

総説特集 おいしさと健康 - 8

よく噛み、健やかに生きる*

エネルギー代謝調節におけるヒスタミン神経系の役割

坂田 利家**

(中村学園大学大学院栄養科学部)

キーワード：咀嚼、ヒスタミン・ニューロン、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

はじめに

我が国の経済は戦後驚異的に発展し、これに伴って平均寿命も驚異的に延び、我が国は世界に冠たる長寿国になった。しかし、その一方で、「食の破壊」とも言える食習慣の崩壊やこれを誘発する食環境の劣悪化が、医療だけにとどまらず深刻な社会現象にもなっている。

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。それまでは、たかだか食物を噛み砕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。

事実、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れるようになってくる。好みがおっ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。

本稿では、脳機能としての咀嚼のもつ生理的意義

について、食欲の調節、脂肪代謝調節、熱放散調節の視点から解説し、その臨床応用への将来展望についても触れてみたい。

咀嚼で賦活化される
脳内ヒスタミン・ニューロン

以前から肥満症患者は早食いと報告されている。まず、その真偽と機序を確認するためにおこなった実験結果(図1)を紹介したい。硬餌の給餌群よりも柔餌の給餌群の方が、1回の食量(meal size)は増え、1回の食事持続時間(meal duration)も延長するとい結果に注目して欲しい¹⁾。「餌の硬さによって摂取量が増減する」というこの結論は、以下に述べる咀嚼機能とヒスタミンニューロン系との関係を調べる契機になった。

咀嚼機能を駆動する末梢から中枢への神経投射路については、以前からわかっていた。咀嚼によって感知した感覚、つまり口腔内固有感覚は、歯根膜や

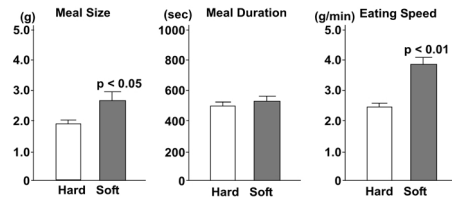


図1 飼料の硬度による摂食行動の変化¹⁾。硬餌の給餌群(hard)に比べ柔餌群(soft)では一回食量が増え、食事速度も早くなるのがわかる。

*Received June 8, 2003; Accepted June 16, 2003

Chew up well to live healthily: Roles of histamine neurons in regulation of energy metabolism

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

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²⁾。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³⁾。一方、後部視床下部 (PH) に細胞体をもつヒスタミン・ニューロン系は、Me5 からの神経投射を受けているので⁴⁾、Me5 を介した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。

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、満腹中枢の視床下部腹内側核 (ventromedial hypothalamus, VMH) や室傍核 (paraventricular nucleus, PVN) 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^{5,6)}。事実、硬餌給餌群

のヒスタミン代謝回転率 [脳内の主要代謝産物 tele-methylhistamine (t-MH) の含有量で表示] を測ってみると、視床下部でも Me5 でも共に上昇してくることが確認できる⁷⁾。

VMH と Me5 における神経ヒスタミンの役割を明らかにする目的で、神経ヒスタミンを特異的に枯渇化する物質 (-fluoromethylhistidine, FMH) で前処置し、ラットの VMH と Me5 の神経ヒスタミンを両側に機能できないようにした。すると、VMH 枯渇群では 1 回食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 回食量/1 回の食事持続時間) は変化しなかった (図 2)⁷⁾。つまり、VMH の神経ヒスタミンを枯渇されると、ラットは長い時間をかけて沢山の餌を、食事の速さを変えずに食べることがわかる。一方、Me5 の神経ヒスタミンを枯渇させた群では、1 回の食量には変化が及ばずに、1 回の食事持続時間が延長し、このため食事速度は 2 倍近く遅くなった (図 2)⁷⁾。この結果から、Me5 の神経ヒスタミンが枯渇すると、摂食時間が延びてゆっくりと多量の餌を摂取することがわかる。以上の結果をまとめると、咀嚼により賦活された神経ヒスタミンは、満腹中枢の VMH 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明らかになった。このような現象は咀嚼が可能な *ad lib feeding* 群(food)だけで認められ、咀嚼が不可能な群では変化は見られなかった (図 3)。味覚や食材の触覚といった感覚系の関与を除外する必要は残るが、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さが、この一連の結果からよく理解できる。

