



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	食習慣および咀嚼習慣が口腔や全身の健康へ与える影響
Author(s)	高橋, 茂
Citation	北海道歯学雑誌, 34(2), 46-52
Issue Date	2014-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55152
Type	journal article
File Information	34-02_01_takahashi.pdf



特 集

食習慣および咀嚼習慣が口腔や全身の健康へ与える影響

Effects of habit of diet and mastication on oral and general health

北海道大学大学院歯学研究科 口腔機能学講座 口腔機能解剖学教室
高 橋 茂

1. はじめに

人類の食生活は約100万年前の火の発見により大きく変化したと言われている。火を使って調理することにより、食物は軟らかくなり、栄養素が濃縮され、味覚の多様化がもたらされたからである¹⁾。以後、長い歴史の中で調理道具の発達とともに食生活は徐々に変化していったが、産業革命以降、このような食生活の変化はさらに進行した¹⁾。わが国においては1970年代以降、食品加工技術がめざましく発展し、冷凍食品や加工食品の利用が急増した²⁾。その結果、現代の日本人は滑らかで軟らかく栄養の濃縮した食物を好むようになり、必然的に咀嚼器官が担う仕事量の低下を惹き起した¹⁾。齋藤³⁾の研究によると現代人の咀嚼回数は戦前の1/2であり、卑弥呼の時代に比べるとわずか1/6であるという。このようなことから、現代の軟らかい食物、いわゆるソフトフードによってもたらされる咀嚼機能の減少は体の健康に何か悪い影響を与えているのではないかと、逆によく噛んで食べることは体の健康に良いのではないかという指摘が徐々になされるようになり、咀嚼と身体的健康の関係が注目されるようになってきた。

本稿では食習慣や咀嚼習慣が口腔や全身の健康へ与える影響を検証した主な研究を紹介するとともに、当教室で著者らの研究グループが行っているソフトフード摂取が唾液腺へ与える影響に関する形態学的研究の一端を紹介させていただく。

2. ソフトフードが口腔関連領域に与える影響

食生活と顎顔面領域の骨の発育の関係については最も注目される影響の1つである。Shionoら⁴⁾、Kamegaiら⁵⁾は後期縄文時代から現代までの日本人の頭部X線規格写真の矯正学的分析を行った結果、現代人では顎顔面部、特に下顎骨の縮小が顕著であり、これは現代人の食生態の変化に伴うものであろうと考察している。さらに、Hanihara⁶⁾や井上¹⁾はこうした顎骨の縮小化が歯の大きさとの不調和を招き、現代人の不正咬合増加の大きな原因になっているとも述べている。また、Varrela^{7,8)}は中世と現代のフィンラ

ンド人の頭部をセファロ分析により比較し、頭蓋顔面骨格の成長は咀嚼負荷によって規定されると述べている。これらの研究などからヒトにおいては軟らかい現代食が顎顔面領域の骨の成長に影響を与えている可能性が推測される。このことを実験的に確かめるために、動物を用いた研究が比較的古くから行われてきた。実験の多くでは、ラットないしマウスに離乳時から通常の硬い固形食を与えるグループとソフトフード（粉末飼料を水で練った練食あるいは粉末食）を与えるグループに分け、一定期間飼育後、各種検査法を用いて比較検討するものである。その結果、ソフトフードで飼育された動物では上下顎の大きさが固形食で飼育された動物のそれより小さくなる傾向が認められ、特に下顎で顕著であるという⁹⁻¹³⁾。また、 μ CTを用いた研究によりソフトフードで飼育された動物では骨量の減少¹⁴⁾や骨のリモデリングの低下¹⁵⁾も報告されている。以上の動物を用いた研究の結果はヒトにおいて観察された顎顔面領域の骨の変化が食生活の変化（食物の軟化）によって惹き起されたものであるという考え方を強く支持している。さらに伊藤ら^{16,17)}の研究グループはヒトの不正咬合の頻度が歴史とともに徐々に増加している点⁶⁾に着目し、咀嚼機能の低下によって生じた顎骨形態の変化が1世代にとどまらず、次の世代へ受け継がれているのではないかと考えた。これを検証するためにソフトフードでマウスを飼育、繁殖させ、これを5世代にわたって繰り返す実験を試みた。その結果、ソフトフードで飼育されたマウスでは顎骨、特に下顎骨の縮小が認められ、世代を重ねるに従って増大する傾向を示したことから、これらの変化が蓄積されている可能性は少なくないと結論づけている。この結論は大変興味深いものであるが、その一方で「環境的影響の結果として後天的に獲得される形質は遺伝しない」^{18,19)}という遺伝学の原則に反しているのではないかという問題を含んでいた。ところが、近年の分子生物学の発展により獲得形質の遺伝は起こりうるということが次第に明らかとなり、伊藤らの考えは現在の分子遺伝学の概念と矛盾しない可能性が出てきた^{18,19)}。今後この考えに関するさらなる検証が望まれる。

