

BCAAの生理作用と
その臨床応用

熊本大学大学院生命科学研究部
消化器内科学

佐々木 裕

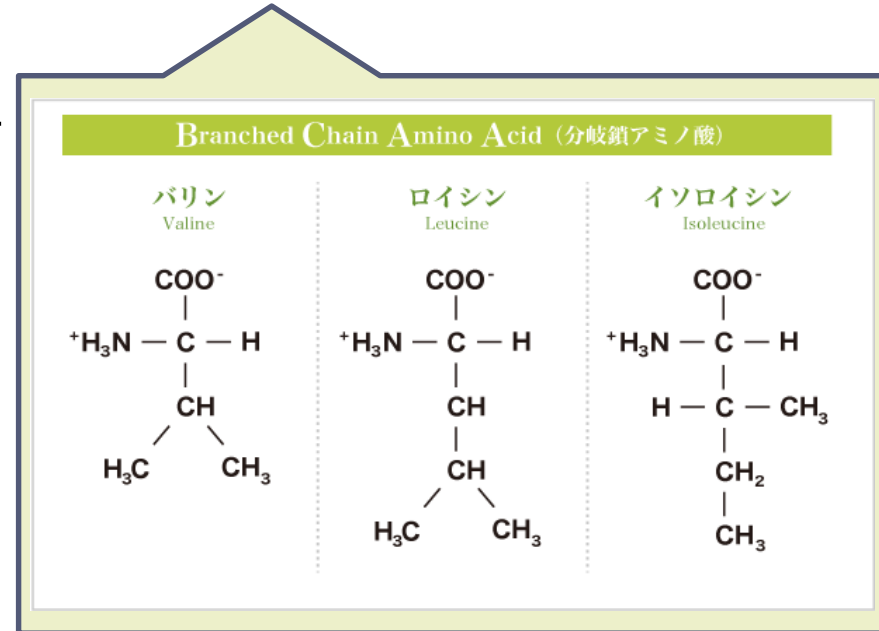
BCAA(Branched Chain Amino Acid、分岐鎖アミノ酸)

- 必須アミノ酸の中で、アミノ酸の炭素骨格が直鎖ではなく分岐しているもの(バリン、ロイシン、イソロイシン)。

- 体内では合成できずに、蛋白質の摂取で獲得される。食物蛋白質に含まれる必須アミノ酸の約50%を占める。

- 筋肉を構成する必須アミノ酸の35-40%(筋肉1kgあたり約32gr)を占める。筋線維の原料。

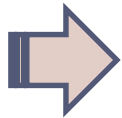
- グリコーゲンや遊離脂肪酸が不足した時に、エネルギー源となる(イソロイシン、バリン)



アミノ酸プール(遊離アミノ酸)

- 一定量のアミノ酸は蛋白質に組み込まれずに遊離型として存在する。
- 体蛋白質合成の材料であり、食事蛋白質の消化吸収や体蛋白質の分解で供給される。
- 遊離アミノ酸の中では、グルタミン(37%)、タウリン(33%)の量が多く、BCAAは全体の約1%と少ない。
- BCAAを薬剤、サプリメントで摂取すると遊離BCAA濃度が急激に上昇し、生理作用を発揮する。

BCAAの生理機能と病態への関与

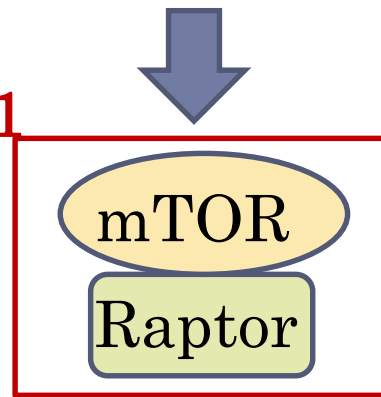


- I. 蛋白質代謝への関与
- II. エネルギー代謝への関与
- III. 糖代謝への関与
- IV. 免疫系への関与

BCAAはアミノ酸センサーであるmTORを介して蛋白質合成を促進する

ロイシン、イソロイシン

mTORC1



mTOR: mammalian target of rapamycin
一種の蛋白質磷酸化酵素
eIF4E: 翻訳開始因子

促進



p70S6 キナーゼ



リボソーム生合成



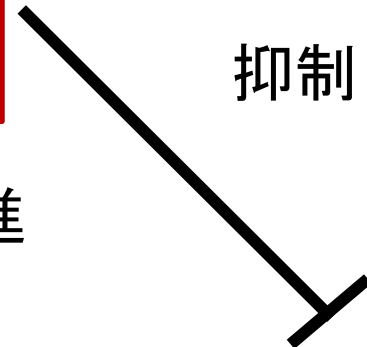
促進

eIF4E



mRNAからの翻訳

抑制



オートファゴーム
形成

翻訳の場

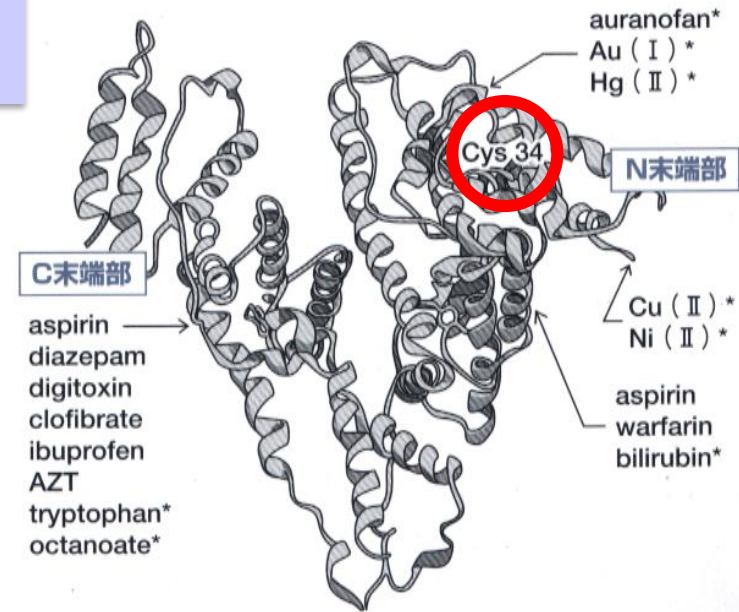
蛋白質合成 ↑

蛋白質分解 ↓

肝臓におけるBCAAの 蛋白質合成作用

アルブミン

- ◆血中に最も多く含まれる蛋白質
- ◆アミノ酸585残基
- ◆分子量 約66,500
- ◆単純蛋白質
- ◆分子内17対のジスルフィド(S-S)結合
- ◆N末端から34番目のシステイン(Cys)が唯一遊離のチオール(SH)基



