

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 6 月 8 日現在

機関番号：37502

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22592340

研究課題名（和文） 咀嚼による抗老化作用の基礎的研究

研究課題名（英文） The study of anti-aging effects by the mastication

研究代表者

仙波 和代 (KAZUYO SENBA)

別府大学・食物栄養科学部・准教授

研究者番号：30381031

研究成果の概要（和文）：ラットを固形食群と流動食群に分け9週間飼育を行った。この間、体重測定と摂取カロリーの算出、血液検査、脳機能解析を行った。流動食群において体重増加と血糖値の上昇を認め、高インスリン血症も確認した。脳機能に関しては今回の研究では差は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：Body weight, energy intake, glucose, insulin, cholecystokinin(CCK), glucagon-like peptide-I(GLP-1), and peptide YY(PYY) were measured in male rats that were fed either a liquid diet or a control. The average of body weight and blood glucose of feeding the liquid diet exceeded that of the control.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：抗老化・咀嚼機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 「よく噛んでゆっくり食べると太らないし免疫系も強くなり老化を予防することもできる」との言い伝えは昔からあり、咀嚼回数と肥満症あるいは認知症の関連については、これまでも報告があった。しかしながら実際に咀嚼と中枢神経系がどのように関与しているのかを追究した研究は少ない。

(2) 咀嚼により生じる圧覚は、下顎神経感覚枝を通じて脳に伝達される。実際に、咀嚼により中脳に存在する咀嚼中枢が興奮し、その興奮がさまざまな本能制御に深く関係する脳の視床下部に伝達され、神経伝達物質を量産し摂食行動を制御している。しかしながら

ら咀嚼による具体的な神経伝達経路には不明な点が多く残されている。

(3) 咀嚼により、末梢の組織や生理活性物質がどのようなメカニズムで活性化されているのかあまり報告されていない。

2. 研究の目的

(1) ラットに固形食と流動食を与えた際に活性化される神経細胞群の変化、脳内神経伝達物質の変化、学習・記憶能の変化を確認する。

(2) ラットに固形食と流動食を与え、体重や摂取エネルギーの変化、ストレスホルモン

や代謝調節ホルモンの変動を評価するとともに、中脳咀嚼中枢と視床下部における遺伝子発現を網羅的に解析し、「咀嚼」の脳内分子メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

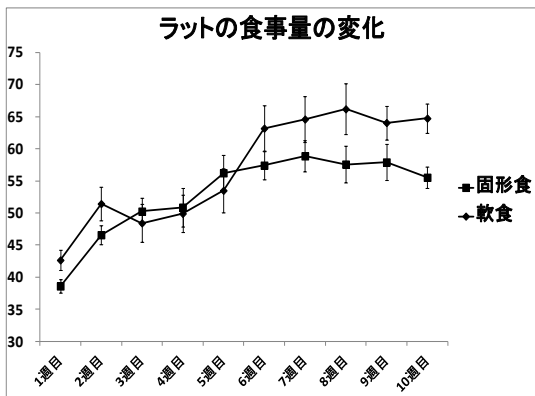
(1) 固形食飼育および流動食飼育動物のエネルギー代謝特性の評価：8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し、体重、摂取エネルギー量を測定し、エネルギーバランスを評価した。また、血糖値やレプチン、インスリンなどの血中マーカーの測定も併せて行った。この際に、自由摂取させた場合と制限給餌を行った場合とでも比較検討を行った。

(2) 咀嚼運動の高次機能におよぼす影響：固形食あるいは流動食で飼育したマウスにおいて、Y字迷路試験を行った。この試験では何回迷路を通ったかで自発行動量が解析できるとともに、誤った通路に侵入する回数から空間作業記憶（ワーキングメモリー）が算出できる。よって咀嚼運動が空間学習を高める効果があるかどうかを判定することにより、咀嚼運動と高次機能の評価を行った。