食物の性状による影響は顎顔面部の骨と密接な関係をもつ咀嚼筋についてもこれまでしばしば検討されてきたが、そのほとんどは動物、特にラットやマウスを用いた実験的研究である。それらによるとソフトフードを与えられたラットやマウスの咬筋の重量は固形食で飼育されたものより少なく^{10,16,20)}、このような筋組織を組織学的に観察すると細くなった筋線維^{21,22)}や筋紡錘の数の減少が認められるという²²⁾。また、筋線維は酵素活性の特性よりタイプI、タイプIIA、タイプIIBの3種類に大別される。これらの分布を組織化学的に検討したKiliaridisら²¹⁾やMieheら²⁰⁾によると、その詳細においては一致していない部分もみられるもののソフトフードを摂取させた動物の咬筋の筋線維タイプの構成割合が変化するという点で一致している。咬筋筋線維のタイプの構成がラットやマウスよりもヒトに類似しているウサギを用いた実験によると、ソフトフード摂取ウサギの咬筋ではタイプIが減少し、タイプIIAが増加するなど、やはり構成割合に変化が生じている^{23,24)}。一方、ソフトフードと咀嚼筋の関連を検討した臨床的研究は大変少ない。植松ら²⁵⁾は脳卒中片麻痺患者と健常者の咬筋および内側翼突筋の断面積をCTによって測定し、片麻痺患者において断面積の減少を認めている。そして、これは流動食などの容易に咀嚼できる食品の摂取や口腔内環境悪化による咀嚼運動不足による廃用性萎縮であると述べている。以上のような実験的、臨床的研究より、ソフトフード摂取が咀嚼筋へ萎縮性の変化をもたらすことが明らかにされている。

ソフトフードが口腔関連諸組織に与える影響として他には、歯根膜腔の狭小化や有細胞セメント質の菲薄化といった歯周組織への影響²⁶⁾、顎関節の下顎頭の発育障害²⁷⁾、唾液腺へ萎縮性変化の誘導などが挙げられる。次項ではこのうちソフトフードが唾液腺へ与える影響について詳しく述べることにする。

3. ソフトフードが唾液腺に与える影響

ソフトフード摂取と唾液腺の関係について初めて報告したのはHallら²⁸⁾である。彼らは生後3～5ヶ月のラットにソフトフードを14日間与え、唾液腺の湿重量を測定したところ、耳下腺では著しい減少(39-52%)、顎下腺と舌下腺では軽度の減少(14-32%)が認められたと述べている。そして、このような唾液腺を組織学的に観察すると導管細胞に変化は認められなかったが、腺房細胞の収縮が観察されるという²⁸⁾。この論文以降、ソフトフード摂取が唾液腺に与える影響に関する研究がしばしば行われるようになった。耳下腺に関してはいずれの報告においてもソフトフードを摂取した動物で重量の減少が認められている。そして、組織計量学的に腺房細胞の直径や面積の減少が確認されたことから耳下腺重量の減少は主に腺房細胞の大きさの縮小に起因しているとされてきた^{29,30)}。しかし、ソフト

フードによる萎縮耳下腺には変性している腺房細胞³¹⁾やネクロシス像³²⁾が電顕的に認められることや全DNA量が減少すること³³⁾などの報告から腺房細胞数の減少も萎縮に関与している可能性も示唆されている。

そこで著者らは腺房細胞数の変化を増殖活性とアポトーシスの発生状況から検討してみることにした。なぜならば、唾液腺の萎縮性変化の際にはアポトーシスによる腺房細胞の除去が重要な役割をしばしば果たしているからである³⁴⁻³⁹⁾。実験ではラットに3日から3週まで液状食(対照の動物には固形食)を与え、組織学的、電顕的に観察するとともに増殖マーカーとして抗5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)抗体を、アポトーシスマーカーとして抗cleaved-caspase-3 (Casp-3)抗体を用いた免疫組織化学的検索も行った。その結果、固形食群に比べ(図1 a)液状食群の腺房細胞は縮小した(図1 b)。3日目ですでにBrdU陽性細胞は固形食群(図1 c)よりも液状食群の方が少なくなった(図1 d)一方で、Casp-3陽性細胞は逆に固形食群(図1 e)よりも液状食群の方が多く認められた(図1 f)。さらに電顕的検索により典型的なアポトーシス像を示す腺房細胞がいくつも観察された(図2)。従ってこの研究により、ソフトフードを摂取させたラットの耳下腺で腺房細胞が減少することが明らかとなり、腺房細胞の減少も耳下腺重量減少の一因であることが示唆された⁴⁰⁾。

