

総説特集：おいしさのシグナルと肥満（ダイエット）の科学 - 6

肥満症防止と治療における咀嚼の臨床的意義*

坂田 利家**

(中村学園大学栄養科学部)

キーワード：咀嚼、ヒスタミン神経、ヒスタミン H₁ 受容体ノックアウトマウス、食欲の調節、内臓脂肪分解、ヒスチジン含有食、肥満症治療

はじめに

戦後、我が国の経済は驚異的な発展を遂げ、世界に冠たる長寿国になった。これらは生活の豊かさを象徴する指標とも受け取られる。しかし、この物質的繁栄のなかにも、我々の健康を蝕む危険な要因がたっぷりと含まれ、その実態の深刻さが垣間見えてくる。「食の破壊」とも言える食習慣やこれを誘発する食環境の激変、車社会に伴う運動不足、こういった健康障害を加速する現象はその最たる例と言える。

生活の都市化は疾病の構造を大きく変える。その端的な例が、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症の頻発である。内臓脂肪蓄積はこれらの病態を形成し、糖代謝異常や脳卒中や冠動脈疾患といった動脈硬化性疾患を加速する。結果として生命予後を著しく悪化させる。一方で、医療経済的にも大きな損失を社会に与える。最近、脚光を浴びているメタボリックシンドロームはその象徴的な疾病である。ところが、この症候群に対する治療成果となると、はかばかしくないだけに、今や医学領域だけでなく社会的にも、その治療的プレイクスルーが強く求められている。

咀嚼を脳機能の一つと見なし、その重要さが脚光を浴びるようになったのは、つい最近のことであ

る¹⁾。それまでは、たかだか食物を噛み碎き消化吸収を助ける補助的機能、その程度にしか評価されていなかった。しかし考えてみると、咀嚼のもつ生理的意義がそれほど過小なのであれば、マイクロ単位といってもよいほどの咬合不全を、瞬時に感じ取るような精巧な感覚は必要ないはずである。

荒噛みで早喰いの肥満症患者では、それが重症化すればする程、味などほとんど覚えていないし、食事そのものが喜びの対象になっていない。ところが、肥満症の病態が改善されてくると、噛めば噛む程、またゆっくり食べれば食べる程、満腹感が強く感じられる。噛んでいるうちに、久しく忘れていた味を取り戻し、美味しさや心地よさを食事から感じ取られるように変わってくる。好みも油っこい味から淡泊な味に変わったり、塩分が減って薄味になったりもする。つまり、味覚の領域にも感覚の鋭敏さが戻ってくる。こういった現象は、日常臨床では珍しくない。

本項では、咀嚼によって駆動されるエネルギー代謝調節系の意義について述べてみたい。具体的には、脳内ヒスタミン神経系との絡みを縦糸にし、食欲、脂肪分解、熱放散といった体重調節そのものに及ぼす生理作用を横糸にして解説する。最後に、咀嚼のもつ生理的な脳機能をいかに臨床応用へと展開して

* Recieved May 25, 2006; Accepted June 7, 2006

Clinical Implications of mastication from Viewpoints of Prevention form Himansho and its Therapeutic Approach.

** Toshiie Sakata, Department of Nutritional Sciences, Faculty of Nutritional Sciences, Nakamura Gakuen University, 5-7-1 Befu, Jonan-ku, Fukuoka, 814-0198 Japan; sakata@nakamura-u.ac.jp, Fax +81-92-841-7762

いくつか、その将来展望についても触れてみたい。

1. 咀嚼による脳内ヒスタミン神経系賦活の中枢機序とその意義

肥満症患者のほとんどは、荒噛みで早食いである。動物実験の結果によると、硬い餌を給餌するよりも柔らかい餌の方が、1回の食事量(meal size)が増え、1回の食事持続時間(meal duration)も延長する¹⁾。

咀嚼によって感知した口腔内固有感覚は、歯根膜や咬筋の筋紡錘に分枝する三叉神経感覚枝で捉えられ、三叉神経中脳路感覚核 (Me5) に伝搬される。この入力信号は三叉神経中脳路運動核 (Mo5) へ伝えられ、咀嚼運動 (速度) を調節する。Me5 は口腔内固有感覚が入力する一次求心路の中継核で、Mo5 と下顎反射の反射弓を形成している。一方、後部視床下部(PH)に細胞体をもつヒスタミン神経系は、Me5 からの神経投射を受けているので、咀嚼情報は脳内の神経ヒスタミンを量産することになる。

