

シリーズ “アミノ酸” No.15

**アミノ酸の生理機能**

味の素(株)アミノ酸事業本部 馬渡一徳

# アミノ酸の生理機能

味の素(株)アミノ酸事業本部 馬渡一徳

## 1 分岐鎖アミノ酸の有用性

アミノ酸は体たんぱく質の構成成分としてだけでなく、細胞内や血漿などに遊離した形で存在し、生体内でさまざまな役割を担っている。周知のように生体内に存在する主要20種類のアミノ酸のうち9種類(イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリン、ヒスチジン)は必須アミノ酸と称し、生体内で合成されず、食事から摂取しなければ欠乏するために、健常人やとくに病者の栄養状態や健康状態には少なからず影響を及ぼすことが知られている。またそれ以外の非必須アミノ酸(アルギニン、アラニン、グルタミン、アスパラギン酸など)も生体の状態によっては重要な生理機能を有することが最近の研究で解明されてきている。

必須アミノ酸のうち、分岐鎖アミノ酸は、とくに運動や骨格筋の維持・増量において最も重要な働きをなしている。A.L.Goldbergらによると分岐鎖アミノ酸は、骨格筋のたんぱく質合成を促進し、加えてたんぱく質分解を抑制する機能を有することが示されており<sup>1)</sup>(表1)、この作用を生かして術後侵襲期のたんぱく質栄養状態を改善するために輸液などに分岐鎖アミノ酸が多用されているほか<sup>2)</sup>、運動選手の骨格筋の維持・増量に使用される例も認められる。これらの作用はとくにLeuなどがたんぱく質合成のシグナルとして寄与し、m-TOR系を介することでたんぱく質の合成を賦活化することが解明されてきている<sup>3)</sup>。

また分岐鎖アミノ酸は血漿の遊離必須アミノ酸の約4割を占め<sup>4)</sup>、運動時に必要に応じてエネルギー源として利用されたり、糖新生に重要な役割を担っている。我々が行なった実験では、マウスに必須アミノ酸を同種の放射性同位元素(RI)標識アミノ酸と経口投与した場合、分岐鎖アミノ酸の炭素骨格が最も早く酸化され、糖と同等の水準で短時間で呼気にCO<sub>2</sub>として排泄されることが示され、食餌分岐鎖アミノ酸は生体にとって利用されやすいエネルギー源であることが示唆された<sup>5)</sup>(図1)。ことに分岐鎖アミノ酸はその代謝経路上の最初の代謝酵素である分岐鎖アミノ酸トランスフェラーゼが筋肉に多量に存在し、運動時の筋肉のエネルギー源としても利用されやすい<sup>6)</sup>ことが知られている。このよ

表1 筋のたんぱく質合成と分解に及ぼすアミノ酸の影響

添加	たんぱく質の崩壊	たんぱく質の合成
対照	—%	—%
血漿アミノ酸組成混合	-26±2.9	+23±7.5
Leu+Ile+Val	-28±7.5	+33±5.9
Leu	-25±10.6	+25±8.3
Ile	-8±5.0	+14±8.1

(Goldberg AL, et al. Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. Federation Proc. 37:2301, 1978)

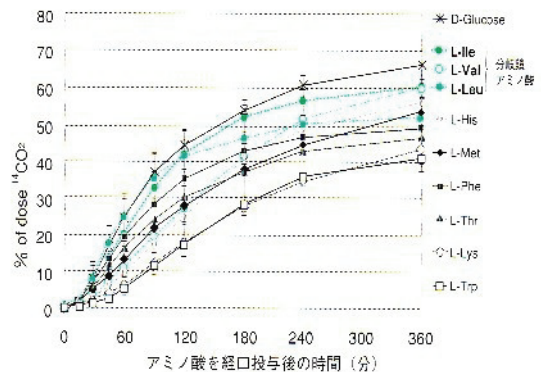


図1 <sup>14</sup>Cで標識した必須アミノ酸を経口投与した場合の累積呼吸排泄率

(録本筋表: 必須アミノ酸の呼吸排泄の比較検討, 第56回日本栄養・食糧学会)