構造多様性

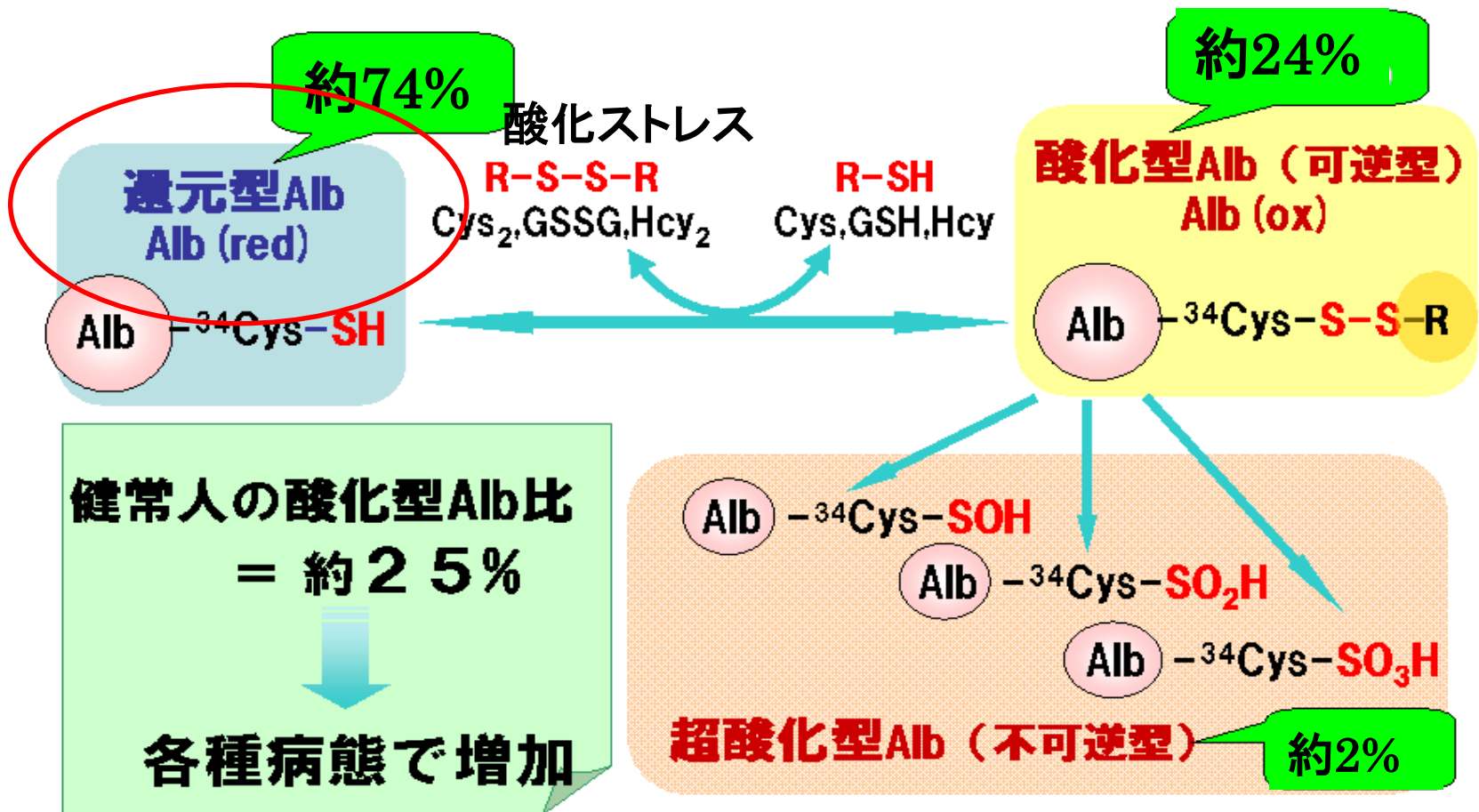
- 還元型／酸化型アルブミン
- 糖化アルブミン
- ニトロ化アルブミン
- 異性体

機能多様性

- 膠質浸透圧調節
- 物質輸送*
- 酸化還元緩衝能
- アミノ酸供給源

*: 脂肪酸、ビリルビン、アミノ酸、ビタミン、ホルモン、カルシウム、金属イオン(銅, 亜鉛)、薬剤など

血清アルブミンは酸化ストレスによって構造が変わる



還元型アルブミンがアルブミンの機能を発揮する。

肝硬変患者にBCAA製剤を投与することで

- 血中のアルブミン値は改善するとともに、還元型アルブミン値も上昇した。
- アルブミンのリガンド結合能、ラジカル消去能も有意に改善した。
- BCAA製剤はアルブミンの量だけではなく、質の改善ももたらした。

BCAA製剤による アルブミンの量と質の改善

肝硬変患者

酸化型アルブミン比の増加
(還元型アルブミン量の減少)

トリプトファン結合能
低下

結合能低下

易疲労感

酸化ストレス
増大

肝発癌

?

