

総説

サルコペニア予防・改善のための運動と栄養の組み合わせ

町田 修一*¹、田中 智美*²*¹ 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科、*² 城西国際大学経営情報学部総合経営学科

筋肉量および筋力は加齢に伴い低下することが知られている。この加齢性の筋肉減弱症(サルコペニア)は、ADL(日常生活動作)やQOL(生活の質)を低下させるのみならず、転倒によるけがの危険性を増加させ、場合によっては身体的自立を妨げ、寝たきりとなることがある。先行研究の多くは、高齢者であっても適切な運動および栄養摂取は筋タンパク質合成を亢進させることを報告している。本総説では、サルコペニア予防・改善の観点から、高齢期骨格筋の特徴について概説し、サルコペニア予防・改善に有効な介入方法として運動と栄養の組み合わせについて記述する。

キーワード：サルコペニア たんぱく質摂取量 組み合わせ

I はじめに

ヒトが生涯にわたって健康で自立した生活を営むためには、日常動作の基盤となる筋肉量を維持することが必要不可欠である。しかしながら、筋肉量は加齢に伴い低下することが知られている¹⁾。この加齢性の筋肉減弱症(サルコペニア)は、ADL(日常生活動作)やQOL(生活の質)を低下させるのみならず、転倒によるけがの危険性を増加させ、場合によっては身体的自立を妨げ、寝たきりとなることがある²⁾。また、筋肉量の減少によって、糖や脂肪を代謝する能力(基礎代謝量)が低下するため、肥満・高脂血症・動脈硬化・糖尿病などの生活習慣病に罹りやすくなるおそれがある。そのため、サルコペニアを予防・改善することは、超高齢社会を迎えた本邦において国民全体の大きな課題である。

II 高齢期骨格筋の特徴

私たちのカラダには、600以上の骨格筋が存在し、体重の40~50%を占める。大きな固まりに思える骨格筋は、直径50~100 μm の細長い細胞が多数集まって形成されている。ひとつの骨格筋細胞は長さ数 mm~数 cmに及ぶ円柱状の細長い細胞であり、長軸に沿って多数の細胞核(筋核)を有する多核細胞であり、形態的特徴から骨格筋細胞は筋線維と呼ばれる。筋線維には多くの筋原線維が含まれている。筋原線維は、主に収縮タンパク質であるミオシンとアクチンの2つ

のフィラメントから構成され、その他にミトコンドリア、筋小胞体、リボゾームなどの小器官も含んでいる。筋線維は、その収縮特性やエネルギー産生の特性から大別して遅筋線維(赤筋、タイプI線維)と速筋線維(白筋、タイプII線維)に分類され、筋力トレーニングや不活動に対する応答も筋線維タイプ毎に異なる。

ヒトは、30歳を過ぎると10年毎に約5%前後の割合(0.5%/年)で骨格筋量が減少し、60歳を超えるとその減少率は1年間で約1%ずつと加速する¹⁾。サルコペニアの場合、速筋線維に選択的な萎縮が認められるのが特徴である¹⁾。また、単に筋線維の萎縮だけにとどまらず、筋再生能力の低下や運動神経細胞数の減少により筋線維数が減少すること、さらに筋肉内の脂肪化や繊維化もサルコペニアの特徴である(表1)^{3), 4)}。

サルコペニアの主な要因として加齢に伴う身体活動量の低下が考えられている。しかし、不活動や身体活動量の低下等による廃用性の筋萎縮の場合、筋線維数には変化が認められないこと、速筋線維よりも遅筋線維で顕著に萎縮が認められ、筋線維組成が速筋化する⁵⁾ことが知られており⁵⁾、サルコペニアで認められる骨格筋の表現型とは異なる(表1)。そのため、サルコペニア成因には、身体活動量の低下による単一の要因だけではなく、加齢に伴って変化する内分泌系(ホルモン、成長因子、サイトカイン)や栄養摂取量等、さまざまな要因によってもたらされると考えられている(図1)^{6), 7)}。

表1 筋萎縮のタイプと骨格筋の表現型

	サルコペニア	廃用性
期間	長期間	短期間
筋萎縮の要因	加齢	筋活動の低下
筋断面積	低下	低下
筋線維の萎縮	速筋線維優位	遅筋線維優位
筋線維数	減少	変化なし
筋線維タイプの移行	遅筋化	速筋化
その他の表現型	脂肪化 繊維化	

