

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593104

研究課題名(和文)咀嚼による胃の運動機能調整における自律神経機能と消化管ホルモンの役割の解明

研究課題名(英文) Influence of autonomic nervous activity and gastrointestinal hormones on regulation of gastric activity by mastication

研究代表者

大牟禮 治人 (Haruhito, Omure)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・講師

研究者番号：00404484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：咀嚼は消化管機能に関連すると考えられているが、両者の関連については不明な点が多い。本研究では、消化管機能に影響を与える咀嚼関連因子(食物粉碎度、味・嗅覚など)を制御することで、体性感覚入力および自律神経活動が胃排出能や運動機能にどのような影響を与えるかを検証した。その結果、「咀嚼あり」では T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 T_{lag} が有意に大きく、胃排出能は遅延していた。胃電図では試験食摂取後に一過性の抑制が認められ、その後、持続的な増大が認められた。また、「咀嚼あり」では、試験食摂取後、副交感神経活動が一過性に低下していた。以上から、咀嚼を行うと自律神経機能を介して、初期の胃排出が抑制されることが示された。

研究成果の概要(英文)：Because various mastication-related factors influence gastric activity, the functional relationship between mastication and gastric function has not been fully elucidated. To investigate the influence of mastication on gastric emptying and motility, we conducted a randomized trial to compare the effects of mastication on gastric emptying and gastric myoelectrical activity under conditions that excluded the influences of food comminution, taste, and olfaction. Gastric emptying was significantly delayed in the 'ingestion with mastication' group. Gastric myoelectrical activity was significantly suppressed during mastication and increased gradually in the post-mastication phase. A decrease in the high-frequency power of heart rate variability was observed coincidentally with gastric myoelectrical activity suppression. These findings suggest that initial gastric emptying is suppressed by mastication, and that the suppression is caused by mastication-induced inhibition of gastric activity.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：胃 消化管ホルモン 自律神経機能 運動機能

1. 研究開始当初の背景

【学術的背景】

口腔は消化管の入り口を形成し、咀嚼は食物中にある異物の認識や排除、食物の粉碎、唾液や消化液の分泌促進、嚥下に適した食塊の形成といった役割を果たす。咀嚼によって食物は微細な粒子へ粉碎されることから、咀嚼は食物の胃排出や消化・吸収を促進するという考えが信じられているが、これに関する十分なエビデンスはない。一方、咀嚼が食物の消化吸收や消化器疾患に与える影響をヒトにおいて調べた研究によると、十分な咀嚼は必ずしも食物の消化・吸収過程を促進させず血糖反応などではむしろ抑制的に働いて血糖値を安定させる (Suzuki et al., 2005) ことが分かっている。

口から摂取された食物は、胃で一時的に貯蔵され、糜粥状に粉碎された後、十二指腸へ律動的に排出される。そして、それらの機能は神経性調節 (内在神経系、自律神経) もしくは体液性調節 (消化管ホルモン) に調整される。胃排出能 (Gastric emptying) は、胃が内容物を十二指腸に送り出す機能を指し、腸における消化・吸収速度を決定する最も重要なパラメーターである。咀嚼が胃排出能に及ぼす影響についてはいくつかの報告があるが (Pera et al., 2002) 咀嚼が胃排出を促進させるという報告と変化しないという報告 (Poitras et al., 1995) があるなど、一定の結論は得られていない。一方、咀嚼によって副交感神経 (迷走神経) 活動は抑制されるが (Chiou and Kou, 2008) この変化が消化管機能に及ぼす影響については検討されていない。また、咀嚼が行えない経管栄養患者において胃の運動機能が低下すること (Kimura et al., 2006) や機能性胃腸症の患者において咀嚼が病態の改善に貢献すること (Lunding et al., 2008) も報告されている。これらの知見はいずれも咀嚼が上部消化管機能に与える影響の大きさを示しているが、これまでに報告されているエビデンスではそれらの関連を十分に説明できない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、咀嚼が消化管機能に与える影響を、上部消化管の運動機能とその調整機構に着目して多面的に検討することで、これまで十分に解明されて来なかった口腔と上部消化管の機能的相関を明らかにすることである。