一方、ソフトフードを摂取した動物の顎下腺と舌下腺に関しては研究者によって意見が分かれている。多くの研究者は顎下腺が萎縮しない⁴¹⁻⁴⁴⁾としているが、金⁴⁵⁾、Kuntsalら⁴⁶⁾は顎下腺が萎縮すると述べている。舌下腺についても同様に萎縮しないという意見^{29,41,43)}が多数であるものの、萎縮するという報告^{42,44)}も散見される。そこで著者らは顎下腺や舌下腺に萎縮性の変化が誘導されるのかを耳下腺と同様に細胞増殖とアポトーシスの観点から検討してみた。その結果、顎下腺、舌下腺の重量は液状食群と固形食群の間に差は認められず、また、細胞増殖活性やアポトーシスの発生状況にもついても両群間に差は認められなかった⁴⁷⁾。この結果は細胞増殖やアポトーシスの観点からも顎下腺や舌下腺には萎縮が誘導されないことを示唆していると考えられる。しかしながら、この研究によっても過去の報告における相違点がなぜ生じているのかについては明らかではなく、今後さらに検討が必要であると考えられる。Johnson⁴⁸⁾は顎下腺や舌下腺に萎縮性変化がソフトフード摂取により誘導されるという研究者は少数であり、萎縮を認める報告においても両唾液腺の萎縮の程度は耳下腺の萎縮の程度に比べずっと軽度であると述べている。従って、いずれにしてもソフトフード摂取に対する反応は唾液腺の種類によって異なっているということは間違いないことであろう。

ソフトフード摂取による耳下腺萎縮の生理学的メカニズムについてHallら²⁸⁾はソフトフードを摂取した場合、咀嚼

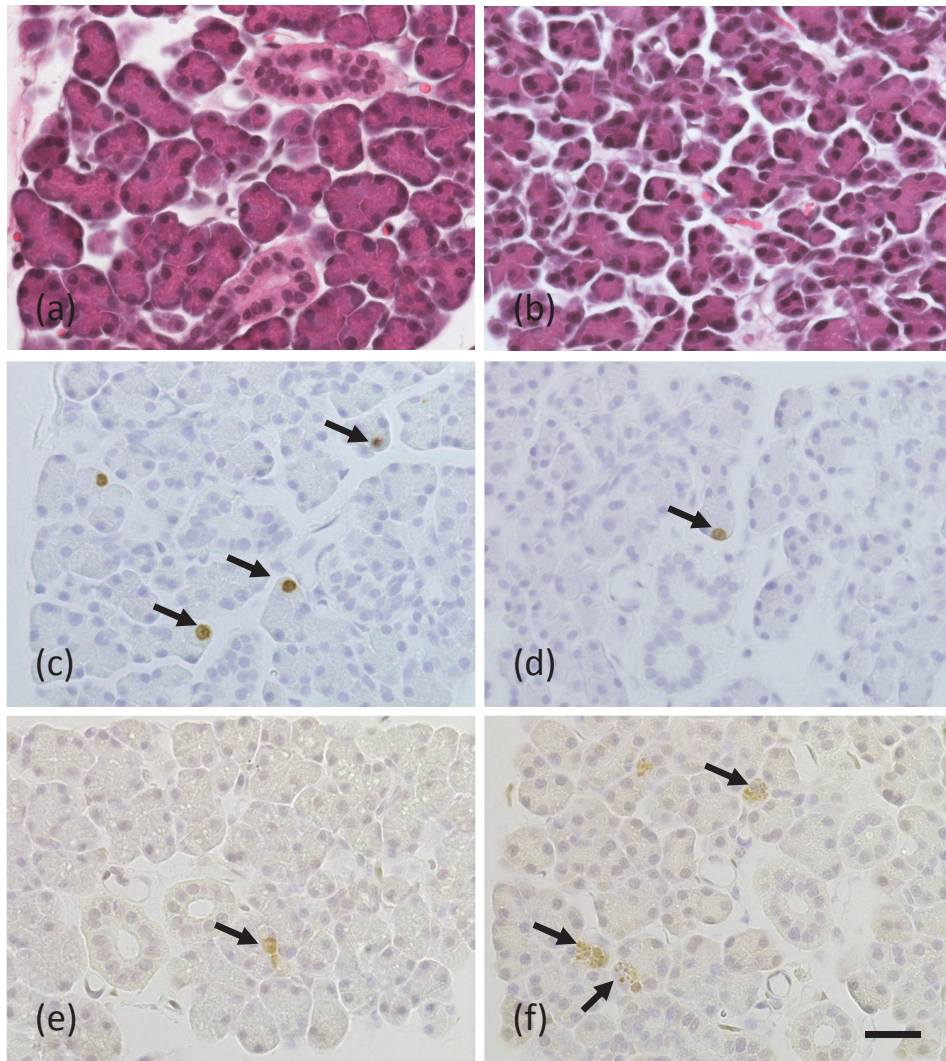


図1 固形食 (a, c, e) および液状食 (b, d, f) で飼育したラットの耳下腺
HE, 21日目 (a, b) BrdU, 7日目 (c, d) Casp-3, 3日目 (e, f) 液状食で飼育した動物の耳下腺腺房細胞 (b) は固形食のそれ (a) よりも小さい。BrdU陽性細胞 (矢印) は固形食群 (c) で多く、液状食群 (d) で少ないが、Casp-3陽性細胞 (矢印) は逆に固形食群で (e) で少なく、液状食群 (f) で多い。スケールバー=25 μ m

