

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350128

研究課題名(和文)咀嚼法とヒスチジン経口摂取のコンビネーションによる抗肥満効果の解明

研究課題名(英文) Investigation of anti-obesity effects of the chewing method and oral intake of histidine

研究代表者

桑野 稔子 (KUWANO, Toshiko)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号：20213647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、成人期男女の咀嚼法とヒスチジン経口摂取のコンビネーションによる抗肥満効果を解明することを目的とした。その結果、成人男性においては、十分な咀嚼とヒスチジン摂取によって、摂取エネルギーが低下したことから、摂食抑制効果が発揮される可能性が示唆された。また、成人女性においては、十分な咀嚼をすることで腹囲が低下し、摂食抑制作用に寄与する可能性が確認された。しかしながら継続的なヒスチジン摂取は、咀嚼と同様の効果は見られなかった。十分な咀嚼やヒスチジンによる摂食抑制効果は、性別により異なる結果となったが、抗肥満効果として、健康・栄養教育のエビデンスに活用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed at investigating the anti-obesity effects of the chewing method and oral intake of histidine among adults. We found that adequate chewing and oral intake of histidine decreased energy intake in adult men, which suggests that they are effective for decreasing food intake. Moreover, in adult women, adequate chewing decreased the abdominal circumference, but oral intake of histidine was less effective for decreasing food intake. Although the anti-obesity effects of the chewing method and oral intake of histidine vary according to sex, our findings suggest that they can be applied as evidence of the education of health and nutrition.

研究分野：栄養教育

キーワード：咀嚼 ヒスチジン 摂食抑制

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 咀嚼で駆動される中枢制御のエネルギー代謝調節

肥満遺伝子のコード蛋白であるレプチンは、ヒスタミン・ニューロン系を賦活化することが動物実験より明らかにされている (Sakata T, et al. *Exp Biol Med*, 228, 1106-10, 2003)。一方、この賦活化されたヒスタミン・ニューロン系は、肥満遺伝子の発現を抑制し、血中レプチン量を減少させる (Masaki T, et al. *Diabetes*, 50, 385-91, 2001)。レプチン抵抗性のある肥満者においても人工的にヒスタミン・ニューロン活動を賦活化できれば体重減少は達成できる。また咀嚼は、摂食抑制作用だけでなく、末梢での脂肪分解促進と脂肪合成抑制の相互作用、さらにエネルギー消費亢進作用などが相俟って、生体のエネルギー代謝を恒常的に維持している (Sakata T, et al. *Nutrition*, 13, 403-11, 1997) (Masaki T, et al. *Diabetes*, 50, 376-84, 2001) (Tsuda K, et al. *Exp Biol Med*, 227, 208-13, 2002)。

代表者の桑野は、これまでの研究において、青年期女性を対象に継続的な食前ガムチューイング介入を実施した結果、体重を減少させ、視床下部・下垂体系を介して内臓脂肪分解 (MRI 測定) を促進することを解明した (論文投稿中)。

### (2) 内臓脂肪燃焼を標的にした「咀嚼法」とその長期継続困難から発生する体重のリバウンド

代表者の Kuwano は、日常的に摂取している食事は、全体的に軟らかい傾向であり、意識して噛みごたえのある食物を選択していかなければ十分な咀嚼ができない食環境であることを報告した (Kuwano T, et al. *J Masticat & Health Soc*, 9, 17-28, 1999) (桑野ら日本衛生学会誌, 52, 624-30, 1998)。

一方、咀嚼法 (坂田編 肥満症治療マニュアル, 1996) は、毎食事の咀嚼回数を原則として1口につき30回に固定する方法であり、食環境に左右されず、自分の意思で行えるが、長期間継続には各自の努力が必要となる。肥満者は、一般的に早食いが多く、咀嚼を十分に行わないと神経ヒスタミンの作用が発揮できず肥満が進行する。そこで、咀嚼法を有効に利用すれば、満腹感を感じながら食欲を抑え、内臓脂肪分解を亢進させ、末梢でのエネルギー消費を促進させる。咀嚼は朝、昼、夕の3食毎に繰り返されるため、減量だけでなく、体重の長期維持にも効果的である。しかしながら、実際に咀嚼法を確実に長期間継続させるには、咀嚼法のみでは成功率が低く、体重のリバウンドは回避できず、咀嚼記録用紙を用いたセルフモニタリングを併用しなければ難しい (坂田 日本味と匂学会誌, 10, 223-8, 2003)。またこれまでに代表者の Kuwano は、毎食の咀嚼回数を増加させる食前ガムチューイングの摂食抑制効果は、対象者自身の自発的な意思や継続的に実施して