4. 研究成果

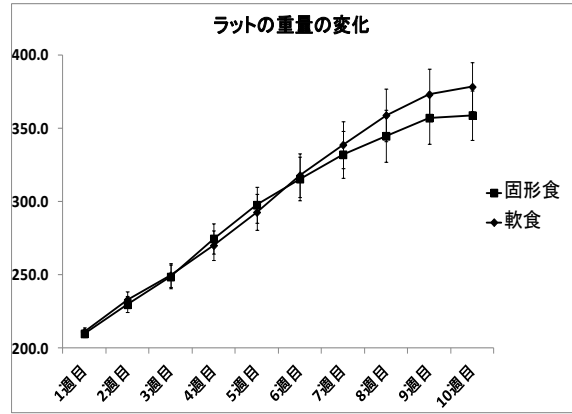
【自由摂取の場合】

(1) 8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し摂取カロリーの測定を行った。



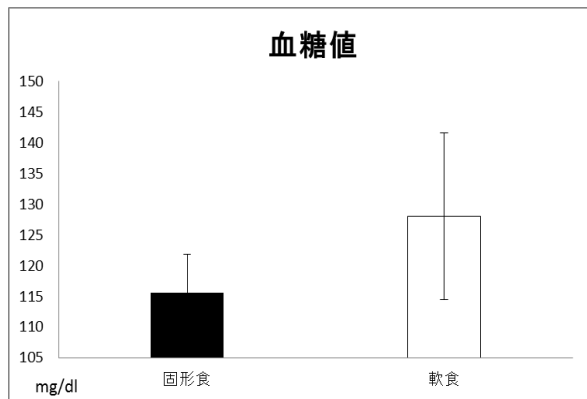
結果：飼育6週目までは固形食群と流動食群とでは有意差は認められなかった。しかし6週目以降は軟食群の方が有意に摂取カロリーが高く維持された。

(2) 8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し体重測定を行った。



結果：飼育6週目から徐々に流動食群の方の体重が固形食群と比較して有意に増加してきた。これは(1)の摂取カロリー増加によるものと考えられる。

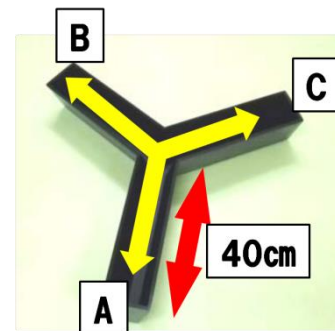
(3) 8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し10週目に血糖値の測定を行った。前日より餌を制限し、空腹時血糖値を測定した。



結果：ラットに個体差が認められたものの、軟食群の方が有意に空腹時血糖値が高かった。

(4) 8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し10週目にY字迷路実験を行い、自発行動量と空間作業記憶の実験を以下の手順で行った。

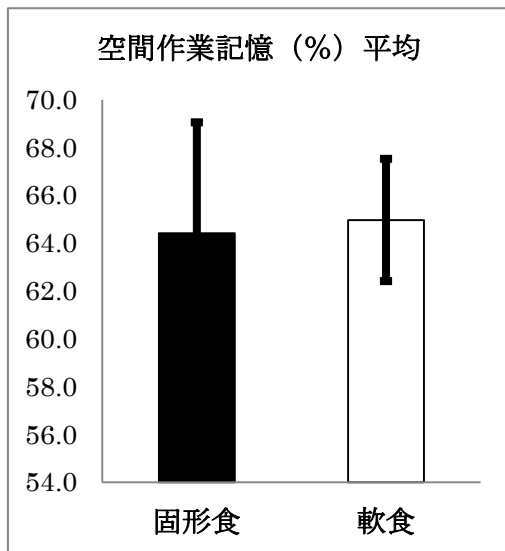
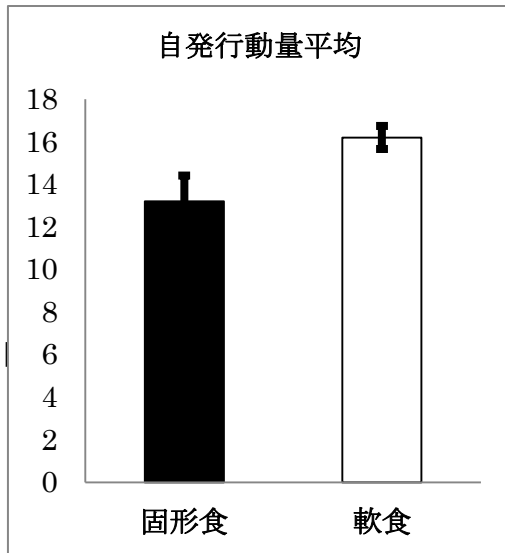
*右下図はY字迷路である。