**体水分貯留
浮腫**

BCAA製剤

アルブミン合成促進

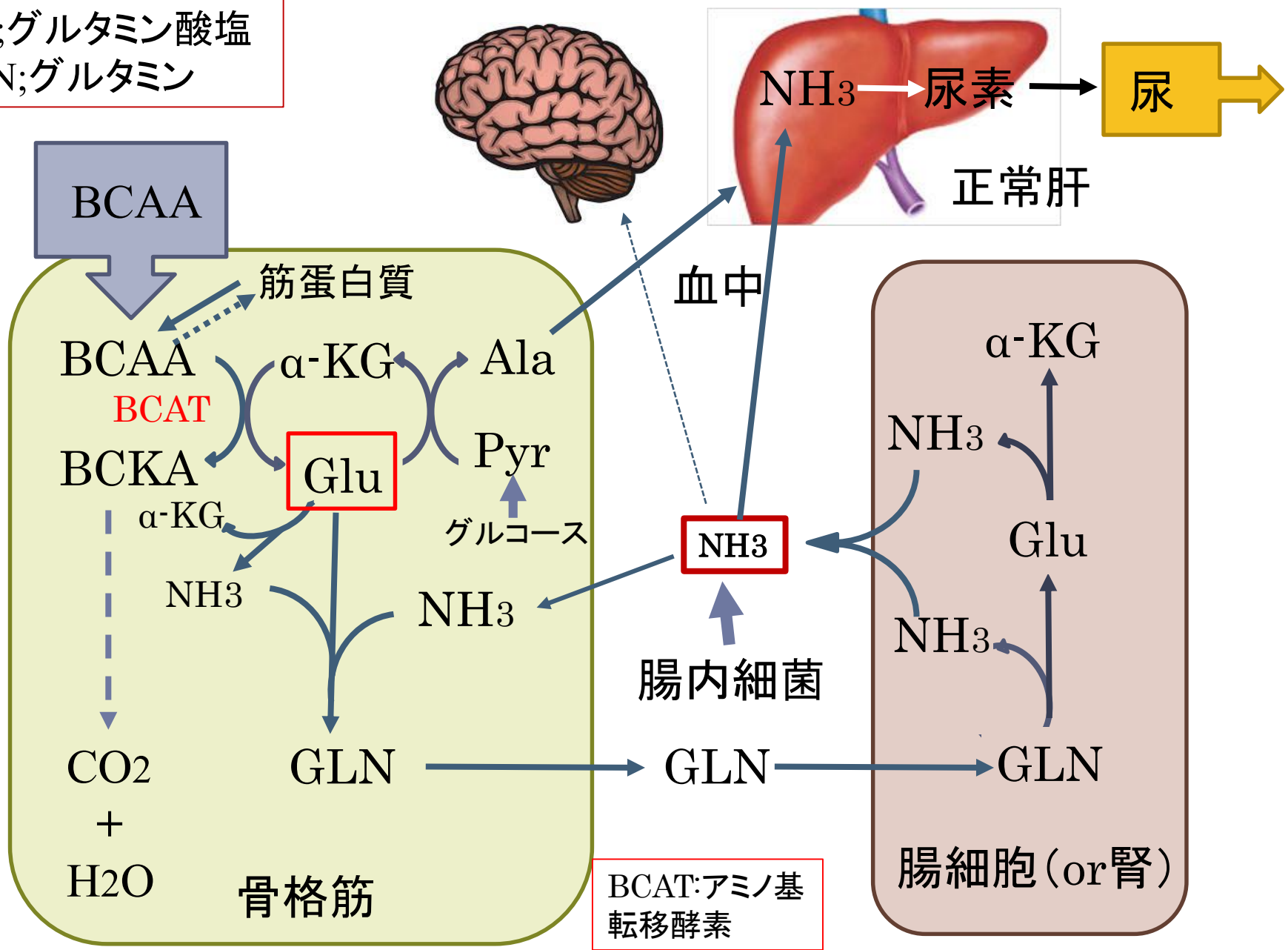
還元型アルブミン量の増加

改善

BCAAは蛋白質代謝
(アンモニア代謝)を促進する。

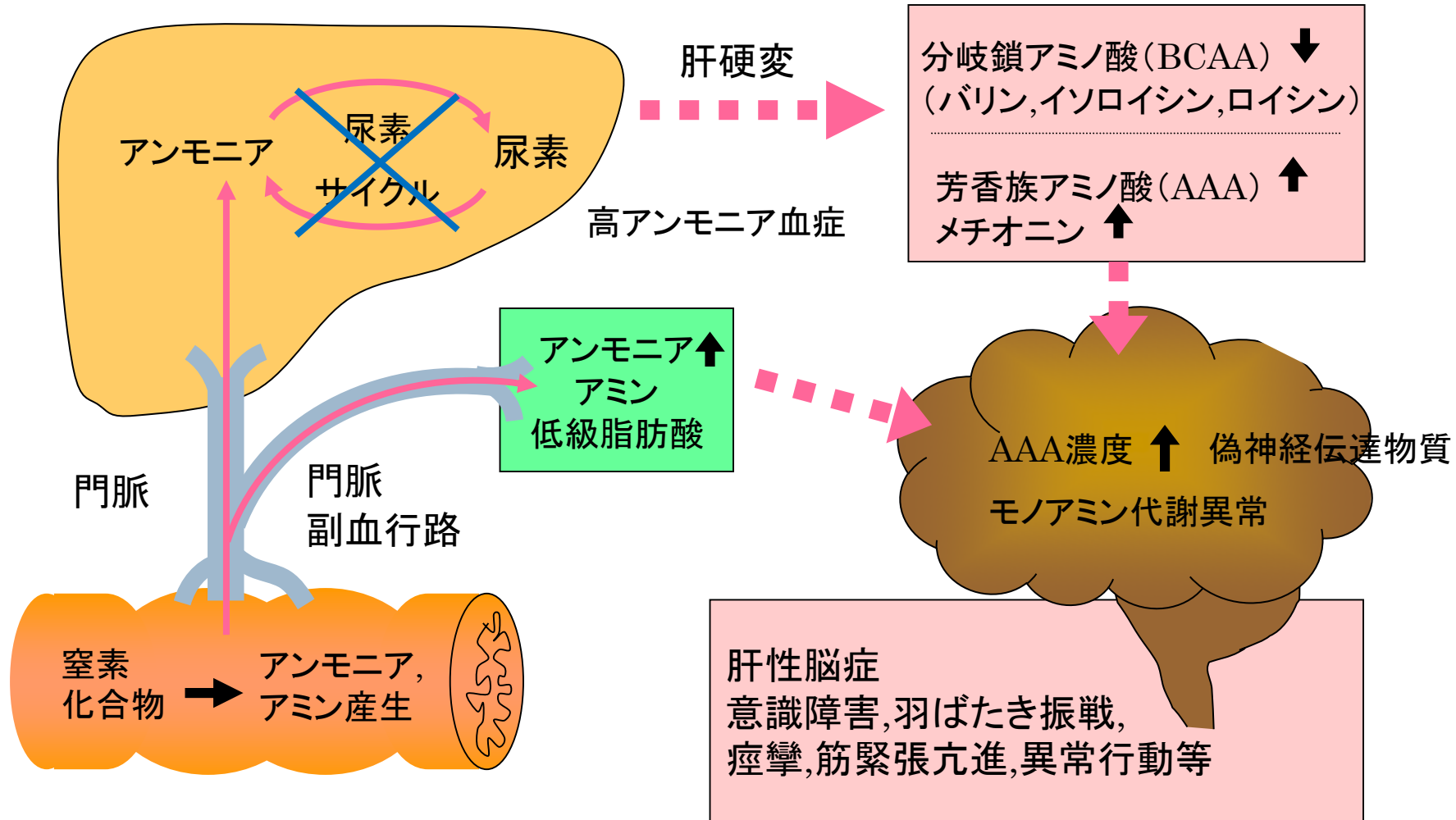
BCAAは骨格筋でアンモニア代謝を促進する

Glu; グルタミン酸塩
GLN; グルタミン



肝性脳症の発生機序とBCAA投与の意義

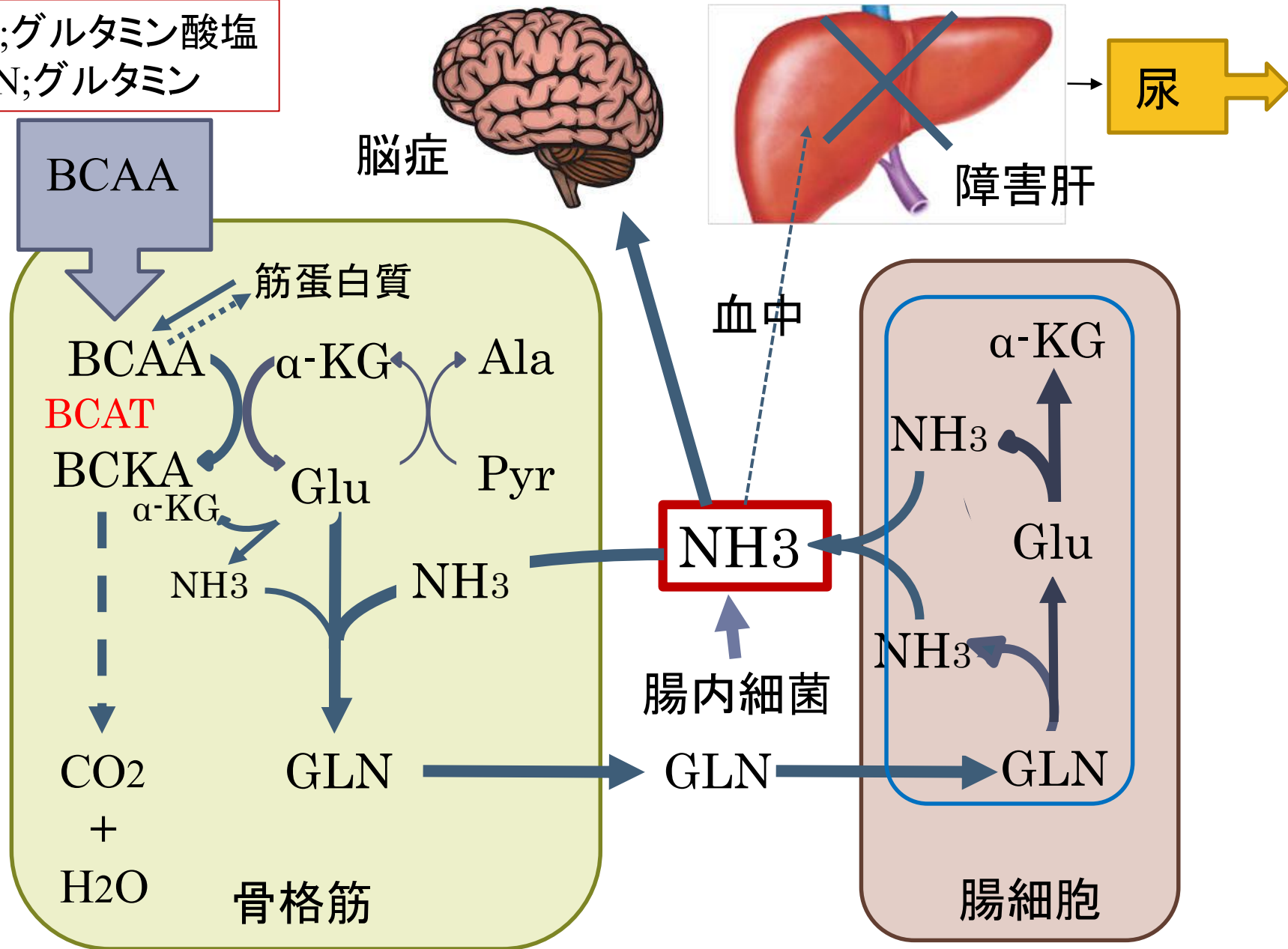
1. 高アンモニア血症、2. BCAA/AAA(フィッシャー)比の低下



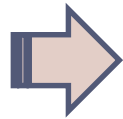
BCAA: 骨格筋、脳で代謝、 AAA: 肝臓で代謝、

肝硬変患者へのBCAA投与のメリットとデメリット

Glu; グルタミン酸塩
