



アメリカ乳製品輸出協会

U.S. Dairy
Export Council®

APPLICATIONS MONOGRAPH
SARCOPENIA AND WHEY PROTEINS
筋肉減少症とホエイプロテインに関する
研究報告

筋肉減少症(Sarcopenia)とホエイプロテイン(乳清タンパク質)

その影響、メカニズムと栄養学的介入の可能性

執筆者: D r. Paul J. C ribb, Ph.D.

Research Scientist, Exercise Metabolism Unit, School of Biomedical Sciences, Victoria University, Australia.

解説者: D r. Scott K. Reaves, Ph.D.

Assistant Professor, California Polytechnic State University

筋肉減少症(sarcopenia / サルコペニア)は、筋肉の量・強度・機能の損失を伴うもので、高齢者にとってはごく一般的な疾患である。40歳前後から発症し、75歳を過ぎる頃には深刻となることが知られている。

世界は今、かつてないほどの高齢化社会に直面しており、ヘルスケア産業および労働力の確保において、重要な影響を及ぼすことになる。

全米退職者協会(AARP)は、2030年までにEU・日本・アメリカで人口の20~25%が65歳以上となると予測している。1960年代の初頭以降、これらの国々の平均寿命は男性で7~10歳、女性で8~13歳近く延びている。先進国の政府は、65歳以上の人々のより高い労働参加率の重要性を認識している。

このような動向が、高齢化についての見識を世界的に改めさせ、60~70歳台においても健康で、独立しており、かつ貴重な貢献を期待できる高齢者を要求している。そのために、高齢者の5人に1人に影響が

あるとされている、加齢に関連する筋肉減少症のような疾病が非常に注目されている。筋肉減少症への理解を拡大し、この疾病と闘うための健康増進計画を啓蒙することは、数多くの恩恵をもたらすとされており、これら疾病の予防策においては、ヘルスケアに関わる経費に多大なインパクトを与えるとも考えられる。

また、研究によって、運動神経の損失や筋肉タンパク質合成能の低下、ホルモン濃度の変動、および運動が不足しがちな生活様式といった筋肉減少症の病因となる複数の因子が明らかにされている。



本報告書では、筋肉の強度・筋力・機能低下、加えて日常生活に悪影響を及ぼす説明不可能な加齢に伴う筋肉量の損失といった、筋肉減少症を予防または治療するためのライフスタイル計画に関する最新の知見について述べる。筋肉減少症の管理におけるホエイプロテイン特有の潜在的効果を確認するためにも、まず筋肉減少症の生理的・代謝メカニズムについて記述する。続いて、筋肉減少症の発症メカニズムについて簡単に考察する。

さらには、ホエイプロテインの補給によるタンパク質代謝への影響に関し、最新の調査結果を示すとともに、筋肉減少症の予防および治療のためのホエイプロテインの効果についても触れる。筋肉減少症は、多面的な現象であるが、タンパク質代謝回転にプラスに影響し筋肉量の維持や増加を促進する要素は、2つのみであるということが明らかである。それらの要素とは、筋力トレーニングと主要栄養素、つまりタンパク質の摂取である。そのために、筋肉減少症の治療と予防に向けた、最新の食事療法および運動介入の効果について記述する。

筋肉減少症の生理的・代謝的関連

運動競技者や筋肉自慢でなくても、筋肉を鍛える方法を知っておくことは重要である。健康的に年齢を重ねる過程において、筋肉量の役割は軽視できない。筋肉減少症とは、筋肉の強度・筋力・機能の低下、あるいは日常生活に悪影響を及ぼす、説明不可能な加齢に伴う筋肉量の損失をいふ(Nair 2005)。この現象は一見健康そうな高齢者の間で多く認められ、最近の知見では、アメリカの65歳以上の約45%が筋肉減少症を発症しており(Janssen et al., 2004)その内の約20%については機能障害が認められている(Manton 2001)。

骨粗鬆症や糖尿病、望ましくない体重増加、免疫力の低下、転倒およびそれに伴うケガのような、加齢に関連する望ましくない健康状態の根底に、筋肉減少症があることを示唆する証拠が多く集積されている(Dutta 1997; Evans 1997; Doherty 2003)。アメリカにおいて、筋肉減少症に起因すると考えられる直接的な医療費は、年間185億ドルにものぼ

ると予測されている(Janssen et al., 2004)。

筋肉量の損失と低下の間には明確な関係が認められている(Frontera et al., 2001)が、更に大きな懸念は、10~12年間という長期的データを見た場合、脚筋肉の強度低下は同人口での断面解析による予測値より、60%増大する可能性をもつことである(Hughes et al., 2001)。50歳を過ぎると加齢に伴う筋肉量の減少は、年間約1~2%であり、これはほぼ一貫したものと考えられている(Sehlet et al., 2001)しかし、30%以上におよぶ筋肉量の減少は、正常な筋肉の機能に悪影響を与えると考えられている(Bortz 2002)。ここでの重大な問題は、高齢者が健康で自立した生活を維持するのに必要な、最少の筋肉量が知られていないことである。

一部の研究者は、筋肉減少症は、少なくともある程度は回復できると報告している(Roubenoff 2003)。他の研究者は、筋肉の虚弱化と健康悪化の開始を意味する未知の最少筋肉量の閾値を越えることがないよう、高齢者予備軍は今から除脂肪体重(LBM)の備蓄量増加に努めるべきだとしている(Marcell 2003)。

加齢に伴う除脂肪体重の減少は、体組成の望ましくない変化とも関連し、代謝にも深刻な影響を及ぼす。50~75歳にかけて筋肉量は劇的に減少するが(約25%)この減少には相当な体脂肪増加が伴う。断面解析の結果は、平均的な成人においては、30~60歳にかけて毎年約1ポンド(0.45kg)の脂肪が増え、約0.5ポンドの筋肉が失われると予想されることを示唆している。つまり、15ポンドの筋肉を損失し30ポンドの脂肪を増加させるに等しい変化である(Baumgartner et al., 1995; Forbes 1999; Gallagher et al., 1997)。このような体組成における変化は、代謝に影響を及ぼしていく。

1 筋肉量は、除脂肪体重の約60%に相当する。これらの用語は、体組成の変化に関してしばしば同義語として使用される。

筋組織はATP代謝回転率が高く、非常に大きなエネルギー消費能力をもっている。筋肉は質量が大きいため、きわめて重要な発熱組織であり、基礎代謝速度(BMR)の主要な決定因子、つまり多くの者にとっては日常における唯一最大のエネルギー消費要因である(Elia et al., 2003)。その結果、筋肉は健康的な体重管理のために重要なだけでなく、その質量とミトコンドリア含有量により、最大の脂質酸化の場となっている(Heibronn et al., 2004)。また、筋肉は食事摂取後における主要なグルコース処理の場でもあり(Perez Martin et al., 2001)。運動により正常な糖代謝が促進される(Henriksen, 2002)。従って、筋肉において、ミトコンドリアの潜在能力を高め糖代謝を活発にすることは、型糖尿病の進行リスクを軽減することにつながる(Perez Martin et al., 2001)。断面解析のデータから、若い頃と比較した場合の高齢の男女において、脂質の移動や脂質酸化能の低下ならびに基礎代謝速度の低下が認められることから、これらの代謝仮説が確認されている(Levadoux et al., 2001; CallesEscandon et al., 1995; Nargy et al., 1996)。



さらに、この加齢に伴う基礎代謝速度および脂質代謝の低下は、加齢自体よりも除脂肪体重の減少と関連があるといわれている(Levadoux et al., 2001; CallesEscandon et al., 1995; Nargy et al., 1996)。実際に、筋肉量を保ちながら老齢化することは、基礎代謝速度の低下を軽減し、中高年に特徴的に認められる体脂肪の蓄積を軽減できる可能性がある(Evans 1997; Marcel 2003)。有酸素運動とは異なり(Broeder et al., 1992)除脂肪体重は基礎代謝速度の重要な決定因子である(Levadoux et al., 2001; CallesEscandon et al., 1995; Nargy et al., 1996)。よって、除脂肪体重を維持することは、減量を成功させる上での基本であると考えられている(Poehman et al., 1998)。生涯を通じ、筋肉量の維持を念頭においたライフスタイルと食生活は、人々の健康を増進し、医療等の経済的負担を削減するばかりでなく、加齢に伴う多くの疾患への罹患を防ぐか、または軽減していくことになる(Janssen et al., 2004)。

ヒトの骨格筋量を制御する因子

筋肉減少症の発症メカニズムは、複雑で未だ完全には解明されていない。基本的に、筋肉減少症は、ヒトの筋肉量制御機構の機能不全による。本来、筋肉タンパク質の質と量は、絶え間ない合成と分解による再構成過程(タンパク質代謝回転)により維持されている(Rasmussen & Phillips 2003)。タンパク質代謝回転の制御は多面的であるが、基本的には合成とタンパク質分解経路を経由した分解の開始によって調節されている(Rennie et al., 2004)。筋肉タンパク質代謝回転の制御因子は、タンパク質の合成や分解を刺激(促進)または阻害することによって特異的に働く。これらの制御因子を4ページの図1に示す。

例えば、図 1 赤色で示すように、インスリンとインスリン様成長因子 (IGF-1) は、収縮性タンパク質の分解を阻害する (IGF-1 は、ユビキチン経路を経て分解を阻害する) 。ユビキチン経路は、細胞が細胞タンパク質の除去に利用する主要なタンパク質分解経路の 1 つである。損傷したタンパク質、または細胞において不要となったタンパク質は、ユビキチンというタンパク質で「標識」される。標識されたタンパク質は、プロテアーゼにより加水分解を行うプロテアソームという大きなタンパク質複合体の標的となる。ストレス誘導ホルモンであるコルチゾールと成長因子であるミオスタチンは、タンパク質合成の阻害剤として知られている (Rennie et al., 2004) 。コルチゾール、サイトカイン (細胞によって分泌される小さなシグナルペプチド) 、ユビキチンタンパク質 (図 1 に緑色で示す) は、タンパク質分解を促進している。ところが、インスリン、アミノ酸、機械的負荷、テストステロンのような同化ホルモン、成長ホルモン (GH) 、IGF-1、

