

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 18 日現在

機関番号：32713

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012 ～ 2012

課題番号：24650334

研究課題名（和文）脂肪摂取は筋損傷の回復因子となりうるか：ケトン食による介入の試み

研究課題名（英文）Effects of ketogenic diet on muscle function and muscle recovery from injury

研究代表者 掛橋千彰（KAKEHASHI CHIAKI）

聖マリアンナ医科大学・医学部・研究技術員

研究者番号：80535683

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、ケトン食が動物の筋再生を促進するかどうかを明らかにすることであった。ラット骨格筋損傷を引き起こした直後よりケトン食による飼育を開始し、その後の回復を 2 週間および 4 週間で普通食群と比較評価した。その結果、いずれの評価項目においても、各評価時期において普通食飼育群と比較して差はなかったが、体重変化においては、ケトン食飼育後 1 週目よりすでに増加が抑えられる傾向にあったことは興味深い事実であり、ケトン食摂取によりカロリー制限をすることなく体重増加を抑制できることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The propose of this study was to clarify the effect of ketogenic diet on the muscle recovery after muscular injury. Muscle injury was induced by cardiotoxin induction on rat hindlimb muscle and the muscle recovery was evaluated two and four weeks later. However, we could not found any improvement of muscle recovery compared to control diet animals, although there is no harmful influence. On the other hand, ketogenic diet inhibited the increase in body weight compared to control diet. This suggests that ketogenic diet could play a role in control of body weight without muscle functional decline.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション医学

## 1. 研究開始当初の背景

ケトン食とは、摂取カロリーの約 90% が脂肪、残りがタンパク質とごく微量の炭水化物からなる食事のことである<sup>1)</sup>。このような食事により、身体の主エネルギー源はケトン体（ベータヒドロキシ酪酸およびアセト酢酸）となる。ケトン食は、

総摂取カロリーの中で脂肪の割合を多くした“高脂肪食”の究極形とも考えられるが、高脂肪食とは一線を画する特徴がある。例えば、高脂肪食は、継続して摂取すると、肥満など生活習慣病に関連する病態を引き起す、いわば“西洋食”生活のモデル食となる。ところが、ケトン

食は、高脂肪食と比較して脂肪含有率が圧倒的に高いにも関わらず、肥満を誘発せず、むしろ体重は同カロリーの通常食摂取時よりも減少する<sup>1)</sup>など、その組成内容からは逆説的な適応を生じる。

このケトン食は、従来より小児の癲癇を軽減することが知られており、すでに臨床に利用されている<sup>2)</sup>。さらに最近では、これ以外にも、脳損傷<sup>3)</sup>、糖尿病性腎症<sup>4)</sup>など、様々な病態を改善する作用のあることが発見されるようになっており、また、その作用メカニズムには、ケトン食摂取による抗炎症作用が関係しているとの指摘がある。実際に、最近、**Ruskin et al.**<sup>4)</sup>は、動物をケトン食で飼育すると、実験的な感染による末梢組織の炎症反応を低減させることを報告している。

一方、我々の活動性を担う骨格筋は、損傷～回復を繰り返すことによって肥大し、筋出力を増大させるが、損傷～回復期には一時的に筋力の低下や痛みを生じる。この筋損傷の回復には、損傷部位における炎症反応が関係していることが知られているが、過剰な炎症反応は筋の二次的損傷を引き起こし、筋出力を低下させる<sup>5,6)</sup>。また、炎症が激しいほど、筋の損傷からの回復は遅延する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

## 2. 研究の目的

本研究期間の目的は、ケトン食が、筋損傷に伴う過剰な炎症を抑制することで筋損傷からの回復を促進する、との仮説を、動物の筋損傷モデルにおける筋再生の指標および筋機能の評価に基づき検討することであった。また、これと同時に、ケトン食摂取それ自体が筋機能に及ぼす効果を基礎的資料として得ることであった。

