

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：33703

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17270

研究課題名（和文）咀嚼運動によるストレス性食欲不振症抑制機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism for suppression of stress-induced appetite loss by chewing

研究代表者

津金 裕子（Tsugane, Hiroko）

朝日大学・歯学部・講師

研究者番号：80754598

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、若齢期の雌マウスを用いて、ストレス条件下での咀嚼刺激が食欲不振症に与える効果について探索するとともに、咀嚼運動の持つ食欲不振症の抑制メカニズムをストレス因子および食欲調整因子の動態に着目した研究を行った。

研究実績としては、マウスを拘束ストレスを負荷しない群（コントロール群）と拘束ストレス曝露下において木製の棒をかませた群（ストレスチューイング群）、拘束ストレス曝露下において木製の棒をかませなかった群（ストレス群）に分類し、各群の体重、摂食量、飲水量、摂食及びストレスに関連する因子を測定した。その結果、咀嚼運動がストレス緩和作用を示し、食欲不振症の緩和の効果を示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレスによる食欲不振症のメカニズムを解明し、咀嚼運動がストレス緩和作用を持ち、食欲不振症を緩和することを実証したことである。これにより、ストレスや不安による食欲不振症を改善する新しいアプローチが提案され、研究の発展に寄与することが期待される。

また、食欲不振症はうつ病やストレス、身体的疾患の合併症として発生し、社会的な問題となっている。この研究の成果に基づき、ストレス緩和のための咀嚼運動の推奨や、食欲不振症の治療法の改善など、患者の生活改善につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to explore the effect of chewing stimulation on anorexia under stress conditions and to investigate the mechanism by which chewing exercise suppresses anorexia, focusing on the dynamics of stress factors and appetite-regulating factors using young female mice. The study classified mice into three groups: a control group not subjected to restraint stress, a stress chewing group subjected to restraint stress and given a wooden stick to chew, and a stress group subjected to restraint stress without a wooden stick to chew. The study measured body weight, food intake, water intake, and factors related to eating and stress for each group. As a result, it was found that chewing exercise had a stress-reducing effect and showed a suppressive effect on anorexia.

研究分野：小児歯科

キーワード：ストレス 食欲不振症 咀嚼運動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、わが国では摂食障害の患者が過去 20 年間で約 10 倍増加している。その中でも若年者において拒食症といわれる神経性食欲不振症の増加傾向にあり、若齢者の神経性食欲不振症の発症を予防することは大きな課題である。また、神経性食欲不振症は様々なストレスが原因となる食行動の重篤な障害である。マウスにおいて拘束ストレスを負荷すると摂食量が低下し、体重も減少することから、拘束ストレス負荷マウスが食欲不振症モデルマウスとして幅広く用いられている。

食欲不振症にはストレスによっておこる生体反応の視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA系)からの分泌物質が関与している。ストレスが加わることにより視床下部より分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)が分泌され、脳下垂体に作用しACTHが分泌され副腎皮質よりグルココルチコイドが分泌される。ストレス誘発性の食欲不振は摂食中枢である視床下部での摂食抑制作用のあるCRHおよびセロトニン(5HT)受容体の活性化が関与している。また、ストレスにより報酬系といわれる中脳のドーパミン神経により中枢神経の機能異常が生じ、視床下部の摂食調整に異常を引き起こすと考えられている。

一方で最近、我々の研究グループはストレス下で咀嚼刺激を与えることでストレスが緩和され、HPA系により分泌されるグルココルチコイド(コルチコステロン)の分泌を抑制することを明らかにした。

これらのことから、ストレスにより惹起される食欲不振症が咀嚼刺激によって緩和されるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、若齢期である1か月齢のDDYマウスを用いて120分間の拘束ストレスを負荷し、ストレス条件下での咀嚼刺激が食欲不振症に与える効果を探索するとともに、咀嚼運動のもつ食欲不振症の抑制メカニズムをストレス因子および食欲調整因子の動態に着目して明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

1か月齢の雌のDDYマウスを用いて実験を行う。ストレス負荷は、“チューブによる拘束ストレス法”を応用し、ストレスに対する反応が顕著にしやすい午前中に1回120分間マウスを拘束する。拘束ストレス負荷中に木製の爪楊枝を前歯に近づけるとマウスは自ら積極的に噛み始めることを利用して、ストレス負荷中のマウスに咬合咀嚼刺激を加える。拘束ストレスを与えられないマウス、拘束ストレスを与えられたマウス、ストレス負荷中に咬合咀嚼刺激を加えたマウスの群を用い、実験を行う。

摂食量・体重の測定

ストレスおよび咀嚼の摂食不振と体重の変化への影響をみるために3群のマウスの体重、摂食量、飲水量をストレス負荷前7日より負荷14日後までの21日間毎日計測する。

ストレス反応の解析

ストレスホルモンの評価

ストレスと咀嚼の影響を見るためにストレスホルモンであるコルチコステロン、血中濃度の評価を行う。ストレスが負荷されるとHPA系が活性化し、血中にストレス関連物質が分泌される。そのため、マウスの血中のストレス関連物質であるコルチコステロンをELIZA法により測定することにより、咬合咀嚼刺激によるストレス緩和効果が評価できる。