筋肉で合成される IGF-1 のスプライス変異体である機械的成長因子などは、程度の差はあるがそれぞれ筋肉タンパク質の合成を刺激する (Fbrini et al., 1996; Bhasin 2003; Rennie et al., 2004) 。筋肉の減少と増加を決めるのは特にこれらの因子の間のバランスであり、一生を通じて時間的に制御される。しかしながら、これらの因子のいくつかは、ある特定の栄養素の供給といった刺激に反応する。筋肉の合成と分解に対し、栄養素が影響を及ぼしている最も良い例は、おそらく同化ホルモンであるインスリンであろう。細胞膜上のインスリンとその受容体との結合により、タンパク質合成に必要なタンパク質を含む多くのタンパク質のリン酸化あるいは活性化に関するシグナル伝達カスケードが開始される。細胞のタンパク質合成における律速段階は、翻訳開始と翻訳複合体の会合である。リボソームのサブユニット、tRNA、mRNA、および伸長開始因子 (eIF) として知られている複数のタンパク質などの多くの分子が関与

している。翻訳開始に関するシグナル経路におけるもうひとつの重要な分子は、いくつかの eIF を活性化し、また rpS6 キナーゼ p70^{S6K} を活性化することにより rpS6 リボソームタンパク質 S6 を活性化する mTOR (哺乳類のラバマイシン標的タンパク質) というプロテインキナーゼである。rpS6 の活性化は細胞の翻訳能力の増加に関係している。インスリン・シグナル経路は mTOR を活性化し、次いで活性型の rpS6 および eIF を増加させることにより、細胞におけるタンパク質の翻訳を増加させる。筋肉細胞の場合、その主要な結果が収縮性タンパク質の翻訳量増加である。さらに、BCAA (分岐鎖アミノ酸) であるロイシンは、mTOR と eIF を活性化することでタンパク質合成能をアップレギュレート (上方制御) することも示されている。以下、食餌性炭水化物およびロイシンが細胞内のタンパク質合成に及ぼす影響に関する研究について述べる。

図 1. 筋肉タンパク質の制御因子

多くの制御因子 (赤色と緑色で示す) は、筋肉内の筋肉タンパク質代謝回転に影響を及ぼす。これは、最終的に除脂肪体重にも影響を与える。それぞれの制御因子は、タンパク質の合成と分解の促進および阻害を介して、効果を発揮する。筋肉減少症は、一部または全部のこれら制御因子の機能不全の結果ともいえる。

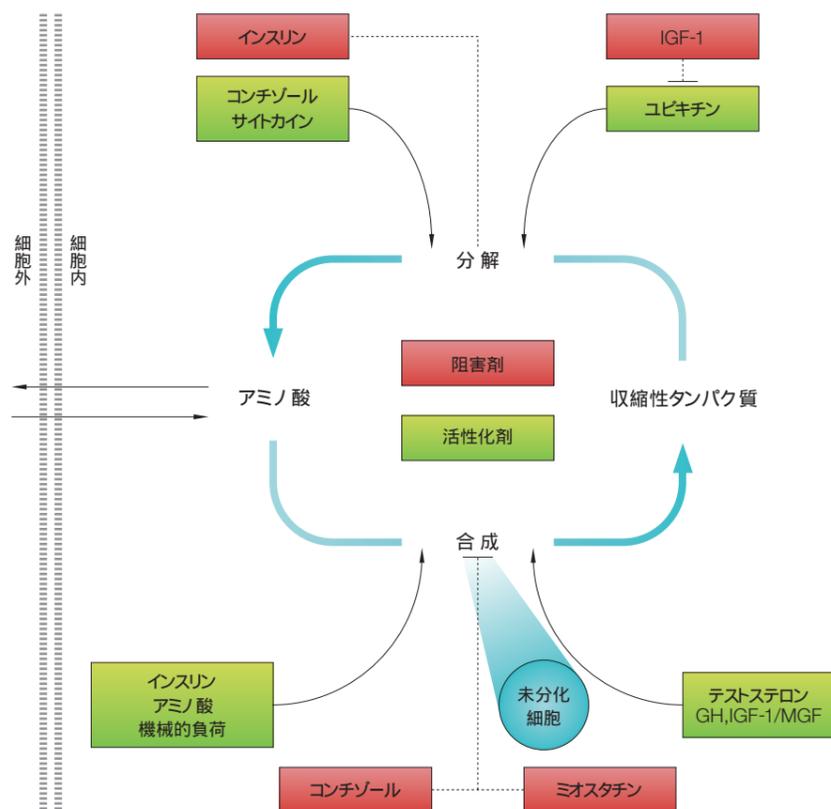


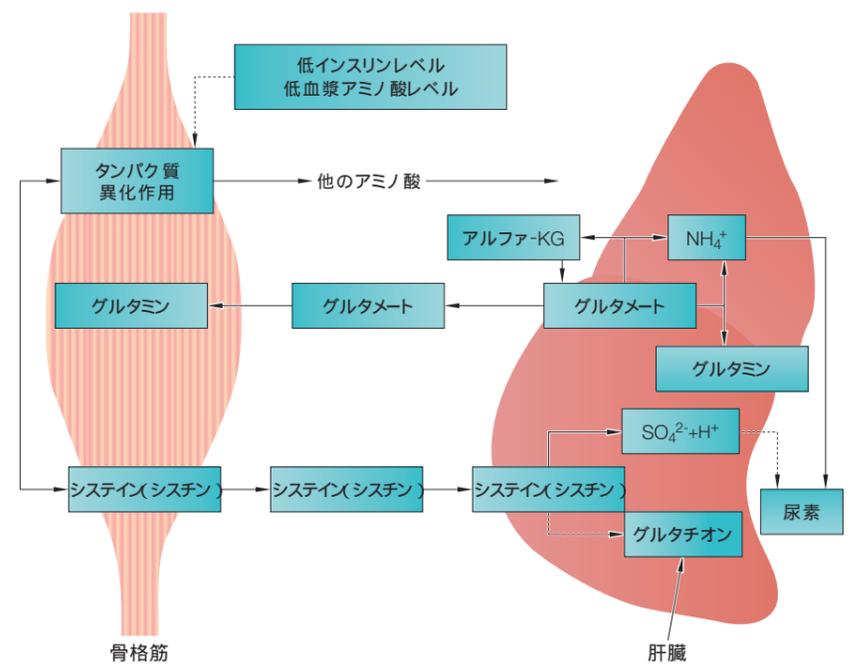
図 1 に示す筋肉量の制御因子とは別に、筋肉減少症が引き起こされる過程として明らかに理解されているのは、全身のタンパク質代謝の制御において多面的な役割をもつ筋組織による悪化である。筋肉の運動性と代謝の他に、筋組織は体内における結合性およびアミノ酸を始めとした非結合性タンパク質の最大の貯蔵庫である (筋肉は、ヒトの全タンパク質の 50~75% を占めている) (Phillips et al., 2005) 。その上、量的推計からは毎日 1~2% の筋肉が合成または分解されていることが示される一方で、筋組織の量からいえば、全身のタンパク質代謝回転の最大 50% が筋組織で起こっていることを意味する (Rennie & Tipton 2000) 。全身のタンパク質代謝回転に対するこの影響は、筋組織が全身のアミノ酸代謝を制御するという本質的な役割を明らかに反映している。筋肉は、多くの生理作用により、いくつかのアミノ酸の合成の場であり、貯蔵器官である。例えば、グルタミンは、免疫機能や細胞の代謝回転などに利用される不可欠な燃料である

(Curiet al., 2005) しか、人間の筋肉量に影響を及ぼし得る全ての側面について考えた場合、この過程を管理する制御網の存在が筋肉内に限定されない可能性を忘れてはならない。全身のタンパク質代謝および筋肉量の制御は、筋肉、血液 (血漿) 肝臓でのアミノ酸代謝における制御回路と関係していることを示す証拠は多く存在する (図 2 を参照) 。1 つの可能性として挙げられているのは、アミノ酸のシステインレベルと筋肉の異化作用に関連する制御機構である。28~70 歳の成人における、長期的研究 (Kinscherf et al., 1996; Hiberbrant et al., 2004) および断面的研究の両方において、血漿中のシステイン量が、体組成の変化に影響を及ぼす全身のタンパク質代謝の制御剤となっていることが報告されている (Hack et al., 1996; 1997; 1998; Holm et al., 1997) 血漿中に存在する“非必須”アミノ酸の量が、肝臓におけるシステイン (およびそれをジスフィド化したシスチン) の硫酸塩 (SO₄²⁻ とプロトン (H⁺)) への異化作用を通じて全身タンパク質代謝を

制御している。このシステイン (シスチン) の分解過程は、肝臓における尿素産生 (タンパク質の分解による最終生成物) の律速段階を阻害し、体内の窒素廃棄物をグルタミン合成へとシフトさせるために不可欠なものである (アミノ酸からグルコースへの変換は、肝臓のアンモニウムイオンが尿素またはグルタミンへと変換される割合と関係している。そのため、肝臓のシステイン異化作用は筋肉内にアミノ酸貯蔵庫を保持する役割を持つ) 。図 2 における制御回路の説明に使われているのが“制御された異化作用”という表現である (Hack et al., 1997) 制御回路における最も重要な機能は、尿素産生が過度に促進され、それによって血漿中のアミノ酸濃度が低下しすぎた場合に、制御された筋肉異化が確実に引き起こされるようにすることである。これにより、筋肉からシステイン (またはシスチン) が放出され、血漿中のシステイン (またはシスチン) が増加し、肝臓での尿素産生がダウンレギュレート (下方制御) される (除脂肪体重は保持される)

