



Title	ソフトフード摂取が唾液腺に及ぼす影響に関する形態学的解析
Author(s)	高橋, 茂
Citation	日本唾液腺学会誌, 64, 50-56 https://doi.org/10.60293/daekisen.64.0_71
Issue Date	2024-12
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94241
Type	journal article
File Information	aekisen64_p50-56_2024.pdf



題名：ソフトフード摂取が唾液腺に及ぼす影響に関する形態学的解析

著者：高橋 茂

所属：北海道大学 大学院歯学研究院 口腔機能解剖学教室

Title : Morphological analysis of influences of soft food on salivary glands

Author: Shigeru Takahashi

Affiliation: Department of Oral Functional Anatomy, Hokkaido University Faculty of Dental

Medicine

要旨

現代日本では軟らかい食べ物、いわゆるソフトフードが好まれる傾向がある。著者らはこのような食習慣が唾液腺にどのような影響を与えるのかについて形態学的に解析してきた。動物をソフトフードとして液状飼料を用いて飼育すると耳下腺は萎縮し、組織学的には腺房細胞の縮小、アポトーシスの増加、増殖活性の低下が認められた。成長期の動物を同様に飼育すると耳下腺の発育は抑制された。一方で、顎下腺、舌下腺、口蓋腺では耳下腺に認められるような影響はほとんどみられなかった。このようにソフトフードに対する反応は唾液腺の種類によって異なっていることが明らかとなったが、なぜこのような相違が生じるのかについても本稿では考察を加えてみたい。

Summary

Modern people tend to prefer soft food, and it is a clinical concern that such eating habits may have unfavorable influences on the oral tissues. Therefore, the authors have been focusing on salivary glands and morphologically investigating the effects of soft food on them. In rats fed a liquid diet, parotid gland weight reduced, and shrinkage of acinar cells was histologically observed. Apoptotic acinar cells were commonly identified by transmission electron microscopy, and proliferative activity of acinar cells decreased, indicating that acinar cells reduced in number in the atrophic parotid glands. In growing rats fed a liquid diet after weaning, the growth of parotid glands was inhibited. However, there were no or extremely slight influences of liquid diet feeding on other salivary glands such as submandibular, sublingual, and palatine glands. The above observations show that soft food negatively affects parotid glands much more than other salivary glands. The authors would like to discuss why the response of parotid glands to soft food is different from other salivary glands in this review.

Key Words

Soft food, Salivary gland, Atrophy, Apoptosis

1. はじめに

栄養学の世界では「オカーサンヤスメ、ハハキトク」という言葉がよく知られている。

これは「オムレツ、カレーライス、サンドイッチ、やきそば・・・」といった食べ物の頭文字を並べた言葉で、子供たちの好きな食べ物を表したものである。これらの食べ物には軟らかく噛みごたえの少ない食べ物であるという共通性が認められる¹⁾。このような食生活の傾向は子供たちだけでなく現代日本の大人にもみられるといっても間違いないであろう。軟らかい食べ物の利用増加には近年の食品加工技術の発達によるところが大きく、忙しい現代人のライフスタイルに冷凍食品や加工食品の手軽さがマッチした結果と考えられる²⁾。一方、軟らかい食べ物は咀嚼をあまり必要としない食べ物でもある。各時代における咀嚼の状況を調べた研究によると現代人の咀嚼回数や咀嚼時間はともに戦前の約 1/2、昭和時代の約 1/6 であると報告されている³⁾。現代人の軟らかい食べ物を好む食習慣は咀嚼回数の減少を招き、これが全身、特に口腔関連組織に好ましくない影響を及ぼすのではないかという懸念が高まってきている。このような背景からソフトフード摂取が口腔組織に与える影響について実験的研究が行われてきた。その結果、顎骨（特に下顎骨）⁴⁾