うなアミノ酸は分岐鎖アミノ酸のみに限られる。

また、分岐鎖アミノ酸はグルコース・アラニンサイクルを構成しており（図2）、長時間の持続運動時などの血糖値の維持に重要な役割を果たしている<sup>7)</sup>。運動時に筋肉で利用されるグルコースは解糖系を経てピルビン酸を生じるが、分岐鎖アミノ酸は自らのアミノ基を生じたピルビン酸へ供与することにより、糖原性アミノ酸であるアラニンを生成する。このアラニンは筋肉から肝臓に移行して糖新生に用いられ、新たな糖を生じることにより、生体は運動時に必要な糖を持続的に供給できる仕組みとなっている。長時間の運動時には筋肉や肝臓に蓄えられた糖の供給源であるグリコーゲン量が限られているだけに、このような糖新生の仕組みは重要である。これまでに三村らはラットの食餌に分岐鎖アミノ酸を混与し、その結果としてラットの自発運動量が大幅に増加したことを報告しており<sup>8)</sup>、これも分岐鎖アミノ酸がラットの持久運動能力

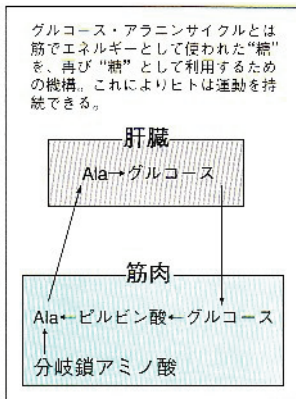


図2 グルコース・アラニンサイクルの働き

(A.E.Harper,Ann.Rev.Nutr.,1984,4:409-54)

に関与した結果である可能性が考えられている。また最近ではミロらによると運動を負荷したラットは分岐鎖アミノ酸を主成分とするアミノ酸溶液を選択摂取し、脳内視床下部のセロトニン量に分岐鎖アミノ酸が影響し、ひいては運動時の疲労感の調節に分岐鎖アミノ酸が有用である可能性を示している<sup>9)</sup>。

以上のように分岐鎖アミノ酸は運動時のさまざまな生理機能に関与している。当社のスポーツ栄養食品である「アミノバイタル」でも分岐鎖アミノ酸はその主要な栄養成分として起用されており、その有用性は今後もさらに解明が進められてゆくであろう。

## 2

## アルギニンの有用性

次に非必須アミノ酸の生理機能についても触れたい。非必須アミノ酸のうち最も重要な生理機能を担う代表的なものは、アルギニンとグルタミンであろう。とくにアルギニンは多くの研究者によってその生理機能が評価されており、内分泌系に対する作用、循環器系の生理機能調節作用、そして降アンモニア作用については多くの研究がなされている。

アルギニンは内分泌系を刺激しさまざまなホルモンの分泌を刺激することが知られており、アルギニンを主成分とする下垂体機能の検査薬「アルギニン注」（静注薬、味の素ファルマ（株））は成長ホルモンの分泌能を確認するのに有用な方法として臨床で利用されている<sup>10)</sup>。