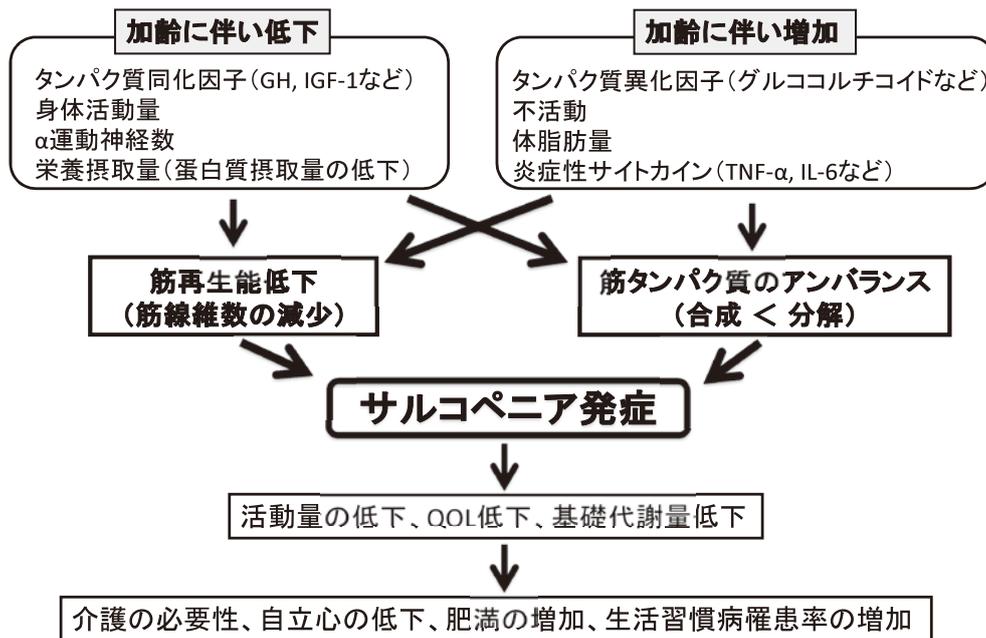


図1 サルコペニア発症に影響を及ぼす要因

Ⅲ サルコペニアの成因

1. 血中ホルモン等の影響

骨格筋の萎縮は筋タンパク質の合成(同化)と分解(異化)のバランスが破綻し、筋タンパク分解が過剰に亢進することによって引き起こされる。加齢に伴う筋タンパク質バランスの変化には、多くのホルモンや成長因子、そしてサイトカインが影響を及ぼしている⁸⁾。加齢に伴う筋タンパク質の合成作用の減少には、テストステロン、エストロゲン、成長ホルモン(growth hormone: GH)等の同化促進ホルモンの血中レベル減少が寄与する。特にGHは肝臓でインスリン様成長因子(IGF-1)を産生し、血液を介して骨格筋における筋タンパク質合成を増強させ、筋肥大促進効果を有する。成人におけるGH分泌は10年ごとに約14%ずつ低下すると推定されており⁹⁾、それに伴ってIGF-1濃度は低下するため^{10),11)}、筋タンパク質の合成作用の減少によりサルコペニアが進行する可能性は考

えられる。

一方、腫瘍壊死因子(TNF- α)やインターロイキン-6(IL-6)等の炎症性サイトカインは筋タンパク質の分解作用に影響を及ぼす因子である。Visserら¹²⁾は、TNF- α やIL-6の高い血中濃度が70歳代の自立した生活が可能な男性および女性の筋量および筋力の低下と関連していることを報告した。TNF- α は、がんやHIV患者等に認められる悪液質(カヘキシー)による筋萎縮を促進する因子として知られている。また、加齢に伴って血液中だけでなく骨格筋内でも増加する¹³⁾。また、高齢者では血中のTNF- α およびIL-6濃度が高値を示すが、これらの炎症性サイトカイン濃度と骨格筋でのタンパク質合成速度に負の相関を示すことが報告されている¹⁴⁾。

炎症性サイトカインと筋肉量との関係は、実験的な基礎研究からの結果によっても支持されている。Haddadら¹⁵⁾は、骨格筋に慢性的にIL-6を直接投与したラットでは、筋線維のタンパク質量が減少したこと

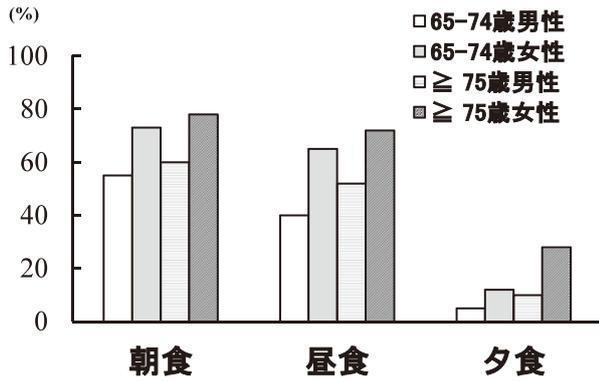


図2 日本人高齢者における3食のたんぱく質摂取量が20 g未満の割合

Ishikawa-Takata and Takimoto (2018) のデータより作図

を報告している。また、Tujinakaら¹⁶⁾は、IL-6を過剰発現したトランスジェニックマウスでは骨格筋の萎縮が認められ、IL-6受容体の抗体を投与することによって筋萎縮が完全に抑制されたことを報告した。したがって、加齢に伴い血中および骨格筋内で増加するTNF- α とIL-6等の炎症性サイトカインによって筋萎縮が生じている可能性は十分考えられる。

