

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	高たんぱくHMB(エイチエムビー)パウダー a
機能性関与成分名	カルシウム ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート (HMB カルシウム)
表示しようとする機能性	本品には、カルシウム ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート (HMB カルシウム) が含まれます。カルシウム ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート (HMB カルシウム) は、筋肉の維持に働きかけ、運動との併用で、自立した日常生活を送る上で必要な筋力(立つ・歩くなどの日常の動作に必要な筋力)の維持・低下抑制に役立つ機能が報告されています。

2. 作用機序

当該機能性関与成分を構成する3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートは、ロイシンの代謝産物であり、食事により摂取したロイシンの約5%が体内において3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートに変換される¹⁾。

一方、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートは、当該機能性関与成分であるカルシウム ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート (HMB カルシウム) 【以下、「HMB カルシウム」と記載する】あるいはその遊離酸の経口摂取により体内に取り込むことが可能である。これらの摂取に伴い血中の3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート濃度は上昇し、摂取後30~120分で最大となり、その後は減少する。摂取~24時間における血中クリアランス速度、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、血中での半減期、及び尿中への排出率は、摂取した形態 (HMB カルシウムあるいはその遊離酸) によらず同等であり、有意な差はない²⁾。

HMB カルシウムやその遊離酸の関与により、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (以下、m-TOR) やその下流の70kDa リボソームタンパク質 S6 キナーゼ (p70S6K)、真核生物翻訳開始因子-4 結合タンパク質-1 (4E-BP1) のリン酸化が増加することから、これらを構成する3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートは細胞増殖の中心的な役割を担う m-TOR を直接活発化させることで筋肉タンパク質の合成を促進させると考えられる^{3,4,5,6)}。また、m-TOR の上流の成長ホルモン (GH) ならびにインスリン様成長因子 1 (IGF-1) が増加することから GH/IGF-1 の活性を変化させることを通じて m-TOR や筋肉タンパク質の合成を活発化していると考えられる^{7,8,9)}。

一方、HMB カルシウムの関与により、筋肉タンパク質の分解系であるユビキ

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

チンプロテアソームの発現と活性が低減すること、ならびに筋核のアポトーシスを通じて筋肉タンパク質の分解を誘導するカスパーゼの活性が阻害されることが示されており、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートは筋肉タンパク質の分解を抑制させると考えられる^{3, 10, 11, 12, 13, 14}。

また、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートは、肝臓及び筋肉において3-ヒドロキシ-3-メチルグルタレート-CoA (HMG-CoA) を経てコレステロールへ変換されるため、筋肉細胞膜に必要な適切なコレステロールの供給源の役割を担っていると考えられ、筋肉細胞膜の保護により筋肉損傷を抑制すると考えられている^{1, 15, 16, 17, 18, 19}。

従って、当該機能性関与成分であるHMBカルシウムの摂取により体内に3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートを取り込むことは、m-TOR経路を活性化させることを通じて筋肉タンパク質の合成促進を誘導する一方で、ユビキチンプロテアソーム経路とカスパーゼ活性を抑制することで筋肉タンパク質の分解抑制を誘導すると共に、コレステロール供給を通じて筋肉細胞膜の保護を促して筋肉損傷を抑制すると考えられる。

これら筋肉タンパク質の合成促進作用や分解抑制作用、筋肉損傷抑制作用により筋肉が維持・低下抑制されると考えられる。また、この筋肉の維持・低下抑制に起因して筋力が維持・低下抑制されると考えられる。

参考文献

- 1) Van Koevering MT et al., J Anim Sci., 1994, 72, 1927-1935.
- 2) Fuller JC Jr et al., Br J Nutr., 2015, 114, 1403-1409.
- 3) Smith HJ et al., Cancer Res., 2005, 65, 277-283.
- 4) Eley HL et al., Am J Physiol Endocrinol Metab., 2007, 293, E923-E931.
- 5) Aversa Z et al., Int J Oncol., 2011, 38, 713-720.
- 6) Wilkinson DJ et al., J Physiol., 2013, 591, 11, 2911-2923.
- 7) Gerlinger-Romero F et al., Grow Horm IGF Res., 2011, 21, 57-62.
- 8) Kornasio R et al., Biochim Biophys Acta., 2009, 1793, 755-763.
- 9) Townsend JR et al., Int J Endocrinol., 2015, 2015, 856708.
- 10) Holecek M et al., Food Chem Toxicol., 2009, 47, 255-259.
- 11) Kovarik M et al., J Physiol Biochem., 2010, 66, 311-319.
- 12) Smith HJ et al., Cancer Res., 2004, 64, 8731-8735.
- 13) Eley HL et al., Am J Physiol Endocrinol Metab., 2008, 295, E1417-E1426.
- 14) Hao Y et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., 2011, 301, R701-R715.
- 15) Bloch K et al., J Biol Chem., 1944, 115, 255-263.
- 16) Rabinowitz JL et al., J Am Chem Soc., 1995, 77, 1295-1297.

別紙様式 (Ⅶ) - 1 【添付ファイル用】

- 17) Rudney H et al., J Biol Chem., 1957, 227, 363-377.
- 18) Zabin I et al., J Biol Chem., 1951, 192, 261-266.
- 19) Nissen S et al., J Nutr 2000, 130, 8, 1937-1945.