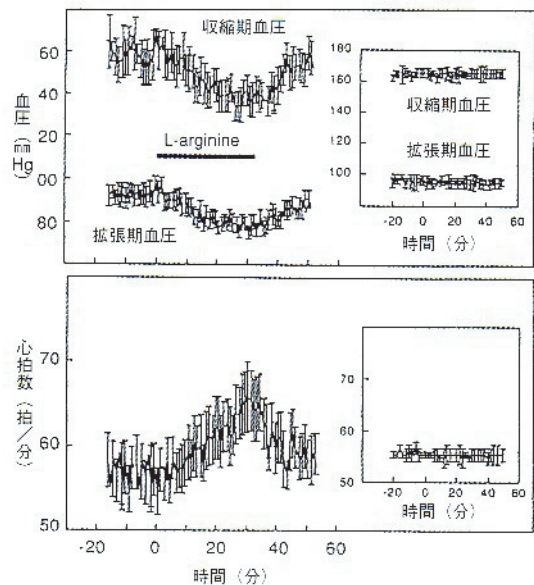
また、経口投与によるアルギニンの成長ホルモン分泌促進効果も多くの研究者によって試みられており、E.Ghigoらはあらかじめ $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の成長ホルモン分泌放出ホルモンをヒトに投与した条件で $8\ \text{g}$ のアルギニン・アスパラギン酸塩を経口投与することにより、血中の成長ホルモン濃度が上昇することを示している<sup>11)</sup>。成長ホルモンは運動によってもその分泌が促進することから、この領域でアルギニンがどのような役割を担っているか、今後の研究の展開が期待される。

またアルギニンは1980年代になって内皮由来血管拡張因子（EDRF）であるNOの供与体としての役割が注目されてきた。D.D.Reesらはウサギの動脈を灌流する実験でArgによるNO産生の増加を認めており<sup>12)</sup>、慶応大学で行なわれたヒトを対象にした試験では、アルギニンの静注を行なった間に血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）が低下し、静注後に回復することが示された<sup>13)</sup>（図3）。運動時には骨格筋の血流が著しく増加をするが、アルギニンがこの増加を増強する可能性があり、運動下でのアルギニンのたんぱく質代謝やエネルギー代謝への関与が今後さらに検討されてゆくであろう。

アルギニンは生体で産生された過剰のアンモニアを尿素に代謝し排泄する尿素サイクルの構成要素でもあり、降アンモニア作用を有することでも知られている。

M.W.Goodmanらは塩化アンモニウムを投与したラットの血中アンモニア濃度の低下に、アルギニンの投与が有効であったことを報告している<sup>14)</sup>。またB.Etoらは健常男性に運動を負荷し運動によって惹起された血中アンモニア濃度の上昇を、経口的に摂取されたアルギニン・グルタミン酸塩が抑制したこと<sup>15)</sup>を報告しており、運動時の疲労感を起こす原因のひとつとしてのアンモニアの可能性と、それを抑えるアルギニンの可能性が示された。

このほか、アルギニンは乳幼児期は準必須アミノ酸として扱われたり<sup>16)</sup>、ポリアミンの合成促進などを介して免疫の増進<sup>17)</sup>など、きわめて多様な生理機能を有することでも知られており、今後当社でもますますその生理機能が解明されてゆくことが期待される。



(K.Hishikawa, et al. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. J Hypertension 11:639,1993.)

図3 アルギニンを静脈内に持続注入した場合のヒトの血圧・心拍数の変化

### 3 グルタミンの有効性

非必須アミノ酸のうち、アルギニンと並んで、その生理機能が注目されてきたのはグルタミンである。グルタミンは骨格筋の遊離アミノ酸の約6割を占めるアミノ酸<sup>18)</sup>であるが、窒素のキャリアーとして以外には、長らくその主たる機能が何であるのかが不明であった。しかしながら1980年代になって、Glnの機能を解明する研究が伸展するにつれて、Glnが“消化管”とくに“腸管”のエネルギー源であることが明らかにされ<sup>19)</sup>、その生理機能に関する研究は飛躍的に進んできた。

D.W.Wilmoreら<sup>18) 19)</sup>は外科術後などの侵襲期には骨格筋に蓄えられているGlnが動員されて消化管に到達し、消化管のエネルギー源やその修復に利用され消化管から生体内へのバクテリアの移行を抑えるなど、きわめて重要な働きをなしていることを示している。このほかOkabeらはアスピリンを多量投与して作成したラットの胃潰瘍に対して、グルタミンを投与することにより、潰瘍病変

