酸 (文献 2 より
改変して引用)

(筋細胞内の水分量: 約 0.66 L/kg 組織)

2. 哺乳動物における BCAA 代謝の特徴

哺乳動物では, BCAA は不可欠アミノ酸であるためその分解系のみが存在する. この分解系は, 過剰に摂取された BCAA を速やかに処理する役割, およびエネルギー代謝が亢進した場合に基質を供給する役割を演じている. 以下に, 体内における主要な BCAA 分解系とその調節機構を解説する.

BCAA を分解する主要な経路は組織(細胞)内のミトコンドリアに存在する[1]. この分解系の最初の2つのステ

ップは, 3つの BCAA に共通であり, BCAA 分解を調節している. 第3ステップ以降の反応(4~8ステップ)はそれぞれの BCAA に特有の分解系が存在する(図1).

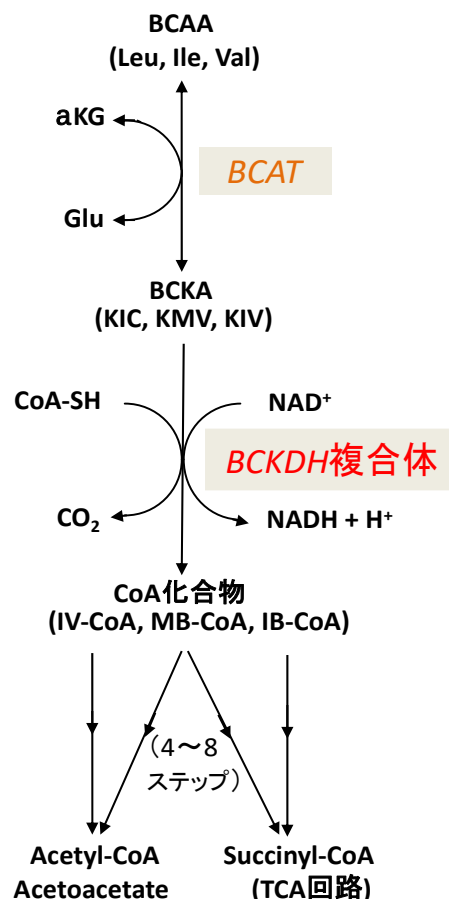


図 1. BCAA 分解系

α KG: α -ketoglutarate,
BCAT: branched-chain aminotransferase,
BCKA: branched-chain α -keto acids,
BCKDH: BCKA dehydrogenase,
KIC: α -ketoisocaproate,
KMV: α -keto- β -methylvalerate,
KIV: α -ketoisovalerate, IV-CoA: isovaleryl-CoA,
MB-CoA: α -methylbutyryl-CoA,
IB-CoA: isobutyryl-CoA.

第1ステップは, BCAA アミノ基転移酵素 (branched-chain aminotransferase: BCAT) により触媒される可逆的なアミノ基転位反応である. この反応では, BCAA からアミノ基を α -ケトグルタル酸 (α KG) に転移して, 分岐鎖 α -ケト酸 (branched-chain α -keto acids: BCKA) とグルタミン

酸を生成する[10]. α KG の他にもピルビン酸やオキサロ酢酸をアミノ基の受容体とし得るが, α KG が最も BCAT に対する親和性が高い様である[11]. ただし, BCAT の BCAA に対する親和性はかなり低い (Km: 0.6~3 mM) [10], 主に BCAA 濃度が上昇した時に BCAT は作用すると考えられる.

BCAT にはアイソザイムが存在し, ミトコンドリア型 (BCATm または BCAT2) と細胞質型 (BCATc または BCAT1) の存在が明らかにされた[12]. ヒトにおける BCATm の発現は, 筋肉などの組織では高いが, 肝細胞ではほとんどない[13]. すなわち, 肝臓では BCAA を直接分解できない仕組みである. 一方, 脳神経などの一部の組織では BCATc も発現していることが明らかにされ, 脳での神経伝達物質であるグルタミン酸濃度を速やかに調節するために機能していると考えられている[14].