図 2. 筋肉、血液 (血漿) 肝臓でのアミノ酸代謝における制御回路

全身のタンパク質代謝 (および筋肉量) の制御は、筋肉、血液 (血漿) 肝臓のシステインというアミノ酸代謝における制御回路と関係している。グルタチオン (GSH) 合成促進と尿素産生のダウンレギュレーション (下方制御) は、体内窒素の節約をして筋肉保持を助けている。



しかしながら、いくつかの研究では、悪液質の状態（HIVや様々な型のガンのように筋肉の消耗を促進する病気）や加齢によって、この制御過程が乱されるとということが報告されている。つまり、筋肉タンパク質を貯蔵することができず、大量のアミノ酸をグルコースへと異常に変換し、尿素として大量の窒素を放出しているということである。血流中の利用可能なシステイン（シスチン）の量により、他のアミノ酸が他の化学エネルギーに変換される閾値が決められ、それがヒトの体組成に影響を及ぼす可能性がある（Hack et al., 1996; 1997; 1998; Kinscherf et al., 1996; Hom et al., 1997）

28-70歳の成人におけるアミノ酸変換率の調査
第1に、血漿システイン量はどのアミノ酸より、極端に強い年齢依存的变化があることを示している（Hack et al., 1997; 1998; Hom et al., 1997; Kinscherf et al., 1996）

第2に、60歳以上の高齢者は、グルタミン変換率およびグルタミン/シスチン比率が、若者に対して顕著に低い（Hack et al., 1997; 1998）

第3に、低いグルタミン/シスチン比率と体脂肪率の増加には高度に有意な相関（ $p < 0.001$ ）があることが全ての年齢群で認められた（Hack et al., 1997）

これらの研究データは、肝臓中のシステイン（またはシスチン）による尿素産生の制御効率が、年齢依存的に低下することを示すことに注意する必要がある（Hack et al., 1997）つまり、血漿中のシステインレベルから、高齢者の肝臓は健康な若者の肝臓に比べて、アミノ酸からグルタミンへの変換量が少ないことがわかる。そのため、筋肉の貯蔵量は、加齢に伴い次第にグルタミンの代謝要求に見合うように減少する。これらの研究者は、最終的な結果は一定ではあるが生涯を通じた積極的な筋組織の異化作用であることを示している（Hack et al., 1997; 1998）

5ページ図2に示した制御回路は、インターロイキン-6（IL-6）や腫瘍壊死因子（TNF- α ）のような循環サイトカインにより妨げられるかも

しれない。これらサイトカインの高いレベルは、筋肉減少が進行している状態の特徴である（Strassmann et al., 1992; Kotler 2000）しかしながら、これらのサイトカインの高いレベルは高齢者の特徴でもある（Visser et al., 2002; K rabbe et al., 2004）循環サイトカインの上昇により、グルタミンだけでなくグルタチオン（L-gamma-glutamyl-L-cysteinylglycine）の必要性も増加する。

グルタチオン（GSH）は、細胞酸化に対する防衛において最も重要な物質であり、サイトカイン産生だけでなく、酸化還元状態、DNAとタンパク質の合成、細胞増殖、アポトーシスのような代謝の多くの側面を制御する（Townsend et al., 2003; Wu 2004）システインはグルタチオン合成における律速アミノ酸である（Wu 2004）ガン、HIV感染、加齢のような慢性的な炎症（過剰なサイトカイン産生）に関連した状態は、肝臓に貯蔵された限られた量のシステイン（またはシスチン）を通じて好ましくないグルタチオン競争を引き起こす。このような状況は、酸化ストレスと筋組織喪失の促進を招く（Bounous & M olson 2003; Hack et al., 1997; Townsend et al., 2003）

総合的にまとめると、この研究は、加齢に伴い、血中システイン量の適切な補給を行うことの重要性を示している。システインに富む食品を摂取することで、血漿中のシステイン



濃度が上昇し、グルタチオン産生量が増加し、体組成が改善する（Kinscherf et al., 1996; Lands et al., 1999; H ilderbrandt et al., 2004）従って、システインに富む食品の摂取は、高齢者の全身タンパク質代謝に影響し、加齢に伴う筋肉量の低下を補う効果的な方法かもしれない。これはまだ科学的データの裏づけはないが重要なトピックである。

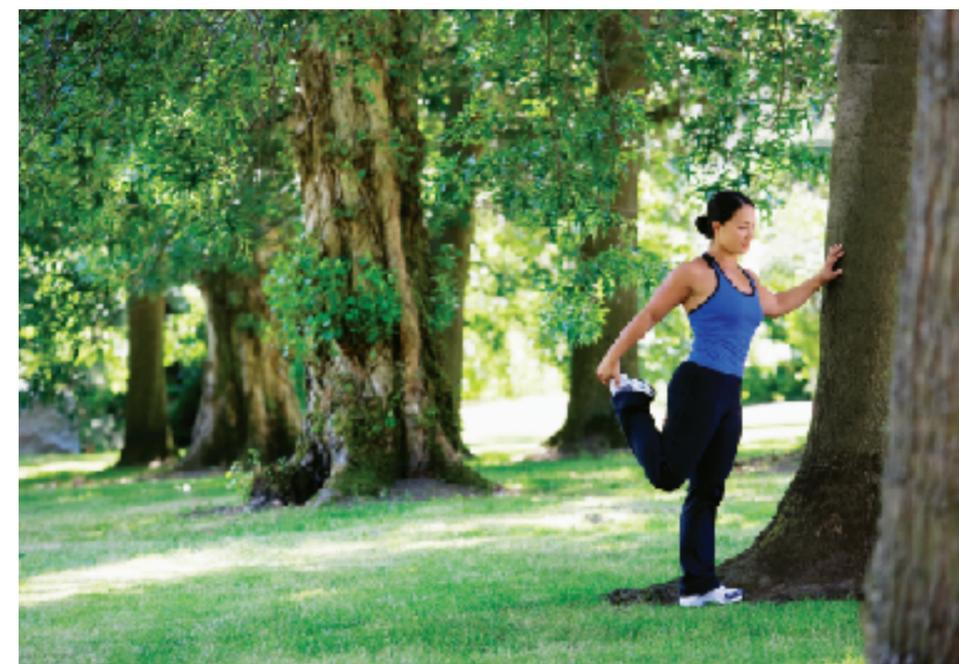
しかしながら、筋肉減少症の要因となる決定物質は推察できず、そのメカニズムは多くの側面をもつことから、前ページ図1および図2で特定されたいくつかあるいは全ての制御因子が関与しているだろうと思われる。筋肉減少症の複雑さに関わらず、ヒトの筋肉量の維持あるいは増加を促進するタンパク質代謝回転にプラスの影響を及ぼす因子は、明らかに2つしかないことは、文献の再調査から明らかである。これらの因子は、筋力トレーニングと主要栄養素すなわちタンパク質および炭水化物の摂取である。よって、ここでは主要栄養素の摂取と運動が、高齢者のタンパク質代謝と体組成に及ぼす影響の最近の知見を紹介したい。特に、運動療法と食事介入がヒトの筋肉量に対しプラスに影響するためどのように相互作用するのか、その結果、筋肉減少症の影響を最小化するための方法について提案する。

加齢した筋肉における筋力トレーニング：最近の研究

最近の研究では、生涯を通じた運動プログラムは、細胞を傷つけたり組織や器官を老化させるような酸化ストレスの増加を防止する効果があることが確認されている（Rosa et al., 2005）しかし、筋力トレーニングは特に成人において、筋肉の成長と維持の基礎になると考えられている（Rasmussen & Phillips 2003）これは、最近の2つの研究報告により確認されている。1番目は、筋力トレーニングは最も効果的な機械的負荷のかけかたであり、よって筋肉内におけるタンパク質合成量を高める強力な刺激となるという報告である（Phillips et al., 2005）2番目は、筋肉タンパク質合成への刺激は、筋肉量を変化させるための促進過程であるという報告である（Rennie et al., 2004; Cuthbertson et al., 2005）つまり、筋タンパク質合成への強い刺激は、筋肉量を増やすだけでなく（Baar & Esser 1999）高齢者の筋肉量の保持にも絶対不可欠なことである（Rennie et al., 2004）

一般に通常の筋力トレーニングには、バーベルやダンベル、てこや重りを利用するトレーニングマシンなど、主に加重装置を使った制御された運動が含まれる。通常の筋力トレーニングでは、個々の筋力に見合った一定の外部加重に対し、筋肉の求心性（短縮）等尺性（静的）および離心性（延長）の動作が行われる。通常の筋力トレーニングでは一般に最大限の力を使う1-12回の重量挙げをセットとして行う。この運動は、90歳を超える虚弱な人々（F iatarone et al., 1994）を含む高齢者にとって、筋肉タンパク質合成を刺激し、筋肉の維持を促進するための安全で有効な方法であることが確認されている（Barry & Carson 2004; Hunter et al., 2004）