## 3. 研究の方法

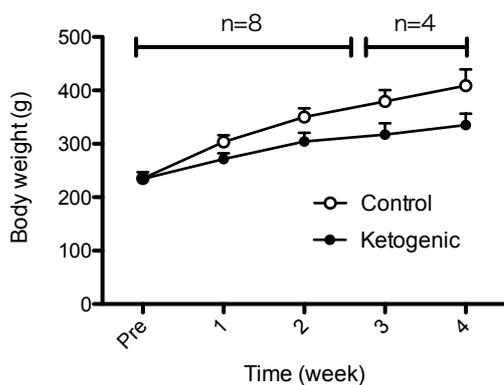
(1) 研究1 : Wistar 系雄性ラットを研究に用いた。ラットヒラメ筋 (SOL) あるいは長指伸筋 (EDL) に麻酔下でカルディオトキシン注入による薬理的筋損傷を引き起こした直後より、ケトン食による飼育を開始した (各群4匹)。その後の回復を2週間および4週間で普通食群と比較評価した。主たる評価項目は、相対的な筋重量およびヘマトキシリンエオジン染色による中心核線維の割合と線維面積、また、固有張力であった。なお、各種エサにおける栄養素の割合は、ケトン食 (炭水化物 0%、タンパク質 10%、脂質 90%)、高脂肪食 (炭水化物 20%、タンパク質 20%、脂質 60%)、コントロール食 (炭水化物 77%、タンパク質 10%、脂質 4%) であった (米国 Research diet 社) また、両群間におけるカロリー摂取量は同等であった。

(2) 研究2 : Wistar 系雄性ラットをケトン食あるいはコントロール食摂取により4週間通常飼育し、継続的に体重を計測した。また、4週後に筋重量、筋繊維組成および筋張力を SOL および EDL において計測した。 (各群5-7匹)

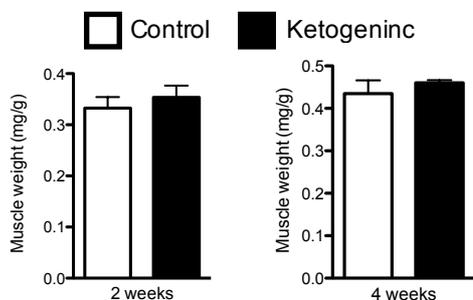
## 4. 研究成果

(1) 研究1 図①に示すように、超高脂肪食摂取をコントロール食と同カロリー量摂取しているにもかかわらず、動物の体重は、ケトン食飼育において低値を示した (n 数が変化しているため、統計せず)。また、その差は、時間経過にしたがって、拡大するように思われた。

筋重量は、体格と比例していると考えられるので、ケトン食は筋損傷からの回復を



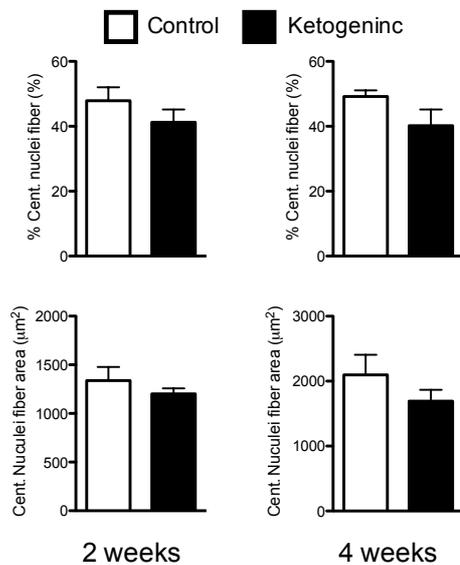
図①体重の変化



図②SOL 筋重量の変化

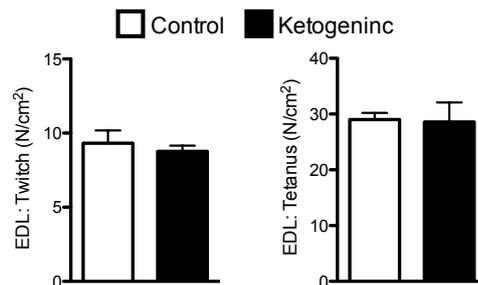
遅らせる、あるいは回復に悪影響を与える可能性も考えられたが、図②に示すように、ヒラメ筋重量には差が見られず、筋量の回復に悪影響は無かった。

