

## 作用機序に関する説明資料

## 1. 製品概要

商品名	小林 <sup>エイチエムビー</sup> HMB タブレット
機能性関与成分名	3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB)
表示しようとする機能性	本品には、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) が含まれます。3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) には、筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能があることが報告されています。

## 2. 作用機序

3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) <以下、「HMB」と記載する>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 HMB に変換される<sup>1)</sup>。一方、HMB は、そのカルシウム塩または遊離酸の形態として経口摂取により体内に取り込むことが可能である。この場合、いずれの形態においても摂取に伴い血中の HMB 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 HMB の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 (約 2.3 時間)、及び尿中への排出率は、摂取した形態によらず同等であり、有意な差はない<sup>2)</sup>。

形態によらず HMB 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、HMB の摂取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<sup>3, 4, 5, 6)</sup>。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<sup>7, 8, 9)</sup>。

一方、筋肉タンパク質の分解系であるユビキチン-プロテアソームの発現と活性を低減させることで、筋肉タンパク質の分解を減少させることが示されている<sup>3, 10, 11, 12)</sup>。更に、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を阻害することで筋肉タンパク質の分解を低減させると考えられる<sup>13, 14)</sup>。

従って、HMBの摂取は、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

## 別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

一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していると考えられる。これら筋肉タンパク質の合成促進作用や分解抑制作用により、筋肉量や筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりすると考えられる。

### 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.