1. 手前側のアームをA、左奥をB、右奥をCとする。
2. 中央にラットを置き自由に8分間移動させラットのアームへの進入回数を記録する。
3. 進入回数のカウント条件として壁から15cm離れた場所にラインを引き、その場所にラットが入った状態で進入したとカウントすることとした。
4. 計算によりラットの空間作業記憶(ワーキングメモリー)および自発行動量を求めることとした。

・自発行動量はアームへの総進入回数から求める。

・空間作業記憶(ワーキングメモリー)は3回連続して異なるアームへ進入した回数をアームへの総進入回数から1引いた値で除した後、100を乗することで求めることができる。(この値を日本語では交替反応、英語ではAlternationとして表記される)



結果：自発行動量と空間作業記憶に関しては、流動食群と固形食群において有意差は認められなかった。咀嚼が脳機能に影響を与えているという報告はあるが、短期間では神経機能を劇的に変化させる訳ではないと推定できる。

(5) 8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し11週目に採血を行い、生化学的血液検査を行った。

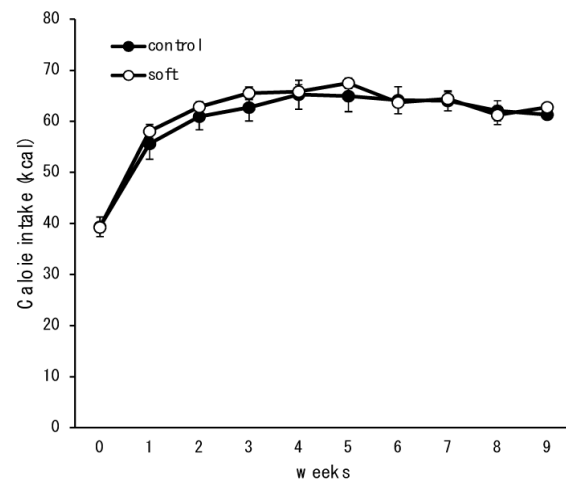
	AST	ALT	GGT	LD	ALP	LIP	CHE	CK	CK-MB	AMY	T-BIL	D-BIL	CHOL	UNI	CFE	UA	T-CRE
群1	100	54	1	842	457	56	4	885	650	1480	0.07	0.01	28.5	19.6	0.00	1.2	76
群2	111	41	0	881	582	54	2	885	828	2010	0.07	-0.01	40.9	16.7	0.03	1.5	72
群3	87	40	0	705	480	53	2	470	755	1770	0.07	0.00	29.6	12.6	0.01	1.7	72
群4	222	66	1	1547	667	62	7	4080	1291	1740	0.06	-0.01	28.6	15.5	0.27	2.8	82
群5	172	45	1	647	527	58	4	866	646	1690	0.05	-0.02	40.6	16.6	0.21	1.9	74
群1	142	40	1	1522	244	55	4	1090	1568	1550	0.09	0.01	32.5	15.0	0.29	1.1	68
群2	124	52	1	1281	660	58	5	1432	1257	1800	0.06	-0.01	36.1	20.7	0.54	1.6	77
群3	146	46	1	1208	412	58	4	2593	1099	1400	0.10	0.00	33.2	15.9	0.21	1.6	69
群4	148	44	1	782	537	58	2	660	778	1560	0.10	0.02	32.9	18.2	0.22	1.3	69
群5	82	38	1	1030	663	58	3	671	1081	1480	0.07	0.02	37.2	16.4	0.28	1.5	77