加齢により、安静時の筋肉タンパク質合成能や循環系内のタンパク質同化ホルモン、最大随意筋力、筋肉特異的遺伝子の発現は



減退していく（Short & Nair 2001; Yarasheski et al., 2001）加えて、この減少は筋肉タンパク質合成速度の増大にも関連している。筋力トレーニングは、高齢者の単球とリンパ球における熱ショックタンパク質（Hsp70）に対し、好ましい変化を誘引するとされておりこれらの変化が循環サイトカインの減少と筋肉の強度を改善することに関連している（Baumans et al., 2005）熱ショックタンパク質は、フリーラジカル（細胞を傷つけ、病気を引き起こす）の過剰産生などによるストレスから細胞を守っている。Hsp70は、筋力トレーニング時における筋肉再生プロセスで役割を果たしていると考えられている（K igore et al., 1998）しかし、Hsp70の産生能は、サイトカインレベルの増加に反比例して、年齢とともに減少していく（N jemi ni et al., 2002）それでもなお、筋力トレーニングはサイトカインとHsp産生について、加齢に関連する慢性的な炎症を軽減し、筋肉量の維持を促進するという好ましい変化をもたらすと思われる（Grewe et al., 2001; Baumans et al., 2005）筋力トレーニングは高齢者にとって明らかな利点をもたらすにもかかわらず、若者（20-30歳）と高齢者（60歳以上）における反応を直接比べた場合、明らかな違いがいくつか認められる。

前章でも触れたように、加齢に関連する筋肉量の減少は、慢性的な炎症とTNF- α やIL-6等のサイトカインレベルの増加が関連しているとも考えられている（Visser et al., 2002; K rabbe et al., 2004; Toth et al., 2005）しかし、筋力トレーニングは、高齢者のサイトカインレベルを下げるが示されている（Grewe

同じ相対的強度の一回の筋力トレーニングに対する反応として、高齢者の方がタンパク質合成の刺激が短い (Sheffield Moore et al., 2005) この反応は、筋肉中のアミノ酸の多量放出と、血漿タンパク質 (特に) アルブミンの激しい急性期 (免疫) 反応を伴う。これは、若者と高齢者を比べた場合、筋力トレーニングに対する肝臓および筋肉中のタンパク質の反応が異なることを示唆している (Sheffield Moore et al., 2005)

安静時における高齢者の基礎的な筋タンパク質合成量は、若者よりも 19~ 40% 低いという報告もあるが (Balogopal et al., 1997; Toth et al., 2005) 全ての報告でそうかどうかではない (Vopiet al., 2001) 加齢自体が、安静時のタンパク質の代謝回転速度に関与している、していないに関わらず、ヒトを含む老年の哺乳類は、若年に比べて、タンパク質同化刺激 (筋力トレーニングなど) に反応して新しい筋肉を合成する能力が低下していることは明らかである (A Way et al., 2005)

これは筋肉量の増加、筋力増強、除脂肪体重の増加などを、長期的な筋力トレーニングによる慢性適応 (筋肥大、筋力および LBM 増加量など) に関して高齢者と若者を直接比較した研究からも明らかである (Lemmer et al., 2001; Hakkinen et al., 1998) 例えば、Dionne (2004) は、若者 19 名 (18~ 35 歳) と高齢者 12 名 (55~ 70 歳) の肥満していない白人女性を対象として、6 月の管理された筋力トレーニングプログラムが除脂肪体重や安静時のエネルギー消費、グルコース消費量 (インスリン感受性) に及ぼす影響を評価した。若い女性においては、筋力トレーニングの結果、除脂肪体重を増加させるような体重増が認められ、安静時のエネルギー消費量、グルコース消費量も増加した。一方、高齢の女性では脂肪を減らし、わずかな除脂肪体重の増加が見られた。また、高齢者では、インスリン感受性や安静時のエネルギー消費量の改善は見られなかった。このように若者では高齢者に比べ、筋力トレーニングによる体組成、インスリン感受性や安静時のエネルギー消費量で、

より大きな代謝変化が認められた (Dionne et al., 2004)

同化刺激に対する反応が低下することの他に、筋肉の形成または維持機能が影響を受ける加齢に関連する側面としては、タンパク質合成を遅らせる高濃度の循環サイトカイン (Visser et al., 2002; Toth et al., 2005) 循環系中のタンパク同化ホルモンの濃度の低下 (Bhasin 2003; Kraemer & Ratamass 2005; Toth et al., 2005) 運動に反応して起こる筋肉遺伝子の発現の差異 (Welle et al., 2003) などがある。

最後に、加齢に伴って筋タンパク質を作り出し置換する能力は確かに低下するが、一生のどの段階で、この転換が起こるかを判断する研究はまだ行われていない。また、これらの化学的、物理的な変化を引き起こす主体はわかっていない。例えば、人間レベルでの身体的活動性なのか、栄養成分の質の問題なのかは明らかでない。これらが遺伝子制御に対して複合効果を及ぼすのかも定かではない。加えて、一生をかけて厳しい筋力トレーニングをひたすら続けていくことが、加齢に伴う筋肉量減少の予防になるかどうかもわかっていない。これらの事実は、高齢者へ向けた広大な規模の推奨活動の前に、近い将来、明らかにしておくべき重要な課題である。



筋力トレーニングが、筋肉減少症を予防し、改善させる重要なものと捉えられている理由は、タンパク質の代謝回転に多大な影響を与えるためである。1 回の筋力トレーニングが基準値の 100% を上限として筋タンパク質合成に与える急性刺激は、運動後 3~ 24 時間でピークに達するが、減少しながらも最長 48 時間後まで通常よりも高いレベルで維持される (Phillips et al., 2002; Kim et al., 2005) しかし、筋肉タンパク質の分解 (MPB) と合成の割合を比較する研究では、双方のプロセスとも運動後に促進されるため、食事でタンパク質が補給されるまで正味タンパク質バランス (NPB) はマイナスのまま移行する (Bob et al., 1995; 1997) タンパク質を含む食事と筋力トレーニングの組み合わせは相乗的に作用し、それぞれを別個に行った場合に比べ筋タンパクの正味獲得量は、遥かに大きい。これが、筋肉を維持し、増やすためには、筋力トレーニング時にタンパク質に富む食事による栄養学的介入が必要であるとされる理由である (Phillips et al., 2005) 若者でも (Phillips et al., 2005) 高齢者においても (Esmark et al., 2001) 筋力トレーニングとその後の計画的な栄養摂取が、筋肉内タンパク質量を増やす唯一の方法である。

主要栄養素摂取による筋タンパク質代謝への介入

同位体標識されたアミノ酸を用い、それを追跡することにより行われた健康な成人を対象とした過去の調査では、全身のタンパク質合成量が食事の消化後に著しく増加するのは、主に筋タンパク質合成率の変化によるものであることが確認されている。実際に、筋肉は食事摂取に反応し、全身のタンパク質合成量の内、半分以上の合成に寄与していた (Rennie et al., 1982) さらに、最近の研究では類似の方法によって、以下の結果が確認されている。

1. タンパク質、炭水化物、および脂肪を組み合わせた食事の摂取は、筋タンパク質合成量の増加を刺激する。この同化反応は、主に食事に含まれるタンパク質 (またはアミノ酸) によるものである (Svanberg et al., 1996; 1997; 1999; 2000)

2. 刺激効果の大半は、必須アミノ酸によるものである (Vopiet al., 2003) 中でも岐鎖アミノ酸は、最も効力がある (Anthony et al., 2002)

3. 食事摂取は、筋タンパク質の合成を促進し、分解を阻害することにより筋同化作用を刺激する。しかし、食後に認められた筋タンパク質の正味量の増加は、主に合成量の大幅な向上によるものであり、分解の阻害の寄与はこれに比べ小さい (Rennie et al., 2002)

4. 食事摂取による同化反応は、一時的な現象である。食後 1~ 4 時間の段階では、筋タンパク質の分解率は抑制され、合成率が高まっている。筋タンパク質の分解率は、食後の吸収状態 (食後 4 時間) において上昇し、代わりに合成率は低下する。そのため、筋タンパク質の増加を図るには、一日を通じてタンパク質に富む食事を頻りに摂取することが必要となる。

5. 一般に推奨されているタンパク質の栄養所要量は、高齢者の骨格筋量維持に対しては十分でないとの意見もある (Campbell et al., 2001) この分野に関する専門家の間には、筋肉を作るために必要なのはタンパク質の多量摂取ではなく、(Rennie et al., 2004) むしろ、タンパク質の質が鍵を握るとの意見がある (Rennie 2005) 他の専門家は、維持系アミノ酸の必要量についての生物学的問題は、ただ単にタンパク質代謝そのものを支援するよりも複雑であると忠告している。このテーマに関する我々の知識には、まだ多くのギャップがあり、アミノ酸の様々な機能が、機構的および定量的なレベルで解明されるまで、健康者や疾病者に対する現在の食事勧告は、実験根拠に基づかない経験的で不満の残るものになる (Reeds & Bibb 2002)

6. 最近の研究により血中 (血漿中) の必須アミノ酸濃度が、筋肉中のタンパク質合成量を制御することが明らかになり (Bohe et al., 2003) 個人の習慣的なタンパク質摂取がヒトの筋肉量に影響する重要因子の 1 つである可能性が出てきた。血漿中の必須アミノ酸濃度が低いと、筋タンパク合成率が低下する (Kobayashi et al., 2003) 逆にいえば、筋タンパク合成率は、利用可能な必須アミノ酸濃度に比例して増加する (Bohe et al., 2001) 従って、必須アミノ酸を豊富に含むタンパク源による食事療法は、血中の必須アミノ酸濃度の増加維持につながると思われる。これは筋肉量を保つための重要なメカニズム、つまり、筋タンパク合成能を活性化させると考えられる。

