

機関番号：12501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890040

研究課題名（和文）口腔内消化の糖代謝制御における役割の解明

研究課題名（英文）Roles of intraoral digestion on regulation of glucose metabolism

研究代表者 笠松 厚志 (KASAMATSU ATSUSHI)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60375730

研究成果の概要（和文）：口腔内消化は味覚の感知や上部消化管への栄養素供給を介して、様々な生体応答を引き起こすが、甘味の感知が糖代謝制御に果たす役割は不明である。そこで、健康日本人男性の摂食時の GLP-1 分泌動態を検討した。すると予想に反し、GLP-1 分泌は血糖上昇に先行せず、甘味料では GLP-1 分泌を惹起しなかった。これらの結果から、早期の GLP-1 分泌には舌での甘味感知よりも、口腔内消化による上部消化管内の栄養素刺激が重要であることが示された。

研究成果の概要（英文）：Intraoral digestion triggers various biological responses via taste sensation and/or nutrient absorption at upper intestine. Nevertheless, the effect of sweet sensation on the regulation of glucose metabolism remains unknown. We measured GLP-1 secretion in response to test meal ingestion in Japanese male volunteers. Unexpectedly, GLP-1 secretion occurred synchronously with blood glucose rise and non-nutritive sweetener failed to trigger GLP-1 secretion. Therefore, the early GLP-1 secretion requires the direct stimulation with nutrients in the gut rather than the sweet sensation on the tongue.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,050,000 | 315,000 | 1,365,000 |
| 2010年度 | 950,000   | 285,000 | 1,235,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 2,000,000 | 600,000 | 2,600,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔内消化、糖代謝、生理学

### 1. 研究開始当初の背景

咀嚼と唾液酵素による口腔内消化は、唾液として分泌されるアミラーゼやリパーゼの絶対量が少ないこと、さらに嚥下するまでの時間が極めて短いことから、これまでは食物の消化・吸収における寄与は小さいと考えられてきた。しかしながら、近年では、口腔内

消化は栄養素の消化・吸収の最初のステップであるのみならず、味覚の感知や上部消化管への栄養素供給を介して、様々な生体応答を引き起こすことが明らかになってきた。例えば唾液中のアミラーゼやリパーゼなどによる糖質や脂質の口腔内消化は、咀嚼時に食物にこれらの栄養が含まれていることを瞬時に

に判断する上で極めて重要であり、その後の消化液分泌や腸蠕動を促すと考えられている。

しかしながら、口腔内消化の生体の糖代謝制御における役割を解析した研究はこれまでほとんどない。近年、口腔内の味覚の感知の分子メカニズムや、腸内分泌細胞や膵β細胞等の糖感受性細胞の糖感知の分子メカニズムが明らかにされ、口腔内消化がもたらす情報を解析するための種々のアゴニストやアンタゴニスト、遺伝子改変動物などを様々な解析に応用が可能になった。

興味深いことに、摂食後早期に腸上皮に存在する腸内分泌細胞からのインクレチンホルモンが分泌される。主要なインクレチンである glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) を分泌する腸内分泌細胞はともに小腸上皮に存在する。我々は、摂食開始後早期にインクレチンが分泌されることから、口腔内消化と口腔内の味覚感知が摂食時のインクレチン分泌を惹起するという仮説を立て、摂食後の GLP-1 分泌動態を詳細に解析した。

インクレチンは摂食により腸内分泌細胞から分泌され、膵β細胞からのインスリン分泌を増強するホルモンであり、新たな糖尿病治療の分子標的として注目(Drucker, Lancet 368:1696, 2006)されており、我が国でも昨年インクレチンによる糖尿病治療が導入され、摂食によるインクレチン分泌の制御メカニズムの解明は重要な課題である。

口腔内消化が引き起こす糖代謝調節機構の解明をめざす研究は、これまで、①インクレチンを調節性分泌する細胞株が存在しないこと、②インクレチンのアッセイ系が普及しておらず口腔内消化の重要性を証明することが困難であったこと、③口腔と腸内分泌細胞・膵β細胞の間の情報伝達を解析する手法が存在しなかったことなどの種々の理由から、国内外を問わずほとんど進められていなかった。特に、食後に分泌される GLP-1 は血糖上昇の抑制に重要な役割を果たしていることは認識されているものの、これまで血中 GLP-1 の測定が困難であったことから GLP-1 分泌動態や分泌された GLP-1 の生理的意義の解明は困難であった。しかし近年、固相抽出を加えた新たな GLP-1 の測定法が樹立され、GLP-1 分泌を詳細に解析することが可能となったので、本研究で測定を試みた。

## 2. 研究の目的

本研究では、①口腔内消化の糖代謝制御における生理的意義を明らかにし、②口腔内消化により糖質がどのようなシグナルを用いて感知されるかのメカニズムを解析することを目標に、正常健康人にテストミールを摂

