



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1532号
学位記番号	第1103号
氏名	横山 義弘
授与年月日	平成 28年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Oral administration of monosodium glutamate during the period of development alters social behavior in a rat model of attention-deficit hyperactivity disorder (生後発達期におけるグルタミン酸ナトリウムの経口摂取は、注意欠陥多動性障害モデルラットの社会性を変化させる)</p> <p>Nagoya Medical Journal, in press</p>
論文審査担当者	主査： 飛田 秀樹 副査： 明智 龍男, 渋谷 恭之

論文内容の要旨

[背景・目的]

注意欠陥多動性障害 (ADHD) は不注意、多動性、衝動性を主症状とする神経発達障害である。発育期に多動性を示す自然発症型高血圧ラット (SHR) は ADHD モデル動物として用いられている。一方、発育期の豊かな環境飼育 (EE) の脳への影響の研究がなされ、成熟後の不安および社会性行動に大きく影響することが明らかになってきた。すなわち、発育期の外部刺激が情動形成に影響することが示された。しかし、これまでに発育期の基本味 (うま味、甘味、塩味、酸味、苦味) 刺激が情動行動に影響を与えているか否かについては明らかになっていない。

本研究は、基本味の一つであるうま味を発育期に経口から摂取させることによって (単純な外部刺激)、ADHD モデル動物 SHR の成熟後の不安様行動および社会性行動の情動行動が影響を受けるか否かについて検討した。具体的には、離乳直後の生後 25 日齢の SHR へうま味物質グルタミン酸ナトリウム (MSG) 水溶液を 5 週間経口から摂取させ、成熟後の不安様行動および社会性行動を評価し、また社会性行動に関係するオキシトシンの血中レベルを ELISA 法により測定した。

[方法]

生後 25 日齢の SHR (オス) を用い、生後 60 日齢までの 5 週間、1 匹飼育する孤独な環境で飼育 (IE) した。MSG 投与群 (n=13) では、60 mM の MSG 水溶液を経口から摂取させた。H₂O 投与群 (n=12) は蒸留水を投与した。また、通常飼育群 (SE) は通常ケージ (400×230×180mm) で 2 匹飼育した。

オープンフィールドテスト (OFT) では、直径 60cm、高さ 30cm の円形空間の中心部に動物を入れ、10 分間行動をビデオ記録した。その後、行動解析ソフト smart を用い全移動距離 (cm) と中心部への進入回数を解析し、不安様行動の指標とした。

ソーシャルインタラクションテスト (SIT) では、縦 60cm、横 20cm、高さ 30cm の黒色の試験箱の両端へ、観測動物 SHR と新奇動物 (wister rat) を同時に入れ、5 分間の行動をビデオ記録した。新奇動物に対する匂い嗅ぎ行動 (スニッフィング時間)、上乗り行動 (ライディング回数) を測定した。

血清中のオキシトシンは、麻酔下に採血し、遠心後に得た血清中のオキシトシンレベルを ELISA キットにより測定した。

[結果]

MSG 投与により、H₂O 投与群に比べ飲水量が増加したが体重変化は認められなかった。OFT では、総移動距離および中心部進入回数に両群に有意差は認められず、MSG の不安様行動に対する影響は認められなかった。SIT では、新奇ラットへの探索行動であるスニッフィング時間が MSG 投与群で有意に減少し、また新奇ラットへの攻撃行動 (ライディング回数) が H₂O 群と比較し MSG 投与群で有意に減少していた。血清中のオキシトシンは H₂O 投与群と比較して MSG 投与群で有意に減少していた。SE において、スニッフィング時間およびライディング回数は IE と比べ著しく小さかった。また IE で認められた MSG の社会性試験の効果は (H₂O 投与群と MSG 投与群との間に有意な差は)、SE で消失した。

[考察]

今回の研究結果から、OFT により MSG の経口摂取は SHR の多動性と不安行動には影響を与えないことが明らかになった。SIT において MSG 投与による攻撃性の減少が見られたが、発育期の MSG