BCAA 分解系の第 2 反応は, BCKA 脱水素酵素 (BCKA dehydrogenase: BCKDH) 複合体による酸化的脱炭酸反応であり, それぞれの BCKA に対応した CoA 化合物, CO_2 , $\text{NADH} + \text{H}^+$ を生成する (図 1). この反応は不可逆であることより, BCAA 分解の律速反応であると考えられている. 肝臓では, 上記の様に BCATm の発現はほとんどないが BCKDH 複合体の活性はかなり高く, これ以降の反応系は全て存在する[1]. よって, 肝臓は BCKA の処理器官と考えられる.

さらに BCKDH 複合体は, 酵素タンパク質のリン酸化により不活性化される活性調節を受けることが明らかにされた (図 2). BCKDH 複合体をリン酸化 (不活性化) する酵素は BCKDH kinase (BDK) であり[15,16], 脱リン酸化 (活性化) する酵素は BCKDH phosphatase (BDP) である[17]. これまでの研究において, BCKDH 複合体に対する BDK の結合は BDP よりもかなり強固であるため, BDK による BCKDH 複合体の活性調節を介して BCAA 代謝が調節されていることが示唆されている[18]. 生理的には, 動物が BCAA を多く摂取して血中と細胞内の BCAA 濃度が上昇すると, BDK の阻害剤である BCKA (特にロイシンからの KIC) 濃度が上昇するため, BCKDH 複合体は活性化されると考えられている. BDP による BCKDH 複合体の活性調節には不明な部分が多い.

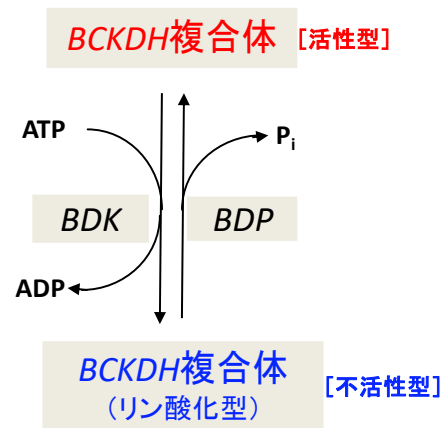


図 2. BCKDH 複合体の活性調節

BDK: BCKDH kinase, BDP: BCKDH phosphatase,

3. 筋タンパク質同化を促進する BCAA

現在の日本は超高齢社会であるため, 高齢者の筋肉量をいかに維持するかが重要な問題になっている. すなわち, 老化に伴う筋肉量の減少 (サルコペニア) をいかに抑制するかである. 骨格筋は全身に占める割合が高く, その主要成分である筋タンパク質を維持・増加することがサルコペニアの対策になる. そのためにも, 筋タンパク質の同化を促進する食品成分を明らかにすることは重要である. 近年の研究において, このタンパク質代謝 (合成/分解) に対して BCAA が重要な役割を果たしていることが明らかにされ, 特に BCAA の中でもロイシンの作用について注目されている[19,20].

近年の研究において, 細胞内のアミノ酸濃度に反応するタンパク質代謝の調節因子として, 哺乳動物のラパマイシン標的因子 (mammalian target of rapamycin: mTOR) 複合体 (mTORC) の存在が明らかにされた[19,20]. この複合体には, mTORC1 と mTORC2 が存在し, 前者のみがロイシンにより活性化されることが明らかにされている. その活性化機構には, ロイシンが結合するセストリン2と呼ばれるストレス応答性タンパク質が関与しており, ロイシンがセストリン2に結合することにより, セストリン2は構造変化を起こし mTORC1 の活性調節成分より乖離して mTORC1 を活性化するメカニズムが明らかにされた[21,22] (図3). 一方, インスリンも mTORC1 を活性化することが明らかにされているが, このインスリンの作用はロイシンとは別の機構によることも明らかにされ

ている[23]. ロイシンには膵臓におけるインスリン分泌を促進する作用も有するので, ロイシンはこの間接的な作用によっても mTORC1 を活性化する(図3).

