

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792348

研究課題名(和文)咀嚼習慣はマイオカインを介して肝機能の発達を促す

研究課題名(英文)Mastication habits promote development of liver function through myokines

研究代表者

土谷 忍 (Tsuchiya, Shinobu)

東北大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：90547267

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)：成長期における肥満や糖尿病が益々増加し、軟食やファストフードといった食生活の質的低下は益々深刻な社会問題となってきた。しかしながら、食生活と全身的な代謝障害を繋ぐメカニズムを明らかとした研究は未だ認められない。本研究では、マウスに粉末食あるいは固形食を与え、離乳後から6ヶ月齢まで長期飼育を行い、食習慣の質的低下が、咀嚼筋から産生されるマイオカインを介して、成長期における肝臓を中心とした糖代謝機能の発達を障害することを明らかとし、発達期における適切な食習慣が肝機能の発達を介して個体の成長発育の重要な環境因子となることを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Since obesity and diabetes are becoming increasingly prevalent in childhood, various problems associated with dietary habits-such as excessive eating of so-called soft food or fast food-are now matters of worldwide concern. However studies have revealed the mechanism that connects the eating habits and systemic metabolic disorder is not allowed yet. In this study, mice were fed with pellet- or powder-food from weaning until 6 months of age, the long-term eating of powdered food induced hyperglycemia and systemic-illness signs through myokines produced from masseter muscle. Among daily dietary habits, mastication of food of adequate hardness is an very important environmental factor in growth and development of an individual through the development of liver function.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：食習慣 糖代謝 IL-6

1. 研究開始当初の背景

Horace Fletcher が『よく噛んで食事することが食べ過ぎを防止し、全身ならびに口腔の健康を増進する』と提唱してから 100 年以上が経過した。しかしながら、soft food や fast food といった食生活の質的低下は益々深刻な社会問題となっており、成長期における食生活の崩壊と、肥満¹⁾や生活習慣病²⁾との関連性を示す研究も報告されている。しかしながら、食生活と全身的な代謝障害を繋ぐメカニズムを明らかとした研究は未だ認められない。

2. 研究の目的

習慣的な運動が肝臓における糖代謝の負荷となり、インスリン抵抗性を改善することが知られているが、『食事』に関してもマウスに供給する食餌を固くすることで、そのインスリン抵抗性や肥満の改善が確認されている³⁾。申請者の結果からも、IL-6 は咀嚼が肝臓に及ぼす刺激の中心的役割を担う分子であることが示されている。

近年、肝臓におけるインスリンシグナリングと IL-6 シグナリングに Crosstalk が存在し⁴⁾、IL-6 シグナリングの下流に存在する STAT3 のリン酸化を介した刺激が肝臓に働くことで、インスリン抵抗性が改善することが報告されている⁵⁾。

すなわち、咀嚼筋より産生された IL-6 が肝臓組織の STAT3 のリン酸化 (p-STAT3) を誘導することを示すことにより、咀嚼習慣が肝臓の糖代謝機構の発達に影響することを示すことができる。本研究では、発達期における食事の質的低下が咀嚼筋の IL-6 発現量を減少させ、肝臓における IL-6 シグナリングが減弱することを明らかとし、軟性食餌による長期飼育は肝臓の糖代謝機構の発達を障害することを示す。

3. 研究の方法

(1) 咀嚼運動時の IL-6 の動態を明らかにするため、以下の実験系を用いた。6-8 週齢の雄性 Balb/c マウスをプラスチック板

で遮蔽した円筒に閉じ込めると、マウスは脱出のために自発的にプラスチック板を咀嚼する。この咀嚼運動を用いて、咀嚼筋から産生された IL-6、および肝臓における SOCS3 の発現とグリコーゲン量を測定した。

(2) 粉末食 (以下 Soft 群) および固形食 (以下 Hard 群) 摂食前後のマウス血糖値の動態について比較検討を行った。粉末食は固形食 (ラボ MR ストック、日本農産工業) と同じ栄養成分のものを使用し、30 分間、自由摂取とさせた。