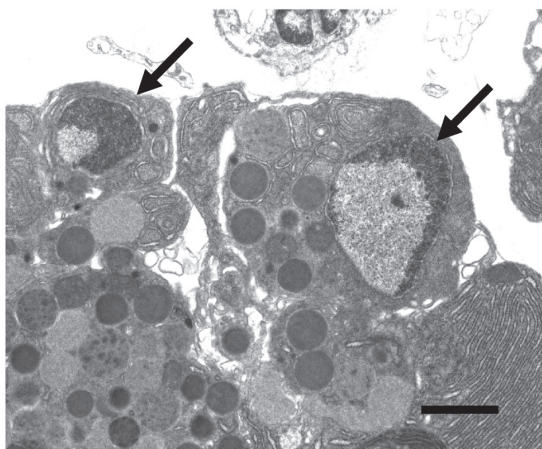


図2 液状食で3日間飼育したラットの耳下腺
アポトーシスを起こしている腺房細胞 (矢印) が認められる。スケールバー=2 μ m

減少によって反射性刺激が減少し、耳下腺が廃用性萎縮を起こしたのであろうと推察している。また、他の生理学的研究によると、萎縮耳下腺ではコリンアセチルトランスフェラーゼ (アセチルコリン合成酵素) の減少⁴¹⁾ およびアセチルコリン濃度の減少⁴³⁾ が起こっていることが示されている。これらのことから中村⁴³⁾ は耳下腺の萎縮は咀嚼刺激の減少が唾液腺副交感神経活性を低下させたことによると述べている。また、このような変化は副交感神経切断後の唾液腺の変化に似ている⁴¹⁾ ことを合わせて考えると、ソフトフード摂取後の唾液腺の萎縮性変化には副交感神経が重要な役割を演じていることが推察される。この考えに基づくと、延髄の下唾液核から発し、舌咽神経などを経る副交感神経に支配される耳下腺と上唾液核から発し、顔面神経などを経る副交感神経に支配される顎下腺、舌下腺がソフトフード摂取に対して異なる反応を示すというこ

ともうまく説明できる。そこで、研究グループの一員である弓削⁴⁹⁾は口蓋腺を検索対象として研究を行った。口蓋腺には上唾液核から発し、顔面神経などを經由する副交感神経が分布していることから、顎下腺や舌下腺と同じようにソフトフード摂取によって萎縮しない（もしくは極めて軽度の萎縮）はずである。実験の結果は予想通りであった。口蓋腺の大きさ、増殖活性、アポトーシスの発生状況いずれも液状食群と固形食群には差が認められなかった⁴⁹⁾。以上のことから、ソフトフード摂取に対する唾液腺の反応の違いは神経支配の違いに関連していることが強く示唆されたが、上記のことは状況証拠に過ぎないと思われる。直接的に証明するためにはさらなる研究が必要である。

4. 食習慣や咀嚼習慣が全身へ及ぼす影響

食習慣や咀嚼習慣が口腔関連領域以外へ及ぼす影響としては、まず、脳へ与える影響に関する研究が興味深い。Momoseら⁵⁰⁾は健常者にガムを噛んでもらい、その際の脳血流量をMagnetic Resonance Imaging (MRI) とPositron Emission Tomography (PET) を用いて測定したところ、ガムを噛んでいる間は脳の様々な部位で局所脳血流量が増加していることが明らかとなった。脳血流量の増加によって脳への酸素や栄養の供給がさかんになることから噛むことは脳機能の活性化に寄与すると考えられる。また、このようなことは高齢者では増加度が低く、若年者で高いことも報告されている⁵¹⁾。一方、ソフトフードと脳の発育の関係を調べた実験的研究によると、成長期にソフトフードの摂取を続けたマウスやラットは条件回避学習テストや迷路学習テストの成績が固形食で飼育された動物よりも低いという^{52,53)}。この結果について藤原⁵³⁾は固形食群と液状食群の咀嚼量の差が海馬や前頭前野への刺激の差となり、時間的順序の判断や記憶に影響を与えたのであろうと考察している。成長期に関してではないが、ヒトを対象とした類似の研究もある。富田ら⁵⁴⁾は補綴処置を放置したため咬合バランスが崩れている患者に対して補綴処置前後に「かなひろいテスト」（前頭葉機能測定法の1つ）を実施したところ、29名中23名で補綴処置後に高得点を得たと報告している。さらに、富田らは咀嚼と短期記憶の関係について検討した別の研究において咀嚼による短期記憶能力向上も確認しており⁵⁵⁾、いずれの研究においてもこのような効果は高齢者よりも若年者のほうが顕著に表れると述べている。小野塚らの研究グループは記憶形成の主要な座である海馬と咀嚼の関係に関する実験的研究を行い、ソフトフードを摂取したマウスは海馬情報量の減少が認められたり、海馬の神経細胞死が促進されたりすることを報告している⁵⁶⁻⁵⁹⁾。以上の研究から、ソフトフードの過剰な摂取や咀嚼機能低下は脳機能へ好ましくない影響を及ぼすと考えられる。