ヒラメ筋の損傷の程度を中心核線維の割



図③中心核線維およびその面積

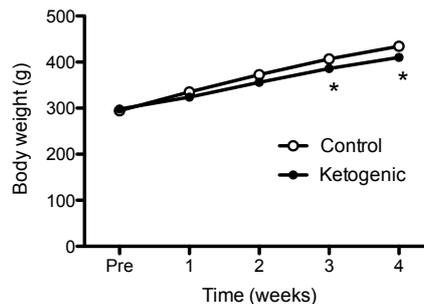
合及びそれらの面積で比較すると、図③に示すように、いずれの筋においても、コントロール食群と比較して、差のない回復を示した。一方、EDL においても筋重量に差はなく（コントロール： $0.54 \pm 0.02$ 、ケトン食： $0.54 \pm 0.02$  mg/g）、また、図 4 に示すように 4 週間目に計測した固有筋力値にも有意な差はみられなかった。



図④EDL における筋張力

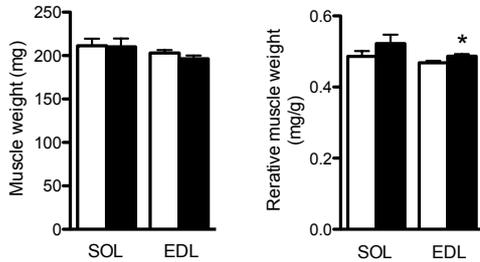
以上の成果から、ケトン食摂取は筋損傷の回復を促進することはないが、少なくとも超高脂肪のケトン食摂取が筋損傷からの回復を遅らせることは無いことが示唆される。また、そのような結果にもかかわらず体重の増加を抑制するという結果については、当初予想していたとおり、特に体重制限を必要とするアスリートへ何らかの形での応用ができる可能性を示唆している。

(2) 研究 2：つづいて、我々は、ケトン食摂取自体が骨格筋に及ぼす影響について検討した。コントロール食あるいはケトン食で 4 週間動物を飼育した。図⑤に示すように、体重増加はケトン食によって有意に



図⑤体重の変化

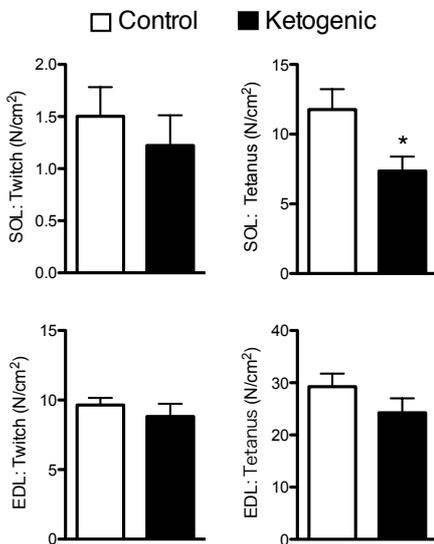
抑制された。これは研究1の成果と同じである。そのような動物の筋重量を評価したところ、図⑥に示すようにケトン食摂取群における相対筋重量において、SOLは増加の



図⑥筋重量の変化

傾向が、EDLでは有意な増加が観察された。

したがって、我々は、等尺性筋張力がケトン食摂取において増加している可能性を予想したが、図⑦に示すように、SOLにおいて強縮張力を低下させた。また、EDLにおいて筋力に差がなかったことは、EDLにおける筋重量の増加が筋肥大を意味するものではないことを示唆している。