PH の起始細胞体からは、脳のほぼ全域にヒスタミン神経繊維を投射している。なかでも、視床下部

にある満腹中枢の腹内側核や室傍核には、ヒスタミン H₁ 受容体が濃密に存在し、PH からの密な神経投射も確認されている。事実、硬餌群の脳内ヒスタミン代謝回転を測ってみると、満腹中枢でも咀嚼中枢でも共に上昇してくる²⁾。

視床下部にある満腹中枢の神経ヒスタミンを特異的に枯渇させると、1回の食事量と食事持続時間が有意に増加してくる。しかし、食事速度 (1回食事量/1回の食事持続時間) は変化しない²⁾ (図1)。一方、咀嚼中枢の神経ヒスタミンがなくなると、食事量は変わらないが、食事速度が変る²⁾ (図1)。以上の結果をまとめると、咀嚼で神経ヒスタミンが賦活化され、この信号が満腹中枢では食事終了の満腹信号として働き、咀嚼の一次中枢である Me5 では、Mo5 への反射路を介して咀嚼運動に作用し、食事の速度を調節していることがわかる。更に、このような現象は咀嚼した時にだけ認められ、流動食や胃内へ食物を直接流し込んだ群では見られない。咀嚼によって駆動される食調節機能のしくみとその重要性が、この一連の結果からよく理解できる (図2)。

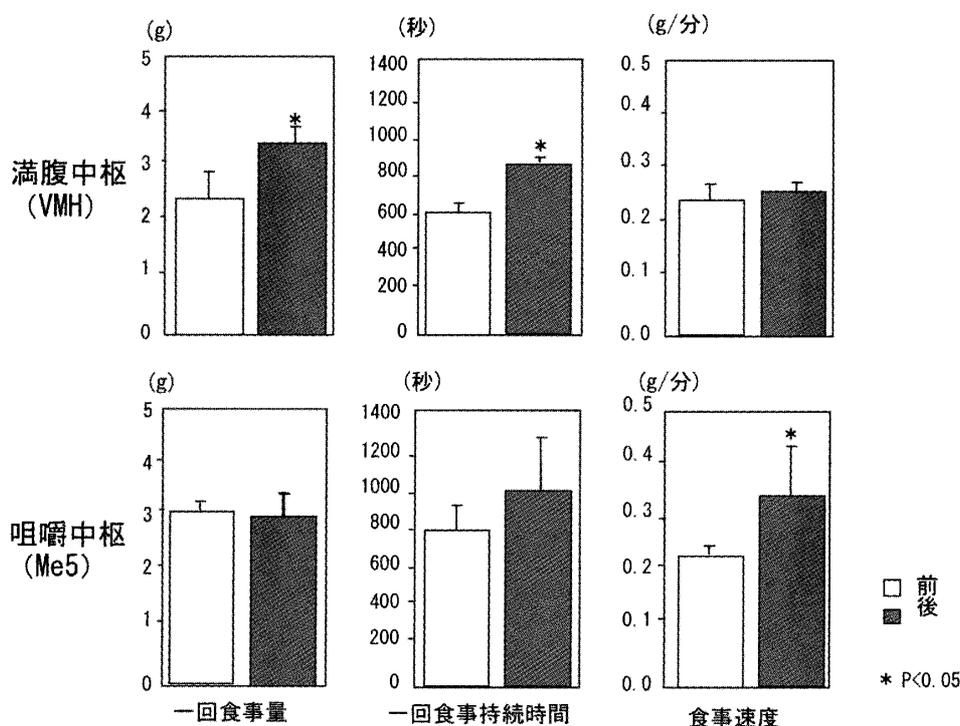


図1 神経ヒスタミン枯渇後にみられる咀嚼中枢 (Me5) ないしは満腹中枢 (VMH) を介した食行動の変化。咀嚼中枢 (Me5) の神経ヒスタミンを特異的に枯渇させると (FMH 群)、摂食量やその持続時間には変化が及ばないが、食事速度が対照群 (PBS) より速くなる。一方、満腹中枢 (VMH) の神経ヒスタミンを枯渇させると、摂食量が増え、食事持続時間も長くなるが、速度は変わらない。つまり、ヒスタミン神経は咀嚼中枢を介して食事速度を、満腹中枢を介して食事量を調節していることがわかる。食事の量と速度という両機能は実に見事に分化している (文献1より引用)。