3. 研究の方法

健康で個性正常咬合を有する成人男性 12 名を対象に以下の調査・実験を行った。

1) 口腔疾患、咬合、顎口腔機能の調査：残存歯数、齲蝕、楔状欠損の有無、歯の咬耗の程度、歯の動揺度、歯周ポケット、アタッチメントレベル、顎関節症状。

2) 顎口腔機能の評価：咬合力、咬合接触面積、咀嚼能率 (ガム、グミゼリー)、唾液流

出量 (安静時と咀嚼様運動時)。

3) 全身の健康状態および消化器疾患の調査：健康状態に関する問診、QUEST 問診票と F スケール問診票 (Kusano et al., 2004)。内視鏡を用いた上部消化管の精査。

4) 介入試験

【測定項目】

¹³C 呼気試験 (胃排出能)：食物粉砕度の影響を排除するため試験食には液状食 (ラコール、大塚製薬) を使用し、¹³C 酢酸ナトリウム 100mg を標識物質として添加した。呼気採取は摂取後 2 時間までは 5 分毎、その後 2 時間は 10 分毎に行い、採取した呼気中の ¹³CO₂ の存在率を赤外分光分析装置を用いて測定し、T_{max}、T_{1/2}、T_{lag}、GEC (Ghoos et al., 1993) を算出した。

胃電図：携帯型胃電図計 (NiproEG、ニプロ) を用いて、フィルター条件 1.5~5.4cpm、サンプリング周波数 1Hz で記録を行った (Kato et al., 2004)。その後、スペクトル解析を行い (EGS2、グラム株式会社)、ドミナント周波数、ドミナントパワー、を算出した。

咀嚼筋活動、嚥下：咬筋と側頭筋、顎二腹筋の筋電図を記録し、その活動量を解析した。嚥下の評価には、喉頭部加速度センサーのデータと頭頸部のビデオ画像を用いた。

自律神経機能：CM5 誘導心電図を記録し、自律神経機能解析ソフト (Map1060、ニホンサンテック) を用いて心拍周期変動のスペクトル解析を行い、交感神経活動と副交感神経活動を評価した。

血糖値、血中ホルモン濃度：試験食摂取前と摂取後 4 時間までに計 11 回の採血を行い、グルコース、insulin、gastrin 濃度を測定した。

【介入手順】

咀嚼刺激なしと咀嚼刺激ありの 2 条件下で測定を行った。被験者には試験前日夜 9 時以降の絶飲食を指示し、すべての実験は体位の影響を排除するため左側臥位をとらせておこなった。咀嚼刺激には刺激として無味無臭のガムベースを計 5 分間咀嚼させた。

4. 研究成果

¹³C 呼気試験の結果、「咀嚼あり」では T_{max}、T_{1/2}、T_{lag} が有意に大きく、胃排出能は遅延していた。代謝の影響を数学的に除外した Wagner-Nelson 法で算出した胃排出速度でも、ピークの時間は「咀嚼あり」が 10 分位遅れていた (Table)。

Table. Comparison of the Gastric-emptying Parameters between the Two Trials (N = 14)

Parameters	Control Mean (SD)	Mastication Mean (SD)	Difference Mean (95% CI)	p value
T _{max} (min)	66.6 (12.7)	81.3 (13.7)	14.7 (8.1-21.2)	0.002
T _{1/2} (min)	41.8 (18.8)	54.6 (24.4)	12.9 (7.6-18.1)	0.003
T _{lag} (min)	123.8 (18.4)	136.6 (21.9)	12.8 (6.0-19.6)	0.001
T _{lag25%} (min)	37.4 (10.2)	47.7 (9.9)	10.3 (5.4-15.1)	0.001
T _{lag50%} (min)	24.1 (4.9)	30.6 (5.6)	6.5 (3.5-9.4)	<0.001
GEC	3.30 (0.27)	3.20 (0.28)	-0.10 (-0.18-0.01)	0.028
Total excretion (%)	34.9 (4.8)	35.3 (5.0)	0.4 (-2.6-3.4)	0.683

CI, confidence interval; GEC, gastric-emptying coefficient.