⁵⁾、咀嚼筋^{6,7)}、顎関節^{8,9)}、歯周組織^{10,11)}などに程度の差あるものの好ましくない影響が

及ぶことが明らかとなってきた。同様の実験的研究は唾液腺に対しても行われており、これまでに興味深い結果が報告されている。

そこで本稿においては、ソフトフード摂取が各種唾液腺に及ぼす影響に関する形態学的解析について、著者らの研究結果を中心に紹介させていただく。

2. ソフトフード摂取が耳下腺に及ぼす影響

ソフトフード摂取が耳下腺に及ぼす影響を検索した先行研究ではいずれも耳下腺重量の著大な減少が認められている。Hall らは生後 3～5 か月のラットをソフトフードで 14 日間飼育したところ、耳下腺は萎縮し、その重量は 39～52%ほど減少したと報告している¹²⁾。このような萎縮耳下腺を組織計量学的に解析すると導管細胞には大きな変化は認められないものの腺房細胞については直径や面積が減少していることが明らかとなっており^{13,14)}、腺房細胞の大きさの縮小が耳下腺萎縮の一因となっていることを示唆している。一方、電子顕微鏡を用いて萎縮耳下腺を観察してみると変性¹⁵⁾や壊死¹⁶⁾を起こしている腺房細胞が認められ、全 DNA 量が 26%ほど減少しているという報告もある¹⁷⁾。これらは腺房細胞の数の減少も耳下腺萎縮に関与している可能性を示している。

耳下腺全体の腺房細胞数を計測することは極めて困難である。そこで著者らは細胞数の変化に関与する因子としてアポトーシスと細胞増殖に着目して萎縮耳下腺を解析することにした。対照群のラットには通常固形飼料、実験群のラットにはそれを粉末化した飼料と水道水を 1 : 2 の割合で混和した液状飼料を与えた。組織学的には先行研究と同様に実験群の耳下腺に腺房細胞の縮小が認められた (図 1A, B)。アポトーシスの発生状況を抗 cleaved-caspase-3 (Casp-3) 抗体を用いて免疫組織化学的に解析したところ、Casp-3 陽性腺房細胞は対照群にはほとんど認められなかったが (図 1C)、実験群には比較的多くの Casp-3 陽性腺房細胞が観察された (図 1D)。アポトーシスが本当に起こっているのかを確認するために電顕的観察を行ったところ、実験群の耳下腺腺房細胞には核膜辺縁にクロマチンが凝集した典型的なアポトーシスの初期像や貪食されたアポトーシス小体が観察された。細胞増殖活性については抗 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 抗体を増殖マーカーとして用い免疫組織化学的に解析したところ、実験群の BrdU 陽性腺房細胞は対照群のそれよりも少なくなっていた (図 1E, F)。以上の結果は液状飼料飼育によりラット耳下腺の腺房細胞が減少することを示しており、腺房細胞数の減少も耳下腺萎縮の原因の一つになっていることが示唆された¹⁸⁾。

さて、ソフトフード摂取により萎縮した耳下腺は食習慣の改善により回復することは可能なのであろうか。この点は臨床歯学の点からも興味深いと思われる。そこで著者らは 14 日間の液状飼料飼育により耳下腺に萎縮を誘導した後、通常固形飼料飼育に変更した耳下腺を検索した。すると耳下腺の重量は経時的に回復し飼料変更後 7 日目には正常耳下腺と同じレベルに回復した。組織学的には腺房細胞の大きさは経時的に回復し（図 2A, B）、BrdU 陽性を示す腺房細胞が飼料変更間もない時期（1～3 日目）に多数観察された（図 2C, D）。飼料変更により耳下腺は回復可能であり、それは腺房細胞の大きさと数の回復によりなされることが示された¹⁹⁾。

先にも述べたようにソフトフードを好む傾向は成長期の子供たちにおいて顕著である^{20,21)}。そこで著者らは次に成長期におけるソフトフード摂取が耳下腺の発育にどのような影響を及ぼすのかについて解析した。生後 21 日齢にて離乳したラットを対照群と実験群に分けて同様の方法にて飼育した。その結果、対照群の耳下腺重量は経時的に増加したが、実験群の耳下腺重量の増加は抑制された。対照群では実験開始時に小さな腺房細胞が多くみられたが、経時的にその大きさを増していった。また、BrdU 陽性を示す腺房細胞が多く認められた。一方、実験群では腺房細胞は経時的に小型のままで実験期間中その大