ソフトフードが糖代謝に与える影響についても研究が進んでいる。橋本らのグループによる一連の実験的研究⁶⁰⁻⁶²⁾

によると、成長期から長期間にわたりソフトフード摂取を続けたラットでは固形食で飼育されたラットに比べて体重が多くなり、このような動物に経口グルコース負荷試験を実施すると固形食飼育動物よりインスリン値は低く、血糖値は高くなるという。このような結果から橋本らは育成時における咀嚼機能の促進が成長後の糖代謝の亢進に寄与すると述べている。ヒトを対象とした研究でも咀嚼が血糖値やインスリン値についても同様の影響を与える結果が報告されている⁶³⁾。これら研究により、咀嚼機能の促進は糖代謝の亢進に寄与することが明らかとなり、食習慣や咀嚼習慣に関する指導は生活習慣病予防や治療に応用できると考えられる^{60,62)}。

いくつかのアンケートを中心とした調査研究によると、よく噛まずに早食いをする人には肥満になりやすい傾向があるという^{64,65)}。そこで、Fukudaら⁶⁶⁾は咀嚼に関するアンケートではなく食事における咀嚼回数を実際に計測し、その結果と体重増加の関係を検討した。その結果、咀嚼回数の多い人には体重増加傾向を示す場合が少ないことが明らかとなった。それでは、なぜよく噛んで食べると肥満になりにくいのだろうか。この問題に関しては複数のメカニズムが関与していると思われるが、そのうちの1つが坂田らの研究により明らかとなってきた。それは、まず咀嚼によって感知され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によって咀嚼中枢へ伝えられる。次に咀嚼中枢からの神経投射を受ける後部視床下部のヒスタミン含有ニューロンが賦活化され、神経ヒスタミンを量産するようになる。すると神経ヒスタミンは満腹中枢を興奮させ食欲を抑制するとともに、交感神経系を介して脂肪分解促進、脂肪合成抑制、熱産生および放散の亢進をひき起こし、体脂肪を燃焼させることによって体重を減少させるというものである⁶⁷⁻⁶⁹⁾。

以上のように本項で紹介した研究結果は食習慣や咀嚼習慣が全身の健康維持、増進のために重要な役割を果たしていることを示している。

5. おわりに

アメリカの栄養学者Horace Fletcherは「消化を助けるために食べ物をゆっくり、よく噛んで食べよう」というFletcherismを提唱した⁷⁰⁾。咀嚼の重要性を指摘したさきがけである。しかし、本稿で紹介してきた研究成果などにより食習慣や咀嚼習慣は単に消化のためだけではなく、口腔や全身の健康のためにも重要であるということが科学的に証明されつつある。一方、国民の「食と健康」、「食の安全」、「食の自給」に対する関心の高まりから食育という言葉が生まれ、平成17年には食育基本法が制定された。この法律において咀嚼の重要性が直接触れられている部分はない⁷¹⁾が、医療及び保健関係者や教育関係者はあらゆる機会とあらゆる場所を利用して食育を推進することが求めら

れている。したがって、歯科医学や歯科医療の関係者は食生活や咀嚼が体へ与える影響の科学的解明をさらに進めるとともに、これまでに蓄積されてきた科学的根拠をもとに食生活や咀嚼の重要性を国民に訴えていくことが必要であろう。

本稿の最後に、ソフトフードが口腔諸組織に与える影響に関する研究についてともに実験を進めてくれた北海道大学大学院歯学研究科口腔機能学講座リハビリ補綴学教室の弓削文彦博士、加藤剛士院生、上北広樹院生に深く感謝いたします。また、ソフトフード摂取が唾液腺に与える影響に関する研究はJSPS科研費 21390499（基盤研究B）の助成を受けたものである。