の進展が著しく抑えられることを示しており（図4）、これらの知見からGlnは健全な消化管の維持に重要な役割を担っていることが認識されている。

またGlnは免疫能の維持改善にも重要であるとされており、東京農工大学の小松・矢ヶ崎らは、低たんぱく食で飼育したラットの腹腔内のマクロファージから産生されるTNF- $\alpha$ の産生能を免疫能の指標とし低たんぱく食下で抑制されたこのTNF- $\alpha$ の産生能が、食餌にGlnを混与するだけで改善することを示した<sup>21)</sup>（図5）。また徳島大の山本らも実験動物にGlnを供与することで末梢血リンパ球の細胞周期のうちS期の細胞の割合が増加し、Glnによって末梢血リンパ球の増殖能が高まることを示している<sup>22)</sup>。Oxford大学のL.M.Castellらはマラソンに参加した150名以上の参加者に二重盲検法により、レース完走直後とその2時間後に5gのGlnもしくは対照としてデキストリンを投与し、その後1週間の風邪等の感染症の発症率をあらかじめ決められた評価基準に従い医師が診断を行なった。その結果、対照群では約半数例に何らかの感染症が認められたのに対し、Glnを摂取した群では感染症の発症率が2割以下と著明に抑制された（表2）。また、各被験者の末梢血リンパ球のCD4<sup>+</sup>（Helper cells）/CD8<sup>+</sup>（Suppressor cells）比が大幅に改善され、長時間の運動による体力消耗時の抑制された感染抵抗性をGlnが改善することが示された<sup>23)</sup>。

GlnについてはD.W.Wilmoreらにより臨床栄養における利用を中心に幅広い研究が進められており、

表2 マラソン完走後7日間の感染症の発症率に及ぼすグルタミン投与の影響

	被験者数	非感染者の割合	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
グルタミン投与群	72	81%	3.13±0.55 (n=7)
プラセボ群	79	49%	2.65±0.31 (n=5)

[L.M.Castell, et al. The effect of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. Nutrition 13:738, 1997.]

2001年にD.W.Wilmoreが主宰したBermudaにおけるGlnのシンポジウムでは、基礎と臨床の双方の先端的な研究者により、その生理的な意義と有用性が改めて再認識された<sup>24)</sup>。

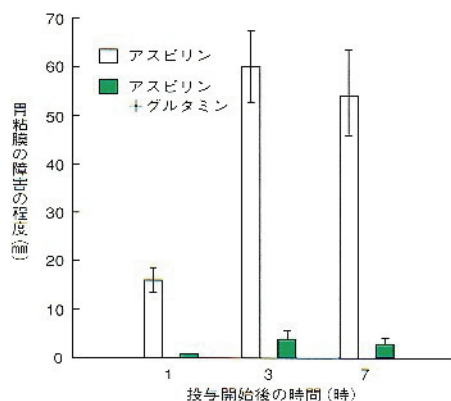


図4 アスピリン投与ラットの胃粘膜障害に対するグルタミン投与の効果

[S.Okabe, et al. Inhibitory effect of L-glutamine on gastric irritation and back diffusion of gastric acid in response to aspirin in the rat. Digestive Disease 20(7):626-1975.]

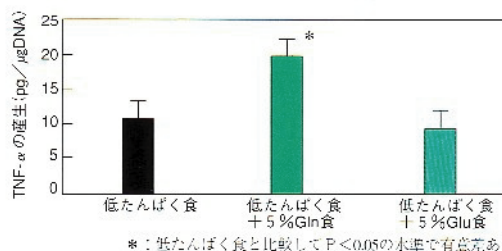


図5 低たんぱく食(3%カゼイン食)にグルタミンを添加した場合の腹腔内マクロファージからのTNF- $\alpha$ 産生能

(小松 護ら：L-グルタミン添加によるタンパク質栄養障害時の通腸壊死因子産生低下の改善、2002年度日本農芸化学会大会)

## 4

### アラニンとグルタミンの肝障害への効果

次に、当社におけるアミノ酸の生理機能評価研究のなかから生まれた、肝障害に対するアラニンとグルタミンの効果を紹介したい。鳥居と森らは必須アミノ酸であるリジンが欠乏した食餌をラットに与え、各種のアミノ酸水溶液のなかから、ラットがリジンの水溶液をほぼ食餌に不足する量を充足するよう選択摂取する能力を有していることを示した<sup>25)</sup>。これは当社のみならずアミノ酸の

