

# 発育期のうま味摂取による情動形成メカニズム —注意欠陥多動性障害モデルラットにおける社会性亢進の脳内機構の解明— (中間報告)

名古屋市立大学院医学研究科・脳神経生理学	三角 吉代
名古屋市立大学院医学研究科・脳神経生理学	上田 佳朋
名古屋市立大学院医学研究科・脳神経生理学	横山 善弘
名古屋市立大学院医学研究科・脳神経生理学	飛田 秀樹

## Social behavior improvement by oral intake of monosodium glutamate during the period of development in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) model rat

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, MISUMI, Sachiyo  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, UEDA, Yoshitomo  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, YOKOYAMA, Yoshihiro  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, HIDA, Hideki

### 要約

発育期の外部刺激（発育環境や食育）は、不安および社会性行動すなわち情動形成に大きく影響する。我々は、発育期のうまみ物質（グルタミン酸ナトリウム;MSG）の摂取による社会性亢進メカニズムについて、情動に関与する扁桃体での神経活動パターンを電気生理的に解析することから取り組んでいる。現在は実験遂行中であり、本報告書ではこれまでの実験結果について説明する。

注意欠陥多動性障害(ADHD)モデル動物の自然発症型高血圧ラット(SHR)を、離乳直後の生後 25 日目からの 5 週間、一匹飼育条件下で 0.6%MSG 水溶液を経口投与した。成熟後にオープンフィールドテストおよび社会性テストにより不安様行動および社会性行動を評価した。その結果、MSG 摂取により不安様行動に変化が見られなかったが、新規ラットに対する攻撃行動が有意に減少した。すなわち、発育期の MSG 経口摂取が成熟後の社会性行動を亢進することが示唆された。

**【キー・ワード】** グルタミン酸ナトリウム, 社会性行動, 注意欠陥多動性障害, 情動形成

### Abstract

External stimuli as environment and food during the period of development significantly affect emotions in anxiety and social behavior. To investigate the mechanism in enhanced social behavior by oral-intake of an umami substance, monosodium glutamate (MSG), during the period

of development, we are now challenging to know neuron activity pattern in the amygdala. As we are doing this experiment, we show our data in the effect of MSG on emotional behaviors using ADHD model rat (SHR). Rats were treated with 0.6% MSG from P25 for 5 weeks in isolated environment, followed by open field test and social interaction test. Although MSG failed to change anxiety-related behavior, MSG treated rats showed significant reduction in aggression and exploration, indicating that MSG intake during the development enhanced social behavior in SHR.

**【Key words】** monosodium L-glutamate, social behavior, ADHD, emotional formation

## 背景と目的

発育期の外部刺激は、不安・ストレス下での行動や対人関係など社会性行動の形成、すなわち動物の成熟後の情動形成に大きく影響する。たとえば、発育期を豊かな環境（広いケージ、豊富な遊び・運動道具、6-8匹の飼育：個体レベルの外部環境変化）で飼育することにより(Baldini, S, Restani, L, Baroncelli, L, Coltelli, M, Franco, R, Cenni, MC, Maffei, L, & Berardi, N, 2013; van Praag, H, Kempermann, G, & Gage, FH, 2000)成熟後の不安様行動が減少し、さらに社会性が亢進することが明らかになっている。このような個体レベルでの飼育環境（豊かな環境）に加え、発育期の味覚からの感覚刺激（食育）が情動行動に影響を与えていることが大いに考えられる。

味覚の基本味として、甘味、塩味、苦味、酸味が古くから知られているが、近年“うま味”が第5の基本味として認識されるようになった。うま味物質の一つにグルタミン酸ナトリウム (MSG) が知られるが、MSGの摂取により扁桃体、室傍核、外側視床下部などにおいて血流増加や遺伝子発現上昇が誘導されることが報告されている (Kondoh, T., & Torii, K, 2008; Otsubo, H, Kondoh, T, Shibata, M, Torii, K, & Ueta, Y, 2011; Tsurugizawa, T., Uematsu, A., Uneyama, H., & Torii, K, 2011)。扁桃体は、味覚を含めた外界からのあらゆる感覚刺激の情報を受け取り、情動表出に必要な脳の領域に出力している。特に扁桃体の中心核は情動反応において中心的な働きをしている (Phelps, EA1., LeDoux, JE, 2005)。

発育期の適切な MSG 摂取による味覚刺激の亢進が、扁桃体中心核の個々の神経活動の発火頻度あるいは発火様式に変化を与え、扁桃体中心核からの出力が修飾された結果として情動行動に変化が見られることが考えられる。本研究では、発達期の MSG 経口摂取がどのようなメカニズムで成長後の社会性亢進を引き起こすのかについて、扁桃体での神経活動パターンの変化を電気生理的に解析することを目指している。

本報告書では、上記の仮説に至ったこれまでの実験結果の一部を紹介する。すなわち、注意欠陥多動性障害(ADHD)モデル動物の自然発症型高血圧ラット(SHR)を用いて(Sagvolden, T1, Russell, VA, Aase, H, Johansen, EB, & Farshbaf M, 2005), 離乳直後の生後 25 日目からの 5 週間を一匹飼育の条件下飼育し、MSG 水溶液を経口投与の有無による成熟後の不安様行動および社会性行動を評価した。