参 考 文 献

- 1) 井上直彦：食生活の変化と顎の退化。バイオメカニズム誌 14：194-199, 1990.
- 2) 太田百合子：肥満児と食事特性。小児臨 56：2429-2436, 2003.
- 3) 斎藤 滋：咀嚼とメカノサイトロロジー。文部省特定研究「咀嚼システムの基礎的研究」総括班編，咀嚼システム入門，115-129，風人社，東京，1987.
- 4) Shiono K, Ito G, Inuzuka K, Hanihara K: Dentofacial morphology of Japanese skeletal remains from later Jomon period. J Anthropol Soc Nippon 90：259-268, 1982.
- 5) Kamegai T, Kuragano S, Hanihara K: Secular change of dentofacial morphology during Japanese historical ages. J Anthropol Soc Nippon 90：303-314, 1982.
- 6) Hanihara K, Inoue N, Ito G, Kamegai T: Microevolution and tooth to denture base discrepancy in Japanese dentition. J Anthropol Soc Nippon 89：63-70, 1981.
- 7) Varrela J: Dimensional variation of craniofacial structures in relation to changing masticatory-functional demands. Eur J Orthod 14：31-36, 1992.
- 8) Varrela J: Effects of attritive diet on craniofacial morphology: a cephalometric analysis of a Finnish skull sample. Eur J Orthod 12：219-223, 1990.
- 9) 首藤洋治：顎骨の成長に関するX線の，光学的ならびに走査電顕的研究—食物の硬軟による歯槽骨の変化—。九州歯会誌 46：574-595, 1992.
- 10) 菊田 徹：ラット脳頭蓋および顔面頭蓋の成長発育に及ぼす食物の硬度の影響。鶴見歯学 11：141-170, 1985.
- 11) Ito G, Mitani S, Kim JH: Effect of soft diet on craniofacial growth in mice. Anat Anz 165：151-166, 1988.
- 12) Watt DG, Williams CHM: The effects of the physical consistency of food on the growth and development of the mandible and the maxilla of the rat. Am J Orthod 37：895-928, 1951.
- 13) 酒井秀彰：成長期ラットにおける各種硬度の飼料摂取による咀嚼筋の組織学的変化および下顎骨の形態計測学的変化。日矯歯誌 51：126-141, 1992.
- 14) Enomoto A, Watahiki J, Yamaguchi T, Irie T, Tachikawa T, Maki K: Effects of mastication on mandibular growth evaluated by microcomputed tomography. Eur J Orthod 32：66-70, 2010.
- 15) Tanaka E, Sano R, Kawai N, Langenbach GEJ, Brugman P, Tanne K, Eijden MGJ: Effect of food consistency on the degree of mineralization in the rat mandible. Ann Biomed Eng 35：1617-1621, 2007.
- 16) 黒江和斗，伊藤学而：食物の軟化による咀嚼器官の退化。西日矯歯誌 27：19-24, 1983.
- 17) 伊藤学而，黒江和斗，安田秀雄，井上直彦，亀谷哲也：顎骨の退化に関する実験的研究。日矯歯誌 41：708-715, 1982.
- 18) Liu Y: Like father like son. EMBO Rep 8：798-803, 2007.
- 19) Landman OE: The inheritance of acquired characteristics. Annu Rev Genet 25：1-20, 1991.
- 20) Mische B, Fanghanel J, Kubein-Meesenburg D, Nagerl H, Schweska-Polly R: Masticatory musculature under altered occlusal relationships—a model study with experimental animals—。Ann Anat 181：37-40, 1999.
- 21) Kiliaridis S, Engstrom C, Thilander B: Histochemical analysis of masticatory muscle in the growing rat after prolonged alteration in the consistency of the diet. Arch Oral Biol 33：187-193, 1988.
- 22) Maeda N, Kawasaki T, Osawa K, Yamamoto Y, Sumida H, Masuda T, Kumegawa M: Effects of long-term intake of a fine-grained diet on the mouse masseter muscle. Acta Anat 128：326-333, 1987.
- 23) Kitagawa Y, Mitera K, Ogasawara T, Nojyo Y, Miyauchi K, Sano K: Alterations in enzyme histochemical characteristics of the masseter muscle caused by long-term soft-diet in growing rabbits. Oral Dis 10：271-276, 2004.
- 24) 伊藤関門，平場勝成，根来武史，水谷 誠，森田 匠，藤原琢也，後藤滋巳，大野紀和：粉末飼料飼育によるウサギ咬筋線維直径と筋線維タイプ構成比率の変化。歯基礎誌 44：7-18, 2002.
- 25) 植松 宏，梅崎伸子，酒井信明：脳卒中片麻痺患者の咀嚼筋のCTによる観察。老年歯学 4：33-36, 1990.
- 26) Kuroiwa M, Higashi S: Effect of dietary consistency