生理機能の評価研究において、エポックメイキングな知見であった。

我々はこの実験系を利用して、多量のアルコールを食餌に混与し長期にわたってこの食餌をラットに供与する条件下でいずれのアミノ酸が選択摂取されるかを調べたところ、アラニンとグルタミンが選択摂取されることを見出した<sup>26)</sup>。また、アルコールに加えてアラニン、グルタミンを単回投与したラットの自発運動量を測定すると、対照群（アルコールのみの投与）と比較し早期に自発運動量が改善することも示され、これらのアミノ酸がアルコールの代謝を改善している可能性が強く示唆された<sup>26)</sup>（図6、7）。

そこで、アルコールをラットの静脈内に注入し、血中アルコール濃度とその代謝産物を測定する実験を行った。アルコールと同時にアラニンとグルタミンを経口投与した場合にはアミノ酸を投与しなかった場合に比べて、血中アルコール濃度の減少は促進し、血中アセトアルデヒド濃度も低下した<sup>26)</sup>。

これらの効果が発現した機序としては以下の2点が考えられる。すなわち アラニンとグルタミンが糖新生に用いられることにより、アルコールの代謝の過程で過量に生じたNADHを消費し、その結果アルコールの代謝が促進した。あるいは 糖原性アミノ酸が障害された肝細胞の利用しやすいエネルギー源として消費され、細胞の機能を維持したことが考えられた。

これらの仮説を検証する目的で二つの実験を実施した。一つ目の実験ではアルコール投与ラットのNAD / NADH比を反映する血中アセト酢酸 /  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の比を測定したところ、アルコールの投与により血中アセト酢酸 /  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の比は大きく減少したが、アルコールの投与と並行してアラニンとグルタミンを投与した場合には、これらの比はほぼ正常値の範囲内であり、過量のNADHが適正となるよう消費された可能性が示された（図8）<sup>26)</sup>。

また肝細胞へのアミノ酸の直接的な影響を調べる目的で、初代分離培養肝細胞の培地にガラクトサミンを添加し、加えてアラニンを添加したところ、細胞内より培地に逸脱してくるLDHの培地中濃度が抑え

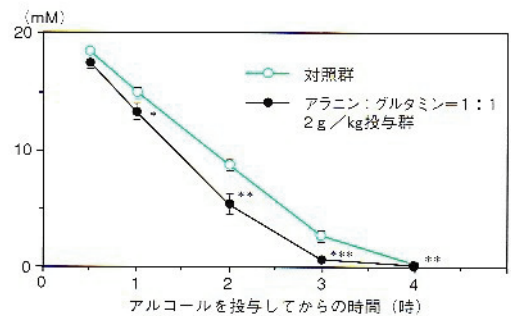


図6 血中アルコール濃度

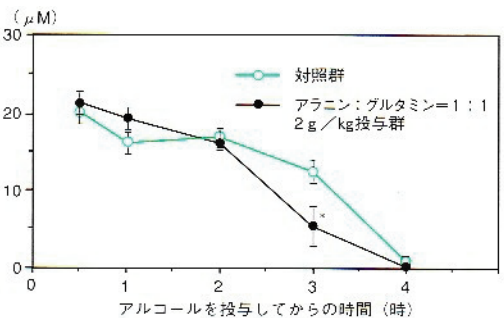


図7 血中アセトアルデヒド濃度

(K.Mawatari, et al. Amelioration of oral intake both alanine and glutamine on ethanol metabolism and motor activity in rats after acute ethanol loading. The 10th congress of the international society for biological research on alcoholism, 2000.)

