

サルコペニアの発症および進展における炎症のかかわり

長谷川 和 哉
(盛岡大学栄養科学部)

サルコペニアは、加齢による骨格筋量の減少、筋力の低下、身体機能の低下を特徴とする老人性症候群である。サルコペニアの発症は、様々な要因によって骨格筋タンパク質の合成と分解のバランスが崩れることで引き起こされると考えられている。炎症は、サルコペニア発症の主要な要因の1つである。これまでに高齢者を対象とした多くの研究において、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、CRP の血中濃度の上昇と、骨格筋量や筋力の低下が相関することが報告されている。これらの炎症性サイトカインは、インスリン抵抗性、ユビキチン・プロテアソーム系、アポトーシス、ミトコンドリアの機能障害などの多様な経路を介して筋タンパク質合成の抑制や、筋タンパク質の分解を亢進させることで骨格筋量を減少させ、サルコペニアの発症および進展に寄与していると考えられている。

キーワード：サルコペニア、加齢、タンパク質代謝、炎症

1. はじめに

サルコペニアは、加齢による骨格筋量の減少、筋力の低下、身体機能の低下を特徴とする老人性症候群である¹⁾。サルコペニアへの罹患は、転倒・骨折の危険性の増大、日常生活動作(ADL)の低下および死亡リスクを増大させる²⁾。サルコペニアの発症には、複数の要因が複雑に相互作用し、引き起こされると考えられている。本稿では、サルコペニア発症の主要な要因の1つと考えられている炎症における主な先行研究を整理し、サルコペニアにおける炎症のかかわりについて概説する。

2. 加齢による骨格筋量の変化

健康な成人における骨格筋量は、タンパク質の合成と分解のバランスによって一定に保たれている³⁾。タンパク質代謝の主要な制御機構は、mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) シグナル伝達経路である。mTORC1 は細胞内の多くのシグナルを統合することで、タンパク質の合成と分解を制御している。例えば、分岐鎖アミノ酸であるロイシンの摂取や運動によって mTORC1 は活性化し、タンパク質の合成を亢進させる。一方、空腹時に

は mTORC1 は不活性化し、タンパク質の分解は亢進する⁴⁾。

高齢者においては、たとえ健康であったとしても加齢によって骨格筋量が徐々に低下していく。Lexell らは、病理解剖で得られた外側広筋を用いた研究から、若年者に比べて高齢者では骨格筋量が約 50% 低下していることを報告した⁵⁾。この加齢による骨格筋量の低下は、高齢者ではロイシンに対する mTORC1 の感受性が低下しているため、食事によるタンパク質合成の亢進が起こりにくくなっているからだと考えられている^{6~8)}。さらにサルコペニアの患者では、骨格筋におけるタンパク質の分解が、慢性的に合成を上回っていることで、筋肉量の重度な減少が引き起こされている^{9,10)}。

3. 加齢による免疫機能の低下

高齢者では、加齢による免疫機能の低下によって、慢性的に軽度の炎症が続く“慢性炎症”を発症しやすくなる。免疫機能が低下した高齢者では、感染症や関節リウマチなどの炎症性疾患の発症リスクが増加する¹¹⁾。これらの慢性炎症は、Tumor necrosis factor- α (TNF- α)、Interleukin-1 β (IL-1 β)、Interleukin-6 (IL-6)、

Interleukin-18 (IL-18) などの炎症性サイトカインの血中濃度の軽度な上昇を特徴とする。また、IL-6 に応答して肝臓から産生される急性期タンパク質である C-reactive protein (CRP) も、慢性炎症時にその発現が増加する^{12, 13)}。実際に高齢者では、健康な若年被験者と比較して TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の血中濃度が 2~4 倍増加していることが報告されている¹⁴⁾。このような高齢者における慢性的な炎症は、加齢とともに蓄積した細胞片、口腔や腸内の細菌叢による有害な生成物、細胞老化などに由来すると考えられている¹⁵⁾。

