

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390438

研究課題名(和文)咀嚼機能が糖代謝能の改善に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effect of improvement on glycometabolism by masticatory function

研究代表者

越野 寿(KOSHINO, Hisashi)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：90186669

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：高脂肪食を与えることによって2型糖尿病モデルマウスを製作し、咀嚼の動作が糖代謝に関わるホルモンの分泌に影響を与えるかどうかについて検討した。

短時間の咀嚼の動作によって、インシュリン分泌を促進させるホルモン(グルカゴンライクペプチド1、GLP-1)の分泌が自律神経を介して促進された。さらに、長期間に渡る咀嚼の継続はGLP-1の分泌を恒常的に促進し、咀嚼を十分に行うことが糖尿病の改善に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：C57Bl/6j mice were maintained for 12 weeks on high fat diet and became diabetes. We examined the change of secretion of glucagon-like peptide 1(GLP-1) by mastication in type 2 diabetes mice.

Mastication promotes secretion of GLP-1 via the autonomic nervous system. Moreover, continual mastication for long period maintains the level of GLP-1 in serum. Accordingly, it is suggested that mastication is effective for improvement of diabetes.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：咀嚼 糖代謝 GLP-1

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病とは、生活習慣が要因となって発生する諸疾患を指し、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に關する疾患群」とされ、具体的にはインスリン非依存性糖尿病(成人型糖尿病)肥満、脂質異常症、高尿酸血症、循環器疾患、大腸癌、高血圧症、肺扁平上皮癌、慢性気管支炎、肺気腫、アルコール性肝障害、歯周病、骨粗鬆症などが含まれる。生活習慣のうち、食習慣は、カロリー摂取量や栄養の質など種々のファクターが含まれており、咀嚼も重要な因子の1つであると考えられる。これまで、咬合・咀嚼と全身との関連については多数の報告がなされており、咀嚼が生活習慣病を抑制することを想起させる実験報告もいくつかあるが、科学的な検証がなされた報告はほとんどない。

厚生労働省の平成 19 年度国民健康栄養調査によると、糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約 1,320 万人、合わせて約 2,210 万人と推定され、今後の患者数の増加が強く懸念されている。糖尿病のうち、2 型糖尿病は栄養のバランスや食物摂取に關する生活習慣とその病因が深い関わりを持ち、摂食行動には咀嚼が重要な役割を果たしている。咀嚼は、栄養摂取のみならず、QOL の保持、向上にとって極めて重要な意義を持つことが明らかとなりつつあり、咀嚼機能が改善されることにより、全身機能の改善が認められることが多数報告されている。このことから、自身の歯を長期間にわたって保全することの重要性が叫ばれている。

2. 研究の目的

これまで、咀嚼と糖尿病の關係について、いくつかの報告がなされている。それらの研究は主としてヒトを対象とし、咀嚼が食後高血糖を抑制すること、インスリンの分泌を促進することが複数報告されている。一方、桑村らは、1983年から2006年の文献を分析し、科学的根拠に基づいた研究は行われていないことを報告しており(The Journal of Nursing Investigation(1348-3722)6 卷 2 号 Page70-822007)、2007 年以降もそのメカニズムの解明には至っていない。インスリンの分泌は主として、血糖とインクレチンによる調節を受けている。インクレチンは小腸から分泌される消化管ホルモンであり、自律神経系の調節によりその分泌が調節されていることが知られている。一方、咀嚼は自律神経系の活動に影響を及ぼし、咀嚼によって迷走神経が活性化することが知られている。このことから咀嚼がインクレチンの分泌に關与している可能性が十分に考えられる。

咀嚼が糖尿病の予防や血糖のコントロールに有効であることが示されれば、咀嚼を十分にできるよう口腔内の環境を整え、それを維持できるようケアしていくことが糖尿病

の予防や治療に役立つと考えられる。

そこで本研究では、咀嚼行為によって糖代謝に關するホルモンが影響を受けるかどうか、さらに長期間に渡る咀嚼の継続が糖代謝に關するホルモンの分泌に影響を及ぼすかどうかを目的とし検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 2 型糖尿病モデルマウスの作製