## 方 法

### 1) 動物の飼育条件

生後 25 日齢の SHR を用い生後 60 日齢までの 5 週間、通常の高さケージ(400×230×180 mm)で餌・水の位置を固定し、1 匹で飼育する孤独な環境で飼育 (IE: isolated environment)した。

### 2) グルタミン酸ナトリウム (MSG) の投与

MSG 投与群では、0.6%MSG 水溶液を経口から摂取させた。以下の 2 群を比較した。a) 水投与群 (H<sub>2</sub>O-IE) b) MSG 投与群 (MSG-IE)

### 3) オープンフィールドテスト

ラットを直径 60cm 高さ 30cm の円形の新規環境空間の中央部に入れ、空間内を移動する様子を 10 分間ビデオに撮影した。行動解析ソフト smart を用いて全移動距離(cm)および直径 30cm の中央部分への進入回数を解析し、不安様行動の指標とした。(図 1 A)

### 4) 社会性テスト

ラットを縦 60cm 横 20cm 高さ 30cm の長方形空間の両端に、観測対象となるラットとその反対側に新規動物を同時にいれ、5 分間の行動をビデオ撮影した。新規動物の匂いを嗅ぐ行動(スニフイング回数)、相手動物に上乗しする行動(ライディング数)を測定した。(図 2 A)

## 結 果

### 1) 体重変化

離乳直後の生後 2 5 日齢から成熟期の生後 6 0 日齢まで、週に 2 回体重測定を行った。MSG 投与の有無による体重変化は認められなかった。

### 2) 飲水量変化

MSG 投与群では水投与群に比べ、飲水量の増加が認められた。

### 3) 餌摂取量

MSG 投与の有無による餌摂取量の違いは認められなかった。

### 4) 情動行動の解析

#### ①オープンフィールドテスト

10 分間の測定の結果、MSG 投与群と H<sub>2</sub>O 投与群の総移動距離に有意な差は見られなかった(図 1 B)。また、不安行動の指標である中心部への進入時間においても両群で差は見られなかった(図 1 C)。

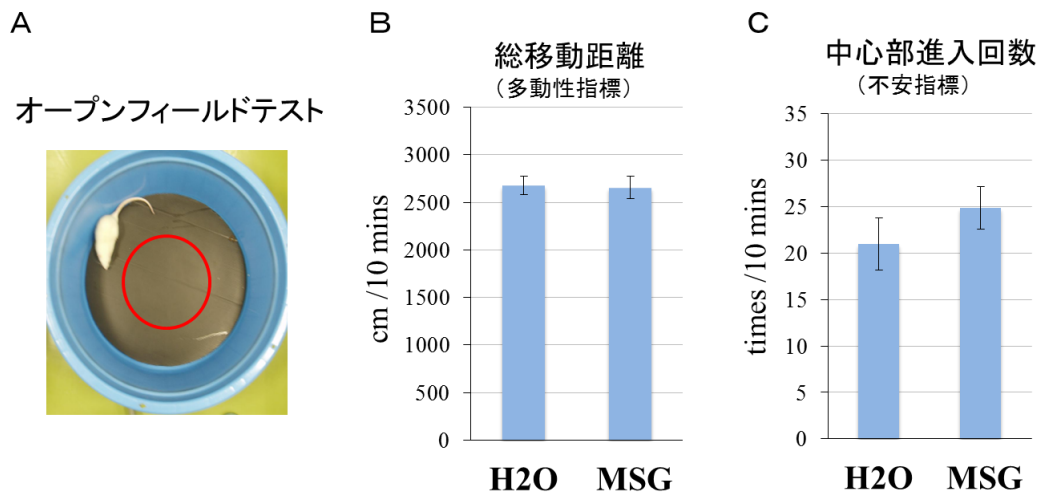


図 1 オープンフィールドテスト

②社会性テスト

新規ラットへの攻撃行動（ライディング時間）は、水投与群と比較し MSG 投与群で有意に減少していた(図 2 B)。相手への探索行動であるスニッフィング時間も MSG 群で減少が見られた(図 2 C)。また、1 分毎のスニッフィング時間を比較すると、測定開始 1-2 分目でスニッフィング時間が有意に減少していることが分かった。