2. 栄養摂取の影響

食事による筋タンパク質の合成反応は主にたんぱく質摂取によるものである。Houstonら¹⁷⁾は、2,000名以上の70歳代の高齢者男女を対象に3年間の追跡調査を行い、エネルギー摂取量で補正したたんぱく質摂取量が多い高齢者ほど除脂肪体重量（骨格筋量）の減少を抑制できたことを報告している。そして、たんぱく質を最も多く摂取したグループ（18.2%、1.1 g/kg/day）は、最も少なかったグループ（11.2%、0.7 g/kg/day）と比較して除脂肪体重量の低下が約40%抑えられたことを示した。一方、この大規模な栄養疫学調査は、たんぱく質を最も多く摂取したグループにおいても、3年間で0.5 kgの除脂肪体重量（骨格筋量）の減少を示した。我が国では、厚生労働省「日本人の食事摂取基準（2015年度版）」によって70歳以上の高齢者におけるたんぱく質の推定平均必要量（EAR）は1日体重1 kgあたり0.85 g（0.85 g/kg/day）とされている。この数値は、主にたんぱく質摂取不足を避けることを目的としているため、サルコペニア予防のためには推奨量（RDA：1.06 g/kg/day）がひとつの目安になっている。また、欧米では^{18)~21)}、高齢者の骨格筋量を維持しサルコペニアを予防するためのたんぱく質摂取量として、日本人の推奨量（1.06 g/kg/day）よりも高い値（1.0-1.2 gもしくは1.5 g/kg/day）を目標量に設定している。日本においても、健康な高齢者の骨格筋量を維持するために、サルコペニア予防のためのた

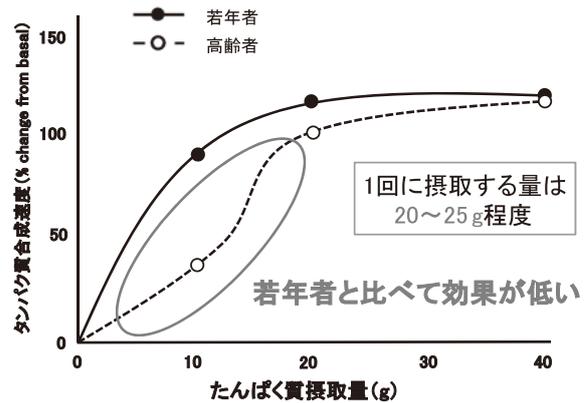


図3 加齢に伴うたんぱく質摂取におけるタンパク質合成速度の変化

んぱく質摂取量の目標値の設定が望まれる。ちなみに、Kobayashiら²²⁾は、たんぱく質摂取量が1日あたり69.8 g（1.36 g/kg/day）を超える日本人女性では、フレイル予防として虚弱のリスクが低いことを報告している。

最近の研究では、1日の総たんぱく質摂取量だけではなく、3食のたんぱく質摂取量の分布が筋タンパク質の合成作用に影響を与えることが報告されている²³⁾。Ishikawa-Takata and Takimoto²⁴⁾は、日本人高齢者を対象に、3食のたんぱく質摂取量が20 g未満の者の割合を調査し、男女とも朝食、昼食におけるたんぱく質摂取量が20 gに到達していない者が多く、さらに75歳以上の女性では夕食でも約30%がたんぱく質摂取量20 gに到達していなかったことを報告している（図2）。高齢者においても十分量のたんぱく質やアミノ酸摂取は筋タンパク質合成作用を得ることができる。しかし、比較的少量のたんぱく質やアミノ酸摂取では筋タンパク質合成反応の減弱が認められ、筋タンパク質合成作用が十分に得られないことが指摘されている（図3）^{25), 26)}。Mooreら²⁷⁾は、高齢者の場合、1回の食事で筋タンパク質の合成速度を最大限に高めるたんぱく質摂取量は約20-25 g、もしくは体重1 kgあたり0.40 gと報告している。しかし、65歳以上の日本人男女では、筋タンパク質合成速度を高めるたんぱく質摂取量を満たしていたのは夕食のみ（0.50-0.56 g/kg/食）であったことが報告されている²⁴⁾。さらに、日本人高齢者の特徴として、3食のたんぱく質摂取量の分布が、不均一の者ほどロイシン摂取量が有意に低値となることを示唆した（図4）²⁴⁾。そのため、日本人高齢者の多くでは、たんぱく質摂取量が不均一の食生活を長期にわたって継続すると、1食（1回）あたりの筋タンパク質合成作用が不十分となり、筋タンパク質合成の機会が減少し、サルコペニアを引き起こす可能性が高いと考えられる。

