

令和 2 年 7 月 14 日現在

機関番号：32672

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06444・19K21515

研究課題名(和文) ケトン食は加齢性骨格筋機能低下に対する新規介入方法となりうるか

研究課題名(英文) Short-term, but not long-term, ketogenic diet affects glucose metabolism in C57BL/6J mice

研究代表者

鴻崎 香里奈 (KOUZAKI, Karina)

日本体育大学・体育研究所・助教

研究者番号：30739769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、低糖質・高脂質食からなるケトン食が、骨格筋や支配神経に対する作用機序を細胞・分子レベルで明らかにし、筋機能低下症への効果を検討することである。本期間では、生体において適切なケトン食の介入期間を決定するために、若齢C57BL/6Jマウスを用い、通常食群とケトン食群に分類し、6週間飼育した場合と12週間飼育した場合で、介入期間の違いが糖代謝、骨格筋や神経機能にもたらす影響を検証した。ケトン食介入初期では、インスリン感受性が向上する傾向が認められたが、介入後期では認められなかった。また、12週間介入を実施した個体の筋や神経において、機能・構造変化を調節するシグナルに変化はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケトン食を用いた疾患に対する介入研究は古くから行われており、関連研究も多数報告されている。また近年では、ケトン食摂取によって多種多様な作用機序がもたらされることが明らかとされてきた。このように様々な病態や各種組織に対するケトン食の介入が試みられる一方で、骨格筋や神経筋接合部、および骨格筋に繋がる神経に対する作用機序の解明については、未解明である。したがって骨格筋や支配神経機能低下に対するケトン食の分子メカニズムや、安全なケトン食介入方法を確立することが出来れば、ケトン食が加齢や疾患に伴う神経・筋機能低下症に対する新たな予防・改善方策になると確信している。

研究成果の概要(英文)：Ketogenic diet (KD) is composed of low or non-carbohydrate and high fat diets. It is known that KD ameliorates insulin resistance. We examined whether glucose metabolism is affected by the KD intervention in young male C57BL/6J mice. We examined change of insulin resistance every 2 weeks during 10-weeks KD treatment. By insulin tolerance test (0.5 U kg⁻¹ body weight), reduction of blood glucose level at 4 and 6 weeks was lower than that at other examined weeks in the KD group (N = 6). On the other hand, lower blood glucose level was not observed after 12 weeks of intervention. Additionally at 6 weeks, area under curve of insulin tolerance test in the KD was significantly lower than that in the control. Taken together, short-term, but not long-term, ketogenic diet impairs glucose metabolism.

研究分野：健康科学

キーワード：ケトン食 骨格筋 神経筋接合部 サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

今日における我が国の平均寿命は国内において過去最高齢を記録し、世界でも有数の長寿大国である。加齢性筋機能低下症である「サルコペニア」は、身体活動量の減少に起因する健康状態の悪化や、転倒事故による寝たきりなどの要支援・要介護状態をも誘発しかねないことが問題となっている。サルコペニアが進行すると、生命に関わる危機的状況へも陥りうることや、要介護これまでのサルコペニア研究では、筋萎縮や筋力低下の予防、代謝能力の向上などの観点から、レジスタンストレーニングや有酸素運動が主要な介入方策として考えられてきた。しかし、運動が禁忌事項であるとされるような人々にとっては上記のような運動を実施できないといった問題も散見される。そこで本研究では運動と類似した効果を得られるための新規介入法の候補として「ケトン食」に注目した。ケトン食は、低糖質・高脂質食から成る食事の総称であり、血中ケトン体(β ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アセトンの総称)を増加させる。また糖・脂質代謝異常症へ対して一定の改善効果をもたらすことも明らかとされている (Kephart et al. 2018 Nutrients)。さらに近年では、健康増進のためにケトン食が用いられるなど、幅広い世代の人々からもケトン食による効果への関心が高まりつつある。しかし、長期間のケトン食介入では代謝改善が促された一方で、短期間の介入ではインスリン抵抗性が増悪するなど(Douris et al. 2017, J Physiol)、糖・脂質代謝への影響について、一致した見解が得られていない。また、ケトン食介入が骨格筋および筋の神経へ与える影響については、不明である。そこで、本研究では、ケトン食が代謝応答、および骨格筋や支配神経へ対する作用機序を細胞・分子レベルで明らかにし、サルコペニアへの最適な介入期間の立案を目指す。

