

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592173

研究課題名（和文） 咀嚼・咬合が耐糖能に及ぼす影響

研究課題名（英文） The influence of mastication and occlusion on glucose tolerance

研究代表者

橋本 和佳（HASHIMOTO KAZUYOSHI）

愛知学院大学・歯学部・准教授

研究者番号：90201706

研究成果の概要（和文）：歯の喪失や、咀嚼習慣の変更が生活習慣病に密接に関連する耐糖能に及ぼす影響について検討した。その結果、歯の喪失により耐糖能の低下を引き起こすこと。また、粉食で飼育した群では耐糖能の低下を引き起こすが、硬食で飼育した群では飼育途中で粉食に変更しても耐糖能がほとんど低下しいことが明らかとなった。

これらにより、咀嚼機能の維持、回復を担う歯科医学は生活習慣病対策にも貢献できることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：This study shows that the tooth loss, which results in malmastication, caused the glucose intolerance, and the change of a mastication habits remain even after a change in dietary consistency on glucose metabolism.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：

科研費の分科・細目：基盤研究（C）

キーワード：咀嚼・耐糖能・生活習慣病

歯の欠損・歯・メタボリックシンドローム

糖尿病・血糖値

## 1. 研究開始当初の背景

近年、食生活や生活習慣の変化に伴い、メタボリックシンドロームについての関心が持たれている。

メタボリックシンドロームの共通の病因として、内臓脂肪肥満を背景にして、耐糖能の低下によるインスリン抵抗性の増加やインスリン過分泌が考えられている。

これまで我々は、ヒトを対象とした実験で咬合状態とインスリン抵抗性との関連を検討した結果、咬合の不正な者はインスリン抵抗

性の亢進した傾向にあることを報告した。

さらに、摂食時の食物の性状、あるいは経口ブドウ糖負荷試験前の咀嚼の有無が血糖値の変化や血中インスリン値等に影響を及ぼすことを明らかにし、その結果をもとに咀嚼とメタボリックシンドロームとの関連を検討し、その成果がメタボリックシンドロームの予防や治療という形で臨床応用し得るかについて検討をおこなってきた。

また、これらのヒトによる実験は実験時における一時的な咀嚼行為の有無での検討であ

り、普遍的な咀嚼習慣との関連は明らかにはされてはいなかったため、生涯を通じての咀嚼習慣や咬合状態・咀嚼能力の違いによる影響についての検討を行い、飼料の性状を異にして飼育したラットを用いて咀嚼習慣が耐糖能へ及ぼす影響を検討してきた。

その結果、軟性食で育成した群は硬性食で飼育した群に比較して耐糖能が低下することが明らかとなった。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は咬合状態や咀嚼能力・咀嚼習慣と、メタボリックシンドローム等の全身状態との関連をインスリン分泌能や耐糖能の変化を検討することにより明らかにすることである。

特に、ヒトを対象とした実験で明らかとなった咀嚼の程度と耐糖能の変化との関連をインスリン抵抗性やインスリン過分泌との関係を中心に動物実験で実証することである。

## 3. 研究の方法

実験 1. 食餌の性状の違いが耐糖能、インスリン抵抗性に与える影響について

### 1) 実験動物及び実験方法

実験動物には4週齢の Wistar 系雄性ラット 36 匹 (134±10g) を用いた。これらの実験動物を9匹ずつの4群に分けた。

すなわち、粉末状飼料のみで飼育する群 (以下 P 群)、粉末状のみで飼育した後に固形状飼料に変更して飼育する群 (以下 P-S 群)、固形状飼料のみで飼育した後に粉末状飼料に変更して飼育する群 (以下 S-P 群)、固形状飼料のみで飼育する群 (以下 S 群) の4群に分けた。

投与した飼料は植物性蛋白質に動物性蛋白質を配合した CLEA Rodent Diet CE-2 (日本クレア、東京) である。飼料の性状は固形状 (直径 12.5mm) と、粉末状の2種類であり、成分は同一である。

まず、4週齢時の飼育開始から2群は固形状のみ、他の2群は粉末状のみの飼料で飼育をした。その後、固形状飼料のみでの飼育群のうち1群および粉末状飼料のみでの飼育群のうち1群の計2群の飼料性状の変更を行った。