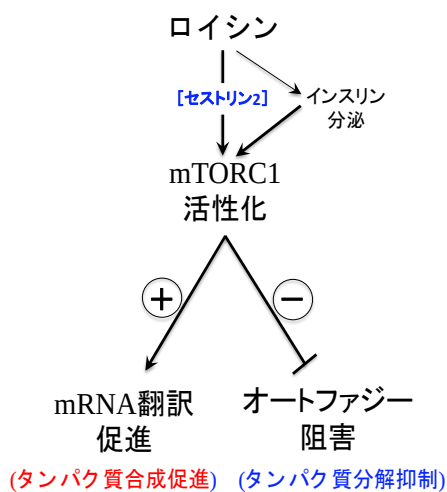


図3. ロイシンによるタンパク質同化促進作用

mTORC1 は, S6K1 (mRNA 翻訳に関与するリボソーム S6タンパク質のキナーゼ) および 4E-BP1 (mRNA とリボソームの開始複合体形成に必要な eIF4E に結合してその機能を阻害するタンパク質) をリン酸化することにより, mRNA 翻訳を促進する. すなわち, タンパク質合成を促進する. また, mTORC1 はオートファジーにおけるオートファゴソーム形成を阻害する作用も持っているため, この機構によりタンパク質分解を抑制する. すなわち, 細胞内のロイシン濃度が上昇すると, 栄養センサーとして機能している mTORC1 が活性化され, タンパク質代謝を同化に傾ける結果になる(図3).

4. エネルギー代謝と BCAA

BCAA は, 他の必須アミノ酸と異なり, 骨格筋において多く代謝(分解)されることが臨床的にも古くから知られていたが(BCAA 以外の不可欠アミノ酸は主に肝臓のみで分解される), 実験動物を用いた研究においてそれは明確に証明された[24]. その主なメカニズムについては, BCAA 代謝系の BCAT と BCKDH 複合体の研究により明らかにされた. 上述のように, その分解系の第一酵素(BCATm)は肝臓ではほとんど発現していないが, 筋肉ではその活性が比較的高いため, BCAA 分解の初発反応はもっぱら骨格筋で起こると考えられている[13]. 骨格

筋におけるその第2酵素(BCKDH 複合体)活性は, その組織の高い BDK 活性のために低く抑えられているが, 運動などのエネルギー代謝が亢進した場合には, BDK 活性が抑制されることにより BCKDH 複合体が活性化され, BCAA 代謝がエネルギー基質を供給すると考えられる[25].

我々は, 筋特異的に BDK を欠損させた筋特異的 BCAA 分解亢進(BDK-mKO) マウスを作製し, 筋のエネルギー代謝における BCAA の役割を検討した[26](図4).

BDK-mKO マウスでは, 筋肉での BCAA 分解が亢進し骨格筋組織の BCAA 濃度は正常マウスの 50%程度に減少し, その影響で血中 BCAA 濃度も 30%ほど減少する. このマウスの比較的短時間の高強度の運動(走運動および遊泳運動)における運動能力を測定したところ, このマウスでは正常マウスよりもこの能力が低下していた. このマウスのヒラメ筋ミトコンドリア酵素(citrate synthase と cytochrome c oxidase)活性は有意に低下していたので, これらは運動能力の低下と関係すると考えられる. さらに BDK-mKO マウス骨格筋(腓腹筋+足底筋)のメタボローム解析の結果, 以下の現象が観察された(図4).