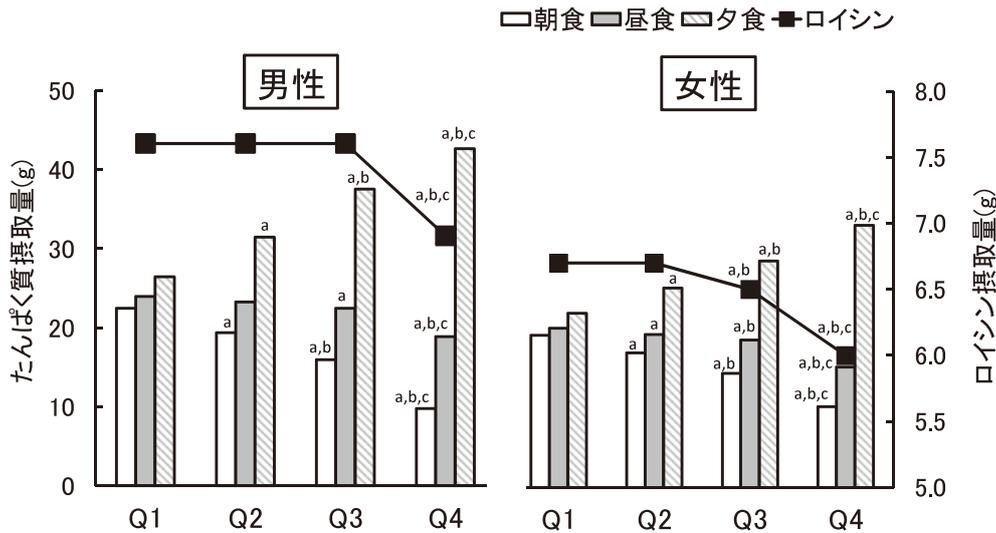


図4 日本人高齢者における3食毎のたんぱく質摂取量の分布と総ロイシン摂取量

Ishikawa-Takata and Takimoto (2018) のデータより作図

有意水準 $p < 0.05$ from Q 1 (^a)、Q 2 (^b) and Q 3 (^c)

たんぱく質摂取量の分布は、変動係数（1食当たりのたんぱく質（スナックを除く）を全たんぱく質のグラムで割ったものの標準偏差）として各被験者について計算し、より低い値は3回の食事がより均一な摂取量であったことを反映する。変動係数が低い（四分位1:Q1）ことは、朝食、昼食および夕食の間でより均一な摂取を反映していた。

IV サルコペニア予防・改善のための運動プログラム

1. 身体活動・有酸素運動

身体活動量の少ない現代人においては、健康・体力づくりとして、ウォーキングは肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防・改善や心肺機能の維持・向上に効果的であることから推奨されている。高齢者においても日常の活動量を増やすことがサルコペニアの予防や改善の第一歩になることは間違いないと思われる。しかし、ウォーキングだけの運動習慣では、サルコペニアを抑制する効果として期待できないことが指摘されている²⁸⁾。

下肢骨格筋では立つ、歩く、走るという動作をする際、酸素摂取量や筋力で表される運動の強さ（運動強度）によって、動員される筋線維タイプが異なる²⁹⁾。例えば、歩く場合には遅筋線維が優位に動員されるが、スピードが高まり運動強度が増加するにつれて速筋線維が動員される。そのため、遅筋線維を優位に利用するウォーキングのみの運動習慣では、サルコペニアで認められる速筋線維の萎縮を抑制する効果が期待できない可能性がある²⁸⁾。よって、サルコペニアの予防・改善の観点から、歩行と速歩を交互に行うインターバル速歩等で速筋線維を利用する運動プログラムがサルコペニアの予防・改善に効果的だと考えられる。しかし、スピード（運動強度）を上げることによって、

循環器系や関節等の運動器系に過度な負担が生じる可能性があるため、高齢者への運動指導に際しては十分な留意が必要である。

2. レジスタンストレーニング

サルコペニアの予防・改善には、レジスタンス（筋力）トレーニングが効果的である。一般的なレジスタンストレーニングでは、最大筋力の70~90%もしくは最大反復回数が4~12回になる過負荷でのトレーニングが遅筋線維を優位に動員する点からもサルコペニアの予防・改善に有用であるとされている。