食餌性状変更の時期は、予備実験の結果から、食餌性状の違いによる糖代謝能の差が現れる時期である47週齢時を採用した。

飼育環境は室温 23±2℃、湿度 50±10% の環境を維持した恒温動物室で、12時間の明暗周期 (8:00A.M. ~8:00P.M. 点灯) にあり、飼

料の性状が異なることを除いて同条件である。また、1ケージあたり3匹を収容し、飼料は常時自由に摂取可能であり、飲料水は水道水を自動供給装置によって与えた。

ラットの体重は飼育開始の4週齢時および36週齢時より4週間おきに測定した。

### 2) 糖代謝能の測定

糖代謝能の指標として経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test 以下 OGTT) 時の血糖値の推移を用いた。

実験動物を15時間 (5:00P.M. ~8:00A.M.) 絶食させ、ブドウ糖負荷前に空腹時血糖値を測定した後、体重1kgあたり1gのブドウ糖を水溶液として経口ゾンデを用いて経口負荷し、ブドウ糖負荷15分後、30分後、45分後、60分後、120分後に血糖値を測定した。血糖値には尾静脈より採血したサンプルを血糖測定用リーダー (メディセーフ®リーダーGR-101、テルモ) および血糖試験測定チップ (メディセーフ®チップMS-GC25、テルモ) を用いてグルコースオキシダーゼ法で測定した。

OGTT は、食餌性状変更前の44週齢時と食餌性状変更後の52週齢時に行った。

### 3) 統計処理

44週齢時と52週齢時のOGTT時の血糖値の推移の比較には、分散分析を、52週齢時の4群間のOGTT時の血糖値の推移の比較には Tukey 法による多量比較を行った。いずれも危険率は  $p < 0.05$  をもって有意とした。

各群の食餌性状変更前後の血糖値の比較には、対応のある t 検定を用いた。危険率は  $p < 0.05$  をもって有意とした。

体重の変化の比較には分散分析を行い、危険率は  $p < 0.05$  をもって有意とした。

使用した統計ソフトはエクセル統計2010 for Windows である。なお、本実験は愛知学院大学歯学部動物実験委員会の承認 (AGUD-107) を得て、動物実験指針に従って行った。

実験 2. 歯の欠損が耐糖能に及ぼす影響

### 1) 血糖値の測定

#### i. 実験動物

実験動物には、雄性 Wistar 系ラットを使用し、未処置のコントロール群6匹と上顎両側臼歯のすべてを抜歯した群 (以下抜歯群) 6匹との2群に分けた。実験動物の飼育環境は室温 22±2℃、湿度 50±10% の環境に維持した恒温動物室で、4週二時から64週齢時まで両群とも

ペレット状飼料 (CLEA Rodent Diet CE-2, 日本クレア社製) を自由摂取させ、飲料水として水道水を自動供給装置により自由摂取させた。

抜歯群は、8週齢時に上顎両側臼歯抜歯処置を行った。

実験動物にジエチルエーテル吸入麻酔を行うとともに、ベントバルビタールナトリウム (ネンブタール, 大日本製薬心証) 0.2ml/100g body weightを腹腔内注射し全身麻酔を行った後、仰臥位に固定し、探針で歯周靭帯を切断した後、ホウのプライヤーを用いて脱臼を行い、上顎両側第一、第二、第三臼歯を抜去した。なお、コントロール群は吸入麻酔と腹腔内麻酔のみを行った。この後実験動物を64週齢まで飼育し、OGTTを行って血糖値を測定した。体重測定は、飼育開始の4週齢時抜歯処置を行った8週齢時その後16週齢時より16週齢ごとに行った。

#### ii. 血糖値の測定

実験動物 (64週齢) を15時間絶食させ、グルコース負荷前に空腹時血糖を測定した後、体重1kgあたり1gのグルコースを水溶液として経ロゾンデを用いて経口負荷し、グルコース負荷15分後30分後、45分後60分後、120分後に採血して血糖値を測定した。採血は実験動物を安静に保定した後、尾静脈より行い、血糖測定用リーダー (メディセーフ®リーダー GR-101) と血糖試験測定チップ (メディセーフ®チップMS-GC25) を用いて、血糖値をグルコースオキシダーゼ法で測定した。