2. ヒスタミン神経系で調節されるエネルギー摂取系と消費系

咀嚼によって賦活化されたヒスタミン神経は、どのような生理機能を発揮するのであろうか。ヒスタミン神経によって駆動されるエネルギー代謝には、二つの調節系がある。その一つは満腹中枢を介して、食欲を抑制的に調節する系である。今ひとつは視床下部から交感神経を介し、末梢のエネルギー代謝を調節する系である。この系の賦活化によって、具体的には脂肪分解と脱共役蛋白機能が亢進し、エネルギー消費が促進される。

2.1. エネルギー摂取系の食欲抑制作用

ヒスタミン神経の前シナプスにある H_3 受容体を抑制し、神経ヒスタミンの合成と放出を亢進させると、強い摂食抑制反応が観察される³⁾。この食欲抑制作用は H_1 受容体拮抗薬の前処置で消失するが、 H_2 受容体の前処置では効果がみられない。ヒスタミンによる摂食抑制作用は、 H_1 受容体を介した作

用であることがわかる⁴⁾。視床下部内への微量注入実験や電気生理学的実験などの結果から、ヒスタミン神経系の摂食抑制作用は満腹中枢の H_1 受容体を介していることもわかっている^{5,6)}。

2.2. 内臓脂肪分解促進作用

ヒスタミン神経系は末梢の脂肪代謝に対しても、重要な役割を果たしている。脂肪細胞でおこなわれる脂質代謝を精密に、しかも *in situ* で調べるには、血管と自律神経の支配下で情報を収集する必要がある。この条件を充たすため、脂肪組織に微小透析膜を備えた probe を慢性留置し、脂肪組織から放出されるグリセロールを測定する *in vivo* microdialysis 法をわれわれは開発した⁷⁾。この方法を用いれば、脂肪組織における刻々の、しかも nmol 単位での脂肪分解能を評価することができる。ラットで神経ヒスタミンを分泌亢進させると、脂肪組織からのグリセロール放出が短潜時で上昇する⁷⁾。なかでも、内臓脂肪の脂肪分解が特異的に亢進する⁸⁾ (図3)。脂肪