胃電図のドミナントパワーは、「咀嚼なし」では試験食摂取後すぐに上昇したのに対し

て、「咀嚼あり」では試験食摂取後、一過性の抑制が認められ、その後、持続的な増大が認められた。胃電図のドミナント周波数に2条件間で有意な差は認められなかった。

心拍変動解析の結果、「咀嚼あり」では、試験食摂取後、HFP（副交感神経活動）が一過性に低下していた。LFP/HFP（交感神経活動）は、2条件間で有意な差は認められなかった。

嚥下回数は試験食摂取中、「咀嚼あり」が有意に少なかった。(Figure 2, 3)

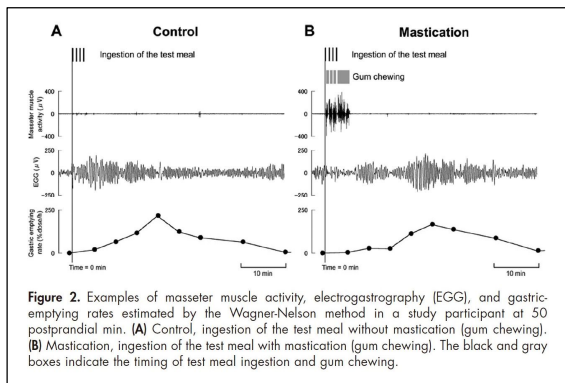


Figure 2. Examples of masseter muscle activity, electrogastrography [EGG], and gastric-emptying rates estimated by the Wagner-Nelson method in a study participant at 50 postprandial min. (A) Control, ingestion of the test meal without mastication (gum chewing). (B) Mastication, ingestion of the test meal with mastication (gum chewing). The black and gray boxes indicate the timing of test meal ingestion and gum chewing.

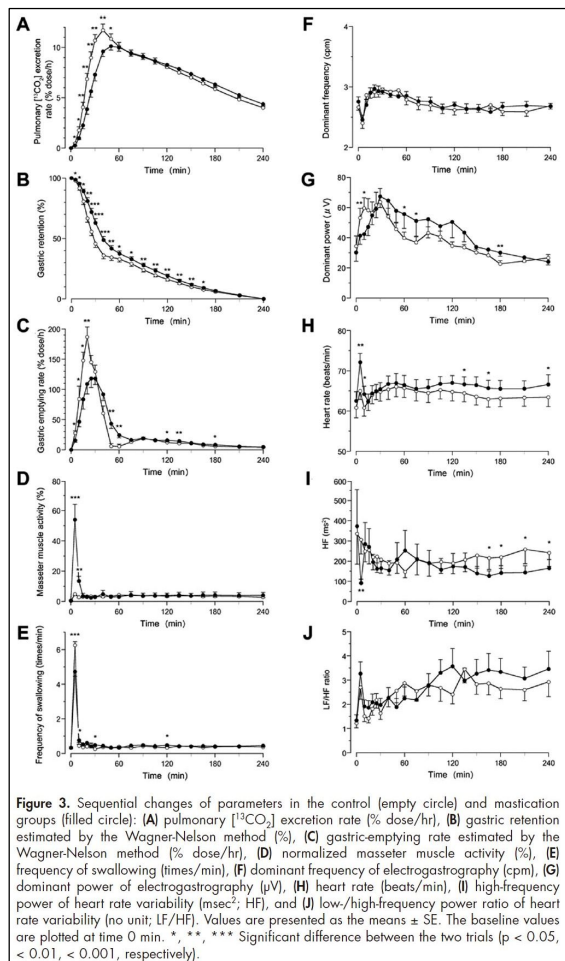
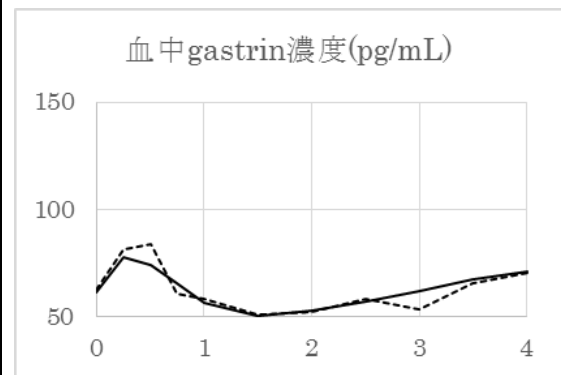
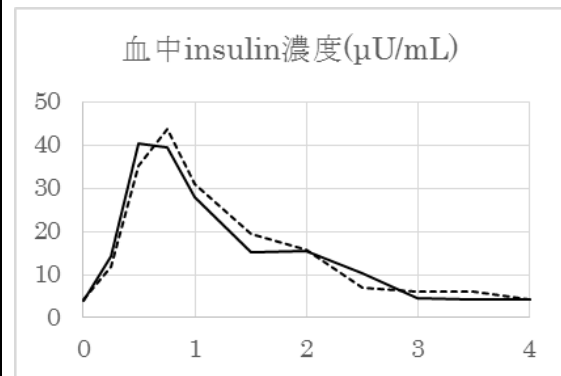
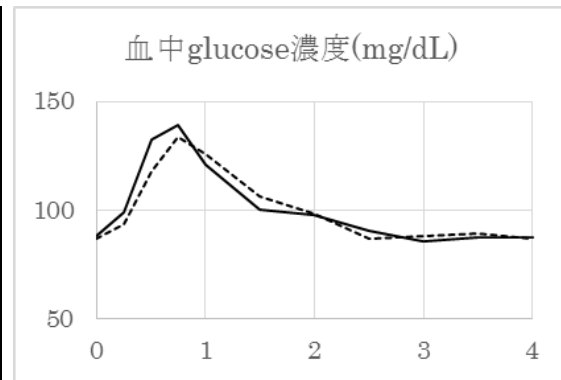