いく態度がなければその効果は得られないことを明らかにし、さらに咀嚼指導 (良く噛む) のみでは肥満抑制を継続することが困難である対象者が多く、肥満指導には限界があることを確認している (2011年 第22回日本咀嚼学会学術大会)。

### (3) Brain foods としてのL-ヒスチジンを強化した食事が肥満指導の新たな提案となるか?

脳内のヒスタミン濃度は、ヒスタミンを経口摂取しても血液脳関門を通過できず、変化は及ばない。脳内の神経ヒスタミン合成は、食事由来のL-ヒスチジン摂取量に依存しており、経口投与したL-ヒスチジンが脳内ヒスタミン・ニューロン系を賦活化した結果と同様の効果を発揮する (Masaki T, et al. *Diabetes*, 50, 376-84, 2001)。すなわち、毎回の食事でL-ヒスチジンを摂取することにより、脳内ヒスタミン・ニューロン系が賦活化されれば、咀嚼法に頼らなくても体重減少が可能となる (Sakata T, et al. *Nutrition*, 13, 403-11, 1997)。しかしながら、現在までに、ヒスチジンのヒト介入試験は、中島らが対象者数2名に3週間介入した報告 (中島ら 肥満研究, 12, 65-7, 2006) しかない。高含有ヒスチジン食品は、マグロやカツオ等の赤身魚、サバやアジ等の多獲性赤身魚等であり、日本では、伝統食である和食の鰹だし汁を始め、多くの食材に馴染みがある。これらの高含有ヒスチジン食品を意識的に食事に加えた食事の提案は、咀嚼法で危惧される継続困難やリバウンドの回避が可能となり、肥満指導の新たな提案が可能となる。

### (4) 対象者が継続可能な“簡便かつ効果的な体重減少法”の新たな栄養教育への展開

現在までに、咀嚼法の実施とL-ヒスチジンを経口摂取した場合の抗肥満作用のコンビネーションによる効果を解明した研究報告例はない。上記の基礎的事実に基づき、本研究課題では、咀嚼法と同様の効果を発揮できるL-ヒスチジン経口摂取のコンビネーションによる抗肥満効果の有効性を解明し、肥満指導の継続やリバウンド回避が困難な対象者に対して咀嚼法に替わる高含有ヒスチジン食品の経口摂取の有効性、また双方の効果を明らかにする。将来的に、抗肥満作用のある高含有ヒスチジン食品の和食の提案 (高含有ヒスチジン食品、噛み応えのある食材による咀嚼数の増大、低エネルギーの食事) にも繋がる肥満指導のエビデンスとなる。さらに、肥満者が継続可能な“簡便かつ効果的な体重減少法”への新たな栄養教育への展開に寄与する。

## 2. 研究の目的

本研究は、肥満予防・改善を目指して、脳内ヒスタミン・ニューロン系を賦活化し内臓脂肪低減に有用な咀嚼法とヒスチジン経口

摂取のコンビネーションによる抗肥満効果を解明することを目的とした。

本研究では、(1) 成人男性を対象としたヒスチジン摂取量の実態把握と身体状況、生活習慣等の関連性を検討する観察研究と、(2) 咀嚼法とヒスチジン経口摂取におけるヒト介入試験(成人男性、成人女性)を実施し、上記目的のために研究を遂行した。

### 3. 研究の方法

(1) 成人男性を対象としたヒスチジン摂取量の実態把握と身体状況、生活習慣等の関連性を検討する観察研究

静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認後、山間地域である Y 市在住の男性(平均年齢 45.9±8.1 歳、 $n=75$ )と沿岸地域である S 市在住の男性(平均年齢 47.4±5.9 歳、 $n=63$ )を対象者に、アセスメント(身体計測、血圧測定、血液生化学検査、DHQ-L による食物摂取状況調査、生活習慣・食習慣に関するアンケート)を実施した。その後、各アセスメント項目におけるヒスチジン摂取量の四分位別比較と地域別によるヒスチジン摂取量の 50%ile 別比較を行った。統計解析は、SPSS 15.0 J for Windows にて行い、有意確率は全て 5%未満とした。