肥満も慢性炎症を発症させる重要な要因の 1 つである。近年、肥満者においてマクロファージや好中球などの免疫細胞と脂肪組織が相互に作用し、慢性炎症を引き起こすことが明らかにされている。マクロファージから分泌される TNF- α は、脂肪組織の Toll-like receptor 4 (TLR4) シグナル伝達経路を介して脂肪分解を促すことで遊離脂肪酸を増加させる。さらに、遊離脂肪酸にマクロファージが反応することで TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの分泌が増加し、慢性炎症はさらに悪化する¹⁶⁾。体脂肪率は加齢に伴って上昇することから、高齢者では脂肪組織における慢性炎症にも罹患しやすくなると考えられる。

炎症を伴う免疫細胞の浸潤は、脂肪組織だけでなく骨格筋においても認められる。50~59 歳の重症入院患者を用いた研究では、7 日間の入院による大腿直筋の萎縮に伴い、CD68 陽性マクロファージの骨格筋への浸潤の増加が観察された¹⁷⁾。このように、加齢における様々な要因によって惹起される慢性炎症は、骨格筋への免疫細胞の浸潤の増加、筋肉量の減少や異所性脂肪の蓄積を増加させることで、筋力や機能を低下させると考えられている¹⁸⁾。

4. サルコペニアと炎症

慢性炎症は、サルコペニアの発症および進展における重要な要因の 1 つと考えられている。実際、これまでの高齢者を対象とした多くの研究において、サルコペニア患者では、炎症性サ

イトカインの血中濃度が上昇することが多数報告されている^{19~21)}。Bian AL らは、中国の天津における高齢者 441 人を対象とした研究により、非サルコペニア群に比べてサルコペニア群では、TNF- α 、IL-6、CRP の血中濃度が有意に上昇していたことを報告している²²⁾。また、いくつかの研究において炎症性サイトカインの血中濃度の上昇と骨格筋量の低下が相関することが報告されている^{19, 20)}。70~79 歳の高齢者 2,177 人の 5 年間における骨格筋面積の変化を観察した研究では、TNF- α 、IL-6 および CRP の血中濃度が高い被験者は、骨格筋量の有意な減少が認められた²⁰⁾。さらに、骨格筋量だけではなく筋力も炎症性サイトカインによって低下する。高齢者において IL-6、TNF- α 、CRP の血中濃度が高いほど筋力が低下することが複数の横断研究および縦断研究によって報告されている^{19, 20, 23, 24)}。Schaap らは、平均年齢 74 歳の男女 986 人を対象者とした観察研究において、IL-6 および CRP の血中濃度が高い高齢者は、3 年間で握力が 40% 以上低下するリスクが 2~3 倍高くなることを報告している¹⁹⁾。加えて、実験動物を用いた研究では、ラットへの IL-6 や TNF- α の投与が骨格筋の分解を引き起こすことが明らかにされている^{25, 26)}。

5. 炎症によるサルコペニアの発症および進展のメカニズム

炎症性サイトカインは、タンパク質代謝に関わる複数の分子経路に働きかけることでタンパク質の合成と分解のアンバランスを引き起こし、骨格筋量を減少させる²⁶⁾。現在、炎症によるサルコペニアの発症・進展には、以下のメカニズムが関与していると考えられている (図 1)。

1) インスリン抵抗性

膵臓から分泌されるホルモンであるインスリンは、血糖の取り込みに関与するだけではなく、Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Protein kinase B (Akt) 経路を介し、mTORC1 を活性化させることによってタンパク質の合成を亢進させる⁴⁾。TNF- α および IL-6 は、Insulin re-