2. 研究の目的

本期間では、ケトン食の介入期間の違いを分析し、生体において適切なケトン食の介入期間を検証することとした。

3. 研究の方法

対象: 10 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを対象とし、通常食群(CNT、10 匹)とケトン食群(KD、10 匹)に分類して 6 週間または 12 週間の飼育を行った。食餌は既報に従いケトン食(糖質 0%、タンパク質 10%、脂質 90%)、通常食(糖質 77%、タンパク質 10%、脂質 11%)の割合で作成された食餌を使用した(Newman, et al. 2017, Cell Metab)。介入期間中は 2 週間おきにインスリン負荷試験を行い、その経時変化を分析した。また 6 あるいは 12 週間の飼育終了後に解剖し、骨格筋を摘出した。

解析: 血糖値測定およびインスリン負荷試験: インスリン負荷試験開始の 3 時間前より絶食させ、インスリン負荷直前に血糖値を測定した後、 0.5U kg^{-1} のインスリンを腹腔内注射にて投与した。血糖値測定は、インスリン投与後それぞれ 30 分、60 分、90 分、120 分の時点で実施した。また摘出した筋サンプルはウエスタンブロット法を用いて解析した。検出に用いた抗体は PGC-1 α (1:1000)、MuSK(1:1000)、p70s6k(1:1000)を用いた。

統計: 統計分析は体重および湿重量、インスリン負荷試験の結果は平均値 \pm 標準偏差値で表した。ウエスタンブロットによって得られたタンパク質発現量の結果は平均値 \pm 標準誤差値で表した。統計は二元配置分散分析および対応のない t 検定を用いてそれぞれ CNT 群と KD 群で比較をおこなった。

4. 研究成果

インスリン負荷試験: ケトン食介入から 4,6 週間目ではインスリン負荷後、血糖値が著しく低下し、その後の血糖値の回復は緩やかであった。一方、10、12 週間目ではインスリン負荷によって血糖値の低下は観察されたが著しい低下は認められなかった。さらに低下時間の経過に伴って血糖値は再び上昇し、120 分の時点ではインスリン負荷前と同程度の値へと回復していた(図 1)。また、CNT 群および KD 群の血糖値を各週ごとにエリアアンダーカーブ(AUC)で算出した結果、6 週間目において KD 群の血糖値は CNT 群より有意な低値を示した(図 1)。

AUC (介入から6週間時点)

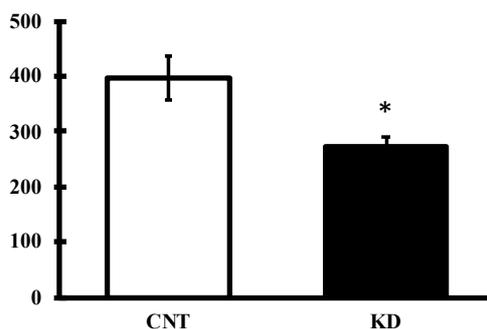


図 1 CNT 群および KD 群のインスリン負荷前～負荷後 120 分における血糖値のエリアアンダーカーブ

また、12 週間介入したマウスの骨格筋や神経筋接合部を解析したところ、神経と筋を架橋する神経筋接合部の形成に寄与する PGC-1 α や MuSK タンパクの発現、骨格筋のタンパク質合成関連シグナル、ミトコンドリア関連シグナルは、通常食 群と比較して有意な差は確認できなかった。一方 6 週間の介入を実施したマウスでは、mTORC1 シグナルである p70S6k のタンパク質発現量が増加していた。

結論

短期間(6 週間前後)のケトン食介入では、インスリン感受性の向上がもたらされた一方で、長期間(12 週間)ではインスリン感受性が低下していた。また、筋タンパク合成に参与する p70s6k は 6 週間介入時にのみ発現が増加したことから、ケトン食による介入期間の違いは、糖代謝能および筋タンパク質合成へ影響をもたらす可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鴻崎香里奈、田村優樹、中里浩一
2. 発表標題 Short-term, but not long-term, ketogenic diet induces insulin resistance in C57Bl/6J mice
3. 学会等名 Cell symposia Exercise metabolism (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----