- on body weight and the periodontium in rats. *Showa Univ J Med Sci* 7 : 201-205, 1995.
- 27) Kiliaridis S, Thilander B, Kjellberg H, Topouzelis N, Zafiriadis A: Effect of low masticatory function on condylar growth: A morphometric study in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 116 : 121-125, 1999.
 - 28) Hall HD, Schneyer CA: Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 117 : 789-793, 1964.
 - 29) Scott J, Gunn DL: A comparative quantitative histological investigation of atrophic changes in the major salivary glands of liquid-fed rats. *Arch Oral Biol* 36 : 855-857, 1991.
 - 30) Scott J, Berry MR, Gunn DL, Woods K: The effects of a liquid diet on initial and sustained, stimulated parotid salivary secretion and on parotid structure in the rat. *Arch Oral Biol* 35 : 509-514, 1990.
 - 31) Hand AR, Ho B: Liquid-diet-induced alterations of rat parotid acinar cells studied by electron microscopy. *Arch Oral Biol* 26 : 369-380, 1981.
 - 32) Wilborn WH, Schneyer CA: Ultrastructural changes of rat parotid glands induced by a diet of liquid metrecal. *Z Zellforsch* 103 : 1-11, 1970.
 - 33) Johnson DA: Effect of a liquid diet on the protein composition of rat parotid saliva. *J Nutr* 112 : 175-181, 1982.
 - 34) Takahashi S, Nakamura S, Suzuki R, Islam N, Domon T, Yamamoto T, Wakita M: Apoptosis and mitosis of parenchymal cells in the duct-ligated rat submandibular gland. *Tissue Cell* 32 : 457-463, 2000.
 - 35) Takahashi S, Shinzato K, Nakamura S, Domon T, Yamamoto T, Wakita M: The roles of apoptosis and mitosis in atrophy of the rat sublingual gland. *Tissue Cell* 34 : 297-304, 2002.
 - 36) Walker NI, Gobe GC: Cell death and cell proliferation during atrophy of the rat parotid gland induced by duct obstruction. *J Pathol* 153 : 333-344, 1987.
 - 37) Scott J, Liu P, Smith PM: Morphological and functional characteristics of acinar atrophy and recovery in the duct-ligated parotid gland of the rat. *J Dent Res* 78 : 1711-1719, 1999.
 - 38) Chisholm DM, Adi MM, Ervine JM, Ogden GR: Cell deletion by apoptosis during regression of rat parotid sialadenitis. *Virchows Arch* 427 : 181-186, 1995.
 - 39) Chisholm DM, Adi MM: Cell proliferation and apoptosis in isoprenaline-induced sialosis in the rat submandibular glands. *Int J Exp Pathol* 76 : 263-269, 1995.
 - 40) Takahashi S, Uekita H, Kato T, Yuge F, Ushijima N, Inoue K, Domon T: Involvement of apoptosis and proliferation of acinar cells in atrophy of rat parotid glands induced by liquid diet. *J Mol Histol* 43 : 761-766, 2012.
 - 41) Ekstrom J: Choline acetyltransferase and secretory responses of the rat's salivary glands after liquid diet. *Q J Exp Physiol* 58 : 171-179, 1973.
 - 42) Mansson B, Ekman R, Hakanson R, Ekstrom J: Neuropeptides and disuse of the rat parotid gland. *Exp Physiol* 75 : 597-599, 1990.
 - 43) 中村恵子：マウス唾液腺神経伝達物質および唾液分泌反応に及ぼす短期間のバルク食あるいは液状食飼育の影響. 歯基礎誌 39 : 655-664, 1997.
 - 44) Kurahashi M, Inomata K: Effects of dietary consistency and water content on parotid amylase secretion and gastric starch digestion in rats. *Arch Oral Biol* 44 : 1013-1019, 1999.
 - 45) 金俊熙：液状飼料がマウス顎下腺の発達と老化に及ぼす影響. 日矯歯誌 49 : 73-86, 1990.
 - 46) Kuntsal L, Firat D, Sirin Y: Prevention of liquid-diet-induced damages on submandibular glands by selenium supplementation in rats. *Tohoku J Exp Med* 201 : 191-199, 2003.
 - 47) Takahashi S, Uekita H, Kato T, Yuge F, Ushijima N, Inoue K, Domon T: Immunohistochemical and ultrastructural investigation of acinar cells in submandibular and sublingual glands of rats fed a liquid diet. *Tissue Cell* 46 : in press, 2014.
 - 48) Johnson DA: Regulation of salivary glands and their secretions by masticatory, nutritional, and hormonal factors. edited by Sreebny LM, *The salivary system*, 135-155, CRC Press Inc., Boca Raton, 1987.
 - 49) 弓削文彦, 高橋 茂, 土門卓文, 大畑 昇：液状食飼育がラット口蓋腺に与える影響に関する組織学および免疫組織化学的研究. 北海道歯誌 33 : 160-167, 2013.
 - 50) Momose T, Nishikawa J, Watanabe T, Sasaki Y, Senda M, Kubota K, Sato Y, Funakoshi M, Minakuchi S: Effect of mastication on regional cerebral blood flow in humans examined by positron-emission tomography with ^{15}O -labelled water and magnetic resonance imaging. *Arch Oral Biol* 42 : 57-61, 1997.
 - 51) 千田道雄, 石山直欣, 石井賢二, 外山比南子, 織田圭一, 百瀬敏光, 船越正也, 柴田柁樹, 窪田金次郎：ポジトロンCTで測定した正常若年者と高齢者の咀嚼時の局所脳血流の変化. 日咀嚼誌 2 : 49-54, 1992.
 - 52) 川村早苗：マウスとラットの条件回避学習に及ぼす飼