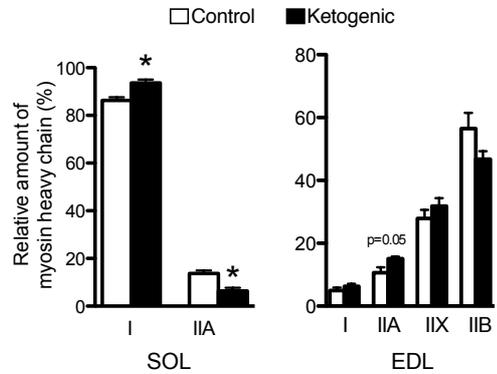


図⑦ケトン食飼育後の筋張力

続いて、ケトン食摂取が筋線維組成に及ぼす影響をミオシン重鎖組成分析によって評価したところ、図⑧に示すように、いずれの筋においても、筋の遅筋化が観察され

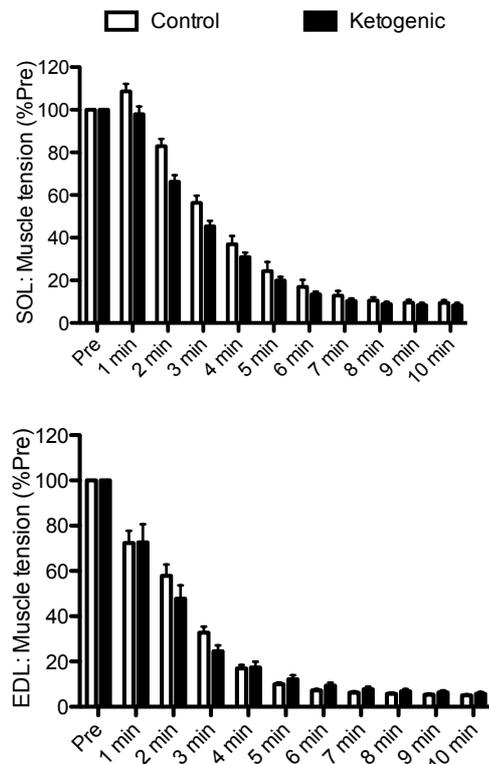
た。遅筋化は筋張力の低下を引き起こすので、図⑦の理由はここに帰するかもしれない。

筋の遅筋化は筋の疲労耐性を増加させる



図⑧筋線維組成

ことから、ケトン食摂取が筋持久力に及ぼす影響について検討した。しかしながら、図⑨に示すように、筋持久力は両群間で、いずれの筋においても有意な違いがみられ



図⑨筋持久力評価

ず、ケトン食摂取による筋線維組成の遅筋

化は少なくとも生理的な筋持久力に影響を及ぼす程では無いことが示された。

(3) まとめ：以上の結果から、ケトン食摂取は骨格筋の機能を悪化させる可能性はほとんど無い一方で、体重の増加を抑制することが可能であることが明らかとなった。筋機能に悪影響がほとんど無いことは、今後の応用を考えると大変に重要なことであり、特に、アスリートや高齢者など筋機能低下が問題となる状況下においてケトン食をその対策として利用できる可能性がある。しかしながら、その具体的な方策や、ケトン食が他の身体機能に及ぼす影響については十分に明らかではなく、さらなる検討が必要である。

#### 引用文献

1. Freeman & Kossoff (2010) Adv. Pediatr. 57: 315-329
2. Appelberg et al. (2009) J. Neurotrauma. 26: 497-506
3. Poplawski et al. (2011) Plos One 6: e18604
4. Ruskin et al.(2009) Plos One 4: e8349
5. Clarkson & Hubal (2002) Am. J. Phys. Med. Rehabil. 81:S52-S69
6. 野坂和則 (2003) 筋力をデザインする第11章 杏林書院 pp.151-168
7. Paulsen et al. (2010) Med. Sci. Sports Exerc. 42: 75-85
8. Nguyen et al. (2001) TheScientificWorld 11: 1525-1535

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

掛橋 千彰 (KAKEHASHI CHIAKI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・研究技術員

研究者番号：80535683