GLN; グルタミン



BCAAの生理機能と病態への関与

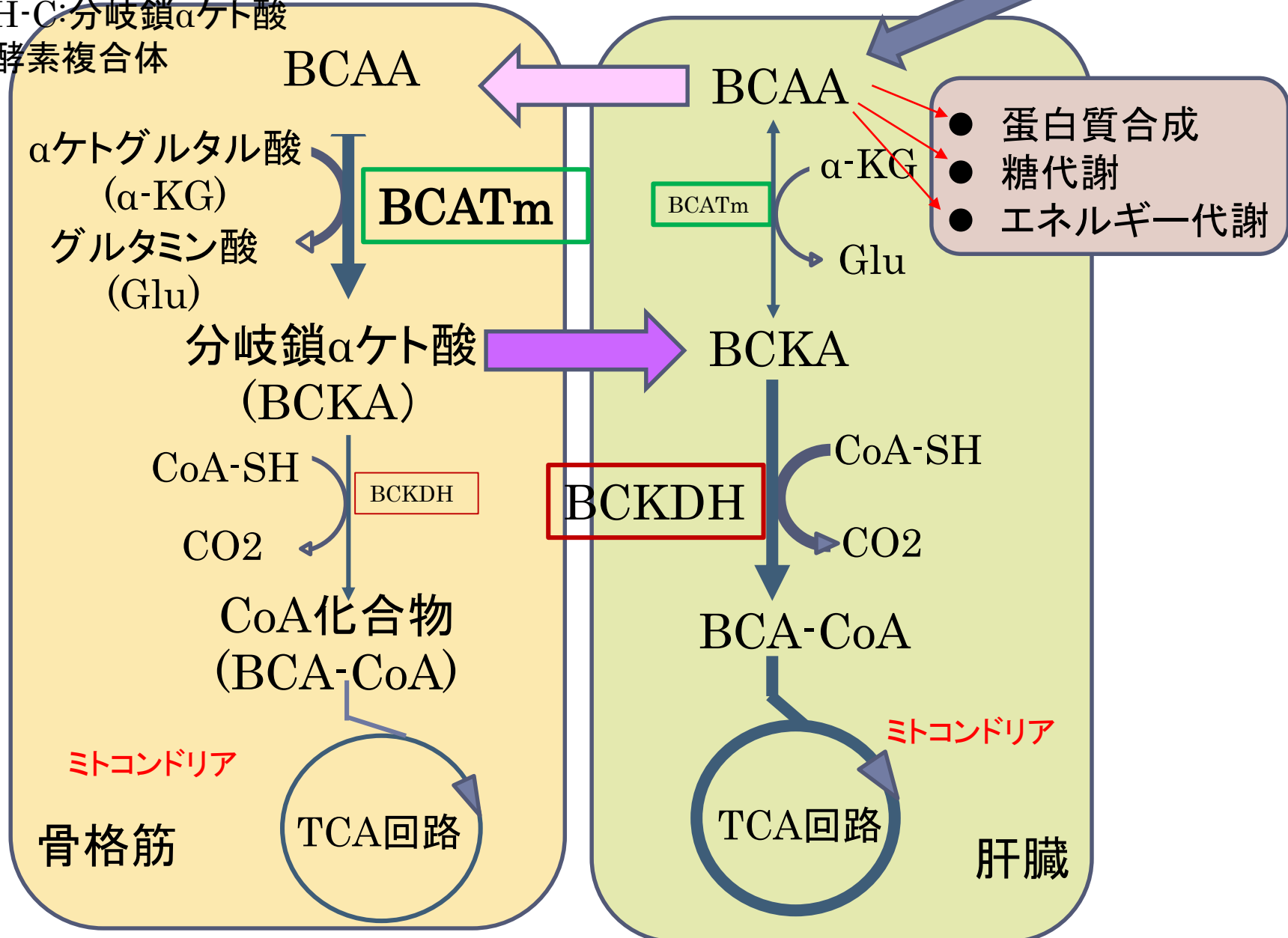


- I. 蛋白質代謝への関与
- II. エネルギー代謝への関与
- III. 糖代謝への関与
- IV. 免疫系への関与

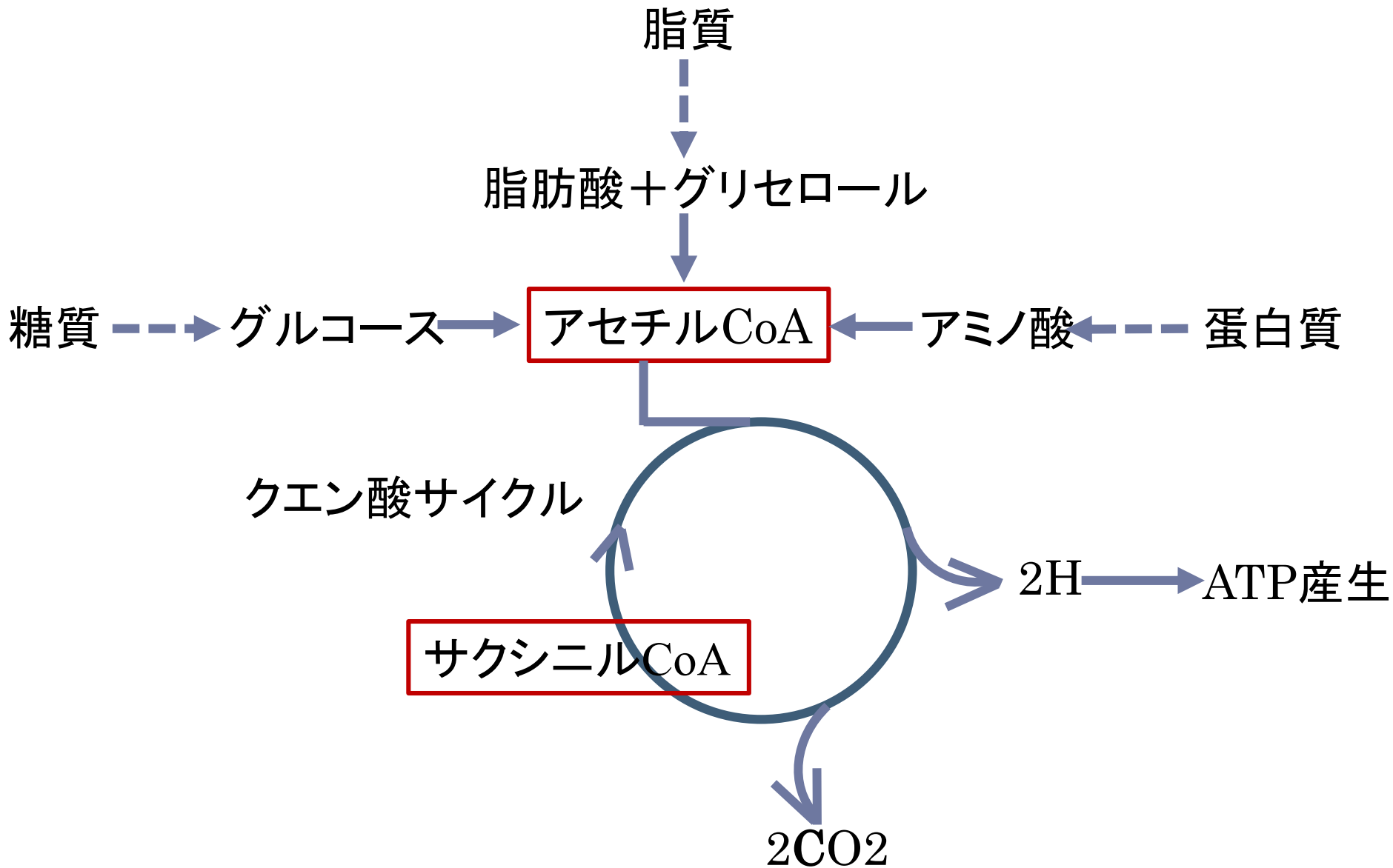
BCAA代謝より見た肝臓・骨格筋相関

BCAT:アミノ基転移酵素
BCKDH-C:分岐鎖 α ケト酸
脱水素酵素複合体

腸での吸収



アセチルCoAを介したエネルギー産生系



PEMにBCAA投与は
有用である

PEM(Protein-Energy Malnutrition、蛋白質・エネルギー栄養不良)

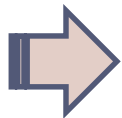
臨床像

- I. 肝硬変では60-90%の頻度