食欲調整因子の解析

【摂食亢進因子の解析】

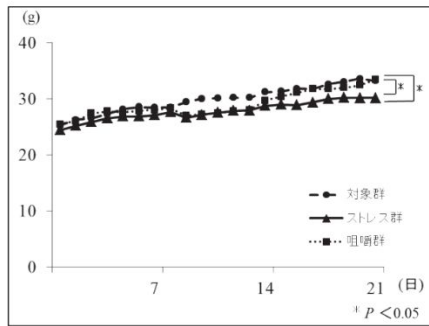
摂食を亢進させる神経ペプチドにグレリンがあり、食欲不振症の治療法の開発において注目されている。消化管機能調節作用などを有するグレリンは胃から分泌され血中に流れ、視床下部のNPY分泌ニューロンに作用して、摂食亢進する作用を示す。このことから脳・消化管ペプチドであるグレリンの血中濃度をELIZA法にて測定することにより脳・消化管の摂食関連因子に与える咬合咀嚼刺激の影響をみる事ができる。

4. 研究成果

体重、摂食量、飲水量の評価

体重量(図1)は最終日においてストレス群で有意に低値を示した。摂食量は咀嚼群ストレス群とともにストレス後低下したが、咀嚼群が21日目には対照群と同量まで摂食したのに対しスト

レス群は低下したままだった。



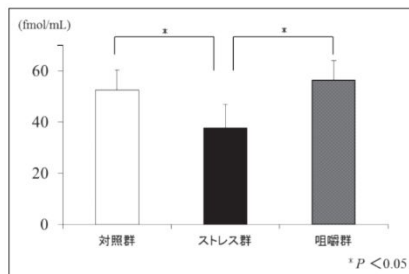
〈図1〉 体重量の変化

ストレスホルモンの評価

血中コルチコステロン濃度はストレス群と比較して咀嚼群では有意に減少した。咀嚼群と対照群の間には差が認められなかった。

摂食調整因子の評価

グレリン血中濃度はストレス群で低値を示した（図2）。一方、咀嚼群は対象群と同程度の結果を示した。



〈図2〉 血中グレリン濃度

以上の結果から、急性ストレス中の咀嚼運動はコルチコステロン濃度の上昇を緩和することでストレス反応を減弱させた。さらに急性ストレスによる拒食反応の要因となるグレリンの異常分泌も抑制することで体重の減少および摂食量の減少を防ぐことが明らかになった。これらのことから、ストレス下での咀嚼運動はストレスによる拒食反応を緩和することが示唆された。

Rybkin I, 他 : Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am J Physiol.*273(5) : R1612-22. 1997

Kubo K, 他 : Chewing under restraint stress inhibits the stress-induced suppression of cell birth in the dentate gyrus of aged SAMP8 mice. *Neurosci Lett.* 466(3):109-13.2009

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Kubo Kin-ya, Ogasawara Akifumi, Tsugane Hiroko, Iinuma Mitsuo, Takahashi Toru, Azuma Kagaku | 4. 巻 123 |
| 2. 論文標題 Environmental enrichment improves hypomyelination, synaptic alterations, and memory deficits caused by tooth loss in aged SAMP8 mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Archives of Oral Biology | 6. 最初と最後の頁 105039 ~ 105039 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archoralbio.2021.105039 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Kajimoto Kyoko, Hisada Chie, Ochi Suzuko, Yoshikawa Eri, Suzuki Ayumi, Tsugane Hiroko, Zhang Jiahe, Iinuma Mitsuo, Kubo Kin-ya, Azuma Kagaku | 4. 巻 130 |
| 2. 論文標題 Maternal chewing improves prenatal stress-induced cognitive deficit and anxiety-like behavior associated with alterations of the apoptotic response and serotonin pathway in mouse offspring | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Archives of Oral Biology | 6. 最初と最後の頁 105245 ~ 105245 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archoralbio.2021.105245 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chie Hisada, Kyoko Kajimoto, Hiroko Tsugane, Mituo Iinuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo |
| 2. 発表標題 Effects of maternal chewing during prenatal stress on microglia-mediated neuroinflammation in the hippocampus of the offspring |
| 3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 林 櫻子, 津金裕子, 吉川英里, 鈴木あゆみ, 東 華岳, 飯沼光生 |
| 2. 発表標題 若齢期における急性ストレス下での拒食行動は咀嚼運動で緩和される |
| 3. 学会等名 第58回日本小児歯科学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sakurako Hayashi, Chie Hisada, Kyoko Kajimoto, Masahisa Katano, Hiroko Tsugane, Kumiko Yamada, Mitsuo Inuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo |
| 2. 発表標題 Diabetes in adult mouse offspring ameliorated by maternal chewing during prenatal stress |
| 3. 学会等名 27th IAPD congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sakurako Hayashi, Masahisa Katano, Kyoko Kajimoto, Hiroko Tsugane, Kumiko Yamada, Mitsuo Inuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo |
| 2. 発表標題 Maternal stress-related diabetes in mouse offspring is prevented by providing pregnant dams are provided a stick to chew during periods of prenatal stress |
| 3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroko Kondo, Ayumi Suzuki, Sakurako Hayashi, Kyoko Kajimoto, Masahisa Katano, Mitsuo Inuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo |
| 2. 発表標題 Tooth loss induces morphological changes in hippocampal glial cells |
| 3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|