[BCAA 代謝系成分濃度]

- BCAA の減少
- BCKA の著減(ほとんど検出限界レベル以下)
- 分岐鎖アシル-カルニチンの著増
- グルタミン酸, アスパラギン酸, アラニンの増加

これらの結果より, BDK-mKO により BCKA 分解は著しく亢進し, アシル-カルニチンとなってミトコンドリアから放出されたと推察される. さらに, BCAA 分解亢進に伴い, アミノ基を受容したグルタミン酸などが増加したと考えられる. これらの所見より, 骨格筋では BDK により BCAA 分解が制御されていることが証明された.

[グリコーゲンと解糖系成分濃度]

- 筋グリコーゲンの減少
- 一部の解糖系成分の減少
- アセチル CoA の減少
- TCA 回路のクエン酸とイソクエン酸の減少

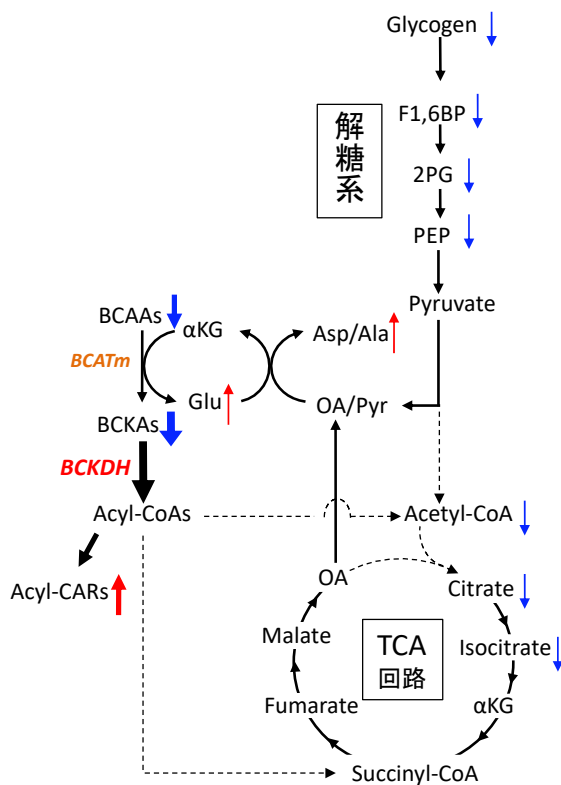


図4. BDK-mKO マウス骨格筋のエネルギー代謝

文献 26 より改変して引用。上向きの矢印（赤色）は増加を示し、下向きの矢印（青色）は減少を示す。

F1,6BP, fructose 1,6-bisphosphate; 2PG, 2-phosphoglycerate; PEP, phosphoenolpyruvate; Asp, aspartate; Ala, alanine; OA, oxaloacetate; Pyr, pyruvate; α KG, α -ketoglutarate; Glu, glutamate; BCAAs, branched-chain amino acids; BCKAs, branched-chain α -keto acids; Acyl-CoAs, acyl-carnitines.

これらの結果より、BCAA 分解亢進による BCAA 濃度の減少により、グルコース代謝にも影響が及ぶことが判明した。特に、筋グリコーゲン量が減少したことに伴い、一部の解糖系成分、アセチル CoA、およびクエン酸などの濃度が減少したことより、エネルギー代謝系のホメオスタシスが乱されたと推察される。この乱れは、運動能力の低下とも関係することが示唆された。

以上のように、骨格筋における BCAA 代謝系はエネルギー代謝とも密接に関係しており、BCAA 代謝の制御は骨格筋のエネルギー産生に重要であることが示唆された。

5. おわりに

本総説では、骨格筋における BCAA 代謝調節機構、および骨格筋のタンパク質代謝とエネルギー代謝における BCAA の生理機能について、最近の知見を中心に解説した。ここに述べたように、不可欠アミノ酸である BCAA が、タンパク質構成成分としての役割ばかりでなく、多様な生理機能を有することは明らかである。今後の研究により、さらに新しい生理機能が発見される可能性は高い。現在、BCAA は主に筋肉のための栄養サプリメントおよび肝臓のための薬剤として利用されているが、今後さらにその用途は広がるであろう。