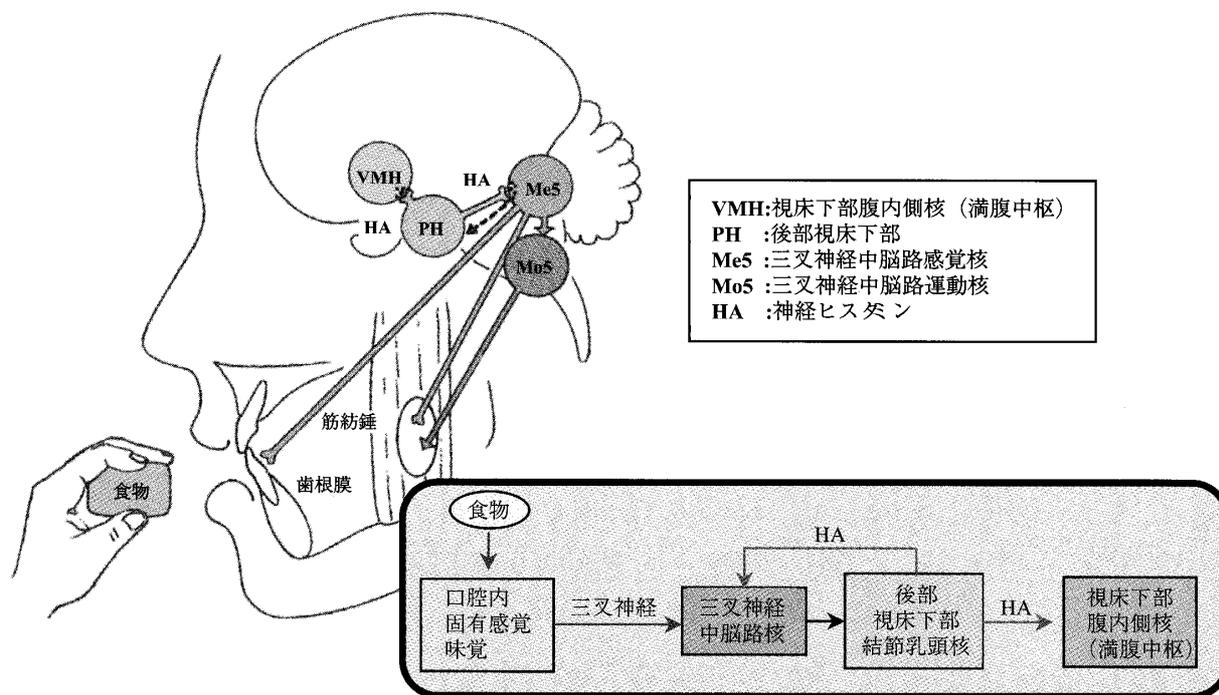


図2 咀嚼によって賦活されるヒスタミン神経とその神経回路網。

咀嚼によって感知した口腔内固有感覚は、歯根膜や咬筋の筋紡錘に分枝する三叉神経感覚枝で捉えられ、三叉神経中脳路感覚核 (Me5、咀嚼中枢) に伝搬される。後部視床下部 (PH) の結節乳頭核に細胞体をもつヒスタミン (HA) 含有ニューロンは、咀嚼中枢からの神経投射を受けているので、咀嚼情報はこのニューロン活動を賦活化し、神経ヒスタミンを量産することになる。その結果、満腹中枢の視床下部腹内側核 (VMH) を興奮させ、食欲が抑制される。食事をよく噛んで食べると、摂取エネルギー量とは無関係に満腹感が感じられるのは、このような仕組みによっている (文献2より改変して引用)。

細胞の機能的異常による肥満症、つまり生活習慣病の大半は内臓脂肪の蓄積に起因する。この点を考慮すると、ヒスタミン神経系の賦活化が内臓脂肪の分解を特異的に亢進させることは、注目に値する。

神経ヒスタミンによるこの脂肪分解作用は、 β 受容体阻害薬のプロプラノロールを前処置しておくことで消失するので、交感神経を介した作用であると考えられる⁷⁾。実際に、脳内のヒスタミン神経系を賦活すると、脂肪細胞に分枝する遠心性交感神経活動が増強してくることが、ニューロン活動を記録することによって確認できる⁷⁾。ヒスタミン神経は視床下部の満腹中枢(室傍核)へ神経投射し、食行動を調節している。このことは既に述べた。この中枢核は交感神経系の上位中枢でもある。神経組織学的染色法によっても、この中枢核から脂肪細胞への神経投射が証明されている。ヒスタミン神経活動が亢進すると、このように中枢から末梢の脂肪細胞に至る遠心性交感神経系を介し、脂肪分解が促進してくる。

ところが、この作用は脂肪分解系だけにとどまらず、脂肪合成系にも及んでいる。脂肪細胞へのグルコース輸送担体(GLUT4)、それにトリグリセリド合成の律速酵素(acyl CoA synthetase, ACS)、このいずれもが脳内ヒスタミン神経の賦活化によって、その遺伝子発現を低下させる。言い換えると、ヒスタミン神経の賦活化は、脂肪分解を促進するだけにとどまらず、中性脂肪の合成に必須なグルコースの取り

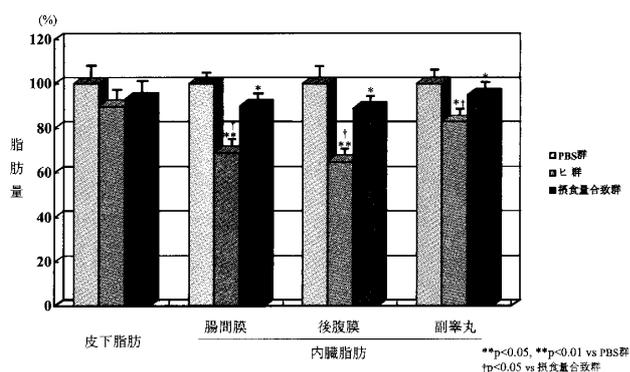


図3 ヒスタミン神経の賦活によって亢進する内臓脂肪分解。

ヒスタミン神経の賦活(H1群)によって、内臓脂肪分解は対照群(PBS群)より亢進するが、この亢進作用は皮下脂肪では見られない。ヒスタミン神経の賦活で食欲抑制が起こり、摂食量は減少する。しかも、ヒスタミン神経賦活群と同じ摂食量を給餌させた摂食量合致群と比べても、内臓脂肪の減少がみられる(文献8を改変して引用)。