Figure 3. Sequential changes of parameters in the control (empty circle) and mastication groups (filled circle): (A) pulmonary $[^{13}\text{C}]\text{CO}_2$ excretion rate (% dose/hr), (B) gastric retention estimated by the Wagner-Nelson method (%), (C) gastric-emptying rate estimated by the Wagner-Nelson method (% dose/hr), (D) normalized masseter muscle activity (%), (E) frequency of swallowing (times/min), (F) dominant frequency of electrogastrography (cpm), (G) dominant power of electrogastrography (μV), (H) heart rate (beats/min), (I) high-frequency power of heart rate variability (msec^2 ; HF), and (J) low/high-frequency power ratio of heart rate variability [no unit; LFP/HFP]. Values are presented as the means \pm SE. The baseline values are plotted at time 0 min. *, **, *** Significant difference between the two trials ($p < 0.05$, < 0.01 , < 0.001 , respectively).

血中グルコース濃度および insulin、gastrin 濃度については、咀嚼あり・なしの2条件間で、主に試験食摂取後90分後までの間に顕著な変化が認められた。



本研究の結果から、咀嚼を行うと自律神経機能を介して、初期の胃排出が抑制されることが初めてわかった。これまでは、消化管機能へ果たす咀嚼の役割は、食物の粉碎が中心に考えられてきたが、本研究で様々な項目の測定を同時に行うことにより、咀嚼は食物を粉碎するだけでなく、食物の一定の貯留や一定速度での排出などの胃の生理的機能に参与している可能性があることが示唆された。既に、十分な咀嚼を行うと血糖反応が穏やかになり (Suzuki et al., 2005)、摂取カロリーが減少する (Andrade et al., 2008) という報告もあることから、さらなる研究の進展が期待される。

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31件)

1. Miyawaki S, Tomonari H, Yagi T, Kuninori T, Oga Y, Kikuchi M. Development of a novel spike-like auxiliary skeletal anchorage