現在、筋肉増進に役立つプロテインサプリメントが脚光を浴びている (Paddon-Jones et al., 2005a) 必須アミノ酸 15g とブドウ糖 30g の栄養補助食品は、同程度の必須アミノ酸を含む規則正しい食事よりも、実質のフェニルアラニンバランスを増やし、筋肉の同化作用を生み出すことが示された。さらにまた、サプリメントの摂取は、その 3 時間後の食事による通常の同化作用には影響を与えなかった。この研究から、プロテインサプリメントが規則的な食事と食事の間にも使用でき、筋肉のタンパク質合成と同化作用を共に効率よく刺激することがわかった。他の研究では、毎日のプロテインサプリメントによる同化作用への影響が累積的であり、時間とともに、筋肉量のより高い実質増加をもたらすことがすでに報告されている (Paddon-Jones et al., 2004b)



高齢者における栄養学的介入： 最新の情勢

筋肉量の減少を引き起こす原因は、加齢要因に加え、筋力トレーニングや食事の摂取といった、同化促進刺激に対する鋭敏な応答性の低下にもあると思われる。

例えば、老齢ラットおよび60~70歳台のヒトにおいて、プロテインサプリメントに対する同化反応の鈍化は、筋肉におけるタンパク質合成を開始する分子シグナル伝達タンパク質の活性低下によることが示されている (Cuthbertson et al., 2005; Guillet et al., 2004) しか、この報告については意見が分かれています。他の研究グループは、必須アミノ酸 (15g) の経口投与が、老年および若年の成人においても同様に、筋タンパク質の合成を誘発すると報告している (Vopiet al., 1999; Paddon-Jones et al., 2004a) しか、食事/サプリメント摂取に対する反応において加齢に関連する差異があることが明らかになってきた。

タンパク質の経口投与に対し、内臓で吸収する初回通過アミノ酸量は高齢者の方が多いが、アミノ酸の筋肉への運搬量は、若年および老年の成人において差は見られない (Vopiet al., 1999) この腸管吸収における差異は、加齢によるタンパク質代謝回転の制御によって、内臓組織の重要性が増したものである (Fukagawa & Young 1987)

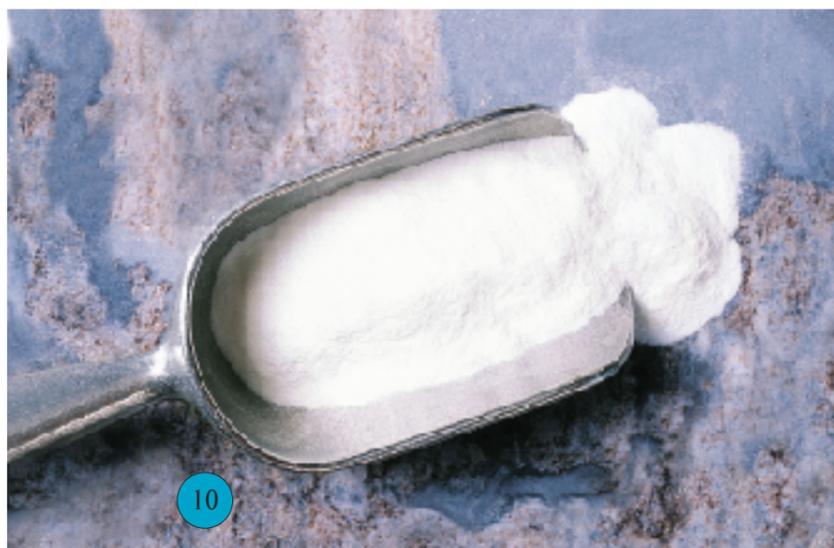
若者において、ブドウ糖の形での炭水化物と必須アミノ酸の組み合わせは、アミノ酸単独の補給時に比べ同化反応を促進する (Miller et al., 2003) しか、この主要栄養素の組み合わせを高齢者が摂取すると、炭水化物の添加により同化反応が鈍くなる (Vopiet al., 2000) 従って、高齢者にとってはタンパク質のみのサプリメントが、タンパク質合成を促進するカロリー効率のより良い手段かもしれない (Paddon-Jones et al., 2004a)

少量 (約7g) のタンパク質摂取では、高齢者の筋肉において同化反応が促進されない

ことが報告されている (Katsanos et al., 2005) これは、高齢者のタンパク質を含む食事に対する同化反応の鈍さを裏付けるだけでなく、食事で確実な同化反応を得るために、多量 (15gかそれ以上) のタンパク質摂取が必要である可能性を示している。

しかし、最近の研究では、より高濃度のロイシンを含む7gの必須アミノ酸混合物の摂取が、高齢者におけるタンパク質合成レベルを上昇させることが報告されている。これに対し、ロイシンを強化した食事は、若者における筋タンパク質合成を促進しなかった。これらの結果は、高齢者のタンパク質合成において、必須アミノ酸摂取量が比較的小さい場合でも、ロイシンは独特かつ重要な役割をもっていることを示している (Katsanos et al., 2006)

もう一つの重要な発見は、プロテイン強化食のタンパク質分解阻害効果が、高齢者においては低くなることである (Boirie et al., 2001) 栄養強化食の全身のタンパク質分解阻害効果が、加齢に関連して差異をもつことは、最近の研究によって明らかになった。老年 (22ヵ月齢) および若年 (8ヵ月齢) のラットに標準的な食餌を与えた場合、老年のラットでは食餌による筋タンパク質分解能の低下が顕著ではないことがわかった。しかし、老年のラットにロイシン強化食を与えると、タンパク質分解を阻害する能力が活性化された (Combaret et al., 2005) いくつかの矛盾点は残っているが、最近の研究は一般に加齢が食事に対する正常な同化反応を“鈍化する”ことを裏付けている。



インスリンは、全身のタンパク質代謝の制御において重要なホルモンである。しかし、加齢に際しては、筋タンパク質制御についてのインスリンの役割は複雑で、未だに全容は明らかになっていない (Wolfe & Vopiet al., 2001) インスリン感受性と細胞機能への加齢による影響についてもまた、意見が分かれています。インスリン感受性は加齢に伴い減少するという報告があり (DeFronzo 1979) 一方には、グルコース耐性のある個体では、細胞機能は加齢に伴い衰えるが、インスリン感受性は維持されるという報告もある (Chiu et al., 2000) インスリンはごく少量でも、アミノ酸存在下で筋タンパク質合成を促進する (Kimball et al., 2002) タンパク質代謝に対するインスリンの主な作用は、筋肉を含む多くの組織でのタンパク質分解を防ぐことである (Bennet et al., 1990; O'Brien & Granner 1996; Wolfe 2000) 加齢の影響に関して、最近の研究 (Paddon-Jones et al., 2004a) は、必須アミノ酸15gの投与が筋肉の同化を刺激するものの、高齢者では若者と異なり、インスリンの分泌は促進できなかったと報告している。これが高齢者のアミノ酸取り込み速度が遅い理由の一つかもしれない。一般的に、インスリンは筋タンパク質合成の制御に関与していない。タンパク質代謝での主な役割は栄養成分の運搬だが、組織においてタンパク質分解を抑制する機能もある。

BCAA (分岐鎖アミノ酸) と タンパク質代謝

BCAA (分岐鎖アミノ酸) であるロイシンは、ヒトの全身および骨格筋のタンパク質代謝における制御因子であることが証明されている (Nair et al., 1992) さらに、ロイシンの補給は、インスリン依存とインスリン非依存の両機構を介し、筋タンパク質合成の制御に関与する重要なタンパク質を活性化 (リン酸化) することにより、タンパク質合成を刺激することが報告されている。この作用は、ラットで (Anthony 2000; 2002) ヒトの骨格筋で (Karlsson et al., 2004; Lui et al., 2002) 同様に観察された。しかし、上述のようにロイシンも、タンパク質分解能を抑制する働きをもつようである (Combaret et al., 2005)

BCAAの中でも特にロイシンを多く含む栄養補助食は、現在、筋肉減少症 (Rennie 2005) と同様に、肥満、型糖尿病、メタリックシンドローム (Layman et al., 2006) のような、加齢に関連する様々な疾患の治療に効果があると考えられている。

BCAAは、筋肉の代謝に関し、いくつかの重要な役割を果たす:

まず、BCAAは、グルタミン産生のための直接的な前駆体として機能する (Holecek 2002) そしてそれは、免疫機能および細胞の代謝回転の多くの面で、原動力となる重要なエネルギーである (Curi et al., 2005)

次に、BCAAの中でも特にロイシンは、いくつかの翻訳開始因子 (eIFs) の活性化 (リン酸化) を介して、主として筋タンパク質合成の活性化に関与すると考えられている (Anthony et al., 2002)

一方で、ロイシンもまたグルコース・アラニンサイクルを介するグルコースのリサイクルの促進を通じて、筋肉による糖の酸化的利用を制御していると思われる (Layman et al., 2006) これにより、タンパク質を節約し、エネルギー制限下での低インスリン反応状態で、安定的

にグルコースを供給する (Layman et al., 2006) これらの理由から、いくつかの主要な研究グループは、BCAAに富む食事は、肥満や型糖尿病、筋肉減少症のような加齢に関連する多々の疾患に対し、その予防と治療に重要な役割を果たすことを報告している (Layman 2006; Rennie 2005)

以上から、筋肉減少症に対する栄養学的介入について何がわかるか。それは、摂取するタンパク質の質が、重要だということである。ある研究で、多様な食事性タンパク質源が、全身のタンパク質の同化作用と量的増加に、異なる効果をもたらすことが確認されている (Boirie et al., 1997; Dangin et al., 2003; Bos et al., 2003) 従って、筋肉量の変化にも影響を与える可能性がある。ロイシンについての最近の研究結果から、ロイシンの含有量が、タンパク質の質を決定づけると考えられている。現在では、保守的な研究者でも、ロイシンが豊富なタンパク質源が、筋肉減少症の予防・軽減をする鍵となることを示唆している (Rennie 2005)