血中アルコール濃度の減少は促進し、血中アセトアルデヒド濃度も低下した<sup>26)</sup>。

これらの効果が発現した機序としては以下の2点が考えられる。すなわち アラニンとグルタミンが糖新生に用いられることにより、アルコールの代謝の過程で過量に生じたNADHを消費し、その結果アルコールの代謝が促進した。あるいは 糖原性アミノ酸が障害された肝細胞の利用しやすいエネルギー源として消費され、細胞の機能を維持したことが考えられた。

これらの仮説を検証する目的で二つの実験を実施した。一つ目の実験ではアルコール投与ラットのNAD / NADH比を反映する血中アセト酢酸 /  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の比を測定したところ、アルコールの投与により血中アセト酢酸 /  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の比は大きく減少したが、アルコールの投与と並行してアラニンとグルタミンを投与した場合には、これらの比はほぼ正常値の範囲内であり、過量のNADHが適正となるよう消費された可能性が示された（図8）<sup>26)</sup>。

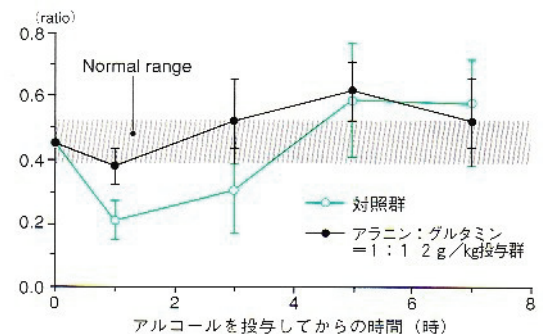


図8 アルコール投与ラットの血中アセト酢酸/ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸比に及ぼすアラニン・グルタミン投与の影響

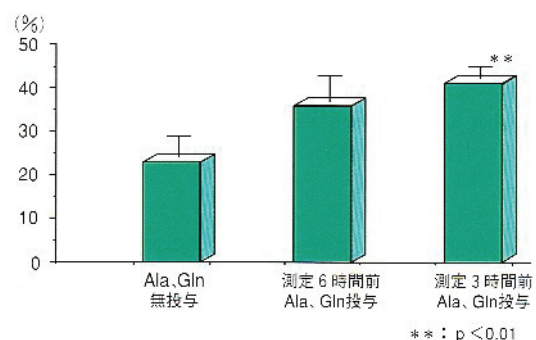


図9 アラニン、グルタミン投与による肝再生促進効果  
—70%肝切除ラットのラベリングインデックス（肝再生の指標）に及ぼすアラニン・グルタミン=1:1混合物投与の影響—

(K.Mawatari, et al. Amelioration of oral intake both alanine and glutamine on ethanol metabolism and motor activity in rats after acute ethanol loading. The 10th congress of the international society for biological research on alcoholism, 2000.)

られ、かつ肝細胞中のATP濃度も非アラニン添加培地に比し、有意に高かった（本実験では水溶液中で不安定なGlnは評価しなかった）<sup>27)</sup>。

加えて、アラニンとグルタミンは70%肝切除ラットの肝再生を促進し、またガラクトサミンを投与して得られるラットの急性肝障害をも改善することが明らかとなっており（図9、前ページ）<sup>26)</sup>、これらのことから、アラニンとグルタミンはアルコールの代謝の改善のみならず、肝障害の改善にも広く有効である可能性が高く、今後の新たな機能性食品への応用などが期待される。

\* \* \*

以上、それぞれ必須アミノ酸と非必須アミノ酸について代表的な生理機能を有するいくつかのアミノ酸について紹介を行なった。現在、アミノ酸の生理機能については従来進められてきた臨床栄養における応用に加え、生活者の健康の維持・増進の目的でさらに幅広く研究が進められている。当社は「アミノバイタル」の研究開発を中心にスポーツ栄養におけるアミノ酸の役割について広範なる研究開発を進めてきたが、今後はグローバルな研究者のネットワークを通じ、世界中の生活者のためにより身近で有用なアミノ酸の用途開発を進め、生活者に喜んでいただくための研究開発を進めていきたい。