6. 謝辞

本総説で引用した我々の研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金(26292068, 17H03817)などの補助を受けて実施したものである。

引用文献

1. Harper AE, Miller RH, Block KP. (1984) Branched-chain amino acid metabolism. *Ann Rev Nutr.* 4: 409-504.
2. Rennie MJ. (1996) Influence of exercise on protein and amino acid metabolism. In: *Handbook of Physiology* (Rowell LB, Shepherd JT, eds), Section 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems p 995-1035. Oxford University Press, New York.
3. Matsumoto T, Nakamura K, Matsumoto H, Sakai R, Kuwahara T, Kadota Y, Kitaura Y, Sato J, Shimomura Y. (2014) Bolus ingestion of individual branched-chain amino acids alters plasma amino acid profiles in young healthy men. *SpringerPlus.* 3: 35.
4. Adibi SA. (1968) Influence of dietary deprivations on plasma concentration of free amino acids of man. *J Appl Physiol* 25(1): 52-57.
5. Felig P, Marliss E, Cahill GF Jr. (1969) Plasma amino acid levels and insulin secretion in

- obesity. *N Engl J Med* 281(15): 811-816.
6. Novarino G, El-Fishawy P, Kayserili H, Meguid NA, Scott EM, Schroth J, Silhavy JL, Kara M, Khalil RO, Ben-Omran T, Ercan-Sencicek AG, Hashish AF, Sanders SJ, Gupta AR, Hashem HS, Matern D, Gabriel S, Sweetman L, Rahimi Y, Harris RA, State MW, Gleeson JG (2012) Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy. *Science*, 338: 394-397.
7. She P, Reid TM, Bronson SK, Vary TC, Hajnal A, Lynch CJ, Hutson SM. (2007) Disruption of BCATm in mice leads to increased energy expenditure associated with the activation of a futile protein turnover cycle. *Cell Metab* 6(3): 181-194.
8. Joshi MA, Jeoung NH, Obayashi M, Hattab EM, Brocken EG, Liechty EA, Kubek MJ, Vatter KM, Wek RC, Harris RA. (2006) Impaired growth and neurological abnormalities in branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase-deficient mice. *Biochem J*. 400(1): 153-162.
9. Ishikawa T, Kitaura Y, Kadota Y, Morishita Y, Ota M, Yamanaka F, Xu M, Ikawa M, Inoue N, Kawano F, Nakai N, Murakami T, Miura S, Hatazawa Y, Kamei Y, Shimomura Y. (2017) Muscle-specific deletion of BDK amplifies loss of myofibrillar protein during protein undernutrition. *Sci Rep*. 7: 39825.
10. 下村吉治. (2009) 分岐鎖アミノ酸(BCAA)代謝の調節機構. *化学と生物* 47 (7): 480-485.
11. SchadeWaldt P. (2000) Determination of branched-chain L-amino-acid aminotransferase activity. *Methods in Enzymology*. 324: 23-32.
12. Hutson SM, Berkich D, Drown P, Xu B, Aschner M, LaNoue KF. (1998) Role of branched-chain aminotransferase isoenzymes and gabapentin in neurotransmitter metabolism. *J Neurochem*. 71: 863-874.
13. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM, A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr*. 68: 72-81.
14. Yudkoff M. (2016) Interactions in the Metabolism of Glutamate and the Branched-Chain Amino Acids and Ketoacids in the CNS. *Neurochem Res*. 42: 10-18.
15. Shimomura Y, Nanaumi N, Suzuki M, Popov KM, Harris RA. (1990) Purification and partial characterization of branched-chain α -ketoacid dehydrogenase kinase from rat liver and rat heart. *Arch Biochem Biophys*. 283: 293-299.
16. Popov KM, Zhao Y, Shimomura Y, Kuntz MJ, Harris RA. (1992) Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase kinase: Molecular cloning, expression, and sequence similarity with histidine protein kinases. *J Biol Chem*. 267: 13127-13130.
17. Lu G, Sun H, She P, Youn JY, Warburton S, Ping P, Vondrisk TM, Cai H, Lynch CJ, Wang Y. (2009) Protein phosphatase 2Cm is a critical regulator of branched-chain amino acid catabolism in mice and cultured cells. *J Clin Invest*. 119: 1678-1687.
18. Shimomura Y, Honda T, Shiraki M, Murakami T, Sato J, Kobayashi H, Mawatari K, Obayashi M. (2006) Harris RA, Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. *J Nutr*. 136: 250S-253S.
19. Saxton RA, Sabatini DM. (2017) mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 168: 960-976.
20. Vallai T. (2021) How the amino acid leucine activates the key cell-growth regulator mTOR. *Nature*. 596(7871): 192-194.
21. Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, Shen K, Scaria SM, Cantor JR, Sabatini DM. (2016) Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science*. 351(6268):43-48.