きさはほとんど変わらなかった。BrdU 陽性を示す腺房細胞も対照群に比べると少数であった。以上の結果は液状飼料飼育によりラット耳下腺の成長が阻害されることを示しており、成長阻害は腺房細胞の大きさと数の増加の両者の抑制によって引き起こされていると考えられた²²⁾。

3. ソフトフード摂取が他の唾液腺に及ぼす影響

上述の通り、ソフトフード摂取は耳下腺に負の影響を及ぼすことが明らかとなった。それでは他の唾液腺はどのようなのであろうか。著者らは顎下腺や舌下腺についても同様の組織学的解析を行った。その結果、顎下腺は萎縮せず、その重量は対照群と実験群での違いは認められなかった。また、腺房細胞の大きさ、増殖活性、アポトーシスについても両群間に違いはみられなかった。このことは舌下腺においても同様であった²³⁾。さらに顎下腺や舌下腺の発育についても検索してみたところ、対照群と実験群における発育の程度の違いは極めて軽微であり、耳下腺にみられたような顕著な発育抑制は認められなかった²⁴⁾。これらの結果は顎下腺や舌下腺は耳下腺と異なり、ソフトフード摂取の影響をほとんど受けないことを示している。他の研究者においても同様に顎下腺²⁵⁻²⁸⁾や舌下腺^{14, 25, 27)}は

ソフトフード摂取の影響を受けないとするものが多いが、反対に耳下腺同様に顎下腺も負の影響を受けるとしているものがある^{29,30)}。Johnson³¹⁾によれば、ソフトフード摂取によって萎縮性変化が顎下腺や舌下腺に誘導されるという研究者は少数であり、それらの報告においても両唾液腺の萎縮の程度は耳下腺の萎縮に比べずっと軽度であるという。研究者によって結果に違いが生じている理由は明らかではないが、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る可能性があるかと推察される。

そこで著者らはこれまでに研究対象とされてこなかった口蓋腺についても解析してみることにした。口蓋腺は摘出して重量を測定することが困難であることから、口蓋腺の長径、高径、幅径を組織切片上で計測することでその大きさを同定した。その結果、口蓋腺の大きさ、腺房細胞の大きさ、増殖活性、アポトーシスの発生状況いずれにおいても対照群と実験群に違いは認められなかった³²⁾。さらに液状飼料飼育が口蓋腺の発育に及ぼす影響についても調べてみたが、一部の飼育期間において口蓋腺の高径や長径において軽微な抑制的影響がみられるに過ぎなかった³³⁾。

4. ソフトフード摂取による影響が唾液腺の種類により異なる理由

これまで述べてきたように唾液腺はソフトフード摂取により強い負の影響を受けるグループと影響を受けない、または受けても軽微な影響にとどまるグループに分けられる。前者は耳下腺であり、後者はそれ以外の唾液腺である。どのようなメカニズムでこの違いが起きるのかについては興味深いところであり、日本唾液腺学会の学術集会においてもしばしばご質問やご意見をいただいていた。ソフトフード摂取により萎縮した耳下腺では腺重量の減少^{13, 14, 17, 18, 25-28, 35, 37, 38}、腺房細胞の縮小^{13, 14, 18}、アミラーゼ濃度の減少^{17, 28, 34-38}が認められるが、このような変化は耳下腺を支配する副交感神経節後線維切除後の変化とよく似ているという^{25, 39}。この類似性を考慮に入れると、ソフトフード摂取による咀嚼刺激の減少が耳下腺の副交感神経活性を著しく低下させ、耳下腺の萎縮を誘導した可能性が考えられる²⁷。また、萎縮した耳下腺ではアセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼの減少²⁵やアセチルコリン濃度の減少²⁷も報告されており、これらの結果も副交感神経の活性低下を支持するものと考えられる。もし、ソフトフード摂取による耳下腺の萎縮が副交感神経の活性低下によるものであるとするならば、その他の唾液腺に萎縮が誘導されなかったことがうまく説明できると考えられる。なぜならば、耳下腺とその他の唾液腺を支配する副交感神経は異なるからである。すなわち耳下腺は脳幹

の上唾液核から発する舌咽神経支配であるのに対して、顎下腺、舌下腺、口蓋腺は下唾液核から発する顔面神経支配であるということである。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には少なくとも副交感神経が重要な役割を演じている可能性が考えられるが、直接的な証明にはまだ至っていない。今後さらなる研究が望まれる。