#### 2) 血漿インスリン値の測定

上記、「1) 血糖値の測定」と同様の群わけで、別の雄性Wistar系ラットを飼育した。

血漿インスリン値の測定のスケジュールも上記、「1) 血糖値の測定」と同様で尾静脈から150 $\mu$ lを採血し、インスリン測定用キット (レビス®インスリンラットT) を用いてELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) で行った。

#### 3. 統計処理

血糖値、血漿インスリン値のいずれにおいても、コントロール群と抜歯群の比較には、Mann-WhitneyのU検定を用いて統計学的検討をし、 $p < 0.05$ をもって有意とした。使用した統計ソフトはStat View for Windows Version 5.0 である。

#### 4. 研究成果

##### 実験1の結果

図1に食餌性状変更後の52週齢時のOGTT時の血糖値の推移を示す。

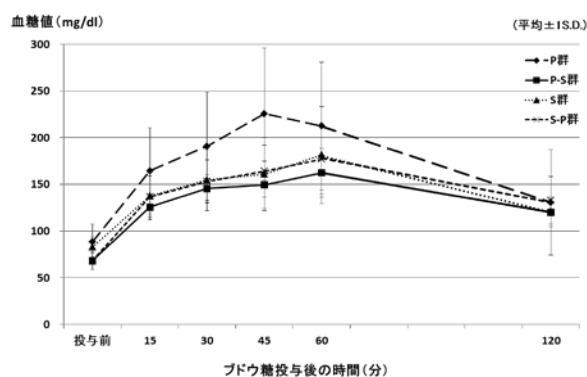


図1

P群とそれ以外の3群、つまりP-S群、S-P群、S群との間に有意差が認められた (P群-P-S群間:  $p=0.0005$ , P群-S-P群間:  $p=0.042$ , P群-S群間:  $p=0.0011$ )。

また、S群とS-P群とのOGTT時の血糖値の推移の間には有意差が認められなかった。

そこで、有意差の認められたP群と、P-S群の糖代謝能の違いを検討するため、この2群間のOGTT時の血糖値を比較した。

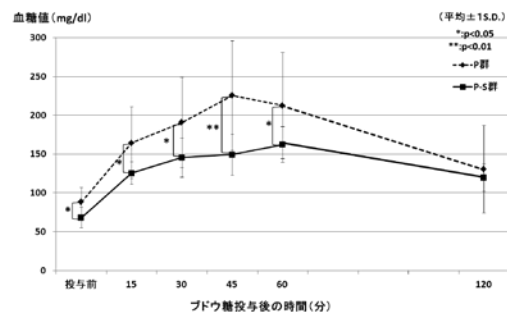


図2

図2にこの2群の52週齢時のOGTT時の血糖値の推移を示す。

両群間の血糖値には空腹時血糖値、ブドウ糖投与後15分、30分、45分、60分に有意差が認められ、粉末状飼料のみで飼育した群 (P群) が高い値を示した。これにより、食餌性状の変更が糖代謝能に影響を与えていることが示唆された (空腹時血糖値:  $p=0.018$ 、ブドウ糖投与後15分:  $p=0.029$ 、ブドウ糖投与後30分:  $p=0.038$ 、ブドウ糖投与後45分:  $p=0.007$ 、ブドウ糖投与後60分:  $p=0.037$ )。

このように食餌性状の変更が糖代謝能に影響を与えることが示唆されたので、粉末状から固形状飼料への変更の効果を検討するため、粉末状飼料のみで飼育した群と粉末状から固形状飼料に変更して飼育した群の食餌性状変更前後の糖代謝能を比較した。