22. Saxton RA, Knockenhauer KE, Wolfson RL, Chantranupong L, Pacold ME, Wang T, Schwartz TU, Sabatini DM. (2016) Structural basis for leucine sensing by the Sestrin2-mTORC1 pathway. *Science*. 351(6268):53-58.
23. Huang J, Manning BD. (2008) The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J*. 412(2):179-190.
24. Neinast MD, Jang C, Hui S, Murashige DS, Chu Q, Morscher RJ, Li X, Zhan L, White E, Anthony TG, Rabinowitz JD, Arany Z. (2019) Quantitative analysis of the whole-body metabolic fate of branched-chain amino acids. *Cell Metab*. 29(2): 417-429.e4.
25. Xu M, Nagasaki M, Obayashi M, Sato Y, Tamura T, Shimomura Y. (2001) Mechanism of activation of branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 287: 752-756.
26. Xu M, Kitaura Y, Ishikawa T, Kadota Y, Terai C, Shindo D, Morioka T, Ota M, Morishita Y, Ishihara K, Shimomura Y. (2017) Endurance performance and energy metabolism during exercise in mice with a muscle-specific defect in the control of branched-chain amino acid catabolism. *PLoS One*. 12(7): e0180989.

Title : Physiological functions of branched-chain amino acids in skeletal muscle.

Authors : Yoshiharu Shimomura¹⁾, Yasuyuki Kitaura²⁾

Addresses : ¹⁾Dept. of Food and Nutritional Sciences, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

²⁾Lab. of Nutritional Biochemistry, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University.

Keywords : BCAA, skeletal muscle, protein metabolism, energy metabolism.

Summary

Physiological functions of branched-chain amino acids in skeletal muscle.

Yoshiharu Shimomura¹⁾, Yasuyuki Kitaoura²⁾

1) Dept. of Food and Nutritional Sciences, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

2) Lab. of Nutritional Biochemistry, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University.

Branched-chain amino acids (BCAA: leucine, isoleucine, and valine) are indispensable amino acids for humans, and the main physiological function of the amino acids is major components of proteins. Mammals including humans contain a lot of BCAA in proteins and a small amount of free BCAA in the amino acid pool. Since the skeletal muscle mass in humans is about 40% of body weight, the skeletal muscle is a major organ containing free BCAA. However, the concentration of the sum of the 3 BCAA is as low as less than 1 mM. BCAA start their physiological functions when the concentrations of the free amino acids in skeletal muscle are elevated by ingestion of proteins and/or BCAA. Recent studies have demonstrated that anabolic effects of BCAA (especially leucine) are associated with promotion of protein synthesis as well as inhibition of protein degradation. On the other hand, it has been shown that BCAA are used as energy source in skeletal muscle, which is a main organ for BCAA degradation, during enhancement of energy metabolism, although BCAA are indispensable amino acids. In this review, we summarize the physiological roles of BCAA for protein and energy metabolism in skeletal muscle on the basis of recent findings.