

サルコペニアの成因と予防

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター センター長 植木 浩二郎

現在、我が国は急速に超高齢社会に突入しつつあり、これまで生活習慣病の病態基盤としてその防止・治療対策が進んできた肥満に加えて、サルコペニア・フレイルの予防法・治療法の確立が、健康長寿社会構築のための喫緊の課題となっている。

サルコペニアの原因は今のところ必ずしも明らかではないが、本講演では特に栄養摂取と骨格筋におけるインスリン作用を中心に論じたい。実際、骨格筋量は、健常者でも加齢と共に低下していくが、糖尿病ではその低下のスピードが有意に速いと言われており、骨格筋におけるインスリン作用の低下はサルコペニアの促進因子であると考えられる。一方、骨格筋は肝臓に次いで摂取したブドウ糖を処理する最大の臓器であるため、サルコペニアでは糖処理能力の低下によって、糖尿病の発症・悪化要因にもなっている。骨格筋は、摂食時にはインスリン作用によって mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) が活性化され、蛋白合成・細胞増殖が促される。また、分岐鎖アミノ酸はインスリンとは独立に mTORC1 を活性化することが知られており、食事由来のアミノ酸によっても蛋白合成が促進される。一方、絶食では蛋白分解が促進し、糖新生基質としての糖原性アミノ酸などを放出する。高齢者では、絶食時の蛋白分解速度は若年者と変わらないものの摂食時の蛋白合成速度が低下しており、この差が大きいほどサルコペニアが進行すると言われている。従って、糖尿病のように骨格筋でのインスリン作用が低下している場合や、低蛋白食などを摂取している場合には蛋白合成が低下してサルコペニアが進行すると思われる。したがって、糖尿病患者では骨格筋のインスリン

感受性を増すような治療が必要であるし、高齢者では蛋白摂取を十分に維持することがサルコペニア防止につながるのではないかと想定される。

一方、サルコペニアでは速筋（白筋）が有意に減少するが、速筋はレジスタンス運動を担う筋肉であり、またレジスタンス運動によってその量が維持・増加すると言われている。従って、高齢者や糖尿病患者ではレジスタンス運動を奨励することがサルコペニア防止に有効であると思われるが、今のところどのようなレジスタンス運動が安全で効果があるのか明らかでない。特に高齢者では転倒リスクなどもあるため、運動処方をどのように行うかが課題である。

我々は、最近骨格筋特異的なインスリン作用低下マウスモデルを作成しているが、このマウスは、早発性のサルコペニアが起きるほか全身の老化や寿命の短縮を呈する。このことから、骨格筋の質的量的な維持は、サルコペニアの防止のみならず全身の老化を防止する効果があることが想定される。したがって、骨格筋のインスリン作用を保持することでサルコペニアを防止できるほか、健康長寿を達成できる可能性もある。

本講演では、我々の知見も含めて分子メカニズムに基づくサルコペニアの防止法についても提案したい。