の経口摂取が情動形成に何らかの影響を与えていることが、本実験により示された。しかし、この影響は発育期のグループ飼育により消失することから、その作用は非常に弱いことが示唆される。また孤独な環境というストレス下においてオキシトシンの血液中分泌され亢進しているとの報告がある。今回の実験では MSG 摂取群において血中オキシトシンレベルが低下しており、発育期の MSG が抗ストレス作用を持つことが推察される

発育期の基本味 MSG による味覚刺激が、成熟後の情動行動の変化、特に社会性の亢進を認められたことは興味深い結果である。今後、攻撃性に関連する脳部位（内側前頭葉、扁桃体）での変化、上部消化管に存在する MSG 受容体からの迷走神経を介した脳腸連関による情動行動形成メカニズムを検討する必要があると考えている。

論文審査の結果の要旨

【論文の目的】 注意欠陥多動性障害(ADHD)は不注意、多動性、衝動性を主症状とする神経発達障害である。発育期の外部環境が脳へ与える影響が研究され、発育期の外部刺激が情動形成に影響することが示されている。しかし、発育期の基本味(うま味、甘味、塩味、酸味、苦味)刺激が情動行動に影響を与えるかについては明らかになっていない。本研究は、基本味の一つである“うま味”を発育期に経口で摂取させること(単純な外部刺激)によって、ADHDモデルの自然発症型高血圧ラット(SHR)の不安様行動および社会性行動の情動行動が変化するかを検討し、さらにそのメカニズムを知るために血中オキシトシンを測定した。**【方法】** 生後25日齢の雄SHRを1匹で飼育し、離乳直後の生後25日齢から生後60日齢までの5週間、うま味物質グルタミン酸ナトリウム(MSG)水溶液を経口摂取させた。成熟後の不安様行動および社会性行動をオープンフィールドテスト(OFT)およびソーシャルインタラクシオンテスト(SIT)により評価した。社会性行動に關与するオキシトシンの血中レベルをELISA法により測定した。**【結果】** MSG投与により、H₂O投与群に比べ飲水量が増加したが、餌摂取量の変化は認められなかった。OFTでは、総移動距離および中心部進入回数に両群で有意差は認められず、MSGの不安様行動に対する影響は認められなかった。SITでは、新奇ラットへの探索行動であるスニッフィング時間がMSG投与群で有意に減少したが、新奇ラットへの攻撃行動(ライディング回数)がH₂O群と比較しMSG投与群で有意に減少していた。血清中のオキシトシンはH₂O投与群と比較してMSG投与群で有意に減少していた。2匹飼育した場合(SE)では、スニッフィング時間およびライディング回数は一匹飼育時と比べ著しく減少していた。またMSGのSIT効果は(H₂O投与群とMSG投与群との間に差)は、SEでは認められなかった。**【考察】** MSG投与による攻撃性の減少が見られ、発育期のMSG経口摂取が情動形成に影響があることが示された。しかし、2匹飼育により消失することからその作用は非常に弱いことが示唆された。またストレス下でオキシトシン血中濃度が上昇するとの報告があり、MSG摂取による血中オキシトシンレベルの低下はMSG摂取による抗ストレス作用を示している可能性がある。発育期のうま味MSGによる単純な味覚刺激が、成熟後の情動行動の変化、特に社会性の亢進が認められたことは興味深い結果である。

【審査内容】 審査委員会におけるスライド発表ののち、先ず第一副査の明智龍男教授から、2匹飼育により攻撃性が消失した理由、血清オキシトシンの変動はストレスと関係するのかな等の論文に関する12項目の質問、主査の飛田秀樹教授から、MSG効果と迷走神経との関係(腸脳連関)について等の論文に関する8項目の質問、第二副査の渋谷恭之教授から、高齢者医療における応用の可能性について等の専門分野を中心とする5項目の質問がなされた。申請者からは、これら質問について概ね満足する内容の回答が得られた。

審査委員会は、本論文筆頭著者は学位論文の内容を十分理解し、博士に相応しい学力を有していると判断し、博士(医学)の学位を授与するのに相応しいと判定した。

論文審査担当者 主査 飛田 秀樹 副査 明智 龍男、 渋谷 恭之