動物種について

高脂肪食によって肥満になりやすい特徴を備えた C57BL/6J マウスを用いた。

飼料について

飼料として脂肪分 60%カロリー比高脂肪飼料(HFD-60、オリエンタル酵母工業株式会社)を用いた。自由摂取できる水に加え、25%グルコース水溶液、50%グルコース水溶液または経口・経管両用栄養剤(エンシュアリキッド、株式会社明治)を同時に与える群を設定した。

糖尿病の判定について

上記の条件で 12 週間飼育をし、各群の体重および随時血糖値を定期的にモニターした。最後に 24 時間絶食させた後、体重 1kg 当たり 2g のグルコースを投与する糖負荷試験を行った。

(2) 短時間の咀嚼行動が糖代謝に与える影響についての検証

糖尿病モデルマウスを 24 時間絶食させた後、固形飼料を給餌させ、食物の十分な粉砕行動を行わせる咀嚼群と液体飼料を給餌させ、嚥下のみを行わせる非咀嚼群の 2 群を設定した。なお液体飼料と固形飼料の成分は同一である。各飼料を 5 分間で体重 1kg 当たり 10 kcal 摂取したものを分析対象とした。飼料摂取開始前、摂取開始 30 分後、60 分後および 90 分後に、DPP-4 阻害剤を添加した採血管を用いて心臓より血液の採取を行った。

採血した血液からクーロメトリーを利用した酵素電極法で血糖値を測定した後、遠心分離を行い血清を抽出し、血清中の活性型 GLP-1 濃度を GLP-1 active form assay Kit を用いた ELISA 法により測定した。吸光度測定器で標準物質である活性型 GLP-1 とサンプルの 450nm の波長における吸光度を測定した。標準物質の吸光度から検量線を作成し、血清中の活性型 GLP-1 濃度を算出した。

(3) 咀嚼によるインクレチン調節機構の解析

迷走神経を遮断した場合の咀嚼行動による糖代謝への影響を調べるために、糖尿病モデルマウスを 24 時間絶食後、アトロピン硫酸塩 0.1 mg/kg を腹腔内投与した。(2)と同様に固形飼料または液体飼料を一定量給餌させた後、採血を行い血清中の活性型 GLP-1 濃度を測定した。

(4) 長期の咀嚼行動が糖代謝に与える影響

についての検証

糖尿病モデルマウスに通常の固形飼料または液体飼料を給餌させ、12週間飼育した。固形飼料を給餌する群を長期固形群、液体飼料を給餌する群を長期液体群とし、12週後の随時血糖値および血清中の活性型 GLP-1 濃度の測定を行い長期の咀嚼行動が糖代謝に与える影響について検証を行った。

4. 研究成果

(1) 糖尿病モデルの判定について

糖尿病モデルマウスを作製するための飼料の投与を開始後、1週おきに体重と随時血糖値を測定した(図1、図2)。脂肪分60%カロリー比高脂肪飼料と経口・経管両用栄養剤を組み合わせた場合に体重が最も増加し、随時血糖値も最も高い値を示した。12週後に糖負荷試験を行ったところ、上記飼料の組み合わせで最も血糖値の下降が遅かった(図3)。