- device to enhance miniscrew stability. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015; in press. 査読有
2. Maeda A, Bandow K, Kusuyama J, Kakimoto K, Ohnishi T, Miyawaki S, Matsuguchi T. Induction of CXCL2 and CCL2 by pressure force requires IL-1-MyD88 axis in osteoblasts. *BONE.* 2015; 74: 76-82. DOI: 10.1016/j.bone.2015.01.007. 査読有
 3. Tomonari H, Ikemori T, Kubota T, Uehara S, Miyawaki S. First molar crossbite is more closely associated with a reverse chewing cycle than anterior or premolar crossbite during mastication. *J Oral Rehabil.* 2015; 41: 890-896. DOI: 10.1111/joor.12222. 査読有
 4. Kitashima F, Tomonari H, Kuninori T, Uehara S, Miyawaki S. Modulation of the masticatory path at the mandibular first molar throughout the masticatory sequence of a hard gummy jelly in normal occlusion. *CRANIO.* 2015; in press. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/2151090314Y.0000000020>. 査読有
 5. Tomonari H, Yagi T, Kuninori T, Ikemori T, Miyawaki S. The replacement of one first molar and three second molars by the mesial inclination of four impacted third molars in a Class II Division 1 adult patient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015; in press. 査読有
 6. Nagayama K, Tomonari H, Kitashima F, Miyawaki S. Extraction treatment of a Class II division 2 malocclusion with mandibular posterior discrepancy and changes in stomatognathic function. *Angle Orthod.* 2015; 85: 314-321. 査読有
 7. 宮脇正一, 植田紘貴, 前田綾. 酸蝕症とブラキシズム. *小児歯科臨床.* 2014; 19(5): 38-42. 査読有
 8. 窪田健司, 友成博, 永山邦宏, 宮脇正一. 拡大ネジ付きアクチベーターとエッジワイズ装置を用いて非抜歯治療を行った Angle II 級 1 類症例. *九州矯正歯科学会誌.* 2014; in press. 査読有
 9. 北嶋文哲, 上村裕希, 友成博, 永山邦宏, 宮脇正一. 上顎左側第一大臼歯欠損を伴う Angle 級 2 類不正咬合症例. *九州矯正歯科学会誌.* 2014; in press. 査読有
 10. Sakaguchi K, Yagi T, Maeda A, Nagayama K, Uehara S, Saito Y, Kanematsu K, Miyawaki S. Association of problem behavior with sleep problem and gastroesophageal reflux symptoms. *Pediatr Int.* 2014; 56(1): 24-30. DOI: 10.1111/ped.12201. 査読有
 11. Maeda A, Uehara S, Suga M, Nishihara K, Nakamura N, Miyawaki S. Changes in Grafted Autogenous Bone during Edgewise Treatment in Patients with Unilateral Cleft lip/palate or Alveolus. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2014; 51(5): 525-532. DOI: 10.1597/12-281. 査読有
 12. Kuninori T, Tomonari H, Uehara S, Kitashima F, Yagi T, Miyawaki S. Influence of maximum bite force on jaw movement during gummy jelly mastication. *J Oral Rehabil.* 2014; 41(5): 338-345. DOI: 10.1111/joor. 査読有
 13. Tomonari H, Kubota T, Yagi T, Kuninori T, Kitashima F, Uehara S, Miyawaki S. Posterior scissors-bite: Masticatory jaw movement and muscle activity. *J Oral Rehabil.* 2014; 41(4): 257-265. DOI: 10.1111/joor.12148. 査読有
 14. Ohmure H, Sakoguchi Y, Nagayama K, Numata M, Tsubouch H, Miyawaki S. Influence of experimental esophageal acidification on masseter muscle activity, cervicofacial behavior, and autonomic nervous activity in wakefulness. *J Oral Rehabil.* 2014; 41(6): 423-443. DOI: 10.1111/joor.12159. 査読有
 15. Miyawaki S, Yagi T, Nagayama K, Ohmure H, Kanematsu K, Sakoguchi Y. Sleep bruxism and gastroesophageal reflux as a peripheral risk factor. *Sleep Disorders. Sleep Medicine; Clinical Practice* (Nova publishers); 2013; Chapter 7: 135-150. 査読有
 16. Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A. The Role of Zinc in the Treatment of Taste Disorders. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2013; 5(1): 44-51. 査読有
 17. Sakaguchi K, Yagi T, Nagata J, Kubota T, Sugihara K, Miyawaki S. Patient with oculo-facio-cardio-dental syndrome treated with surgical orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 141: S159-170. DOI: 10.1016/j.ajodo.2011.10.020. 査読有
 18. Maeda A, Tomonari H, Takada H, Miyawaki S. Class II high angle case for which titanium screws were added after mandibular posterior rotation. *Orthod Waves.* 2012; 71: 70-77. 査読有
 19. Maeda A, Sakoguchi Y, Miyawaki S. Patient with oligodontia treated with a miniscrew for unilateral mesial movement of maxillary molars and alignment of an impacted third molar. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013; 144(3): 430-440. DOI: 10.1016/j.ajodo.2012.08.032. 査読有
 20. Kohjitani A, Miyawaki T, Miyawaki S, Nakamura N, Iwase Y, Nishihara K, Ohno S, Shimada M, Sugiyama K. Features of lateral cephalograms associated with difficult laryngoscopy in Japanese children undergoing oral and maxillofacial surgery. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23(11): 994-1001. DOI: 10.1111/pan.12178. 査読有
 21. Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A,