脳内ヒスタミン・ニューロン系によって駆動される食欲とエネルギー消費の調節機序

では、咀嚼によって賦活されたヒスタミン・ニューロンは、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・ニューロン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 VMH や PVN への投射を介して、食欲を抑制的に調節する系である。今ひとつは PVN や視床下部背内側核 (dorsomedial nucleus, DMH) を介し、交感神経活動の賦活化によって、末梢でのエネルギー消費を促進する系である。この系には脂肪分解と脱共役蛋白機能の亢進が入る。

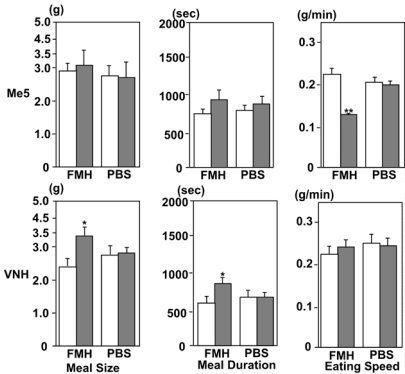


図 2 咀嚼中枢 (Me5) ないしは満腹中枢 (VMH) の神経ヒスタミンを枯渇させた際の食行動変化⁷⁾。

神経ヒスタミンを特異的に枯渇させる -fluoromethylhistidine (FMH) で Me5 を処理すると、対照の phosphate buffer saline (PBS) 群に比べて、摂食量やその持続時間には変化が及ばないが、食事速度が落ちる。ところが、VMH では摂食量とその持続時間が増加してくるが、速度は変わらない。つまり、ヒスタミン・ニューロンは Me5 を介して食事の速度を、一方で VMH を介して食量を調節していることがわかる。食事の量と速度という機能が実に見事に分化されている。
* : P < 0.05, ** : P < 0.01

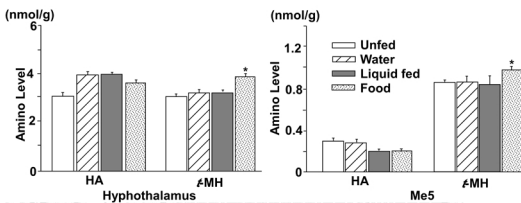


図 3 胃チューブ法による咀嚼効果の確認。
固形食を摂取し咀嚼した群 (food) では、咀嚼中枢 (Me5) と満腹中枢 (VMH) の神経ヒスタミン (HA) とその代謝回転 (t-MH) はともに上昇していた。しかし、胃チューブ挿入群 (non-fed)、胃壁伸展の水注入群 (water)、固形食と同カロリー液体飼料注入群 (liquid) のいずれの群も、HA、t-MH に影響がみられなかった。

1) 食欲の抑制性調節

ヒスタミン・ニューロンの前シナプスには、 H_3 受容体が存在する。この拮抗薬であるチオペラミドをラット第3脳室内に投与し、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⁸⁾。この神経ヒスタミンの摂食抑制作用は H_1 受容体拮抗薬の前処置で消失し、 H_2 受容体拮抗薬の前処置では効果がみられない。以上の結果から、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⁹⁾。視床下部内への微量注入実験や電気生理学的実験から、ヒスタミン・ニューロン系の摂食抑制作用は満腹中枢の VMH と PVN の H_1 受容体を介していることもわかっている^{10,11)}。

2) 内臓脂肪分解の促進性調節

ヒスタミン・ニューロン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、白色脂肪組織 (white adipose tissue, WAT) に微小透析膜を備えた probe を慢性留置し、WAT 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。この方法を用いれば、WAT 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。ラット第3脳室内にチオペラミドを注入し神経ヒスタミンの分泌量を増加させると、短潜時で WAT からのグリセロール放出が上昇してくる¹²⁾。しかも、その脂肪分解は内臓脂肪で特異的に亢進する¹³⁾ (図4)。この結果から、ヒスタミン神経系を賦活化すると、内臓脂肪の分解を促進することがわかる。