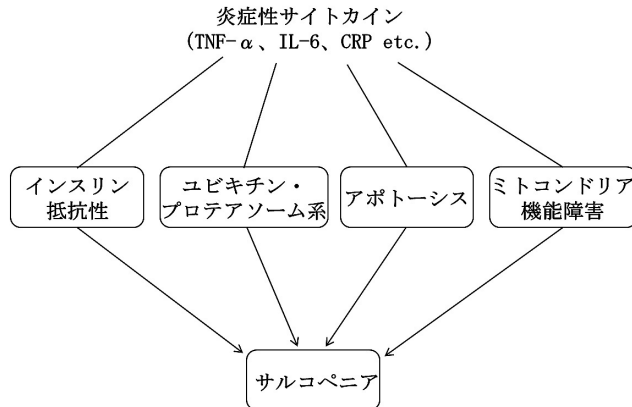


図1 炎症によるサルコペニア発症・進展メカニズムの概要

慢性炎症は、いくつかのシグナル伝達経路を活性化、あるいは不活性化する。これらの経路は、インスリン抵抗性、ユビキチン・プロテアソーム系、アポトーシス、ミトコンドリア機能障害を介してタンパク質の合成と分解を制御することで、骨格筋量を減少させ、最終的にサルコペニアを発症させる。

ceptor substrate-1 (IRS-1) の機能障害を引き起こすことでインスリン感受性を低下させる^{27, 28)}。したがって、炎症性サイトカインは骨格筋におけるインスリン抵抗性を増加させることで、インスリンによる PI3K/Akt 経路の活性化を抑制し、mTORC1 のタンパク質合成を低下させると考えられている。

2) ユビキチン・プロテアソーム系

ユビキチン・プロテアソームは、タンパク質分解の主要な経路の1つである。ユビキチンにて標識されたタンパク質は、巨大な酵素複合体であるプロテアソームによって分解される³⁰⁾。炎症性サイトカインは、Forkhead box-containing protein (FoxO) や Nuclear factor-kappa B (NF-κB) を介して、骨格筋のユビキチンリガーゼである Atrogin-1 と RING finger の発現を増加させ、プロテアソームによるタンパク質の分解を亢進させる³¹⁾。

3) アポトーシス

アポトーシスとは、不要になった細胞を取り除く細胞死機構の1つである。タンパク質分解酵素であるカスパーゼの活性化によって、細胞内タンパク質は急速に分解され、最終的にマク

ロファージなどの食作用を有する細胞によって貪食処理される³²⁾。TNF-α は、アポトーシスシグナル伝達経路を制御する代表的な調節因子である。TNF-α は骨格筋に存在する TNF-α 受容体と結合することで Fas-associated death domain (FADD) を介してカスパーゼを活性化し、アポトーシスを誘導する³³⁾。骨格筋におけるアポトーシスの過剰な亢進は、筋たんぱく質の分解を増加させ、筋萎縮を引き起こす³⁴⁾。

4) ミトコンドリア機能障害

ミトコンドリアはエネルギー産生に関与する細胞内小器官である。炎症性サイトカインは、ミトコンドリアの機能障害を引き起こし、アデノシン三リン酸 (ATP) 産生を低下させるだけでなく、活性酸素である Reactive Oxygen Species (ROS) を過剰に産生させる^{35~37)}。過剰な ROS の産生はミトコンドリア障害を更に悪化させ、ユビキチン・プロテアソーム系を亢進させることでタンパク質分解を誘導し、骨格筋を萎縮させる³⁸⁾。

6. おわりに

近年、サルコペニアの病態形成における炎症の役割が徐々に明らかにされつつある。

TNF- α 、IL-6 および CRP は、サルコペニアの病態に関連する重要な炎症性サイトカインである。いずれのサイトカインも、高齢者において発現の増加に伴った骨格筋量の減少が認められている。

しかしながら炎症は、あくまでサルコペニアの要因の一つに過ぎない。サルコペニアは炎症以外にも、アミノ酸、ミオスタチン、各種ホルモンなどの多様な要因が相互的に作用して病態を形成している。サルコペニアは複雑な病態であり、高齢者の ADL 維持に関わる認知症と双璧をなす「疾患」である。サルコペニアの診断法の確立とメカニズム・治療法の解明は、健康寿命延伸を実現するため複数の要因の相互関係に焦点を当てた更なる研究が望まれる。