込み、更には中性脂肪合成に与る酵素活性の賦活化、このいずれの遺伝子発現も抑制する。

2.3. 熱産生亢進作用

褐色脂肪組織のミトコンドリアに存在する脱共役蛋白(uncoupling protein1, UCP1)は、非ふるえ熱産生や食事誘導性熱産生に関与し、エネルギー消費を促進的に調節している。遠心性交感神経を介した中枢神経系の制御を受けている⁹⁾。この神経投射系は前項の脂肪分解作用で述べた経路と同様である。

最近になって、このUCPにもホモログの存在が報告されている。なかでも、UCP2とUCP3はエネルギー代謝への関与が考えられている。UCP2は白色脂肪細胞をはじめ末梢各臓器に広く分布し、UCP3は骨格筋、次いで心臓や白色脂肪細胞に特異的に存在する⁹⁻¹¹⁾。ヒスタミン神経系を賦活すると、既述した遠心性交感神経活動が増し、これらUCP familyの遺伝子発現が上昇することもわかっている⁹⁾。

2.4. 負のフィードバック系を形成するヒスタミン神経系とレプチン信号系

脂肪細胞で発現する肥満遺伝子(ob遺伝子)は、コードたんぱくのレプチンを分泌することがわかっている。このレプチンは食欲を抑えるだけでなく、末梢の脂肪分解や熱放散を促進する。ところが、このレプチンによる体脂肪蓄積防止阻害効果の中枢作用は、既述したヒスタミン神経による中枢作用と酷似している。この両者の間には密接なフィードバック関係のあることが明らかになってきた。レプチンをラット第3脳室内に注入すると、神経ヒスタミンの代謝回転が有意に上昇する。一方、このヒスタミン神経系の賦活化は、末梢脂肪細胞でのob遺伝子の発現を抑制する。つまり、ヒスタミン神経系とレプチン情報伝達系との間には、負のフィードバック・ループの存在することが証明されたわけである。

レプチンによる食欲抑制作用は、ヒスタミンH₁受容体欠損(H1KO)マウスで減弱する⁸⁾(図4)。この結果から、レプチンの食欲抑制作用は、ヒスタミン神経を介した情報伝達系によって調節されていることがわかる。内臓脂肪の分解やUCP familyによる熱放散などの作用も、ヒスタミン神経系を介した

同じ情報伝達系によって調節されている。食欲抑制作用はその主座が視床下部にあるが、末梢のエネルギー消費系では遠心性交感神経を介するという違いだけで、情報伝達過程は同じである。

2.5. ヒスタミン神経系賦活によるレプチン抵抗性の改善

ヒト肥満では血中レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず、レプチン効果が発揮できない。その原因はレプチン抵抗性の発現にある。遺伝性肥満モデル動物でもその意味では同じである。したがって、レプチンの投与は肥満を解消できない。ところが、この肥満モデルマウスの第3脳室内にヒスタミンを慢性投与すると、摂食量の減少に加え、内臓脂肪量の減少や UCP family を介したエネルギー消費の亢進がみられる⁸⁾。HIKO マウスと db/db マウスを交配し、H₁ 受容体とレプチン受容体の double mutant マウスで調べると、ヒスタミン慢性投与の効果はすべて減弱するので⁸⁾、神経ヒスタミン作用がレプチンの下流で作動していることがわかる。ヒスタミン神経活動には摂食抑制作用が含まれているので、摂食量の減少による脂肪蓄積量の縮小も否定できない。しかし、ヒスタミン投与群と同じ摂食量に減らした pair-fed (摂食量合致) マウスでも、同

