

都民公開講座
食品(サプリメント)
の効用と有害事象

順天堂医学, 2011, 57
P. 95~99

スポーツにおけるアミノ酸の使用法とその効果**

鈴木良雄*
YOSHIO SUZUKI

スポーツにおいてサプリメントとして利用されているアミノ酸のうち、分岐鎖アミノ酸(Branched-chain amino acid: BCAA)とグルタミンについて、ヒトで観察されている効果とそのメカニズムについて最近の知見を紹介する。BCAAは、比較的大量に摂取した場合に、遅発性筋痛を軽減し、そのメカニズムとしてロイシンによるmTORを介したタンパク代謝の調節があると考えられている。グルタミンは、術後感染性合併症低下させたり、運動後の免疫抑制を軽減したりするが、そのメカニズムは当初考えられていた血漿グルタミン濃度の維持による免疫細胞の機能維持ではなく、HSPを介した身体ストレスの軽減であると考えられるようになってきている。グルタミンには、運動後のグリコーゲンの回復を促進する作用も報告されているほか、安定なグルタミン素材である小麦グルテン加水分解物(Wheat Gluten Hydrolysate: WGH)により運動中の血漿グルタミン濃度を維持すると持久運動が可能になる可能性も示唆されている。またWGHには遅発性筋痛を軽減する効果のあることも報告されている。

キーワード: BCAA, ロイシン, グルタミン, WGH

はじめに

アミノ酸はタンパクの材料、糖新生の原料(エネルギー源)として使われる。そのため運動時には通常の所要量(0.8g/kg/day)を超えて補充が必要であるとされている。たとえば、窒素バランスに基づく研究から持久運動時には1.2~1.4g/kg body weight/dayの摂取が望ましいとされている¹⁾ほか、レジスタンストレーニングでは、1.2~1.7g/kg body weight/dayが推奨されている¹⁾²⁾。一方、特定のアミノ酸にタンパクの材料・エネルギー源といった機能とは別に、より個別な生理作用があることも明らかになってきており、そういった面から特定のアミノ酸の補充についても検討されている。

本稿では、スポーツにおいてサプリメントとして利用されているアミノ酸のうち、分岐鎖アミノ酸(Branched-chain amino acid: BCAA)とグルタミンについて、最近の知見を紹介する。

BCAAとタンパク代謝

身体に運動負荷がかかるとタンパクの崩壊が促進

* 順天堂大学スポーツ健康科学部

** 第27回都民公開講座〔Feb. 19, 2011 開催〕
〔Feb. 3, 2011 原稿受領〕

するとともにタンパクの合成が抑制され、運動後にはその回復のためタンパクの合成も促進される。そのため、運動後にタンパクを摂取することにより、筋力・筋肉量が増大することが示されている³⁾。

アミノ酸のうち体内で合成できない必須アミノ酸は、外界から摂取しなければならないが、運動時にすみやかに分解が促進され血中レベルが減少することからBCAAが注目された。

BCAAは、側鎖に分岐した炭素骨格をもつ疎水性のアミノ酸の総称であり、バリン、ロイシン、イソロイシンのことをさす。BCAAは、分岐鎖アミノ酸アミノ基転移酵素により、アミノ基がはずされ分岐鎖 α -ケト酸となり、さらに分岐鎖 α -ケト酸脱水素酵素(BCKDH)によりCoAと結合し、クエン酸サイクル、糖新生へと導かれるが、BCAA分解の律速酵素であるBCKDHが運動により活性化されるのである⁴⁾。

このように運動により分解が促進される必須アミノ酸であるということから、BCAA投与と運動能力に関する研究が行われたが、運動能力を向上させるという結果を示すことはできていない^{5)~7)}。

