

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670813

研究課題名(和文)咀嚼の崩壊は代謝性疾患の発症基盤 - Network Medicineの視点から -

研究課題名(英文) Impairment of masticatory ability would induce the metabolic syndrome.

研究代表者

土谷 昌広 (Tsuchiya, Masahiro)

東北大学・歯学研究科(研究院)・大学院非常勤講師

研究者番号：60372322

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)： Network Medicineの概念から糖尿病などの代謝性疾患治療は包括的なものとなりつつあるが、咀嚼機能の回復については認知度が低い。本研究では、咀嚼機能の低下に伴う食習慣の質的低下が、糖代謝機構の恒常性を障害することを明らかとした。

マウスを粉末食にて長期飼育した結果、インスリン濃度の低下、アドレナリン、コルチコステロンの上昇が認められ、平常時血糖値の有意な上昇が認められた。加えて、行動についても粉末食飼育群とコントロール群の間に違いが認められた。以上の結果は食生活の崩壊と生活習慣病との関連を裏付けるもので、咀嚼機能の回復は代謝性障害の治療選択肢に入れられるべきであることが示された。

研究成果の概要(英文)： The hyperglycemia associated with long-term powdered-food feeding may lead to certain systemic illness signs, such as elevations of blood glucose and hypertension in mice. Mastication is very important for the maintenance of systemic health, via reduction in the levels of blood glucose and/or stress hormones.

Chewing dysfunction was reported as a risk factor for metabolic syndrome. Our results suggest that the dietary habits of patients are as important as the nutritional dietary information that they receive. Diet therapy is critically important in the management of diabetes. Meanwhile, chewing ability is often neglected in the care of diabetic patients. Considering that people who are losing their teeth tends to prefer a soft diet, patients with chewing dysfunctions such as edentulous patients could not properly undergo diet therapy. With decreased chewing function, dental care, including implants, should be an effective choice compared with simple medication management.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：咀嚼 メタボリックシンドローム グライセミックインデックス

1. 研究開始当初の背景

近年, Network Medicine の概念から糖尿病に代表される代謝性疾患の治療法が更に包括的なものとなっている。咀嚼機能の低下と糖尿病や肥満などの代謝性疾患との関連は示唆されているが, 咀嚼機能と代謝性疾患を繋ぐ明らかなエビデンスは認められない。

また, soft food や fast food といった食生活の崩壊と肥満や生活習慣病との関連が示され, 『食生活の悪化』は深刻な社会問題となっている。しかしながら, そのメカニズムは不明である。

以上のことは, 代謝性疾患患者への咀嚼機能回復が軽視されている現状と一致しており, 将来的な疾患へのチームアプローチの発展を考えた場合, 基盤となるメカニズムの提示が必須である。

2. 研究の目的

食後の血糖値はインスリンなどの血糖値調節ホルモンにより適切に制御されている一方で, 食習慣の悪化(軟食化など)がそれらの制御機構にどのような影響を及ぼすかについては明らかとなっていない。本研究では粉末食による長期飼育がマウスの糖代謝機構, および行動にどのような影響をもたらすかについて検討を行い, 食習慣が生活習慣病の発症基盤となることについて検証を行った。

3. 研究の方法

Balb/c マウス(3週齢)に通常食(Cont群), もしくは粉末食(Powder群)を与え, 短期飼育(5週齢迄)長期飼育(20週齢迄)を行った。それらの各群について, 血糖値の動態, 血清中のインスリン, カテコールアミン量の測定を行った。また, 副腎に関して形態学的測定を行った。以上の結果から, Powder群における交感神経系の亢進が疑われたため, 尾動脈血圧を測定し, 行動異常(自発運動量や社会性行動)についても検討を行った。くわえて, 2型糖尿病治療薬リラグルチド(200 μ g/kg)の腹腔内投与を行い, 血糖値の改善が Powder群で観察された問題を改善するかどうかについても評価を行った。

4. 研究成果

Powder群においては平常血糖値の有意な上昇, 血中インスリンレベルの低下に

加えて, 血中カテコールアミン(アドレナリン, ノルアドレナリン)量の上昇が確認された。また, それらの事象と一致した, 副腎の肥大, 拡張期血圧の上昇と自発運動量の増加, 社会性行動の亢進が示された。これらの結果は, 粉末食といった食生活の問題が糖代謝機構に影響を及ぼし, 血糖値と血圧を高め, 生活習慣病の基盤となることを類推する状況をもたらすことを示している。また, リラグルチド投与は, Powder群の平常血糖値を改善し(図A), Powder群で認められた行動異常についても Cont群と同程度にまで減少させた(図B)。

