

【総説】

分岐鎖アミノ酸代謝の変調と老化・加齢性疾患

大日方 英¹、小西 昭充²

¹群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センター

²群馬大学大学院医学系研究科・生化学

要約

必須アミノ酸である分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン）はタンパク質合成の構成分子としてだけでなく様々な生理活性を持つ分子であり、老化研究分野でも注目が高まりつつある。近年の研究により、耐糖能異常、心血管疾患、がん、サルコペニアなどの高齢者によく見られる疾患との関連や、分岐鎖アミノ酸の補助・制限による糖・脂質代謝の改善と寿命延長への作用などが次々と明らかとなってきている。我々は分岐鎖アミノ酸代謝による細胞老化の新たな制御機構や、加齢によって分岐アミノ酸代謝の状態がダイナミックに変化することを見出しており、今後ますます老化研究における分岐鎖アミノ酸代謝の重要度が増すことが予想される。本稿では、分岐鎖アミノ酸代謝の基礎から老化研究における最新の研究成果までを我々の研究成果を含めて紹介する。

キーワード：Branched-chain amino acid, BCAT2, Cellular senescence, Metabolomics, Reactive oxygen species

1. はじめに

哺乳類動物の必須アミノ酸である分岐鎖アミノ酸 (Branched-chain amino acid: BCAA) とは、アミノ酸の側鎖に分岐構造を持つロイシン、イソロイシン、バリンの総称である。体内には BCAA の合成系は存在せず、基本的にタンパク質を摂取することで体内に取り込まれる。取り込まれた BCAA はタンパク質の構成分子としてだけではなく、遊離アミノ酸として体内に存在して様々な生理活性を有している。現在、骨格筋に対する BCAA の蛋白質合成促進作用に着目した栄養補助食品やサプリメントが多数販売されており、BCAA 補充はアスリートを対象としたスポーツ栄養分野だけでなく、サルコペニア予防として加齢医学分野でも注目されつつある。さらに、疫学的研究から BCAA 代謝の異常は肥満・耐糖能異常・癌などの高齢者によく見られる疾患との様々な関連が報告されるようになってきており、老化研究において BCAA 代謝の重要性が高まりつつある。

そこで本稿では、BCAA 代謝が老化や加齢性疾患に与える影響について、我々の研究成果を含めて近年の研究の動向について論じる。

2. BCAA 代謝経路

ヒトを含む哺乳類では BCAA の代謝系のうち同化 (合成) 経路を持たないが、異化 (分解) 経路が存在しており、その主要な部分はミトコンドリアに局在している (図 1)。分解経路のうち最初の二つのステップは 3 種全ての BCAA で共通している。分解反応の第一段階は、BCAA アミノ基転移酵素 (Branched-chain aminotransferase: BCAT) によって触媒される可逆的なアミノ基転移反応で、分岐鎖 α -ケト酸 (Branched-chain α -keto acid: BCKA) が生成される。ロイシン、イソロイシン、バリンはそれぞれ脱アミノ化されて、4-メチル-2-オキシ吉草酸 (α -Ketoisocaproic Acid: KIC)、3-メチル-2-オキシ吉草酸 (α -Keto- β -methylvaleric acid: KMV)、ケトイソ吉草酸 (α -Ketoisovaleric acid: KIV) となり、脱離したアミノ基は α -ケトグルタル酸に転移してグルタミン酸が生成される。

続く第二段階の反応で BCKA は、分岐鎖 α -ケト酸脱水素酵素 (Branched-chain α -keto acid dehydrogenase: BCKDH) 複合体が触媒する不可逆的な酸化的脱炭酸反応と CoA チオエステル化反応を受けて分岐鎖アシル CoA となる。これ以降、3 種類の分岐鎖アシル CoA は

連絡先：〒 371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

TEL：027-220-7908 (大日方 英)、

027-220-7941 (小西 昭充)

FAX：027-220-7948 (小西 昭充)

E-mail：obi@gunma-u.ac.jp (大日方 英)

akimitsukonishi@gunma-u.ac.jp (小西 昭充)