レジスタンストレーニングによる筋肥大の分子機序として、機械的刺激や細胞内環境によって骨格筋自身から分泌される因子や細胞内シグナルが注目されている。そのひとつの筋肉増強（再生）因子として、IGF-1およびその下流の細胞内シグナル（PI3K/Akt/mTOR）がサルコペニアの予防改善の観点から注目されている³⁰⁾。IGF-1は過負荷な状態での機械的刺激に対して筋線維より自己分泌され³¹⁾、IGF-1受容体に結合し、PI3KおよびAktの細胞内シグナル伝達系を活性化（リン酸化）する（図5）³²⁾。

活性化されたAktはその下流のmTOR（免疫抑制剤ラパマイシンの細胞内標的タンパク）キナーゼを活性化し、翻訳開始にかかわるp70S6キナーゼ（p70S6K）や翻訳抑制因子4E-BP1（eIF4E結合タンパク）をリン酸化して筋タンパク質合成能を亢進させる³³⁾。

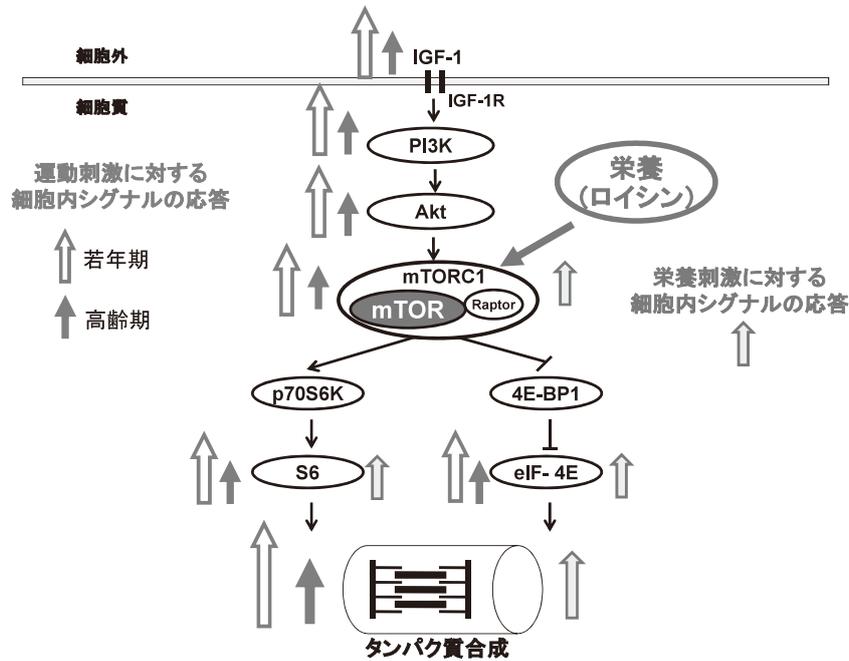


図5 加齢に伴う運動刺激に対する細胞内シグナルの変化と栄養刺激

しかし、高齢期骨格筋では機会的刺激による筋肉内IGF-1の増加が抑制される(図5)³⁴⁾。また、機械的な刺激に対するIGF-1下流の細胞内シグナル(PI3K/Akt/mTOR経路)の反応性も加齢に伴い減少することが報告されている(図5)^{35)~37)}。さらに、加齢に伴う骨格筋内でのIGF-1シグナルの低下は、筋タンパク質合成の低下を招くだけでなく、筋タンパク質の分解も促すことが示唆されている。IGF-1は、PI3K/Aktの活性化、そして転写因子FOXOのリン酸化を介して、筋タンパク質分解系のひとつであるユビキチン-プロテアソーム系の筋特異的ユビキチンリガーゼ遺伝子MAFbx/Atrogin-1およびMuRF1の遺伝子発現を阻害し、筋萎縮を抑制することが示されている^{38), 39)}。

3. サルコペニア予防としての運動と栄養を組み合わせた介入方法の開発

骨格筋は可塑性に富んだ器官であり、年齢に関係なく筋肉が肥大することができる^{40), 41)}。実際、平均年齢87歳の高齢者を対象に実施したレジスタンストレーニングにおいても、筋内IGF-1の増加と筋肥大が確認された⁴²⁾。この他、多くの研究結果から、高齢者でも適切なレジスタンストレーニングを実施することによって筋肉量や筋力を増大させることが可能である。しかしながら、高齢者を対象としたレジスタンストレーニングで筋肉量の増加が認められたとする報告では、トレーニング強度が最大筋力の80%以上と高く設定されているため、専門の運動指導員や特別な監視下で実施された研究報告が多く認められる^{40), 41)}。そのため、筋