このことに関連して著者らはソフトフード摂取が唾液腺内の神経分布におよぼす影響について免疫組織化学的に解析することにした。実験には交感神経のマーカーとして抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体、副交感神経のマーカーとして抗 neuronal nitric oxide synthase (nNOS) 抗体を用い、まず成長期の唾液腺を対象として実験を行った。耳下腺では、離乳時において TH 陽性反応は腺房周囲に比較的多く認められたが、nNOS に対する反応は少なかった。対照群（固形飼料飼育）ではいずれの抗体に対しても陽性反応は経時的に増加した。実験群（液状飼料飼育）では TH 陽性反応は対照群と同じであったが（図 3A, B）、nNOS 陽性反応は対照群よりも未発達であった（図 3C, D）。一方、顎下腺では、対照群と実験群での両抗体に対する反応に違いはみられなかった⁴⁰⁾。この結果はソフトフード摂取の影響と副交感神経支配が関連していることを示唆するものであり、予期された結果でもあった。次に成熟した唾液腺についても同様に検索した。おそらくは耳下腺内

の nNOS 陽性反応が減少するであろうと予測していたが、耳下腺、顎下腺ともに TH、nNOS に対する陽性反応には両群間における違いが認められなかった⁴¹⁾。この結果は成長期の唾液腺における結果とは異なり、ソフトフード摂取の影響と副交感神経支配の関連性に疑問を呈するデータとも考えられる。この点についても今後、検討を進めるべき課題であると考えている。

5. おわりに

本稿ではソフトフード摂取が唾液腺に及ぼす影響について先行研究を交えながら著者らの研究を中心に述べさせていただいた。まだ明らかでない問題点が残されてはいるもののソフトフードを好む食習慣は唾液腺をはじめとして口腔諸組織に好ましくない影響を与えることが明らかとなっている。したがって歯科医学研究者や歯科医療関係者は様々な機会をとらえて噛むことの大切さや健全な食習慣の継続を広く国民に訴えていくことが重要であろう。

最後になりますが、本稿執筆の機会を与えて下さいました日本唾液腺学会理事長長尾俊孝先生および日本唾液腺学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 香川芳子、柳沢幸江：子供の食物環境. 日本咀嚼学会編, 誰も気づかなかった噛む効用
咀嚼のサイエンス, 77-86, 日本教文社, 東京, 2009
- 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) Ito G, Mitani S, Kim JH: Effect of soft diet on craniofacial growth in mice. Anat Anz 165: 151-166, 1988
- 5) 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
- 6) Miehe B, Fanghanel J, Kubein-Meesenburg D, Nagerl H, Schwestka-Polly R: Masticatory musculature under altered occlusal relationships —a model study with experimental animals—. Ann Anat 181: 37-40, 1999
- 7) 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

- 8) Kato T, Takahashi S, Domon T: Effects of a liquid diet on the temporomandibular joint of growing rats. *Med Princ Pract* 24: 257-262, 2015
- 9) Uekita H, Takahashi S, Domon T, Yamaguchi T: Changes in collagens and chondrocytes in the temporomandibular joint cartilage in growing rats fed a liquid diet. *Ann Anat* 202: 78-87, 2015
- 10) Stahl SS, Dreizen S: The adaptation of the rat periodontium to prolonged feeding of pellet, powder and liquid diets. *J Periodontol* 35: 312-319, 1964
- 11) 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
- 12) Hall HD, Schneyer CA: Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 117: 789-793, 1964
- 13) 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
- 14) 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

15) Hand AR, Ho B: Liquid-diet-induced alterations of rat parotid acinar cells studied by electron microscopy. Arch Oral Biol 26: 369-380, 1981

16) Wilborn WH, Schneyer CA: Ultrastructural changes of rat parotid glands induced by a diet of liquid metrecal. Z Zellforsch 103: 1-11, 1970

17) Johnson DA: Effect of a liquid diet on the protein composition of rat parotid saliva. J Nutr 112: 175-181, 1982