(3) 食餌を介した肝臓への慢性的な負荷 (軟食傾向の食生活) が肝臓の糖代謝機構に与える影響を解析するため、離乳後から 6 ヶ月齢まで長期飼育を行った。その間の両群間の体重増加、平常血糖値、血中インスリン濃度を測定した。また、これらのマウスを用いてブドウ糖およびインスリン負荷テストを行い、血糖値、糖負荷時の血中インスリン濃度について測定した。加えて、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にてマウス血清中のノルアドレナリン量の測定、副腎の組織化学的検討を行った。

(4) 血清中カテコールアミンの上昇による心臓血管機能への影響を解析するため、心拍数、平均動脈圧、拡張期血圧、収縮期血圧を測定した。

(5) 長期飼育マウスへの糖負荷時 (1g/kg BW, i. p.) の肝臓の小胞体ストレス応答の動態について、定量 PCR 法を用いて小胞体ストレス関連分子である、XBP-1 の発現について解析を行った。

4. 研究成果

(1) 咀嚼運動に伴い咬筋での IL-6 発現 (図 1) が有意に増加し、また肝臓に作用し、SOCS-3 の発現上昇とグリコーゲン量の低下が誘導されることが明らかとなった。(2) 30 分間の食餌摂取量については、両群間に差はなかったが、Soft 群の血糖値に

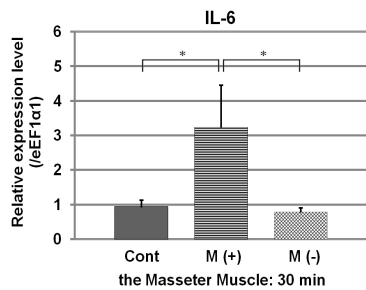


図1. マウス咬筋のIL-6発現

に関して、食後の上昇(図2)と絶食後早期の低下が確認された。

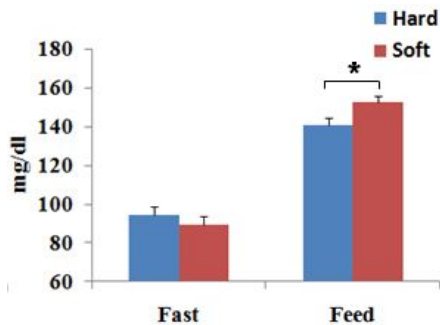


図2 Blood Glucose Level

(3) Soft群では有意に高い平常血糖値と低い血中インスリン濃度(図3)が確認され、血清中のアドレナリン、ノルアドレナリン、コルチコステロン量(図4)も有意に高い傾向があった。また、副腎の束状帯の肥厚が認められた。糖負荷時の血中インスリン濃度については、有意な上昇が認められた。

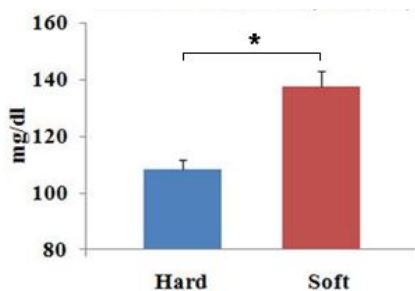


図3 The Blood Glucose Level

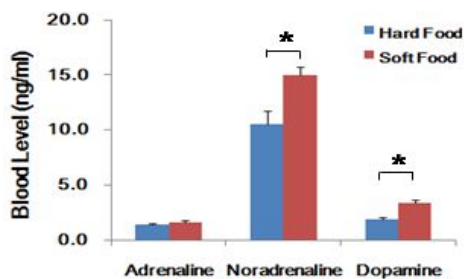


図4 Blood Catecholamine Level

(4) 両群間の心拍数には差は認められないが、拡張期血圧および平均動脈圧がSoft群では有意に高いことが明らかとなった。

(5) XBP-1の発現量に有意な変化は認められなかったものの(図5)糖負荷時に有意に高いスプライシングフォーム(XBP-1(s):活性型)の形成が認められた(図6)。