肥大を目的としてトレーニングを実施する場合、先行研究のトレーニング内容を一般の高齢者に応用するには注意が必要である。また、高強度のレジスタンストレーニングでは、高齢者の運動が長続きせず習慣化しないことが課題となっている。そのため、短期間ではなく、長期間にわたって高齢者が実行可能な効果的な運動プログラムの開発が望まれている。一方、高齢者の健康づくりや介護予防運動として頻繁に行われている低強度負荷のレジスタンストレーニングでは、筋肥大は見込めないことが報告されている⁴⁰⁾。

たんぱく質摂取が、レジスタンストレーニングの効果を促進することはよく知られている。たんぱく質に含まれるアミノ酸、特にロイシンは直接的に骨格筋内mTORキナーゼを活性化し、p70S6キナーゼや4E-BP1をリン酸化して筋タンパク質合成能を亢進させる⁴³⁾。しかし、運動同様、加齢に伴いたんぱく質やアミノ酸に対する骨格筋細胞内シグナル伝達反応(mTOR/p70S6K)が減弱あるいは遅延する^{44), 45)}。そのため、骨格筋の増量を目的とした介入方法としては、加齢に伴い運動や栄養によって活性化されるmTORシグナルが個々の刺激に対して応答性が低下することを考慮し、運動と栄養の刺激を適切に組み合わせることで高齢者の筋タンパク質合成が促進させることが考えられる(図5)。

Esmarckら⁴⁶⁾は、平均年齢74歳の高齢者に対してレジスタンストレーニングを週3回、12週間実施し、トレーニング2時間後にたんぱく質と糖質を含む栄養物の補給を行った群では大腿筋の筋肥大が認められな

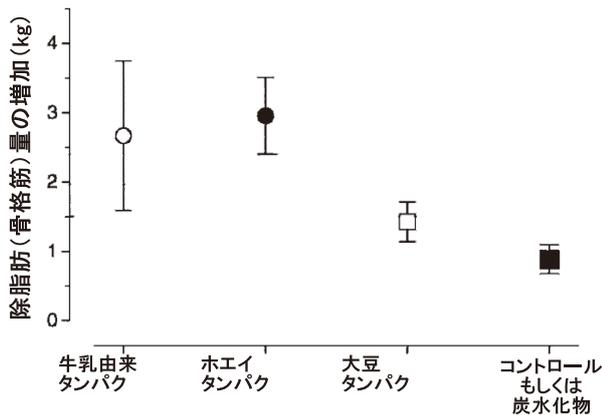


図6 レジスタンストレーニングとたんぱく質摂取の組み合わせが骨格筋量に及ぼす影響

Phillips, et al. (2009) の図を改変

かったのに対し、トレーニング直後に栄養摂取した群では、有意に筋肥大が認められたことを報告している。この結果は、たんぱく質を含む栄養補給（サプリメント）をレジスタンストレーニング後できるだけ速やかなタイミングで行うことによりトレーニング効果を高めることを示した。また、これまで欧米人の高齢者を対象にレジスタンストレーニングとたんぱく質摂取を組み合わせた介入方法では、動物性および植物性たんぱく源によって筋重量の増加率に違いが認められることが報告されている（図6）⁴⁷⁾。

最近、Mori and Tokuda ⁴⁸⁾ は65~80歳の81名の健康な日本人女性を対象に、レジスタンストレーニングとホエイたんぱく質摂取の組み合わせ、レジスタンストレーニングのみ、ホエイたんぱく質摂取のみ、の3つのグループに無作為に分けて比較試験を実施し、レジスタンストレーニングとホエイたんぱく質摂取を組み合わせたグループの筋肉量増加が他の単独の2つのグループより有意に高かったことを報告している。これまで多くのホエイたんぱくに関する研究が行われてきたが、男性を対象としたものが多く、女性を対象とした先行研究は少なく、日本人高齢女性においても運動後にホエイたんぱくを摂取することで筋肉増強効果が認められたことは興味深い。

一般的に高齢者が運動をする場合、朝食や昼食の前後の時間帯が多いのではないと思われる。そのため、サルコペニア予防としてのレジスタンストレーニングを実施する際、前述したように朝食もしくは昼食におけるたんぱく質摂取量が不十分な可能性がある。今後、運動と栄養を組み合わせた介入方法を開発するためには、運動を実施する時間帯も考慮し、適切な運動トレーニングと栄養摂取の条件を確立していくことが求められる。