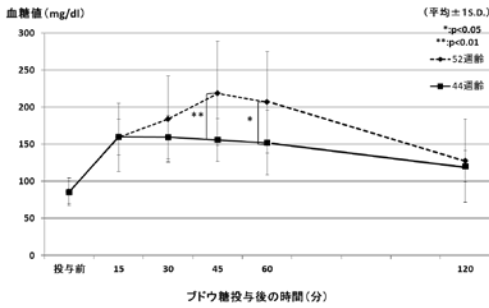


図3

図3に粉末状飼料のみで飼育した群(P群)の44週齢時および52週齢時におけるOGTT時の血糖値の推移を示す。

図3に示すP群では、52週齢時のブドウ糖投与後45分(p=0.049)ならびに60分(p=0.001)に44週齢時に比較して有意な高い値を示した。

一方、P-S群では、食餌性状変更前後の血糖値に有意な差は認められなかった。

これらにより粉末状飼料のみで飼育した群では、週齢が増加するにつれて糖代謝能が低下するが、粉末状から固形状飼料に変更して飼育した群では、週齢の増加による糖代謝能の低下が抑制されることが明らかとなった。

次いで、図1に示す52週齢時における各群のOGTT時の血糖値の推移に有意な差があらわれなかったS群およびS-P群の糖代謝能の違いを検討するため、この2群間のOGTT時の血糖値を比較したが、この2群間のOGTT時の血糖値の推移には有意な差は認められなかった。

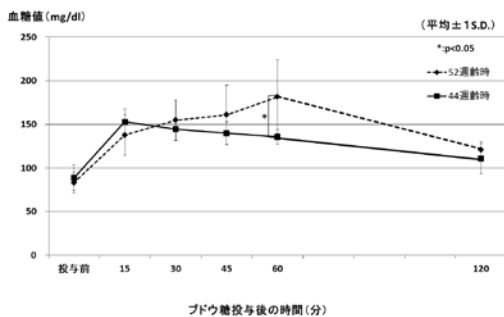


図4

次いで、図4に固形状飼料のみで飼育した群(S群)の、図5に固形状飼料から粉末状飼料に変更して飼育した群(S-P群)の44週齢時および52週齢時のOGTT時の血糖値の推移を示す。

図4に示すS群では、52週齢時のブドウ糖

投与後60分に44週齢時に比較して有意(p=0.011)な高い値を示した。

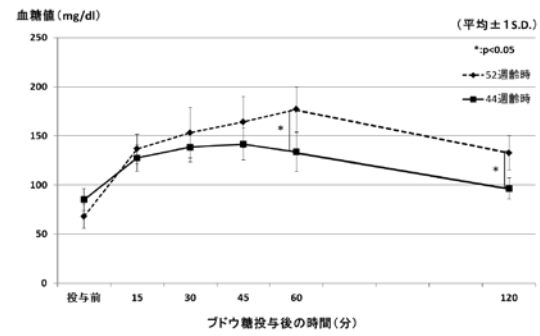


図5

また、図5に示すS-P群では、52週齢時のブドウ糖投与後60分(p=0.012)ならびに120分(p=0.012)に44週齢時に比較して有意な高い値を示した。

これらにより

1. 粉末状飼料のみで飼育した群は、固形状飼料のみで飼育した群に比べて糖代謝能が低下することが明らかになった。
2. 粉末状飼料から固形状飼料に変更し飼育した群では、粉末状飼料のみで飼育した群とは異なり、変更後の糖代謝能が改善した。それにより、食餌性状の固形への変更が糖代謝能の低下を防止することが明らかになった。
3. 固形状飼料から粉末状飼料に変更し飼育した群では、固形状飼料のみで飼育した群と比較して有意な差はなかった。それにより、よく噛むという咀嚼習慣は、週齢を重ねて食餌性状を変更しても影響されないことが示唆された。

## 実験2の結果

### 1. 血糖値

図6に64週齢時のOGTTにおける血糖値の測

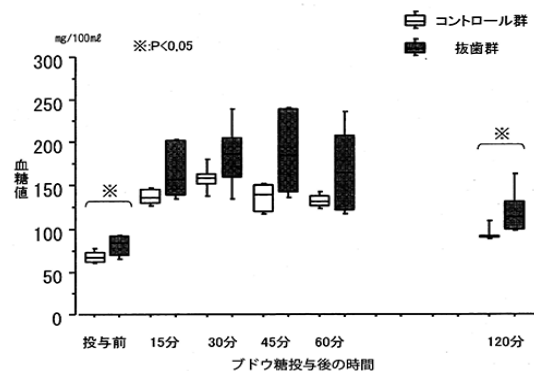


図6

定結果を示す。

64週齢時のOGTTにおける血糖値について、

コントロール群と抜歯群との間には、グルコース負荷前とグルコース負荷後120分において有意差が認められ、いずれも抜歯群の値が高かった。(グルコース負荷前 $p=0.045$ 、グルコース負荷120分後 $p=0.0159$ )