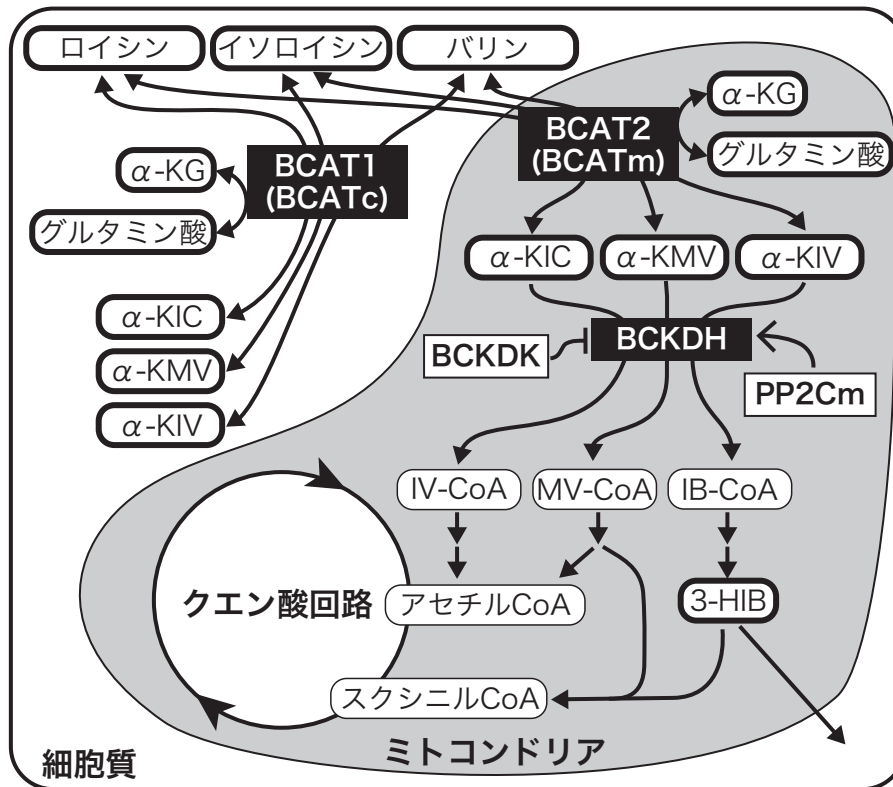


図1 分岐鎖アミノ酸の代謝反応経路

それぞれ異なった代謝経路を進み、最終的にロイシンはアセチル CoA、イソロイシンはアセチル CoA もしくはスクシニル CoA、バリンはスクシニル CoA となってクエン酸回路に供給され、ATP 産生や糖新生、脂肪酸合成の材料として利用される。BCKDH は抑制的リン酸化を受けて活性が調節されているが、この翻訳後修飾は分岐鎖 α -ケト酸脱水素酵素キナーゼ (BCKDK) と脱リン酸化酵素 PP2Cm によって制御されている (図1) [1]。

BCAT には細胞質型の BCAT1 (BCATc) とミトコンドリア型の BCAT2 (BCATm) の二つのアイソザイムが存在するが、BCAT1 は主に脳神経系に発現し細胞質で神経伝達物質であるグルタミン酸生成を担い、全身で発現している BCAT2 が BCAA の異化反応の主要な酵素となっていると考えられている。BCAT2 は肝臓での発現が非常に低いため、BCAA は他のアミノ酸と異なり代謝の最初のステップは肝臓では行われず、主に骨格筋で代謝されている。しかし、肝臓には BCKDH 以下の酵素が発現しているため、骨格筋等の肝臓以外の臓器において生成された BCKA は体循環に入って肝臓に運ばれ、それ以降の代謝が進むとされる [2]。

BCAA 代謝のほとんどはミトコンドリアマトリックスで進み、代謝中間体のほとんどは補酵素 A が結合した CoA 誘導体であるため、代謝中間体がミトコンドリア外に出ることは基本的にないが、バリンの代謝産物である3-ヒドロキシイソ酪酸 (3-hydroxyisobutyric acid : 3-HIB) は例外的にミトコンドリアを出て最終的に体循環系に戻る。

3. BCAA 代謝と加齢性疾患

BCAA 代謝の先天性代謝異常としては、BCKDH の異常によって発症するメープルシロップ尿症が有名であるが、このような先天性代謝異常による疾患以外に、耐糖能異常、心血管疾患、がん、サルコペニアなどの疾患と BCAA 代謝が深く関連することが知られている。これらは、高齢者によく見られる疾患群と重なる。1960年代にはすでに肥満患者で血中BCAA濃度が上昇することが報告されており [3]、その後の質量分析器を用いた正確な代謝物測定によって肥満患者の中でも特に耐糖能異常を有する症例で血中BCAAが上昇していることが再確認された。しかも、代謝物データの主成分分析の結果、BCAA 関連代謝物は脂質関連代謝物よりも強くインスリン抵抗性と相関していることが明らかとなった [4]。さらに、アメリカで行われた大規模前向きコホート調査から BCAA を含めた5種類のアミノ酸の血中濃度の上昇により2型糖尿病の発症リスクが5倍も上昇することが示された [5]。ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) でもインスリン抵抗性から2型糖尿病を発症する際に BCAA 代謝が関連することが示されている [6]。