筋タンパク質代謝における ホエイプロテインの効果：最新の研究

トレーニング直前の主要栄養素の摂取が、正味タンパク質バランスを保持し (Levenhagen et al., 2002; Miller et al., 2003; Rasmussen et

al., 2000) 高齢者の筋肉増加を促進する (Esmarck et al., 2001) ことが、一貫して示されている。最近の研究 (Koopman et al., 2005) では、ホエイプロテイン/糖混合のサプリメントにロイシンを添加し、筋タンパク質の同化作用をさらに促進できるかを調査することにより、これらの結果を拡大適用する試みがなされた。Koopmanらの研究 (2005) では、健康な若い男性に、筋力トレーニング後の5時間にわたり、ロイシンを添加 (0.1g/体重1kg当たり) したホエイ/糖混合のサプリメントと、添加しない同品を繰り返し投与した (体重1kgにつき毎時0.2gのホエイ) また、筋タンパク質合成率 (放射能ラベルしたフェニルアラニン取り込み) によると、全身のタンパク質代謝回転を同時に測定した。結果、ロイシンの添加により総タンパク質バランスが大幅に向上し、筋肉の同化作用がより促進された。しかし、ここで投与されたロイシンの総量が非常に異なっていることに留意する必要がある。使用したホエイ/糖混合サプリメントは体重80kgの人に対し毎時1.6gの投与 (0.02g/kg/時) に

すぎず、ロイシンの強化食 (0.12g/kg/時) が、同じ体重の人に毎時9.6gを供給するよりも遥かに少ない。

最近公表されたもうひとつの研究では (Paddon-Jones et al., 2005b) 65~79歳の健康な高齢者において、15gのホエイプロテインまたは必須アミノ酸の経口摂取後、正味筋タンパク質合成量を定量した。その結果、どちらのサプリメント高齢者において筋タンパク質合成を大いに刺激することがわかった。これは、20gの全乳タンパク質 (カゼインまたはホエイ) の投与による、若者の筋タンパク質合成能への刺激が、遊離アミノ酸の投与に匹敵するという以前の報告を裏付ける (Tipton et al., 2004) Paddon-Jonesらの研究 (2005b) では、等カロリーなら、ホエイプロテインよりも必須アミノ酸の方が、筋タンパク質合成能の刺激をエネルギー効率よく与えることが示されている。しかし、これは必須アミノ酸のサプリメントが、ホエイプロテインの2倍以上の必須アミノ酸を含んでいた事実による。



しかしながら、脚部により取り込まれるフェニルアラニンの割合は、各サプリメントが含む必須アミノ酸組成比に相応している。従って、各サプリメントに含まれる割合に基づいて考える場合、ホエイプロテインは必須アミノ酸と同等の筋肉同化促進効果を有する。

筋タンパク質合成を刺激し、筋肉同化を促進するホエイプロテインの能力は、分子レベルで解明されている (Farnfield et al., 2005) この研究では、分離ホエイプロテイン 25g の補給が筋力トレーニング後、筋タンパク質合成を引き起こす翻訳開始複合体において、重要なタンパク質を活性化することが報告されている (Farnfield et al., 2005) ホエイプロテインの補給は、若者についてはプラセボと比べて 25% 増という驚異的な強化を示したが、高齢者については認められなかった。しかし、ホエイプロテインを補給した高齢の参加者は、12週間のトレーニング後、プラセボ群と比較して翻訳プロテインキナーゼ p70^{S6}K1 のリン酸化 (いわゆる活性化) が促進されていた。この効果は、若者のグループでは認められなかった。そして、高齢者では、Pax7 遺伝子 (筋肉成長活性化のマーカー) が、プラセボ群では 2.6 倍だったのに対し、ホエイプロテインでは 17.3 倍に上昇した。この結果は、筋力トレーニング後、筋タンパク質合成を増進するホエイプロテインの能力を分子レベルで証明するものである。

筋肉減少症の管理におけるホエイプロテイン特有の働き

筋肉減少症の予防と治療で栄養学的介入を考慮する時、ホエイプロテインには、多くの特有の利点があることを忘れてはならない。

ホエイプロテインは、生物が利用可能なシステインの希少な宝庫である。ほとんどのホエイプロテイン (濃縮ホエイプロテイン WPC80 と分離ホエイプロテイン WPI) は、大豆やカゼインなど他のタンパク質源と比べ、少なくとも 3~4 倍の高濃度のシステインを含有する (Bucci & Unlu 2000) 前述のように、システインはグルタチオンの合成と全身のタンパク質代謝の制御で重要な役割を果たし、体組成を改善する。重要:ホエイプロテインの補給は、大豆やカゼインなどの他のタンパク質源と異なり、タンパク質代謝経路を活性化し、グルタチオン産生を促進し、体組成を改善する (筋肉量を増加させ、脂肪を減少させる) ことが研究において示されている。これは、げっ歯類 (Bouthegourd et al., 2002; Bebbrajk et al., 2004; Marriotti et al., 2004) ヒト臨床試験 (Lands et al., 1999; Bounous & Molson 2003; Middleton et al., 2004; Moreno et al., 2005; Crabb et al., 2006) の双方で確認されている。

ホエイプロテインは、骨格筋のアミノ酸と同等比率で、全種の適切なアミノ酸 (タンパク質

構成素材) を提供する (Ha & Zemel 2003) 重要:筋肉におけるタンパク質合成は、ロイシンだけでなく 20種類のアミノ酸をバランス良く供給することが求められる持続的活動である (Rennie et al., 2004)

また、ホエイプロテインは、他のタンパク質源に比べ、高濃度の必須アミノ酸を含有し (Bucci & Unlu 2000) 吸収速度が速い (Dangin et al., 2001; 2003) その補給の結果、カゼインおよび大豆などの他のタンパク質源と比較して血中のアミノ酸ピーク濃度が高く、タンパク質の合成を強く促進する (Bos et al., 2003; Dangin et al., 2003) 主要栄養素混合食に混合しても、ホエイプロテインの特有の吸収速度と筋タンパク質合成促進能は変わらない (Dangin et al., 2003) 実際にホエイプロテインを主要栄養素混合食に混合すると、タンパク質の合成促進と分解阻害により、さらに強い同化作用をもたらす (Dangin et al., 2003)

重要:現在、血中 (血漿) の必須アミノ酸濃度は、筋タンパク質合成速度の重要な制御要素であり (Bohe et al., 2003) 筋肉の量と大きさをスムーズに変化させるためのプロセスである (Cuthbertson et al., 2005) と見なされている。最近の研究では、ホエイプロテイン (15~20g) の服用が、遊離必須アミノ酸と同程度に筋タンパク質合成能を刺激することが確認された (Tipton et al., 2004; Paddon-Jones et al., 2005b) 従って、ホエイプロテインを添加した栄養補助食品は、血中の必須アミノ酸を高濃度に維持



し、筋肉量を保つための重要なメカニズムを刺激する。

ホエイプロテインはBCAAの最大の供給源であり、ホエイプロテインに含有されるアミノ酸量の最大 30% をBCAAが占める (Bucci & Unlu 2000) 特に、濃縮ホエイプロテイン (WPC80) および分離ホエイプロテインは、タンパク質 100g 中最大 14g のロイシンを含む。

重要:BCAAの多面的な役割を考慮すると、これは特に重要な特徴である。栄養補助食へのホエイプロテインの添加は、グルタミン合成に役立つ前駆体だけでなく、脂肪の減少に役立つ安定した血中グルコース・インスリン代謝を保ち、タンパク質の合成を促進し過度の分解を抑制する、アミノ酸も供給するということである。

最後に特記として、他のタンパク質源とは異なり (天然および加水分解された) ホエイは、免疫反応を促進し能力を維持する一連の免疫機能の調節作用が研究において確認されていることも忘れてはならない。詳細は The Whey Proteins and Immunity monograph を参照されたい。

結論として、筋肉減少症は加齢に伴い悪化し、筋肉量の減少と筋力の低下を引き起こす。その原因の多くは制御が難しいために、この病状を遅らせるための治療法として、筋力トレーニングとホエイプロテインの摂取が考えられる (通常の食事のタンパク質以外に) ホエイプロテインは、大切な筋肉量の維持、免疫能力の維持に生化学的に適しているだけでなく、現在では、タンパク質代謝に対し好ましい効果を有し、筋肉量を維持し、体組成を改善するメカニズムを促進する効果も有することが示唆されている。従って、特に筋力トレーニングのような運動と組み合わせたホエイプロテイン栄養補助食の補給は、年齢を重ねていく過程において、大切な筋肉量を維持し健康を保つために、成人のライフスタイルに簡単に取り入れられる、実験事実裏付けられた、非薬物的手段である。

参考文献

Alway SE, Siu PM, Murlasits Z and Butler DC. Muscle hypertrophy models: applications for research on aging. *Can J Appl Physiol* 30(5):591-624, 2005.

Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC and Jefferson LS. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of post absorptive rats in association with increased eIF4F formation. *J Nutr* 130:139-145, 2000.

Anthony JC, Reiter AK, Anthony TG, Crozier SJ, Lang CH, MacLean DA, Kimball SR and Jefferson LS. Orally administered leucine enhances protein synthesis in skeletal muscle of diabetic rats in the absence of increases in 4E-BP1 or S6K1 phosphorylation. *Diabetes* 51:928-936, 2002.

Baar K and Esser K. Phosphorylation of the p70^{S6}K correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 276:C120-C127, 1999.

Balogopal P, Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA and Nair KS. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *Am J Physiol* 273: E790-800, 1997.

Barry BK and Carson RG. The consequences of resistance training for movement control in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59(7): 730-754, 2004.

Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM and Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol Med Sci* 50A:M307-M316, 1995.

Bautmans I, Njemini R, Vasseur S, Chabert H, Moens L, Demanet C and Mets T. Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. *Gerontology* 51(4):253-265, 2005.

Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour CM, Jung RT and Rennie MJ. Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissue during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 259:E185-E194, 1990.

Belobrajdic DP, McIntosh GH and Owens JA. A high-whey-protein diet reduces body weight gain and alters insulin sensitivity relative to red meat in wistar rats. *J Nutr* 134(6):1454-1458, 2004.

Bhasin S. Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci* 58(11):1002-1008, 2003.

Binder EF, Yarasheski KE, Steger-May K, Sinacore DR, Brown M, Schechtman KB and Holloszy JO. Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60(11): 1425-1431, 2005.

Biolo G, Maggi SP, Williams BD, Tipton KD and Wolfe RR. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am J Physiol* 268:E514-E520, 1995.

Biolo G, Tipton KD, Klein S and Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Physiol* 273:E122-E129, 1997.

Bohè J, Low A, Wolfe RR and Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol* 552: 315-324, 2003.

Bohe J, Low JF, Wolfe RR and Rennie MJ. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol* 532:575-579, 2001.

Boirie Y, Gachon P, Cordat N, Ritz P and Beaufre B. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:638-644, 2001.

Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL and Beaufre B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 23:94:14930-14935, 1997.

Bortz WM, II. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci* 57A:M283-M288, 2002.

Bos C, Metges CC, Gaudichon C, et al. Postprandial kinetics of dietary amino acids are the main determinant of their metabolism after soy or milk protein ingestion in humans. *J Nutr* 133(5): 1308-1315, 2003.

Bounous G and Molson JH. The antioxidant system. *Anticancer Res* 1411-1415, 2003.

Bouthegourd JC, Roseau SM, Makarios-Lahham L, Leruyet PM, Tome DG and Even PC. A preexercise alpha-lactalbumin-enriched whey protein meal preserves lipid oxidation and decreases adiposity in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283(3): E565-E572, 2002.

Broeder CE, Burrhus KA, Svanevik LS and Wilmore JH. The effects of aerobic fitness on resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 55(4):795-801, 1992.

Bucci L and Unlu L. Proteins and amino acid supplements in exercise and sport. In: Energy-Yielding Macronutrients and Energy Metabolism in Sports Nutrition. Driskell J, Wolinsky I eds. CRC Press Boca Raton, FL, 191-212, 2000.

Calles-Escandon J, Arciero PJ and Gardner AW. Basal fat oxidation decreases with aging in women. *J Appl Physiol* 78(1):266-271, 1995.

Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR and Evans WJ. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(6): M373-M380, 2001.

Candow DG and Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60(2):148-156, 2005.

Chiu KC, Lee NP, Cohan P and Chuang LM. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:569-575, 2000.

Combaret L, Dardevet D, Rieu I, Pouch MN, Bechet D, Taillandier D, Grizard J and Attaix D. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. *J Physiol* 569:489-499, 2005.

Cribb PJ, Williams AD, Hayes A and Carey MF. The effect of whey isolate on strength, body composition and plasma glutamine. In *J Sports Nutr Exerc Metab*, in press 2006.

Curi R, Lagranha CJ, Doi SO, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, Corless M, Newsholme P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol* 204(2): 392-401, 2005.

Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, Wackerhage H, Taylor PM and Rennie MJ. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 19: 422-424, 2005.

Dangin M, Guillet C, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Bouteloup-Demange C, Reiffers-Magnani, Fauquant J, Ballèvre O and Beaufrière B. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol* 549.2:635-644, 2003.

Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, Ballèvre O and Beaufrière B. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E340-E348, 2001.

DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 28:1095-1101, 1979.

Dionne IJ, Melancon MO, Brochu M, Ades PA and Poehlman ET. Age-related differences in metabolic adaptations following resistance training in women. *Exp Gerontol* 39(1):133-138, 2004.

Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95: 1717-1727, 2003.

Dutta C. Significance of Sarcopenia in the Elderly. *J Nutr* 127(5):992-992, 2001.

Elia M, Stratton R and Stubbs J. Techniques for the study of energy balance in man. *Proc Nutr Soc* 62: 529-537, 2003.

Esmarck B, Anderson JL, Olsen S, Richter EA, Mizuno M and Kjaer M. Timing of post-exercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol* 535:301-311, 2001.

Evans W. Functional and Metabolic Consequences of Sarcopenia. *J Nutr* 127:998S-1003S, 1997.

Farnfield MM, Carey KA and Cameron-Smith D. Whey protein supplementation and resistance training to enhance muscle growth in young and older adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 14 Suppl:S69, 2005.

Florini JR, Ewton DZ and Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine Rev* 17:481-517, 1996.

Forslund AH, Hambraeus L, Olsson RM, El-Khoury AE, Yu YM and Young VR. The 24-h whole body leucine and urea kinetics at normal and high protein intakes with exercise in healthy adults. *Am J Physiol* 275:E310-E320, 1998.

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG and Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64(3):1038-1044, 1988.

Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS and Roubenoff R. Contractile properties of aging skeletal muscle. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 11: S16-S20, 2001.

Forbes GB. Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight. *Am J Clin Nutr* 70: 1025-1031, 1999.

Fukagawa NK and Young VR. Protein and amino acid metabolism and requirements in older persons. *Clin Geriatr Med* 3(2):329-341, 1987.

Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 83: 229-239, 1997.

Greenhaff PL, Peirce N, Simpson E, Hazell M, Babraj J, Waddell T, Smith K and Rennie M (2004). *J Physiol* 558P, C10.

Greife JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE and Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor (alpha) in frail elderly humans. *FASEB J* 15:475-482 2001.

Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, Grizard J and Boirie Y. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 18:1586-1587, 2004.

Hack V et al. Elevated venous glutamate levels in (pre)catabolic conditions result at least partly from a decrease glutamate transport activity. *J Mol Med* 74:337-343 1996.

Hack V, Schmid D, Breitreutz R, Stahl-Henning C, Drings P, Kinscherf R, Taut F, Holm E and Droge W. Cystine levels, cystine flux, and protein catabolism in cancer cachexia, HIV/SIV infection and senescence. *FASEB J* 11:84-92, 1997.

Hack V, Breitreutz R, Kinscherf R, Rohrer H, Bartsch P, Taut F, Benner A and Droge W. The redox state as correlate of senescence and wasting and as a target for therapeutic intervention. *Blood* 92(1):59-67, 1998.

Hakkinen K, Newton RU, Gordon SE, et al. Changes in muscle morphology, electromyographic activity, and force production characteristics during progressive strength training in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 53:B415-B423, 1998.

Hakkinen K, Kraemer WJ, Newton RU and Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand* 171(1): 51-62, 2001.

Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA and Yarasheski KE. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E620-E626, 2000.

Heilbronn L, Smith SR and Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 Suppl 4:S12-S21, 2004.

Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 93:788-796, 2002.

Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S and Hervey S. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleocytoplasmic relationships. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(7):B347-B354, 2000.

Hildebrandt W, Hamann A, Krakowski-Roosen H, Kinscherf R, Dugi K, Sauer R, Lacher S, Nobel N, Bodens A, Bellou V, Edler L, Nawroth P and Droge W. Effect of thiol antioxidant on body fat and insulin reactivity. *J Mol Med* 82:336-344, 2004.

Holm E, Hack V, Tokus M, Breitreutz R, Babylon A and Droge W. Linkage between post absorptive amino acid release and glutamate uptake in skeletal muscle tissue of healthy young subjects, cancer patients, and the elderly. *J Mol Med* 75(6): 454-461, 1997.

Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition* 18(2):130-133, 2002.

Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in the elderly: influence of health, physical activity and body composition. *J Gerontol* 56A:B209-217, 2001.

Hunter GR, McCarthy JP and Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* 34(5):329-348, 2004.

Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT and Roubenoff R. The cost of sarcopenia in the United States. *J American Geriatrics Society* 52(1):80-85, 2004.

Jubrias SA, Esselman PC, Price LB, Cress ME and Conley KE. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. *J Appl Physiol* 90(5):1663-1670, 2001.

Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A and Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins following ingestion of a small bolus of amino acids. *Am J Clin Nutr* 82:1065-73, 2005.

Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A and Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Feb 28 [Epub ahead of print]

Kraemer WJ and Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 35:339-361, 2005.

Karlsson HK, Nilsson PA, Nilsson J, Chibalin AV, Zierath JR and Blomstrand E. Branched-chain amino acids increase p70S6K phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E1-E7, 2004.

Kinscherf R, Hack V, Fischbach T, Friedmann B, Weiss C, Edler L, Bartsch P and Droge W. Low plasma glutamine in combination with high glutamate levels indicate risk for loss of body cell mass in healthy individuals: the effect of N-acetyl-cysteine. *J Mol Med* 74(7):393-400, 1996.

Kim PL, Staron RS and Phillips SM. Fasted-state skeletal muscle protein synthesis after resistance exercise is altered with training. *J Physiol* 568: 283-290, 2005.

Kimball SR, Farrell PA and Jefferson LS. Role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. *J Appl Physiol* 93(3):1168-1180, 2002.

Kobayashi H, Borsheim E, Anthony TG, Traber DL, Badalamenti J, et al. Reduced amino acid availability inhibits muscle protein synthesis and decreases activity of initiation factor eIF2B. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E48898, 2003.

Koopman R, Wagenmakers AJ, Manders RJ, Zorenc AH, Senden JM, Gorselink M, Keizer HA and van Loon LJ. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases post exercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(4): E645-E653, 2005.

Krabbe KS, Pedersen M and Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 39(5):687-699, 2004.

Kilgore JL, Musch TI and Ross CR. Physical activity, muscle, and the HSP70 response. *Can J Appl Physiol* 23(3):245-260, 1998.

Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 133:622-634, 2000.