一方、BCAAには単にタンパクの材料という以上の効果も示唆されている。

MacLeanらにより、運動負荷の20分前に77mg/kg body weightのBCAA投与を行ったところ、運動

中の細胞内および動脈血中のBCAA濃度が上昇し、筋からの必須アミノ酸の放出を低く抑えることができたことが報告されている⁸⁾。また、同様の結果が、最大酸素摂取量の約70%の強度でエルゴメーターを60分漕ぐ際に、運動負荷の15分前、直前、15分後、30分後、45分後、60分後と、さらに、運動負荷終了の15分後、30分後、60分後、90分後に100mg/kg body weightのBCAA投与を行った場合でも観察されている⁹⁾。このように運動負荷前あるいは運動中のBCAA投与により筋タンパクの分解が抑制されるという結果は、単にBCAAを投与したことによりタンパク合成に利用できる量が増えたということ以上に、BCAAが筋タンパクの代謝により積極的な作用を及ぼしているようにみえる。

BCAAによるタンパク合成促進のメカニズムとしてロイシンの作用が注目されている。

アミノ酸充足のシグナルとしてのロイシン

細胞内のアミノ酸濃度の変動をタンパク質合成に反映するシステムとして、細胞内のアミノ酸レベルの低下を認識してmRNAの翻訳を抑制するGCN (General control noninducible/nondepressing) 経路と、アミノ酸レベルの充足を認識して翻訳を促進するmTOR (Mammalian target of rapamycin) 経路がある。

mTORは、哺乳動物における免疫抑制剤ラパマイシンの標的として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、インスリンや増殖因子、栄養・エネルギー状態などの細胞内外の状況に応じて、タンパクの代謝を制御しており、活性化されたmTORは、リボソームS6タンパクのリン酸化など通じてmRNAの翻訳を促進するとともに、オートファゴソームの形成を阻害してタンパク分解を抑制する。哺乳動物の培養細

胞(CHO-IR)の培養液からアミノ酸を除去するとmTORは不活性化されるが、ロイシンのみを除去した場合でも同等に不活性化されることが発見され、ロイシンがmTORの活性化に関与していることが明らかになっている¹⁰⁾。

ロイシンは、体内では合成できない必須アミノ酸であるので、外因性のアミノ酸充足のシグナルとして用いられているのかもしれない。

BCAAによる遅発性筋痛の抑制

過剰な運動負荷の24~48時間後に、筋のこわばり、筋肉痛などを示す遅発性筋肉痛(Delayed-onset muscle soreness: DOMS)が起こる。これは、運動負荷により生じた筋繊維や結合組織の損傷部位に炎症が起こるためであり^{11~12)}、クレアチンキナーゼ(CK)、乳酸脱水素酵素(LDH)などの血清中の逸脱酵素が損傷の指標として測定されている¹³⁾。

このDOMSが高用量のBCAAにより軽減されるとの報告がある。

Coombesらは、12g/dayのBCAAを2週間摂取したのちに、さらに運動負荷の前後に20gを摂取すると、最大酸素摂取量の70%強度で120分間サイクリングした場合のCKとLDHの上昇が抑制されたことを報告している¹⁴⁾。また、スクワット運動の前に5gのBCAAを摂取すると、運動後4日目までの自覚的筋肉痛・筋疲労が軽減されたとの報告もある¹⁵⁾。