- 料硬度の影響. 歯基礎誌 31 : 72-82, 1989.
- 53) 藤原秀樹：ラットの咀嚼と脳発達に関する組織学的, 行動学的研究. 歯基礎誌 32 : 495-508, 1990.
- 54) 富田美穂子, 江崎友紀：咬合改善による前頭葉機能の回復. 老年歯学 18 : 199-205, 2003.
- 55) 富田美穂子, 中村浩二, 福井克仁：咀嚼が短期記憶能力に及ぼす効果. 口科誌 56 : 350-355, 2007.
- 56) 小野塚 実, 渡邊和子, 藤田雅文, 斎藤 滋：嚥んでボケは予防できるか：咀嚼機能不全と脳の高次精神機能. 日咀嚼誌 11 : 109-116, 2002.
- 57) Ono Y, Yamamoto T, Kubo K-Y, Onozuka M: Occulusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. J Oral Rehabil 37 : 624-640, 2010.
- 58) Watanabe K, Tonosaki K, Kawase T, Karasawa N, Nagatsu I, Fujita M, Onozuka M: Evidence for involvement of dysfunctional teeth in the senile process in the hippocampus of SAMP8 mice. Exp Gerontol 36 : 283-295, 2001.
- 59) Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M, Onozuka M: The molarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked water maze performance. Behav Brain Res 128 : 19-25, 2002.
- 60) 橋本和佳, 百合草 誠, 松田秀人, 高田和夫, 犬飼敏博, 土屋智昭, 吉田真琴, 清水武藤：咀嚼が糖代謝に及ぼす影響—育成時の食餌性状の違いによる検討—. 日咀嚼誌 17 : 52-59, 2007.
- 61) 百合草 誠, 橋本和佳, 犬飼敏博, 土屋智昭, 吉田真琴, 松田秀人, 大野紀和, 田嶋伸一郎, 伊藤 裕：ラット育成時の食餌性状の違いと糖代謝との関係. 愛院大歯誌 45 : 611-617, 2007.
- 62) 橋本和佳, 百合草 誠, 松田秀人, 犬飼敏博, 土屋智昭, 吉田真琴, 伊藤 裕, 大野紀和, 清水武藤, 佐久間勝也, 永田一夫, 藤井義久：咀嚼と糖代謝に関する研究—ラット育成時の食餌性状の違いによる検討—. 愛院大歯誌 45 : 225-231, 2007.
- 63) Suzuki H, Fukushima M, Okamoto S, Takahashi O, Shimbo T, Kurose T, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y, Fukui T: Effects of thorough mastication on postprandial plasma glucose concentrations in nonobese Japanese subjects. Metabolism 54 : 1593-1599, 2005.
- 64) Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuka H, Murata C, Sekiya A, Wada K, Zhang HM, Matsushita K, Sugiura K, Takefuji S, Yan PO, Nagasawa N, Kondo T, Sasaki S, Toyoshima H: Eating fast leads to obesity: findings based on self-administered questionnaires among middle-aged Japanese men and women. J Epidemiol 16 : 117-124, 2006.
- 65) Maruyama K, Sato S, Ohira T, Maeda K, Noda H, Kubota Y, Nishimura S, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Imano H, Nakamura M, Ishikawa Y, Kurokawa M, Sasaki S, Iso H: The joint impact on being overweight of self reported behaviours of eating quickly and eating until full: cross sectional survey. BMJ 337 : a2002, 2008.
- 66) Fukuda H, Saito T, Mizuta M, Moromugi S, Ishimatsu T, Nishikado S, Takagi H, Konomi Y: Chewing number is related to incremental increases in body weight from 20 years of age in Japanese middle-aged adults. Gerodontology 30 : 214-219, 2013.
- 67) 坂田利家：肥満症防止と治療における咀嚼の臨床的意義. 日味と匂会誌 13 : 149-156, 2006.
- 68) 坂田利家：咀嚼は内臓脂肪蓄積を予防し, メタボリック症候群の病態を改善する. 日歯学誌 3 : 6-13, 2009.
- 69) Sakata T, Yoshimatsu H, Masaki T, Tsuda K: Anti-obesity actions of mastication driven by histamine neurons in rats. Exp Biol Med 228 : 1106-1110, 2003.
- 70) Christen AG, Christen JA: Horace Fletcher (1849-1919) : The great masticator. J Hist Dent 45 : 95-100, 1997.
- 71) 山村健介：食と健康をめぐる諸問題 4. 歯学の観点から. 新潟医誌 123 : 281-284, 2009.