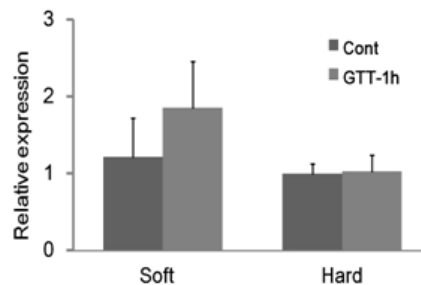


図5 肝臓でのXBP-1 mRNA発現

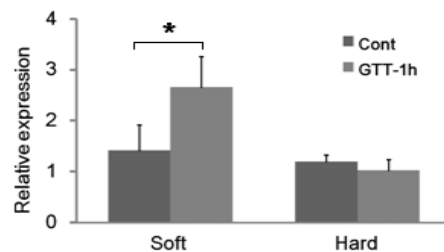


図6 肝臓でのXBP-1(s)mRNAの発現

近年、インスリン抵抗性に伴う糖尿病や肥満など、代謝性障害による生活習慣病の増加が世界的に問題となっている。原因として成長期における不規則な食生活の問題が示唆されており、社会的に『食育』への関心が高まってきている。小腸から吸収された栄養分は門脈系を介して肝臓に必ず集められるため、肝臓を中心とした代謝機構は食生活の質に直接的に影響を受ける。本研究では、栄養分の消化・吸収が簡易である粉末食利用して、食生活が直接的に肝臓の糖代謝機構の発達過程に影響することを、糖代謝、血糖値調整因子の血清レベル、および肝臓における小胞体ストレスを指標として明らかとした。すなわち、食生活の質的低下が個体の健康に大きく影響を及ぼす環境因子であることが明らかとされ、特に成長発育期における『食育』の役割を更に明確に示したものであるといえる。

小胞体ストレス (endoplasmic reticulum stress) 応答とは、正常な高次構造を形成できなかったタンパクが小胞体に蓄積した場合に起こる細胞の反応であり、細胞の機能障害を引き起こし、重度のストレスの場合にはアポトーシスが誘導される。本研究ではXBP1に変化は認められたものの、共同して働く分子である、BiP/GRP78やCHOP/GADD153, ATF-3, -4については有意な変化は認められなかった。上記の分子については、過去の研究によりタンパクレベルでのリン酸化や切断による活性化が報告されており、今後はこの点についても検討を行う必要がある。

本研究では、食習慣の質的低下が、成長期における肝臓を中心とした糖代謝機能の発達を障害することを明らかとし、発達期における適切な食習慣が肝機能の発達を介して個体の成長発育の重要な環境因子となることを明らかとした。咀嚼機能は他の運動機能よりも早期に発達するだけでなく、加齢に伴う低下が少ない特徴的な運動機能である。近年、高齢者医療の現場においては、咀嚼機能の維持・回復が直接的に健康増進へとつながることから、介護予防における取り組みの大きな柱ともなっている。本研究の結果からも咀嚼という行為が生活習慣病の予防の鍵となる可能性を秘めていることは明らかであり、1日3回、食事ごとに全身的な代謝を賦活化する『咀嚼』という運動は、世代を問わず生活習慣病を改善する習慣的なエクササイズとなる可能性を有しており、非常に魅力的なツールとなるものと考えられる。

引用文献

- 1) Toschke AM, et al. *Int J Pediatr Obes.* 2009. 21:1-7
- 2) Lee YC, et al. *J Formos Med Assoc.* 2007. 106:565-72
- 3) Nojima K, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006. 74:1-7
- 4) Weigert C, et al. *J Biol Chem.* 2006. 281:7060-7

5) Inoue H, et al. *Nat Med.* 2004. 10:168-74

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Tsuchiya M, Nijjima-Yaoita F, Yoneda H, Chiba K, Tsuchiya S, Hagiwara Y, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y, Tan-No K, Watanabe M. Long-term feeding on powdered food causes hyperglycemia and signs of systemic illness in mice. *Life Sci.* 2014 May 8;103(1):8-14. 査読有
doi: 10.1016/j.lfs.2014.03.022.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土谷 忍 (TSUCHIYA, Shinobu)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号: 90547267