- II. 蛋白質栄養不良として、血清アルブミン低下と筋肉量減少
(サルコペニア)
- III. エネルギー栄養不良として、炭水化物の燃焼比率の低下、脂質の燃焼比率の増加、その結果、非蛋白質呼吸商(npRQ)の低下
- IV. 骨格筋へのBCAA取り込み増強による血清BCAA値の低下
 - ① アンモニア解毒に使用(肝での尿素回路での処理能低下による)
 - ② エネルギー産生のために分解(肝でのグリコーゲン減少による
グルコースからのエネルギー産生低下)
- V. PEMはQOLと生命予後に影響

治療介入

- I. 日中のBCAA⇒骨格筋の運動エネルギー
夜間のBCAA⇒蛋白質合成
- II. BCAAとエネルギー源(例、late evening snack)の同時投与の有用性
蛋白質合成に必要なエネルギーが補完されるため、BCAAからの蛋白質の合成が促進される。

BCAAの生理機能と病態への関与



- I. 蛋白質代謝への関与
- II. エネルギー代謝への関与
- III. 糖代謝への関与
- IV. 免疫系への関与

BCAAの糖代謝への影響

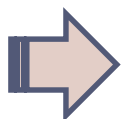
- ◆ mTORをインスリンシグナルを阻害する
 - ◆ 肥満やインスリン抵抗性(IR)の状況ではBCAAの代謝が障害されて、血中BCAA濃度が上昇する
- 糖代謝にマイナスに働く



相反する結果

- 膵β細胞からのインスリン分泌を亢進させる
 - 骨格筋への糖の取り込みを亢進させる
 - 全身での糖の酸化(分解)を増強する
 - 肝硬変ではBCAAにより耐糖能が改善
- 糖代謝にプラスに働く

BCAAの生理機能と病態への関与



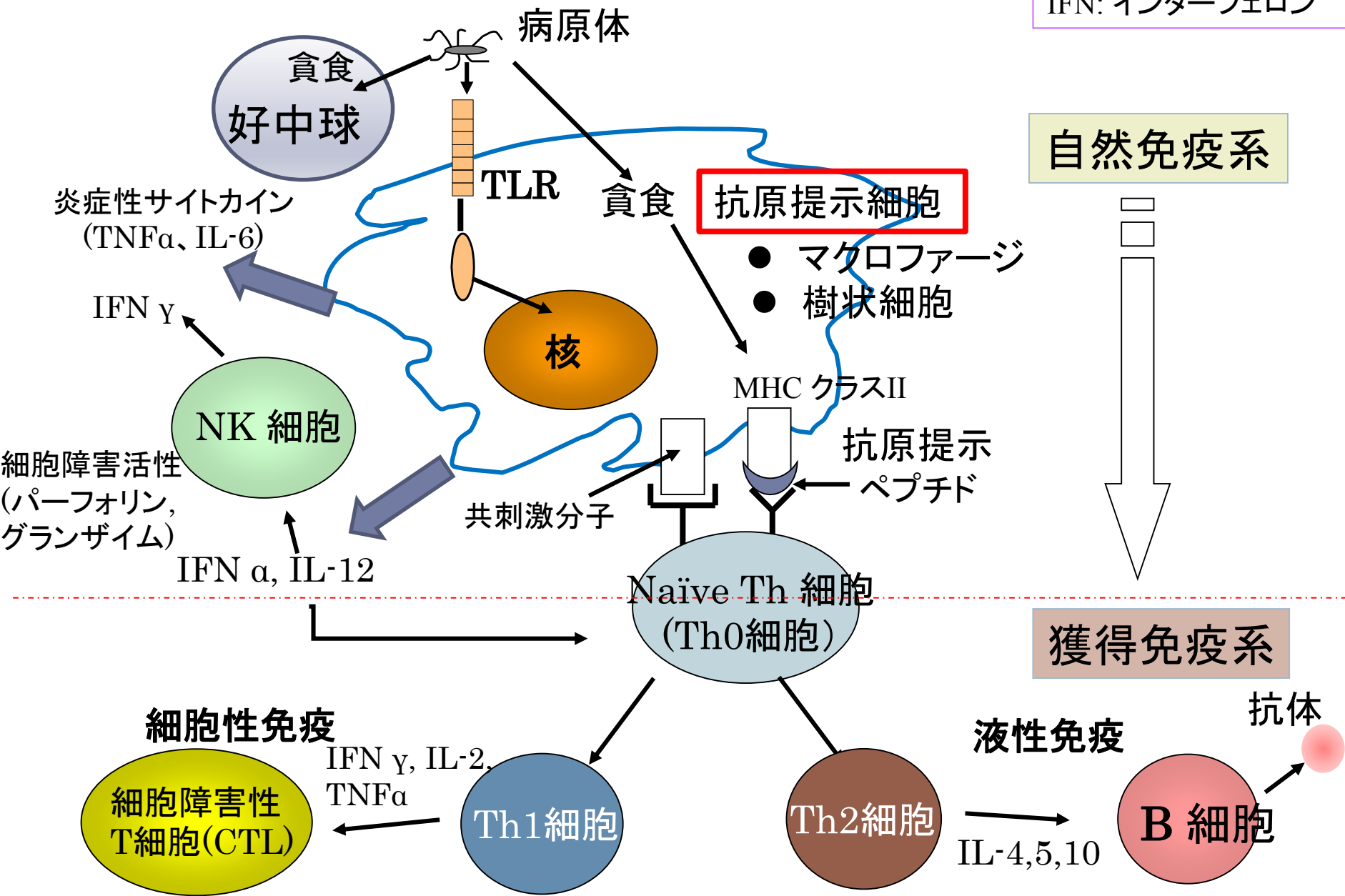
- I. 蛋白質代謝への関与
- II. 糖代謝への関与
- III. エネルギー代謝
- IV. 免疫系への関与