グルタミン

グルタミンはタンパクの構成要素であるだけでなく、ターンオーバーのはやい免疫系細胞・小腸粘膜細胞のエネルギー源でもあり、組織間の窒素輸送、酸-塩基平

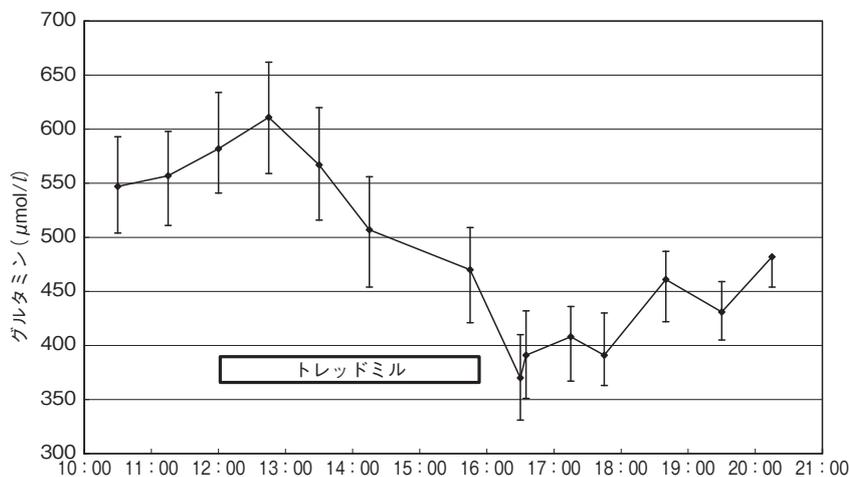


図-1 持久運動時の血漿グルタミン濃度

衡の調節, 糖新生, 核酸やグルタチオンの前駆体などの多彩な機能をもったアミノ酸である¹⁶⁾。グルタミンは筋肉中(約20,000 $\mu\text{mole/l}$)、血漿中(約600 $\mu\text{mole/l}$)で一番多いアミノ酸であり、骨格筋から全身へ供給されているが、運動や侵襲などのストレスにより筋中、血中の濃度が減少し、グルタミンの血中濃度の低下が免疫機能の抑制につながるとされている¹⁷⁾。

血漿グルタミン濃度は、運動の強度と持続時間に依存して変動する。1時間程度の高強度・あるいは短時間の運動では血漿グルタミン濃度は上昇する^{18~19)}が、運動が持続すると次第に減少する(図-1)²⁰⁾。血漿グルタミン濃度が低下する原因は、糖新生や急性期タンパクの合成のために肝での取り込みが増大することやアシドーシスを緩衝するために腎での取り込みが起こること²¹⁾、さらには活性化されたリンパ球でのグルタミン消費が亢進すること²²⁾であると考えられている。

ヒトのリンパ球について、増殖刺激後の増殖はグルタミン濃度依存的で、至適濃度が $\sim 600 \mu\text{mole/l}$ である²³⁾ことから、運動や手術に伴う免疫機能の抑制はグルタミン濃度の低下が原因であると考えられ様々な研究が行われている。

臨床的には周術期に免疫機能を増強する目的でグルタミンを補充すると、感染性合併症の発症率が減少し、在院期間が短縮されることがメタアナリシスによって示されている²⁴⁾。一方、運動においてはマラソンレース後に5gのグルタミン(もしくはプラセボ)を投与するとその後7日間に上気道感染症を経験した者が、対照群では81%であったのに対して、グルタミン群では49%で有意に少なかったことが報告されている²⁵⁾。

このように臨床的な転帰については有効性が示されているが、グルタミン投与によって血中濃度を維持することで、NK細胞活性やリンパ球増殖能などの免疫学的指標に改善がみられたとする報告はほとんどない。最近ではグルタミンの有効性には、熱ショックタンパク(HSP;特にHSP-70)が関与していると考えられるようになってきている²⁶⁾。HSPが誘導されると、ストレス耐性が向上するが、HSP-70の発現にはグルタミン濃度が充足していることが必要である²⁷⁾²⁸⁾。敗血症モデルにおいて、グルタミンの投与はNF- κ Bに作用してIL-6, TNF- α の放出を抑制し、過剰な炎症反応を抑制する²⁹⁾。同様のメカニズムがHSPの発現にも関与しているようである³⁰⁾。

身体ストレスへの耐性以外では、骨格筋の同化促進作用もある。グルタミンは筋肉・小腸の同化に関するcompetence factorである¹⁶⁾ので、タンパク・グリコーゲンの合成にはグルタミン濃度が充足されていることが必要である。最大酸素摂取量の70%強度でサイクルエルゴメーターを用いてグリコーゲンを枯渇す