V おわりに

高齢者が、健康で自立した生活を営むために、日常動作の基盤となる骨格筋を維持することが不可欠である。サルコペニア予防・改善には運動と栄養が重要である。しかし先行研究からは、加齢に伴い運動や栄養刺激に対してタンパク質合成作用が減弱することが明らかになっている。今後は、タンパク質合成作用の相乗的な効果を期待できる運動と栄養を組み合わせた介入方法が求められる。本邦においては、サルコペニア予防・改善を目的に日本人を対象とした介入研究は少ないのが現状である。今後、高齢者を対象に、スポーツ栄養学領域から運動と栄養の組み合わせによる相互作用・相乗効果の検証により、エビデンスベースのサルコペニア対策が期待される。

利益相反

本研究内容に関して利益相反は存在しない。

文献

- 1) Lexell, J., Taylor, C.C., 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.*, 84, 275-294 (1988)
- 2) Tinetti, M.E., Williams, C.S.: Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home, *N. Engl. J. Med.*, 337, 1279-1284 (1997)
- 3) 町田修一, 黒坂光寿: サルコペニア—研究の現状と臨床への応用— サルコペニアの分子メカニズム, *老年医学*, 48, 169-176 (2010)
- 4) Machida, S., Peake, J.: Sarcopenia – significance and possible mechanisms. In: *Muscle Cell Physiology*, edited by Ohira, *Osaka University Press*, 121-136 (2009)
- 5) 町田修一: 筋線維タイプの発現をタンパク質・遺伝子レベルで探る, *運動とタンパク質・遺伝子* (柳原大, 内藤久士 編), p.80-100 (2004), ナップ社, 東京
- 6) Greenlund, L.J., Nair, K.S.: Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies, *Mech. Ageing Dev.*, 124, 287-299 (2003)
- 7) Roubenoff, R.: Sarcopenia: effects on body composition and function, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 58, 1012-1017 (2003)
- 8) Ryall, J.G., Schertzer, J.D., Lynch, G.S.: Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness, *Biogerontology*, 9, 213-228 (2008)
- 9) Iranmanesh, A., Lizarralde, G., Veldhuis, J.D.: Age and relative adiposity are specific negative determi-

- nants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73, 1081-1088 (1991)
- 10) Ullman, M., Ullman, A., Sommerland, H., et al: Effects of growth hormone on muscle regeneration and IGF-I concentration in old rats, *Acta Physiol. Scand.*, 140, 521-525 (1990)
 - 11) Perrini, S., Laviola, L., Carreira, M.C., et al: The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis, *J. Endocrinol.*, 205, 201-210 (2010)
 - 12) Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D.R., et al: Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women. The Health ABC study, *J. Gerontol. Med. Sci.*, 57A, M326-M332 (2002)
 - 13) Argilés, J.M., López-Soriano, F.J.: The role of cytokines in cancer cachexia, *Med. Res. Rev.*, 19, 223-248 (1999)
 - 14) Toth, M.J., Ades, P.A., Tischler, M.D., et al: Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure, *Int. J. Cardiol.*, 109, 179-187 (2006)
 - 15) Haddad, F., Zaldivar, F., Cooper, D.M., et al: IL-6-induced skeletal muscle atrophy, *J Appl Physiol.*, 98, 911-917 (2005)
 - 16) Tsujinaka, T., Fujita, J., Ebisui, C., et al: Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice, *J. Clin. Invest.*, 97, 244-249 (1996)
 - 17) Houston, D.K., Nicklas, B.J., Ding, J., et al: Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study, *Am. J. Clin. Nutr.*, 87, 150-155 (2008)
 - 18) Bauer, J., Biolo, G., Cederholm, T., et al: Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 14, 542-559 (2013)
 - 19) Deutz, N.E., Bauer, J.M., Barazzoni, R., et al: Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group, *Clin. Nutr.*, 33, 929-936 (2014)
 - 20) Morley, J.E., Argiles, J.M., Evans, W.J., et al: Nutritional recommendations for the management of sarcopenia, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 11, 391-396 (2011)
 - 21) Rizzoli, R., Stevenson, J.C., Bauer, J.M., et al: The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), *Maturitas*, 79, 122-132 (2014)
 - 22) Kobayashi, S., Asakura, K., Suga, H., et al: High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study, *Nutr. J.*, 12, 164 (2013)
 - 23) Mamerow, M.M., Mettler, J.A., English, K.L., et al: Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults, *J. Nutr.*, 144, 876-880 (2014)
 - 24) Ishikawa-Takata, K., Takimoto, H.: Current protein and amino acid intakes among Japanese people: Analysis of the 2012 National Health and Nutrition Survey, *Geriatr. Gerontol. Int.*, 18, 723-731 (2018)
 - 25) Breen, L., Phillips, S.M.: Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 8, 68 (2011)
 - 26) Katsanos, C.S., Kobayashi, H., Sheffield-Moore, M., et al: Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids, *Am. J. Clin. Nutr.*, 82, 1065-1073 (2005)
 - 27) Moore, D.R., Churchward-Venne, T.A., Witard, O., et al: Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men, *J. Gerontol. A Biol. Sci., Med. Sci.*, 70, 57-62 (2015)
 - 28) 町田修一: 運動, 老化の生物学 (石井直明編集). p.273-286 (2014), 化学同人, 東京
 - 29) Sale, D.G.: Influence of exercise and training on motor unit activation, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 15, 95-151 (1987)
 - 30) Machida, S., Booth, F.W.: Insulin-like growth factor 1 and muscle growth: implication for satellite cell proliferation, *Proc. Nutr. Soc.*, 63, 337-340 (2004)
 - 31) Bamman, M.M., Shipp, J.R., Jiang, J., et al: Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans, *Am. J. Physiol.*, 280, E383-E390 (2001)
 - 32) Bodine, S.C., Stitt, T.N., Gonzalez, M., et al: Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo, *Nat. Cell Biol.*, 3, 1014-1019 (2001)
 - 33) Schiaffino, S., Dyar, K.A., Ciciliot, S., et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy, *Febs j.*, 280, 4294-4314 (2013)
 - 34) Owino, V., Yang, S.Y., Goldspink, G.: Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth fac-