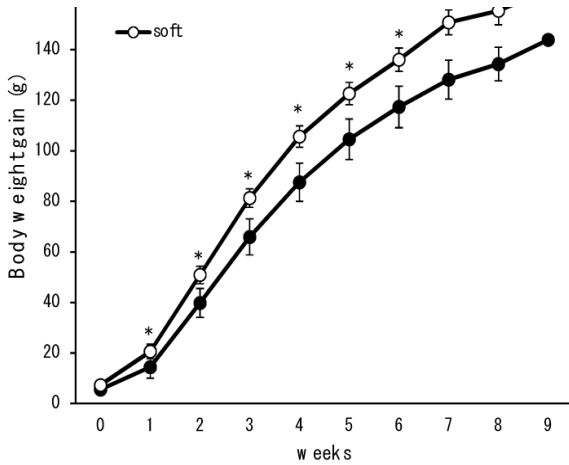
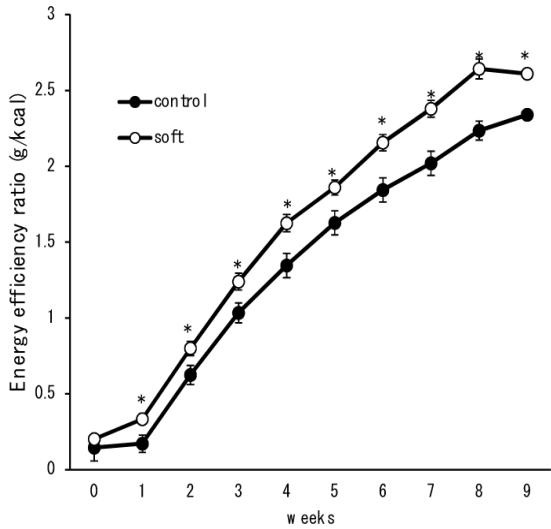
	HDL	TG	CA	IP	Fe	TP	ALB	GLU	LDL	CRP	PF	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Na	K	Cl
59.6	17	8.4	8.2	212	5.0	0.9	117	6	0.000	0.3	56	0	14	54	27	141.6	8.80	105.6	
47.7	24	8.5	7.6	240	5.2	0.9	128	6	-0.001	0.5	121	1	6	26	43	143.9	8.52	105.0	
47.6	28	8.2	8.7	245	5.1	0.9	160	6	0.001	0.3	156	1	8	24	33	128.7	10.22	102.5	
57.1	29	8.2	7.8	201	5.8	1.0	102	6	0.000	-0.2	206	1	6	26	43	142.5	12.22	109.5	
48.9	26	8.4	7.7	255	5.2	0.9	137	6	0.002	0.2	120	1	8	28	52	141.0	10.50	102.2	
59.0	22	8.5	7.2	289	5.4	0.9	105	9	0.000	-0.1	104	0	10	27	42	144.2	5.58	104.7	
52.7	26	8.8	7.5	272	5.7	0.9	142	6	-0.002	0.2	132	1	12	41	47	148.2	8.89	107.9	
46.4	21	8.1	7.6	255	5.2	0.9	120	4	0.000	0.5	174	1	10	21	43	145.5	7.22	102.7	
47.6	20	8.9	8.1	240	5.2	0.9	120	2	0.002	0.5	52	1	10	26	44	144.6	7.06	104.1	
52.0	22	8.2	8.6	225	5.1	0.9	117	7	0.001	0.4	72	0	8	40	52	142.1	9.15	102.7	

結果：生化学的血液検査では両群ともに異常は認められなかった。

【制限給餌の場合】

(1) 8週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し摂取カロリーの測定を行った。

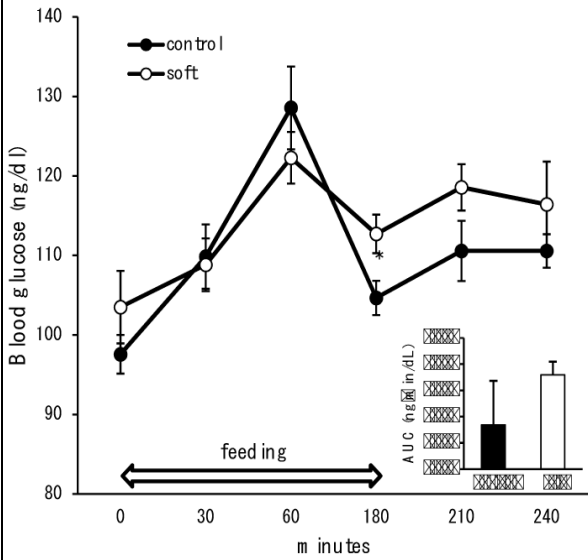
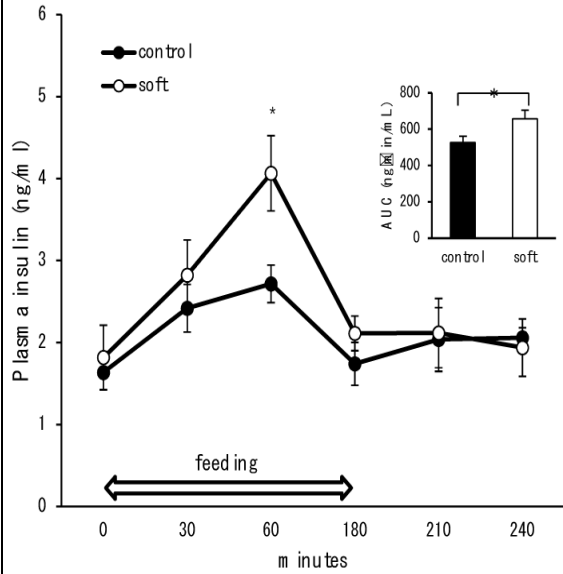