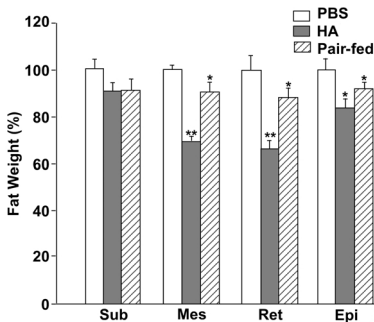


図4 持続的ヒスタミン・ニューロンの賦活による内臓脂肪分解亢進効果¹³⁾。

ヒスタミン・ニューロンを持続的に賦活すると (HA)、対照群 (PBS) に比べて、内臓脂肪 (Mes, Ret, Epi) の分解亢進が起こるが、皮下脂肪 (Sub) では見られない。ヒスタミン・ニューロンの賦活で減少した摂食量と同じ量の摂食群でも、この効果は変わらない。* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ vs PBS。

神経ヒスタミンによるこの脂肪分解作用は、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。実際に、チオペラミドをラット第3脳室内に投与すると、WAT 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かめられている¹²⁾。ヒスタミン・ニューロンは視床下部の VMH や PVN 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。この両中枢核は交感神経系の上位中枢でもある。PVN からは直接に、VMH からは多シナプス性に、脊髄の交感神経節前ニューロンへ神経投射している。Retrograde tracer による神経組織学的染色法によっても、両中枢核から WAT への神経連絡があることは証明されている。ヒスタミン・ニューロン活動が亢進すると、このように VMH や PVN から WAT に至る遠心性交感神経系を介し、脂肪分解は促進される。

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である WAT GLUT4 (図5)、それにトリグリセリド合成の律速酵素 acyl CoA synthetase (ACS) (図6)、このいずれもがヒスタミン・ニューロンの賦活化によって、その遺伝子発現を低下させる。言い換えると、ヒスタミン・ニューロンの賦活化は、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 mRNA 発現も抑制する。

3) 体熱放散の促進性調節

褐色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT) 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性に調節して

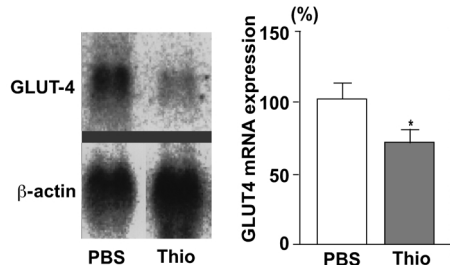


図5 視床下部ヒスタミン・ニューロン賦活化による glucose transporter 4 (GLUT4) の遺伝子発現抑制効果。

視床下部ヒスタミン・ニューロンを賦活化 (Thio) すると、GLUT4の遺伝子発現は抑制される。* : $P < 0.01$

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¹⁴⁾。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WAT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WATに特異的に存在する¹⁴⁻¹⁶⁾。

脂肪細胞で特異的に発現する肥満遺伝子 (*ob* 遺伝子) は、コード蛋白の leptin を分泌することがわかっている。この leptin は食欲を抑えるだけでなく、末梢組織の UCP mRNA 発現を増加する。ところが、この leptin による体脂肪蓄積抑制の中枢作用は、既述したヒスタミン・ニューロンによる中枢作用と酷似している。そこで、ヒスタミン・ニューロン系との関係を調べる目的から、leptin をラット第3脳室内に注入したところ、神経ヒスタミンの代謝回転が有意に上昇することが判明した。一方、このヒスタミン・ニューロン系の賦活化は、末梢脂肪細胞での *ob* 遺伝子の発現を抑制した。つまり、ヒスタミン・ニューロン系と leptin 情報伝達系との間には、負のフィードバック・ループが成立していることがわかった。末梢作用との関係を明らかにする目的で、 H_1 受容体欠損 (HIKO) マウスを作成し UCP family に及ぼす作用を調べたところ、leptin による UCP mRNA 発現増加作用は減弱していた¹⁴⁾。この結果から、leptin-ヒスタミン・ニューロン系は中枢性に末梢 UCP family の発現を亢進し、エネルギー消費系を促進的に調節していることがわかる。