身体を守る2つの免疫機構

	自然免疫	獲得免疫
反応の特異性	予想以上に特異的	病原体・抗原特異的
反応の速さ	速い (First line defense)	ゆっくり
免疫記憶	(-)	(+)
生物界での分布	無脊椎動物～脊椎動物	脊椎動物

自然免疫と獲得免疫

TLR: Toll-like receptor
IFN: インターフェロン

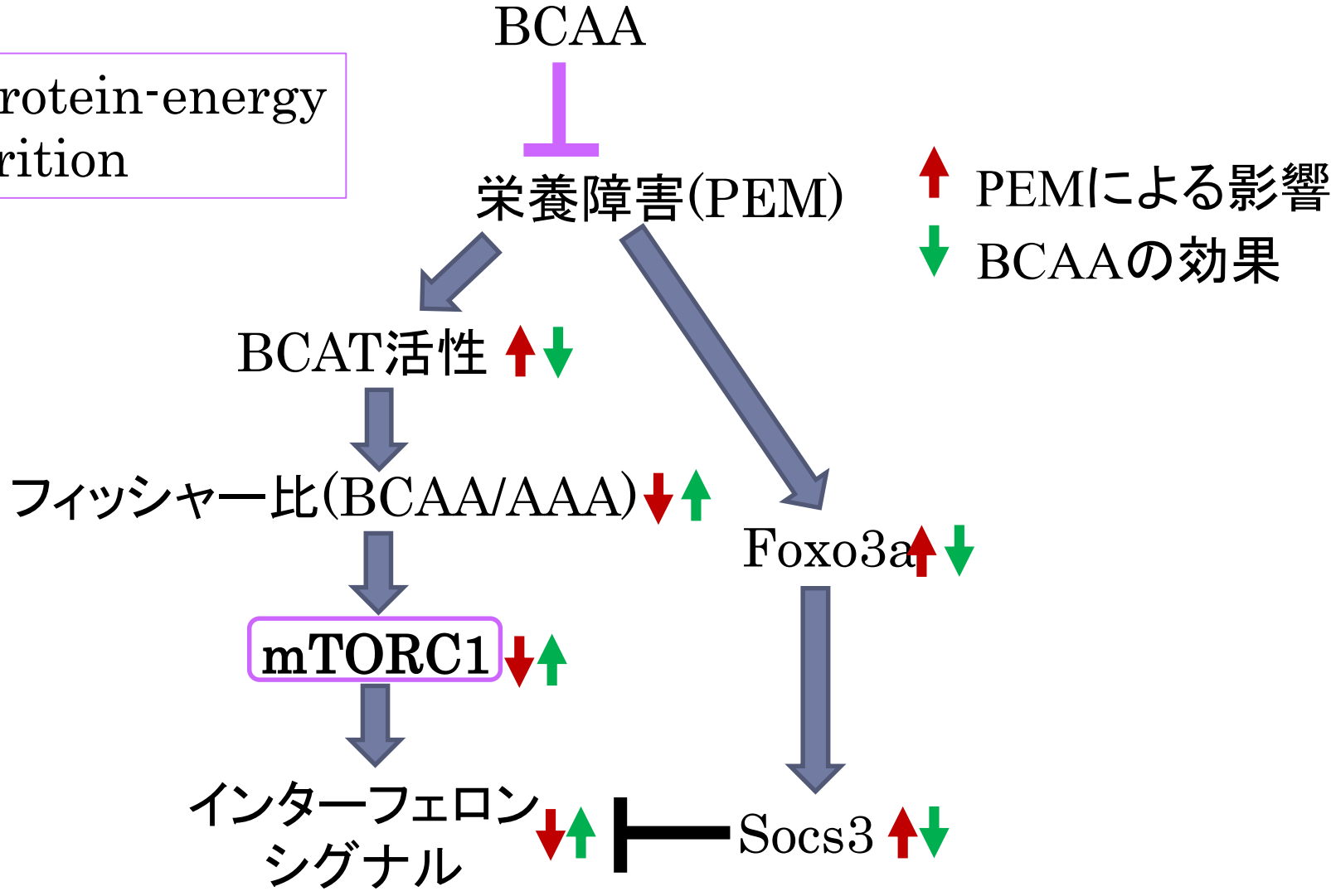


BCAA製剤と免疫

- ◆ BCAA製剤の一つであるバリンは、抗原提示細胞である樹状細胞を成熟化する。
(Kakazu, et al. Hepatology 2009)
- ◆ BCAA製剤は好中球の貪食能を改善し、自然免疫系のNK細胞を活性化する。
(Nakamura, et al. Hepatol Res 2007)
- ◆ BCAA製剤が肝細胞内のインターフェロンシグナルを増強する。 (Honda, et al. Gastroenterology 2011)