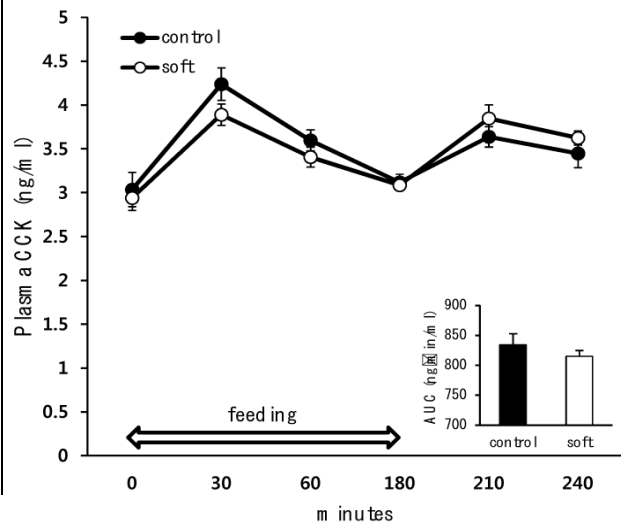
結果：制限給餌の場合は自由摂取の場合と異なり、摂取カロリーは両群で有意差は認められなかった。それにも関わらず体重は流動食の方が重くなった。

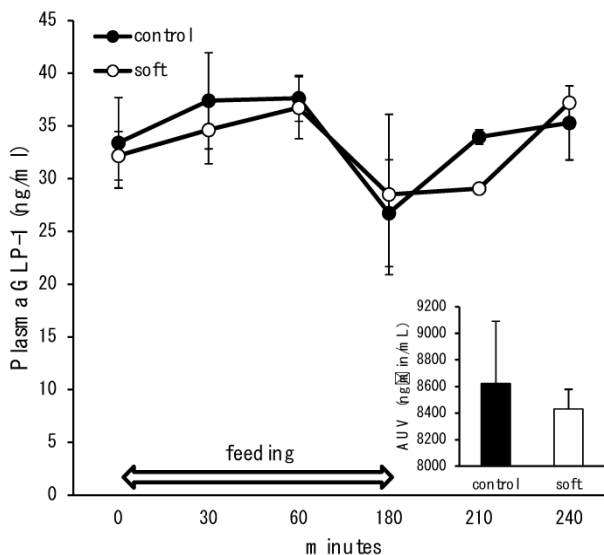
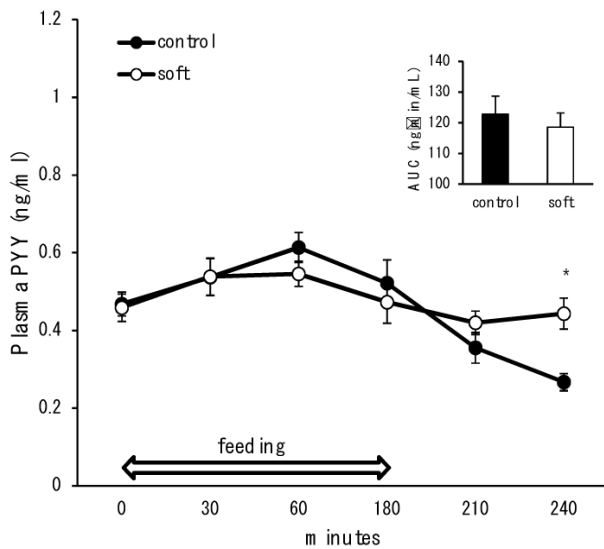
(2) 8 週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育した。自由摂取の場合に固形食群と流動食群で血糖値に顕著な差が認められたことから、血中グルコースとインスリンの測定を行った。