粉末食では摂取から消化吸収が早く, 食後血糖値の簡易な上昇と空腹時における早期の低下をもたらす。本研究の結果

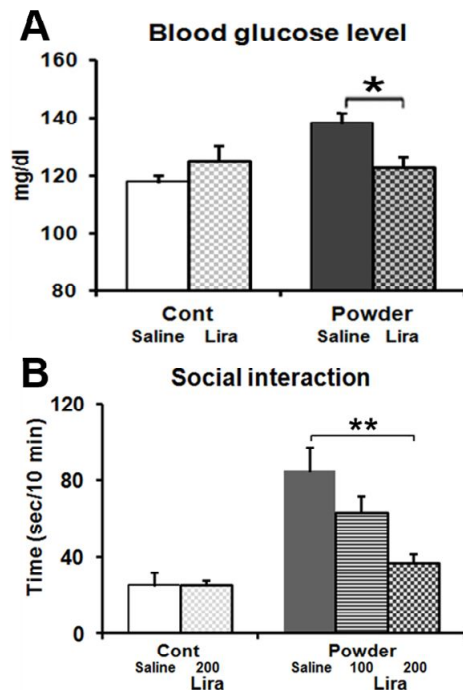


図. 粉末食飼育に伴う血糖値上昇(A)と社会性行動の増加(B). リラグルチド投与によって Powder群で認められた異常が改善している(雑誌論文より引用)。

は, 食生活の慢性的な悪化が内分泌系を介して全身的な代謝機構の障害を誘導し, 日常的な血糖値, 血圧の上昇を誘導することを示している。くわえて, 食生活に起因した血糖値の問題は, 血圧や精神状態と関連した行動異常といったアウトカムにまで影響する可能性が示された。

糖尿病罹患と咀嚼障害との関連が示されているが, 本研究の結果はそれを支持

するものであり、適切な食生活を支える咀嚼機能を支持・回復することが生活習慣病を予防するうえで重要な環境因子となることを示している。

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7件)

Tsuchiya M, Niijima-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*. 査読有, 2014 103(1):8-14.

DOI: 10.1016/j.lfs.2014.03.022.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320514003610>

Nemoto E, Gotoh K, Tsuchiya M, Sakisaka Y, Shimauchi H. Extracellular ATP inhibits IL-1-induced MMP-1 expression through the action of CD39/nucleotidase triphosphate dephosphorylase-1 on human gingival fibroblasts. *Int Immunopharmacol*. 査読有, 2013 17(3):513-8.

DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.014.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576913002993>

Tsuchiya S, Tsuchiya M, Nishioka T, Suzuki O, Sasano Y, Igarashi K. Physiological distal drift in rat molars contributes to acellular cementum formation. *Anat Rec (Hoboken)*. 査読有, 2013 296(8):1255-63.

DOI: 10.1002/ar.22731.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.22731/abstract>

Yabe Y, Hagiwara Y, Suda H, Ando A, Onoda Y, Tsuchiya M, Hatori K, Itoi E. Joint immobilization induced hypoxic and inflammatory conditions in rat knee joints. *Connect Tissue Res*. 査読有, 2013 54(3):210-7.

DOI: 10.3109/03008207.2013.786056.

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/03008207.2013.786056>

Suto M, Nemoto E, Kanaya S, Suzuki R, Tsuchiya M, Shimauchi H. Nanohydroxyapatite increases BMP-2

expression via a p38 MAP kinase dependent pathway in periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol*. 査読有, 2013 58(8):1021-8.

DOI:

10.1016/j.archoralbio.2013.02.014.

[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003-9969\(13\)00072-1](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003-9969(13)00072-1)

Yoneda H, Niijima-Yaoita F, Tsuchiya M, Kumamoto H, Watanabe M, Ohtsu H, Yanai K, Tadano T, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y. Roles played by histamine in strenuous or prolonged masseter muscle activity in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 査読有, 2013 40(12):848-55.

doi: 10.1111/1440-1681.12167.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.12167/pdf>

Niijima-Yaoita F, Tsuchiya M, Saito H, Nagasawa Y, Murai S, Arai Y, Nakagawasai O, Nemoto W, Tadano T, Tan-No K. Influence of a long-term powdered diet on the social interaction test and dopaminergic systems in mice. *Neurochem Int*. 査読有, 2013, 63(4):309-15.

DOI: 10.1016/j.neuint.2013.07.004.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018613001939>

[学会発表](計3件)

千葉航, 土谷昌広, 渡邊誠, 佐々木啓二, 坪井明人, 服部佳功. 長期飼育における粉末食のマウス糖代謝機構への影響と行動異常の誘発に関する研究. 第56回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2014/9/26, 福岡.

千葉航, 土谷昌広, 八百板(新島)富紀枝, 米田博行, 渡邊誠, 佐々木啓一. 粉末食飼育はマウスの糖代謝機構を障害し, 行動異常を誘発する. 日本老年歯科医学会 第24回学術大会, 2013/6/4~6/6, 大阪.

八百板富紀枝, 荒井香, 下道麻夏, 齊藤貴之, 土谷昌広, 齊藤弘子, 村井繁夫, 荒井裕一朗, 根本互, 中川西修, 只野武, 丹野孝一. 粉末食飼育マウスにおける Social interaction の障害について. 平成25年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム, 2013/5/25, 仙台.

〔図書〕(計1件)

渡邊 誠,土谷昌広 他,アーク出版,
特集 / 「向精神薬の副作用と対策
Update」第43巻11号,2014.

〔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 昌広 (TSUCHIYA, Masahiro)
東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常
勤講師
研究者番号：60372322

(2) 研究分担者

佐々木 啓一 (SASAKI, Keiichi)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：30178644

黒石 智誠 (KUROISHI, Toshinobu)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：30400261

西岡 貴志 (NISHIOKA, Takashi)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：50641875

(3) 連携研究者

遠藤康男 (ENDO, Yasuo)
東北大学・大学院歯学研究科・教育支援者
研究者番号：50005039

八百板富紀枝 (YAOKITA, Fukie)
東北薬科大学・薬学部・助教