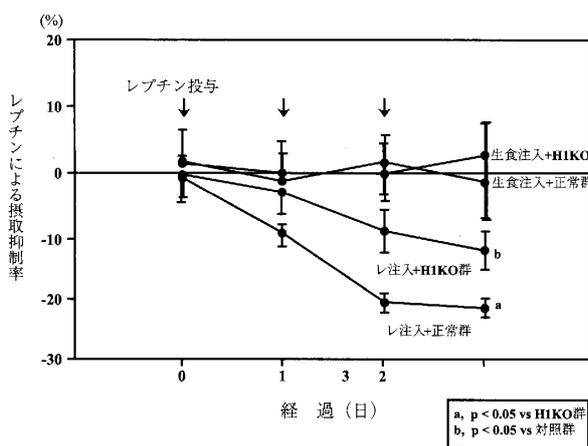


図4 ヒスタミン H₁ 受容体欠損 (HIKO) マウスにみられるレプチン誘導性食欲抑制作用の減弱。レプチン投与後にみられる摂食抑制効果 (レ注入+正常群) が、HIKO マウスではレプチンを投与しても減弱している (レ注入+HIKO群)。つまり、この両群間にみられる摂食量の差が、ヒスタミン神経系で駆動されていた摂食抑制効果だったことがわかる (文献8を改変して引用)。

様な内臓脂肪蓄積量の減少や UCP family の発現減弱が認められるので、ヒスタミン神経活動による直接作用であることがわかる⁸⁾。以上の結果をまとめると、咀嚼によって賦活化された脳のヒスタミン神経系は、食欲抑制作用だけでなく、末梢での脂肪分解促進と脂肪合成抑制の両作用、つまりエネルギー消費亢進作用などが合わさって、生体のエネルギー代謝を恒常性に維持していることがわかる。

3. 咀嚼はヒスタミン神経系の賦活化を介し、体重 (内臓脂肪) を減少する

咀嚼により賦活化されたヒスタミン神経系は、食欲抑制、末梢での脂肪分解、それに熱産生・放散をそれぞれ亢進させるので、体脂肪を燃して体重を減らすことをこれまでに述べてきた。この優れた咀嚼機能、更にはそのヒスタミン神経活動をどのように臨床へ応用するかについて、その方法論も含め触れておきたい。

3.1. 咀嚼法による減量効果

肥満者では、ほぼ例外なく早食いである。ただし、逆は必ずしも真ではない。咀嚼が十分でないと、既述したように神経ヒスタミンの作用が十分に発揮できないので、柔らかい食べ物を摂取した時に似て、過食することは避けられず、肥満が進行することになる。咀嚼法を有効に利用すれば、満腹感を感じながら食欲を抑えることができ、しかも内臓脂肪の分解を亢進させると共に、体熱放散を高めることが出来る。咀嚼は三度の食事毎に繰り返される。その意味では、咀嚼は減量効果だけでなく、減量した体重の長期維持にも優れた効果を発揮する¹²⁾。

実際に咀嚼法を確実に、しかも長期間継続させるには、単によく噛むようにと指導や教育をしても、期待する程には効果が上がらない。咀嚼の効果を視覚に訴え、同時に患者も治療者もその結果を理解出来るようにする、この目的達成のために開発されたのが咀嚼法である。その実行には咀嚼記録用紙を用いる方法がある。この詳細は他の成書を参照して欲しい¹²⁾。咀嚼法を実施した患者は、「この頃は、食べるとすぐにお腹がいっぱいになり、胃が小さくなったようです」と実感するようになる。胃の容積はほとんど変わらないので、満腹感に対する感じ方が鋭くなった、言い換えると、満腹物質が中枢で効

率良く受容されるようになったと言える。その結果がこのような表現をとるようになるわけである。患者によっては、「ご飯をよく噛んで食べると、甘みがあるのですね」と味覚の変化にも気付くようになる。満腹感にしても、甘いという味覚にしても、こういった感覚の変化こそが、肥満症の治療にとってもっとも大切なポイントになる。

3.2. 日本食化超低エネルギー食療法によるヒスタミン神経系賦活化

1日の摂取エネルギー食を800kcal以下に制限し、とくに炭水化物の摂取量を減らすと、脳内ヒスタミン神経活動が亢進してくる。日本食化超低エネルギー食では脂肪を極度に抑え、たんぱく指数の高いたんぱく質を使用し、それに見合った量の炭水化物で構成されている。電解質やビタミン類、それに微量元素などが不足するので、別途にこれを補う。日本食化超低エネルギー食療法では、体蛋白の崩壊を最小限にとどめながら、最大限の体脂肪を燃焼させることを目的にしている¹³⁾。