食させ、血中の GLP-1 とインスリンの濃度を詳細に検討することにより、摂食後の GLP-1 分泌と口腔内消化の関係を解明した。

## 3. 研究の方法

本研究では、口腔内消化の糖代謝制御における役割とメカニズムを解明することを目指す。具体的には、口腔内消化の生理的意義、シグナル感知メカニズムの2項目について、健康日本人男性21名に以下の実験を行った。

### (1) 口腔内消化のインクレチン分泌における生理的役割

主要なインクレチンである GIP と GLP-1 を分泌する腸内分泌細胞はともに小腸上皮に存在する。摂食開始後数分で食物が直接腸内分泌細胞に作用しホルモンが分泌されるとは考えにくく、摂食時のインクレチン分泌には口腔内消化と口腔内の味覚感知が極めて重要であると考えられる。そこで、まず健康日本人男性に蔗糖 50g を添加したテストミール(チキンクリームスープとビスケット)を摂取させ、特に摂食後早期の時間帯に着目して、血糖、血清インスリン値、血漿活性型 GLP-1 濃度を測定した。

### (2) 口腔内消化のシグナル感知メカニズムの解析

食物中の澱粉は強力なインクレチン分泌刺激であるが、口腔内での炭水化物の感知にはアミラーゼによる低分子量分子への消化が不可欠である。そこで、本研究では、炭水化物の加水分解を阻害するαグルコシダーゼ阻害剤であるアカルボースを前投与し、腸管での二糖類や多糖類のグルコースなどの単糖類への加水分解を予防した状態で、正常健康人にテストミールを摂食させ、血中の GLP-1 とインスリンの濃度を詳細に検討することにより、摂食後の GLP-1 分泌と口腔内消化の関係を解析した。

さらに、テストミールとして加えた 50g 蔗糖を、5g に減じた場合と、同じ甘さの甘味料で置換した場合の血中の GLP-1 とインスリンの濃度を詳細に検討することにより、甘味の感知と GLP-1 分泌の関係を解析した。

## 4. 研究成果

GLP-1 は腸内分泌細胞から分泌された後、速やかに分解され、その血中半減期は1-2分と短い。しかも、これまで、GLP-1 の血中濃度を測定する良いアッセイ系がなく、GLP-1 分泌動態を解析することは極めて困難であった。特に大きな問題は、現在市販されている GLP-1 の ELISA キットは血漿中内の干渉物質のため、GLP-1 値は個体によって大きな差があることが知られていた。そこでまず、採取した血漿を固相抽出し、濃縮した後

ELISAにてアッセイするという手順にアッセイプロトコルを改変した。その結果、固相抽出後の血漿 GLP-1 濃度は抽出しない時と比較し、はるかに個体間のばらつきが少なく、しかも、食後早期の僅かな GLP-1 の分泌を非常に高感度で検出することができるようになった。そこで、われわれはこの新しいアッセイ法を用いて、日本人の食事摂取による GLP-1 分泌応答を解析した。

具体的には、健常日本人男性を対象に試験食を用いて、食後の GLP-1 分泌動態とアカルボースの GLP-1 分泌への効果を検討した。その結果、インスリン分泌は血糖上昇に先行するが (図 1)、GLP-1 分泌は血糖上昇と同期して生じることが明らかになった (図 2)。

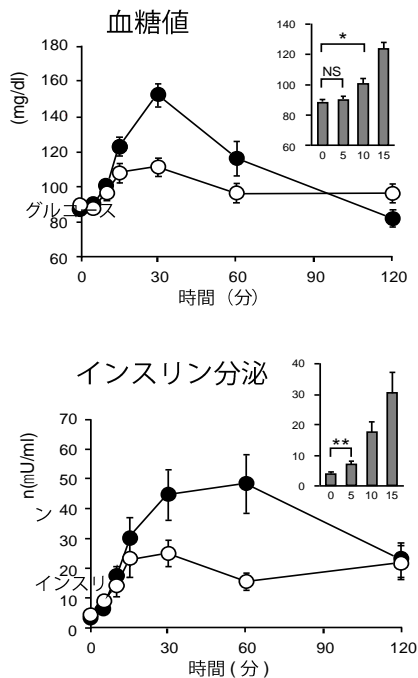


図 1 インスリン分泌は血糖上昇に先行する

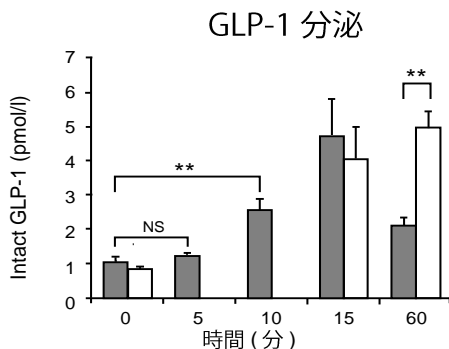


図 2 GLP-1 分泌は血糖上昇と同期する

これらの結果から、インスリン分泌には神経性の制御も寄与するが、GLP-1 分泌には腸内の栄養素の直接刺激が必要であると考えられた。この結果は同時に、我々の予想に反して、口腔内消化を介した舌での甘味の感知はインスリン分泌を惹起するうえで、極めて重要な役割を果たしているものの、GLP-1 分泌刺激にはなっていないことを意味していた。