結果：血中グルコース量は食後 60 分までの間に両群に有意差は認められなかった。しかしそれ以降 (180 分、210 分、240 分) においては、流動食群の方が血糖値は高い値を示した。これは食後 3 時間を過ぎても、平常よりも高血糖となっており、糖尿病の予備軍となっている可能性を示唆する。またインスリンに関しては、食後に流動食群が高値を示し、グルコースとインスリンの両者から考察すると、流動食群ではインスリン抵抗性となっている可能性を示唆する (次図)。



(3) 8 週齢の雄性ラットを固形食群と流動食群に分けて飼育し血中 CCK, PYY, GLP-1 の測定を行った。





結果：CCK, PYY, GLP-1 に関しては流動食群と固形食群との間に有意差は認められなかった。しかしながら PYY については、食後に固形食群では顕著に減少するのに対し、流動食群では減少が緩やかな傾向にあった。

【まとめ】

以上の研究結果より、流動食群の方が固形食群に比べ体重増加が認められた。これは流動食群ではよく噛む必要がなく、通常咀嚼により誘導される脳内ヒスタミンの量が減少し、視床下部にある満腹中枢が刺激されず、その結果食量が増加したと推測できる（自由摂取）。制限給餌にした場合は食事時間が限られているので、早期に空腹感を感じても餌を摂取できず、摂取カロリー量には変化が認められなかった。しかしながら制限給餌の場合にも、流動食群の方が固形食群よりも体重増加が認められた。その原因は咀嚼によるエネ

ルギー消費にあると考えられる。また固形食群では少ないインスリン量で血糖値のコントロールが可能であった。それに対し流動食群では II 型糖尿病の特徴ともいえるインスリン抵抗性を示した。この結果は咀嚼機能低下が生活習慣病の一因となっている可能性を示唆する。また血清生化学検査では特に大きな変化は認められなかった。

脳機能に関しては、自発行動量、空間作業記憶ともに固形食、流動食群で差は認められなかった。これまでの報告によれば咀嚼は脳内血流量を上昇させ神経機能に影響を与えることが分かっている。（噛むチカラで脳を守る 小野塚 實）しかし今回の実験では脳機能への直接的影響は認められなかった。その理由としては実験期間の設定が短かったためとも考えている。また近年、咀嚼機能低下はランゲルハンス島組織を委縮させるとの報告もある（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 14731-14736 (2000)）。よって咀嚼運動は中枢を介さずに直接膵臓に何らかの影響を及ぼしている可能性も考慮しなくてはならない。

5. 主な発表論文等

1. Involvement of guanylin and GC-C in rat mesenteric macrophages in resistance to a high-fat diet (査読あり)

Sayaka Akieda-Asai, Masako Sugiyama, Takashi Miyazawa, Shuichi Koda, Ichiro Okano, **Kazuyo Senba**, Paul-Emile Poleni, Yoshiyuki Hizukuri, Atsushi Okamoto, Kenichi Yamahara, Eri Mutoh, Fumiyo Aoyama, Akira Sawaguchi, Mayumi Furuya, Mikiya Miyazato, Kenji Kangawa, and **Yukari Date**

J. Lipid Res. 54:(1) 85-96. First Published on October 17, 2012

*<http://www.jlr.org/content/54/1/85.long>

2. Possible involvement of melanocortin-4-receptor and AMP-activated protein kinase in the interaction of glucagon-like peptide-1 and leptin on feeding in rats (査読あり)

Poleni PE, Akieda-Asai S, Koda S, Sakurai M, Bae CR, **Senba K**, Cha YS, Furuya M, **Date Y** **Biochem Biophys Res Commun** Feb. 27, 420 (1) 36-41, 2012

*<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X12003592>

3. Sex differences in energy metabolism in pre-pubescent, early pubescent and adult rats (査読あり)

E. Mutoh, **K. Senba**, S. Akieda-Asai, A. Miyashita, P. E. Poleni, **Y. Date** **Oesity Research & Clinical Practice** 5, e119-e128, 2011

*DOI:10.1016/j.orcp.2010.12.006

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仙波 和代 (KAZUYO SENBA)
別府大学・食物栄養科学部・准教授
研究者番号：30381031

(2) 研究分担者

伊達 紫 (YUKARI DATE)
宮崎大学・フロンティア科学実験総合セ
ンター・教授
研究者番号：70381100

(3) 連携研究者

宮里 幹也 (MIKIYA MIYAZATO)
国立循環器病センター・生化学・室長
研究者番号：50291183