栄養障害によるインターフェロンシグナル減弱を
BCAAは改善する。

PEM; protein-energy
malnutrition



生理作用からみたBCAAの利点と弱点

利点

- 肝臓における蛋白質合成を促進する
- 骨格筋におけるアンモニアの解毒を促進する
- アミノ酸のインバランスを是正する
- 糖や脂質に代わってエネルギー源となる
- 糖代謝を是正する
- 免疫力を増強する

弱点

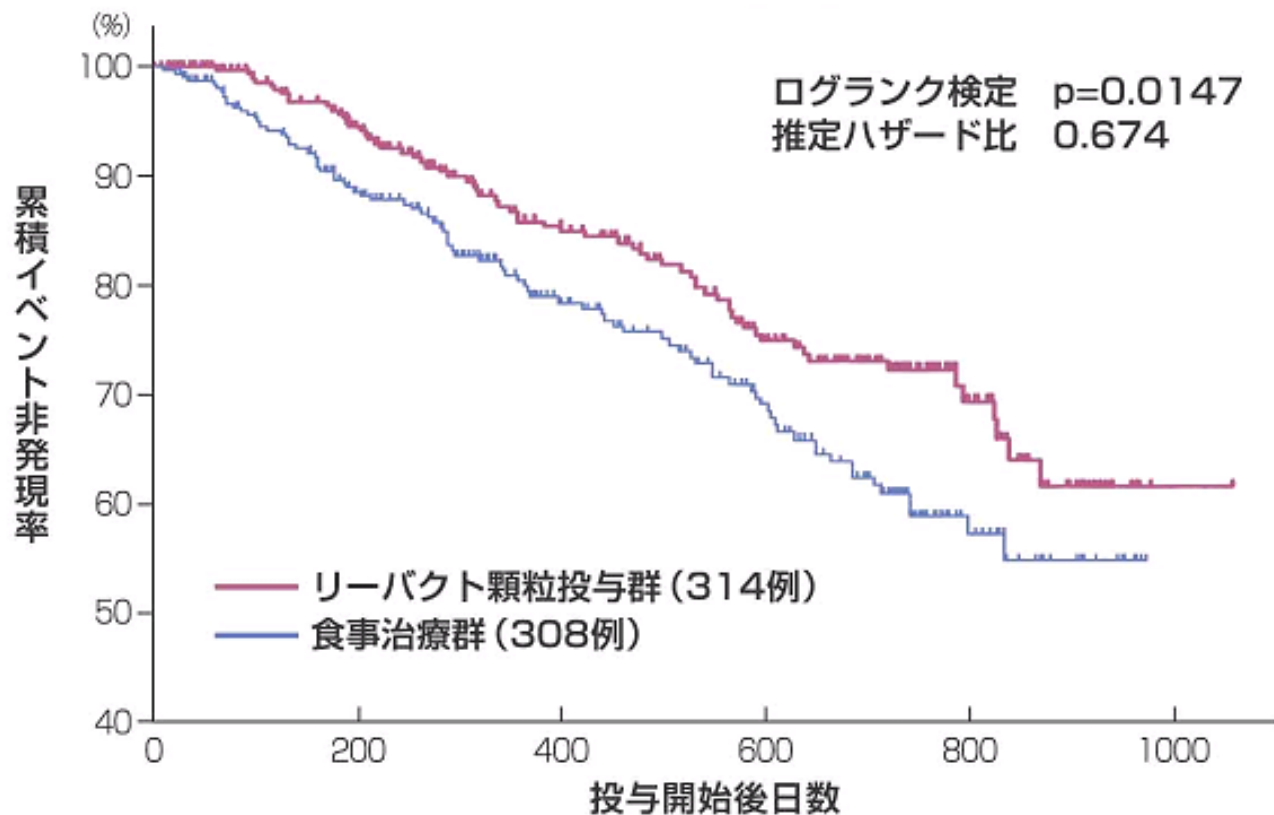
- 腸管や腎臓でのアンモニア産生を増強する



- ◆ BCAA投与の要求度が高い状況（代償性肝硬変、急性肝不全の回復期など）での投与が重要。
そのため、フィッシャー比を調べ、BCAAが不足しているかの確認が必要
- ◆ 腸や腎でのグルタミンの分解を防ぐ薬剤の併用

BCAAの長期効果

BCAA製剤の長期投与により 重篤な肝硬変合併症が抑制しえた



※イベント（重篤な肝硬変合併症）：
肝硬変の肝不全病態悪化（腹水、浮腫、肝性脳症、黄疸）、食道静脈瘤破裂（胃静脈瘤破裂）、
肝癌発生および死亡

BCAA製剤の 肝硬変・肝発癌に及ぼす影響

- ◆ BCAA製剤の長期投与で、重篤な肝硬変の合併症（肝不全、食道静脈瘤の破裂、肝発癌）が食事治療群に比べて有意に抑制された。

(Muto Y. et al. Clin Gastroenterol and Hepatol 2005)

- ◆ BCAA製剤の長期投与で、BMI25以上の症例で肝発癌が食事治療群に比べて有意に抑制された。

(Muto Y. et al. Hepatol Res 2006)

- ◆ 食事カロリー、蛋白摂取には関係なく、BCAA製剤によるアルブミン増強効果は認められる。

(Yatsuhashi H, et al. Hepatol Res 2011)

まとめ

BCAAの多岐にわたる生理作用を理解したうえで、適切な治療対象を選択し、病態の改善やQOLの向上を目指すことが重要である。