るまで運動負荷した後、8gのグルタミンを61gのグルコース・ポリマーと一緒に摂取すると、2時間後には、全身の糖利用(糖新生分を含む)がグルコース・ポリマー単独の場合よりも25%増加するとともに、グリコーゲン量もグルタミン単独投与群ではグルコース・ポリマー投与群とほぼ同等であったことが報告されている³¹⁾。

小麦グルテン加水分解物(WGH)

グルタミンには、水分・熱に不安定であるという問題がある。遊離の状態では α 位のアミド基と γ 位のアミド基が分子内縮合しピログルタミン酸に変換してしまうのである。この反応は温度・時間依存的で、中性域でオートクレーブを行うと15分で79%、30分で94%がピログルタミン酸になる³²⁾。この分子内縮合は α 位のアミノ基が保護されていれば防げるので、ジペプチド³³⁾や重量比で40%ものグルタミンを含有するタンパクである小麦グルテンを酵素的に加水分解した小麦グルテン加水分解物(WGH)が開発されている³⁴⁾。

運動時のWGH摂取の血漿グルタミン濃度等に及ぼす影響が、24時間走について検討されている。24時間走は、スタートから24時間後のフィニッシュまでに走った距離を競うもので、選手は、食事・休憩をとってもよいが、フィニッシュまで走り続ける競技である。競技中、1時間ごとに3gのWGHもしくはプラセボを摂取した結果、12時間目までリタイヤせずに80km以上走行していた被験者の血漿グルタミン濃度は、WGH摂取群ではほぼ運動前のレベルを維持していたのに対して、プラセボ群では経時的に減少していた(図-2)。また、このときプラセボ群においては、15時間目までに8名中6名がリタイヤするか連続1時間以上の休憩を取ったのに対して、WGH群は8名中7名が休まずに走り続けていた($p=0.02$) (表-1)³⁵⁾。100kmレースにおいてレース中には差し引き6,746kcal(炭水化物1,292g, 脂肪211g)が消費されるが、このとき低血糖とともにプレーキが生じたとの報告がある³⁶⁾。体内には炭水化物は2,000kcal程度しか貯蔵されていないので、消費された炭水化物は血漿中のグルタミンを原料として糖新生によって生じたものであると考えられる¹⁶⁾。24時間走の結果は、WGH摂取により血漿グルタミン濃度を維持することで血糖値の低下を防ぎ持続走行を可能にしたことを示しているのかもしれない。

また、WGHは遅発性筋痛も軽減する。Sawakiらにより、ハーフマラソン終了後の摂取が血清CKの上昇を抑制することが観察され¹⁹⁾、この結果はKoikawらにより追試・確認された³⁷⁾。同様の結果がサッカー

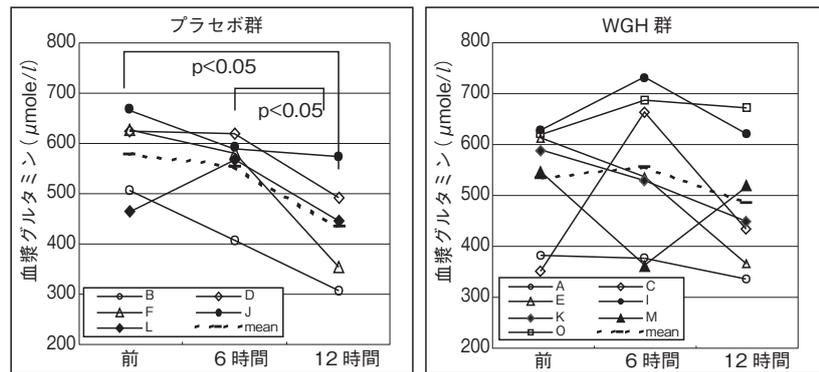


図-2 24時間走におけるスタートから12時間目までの血漿グルタミン濃度の推移 (A~Oはそれぞれ被験者. Meanは平均値)