BCAA 代謝の異常は心血管疾患とも関連が深い。心不全、冠動脈疾患、高血圧患者ではインスリン抵抗性の有無とは独立して血中 BCAA 濃度の上昇が見られることが報告されている [7-9]。さらに、種々のがん患者においても血中 BCAA 濃度の変化が見られることが以前より知られている。特に膵癌では血中 BCAA 濃度の上昇により発癌リスクが2倍以上となるという報告

もある^[10]。この報告では、診断確定の2～5年前には既に血中BCAA濃度が上昇していることから、全身でのBCAA代謝の異常が膀胱癌発症に関与することが示唆されている。そのほか、肝細胞癌、大腸癌でも血中BCAA濃度の変化が見られている^[11, 12]。また、高齢者でのサルコペニアでは血中BCAA濃度が有意に低くなっているという報告もある^[13, 14]。以上のように、高齢者に多く見られる耐糖能異常、脂質代謝異常、心血管疾患、がん、サルコペニアなどでBCAA代謝の異常が見られることから、加齢性疾患にBCAA代謝の変調が影響することが示唆される。

4. BCAA代謝と寿命

哺乳類を含めた多くの生物で、カロリー制限が寿命を延長することはよく知られている。しかし、カロリー制限において全ての栄養素が同じウエイトを占めているのではない。これまでにタンパク質などの特定の栄養素の摂取量が寿命や健康に大きく影響することが報告されている。マウスやラットなどの動物実験ではタンパク質の摂取制限は、高齢期における健康を向上させ、寿命を延長する。中でも必須アミノ酸であるメチオニン、トリプトファンに加えて、BCAAの摂取量が寿命に影響することが様々な研究により示されている。当初、BCAA3種を含む特定のアミノ酸をヒト高齢者に投与することでインスリン抵抗性、2型糖尿病、サルコペニアが改善したという報告^[15, 16]を元に、マウスを用いてBCAA補助による寿命延長効果の有無が検討された。この研究では、最長寿命(maximum life span)には差がないものの、BCAA補助により50%生存期間(median life span)が約100日(12%)程度伸びることが示された^[17]。しかし、動物実験において厳密な摂取カロリーのコントロールを行うことで、近年ではBCAA補助はインスリン抵抗性の上昇や食欲増進による肥満を誘導し、最終的に寿命を縮めるとの結果が多数報告されるようになっている^[18-20]。逆に、マウスでBCAAを欠乏させると1週間ほどの短期間で血糖値、インスリン感受性が改善する^[21, 22]ことから、BCAA制限による寿命延長効果についても多くの研究が進められている。BCAAは必須アミノ酸であるため長期の欠乏食は不可能である。そこで50～80%程度の生理的なBCAA制限食での長期間の観察が行われた結果、BCAAを制限されたマウスは食事量が増えるにもかかわらず低体重であり、エネルギー代謝の亢進と脂肪量の低下が見られ、オスでは寿命延長の効果が認められた^[23, 24]。また、肥満モデルであるZuckerラットでもBCAA制限により脂質代謝や糖代謝が改善する^[25]。さらに、早老症の一つであるハッチンソン・ギルフォード症候群のモデルマウス(LaminAの点変異導入マウス)では、BCAAを67%に制限すると雌雄ともに最長寿命が2倍以上に延長された^[26]。

これらはマウスやラットなどでの結果であり、そのままヒトに当てはめることはできないが、ヒトでもイソロイシンの摂取量とボディマス指数(BMI)に正の相関が見られること^[23]や、2型糖尿病患者では短期間の

BCAA制限でインスリン感受性の改善が見られること^[27]、大規模コホート調査において血中イソロイシン濃度と死亡リスクに相関があること^[28]などを合わせると、ヒトにおいてもBCAAの過剰摂取は健康寿命には負の側面がやや多いように思われる。しかし、フレイルを持つ高齢者では血中BCAA濃度が低く、これらの群ではBCAA濃度が低いほど有意な死亡率の上昇が見られ^[29]、高齢者に対してBCAAを含む必須アミノ酸を補助することでフレイルや耐糖能の改善が見られる^[16, 30]。実際、高齢者のフレイル予防と健康増進のため、運動療法と併用したBCAA補助食品の使用は広く認知されている。しかし、BCAAが持つ寿命、健康への負の側面を考えると、高齢者へのBCAA補助は対象者の肥満度、耐糖能の程度、サルコペニアの進行度などを総合的に判断することが必要であると思われる。