## 2. 血漿インスリン値

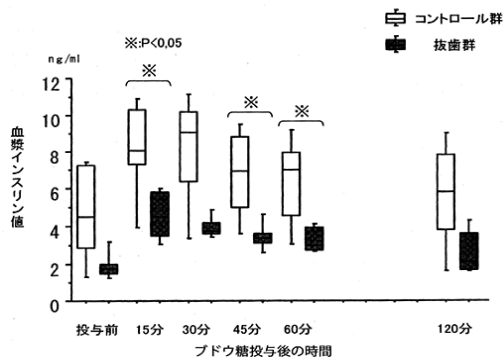


図 7

図 7 に 64 週齢時の OGTT における血漿インスリン値の測定結果を示す。

64 週齢時において、グルコース負荷前、グルコース負荷後の血漿インスリン値をコントロール群と抜歯群との間で比較すると、グルコース負荷後 15 分、45 分、60 分において有意差が認められ、いずれもコントロール群の値が高かった。(グルコース負荷 15 分後  $p=0.025$ 、45 分後  $p=0.0163$ 、60 分後  $p=0.025$ )

これらのことより

1. 長期間育成後における OGTT 時の血糖値はコントロール群に比較し抜歯群が高く、糖代謝能が低下した。

2. 同週齢時の血漿インスリン値はコントロール群に比較して抜歯群が低く、抜歯群ではインスリン分泌能が低下した。

3. ラットにおける上顎両側臼歯の抜歯は、糖代謝能、インスリン分泌能を低下させることが明らかとなった。

以上、本研究により、育成途中の食餌性状の変更(粉末状飼料から固形状飼料への変更)が咀嚼を促進させ、糖代謝能に影響を与えることが示唆されること。および、咀嚼を担う重要な器官である歯の喪失は、歯根膜より中枢へと伝わる刺激を低下させ、メタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病の病態に関連を有する糖代謝能に影響を与えることが示唆された。

## 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 6 件)

①松田秀人、橋本和佳、宮澤陽子、高田和夫、運動習慣の差が食後のインスリン応答におよぼす影響、診断と治療、査読有、100 巻、2012、1073-1076

②松田秀人、内田あや、橋本和佳、足立 充、高田和夫、体重増加および咀嚼の程度が耐糖能や小腸グルコース吸収能に及ぼす影響—固形食飼育と粉末食飼育の差—、日咀嚼誌、査読有、22、2012、105-112、<http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=dr3masti&ye=2012&vo=22&issue=2>

③Kazuyoshi Hashimoto, Hideo Matsuda, Hideki Fujimasa, Makoto Yurikusa, Makoto Yoshida, Kazuo Takada, Mitsuru Adachi, Taketo Shimizu, Yutaka Ito, Effects of mastication on glucose metabolism in rats, with emphasis on differences in properties of food consumed whilst breeding, Archives of Oral Biology, 査読有、56、2011、1610-1615、<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996911002044>

④足立充、橋本和佳、藤正英樹、百合草誠、安藤清文、尾関創、服部豪之、原田亮、清水武藤、伊藤 裕、食餌性状の変更が糖代謝に及ぼす影響、愛院大歯誌、査読有、49 巻、2011、479-486、<http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ch8aichi&vo=49&nu=4>

⑤橋本和佳、咀嚼と生活習慣病 — 全身の健康と口腔の健康との関わり —、月刊保団連、査読無、No.1030、2010、50-54

⑥藤正英樹、橋本和佳、百合草誠、足立充、安藤清文、尾関万里奈、伊藤 裕、歯の欠損が糖代謝に及ぼす影響、愛院大歯誌、査読有、48 巻、2010、375-381、<http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ch8aichi&ye=2010&vo=48&nu=4>

〔学会発表〕(計 11 件)

①足立充、橋本和佳、藤正英樹、尾関創、服部豪之、原田亮、百合草誠、安藤清文、清水武藤、松田秀人、伊藤 裕、ラットにおける食餌性状の変更が血糖値および血漿インスリン値に及ぼす影響、愛知学院大学歯学会第 81 回学術大会、平成 24 年 12 月 2 日、名古屋