Lands LC, Grey VL and Smountas AA. Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *J Appl Physiol* 87:1381-1385, 1999.

Layman DK. Protein quantity and quality at levels above the RDA improves adult weight loss. *J Am Coll Nutr* 23:631S-636S, 2004.

Layman DK and Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr* 136(1):319S-323S, 2006.

Lemmer JT, Ivey FM, Ryan AS, Martel GF, Hurlbut DE, Metter JE, Fozard JL, Fleg JL and Hurlley BF. Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Med Sci Sports Exerc* 33(4):532-541, 2001.

Levadoux E, Morio B, Montaurier C, et al. Reduced whole-body fat oxidation in women and in the elderly. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(1):39-44, 2001.

Levenhagen DK, Carr C, Carlson MG, Maron DJ, Borel MJ and Flakoll PJ. Postexercise protein intake enhances whole body and leg protein accretion in humans. *Med Sci Sports Exerc* 34:828-837, 2002.

Liu Z, Jahn LA, Long W, Fryburg DA, Wei L and Barrett EJ. Branched chain amino acids activate messenger ribonucleic acid translation regulatory proteins in human skeletal muscle, and glucocorticoids blunt this action. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2136-2143, 2001.

Nair KS, Schwartz RG and Welle S. Leucine as a regulator of whole body and skeletal muscle protein metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 263:E928-E934, 1992.

Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr* 81(5): 953-963, 2005.

Nagy TR, Goran MI, Weinsier RL, Toth MJ, et al. Determinants of basal fat oxidation in healthy Caucasians. *J Appl Physiol* 80(5):1743-1748, 1996.

Newton RU, Hakkinen K, Hakkinen A, McCormick M, Volek J and Kraemer WJ. Mixed-methods resistance training increases power and strength of young and older men. *Med Sci Sports Exerc* 34(8):1367-1375, 2002.

Njemini R, Abeele MV, Demanet C, Lambert M, Vandebosch S and Mets T. Age-related decrease in the inducibility of heat-shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol* 22(4):195-205, 2002.

Manton KG and Gu X. Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and non-black population above age 65 from 1982 to 1999. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6354-6359.

Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58: M911-M916, 2003.

Mariotti F, Simbelie KL, Makarios-Lahham L, Huneau J, Laplaize B, Tomé D and Even P. Acute ingestion of dietary proteins improves post-exercise liver glutathione in rats in a dose-dependent relationship with their cysteine content. *J Nutr* 134: 128-131, 2004.

Miller SL, Tipton KD, Chinkes DL, Wolf SE and Wolfe RR. Independent and combined effects of amino acids and glucose after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 35:449-455, 2003.

Middleton N, Jelen P and Bell G. Whole blood and mononuclear cell glutathione response to dietary whey protein supplementation in sedentary and trained male human subjects. *Inter J Food Sci Nutr* 55;2:131-141, 2004.

Moreno YF, Sgarbieri VC, da Silva MN, Toro A and Vilela MM. Features of Whey Protein Concentrate in Children with Rapidly Progressive HIV Infection. *J Trop Pediatr* 13, 2005.

O'Brien RM and Granner DK. Regulation of gene expression by insulin. *Physiol Rev* 76:1109-1161, 1996.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Creson DL, Sanford AP, Wolf SE, Wolfe RR and Ferrando AA. Hypercortisolemia alters muscle protein anabolism following ingestion of essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E946-E953, 2003.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E, Wolf SE, Aarsland A, Ferrando AA and Wolfe RR. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E321-E328, 2004a.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR and Ferrando AA. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4351-4358, 2004b.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR and Ferrando AA. Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E761-E767, 2005a.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, Zhang XJ and Wolfe RR. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol* Nov 22, 2005b.

Perez-Martin A, Raynaud E and Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes Rev* 7:47-59, 2001.

Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE and Wolfe RR. Mixed muscle protein synthesis breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273:E99-E107, 1997.

Phillips SM, Parise G, Roy BD, et al. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. *Can J Physiol Pharmacol* 80:1045-1053, 2002.

Phillips SM, Hartman JW and Wilkinson SB. Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men. *J Am Coll Nutr* 24:1345-139S, 2005.

Poehlman ET and Melby C. Resistance training and energy balance. *Int J Sport Nutr* 8(2):143-159, 1998.

Rasmussen BB and Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sport Sci Rev* 31(3):127-131, 2003.

Rasmussen BB, Tipton KD, Miller SL, Wolf SE and Wolfe RR. An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise. *J Appl Physiol* 88:386-392, 2000.

Reeds PJ and Biolo G. Non-protein roles of amino acids: an emerging aspect of nutrient requirements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:43-45, 2002.

Rennie MJ, Edwards RH, Halliday D, Matthews DE, Wolman SL and Millward DJ. Muscle protein synthesis measured by stable isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting. *Clin Sci* 63: 519-523, 1982.

Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE and Booth FW. Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol* 66:799-828, 2004.

Rennie MJ and Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu Rev Nutr* 20:457-483, 2000.

Rennie MJ, Bohe J and Wolfe RR. Latency, duration and dose response relationships of amino acid effects on human muscle protein synthesis. *J Nutr* 132(10):3225S-3227S, 2002.

Rennie MJ. A role for leucine in rejuvenating the anabolic effects of food in old rats. *J Physiol* 1; 569:357, 2005.

Rosa EF, Silva AC, Ihara SS, Mora OA, Aboulafia J and Nouailhetas VL. Habitual exercise program protects murine intestinal, skeletal, and cardiac muscles against aging. *J Appl Physiol* 99(4):1569-1575, 2005.

Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58(11):1012-1017, 2003.

Roy BD, Tarnopolsky MA, Macdougall JD, Fowles J and Yarasheski KE. Effect of glucose supplement timing on protein metabolism after resistance training. *J Appl Physiol* 82:1882-1888, 1997.

Sehl ME and Yates FE. Kinetics of human aging: I. Rates of senescence between ages 30 and 70 years in healthy people. *J Gerontol Biol Sci* 56: B198-B208, 2001.

Shek PN and Shephard RJ. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol* 76(5):589-597, 1998.

Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Sanford AP, Rosenblatt JI, Matlock AG, Cree MG and Wolfe RR. Mixed muscle and hepatic derived plasma protein metabolism is differentially regulated in older and younger men following resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(5):E922-E929, 2005.

Short KR and Nair KS. Muscle protein metabolism and the sarcopenia of aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 11 Suppl:S119-S127, 2001.

Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS, O'Neill EF, Clements KM, Ryan ND, Kehayias JJ, Fielding RA and Evans WJ. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 277:E135-E143, 1999.

Strassmann G, Fong M, Kenney JS and Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89(5): 1681-1684, 1992.

Svanberg E, Ennion S, Isgaard J and Goldspink G. Postprandial resynthesis of myofibrillar proteins is translationally rather than transcriptionally regulated in human skeletal muscle. *Nutr* 16(1):42-46, 2000.

Svanberg E, Moller-Loswick AC, Matthews DE, Korner U, Andersson M and Lundholm K. Effects of glucose, long-chain triglycerides and amino acids for promotion of amino acid balance across peripheral tissues in man. *Clin Physiol* 19(4):311-320, 1999.

Svanberg E, Moller-Loswick AC, Matthews DE, Korner U, Andersson M and Lundholm K. The role of glucose, long-chain triglycerides and amino acids for promotion of amino acid balance across peripheral tissues in man. *Clin Physiol* 19(4):311-320, 1999.

Svanberg E, Jefferson LS, Lundholm K and Kimball SR. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis is independent of changes in insulin. *Am J Physiol* 272:E841-E847, 1997.

Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Wolf SE, Sanford AP and Wolfe RR. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 36:2073-2081, 2004.

Toth MJ, Matthews DE, Tracy RP and Previs MJ. Age-related differences in skeletal muscle protein synthesis: relation to markers of immune activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(5):E883-E891, 2005.

Townsend DM, Tew KD and Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacology* 57 3-4:145-155, 2003.

Visser M, Pahor M, Taaffe DR, 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.

Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE and Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol* 277:E513-E520, 1999.

Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB and Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4481-4490, 2000.

Volpi E, Sheffield-Moore M, Rasmussen BB and Wolfe RR. Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA* 286:1206-1212, 2001.

Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B and Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 78(2):250-8, 2003.

Welle S, Brooks AI, Delehanty JM, Needler N and Thornton CA. Gene expression profile of aging in human muscle. *Physiol Genomics* 7:14(2):149-159, 2003.

Wolfe RR and Volpi E. Insulin and protein metabolism. In: *Handbook of Physiology*, edited by Jefferson L and Cherrington A. New York: Oxford Univ Press, 2001, sect. 7, vol. 2, p. 735-757.

Wolfe RR. Effects of insulin on muscle tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3:67-71, 2000.

Wu G, Fang Y, Yang S, Lupton JR and Turner ND. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *J Nutr* 134:489-492, 2004.

Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, Obert KA, Brown MB and Sinacore DR. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men \geq 76 yr old. *Am J Physiol* 277:E118-E125, 2001.

Yarasheski KE. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58: M918-M922, 2003.

Zhang XJ, Chinkes DL and Wolfe RR. Leucine supplementation stimulates net protein synthesis in skin wound and muscle. *Experimental Biology Meeting* A572.2, 2003.



Published by U.S. Dairy Export Council®
2101 Wilson Boulevard / Suite 400
Arlington, VA 22201-3061 U.S.A.
Tel U.S.A. (703) 528-3049
Fax U.S.A. (703) 528-3705
www.usdec.org

アメリカ乳製品輸出協会(USDEC)日本事務所
〒102-0072 東京都千代田区飯田橋1-5-9 精文館ビル5階
マーケット・メイカーズ・インク内
Tel.03-3221-5852 Fax.03-3221-5960
e-mail:usdecjapan@gol.com