日本食化超低エネルギー食の栄養組成はHowardの原法をそのまま使用している。しかし、原法では食事の形態をとらずに、液体食として使用した。この欠陥を避けるため、日本食化超低エネルギー食療法では豊富な食物繊維を含む野菜類、海藻類、茸類といった無(低)エネルギー素材を多量に活用し、食事の形態を保つことに成功した¹³⁾。日本食化超低エネルギー食では食物繊維の含有量が多いため、咀嚼の訓練には最適である。本治療食はこのように低エネルギー食事と咀嚼という2つのキーをもって、脳内のヒスタミン神経賦活が二重に強化される、これが本治療法の特色である¹³⁾。

4. Brain foods として有用な L-ヒスチジン

ヒスタミンを経口的に投与しても、血液脳関門を通過できないので、脳内のヒスタミン濃度には変化が及ばない。ところが、その前駆アミノ酸であるL-ヒスチジンを経口投与すると、脳内神経ヒスタミンが有意に増加してくる(図5)。この一連の実験結果から言えることは、脳内ヒスタミン神経系の賦活が、ヒスチジンを経口投与しても、まったくその効果に変わりはないことである。作用強度は日単位

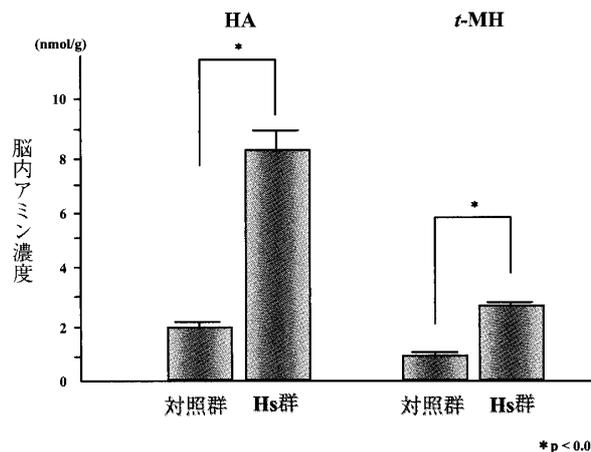


図5 L-ヒスチジン経口摂取による視床下部神経ヒスタミンとその代謝回転(*t*-MH)の亢進。L-ヒスチジン(HD)を経口摂取させると、視床下部の神経ヒスタミン(HA)とその代謝回転(*t*-MH)はともに上昇する。このヒスタミン神経賦活化作用は強度が多少減弱するものの、ヒスタミンを中枢内に投与した際の効果と変わらない。

に換算すると僅かではあるが、毎食事で脳内ヒスタミン神経系が賦活化されるとすれば、減量した体重、とくに内臓脂肪の減少をリバウンドなく長期に亘って維持できること、この福音は肥満症治療にとって計り知れない。

おわりに

脳内ヒスタミン神経活動を人為的に亢進させることができれば、肥満症の治療にとって計り知れない福音をもたらす。咀嚼法や日本食超低エネルギー食療法によって賦活化されたヒスタミン神経系は食欲を抑制し、同時に遠心性交感神経を介して、末梢の、とくに内臓脂肪の脂肪分解や体熱産生・放散をともに促進し、体重の減少を促進する。この作用機序のために、咀嚼法や日本食超低エネルギー食療法は肥満症治療には欠かせない。

肥満遺伝子のコードたんぱくであるレプチンは、脳内のヒスタミン神経活動を賦活する。一方、この賦活化されたヒスタミン神経は肥満遺伝子の発現を抑制し、血中レプチン量を減少させる。つまり、この両エネルギー調節系の間には負のフィードバック機構が成立している。

肥満者の血中レプチン量は著増し、レプチン抵抗性を示す。ヒスタミン神経活動はレプチンの下流で駆動されるので、レプチン抵抗性のある肥満症患者

でも、ヒスタミン神経活動を賦活出来れば、過剰な脂肪蓄積、とくに内臓脂肪蓄積の減少という目的は達成できる。その意味では、高ヒスチジン含有食材を日本食の低エネルギー食に加えることができれば、ヒスタミン神経系賦活化を三重に強化した理想的な減量法が確立できる。Brain foods を実用化可能な治療手段として導入し、肥満症治療の一方法論として確立することが急がれる。