- Ikeda S, Miyawaki S, Inui A. The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity. *Obes Res Clin Prac*. 2013; 7(5): 321-329. 査読有
22. 宮脇正一, 植田紘貴, 前田 綾. 増える逆流性食道炎 - 逆流性食道炎と歯科. *歯科衛生士*. 2013; 37: 80-83. 査読有
23. Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Miyawaki S, Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance. *Int J Mol Med*. 2013; 32(3): 523-31. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1418. 査読有
24. 福重雅美, 前田 綾, 植田紘貴, 上原沢子, 帆北友紀, 下田平貴子, 宮脇正一. 矯正治療を受けている唇顎口蓋裂を伴う児童の保護者の心理状態と関心事の解明. *かごしま口腔保健協会会報*. 2013; 31: 6-7. 査読有
25. Matsumoto T, Baba M, Kawakami T, Miyawaki S, Kirita T. Mechanical Analysis of Temporomandibular Joint during mastication task by Three Dimensional FEM. *Mem. Faculty. B.O.S.T. Kiniki University*. 2013; 32: 1-6. 査読無
26. 友成 博, 八木孝和, 北嶋文哲, 小山勲男, 山本照子, 宮脇正一. 矯正用インプラントアンカー(仮称; スクリュータイプ)の安定性に影響する因子の文献的考察. *Orthod Waves - Jpn Ed*. 2012; 71(1): 1-13. 査読有
27. Yagi T, Ueda H, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S, Inui A. The Role of Ghrelin, Salivary Secretions, and Dental Care in Eating Disorders. *Nutrients*. 2012; 4(8): 967-989. DOI: 10.3390/nu4080967. 査読有
28. Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S, Inui A. Regulative Roles of Ghrelin in Ingestive Behavior, Upper Gastrointestinal Motility, and Secretion. *Current Nutrition & Food Science*. 2012; 8(3): 188-195. DOI: 10.2174/157340112802651112. 査読有
29. 宮脇正一, 八木孝和, 池森宇泰, 前田 綾, 友成博. 歯科矯正用アンカースクリューを用いた矯正治療の基本と応用. *鹿児島県歯科医師会会報*. 2012; 105(684): 9-11. 査読無
30. 宮脇正一. ブラキシズムに対する新たな考え方. *東北矯正歯科学会誌*. 2012; 20(1): 59. 査読有
31. 宮脇正一, 八木孝和, 池森宇泰, 前田 綾, 友成博. 歯科矯正用アンカースクリューを用いた矯正治療の有用性. *季刊 歯科医療* 秋号. 2012: 32-45. 査読無

〔学会発表〕(計 52 件のうち主な 5 件)

1. 小柳宏太郎, 大牟禮治人, 高田寛子, 迫口陽子, 橋本恭子, 永山邦宏, 宮脇正一. 咀嚼が胃の機能に与える影響 ~ 消化管ホ

ルモン分泌動態の解析手法の検討 ~. 九州矯正歯科学会学術大会第 10 回記念大会. 2015 年 3 月 7-8 日. 長崎大学医学部(長崎県長崎市).

2. 前田綾, 上原沢子, 菅真有, 西原一秀, 中村典史, 宮脇正一. 歯科矯正治療による片側性唇顎口蓋裂を伴う患者の移植骨の変化: 過去 30 年間における治療結果の長期的評価. 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会. 2014 年 5 月 29-30 日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市). 優秀ポスター賞受賞
3. 兼松恭子, 大牟禮治人, 永山邦宏, 沼田政嗣, 宮脇正一. 睡眠時ブラキシズムに対するプロトンポンプ阻害剤の治療効果の検討: プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験. 日本顎口腔機能学会第 52 回学術大会. 2014 年 4 月 19-20 日. 岡山大学歯学部歯学部棟 4 階第一講義室(岡山県岡山市). 学術大会優秀賞受賞
4. 永山邦宏, 末永重明, 大牟禮治人, 小柳宏太郎, 馬嶋秀行, 宮脇正一. 顎関節症患者の咀嚼筋の疼痛に関連する脳賦活部位の検討. 第 72 回日本矯正歯科学会大会. 2013 年 10 月 7-9 日. キッセイ文化ホール・松本市総合体育館(長野県). 学術大会優秀発表賞受賞
5. 上原沢子, 永山邦宏, 大牟禮治人, 宮脇正一. ストレス負荷時と嘔みしめ時の脳賦活性部位の比較: fMRI を用いた研究. 第 71 回日本矯正歯科学会大会. 2012 年 9 月 26-28 日. 盛岡市(岩手県). 学術大会優秀発表賞受賞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大牟禮 治人 (OMURE Haruhito)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・講師
研究者番号: 00404484

(2) 研究分担者

宮脇 正一 (MIYAWAKI Shouichi)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 80295807

永山 邦宏 (NAGAYAMA Kunihiro)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教
研究者番号: 60583458