

ロコモティブシンドローム対策を目指した ロコモアの開発研究



①



②



③



④

サントリーウェルネス株式会社 出 雲 貴 幸 ①
大 塚 祐 多 ②
永 井 研 迅 ③
長谷部 杏 子 ④

はじめに

超高齢社会の日本では、要介護や要支援の割合が増加しており、要介護の要因は、高齢による衰弱、骨折・転倒、および関節疾患といった運動器疾患が全体の約1/3を占める。運動器疾患の予防は、生活の質（Quality of life; QOL）の維持や健康寿命の延伸に重要であり、その対策として適度な運動とバランスの取れた食事や栄養摂取が推奨されている。

サントリーにおける運動器の健康に向けた食品の研究開発は1990年代から始まり、我々はまず初めに膝関節の健康に着目した。膝痛に対して有効なグルコサミン塩酸塩、コンドロイチン硫酸およびケルセチン配糖体を独自配合した3成分の組合せが、膝痛によるQOLの低下を改善することを見出し、2001年にグルコサミン & コンドロイチン™を発売した。また、運動器疾患を対象とする日本最大のコホート研究であるROADスタディとの共同研究により、2005年と2015年の膝関節の病態を比較したところ、いずれにおいても加齢に伴い膝関節裂隙が減少することが確認された¹⁾。一方で、2005年と2015年の同世代間の比較では2015年の方が膝関節裂隙の幅が大きかった¹⁾。この結果は、年齢と共に擦り減り続ける膝関節の構造的機能低下に対して、食や運動などの生活習慣の改善が膝関節の健康維持に寄与した結果と考えられた。

2007年には日本整形外科学会より、運動器の障害のために立ったり歩いたりするための身体能力（移動機能）が低下した状態と定義されたロコモティブシンドローム（ロコモ）が提唱され、膝関節だけではなく、運動器全体の包括的な診断と予防が重要視されるようになった。ロコモの主な原因の一つとして、加齢による筋肉量の減少および筋力の低下を意味するサルコペニアが注目を集めている。そこで我々は、従来の膝関節に加えて筋機能も含めた包括的なロコモ対策商品の開発を目指した。

1. ヒト骨格筋細胞におけるケルセチンの作用

最初に我々は、抗炎症作用を始めとして多くの生理作用を有するケルセチンに着目をして、骨格筋細胞を用いた *in vitro* の有効性を探索した。 *in vitro* の筋機能評価には、平面培養のげっ歯類由来細胞を用いた実験が一般的であるが、ヒトとげっ歯類ではミオシン重鎖アイソフォームの発現パターンや化合物に対する反応性が異なることや、平面培養では骨格筋の重要な表現型である筋力や筋持久力を測定することは困難であることが課題であった。そこで我々は、名古屋大学との共同研究により独自のマイクロデバイスを用いた三次元ヒト骨格筋組織培養系を構築して、ケルセチンの作用を検討した。その結果、

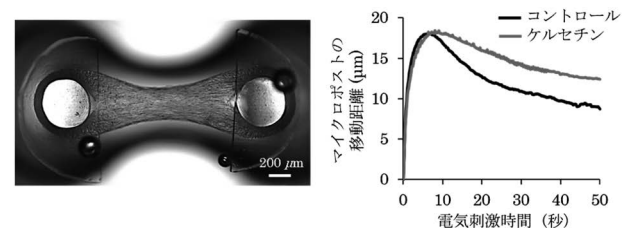


図1 三次元ヒト骨格筋組織培養系と筋持久力向上作用

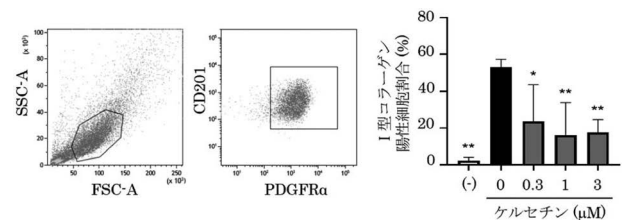


図2 間葉系前駆細胞の単離と筋線維化抑制作用

ケルセチンは遅筋線維への分化を促進し、筋持久力を増加させることを明らかにした（図1）²⁾。

さらに骨格筋において筋衛星細胞とは異なり脂肪や線維組織に分化可能な間葉系前駆細胞に着目し、ヒト初代骨格筋細胞から間葉系前駆細胞を単離する技術を確認した。本評価系においてケルセチンは、TGF- β 経路を介した筋肉の線維化、およびCREB経路を介した筋肉の脂肪化を抑制することを見出した（図2）³⁾。加齢による筋力の低下は、筋肉の量だけでは説明できず、筋細胞外での線維組織や脂肪滴の増加など筋肉の質が寄与することが報告されていることから、ケルセチンには加齢に伴う筋肉の質の低下を改善する可能性が考えられた。

2. ケルセチン配糖体と運動による筋肉の柔軟性の改善効果

筋肉の線維化を評価する超音波エラストグラフィーを用いた中高齢者での検討において、膝完全屈曲時の大腿部筋 stiffness が加齢に伴い増加することを確認した⁴⁾。この結果は加齢に伴って筋肉が硬くなる、すなわち筋肉の柔軟性が低下することを意味している。筋肉の柔軟性は関節可動域や筋機能と関連があり、ストレッチなどの運動により一過的に改善することが知られているが、食品成分による有効性研究はこれまで報告されていない。そこで、軽度な運動と併用時のケルセチン配糖体による筋肉の柔軟性に対する有効性を評価した。その結果、低強度のレジスタンス運動とケルセチン配糖体摂取の組合せにより、運動とプラセボ食品と比較して、筋肉の柔軟性が有意に改