都市化された社会では食物が氾濫し、お金さえ出せば食には瞬時にありつけ、それも昼夜を問はない。食材本来の味を生かし、栄養バランスのとれた、しかも歯ごたえのある健康的な食事よりも、人工的な濃ゆめの味付けで、口に入れると蕩けてしまうような、しかも高カロリーで見栄えの良い料理が好まれる。このような環境下では、食本来の脳機能は発揮され難くなる。人類は有史以来飢餓と戦い、その桎梏から解放されることを目指して、嘗々と努力してきた。しかし、食欲を調節する脳の仕組みをみる限り、脳の機能を狂わせた元凶は、実はこのように劣悪な食環境を産み出した我々の浅知恵にある。人類の知恵を浅知恵で終わらせないためにも、我々の歪んだ食環境を少しでも本来の姿に戻すことである。この食破壊へ向けた一つのささやかな、しかし効果的な防衛手段、それが咀嚼法なのである。

文 献

- 1) Fujise T, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Fukagawa K, Nakata M and Sakata T: Food consistency modulates eating volume and speed through brain histamine in rat. *Brain Res. Bull.* 32, 555-559 (1993)
- 2) Fujise T, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Oohara A, Kang M, Nakata M and Sakata T: Satiety and masticatory function modulated by brain histamine in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 228-234 (1998)
- 3) Ookuma K, Sakata T, Fukagawa K, Yoshimatsu H, Fujimoto K, Kurokawa M, Machidori H, Yamatodani A and Wada H: Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Res.* 628, 235-242 (1993)
- 4) Fukagawa K, Sakata T, Shiraishi T, Yoshimatsu H, Fujimoto K, Ookuma K and Wada H: Neuronal histamine modulates feeding behavior through H₁-receptor in rat hypothalamus. *Am. J. Physiol.* 25, R605-R611 (1989)
- 5) Sakata T, Ookuma K, Fukagawa K, Fujimoto K, Yoshimatsu H, Shiraishi T and Wada H: Blockade of the histamine H₁-receptor in the rat ventromedial hypothalamus and feeding elicitation. *Brain Res.* 441, 403-407 (1988)
- 6) Sakata T, Yoshimatsu H and Kurokawa M: Hypothalamic neuronal histamine: Implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 13, 403-411 (1997)
- 7) Tsuda K, Yoshimatsu H, Nijima A, Chiba S, Okeda T and Sakata T: Hypothalamic histamine neurons activate lipolysis in rat adipose tissue. *Exp. Biol. Med.* 227, 208-213 (2002)
- 8) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T and Sakata T: Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin-resistant obese mice. *Diabetes* 50, 376-384 (2001)
- 9) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T and Sakata T: Targeted disruption of histamine H₁-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 50, 385-391 (2001)
- 10) Masaki T, Yoshimatsu H, Kakuma T, Hidaka S, Kurokawa M and Sakata T: Enhanced expression of uncoupling protein2 gene in rat white adipose tissue and skeletal muscle following chronic treatment with thyroid hormone. *FEBS Lett.* 418, 323-326 (1997)
- 11) Hidaka S, Kakuma T, Yoshimatsu H, Yasunaga S, Kurokawa M and Sakata T: Molecular cloning of rat uncoupling protein 2 cDNA and its expression in genetically obese Zucker fatty (*fa/fa*) rats. *Biochem. Biophys. Acta.* 1389, 178-186 (1998)
- 12) 大隈和喜: 咀嚼法, 肥満症治療マニュアル (坂田利家編), 医歯薬出版, 東京, pp.103-111 (1996)
- 13) Sakata T: A very-low-calorie conventional Japanese diet: Its implications for prevention of obesity. *Obes. Res.* 3 (Suppl.2), 233S-239S (1995)

<著者紹介>

坂田 利家 (さかた としいえ) 氏略歴

昭和 42年 九州大学院 (内科学専攻) 学位取得後終了

昭和 42年 ピッツバーグ大学医学部留学

昭和 61年 九州大学医学部助教授 (第一内科)

平成 4年 大分医科大学教授に採用 (第一内科所属)

平成 14年 大分医科大学を定年退官、名誉教授を授与