(2) 咀嚼法とヒスチジン経口摂取におけるヒト介入試験

#### 成人男性

静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認後、肥満もしくは肥満傾向にある男性 31 名(平均年齢 25.9±7.6 歳)に対し、アセスメント(身体計測、血圧測定、血液生化学検査、DHQ-L・秤量法による食物摂取状況調査、生活習慣・食習慣に関するアンケート)を実施した。その後、ペアマッチを行い(年齢、体脂肪率、腹囲、血圧、TG、HDL-Chol、LDL-Chol、Glu、HbA<sub>1c</sub>、摂取エネルギー量)、対象者を対照群( $n=11$ )、咀嚼群( $n=10$ )、ヒスチジン群( $n=10$ )に分けた。咀嚼群には食事の際に一口 30 回の咀嚼法を実施してもらった。ヒスチジン群には、かつお節粉末 40 g(ヒスチジン 1 g 含有)を毎日摂取してもらった。介入開始から 12 週間後に全群に対し、介入前と同様のアセスメントを実施し、介入効果の検討を行った。統計解析は、SPSS 15.0 J for Windows にて行い、有意確率は全て 5%未満とした。

#### 成人女性

静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認後、研究同意の得られた女性 37 名(平均年齢 21.9±5.2 歳)を対象者とした。アセスメントは成人男性と同様である。その後、成人男性と同様、ペアマッチを行い、対象者を対照群( $n=12$ )、咀嚼群( $n=13$ )、ヒスチジン群( $n=12$ )に分けた。咀嚼群には、食前に 10 分間のガムチューイングを、ヒスチジン群にはかつお節粉末 40 g(ヒスチジン約 1 g 含有)

を毎日摂取してもらった。介入開始から 12 週間後に介入前と同様のアセスメントを実施し、介入効果の検討を行った。統計解析は、SPSS 15.0 J for Windows にて行い、有意確率は全て 5%未満とした。

### 4. 研究成果

(1) 成人男性を対象としたヒスチジン摂取量の実態把握と身体状況、生活習慣等の関連性を検討する観察研究

食物摂取状況調査の結果、ヒスチジン摂取量は、山間地域である Y 市は 2194±858mg、沿岸地域である S 市は、2295±883mg であり、摂取量に差は認められなかった。

ヒスチジン摂取量四分位別比較において、身体計測値や血液生化学検査結果に有意な差は認められなかった。

食物摂取状況調査結果においては、ヒスチジン摂取量が高値であるほどタンパク質、鉄、ビタミン類、総食物繊維摂取量が有意に高値を示した( $p<0.05$ )。

また、2 地域のヒスチジン摂取量 50%ile 別に各アセスメント項目の比較検討を行った結果、山間地域である Y 市では高ヒスチジン摂取群の方が低ヒスチジン摂取群よりも HDL-Chol 濃度が有意に高値を示し、沿岸地域である S 市では、アルコール摂取量が有意に低値を示した( $p<0.05$ )。

(2) 咀嚼法とヒスチジン経口摂取におけるヒト介入試験

#### 成人男性

咀嚼群では、介入後に摂取エネルギー、炭水化物摂取量が有意に減少した( $p<0.05$ )。また、食行動質問表の得点において、「早食いである」、「ほとんど噛まない」など食べ方に関する質問項目の平均点数が低値傾向にあった( $p<0.1$ )。

ヒスチジン群では、介入後に摂取エネルギー、摂取重量が有意に減少した( $p<0.05$ )。また疲労自覚質問紙の得点において、対照群では介入前後に有意な差が認められなかったものの、ヒスチジン群では介入後に有意に低値を示し( $p<0.01$ )、自己評価式抑うつ性尺度の点数においてもヒスチジン群では、介入後に低値傾向を示した( $p<0.1$ )。

#### 成人女性

対照群では、身体計測値、食物摂取状況調査結果において介入前後に変化はみられなかった。

咀嚼群では、介入後に腹囲が有意に減少し( $p<0.01$ )、DHQ-L による 1 日の食物摂取重量も有意に減少した( $p<0.05$ )。また、満腹感覚に関する質問の平均得点が介入後に有意に低値を示し( $p<0.01$ )、A 型傾向判別、状態不安尺度の得点も介入後に有意に低値を示した( $p<0.05$ )。さらに、介入後に食事の量が減った、食事をよく噛むようになった、食事の速度が遅くなったと回答した者が有意に多

かった ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ )。

ヒスチジン群では、A型傾向判別のみ、介入後に有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。

本研究の結果より、成人男性の継続的な咀嚼法の実施やヒスチジンの継続摂取は、摂食抑制効果を発揮する可能性が示唆された。また、ヒスチジンの継続摂取は疲労改善効果、抑うつ傾向改善に対する有効性が推察された。このことからヒスチジン摂取は、咀嚼回数が少ない現代人に対し、咀嚼の代替となる可能性が示唆された。

また、成人女性は、継続的な咀嚼運動は摂食抑制作用や、気分の改善・精神面の安定に寄与する可能性が確認された。しかし、ヒスチジン群においては咀嚼と同様の効果は見られなかった。ヒスチジン摂取は、咀嚼運動に比較し、生体に与える影響は少ないことが本研究結果から示唆された。

本研究において、咀嚼法やヒスチジンの経口摂取は、性別により異なる結果となったが、抗肥満における健康・栄養教育のエビデンスに活用できる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Aiso I, Inoue H\*, Seiyama Y, Kuwano T.  
\*Contributed equally.