参考文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412-423.
- 2) Reijnierse EM, Trappenburg MC, Blauw GJ, et al. Common Ground? The Concordance of Sarcopenia and Frailty Definitions. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016; 17: 371. e7-12.
- 3) Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ. Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107: 645-654.
- 4) Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J. Cell Sci.* 2009; 122: 3589-3594.
- 5) Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J. Neurol. Sci.* 1988; 84: 275-294.
- 6) Volpi E, Sheffield-Moore M, Rasmussen BB, et al. Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA* 2001; 286: 1206-1212.
- 7) D'Antona G, Nisoli E. mTOR signaling as a target of amino acid treatment of the age-related sarcopenia. *Interdiscip. Top. Gerontol.* 2010; 37: 115-141.
- 8) Cholewa JM, Dardevet D, Lima-Soares F, et al. Dietary proteins and amino acids in the control of the muscle mass during immobilization and aging: role of the MPS response. *Amino Acids* 2017; 49: 811-820.
- 9) Trappe T, Williams R, Carrithers J, et al. Influence of age and resistance exercise on human skeletal muscle proteolysis: a microdialysis approach. *J. Physiol.* 2004; 554: 803-813.
- 10) Xia Z, Cholewa J, Zhao Y, et al. Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention. *Front Physiol.* 2017; 8: 434.
- 11) Wilson D, Jackson T, Sapey E, et al. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017; 36: 1-10.
- 12) Lee JSW, Auyeung TW, Kwok T, et al. Associated factors and health impact of sarcopenia in older Chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology.* 2008; 53: 404-410.
- 13) Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr, et al. IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004; 119: 285-298.
- 14) Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, et al. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan.* 2013; 2: 8.
- 15) Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 1: S4-9.
- 16) Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012; 22: 557-566.
- 17) Budui SL, Rossi AP, Zamboni M. The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015; 12: 22-26.
- 18) Merritt EK, Stec MJ, Thalacker-Mercer A, et al. Heightened muscle inflammation susceptibility may impair regenerative capacity in aging humans. *J Appl Physiol.* 2013; 115: 937-948.
- 19) Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006; 119: 526. e9-17.
- 20) Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: as-

- sociations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 1183-1189
- 21) Granic A, Davies K, Martin-Ruiz C, et al. Grip strength and inflammatory biomarker profiles in very old adults. *Age Ageing.* 2017; 25: 1-6.
 - 22) Bian AL, Hu HY2, Rong YD, et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res.* 2017 12; 22: 25.
 - 23) Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: 242-248.
 - 24) Brinkley TE, Leng X, Miller ME, et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 455-461.
 - 25) Goodman MN. Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Am J Physiol.* 1991; 260: E727-E730.
 - 26) Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994; 205: 182-185.
 - 27) Budui SL, Rossi AP. The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2015; 12: 22-26.
 - 28) Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 2004; 53: pp.1643-1648.
 - 29) Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, et al. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes.* 2005; 54: 2939-2945.
 - 30) Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 307: E469-E484.
 - 31) Sente T, Van Berendoncks AM, Fransen E, et al. Tumor necrosis factor- α impairs adiponectin signalling, mitochondrial biogenesis, and myogenesis in primary human myotubes cultures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310: H1164-H1175.
 - 32) Povea-Cabello S, Oropesa-Ávila M, de la Cruz-Ojeda P, et al. Dynamic Reorganization of the Cytoskeleton during Apoptosis: The Two Cofins Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 11; 18 (11). pii: E2393.
 - 33) Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB J.* 2005; 19: 668-670.
 - 34) Dupont-Versteegden EE. Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. *Exp Gerontol.* 2005; 40: 473-481.
 - 35) Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2010; 11: 1509-1526.
 - 36) Ko F, Abadir P, Marx R, et al. Impaired mitochondrial degradation by autophagy in the skeletal muscle of the aged female interleukin 10 null mouse. *Experimental Gerontology.* 2016; 73: 23-27.
 - 37) Correia-Melo C, Marques FD, Anderson R, et al. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *The EMBO Journal.* 2016; 35: 724-742.
 - 38) Sriram S, Subramanian S, Sathiakumar D, et al. Modulation of reactive oxygen species in skeletal muscle by myostatin is mediated through NF- κ B. *Aging Cell.* 2011; 10: 931-948.