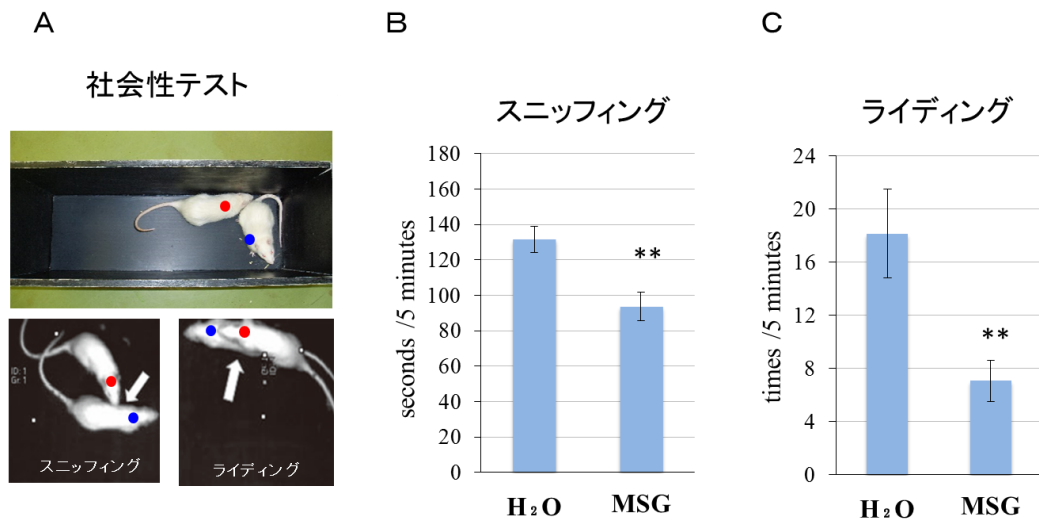


図 2 社会性テスト

## 考 察

注意欠陥多動性モデルである SHR ラットは、発育期に多動性を示すため研究に用いられている。今回の実験から、オープンフィールドテストでは、MSG 投与群では総移動距離に水投与群との変化は見られなかった。また、新規環境下に置かれた場合にラットは不安が誘発され、フィールドの壁際を移動するなどの不安様行動が認められる。すなわち、中央部に進入した回数や進入時間の増加は不安が軽減された状態であると考えられるが、今回の実験では MSG 投与群で中央部への進入時間に変化は見られなかった。これらの結果から、MSG の経口摂取は SHR ラットの多動性、不安行動には影響を与えないことが示唆される。

一方、ソーシャルインタラクシオンテストでは、MSG 群において新規ラットへの攻撃行動（ライディング時間）の減少が見られた。スニッフィング時間は相手への探索行動を示すといわれており、その減少は新奇動物に対する好奇心の減少および社会性の減少と一見考えられる。しかし、開始直後の 1 分間あたりの両群間のスニッフィング時間の差はなく、新規動物に出会った際の好奇心・探究心に変化はないと考えられる。また、1-2 分目に有意な減少が見られたことから、新規動物を対する受け入れが寛容になっていることが示唆される。

以上の結果より、MSG の経口投与により SHR ラットの社会性が亢進していることが示された。発育期の MSG による味覚刺激が、成熟後の情動行動の変化（社会性の亢進）を引き起こすことは興味深い結果である。

社会性行動に関与する脳内回路が変化していると考えられるので、扁桃体における脳内機構の一端が明らかになり、扁桃体と前頭前野における結合性が証明され、さらにはオキシトシン投与による社会性行動の神経回路が正常化することが示されれば、その意義は大きいと思われる。

## 今後の課題

我々は、注意欠陥多動性障害モデルラット（自然発症型高血圧ラット：SHR）を用いて、生後の発育期での豊かな環境飼育やうまみ物質のグルタミン酸ナトリウム（MSG）の経口摂取により、1）不安様行動が低下する、2）新奇環境に対する適応能力が亢進する、3）社会性が亢進する、などの情動行動が変化することを明らかにした。また、この情動行動の変化には、胃受容体から迷走神経を介した延髄弧束核への入力が必要であることも分かりつつある。

今後は、MSG 経口投与による扁桃体の神経活動変化について、神経発火頻度やその様式等について波形解析することを予定している。また、前頭前野刺激による扁桃体の神経活動の変化を測定し、脳内の相互作用を検討する必要があると考えている。さらには、オキシトシンを投与したときの前頭前野、扁桃体の神経活動を測定し社会性亢進への関与についても検討していく必要がある。

## 引用文献

- Baldini, S., Restani, L., Baroncelli, L., Coltelli, M., Franco, R., Cenni, MC., Maffei, L., & Berardi, N. (2013). Enriched Early Life Experiences Reduce Adult Anxiety-Like behavior in Rats: A Role for Insulin-Like Growth Factor 1. *The Journal of Neuroscience*, 33(28), 11715–11723
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, FH.,(2000).Neural consequences of environmental enrichment. *Nature reviews. Neuroscience*, 1(3), 191-8.
- Kondoh, T., & Torii,K (2008) . Brain activation by umami substances via gustatory and visceral signaling pathways, and physiological significance. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(10) ,1827-1832
- Otsubo, H., Kondoh, T., Shibata, M., Torii, K.,& Ueta, Y.(2011). Induction of Fos expression in the rat forebrain after intragastric administration of monosodium L-glutamate, glucose and NaCl. *Neuroscience*, 196, 97-103
- Tsurugizawa, T., Uematsu, A., Uneyama, H.,& Torii, K.(2011). Different BOLD responses to intragastric load of L-glutamate and inosine monophosphate in conscious rats. *Chemical Senses*, 36(2), 169-76
- Phelps,EA1., LeDoux,JE.,(2005) Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2),175-87.
- Sagvolden, T1., Russell, VA., Aase, H., Johansen, EB., & Farshbaf M. (2005) Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1239-47.