## 参考文献

- 1)Goldberg AL, et al. Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. Federation Proc 37:2301, 1978
- 2)Okada A, et al. Branched-chain amino acids metabolic support in surgical patients. J Parenteral and Enteral Nutrition 12(4):138, 1988
- 3)Jefferson LS, et al. Amino acid regulation of gene expression. J Nutrition 131:2460S, 2001
- 4)Gamrin L, et al. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients. Crit Care Med 24(4):575, 1996
- 5)鈴木裕美ほか：必須アミノ酸の呼気排泄の比較検討．第56回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 88, 2002
- 6)下村吉治ほか：運動とタンパク質代謝．運動生化学 6:95, 1994
- 7)Harper AE, et al. Branched-chain amino acid metabolism. Ann Rev Nutr 4:409, 1984
- 8)三村亨ほか：分岐鎖アミノ酸によるラット走行能力改善効果（中央研究所データ）,1985
- 9)Smruga M, et al. Preference for s solution of branched-chain amino acids plus glutamine and arginine correlates with free running activity in rats. Nutr Neurosci 5(3):189, 2002
- 10)中川光二ほか：10% L-アルギニン注「モリシタ」による下垂体機能検査．新薬と臨床 28(6):1059, 1979
- 11)Ghigo E, et al. Low doses of either intravenously or orally administered arginine are able to enhance growth hormone response to growth hormone releasing hormone in elderly subjects. J Endocrinol Invest 17:113, 1994
- 12)Rees DD, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc Natl Acad Sci 86:3375, 1989
- 13)Hishikawa K, et al. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. J Hypertension 11:639, 1993
- 14)Goodman MW, et al. Mechanism of arginine protection against ammonia intoxication in the rat. Am J Physiol 247:G290, 1984
- 15)Eto B, et al. Effects of ingested glutamate arginine salt on ammonemia during and after long lasting cycling. Archi Internaional Physiol 102:161, 1994
- 16)藤原利男ほか：小児．静脈栄養・輸液ガイド pp280

- 17)Reynolds JV, et al. Immunomodulatory mechanisms of arginine. Surgery 104:142, 1988
- 18)Lacey JM, et al. Is glutamine a conditionally essential amino acid? Nutri Rev 48(8):297, 1990
- 19)Wilmore DW, et al. The gut:A central organ after surgical stress. Surgery 104(5):917, 1988
- 20)Okabe S, et al. Inhibitory effect of L-glutamine on gastric irritation and back diffusion of gastric acid in response to aspirin in the rat. Digestive Disease 20(7):626 1975
- 21)小松渡ら：L-グルタミン添加によるタンパク質栄養障害時の腫瘍壊死因子産生低下の改善．2002年度日本農芸化学会講演要旨集157,2002
- 22)森口覚：細胞性免疫能からみた栄養と運動との関連性に関する研究．日本栄養・食糧学会誌 48(1)1, 1995
- 23)Castell LM, et al. The effect of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. Nutrition 13:738, 1997
- 24)Wilmore DW, et al. Glutamine metabolism:Nutritional and clinical significance. J Nutr 131(9S):2447S, 2001
- 25)Mori M, et al. Taste preference, protein nutrition and L-amino acid homeostasis in male Sprague-Dawley rats. 49:987, 1991
- 26)Mawatari K, et al. Amelioration of oral intake both alanine and glutamine on ethanol metabolism and motor activity in rats after acute ethanol loading. The 10th congress of the international society for biological research on alcoholism. 2000.Alcohol Clin Exp Res.24(5):215A,2000
- 27)Maezono K, et al. Effect of alanine on D-galactosamine-induced acute liver failure in rats. Hepatology. 24(5):1211 1996

## 馬渡一徳略歴/MAWATARI KAZUNORI

1984年九州大学大学院食糧化学工学科修士課程終了。同年味の素（株）入社。生物科学研究所に勤務。92年臨床開発部、94年健康栄養事業推進部、99年アミノサイエンス研究所勤務を経て2002年より現職。