- tor-1 (MGF) in response to mechanical overload, *FEBS Lett*, 505, 259-263 (2001)
- 35) Fry, C.S., Drummond, M.J., Glynn, E.L., et al.: Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis, *Skelet Muscle*, 1, 11 (2011)
- 36) Morris, R.T., Spangenburg, E.E., Booth, F.W.: Responsiveness of cell signaling pathways during the failed 15-day regrowth of aged skeletal muscle, *J. Appl. Physiol.*, 96, 398-404 (2004)
- 37) Parkington, J.D., LeBrasseur, N.K., Siebert, A.P., et al.: Contraction-mediated mTOR, p70S6k, and ERK1/2 phosphorylation in aged skeletal muscle, *J. Appl. Physiol.*, 97, 243-248 (2004)
- 38) Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., et al.: Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy, *Cell*, 117, 399-412 (2004)
- 39) Stitt, T.N., Drujan, D., Clarke, B.A., et al.: The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors, *Mol. Cell*, 14, 395-403 (2004)
- 40) Borst, S.E.: Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people, *Age Ageing*, 33, 548-555 (2004)
- 41) Peterson, M.D., Sen, A., Gordon, P.M.: Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 43, 249-258 (2011)
- 42) Singh, M.A., Ding, W., Manfredi, T.J., et al.: Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders, *Am. J. Physiol.*, 277, E135-143 (1999)
- 43) Drummond, M.J., Rasmussen, B.B.: Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 11, 222-226 (2008)
- 44) Cuthbertson, D., Smith, K., Babraj, J., et al.: Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle, *FASEB J.*, 19, 422-424 (2005)
- 45) Drummond, M.J., Dreyer, H.C., Pennings, B., et al.: Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging, *J. Appl. Physiol.*, 104, 1452-1461 (2008)
- 46) Esmarck, B., Andersen, J.L., Olsen, S., et al.: Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans, *J. Physiol.*, 535, 301-311 (2001)
- 47) Phillips, S.M., Tang, J.E., Moore, D.R.: The role of milk- and soy-based protein in support of muscle protein synthesis and muscle protein accretion in young and elderly persons, *J. Am. Coll. Nutr.*, 28, 343-354 (2009)
- 48) Mori, H., Tokuda, Y.: Effect of whey protein supplementation after resistance exercise on the muscle mass and physical function of healthy older women: A randomized controlled trial, *Geriatr. Gerontol. Int.*, 18, 1398-1404 (2018)

Review

Combining exercise and nutrition in the prevention of sarcopenia

Shuichi MACHIDA ^{*1}, Tomomi HASEGAWA-TANAKA ^{*2}

^{*1} Graduate School of Health and Sports Science, Juntendo University

^{*2} Management & Information Sciences, Josai International University

ABSTRACT

Sarcopenia is the involuntary loss of skeletal muscle mass and strength that occurs with aging, resulting in physical frailty. This age-related muscle weakening decreases ADL (activities of daily living) and QOL (quality of life) and can increase the risk of injury from falling. In some cases, sarcopenia can prevent standing independently and can lead to confinement in bed. Many previous studies have reported that suitable exercise and nutrition accelerate muscle protein synthesis even in elderly subjects. This review will focus on interventions combining exercise and nutrition to prevent and ameliorate sarcopenia.

Keywords: sarcopenia, protein intake, combining exercise and nutrition