肥満動物に見られる leptin 抵抗性

Leptin 受容体に異常のある *db/db* マウスでは、leptin 作用が発揮されないで遺伝性肥満を呈する。つまり、leptin 抵抗性の状態にあるので、leptin を投

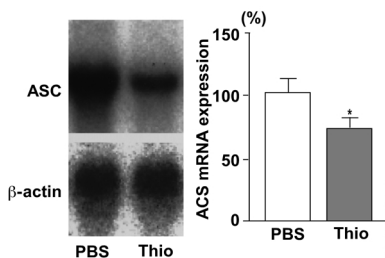


図6 視床下部ヒスタミン・ニューロン賦活化による acyl CoA synthetase (ACS) の遺伝子発現抑制効果。

視床下部ヒスタミン・ニューロンを賦活化 (Thio) すると、脂肪合成の律速に関与するACSの遺伝子発現は抑制される。

*: $P < 0.01$.

与しても無効である。ところが、この肥満マウスの第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、体脂肪量の減少や UCP family を介したエネルギー消費の亢進にも有効である¹³⁾。HIKO マウスと *db/db* マウスを交配し、 H_1 受容体と leptin 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¹³⁾。この知見からも、神経ヒスタミンの生理作用が leptin の下流で作動していることがわかる。神経ヒスタミンによる体脂肪蓄積減少作用は、内臓脂肪で顕著に認められる。この作用が遠心性交感神経を介して駆動されていることを考慮すると、UCP family によるエネルギー消費亢進作用ともあわせ、よく理解できる。ヒスタミン・ニューロン活動には摂食抑制作用が含まれているので、その関与による効果も否定できない。しかし、ヒスタミン投与群と同じ摂食量に減らした pair-fed マウスでも、同様な内臓脂肪蓄積量の減少や UCP family の発現が認められるので、ヒスタミン・ニューロン活動による直接作用であることがわかる¹³⁾。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・ニューロン系は、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、それに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的に維持していることがわかる。

ヒスタミン・ニューロンで駆動される脳機能とその治療的展望

咀嚼により賦活化されたヒスタミン・ニューロン系は、食欲抑制、末梢での脂肪分解、それにエネルギー消費亢進といった作用により、体脂肪の蓄積を減らす作用のあることをこれまでに述べてきた。本稿ではその臨床応用に関する展望にも触れておきたい。

1) 咀嚼法

肥満者は、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、しかも内臓脂肪分解を亢進させると共に、末梢でのエネルギー消費を促進させる。その意味でも、咀嚼は減量だけでなく、減

量した体重の長期維持にも効果的である¹⁷⁾。

実際に咀嚼法を確実に、しかも長期間継続させるには、指導や教育によってよく噛むようにしても成功率は低い。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できなければ、成果はあがらない。この目的達成のために開発されたのが咀嚼法で、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¹⁷⁾。咀嚼法を実施した患者は、「少しの量でお腹がいっぱいになり、以前ほど食べられなくなった」といった満腹感を実感するようになる。また同時に、「キャベツをよく噛んで食べると、甘みがあるのですね」と味覚の変化に気づくようになる。この感覚の変化こそが肥満症の治療にとって大切なポイントになる。

2) 日本食化超低エネルギー食療法

1 日の摂取エネルギー食を 800 kcal 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・ニューロンが賦活化される。日本食化超低エネルギー食では脂肪を極度に抑え、蛋白指数の高い蛋白質を使用し、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。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¹⁸⁾。この栄養組成は Howard の原法をそのまま使用している。しかし、日本食化超低エネルギー食療法では原法の欠陥を補い、豊富な食物繊維を含む野菜類、海藻類、茸類といったノン(低)カロリ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¹⁸⁾。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。本治療食の特色はこのように低エネルギー食事と咀嚼によって、二重に脳内のヒスタミン・ニューロン系を賦活することにある¹⁸⁾。