5. BCAA代謝と老化のメカニズム

BCAAとその代謝物が持つ生理活性から老化について見てみる。mTORシグナル経路は老化と密接にリンクしている。mTORの阻害剤であるラパマイシンは哺乳類を含めて広い生物種で寿命の延長効果が認められている^[31]。BCAAのうちロイシンはmTOR複合体mTORC1の抑制的制御因子であるSestrinに直接結合することでmTORC1活性を上昇させる^[32]。活性化したmTORC1はタンパク質合成の亢進、オートファジーの抑制などを通して老化を促進させると考えられている。細胞内のBCAA量センサーのもう一つはGCN2(general control nonderepressible 2)である。GCN2は細胞内BCAAの低下を検知するとeIF2 α をリン酸化してタンパク質合成を抑制する他、オートファジーを活性化する。同時に転写因子ATF4を介して幾つかのタンパク質の発現を上昇させるが、中でもエネルギーバランスホルモンであるFGF21はGCN2によって発現が強く発現が亢進する^[33]。FGF21トランスジェニックマウスは耐糖能やインスリン感受性の上昇、食事性肥満に対する抵抗性を示し、寿命が延長することから^[34]、GCN2-FGF21経路はBCAAによるもう一つの老化・寿命制御メカニズムとなっているであろう。また、バリンの代謝産物で体循環に出る3-HIBは血管からの脂肪酸の取り込み能を亢進させてインスリン抵抗性の原因となる^[35]。他にもBCAA自体が食欲増進効果を持っているため、BCAA過剰食は食事性肥満を誘発し寿命短縮の誘因となる。これはBCAA過剰により他の必須アミノ酸とのインバランスが起こる結果、セロトニン分泌が低下するためとされる^[18]。

我々は最近、BCAA代謝による細胞老化の新規制御機構を見出した。テロメア短縮やDNA損傷などの細胞ストレスはBCAT2の発現を抑制してBCAAの異化反応を低下させ、この結果、細胞老化が誘導されていた。BCAT2は同時にグルタミン酸産生反応により細胞内グルタチオンのレベルを維持することで細胞内の活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)の蓄積を抑え、細胞老化を抑制していた。BCAT2ノックアウトマ

ウスを作成したところ、BCAT2 ホモノックアウトマウスは短命であり、BCAA 代謝が活発に行われている骨格筋と BCAT2 発現が高い脂肪組織で老化細胞の蓄積が観察された。また、野生型マウスでは加齢とともに血中 BCAA 濃度が上昇し、脂肪組織を中心として BCAT2 発現と BCAA 異化反応が低下することも見出した（論文投稿中）。これらの結果は、加齢による BCAA 代謝の変調とその結果起こる老化細胞の蓄積が個体老化の一因となっていることを示唆しており、現在、BCAA 代謝への介入による抗老化技術の開発に取り組んでいる。

6. 質量分析器による BCAA 代謝の観察

本稿で述べてきたように BCAA 代謝は老化・加齢性疾患・健康寿命に密接にリンクすることから、BCAA 代謝の状態を正確に把握することが重要であると考え、質量分析器を用いて BCAA 代謝物群を正確に観察する測定系を構築してきた。特に、体循環に回る BCAA、BCKA、3-HIB は全身の BCAA 代謝活性の総体を把握するのに非常に重要であると考えている。

我々は BCAA 代謝の観察のために、高速液体クロマトグラフィーに接続された三連四重極型の質量分析器 (LCMS-8050 システム、島津製作所) を用いたターゲット分析を行なっている。BCAA の測定には島津製作所が開発した LC/MS/MS メソッドパッケージ一次代謝物 Ver.1 を用いている。アミノ酸、有機酸、カテコールアミン、核酸関連代謝物など中心代謝経路の代謝産物を中心に 99 種の代謝物の同時測定が可能であり、BCAA 代謝の変化を他の中心代謝経路の変化と相関させながら分析することができる。BCKA および 3-HIB の測定には、同じく島津製作所のメソッドパッケージ短鎖脂肪酸をベースに、測定対象物を追加する形でメソッド開発を行なった。糖枯渇時に脂肪酸分解経路で産生される代表的なケトン体の一つである 3-ヒドロキシ酪酸 (3-hydroxybutyric acid) は、3-HIB (3-hydroxyisobutyric acid) と構造異性体の関係にあり、高速液体クロマトグラフィーでの挙動も似通っているため、分離には注意が必要である。