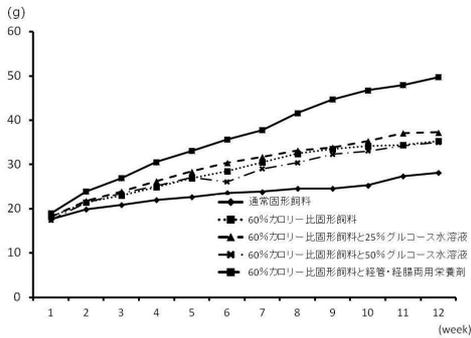


図1. 各飼料条件における体重の経時的変化

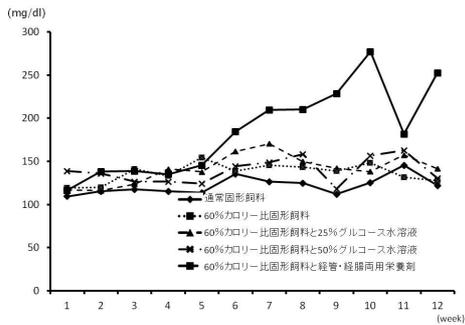


図2. 各飼料条件における随時血糖値の経時的変化

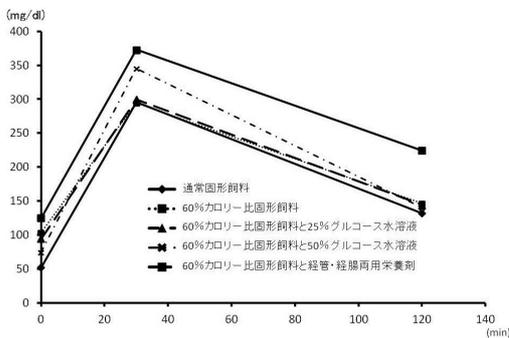


図3. 各飼料条件における糖負荷試験の結果

12週後の随時血糖値は 311 ± 35 mg/dl で、糖負荷試験の120分後の血糖値は 249 ± 38 mg/dl となり、これらの値は日本糖尿病・肥満動物学会の判定基準を満たしているので、糖尿病モデルマウスと判断した。

(2) 短時間の咀嚼行動が糖代謝に与える影響について

糖尿病モデルマウスにおける咀嚼群と非咀嚼群の血糖値および血清中の活性型 GLP-1 濃度の経時変化のグラフを図4、図5に示す。それぞれの縦軸に血糖値および血清中の活性型 GLP-1 濃度を、横軸に飼料摂取からの時間を表す。両群の血糖値は飼料摂取後、上昇が認められ、それぞれの飼料を等量摂取したことが確認された。活性型 GLP-1 濃度においては飼料摂取30分後で咀嚼群が非咀嚼群に比較して有意に高い値を示した。

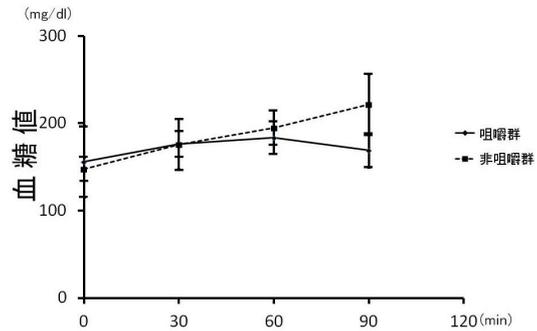


図4. 咀嚼を行った後の血糖値の経時的変化

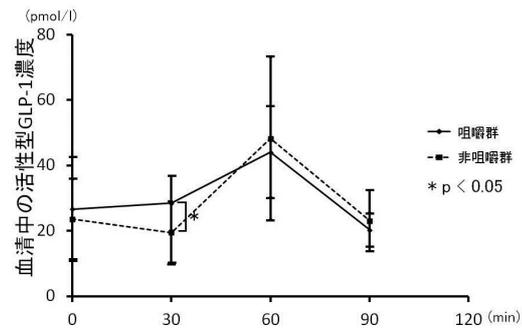


図5. 咀嚼を行った後の活性型 GLP-1 の経時的変化

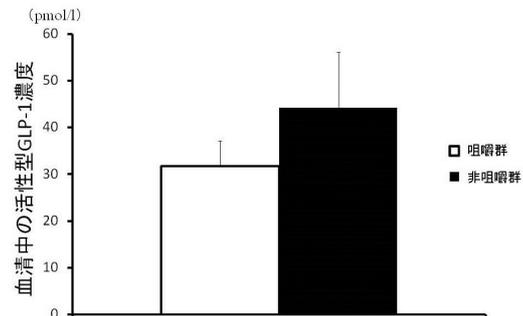


図6. 迷走神経を遮断した場合の活性型 GLP-1 濃度

次に、迷走神経を遮断した場合の血清中の活性型 GLP-1 濃度の検討を行った。アトロピ

ンを腹腔内投与し、迷走神経を遮断した場合の飼料摂取 30 分後の咀嚼群と非咀嚼群の血糖値および血清中の活性型 GLP-1 濃度のグラフを図 6 に示す。迷走神経をブロックすることによって先ほどの結果で認められた両群間の有意差は消失した。