18) 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

19) Takahashi S, Takebuchi R, Taniwaki H, Domon T: Recovery of atrophic parotid glands in rats fed a liquid diet by switching to a pellet diet. Arch Oral Biol 96: 39-45, 2018

20) Yamanaka N, Akther R, Furuta M, Koyama R, Tomofuji T, Ekuni D, Tamaki N, Azuma T, Yamamoto T, Kishimoto T: Relation of dietary preference to bite force and occlusal contact area in Japanese children. J Oral Rehabil 36: 584-591, 2009

- 21) Ohira A, Ono Y, Yano N, Takagi Y: The effect of chewing exercise in preschool children on maximum bite force and masticatory performance. *Int J Paediatr Dent* 22: 146-153, 2012
- 22) Takahashi S, Uekita H, Kato T, Inoue K, Domon T: Growth of rat parotid glands is inhibited by liquid diet feeding. *Tissue Cell* 47: 336-341, 2015
- 23) 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: 136-143, 2014
- 24) Takahashi S, Uekita H, Taniwaki H, Domon T: Acinar cell response to liquid diet during rats' growth period differs in submandibular and sublingual glands from that in parotid glands. *Tissue Cell* 49: 275-284, 2017
- 25) Ekstrom J: Choline acetyltransferase and secretory responses of the rat's salivary glands after liquid diet. *Q J Exp Physiol* 58: 171-179, 1973
- 26) Mansson B, Ekman R, Hakanson R, Ekstrom J: Neuropeptides and disuse of the rat parotid gland. *Exp Physiol* 75: 597-599, 1990
- 27) 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

28) 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

29) 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

30) 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

31) 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

32) 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的および免疫組織化学的研究. 北海道歯誌 33: 160-167, 2013

33) 竹渕 墨、高橋 茂、八若保孝：液状飼料飼育によるラット口蓋腺発育への影響. 北海道歯誌 41: 38-45, 2020

34) Johnson DA: Changes in rat parotid salivary proteins associated with liquid diet-induced gland

atrophy and isoproterenol-induced gland enlargement. Arch Oral Biol 29: 215-221, 1984

35) Sreebny LM, Johnson DA: Effect of food consistency and decreased food intake on rat parotid and pancreas. Am J Physiol 215: 455-460, 1968

36) Zelles T, Humphreys-Behers MG, Schneyer CA: Effects of liquid diet on amylase activity and mRNA levels in rat parotid gland. Arch Oral Biol 34: 1-7, 1989

37) Kurahashi M: The effects of dietary consistency and water content on the parotid glands of submandibular and sublingual duct-ligated rats. Arch Oral Biol 47: 369-374, 2002

38) Scott J, Gunn DL: Functional characteristics of atrophic parotid acinar cells from rats after liquid feeding. J Dent Res 73: 1180-1186, 1994

39) Schneyer CA, Hall HD: Amylase and electrolyte changes after postganglionic parasympathectomy of parotid gland. Am J Physiol 207: 308-312, 1964

40) Takahashi S, Nakamichi Y, Yamamoto T: Effects of liquid diet intake on nerve growth in salivary glands of growing rats. Folia Morphol 82: 551-557, 2023

41) Takahashi S, Tamura C, Nakamichi Y, Imamachi K, Yamamoto T: Immunohistochemical investigation of nerve distribution in mature parotid and submandibular glands of rats with a liquid