Compared with the intake of commercial vegetable juice, the intake of fresh fruit and komatsuna (*Brassica rapa* L. var. *perviridis*) juice mixture reduces serum cholesterol in middle-aged men: a randomized controlled pilot study. *Lipids Health Dis.* **13**, 102, (2014).  
Doi: 10.1186/1476-511X-13-102. 査読有

Inoue H, Sasaki R, Aiso I, Kuwano T.  
Short-term intake of a Japanese-style healthy lunch menu contributes to prevention and/or improvement in metabolic syndrome among middle-aged men: a non-randomized controlled trial. *Lipids Health Dis.* **13**, 57, (2014).  
Doi: 10.1186/1476-511X-13-57. 査読有

Inoue H, Yamakawa-Kobayashi K, Suzuki Y, Nakano T, Hayashi H, Kuwano T.  
A case study on the association of variation of bitter-taste receptor gene TAS2R38 with the height, weight and energy intake in Japanese female college students. *J Nutr Sci Vitaminol.* **59**, 16-21, (2013).  
Doi: <http://doi.org/10.3177/jnsv.59.16> 査読有

井上広子, 桑野稔子 幼児とその保護者のスポット尿中コルチゾール濃度とストレス評価との関連 教育医学, **58**, 264-273, (2013). 査読有

〔学会発表〕(計10件)

井上広子, 築城百香, 桑野稔子: 青年期女性の自律神経活動と心身の健康状態についての検討 第62回日本栄養改善学会学術総会 福岡国際会議場(福岡県福岡市)2014年9月26日

濱本菜穂, 井上広子, 桑野稔子: 継続的な咀嚼およびヒスチジンの経口摂取が食生活・生活習慣に与える影響 第62回日本栄養改善学会学術総会 福岡国際会議場(福岡県福岡市)2014年9月25日

森元雪菜, 井上広子, 中村こず枝, 長屋郁子, 桑野稔子: 幼児における精神的健康状態と食生活との関連 第62回日本栄養改善学会学術総会 福岡国際会議場(福岡県福岡市)2014年9月24日

Hiroko Inoue, Ryosuke Sasaki and Toshiko Kuwano. Intake of a Japanese-style healthy lunch contributes to normalization of serum adipocytokine. 12th Asian Congress of Nutrition, 15 May, 2015 (PACIFICO Yokohama)(神奈川県横浜市)

中村こず枝, 桑野稔子, 井上広子: 岐阜県一地域における小児での受動喫煙実態調査 第5回日本小児禁煙研究会学術集会 沖縄小児保健センターホール(沖縄県南風原町)2015年2月22日

鈴木裕一, 井上広子, 桑野稔子, 小林公子, 中野輝世, 和栗智治: Propylthiouracilの苦味を強く感じる人は食塩摂取量が多い: 日本女子大学生を対象とした検討 日本味と匂学会第48回大会 東海大学(静岡県静岡市)2014年10月2日

渡邊未来, 市川実久, 井上広子, 桑野稔子: 咀嚼介入後における身体状況と生活習慣の変化 -実年齢男性の体格別比較- 日本咀嚼学会第25回学術大会 静岡県立大学(静岡県静岡市)2014年9月20日

井上広子, 渡邊未来, 桑野稔子: 高校生の食生活の実態と食環境整備による食生活への影響 第61回日本栄養改善学会学術総会 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)2014年8月21日

井上広子, 桑野稔子: エラスチンカプセル摂取による抗動脈硬化作用の検討 第60回日本栄養改善学会学術総会 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)2013年9月14日

相曾いずみ, 井上広子, 桑野稔子: 実年齢男性の野菜ジュース摂取による血液性状への影響 第60回日本栄養改善学会学術総会 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)2013年9月14日

〔図書〕(計2件)

桑野稔子(分担執筆・共著)「健康・栄養教育の実践と活用」,(株)医歯薬出版, 106-114, 2013

桑野稔子(分担執筆・共著)「栄養教育論」改定第3版,(株)南江堂, 135-149, 2013

〔その他〕

ホームページ等

<http://sfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/commnutr/studys.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

桑野 稔子 (KUWANO, Toshiko)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号: 20213647

### (2) 研究分担者

井上 広子 (INOUE, Hiroko)

東洋大学・食環境科学部・准教授

研究者番号: 60438190