②松田秀人、橋本和佳、宮澤洋子、高田和夫、脂質の差が食後血糖や血漿インスリンに及ぼす影響—炭水化物同量食品での比較—、第 49 回日本臨床生理学会、平成 24 年 10 月 18・19 日、東京

③足立充、橋本和佳、藤正英樹、百合草誠、清水武藤、内田あや、松田秀人、高田和夫、

食餌性状の変更が耐糖能に及ぼす影響—インスリン分泌能による検討—、第23回日本咀嚼学会学術大会、平成24年10月13・14日、札幌

④松田秀人、内田あや、橋本和佳、高田和夫、炭水化物同量食品摂取後の血糖値と血漿インスリン値の推移—米粉パンと小麦パンの比較—、第48回日本臨床生理学会総会、平成23年11月4・5日、東京

⑤足立充、橋本和佳、藤正英樹、百合草誠、松田秀人、高田和夫、食餌性状の変更が耐糖能に及ぼす影響について、日本咀嚼学会第22回学術大会、平成23年10月29・30日、名古屋

⑥内田あや、松田秀人、橋本和佳、高田和夫、育成時の食餌性状の差が小腸の糖吸収に及ぼす影響—固形食飼育と粉食飼育の差—、日本咀嚼学会第22回学術大会、平成23年10月29・30日、名古屋

⑦Hashimoto, K., Fujimasa, H., Adachi, M., Yurikusa, M., Matsuda, H., Takada, K. and Ito, Y., Effect Of Teeth Loss On Glucose Metabolism In Rats, 14th Meeting of the International College of Prosthodontists, 平成23年9月8～12日、ハワイ

⑧足立充、橋本和佳、藤正英樹、百合草誠、清水武藤、内田あや、松田秀人、高田和夫、食餌性状の変更が糖代謝に及ぼす影響、平成22年10月2・3日、日本咀嚼学会第21回学術大会、東京

⑨内田あや、松田秀人、足立充、藤正英樹、橋本和佳、高田和夫、咀嚼の有無が食後の血糖値と血漿インスリンに及ぼす影響、日本咀嚼学会第21回学術大会、平成22年10月2・3日、日本咀嚼学会第21回学術大会、東京

⑩橋本和佳、藤正英樹、足立充、松田秀人、高田和夫、竹市卓郎、清水武藤、内田あや、食餌の性状と耐糖能との関連について—体重との関連—、日本咀嚼学会第21回学術大会、平成22年10月2・3日、東京

⑪内田あや、瀬木昌子、中村美保、大橋美佳、松田秀人、橋本和佳、高田和夫、米飯と粥が食後の血糖値と血漿インスリンに及ぼす影響、第57回日本栄養改善学会学術総会、平成22年9月10・11・12日、坂戸

⑫橋本和佳、伊藤裕、藤正英樹、足立充、生活習慣病対策における咀嚼の重要性、第9回国際バイオアカデミックフォーラム、平成22年7月1日、東京

⑬足立充、橋本和佳、藤正英樹、尾関創、百合草誠、清水武藤、吉田真琴、森隆司、松田秀人、伊藤裕、咀嚼習慣の変更による糖代謝能の変化、日本補綴歯科学会第119回学術大会、平成22年6月22・23日、東京

〔図書〕(計1件)

橋本和佳、デンタルダイヤモンド社、歯科発ヘルシーライフプロモーション—食育・生活習慣指導と栄養管理—、2011、44-47

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

橋本 和佳 (HASHIMOTO KAZUYOSHI)  
愛知学院大学・歯学部・准教授  
研究者番号：90201706

### (2) 研究分担者

伊藤 裕 (ITO YUTAKA)  
愛知学院大学・歯学部・教授  
研究者番号：20139950

森 隆司 (MORI TAKASHI)  
愛知学院大学・歯学部・准教授  
研究者番号：00159188

阿部 俊之 (ABE TOSHIYUKI)  
愛知学院大学・歯学部・講師  
研究者番号：80231116

竹市 卓郎 (TAKEICHI TAKURO)  
愛知学院大学・歯学部・講師  
研究者番号：20340151