ある時点における BCAA 代謝の静的なスナップショットではなく、代謝動態を分析したい場合には、安定同位体でラベルされた BCAA を細胞やマウスに添加し、経時的に、また各臓器での BCKA や 3-HIB への代謝をトレースすることが可能である。特にバリンは 3-HIB に代謝されて再び体循環に回るため、BCAA 代謝の全体像をモニターするのに良い指標となると考えられる。

我々の分析系で測定が可能な BCAA の代謝産物は図 1 中に太枠で示した。

7. おわりに

本稿では、BCAA 代謝について代謝反応経路から健康・老化・疾患との関連とそのメカニズムまでを概説した。BCAA はこれまで栄養学的な観点から主に研究が進められ、現在市場に数多く出回っている BCAA を含む栄養補助食品やサプリメントは人気も高いようであ

る。しかし、本稿でも取り上げたように老化・健康の観点からはややデメリットが多い。加えて、加齢により生体内での BCAA 代謝の状態はダイナミックに変化することから、高齢者への使用には十分な配慮が必要だろう。BCAA 代謝研究は現在も精力的に進められており、我々が見出した BCAA 代謝による細胞老化制御機構などの新たな知見も加わって、BCAA 代謝が老化に及ぼすメカニズムへの理解は今後もさらに深まることが予期される。また、BCAA 代謝の変調は糖代謝や脂質代謝など幅広い代謝経路に影響を及ぼすため、多くの代謝物を網羅的に解析するメタボロミクス技術は今後重要なツールとなっていくだろう。BCAA 代謝への介入により、老化が上手くコントロールされ健康寿命が延伸していくことを期待する。

引用文献

1. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. *Annu. Rev. Physiol.* 81:139-164, 2019.
2. Neinast MD, Jang C, Hui S, *et al.* Quantitative Analysis of the Whole-Body Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids. *Cell Metab.* 29:417-429.e4., 2019.
3. Felig P, Marliss E, Cahill Jr GF. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N. Engl. J. Med.* 281:811-816, 1969.
4. Newgard CB, An J, Bain JR, *et al.* A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 9:311-326, 2009.
5. Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, *et al.* Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat. Med.* 17:448-453, 2011.
6. Wang Q, Holmes MV, Davey Smith G, *et al.* Genetic support for a causal role of insulin resistance on circulating branched-chain amino acids and inflammation. *Diabetes Care.* 40:1779-1786, 2017.
7. Flores-Guerrero JL, Groothof D, Connelly MA, *et al.* Dullaart, Concentration of branched-chain amino acids is a strong risk marker for incident hypertension. *Hypertension.* 74:1428-1435, 2019.
8. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah 3rd RW, *et al.* Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: Evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure. *J. Am. Heart Assoc.* 5(8):e003190, 2016.
9. Bhattacharya S, Granger CB, Craig D, *et al.* Validation of the association between a branched