これらの結果から糖尿病モデルマウスにおいて、短時間の咀嚼行為が血清中の活性型 GLP-1 濃度へ影響を与えていることが示唆された。その際、迷走神経をブロックすることによって飼料摂取後 30 分の時点で咀嚼群に認められた有意差が消失したことから、咀嚼による活性型 GLP-1 の分泌は自律神経系を介し、発現されていると考えられる。

(3) 長期に渡る咀嚼動態の相違が糖代謝に与える影響について

糖尿病モデルマウスに長期間咀嚼行動をさせた長期咀嚼群と液体飼料のみで飼育をした長期液体群の随時血糖値を図 7 に示す。長期咀嚼群の血糖値は長期液体群のそれより高い値を示したものの有意な差は認められなかった。

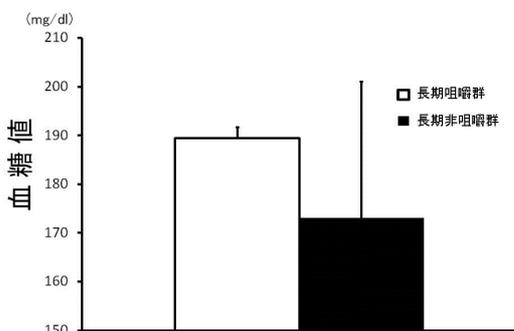


図 7. 咀嚼条件を変え長期飼育した場合の随時血糖値

次に、得られた血液より血清中の活性型 GLP-1 濃度を測定した(図 8)。長期咀嚼群は長期液体群に比較して、活性型 GLP-1 濃度が有意に高かった。

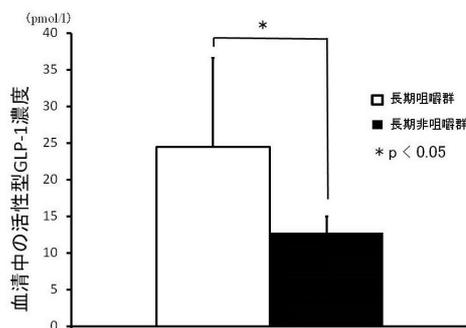


図 8. 咀嚼条件を変え長期飼育した場合の活性型 GLP-1 濃度

本研究の結果から、固形飼料と液体飼料の栄養価は同一であり、飼料の性状が異なっていること以外の飼育条件は全く同じであるため、随時血糖値における差は認められな

かったものの、血清中の活性型 GLP-1 濃度には有意差が認められ、長期の咀嚼が血糖の取り込みに有利に作用する可能性が示唆された。十分に咀嚼を行いながら、食事療法や運動療法を組み合わせることによって、咀嚼が糖尿病の改善に寄与することが考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

渡部真也、豊下祥史、川西克弥、會田英紀、越野 寿、咀嚼による脳由来神経栄養因子を介したコレステロール合成の促進、日本補綴歯科学会誌、査読有、Vol.6、No.2、2014、pp167 - 174、

https://www.jstage.jst.go.jp/article/ajps/6/2/6_167/_article/-char/ja/

佐々木みづほ、豊下祥史、川西克弥、會田英紀、越野 寿、脳梗塞後遺障害の回復に対する咀嚼の有効性、日本咀嚼学会雑誌、査読有、Vol.24、No.2、2014、pp50 - 57、http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dr3masti/2014/002402/001&name=0050-0058j&UserID=210.137.146.24&base=jamass_pdf

Suzuki H, Tanaka M, Kawanishi K, Koshino H, Hirai T, Fujii H, Takeda H, Kuribayashi K, Watanabe N, Alteration of masticatory function by diet change induces stress responses in Wistar rats, *In Vivo*, 査読有、Vol.27、No.5、2013、pp611 - 616、<http://iv.iiarjournals.org/content/27/5/611.long>

川西克弥、豊下祥史、越野 寿、河野 舞、松原国男、会田康史、會田英紀、池田和博、守屋信吾、三浦宏子、東日本大震災の被災地における歯科医療支援活動と栄養・食生活支援活動との関連について、日本咀嚼学会雑誌、査読有、Vol.22、No.1、2012、pp52-61、http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dr3masti/2012/002201/006&name=0052-0061j&UserID=210.137.146.24&base=jamass_pdf