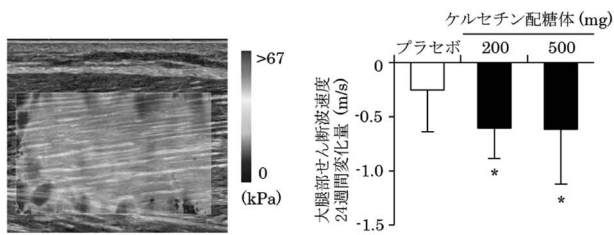


図3 超音波エラストグラフィーと筋柔軟性改善効果

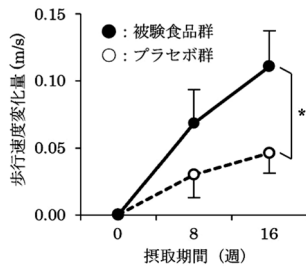


図4 歩行速度増加効果



図5 ロコモア™

善することを見出した(図3)⁵⁾。以上の結果から、ケルセチン配糖体は、筋肉の質の一部である筋肉の線維化を改善して、筋機能の維持に寄与している可能性が示された。

3. ロコモア™による歩行速度の増加効果

これまでの研究において筋機能に対して様々な効能を示すケルセチン配糖体に加えて、筋力増加作用を示すイミダゾールペプチドのアンセリン⁶⁾、膝関節の健康に寄与するグルコサミン塩酸塩およびコンドロイチン硫酸の4つの成分を独自配合したロコモア™を開発した。

ロコモア™を評価する移動機能の中で最も重要な指標の一つとして歩行速度に着目して、ロコモア™の有効性を検討した。歩行速度は、要介護リスクや平均寿命と関連することが報告されており、移動機能の簡便な評価指標として広く用いられている。また歩行速度の維持には、膝関節のみならず筋機能が重要であることから、運動器全体を評価する包括的な指標と考えられる。

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験の結果、4成分の組合せの16週間摂取により、プラセボと比較して通常歩行速度が有意に増加した(図4)⁷⁾。また8週目では、4成分の摂取により膝伸展筋力の増加が見られ、膝関節機能を評価する日本版膝関節症機能評価尺度スコアの有意な改善が確認された⁷⁾。さらに単群オープン試験において、4成分の摂取は歩行速度や膝痛改善に加えて、歩容指標の一部である歩幅および足底角度の延長が確認された⁸⁾。以上の結果より、4成分の組合せは膝関節の違和感軽減および下肢筋力の増加により、地面に対する脚の蹴り出しが強くなることで歩行の推進力が高まり、歩幅や歩行速度が増加すると考えられた。

おわりに

ロコモア™は、膝関節や筋肉に悩みを持つ多くの消費者から支持される商品となり、2013年の発売以降販売数を拡大し

続け、現在では脚対策サプリメントでシェア No.1 の商品である(図5)。さらに2024年10月から、国内で初めて「軽い運動との併用で、加齢により衰える筋肉の柔軟性(ひざ関節を完全に曲げた状態での筋肉の柔らかさ)の向上」を表示する機能性表示食品としてリニューアルした。今もお高齢化が進む日本において、運動器に対して多面的な効果を発揮するロコモア™が今後も多くの方々の健康の維持・増進に寄与することを期待したい。

(引用文献)

- 1) Kitamura B, Iidaka T, Horii C, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Otsuka Y, Izumo T, Tanaka T, Rogi T, Shibata H, Tanaka S, Yoshimura N. Ten-year trends in values of joint space width and osteophyte area of knee joints: Comparison of the baseline and fourth ROAD study surveys, *Osteoarthritis. Cartil. Open*, 6, 100454 (2024).
- 2) Nagai A, Kaneda Y, Izumo T, Nakao Y, Honda H, Shimizu K. Quercetin induces a slow myofiber phenotype in engineered human skeletal muscle tissues, *FASEB J.*, 38, e70009 (2024).
- 3) Ohmae S, Akazawa S, Takahashi T, Izumo T, Rogi T, Nakai M. Quercetin attenuates adipogenesis and fibrosis in human skeletal muscle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 615, 24-30 (2022).
- 4) Maeda A, Yamagishi M, Otsuka Y, Izumo T, Rogi T, Shibata H, Fukuda M, Arimitsu T, Yamada Y, Miyamoto N, Hashimoto T. Characteristics of the passive muscle stiffness of the vastus lateralis: a feasibility study to assess muscle fibrosis, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 8947 (2021).
- 5) Otsuka Y, Miyamoto N, Nagai A, Izumo T, Nakai M, Fukuda M, Arimitsu T, Yamada Y, Hashimoto, T. Effects of quercetin glycoside supplementation combined with low-intensity resistance training on muscle quantity and stiffness: a randomized, controlled trial, *Front. Nutr.*, 9, 912217 (2022).
- 6) Nagai A, Ida M, Izumo T, Nakai M, Honda H, Shimizu K. l-Anserine increases muscle differentiation and muscle contractility in human skeletal muscle cells, *J. Agric. Food Chem.*, 71, 8952-8958 (2023).
- 7) Kanzaki N, Ono Y, Shibata H, Moritani T. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Clin. Interv. Aging*, 10, 1743-1753 (2015).
- 8) Kanzaki N, Otsuka Y, Izumo T, Shibata H, Nagao H, Ogawara K, Yamada H, Miyazaki S, Nakamura Y. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain—a pilot study of gait analysis, *Clin. Interv. Aging*, 11, 835-841 (2016).

謝 辞 本賞にご推薦頂きました京都大学・森直樹教授に深く感謝いたします。本研究開発に際し、多大なご指導・ご鞭撻を受け賜りました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。また、ご支援・ご尽力頂きましたサントリーホールディングスおよびグループ会社の関係者の皆様にも心より感謝申し上げます。