- chain amino acid metabolite profile and extremes of coronary artery disease in patients referred for cardiac catheterization. *Atherosclerosis*. 232 (1) : 191–196, 2014.
10. Mayers JR, Wu C, Clish CB, *et al.* Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat. Med.* 20 (10) : 1193–1198, 2014.
 11. Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, *et al.* Association of plasma concentrations of branched-chain amino acids with risk of colorectal adenoma in a large Japanese population. *Ann. Oncol.* 28 (4) : 818–823, 2017.
 12. Nezami Ranjbar MR, Luo Y, Di Poto C, *et al.* GC-MS based plasma metabolomics for identification of candidate biomarkers for hepatocellular carcinoma in Egyptian cohort. *PLoS One*. 10 : e0127299, 2015.
 13. Borg T, Luiking C, van Helvoort A, Low levels of branched chain amino acids, eicosapentaenoic acid and micronutrients are associated with low muscle mass, strength and function in community-dwelling older adults. *J. Nutr. Health Aging*. 23(1) : 27–34, 2019.
 14. Ottestad I, Ulven SM, Øyri LKL, *et al.* Reduced plasma concentration of branched-chain amino acids in sarcopenic older subjects : a cross-sectional study, *Br. J. Nutr.* 120 (4) : 445–453, 2018.
 15. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, *et al.* Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am. J. Cardiol.* 101 (11A) : 69E–77E, 2008.
 16. Solerte SB, Fioravanti M, Locatelli E, *et al.* Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 101(11A) : 82E–88E, 2008.
 17. D'Antona G, Ragni M, Cardile A, *et al.* Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab.* 12(4) : 362–372, 2010.
 18. Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, *et al.* Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control. *Nat Metab.* 1 (15) : 532–545, 2019.
 19. Mu WC, VanHoosier E, Elks CM, *et al.* Long-Term Effects of Dietary Protein and Branched-Chain Amino Acids on Metabolism and Inflammation in Mice. *Nutrients*. 10 (7) : 918, 2018.
 20. Cummings NE, Williams EM, Kasza I, *et al.* Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids. *J. Physiol.* 596 (4) : 623–645, 2018.
 21. Xiao F, Yu J, Guo Y, *et al.* Effects of individual branched-chain amino acids deprivation on insulin sensitivity and glucose metabolism in mice. *Metabolism*. 63 (6) : 841–850, 2014.
 22. Xiao F, Huang Z, Li H, *et al.* Leucine deprivation increases hepatic insulin sensitivity via GCN2/mTOR/S6K1 and AMPK pathways. *Diabetes*. 60 (3) : 746–756, 2011.
 23. Yu D, Richardson NE, Green CL, *et al.* The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine. *Cell Metab.* 33 (5) : 905–922.e6, 2021.
 24. Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, *et al.* Decreased Consumption of Branched-Chain Amino Acids Improves Metabolic Health. *Cell Rep.* 16(2) : 520–530, 2016.
 25. White PJ, Lapworth AL, An J, *et al.* Branched-chain amino acid restriction in Zucker-fatty rats improves muscle insulin sensitivity by enhancing efficiency of fatty acid oxidation and acyl-glycine export. *Mol Metab.* 5 (7) : 538–551, 2016.
 26. Richardson NE, Konon EN, Schuster HS, *et al.* Lifelong restriction of dietary branched-chain amino acids has sex-specific benefits for frailty and life span in mice. *Nat Aging*. 1 (1) : 73–86, 2021.
 27. Karusheva Y, Koessler T, Strassburger K, *et al.* Roden, Short-term dietary reduction of branched-chain amino acids reduces meal-induced insulin secretion and modifies microbiome composition in type 2 diabetes : a randomized controlled crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 110 (5) : 1098–1107, 2019.
 28. Deelen J, Kettunen J, Fischer K, *et al.* A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals. *Nat. Commun.* 10 (1) : 3346, 2019.
 29. Le Couteur DG, Ribeiro R, Senior A, *et al.* Branched chain amino acids, cardiometabolic risk factors and outcomes in older men : the Concord Health and Ageing in Men Project. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 75 (10) : 1805–1810, 2019.
 30. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, *et al.* Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (5) : 1630–1637, 2009.
 31. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, *et al.* Rapamycin

- fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 460 (7253) : 392-395, 2009.
32. Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, *et al.* Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science*. 351 (6268) : 43-48, 2016.
33. Green CL, Lamming DW, Fontana L, Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 23 (1) : 56-73, 2022.
34. Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, *et al.* The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *Elife*. 1 : e00065, 2012.
35. Jang C, Oh SF, Wada S, *et al.* A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance. *Nat. Med.* 22 (4) : 421-426, 2016.

Branched-chain Amino Acid Metabolism and Aging

Hideru Obinata ¹

¹ Graduate School of Medicine Education and Research Support Center, Gunma University

Akimitsu Konishi ²

² Department of Biochemistry, Graduate School of Medicine, Gunma University

Abstract

The branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, and valine) are not only the building blocks for protein synthesis but also molecules with various physiological activities and are gaining increasing attention in aging research. Recent studies have revealed their association with diseases commonly found in the elderly, such as glucose tolerance abnormalities, cardiovascular diseases, cancer, and sarcopenia, as well as their role in improving glucose and lipid metabolism and extending lifespan through supplementation or restriction of branched-chain amino acids. We have discovered new mechanisms for controlling cellular senescence through branched-chain amino acid metabolism and dynamic alterations in this metabolism due to aging. The significance of branched-chain amino acid metabolism in aging research is expected to rise. In this review, we will present the fundamentals of branched-chain amino acid metabolism to the latest research findings in aging studies, including our research results.

Keywords : Branched-chain amino acid, BCAT2, Cellular senescence, Metabolomics, Reactive oxygen species