舌での甘味の知覚の GLP-1 分泌における役割を直接的に証明する目的で人工甘味料を含んだ試験食を摂取させ、血糖の変化と GLP-1 分泌を解析した。すると、人工甘味料を添加した試験食では、GLP-1 分泌はほとんど惹起されないことが明らかになった (図 3)。

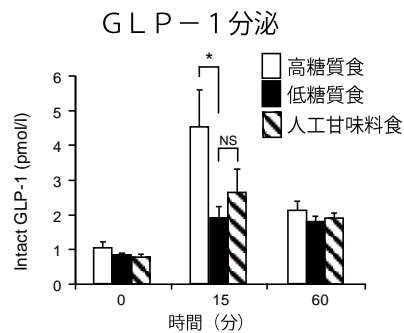


図 3 人工甘味料は GLP-1 分泌を惹起しない

このことから、口腔内消化を介した甘味の知覚は血糖を低下させる唯一のホルモンであるインスリンの分泌を腸管内消化に先んじて誘発するが、GLP-1 分泌は惹起しないことが明らかになった。

またグルコバイは食後の GLP-1 分泌を長時間持続させた (図 2 白バー)。このことから、グルコバイは糖分解の抑制による消化吸収遅延を介して血糖上昇を抑制するのみならず、GLP-1 の分泌増加を介したメカニズムによっても食後の高血糖を抑制していると考えられた。

我々の研究結果は、口腔内消化が味覚の感知というよりは、「上部消化管での GLP-1 分泌促進を増強」という機序で、糖代謝制御作用を有することを示しており、「良く噛み、おいしく食べることは決して、栄養素の急激な吸収を助長するのではなく、むしろ食後の血糖上昇を抑制している」ことが示唆された。

さらに、ショ糖をほとんど含まない澱粉質のみの低糖質食では、GLP-1 分泌がほとんど起こらないことから、口腔内消化は上部消化管からの GLP-1 分泌を増強させることにより食後の血糖上昇を抑制するブレーキの役割を果たしていることが明らかになった。

本研究を進める過程で、アカルボースにより腸管内での糖質の消化を阻害すると、

GLP-1の分泌が亢進し、結果的に腸管でのカイロミクロンの分泌が抑制されることも明らかになった。唾液中にはアミラーゼのみならずリパーゼも分泌されている。リパーゼによる口腔内脂質消化は糖質と同様、口腔内の脂肪酸受容体での脂質の感知を介して、GLP-1の分泌を引き起こすことも想定されている。しかしながら、炭水化物の加水分解をアカルボースで阻害し、腸管内に糖質を残存させることのみで、GLP-1分泌が亢進し、食後のカイロミクロンの分泌がほぼ完全に抑制されることから、口腔内消化による脂質感知も、糖質と同様 GLP-1分泌を増強させる必須の分子ではないことが予想された。

申請者はこれまで、口腔外科医として主として口腔・咽頭の悪性腫瘍を対象とした臨床診療・医学研究を通じ、口腔・咽頭の悪性腫瘍に対する外科的治療後の口腔機能保持の重要性を実感していた。本研究の結果は、予想に反して、経口摂食時の GLP-1 分泌に口腔内消化は必須の役割は果たしていないことが明らかになった。しかし一方では、口腔内消化が、おそらくは迷走神経による制御を受けて摂食早期のインスリン分泌を引き起こすことが明らかになった。すなわち、口腔内消化と甘味の感知は血糖を降下させる唯一のホルモンであるインスリンの分泌を直接的に引き起こし、食後の血糖上昇を抑制しているものと考えられた。一方、糖質と脂質の摂取によって分泌されることが知られる GLP-1 は、口腔内消化を介した口腔内での感知よりも、腸管内で直接栄養素を感知することにより分泌され、食後の糖質と脂質代謝を抑制する働きを有するということが明らかになった。

本研究から、GLP-1 と比較しより直接的に血糖を制御するインスリン分泌が、口腔内消化と口腔内感知により迅速に惹起され、食後の血糖上昇を抑制することが明らかになった。このことから、口腔外科の治療後に、口腔内消化機能の温存や再構築することは、単に咀嚼機能を与えるのみならず、食後の栄養感知とそれによるエネルギー代謝の恒常性を維持するという点から、極めて重要であると考えられた。

## 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)

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

笠松 厚志 (KASAMATSU ATSUSHI)  
千葉大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60375730

#### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

#### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：