diet. *Folia Morphol* 83: 367-373, 2024

付図説明

図1 固形飼料 (A, C, E) および液状飼料 (B, D, F) で飼育したラットの耳下腺

HE: 21 日目 (A, B) , Casp-3: 3 日目 (C, D) , BrdU: 14 日目 (E, F) スケールバー=10 μ m

液状飼料で飼育したラットの耳下腺腺房細胞 (B) は固形飼料のそれ (A) よりも小さ

い。Casp-3 陽性細胞 (矢印) は固形飼料群 (C) では少なく、液状飼料群 (D) で多く認

められる。一方、BrdU 陽性細胞 (矢印) は固形飼料群 (E) で多く、液状飼料群 (F) に

は少ない。

図2 14 日間液状飼料で飼育した後、固形飼料飼育に変更したラット耳下腺

HE: 0 日目 (A) , 14 日目 (B) , BrdU: 0 日目 (C) , 1 日目 (D) スケールバー=10 μ m

飼料変更時 (0 日目) では小さかった腺房細胞 (A) は飼料変更後 14 日目にはその大き

さが回復している (B)。0 日目では BrdU 陽性細胞は大変少ないが (C)、飼料変更後間もな

い時期において BrdU 陽性細胞が多く認められる (D)。

図3 固形飼料 (A, C) および液状飼料 (B, D) で飼育した成長期ラットの耳下腺

TH: 飼育8週目 (A, B) , nNOS: 飼育8週目 (C, D) スケールバー=10 μ m

TH 陽性反応は固形飼料群 (A) と液状飼料群 (B) の間に差異は認められないが、nNOS

陽性反応は液状飼料群 (D) よりも固形飼料群 (C) に多く認められる。

図1

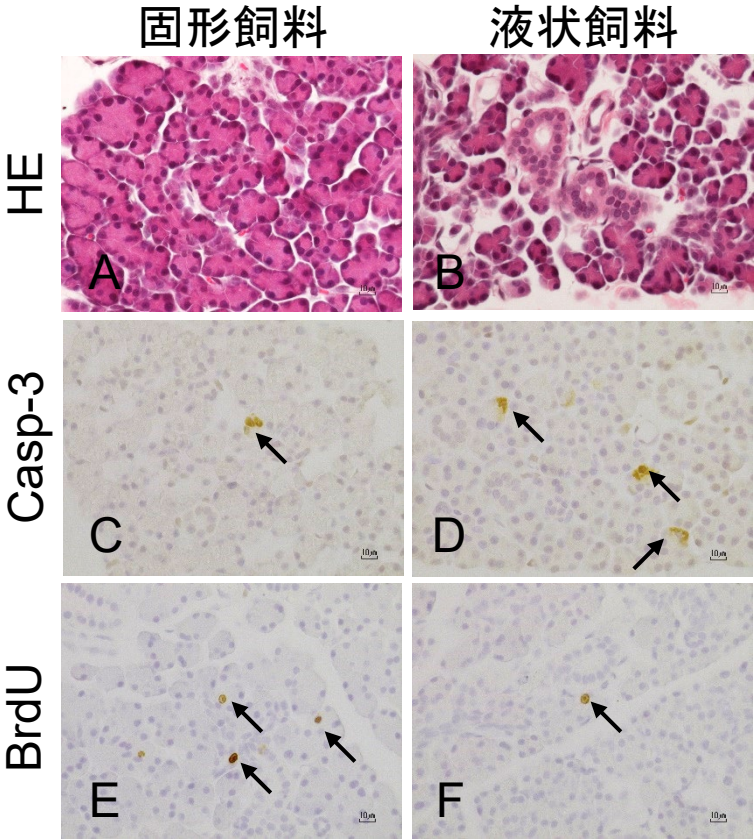


图2

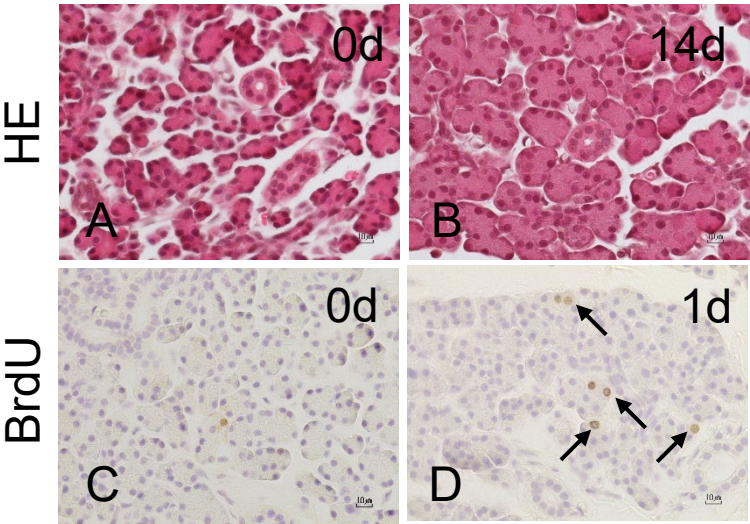


図3