3) Brain foods としての 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 7)。この一連の実験結果から言えることは、経口投与した L-ヒスチジンが、脳内ヒスタミン・ニューロンを賦活化した結果と変わらない効果を発揮出来ることである。その効果は日単位に換算すると僅かではあるが、毎食事で脳内

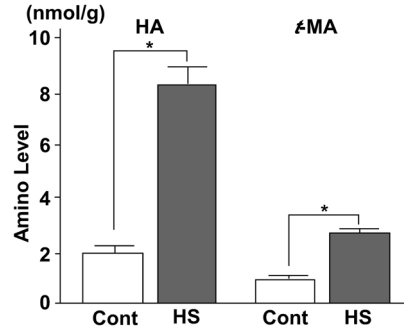


図 7 L-ヒスチジン (HS) 経口摂取による視床下部神経ヒスタミン (HA) とその代謝回転 (*t*-MH) の亢進作用。

L-ヒスチジン (HS) 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) はともに上昇した。*: $P < 0.01$ 。

ヒスタミン・ニューロン系が賦活化されるとすれば、リバウンドの回避だけでなく、その福音は肥満症治療にとって計り知れない。

おわりに

肥満遺伝子のコード蛋白である leptin は、ヒスタミン・ニューロン系を賦活化する。一方、この賦活化されたヒスタミン・ニューロンは肥満遺伝子の発現を抑制し、血中 leptin 量を減少させる。言い換えると、この両エネルギー調節の間には負のフィードバック機構が成立している。

肥満患者の血中 leptin 量は著増し、leptin 抵抗性を示す。ヒスタミン・ニューロン活動は leptin の下流で駆動される。Leptin 抵抗性のある肥満患者でも、食事という人工操作でヒスタミン・ニューロン活動を賦活化出来れば、過剰な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、咀嚼法はこの目的に最適な治療技法といつてもよい。同時に、咀嚼法を恒常化させるという点でも有用である。

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、現状のような「食の破壊」をうみだ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。咀嚼法は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、そう言えなくはない。

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) Corbin KB, Harrison F: Function of mesencephalic root of fifth cranial nerve. *J. Neurophysiol.* 3, 423-435 (1940)
- 3) Harrison F and Corbin KB: The central pathway for the jaw-jerk. *Am. J. Physiol.* 135, 439-445 (1942)
- 4) Ericson H, Blomqvist A and Kohler C: Brainstem afferents to the tuberomammillary nucleus in the rat brain with special reference to monoaminergic innervation. *J. Comp. Neurol.* 281, 169-192 (1989)
- 5) Inagaki N, Yamatodani A, Yamamoto MA, Tohyama M, Watanabe T and Wada H: Organization of histaminergic fibers in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 273, 283-300 (1988)
- 6) Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, Tohyama M and Wada H: Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats: A fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res.* 295, 13-25 (1984)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Fukagawa K, Sakata T, Shiraishi T, Yoshimatsu H, Fujimoto K, Ookuma K and Wada H: Neuronal histamine modulates feeding behavior through H₁-receptor in the rat hypothalamus. *Am. J. Physiol.* 256, R605-R611 (1989)
- 10) 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)
- 11) Sakata T, Yoshimatsu H and Kurokawa M: Hypothalamic neuronal histamine: Implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 13, 403-411 (1997)
- 12) Tsuda K, Yoshimatsu H, Nijima A, Hidaka S, Kurokawa M, Chiba S, Okeda T and Sakata T: Hypothalamic neuronal histamine activates lipolysis in rat adipose tissue. *Exp. Biol. Med.* 227, 208-213 (2002)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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

- 1962年 九州大学医学部医学科卒業
- 1967年 九州大学大学院医学研究科修了
- 1985年 ロックフェラー大学客員教授
- 1986年 九州大学医学部助教授
- 1988年 ブルガリア科学アカデミー「プラタノフ賞」受賞
- 1990年 福岡県医師会長賞受賞
- 1992年 大分医科大学教授
- 2002年 大分医科大学名誉教授
- 2002年 中村学園大学院栄養学部教授