Toyoshita Y, Nuka S, Kawanishi K, Kono M, Aita H, Koshino H, The correlation among practical training components in preclinical training of complete denture prosthodontics, 北海道医療大学歯学会雑誌、査読有、Vol.32、No.1、2013、pp1-6

〔学会発表〕(計 10 件)

Toyoshita Y, Kan Y, Sasaki M, Kawanishi K, Aita H, Koshino H, The effect of mastication for glycometabolism, 93th General Session & Exhibition of the IADR, 2015 年 3 月 12 日、ボストン(アメリカ合衆

国)

菅 悠希、豊下祥史、佐々木みづほ、川西克弥、會田英紀、越野 寿、飼料性状の違いによる GLP-1 分泌の比較、北海道医療大学歯学会第 33 回学術大会、2015 年 3 月 7 日、北海道医療大学札幌サテライトキャンパス(北海道・札幌市)

佐々木みづほ、豊下祥史、菅悠希、川西克弥、會田英紀、玉城均、寺澤秀朗、越野 寿、咀嚼がマウスの GLP-1 分泌に与える影響、平成 26 年度日本補綴歯科学会東北・北海道支部学術大会、2014 年 10 月 25 日、市民交流プラザ(福島県・郡山市)

Kan Y, Toyoshita Y, Kawanishi K, Aita H, Koshino H, The effect of mastication on glp-1 via parasympathetic nerve, The 38th Annual Conference of the European Prosthodontic Association & 21st Scientific Congress of the Turkish Prosthodontic and Implantology Association, 2014 年 9 月 26 日、イスタンブール(トルコ共和国)

菅 悠希、豊下祥史、川西克弥、會田英紀、安斎 隆、昆 邦彦、古川裕三、越野 寿、咀嚼動態の相違が GLP-1 の分泌に与える影響、第 123 回日本補綴歯科学会学術大会、2014 年 5 月 24 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)

川西克弥、佐々木みづほ、豊下祥史、菅 悠希、會田英紀、越野 寿、咀嚼動態の差異が脳内抗酸化能に及ぼす影響について、日本咀嚼学会第 24 回総会・学術大会、2013 年 10 月 4 日、新潟大学駅南キャンパスときめいと・チサンホテル新潟(新潟県・新潟市)

Toyoshita Y, Kawanishi K, Kan Y, Aita H, Koshino H, The Effect of food forms on the secretion of glucagon-like peptide-1 in the Rat, 15th Biennial Meeting of the International College of Prosthodontists, 2013 年 9 月 18 日、トリノ(イタリア共和国) Torino Italy

Toyoshita Y, Kawanishi K, Sasaki M, Aita H, Koshino H, Potential for differentiation of dental pulp cells into neuron, 91th General Session & Exhibition of the IADR, 2013 年 3 月 23 日、シアトル(アメリカ合衆国)

佐々木みづほ、川西克弥、豊下祥史、會田英紀、越野 寿、脳梗塞モデルラットの脳内における細胞増殖への咀嚼の影響、日本咀嚼学会第 23 回総会・学術大会、2012 年 10 月 14 日、北海道自治労会館(北海道・札幌市)

佐々木みづほ、川西克弥、豊下祥史、會田英紀、越野 寿、脳梗塞モデルラットにおける海馬歯状回の細胞増殖への咀嚼の影響、第 23 回日本老年歯科医学会、2012 年 6 月 23 日、つくば国際会議場(茨城県・つくば市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

越野 寿(KOSHINO, Hisashi)
北海道医療大学・歯学部・教授
研究者番号：90186669

(2) 研究分担者

會田 英紀(AITA, Hideki)
北海道医療大学・歯学部・准教授
研究者番号：10301011

豊下 祥史(TOYOSHITA, Yoshifumi)
北海道医療大学・歯学部・講師
研究者番号：20399900

川西 克弥(KAWANISHI, Katsuya)
北海道医療大学・歯学部・講師
研究者番号：10438377

河野 舞(KONO, Mai)
北海道医療大学・歯学部・助教
研究者番号：90586926

佐々木みづほ(SASAKI, Mizuho)
北海道医療大学・歯学部・助教
研究者番号：70638410

(3) 研究協力者

菅 悠希(KAN, Yuki)