

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：30110

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19100

研究課題名(和文) マウスにおける咀嚼動態の相違が包括的な糖代謝系に与える影響

研究課題名(英文) The state of feed changes glycometabolism in mice

研究代表者

菅 悠希 (KAN, Yuki)

北海道医療大学・歯学部・助教

研究者番号：20803620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：歯科領域と糖尿病との関連では、咀嚼をすることにより過食を防止し、生活習慣病の予防をすることができること、糖尿病患者では歯周病が悪化しやすいため、ケアが必要であることなど予防、疾患の悪化の防止などしか報告がない。本研究は、糖尿病に対する咀嚼の効果とそのメカニズムについて検証しようとしたものである。本研究の結果より、咀嚼は健康マウスのインスリン感受性の維持に寄与していることと、糖尿病モデルマウスにおいてインスリンシグナルに影響を与えることによりインスリン抵抗性に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は咀嚼が糖代謝系に与える影響を検討した。その結果より健康マウスにおいて咀嚼がインスリン感受性の維持・グルカゴン分泌に寄与していること、糖尿病モデルマウスにおいて咀嚼はインスリンシグナルに影響を与えることにより、インスリン抵抗性に影響を与える可能性が示唆された。これまで咀嚼は過食の予防等予防・疾患の悪化防止のために勧められてきたが、本研究の結果により、咀嚼は糖尿病の予防のみならず、糖尿病の治療戦略の一つとして用いることができる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In relation to the dental field and diabetes, there are only reports on prevention and the prevention of disease worsening, such as the fact that chewing can prevent overeating and prevent lifestyle-related diseases, and that periodontal disease tends to worsen in diabetic patients, so care is necessary. This study attempted to verify the effect of mastication on diabetes and its mechanism. The results of this study suggest that mastication contributes to the maintenance of insulin sensitivity in healthy mice and may affect insulin resistance by influencing insulin signaling in a mouse model of diabetes mellitus.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：咀嚼 インスリン アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国の糖尿病患者数は急速な増加を示している。糖尿病は発症すると患者の QOL を低下させる。糖尿病の成因として、生活習慣がある。生活習慣の一つである食習慣は、カロリー摂取量、栄養の質など糖尿病に関わる種々の因子を含んでおり、咀嚼はそこに関わる重要な因子の一つである。咀嚼は栄養摂取行動の一部であるが、咀嚼は栄養摂取の補助的な役割にとどまらず、全身との関連性が多数報告されている。また、咀嚼が糖代謝に影響を与えることは多数報告されている。本研究では健常マウス及び糖尿病モデルマウスを用いて血糖値と GLP-1、グルカゴン、インスリンの糖代謝に関わるホルモンの測定に加え、インスリンの分泌細胞である β 細胞、インスリンの糖新生への作用機序である PEPCK、インスリン抵抗性に関わるアディポネクチンの測定を行うことにより、咀嚼とインスリンの関係について検討を行う。さらに、インスリンを介さない血糖調節を行うタンパクとして近年注目されている Uncoupling Protein-1(UCP-1)も咀嚼との関係が報告されている。この UCP-1 もさらに測定することにより、咀嚼が包括的な糖代謝系に与える影響について検討した。

2. 研究の目的

歯科領域と糖尿病との関連では、咀嚼をすることにより過食を防止し、生活習慣病の予防をすることができること、糖尿病患者では歯周病が悪化しやすいため、ケアが必要であることなど予防、疾患の悪化の防止などしか報告がない。本研究ではインスリンの構造と機能の観点から、咀嚼との関係を明らかにする。さらに、インスリンを介さない血糖調節するタンパクである UCP-1、インスリン抵抗性と関連するアディポネクチンを測定することにより、咀嚼が包括的な糖代謝系に与える影響について検討する。これらのことが証明されれば、咀嚼は糖尿病の予防のみならず、糖尿病に対する治療戦略の一つとして用いられることが考えられる。

3. 研究の方法

健常マウスとして c57BL/6J 雄性マウスを用いる。固形飼料で飼育する群(咀嚼群)、液体飼料で飼育する群(非咀嚼群)と設定し、12 週間飼育する。飼育終了時に糖負荷試験を行い、その後インスリン下で血液採取を行う。血糖値測定器を用いて血糖値の測定後、得られた血液から GLP-1、インスリン、アディポネクチン、UCP-1 およびグルカゴン濃度を ELISA 法にて測定する。糖尿病モデルマウスを用いて同等の条件で実験を行うことにより、糖尿病モデルマウスでの咀嚼が糖代謝系に与える影響を検討した。

4. 研究成果

1) 咀嚼が健常マウスの糖代謝系に与える影響

咀嚼は糖付加試験、血糖値において有意な差を与えなかった。一方、GLP-1 濃度、インスリン濃度、グルカゴン濃度、アディポネクチン濃度及び UCP-1 濃度においては有意な差を認めたことから、咀嚼は上記のホルモン分泌において影響を与えていたことが明らかとなった。本研究の結果から、咀嚼がアディポネクチンの分泌を促進し、インスリン感受性の維持に寄与していることが明らかとなった。また咀嚼はグルカゴン分泌に影響を与えていることが明らかとなった。アディポネクチンは内臓脂肪の蓄積により血中濃度が低下し、高血圧や糖尿病といった生活習慣病発症のリスクを上昇させている。

2) 咀嚼が糖尿病モデルマウスの糖代謝系に与える影響

糖尿病モデルマウスを用いて健常マウスと同等の条件で実験を行った。血糖値、アディポネクチン濃度において有意な差を認めなかったが、血清中の PEPCK 濃度で非咀嚼群は咀嚼群よりも有意に高い値を示した。非咀嚼群の PEPCK 濃度は咀嚼群よりも高いことから、インスリンシグナ

ルが非咀嚼群では阻害されている可能性が示唆された。糖尿病ではインスリン分泌異常とインスリン抵抗性が問題となり、インスリンの作用低下によりインスリン抵抗性が上昇すると 2 型糖尿病のみならず、高血圧や脂質代謝異常に關与する。本研究の結果より、咀嚼はインスリンシグナルに影響を与えることにより、インスリン抵抗性に影響を与える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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菅悠希、豊下祥史、竹田洋輔、佐々木みづほ、川西克弥、越野寿
2. 発表標題 マウスにおける飼料性状の違いが糖代謝系に与える影響
3. 学会等名 第38回北海道医療大学歯学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 菅悠希、豊下祥史、竹田洋輔、佐々木みづほ、川西克弥、山口敏樹、古川祐三、寺澤秀郎、越野寿
2. 発表標題 マウスにおける咀嚼動態の相違が糖代謝に与える影響
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会第130回学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 菅悠希、石川啓延、豊下祥史、平塚翔太、高田紗理、佐々木みづほ、川西克弥、伊東由紀夫、高崎英仁、安斎隆、越野寿
2. 発表標題 糖尿病モデルマウスにおける咀嚼動態の相違がPEPCKの不活化に与える影響
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会第131回学術大会
4. 発表年 2021年～2022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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------