表-1 24時間走におけるスタートから15時間目までの持続走行者

	休憩・リタイヤ	持続走行	持続走行率	フィッシャーの直接確率
プラセボ群	6	2	25.0%	p=0.02
WGH群	1	7	87.5%	

のミニゲーム³⁸⁾、ウェイト・トレーニング³⁹⁾においても観察されている。

まとめ

BCAAは、比較的大量に摂取した場合に、遅発性筋痛を軽減し、そのメカニズムとしてロイシンによるmTORを介したタンパク代謝の調節があると考えられている。グルタミンは、術後感染性合併症低下させたり、運動後の免疫抑制を軽減したりするが、そのメカニズムは当初考えられていた血漿グルタミン濃度の維持による免疫細胞の機能維持ではなく、HSPを介した身体ストレスの軽減であると考えられるようになってきている。グルタミンには、運動後のグリコーゲンの回復を促進する作用も報告されているほか、安定なグルタミン素材WGHにより運動中の血漿グルタミン濃度を維持すると持久運動が可能になる可能性も示唆されている。またWGHには遅発性筋痛を軽減する効果のあることも報告されている。

文献

- 1) Tarnopolsky M : Protein and amino acid needs for training and bulking up. In Burke L, Deakin V, eds : Clinical Sports Nutrition. Sydney, Australia : McGraw-Hill ; 2006 ; 90~123.
- 2) Phillips SM, Moore DR, Tang J : A critical examination of dietary protein requirements, benefits, and excesses in athletes. Int J Sports Nutr Exer Metab, 2007 ; 17 :

S58~S76.

- 3) Esmarck B, Andersen JL, Olsen S, *et al* : Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. J Physiol, 2001 ; 535 : 301~311.
- 4) Shimomura Y, Honda T, Shiraki M, *et al* : Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. J Nutr, 2006 ; 136 : S250~S253.
- 5) van Hall G, Raaymakers JS, Saris WH, *et al* : Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise in man : failure to affect performance. J Physiol, 1995 ; 486 : 789~794.
- 6) Madsen K, MacLean DA, Kiens B, *et al* : Effects of glucose, glucose plus branched-chain amino acids, or placebo on bike performance over 100 km. J Appl Physiol, 1996 ; 81 : 2644~2650.
- 7) Davis JM, Welsh RS, De Volve KL, *et al* : Effects of branched-chain amino acids and carbohydrate on fatigue during intermittent, high-intensity running. Int J Sports Med, 1999 ; 20 : 309~314.
- 8) MacLean DA, Graham TE, Saltin B : Branched-chain amino acids augment ammonia metabolism while attenuating protein breakdown during exercise. Am J Physiol, 1994 ; 267 : E1010~E1022.
- 9) Blomstrand E, Saltin B : BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but not during exercise in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001 ; 281 : E365~E374.
- 10) Avruch J, Long X, Ortiz-Vega S, *et al* : Amino acid reg-

- ulation of TOR complex 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009 ; **296** : E592~E602.
- 11) Armstrong RB : Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness : a brief review. *Med Sci Sports Exerc*, 1984 ; **16** : 529~538.
 - 12) Butterfield TA, Best TM, Merrick MA : The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation : a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train*, 2006 ; **41** : 457~465.
 - 13) 鈴木政登 : 運動と血清酵素. *体力科学*, 2002 ; **51** : 407~422.
 - 14) Coombes JS, McNaughton LR : Effects of branched-chain amino acid supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. *J Sports Med Phys Fitness*, 2000 ; **40** : 240~246.
 - 15) Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G, *et al* : Nutritional effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *J Nutr*, 2006 ; **136** : S529~S532.
 - 16) Young VR, Ajami AM : Glutamine : the emperor or his clothes ? *J Nutr*, 2001 ; **131** : S2449~S2459.
 - 17) Parry-Billings M, Budgett R, Koutedakis Y, *et al* : Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome : possible effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc*, 1992 ; **24** : 1353~1358.
 - 18) Babij P, Matthews SM, Rennie MJ : Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1983 ; **50** : 405~411.
 - 19) Sawaki K, Takaoka I, Sakuraba K, *et al* : Effects of distance running and subsequent intake of glutamine rich peptide on biomedical parameters of male Japanese athletes. *Nutr Res*, 2004 ; **24** : 59~71.
 - 20) Rennie MJ, Edwards RH, Krywawych S, *et al* : Effect of exercise on protein turnover in man. *Clin Sci*, 1981 ; **61** : 627~639.
 - 21) Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ, *et al* : Glutamine, exercise and immune function. Links and possible mechanisms. *Sports Med*, 1998 ; **26** : 177~191.
 - 22) Mackinnon LT, Hooper SL : Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc*, 1996 ; **28** : 285~290.
 - 23) Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, *et al* : Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns ? *Lancet*, 1990 ; **336** : 523~525.
 - 24) Novak F, Heyland DK, Avenell A, *et al* : Glutamine supplementation in serious illness : a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*, 2002 ; **30** : 2022~2029.
 - 25) Castell LM, Newsholme EA : Glutamine and the effects of exhaustive exercise upon the immune response. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998 ; **76** : 524~532.
 - 26) Wischmeyer PE : Glutamine : the first clinically relevant pharmacological regulator of heat shock protein expression ? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006 ; **9** : 201~206.
 - 27) Singleton KD, Wischmeyer PE : Oral glutamine enhances heat shock protein expression and improves survival following hyperthermia. *Shock*, 2006 ; **25** : 295~299.
 - 28) Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, *et al* : Glutamine protects intestinal epithelial cells : role of inducible HSP70. *Am J Physiol*, 1997 ; **272** : G879~G884.
 - 29) Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE : Glutamine prevents activation of NF-kappaB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock*, 2005 ; **24** : 583~589.
 - 30) Singleton KD, Wischmeyer PE : Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007 ; **292** : R1839~R1845.
 - 31) Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, *et al* : Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *J Appl Physiol*, 1999 ; **86** : 1770~1777.
 - 32) Suzuki Y, Motoi H, Sato K : Quantitative analysis of pyroglutamic acid in peptides. *J Agric Food Chem*, 1999 ; **47** : 3248~3251.
 - 33) Fürst P : New developments in glutamine delivery. *J Nutr*, 2001 ; **131** : S2562~S2568.
 - 34) 鈴木良雄 : グルタミンペプチドの開発と利用. *食品と開発*, 2000 ; **35** : 44~46.
 - 35) Suzuki Y, Sakuraba K, Kobayashi H, *et al* : Periodical intake of WGH enabled continuous running and preserved plasma glutamine level during 24-hour running race. *Adv Exerc Sports Physiol*, 2009 ; **15** : 94.
 - 36) 仙石泰雄, 中村和照, 緒形ひとみ, 他 : 100 km マラソン時の血糖変動とパフォーマンスに関する事例研究. *体力科学*, 2008 ; **57** : 285~294.
 - 37) Koikawa N, Nakamura A, Nagaoka I, *et al* : Delayed-onset muscle injury and its modification by wheat gluten hydrolysate. *Nutrition*, 2009 ; **25** : 493~498.
 - 38) 青木和浩, 鯉川なつえ, 鈴木良雄, 他 : サッカー・バレーにおける運動後のWGH摂取の効果. *日本臨床スポーツ医学会誌*, 2007 ; **15** : S175.
 - 39) 青木和浩, 高梨雄太, 鯉川なつえ, 他 : 投擲競技者を対象としたウエイトトレーニング後のWGH摂取の検討. *日本陸上競技学会大会*, 2007.