

総説特集 うま味研究会 公開シンポジウム

「うま味と脳：うま味が脳を育てる」-7

うま味と脳育：腸脳連関の重要性

飛田 秀樹

(名古屋市立大学医学研究科 脳神経生理学)

発育期の“食”が情動形成に影響するか否かを調べるため、発育期のうま味経口摂取が情動行動に影響を及ぼすか否かを検討した。注意欠如多動症モデル動物を用い、離乳後の5週間の発育期にうま味物質グルタミン酸ナトリウムを摂取させると、成熟後の攻撃性が減少することが明らかになった。攻撃性減少のメカニズムを解析し、上部消化管のうま味受容体から迷走神経を介し脳へ作用する腸脳連関が重要であることが示された。うま味物質が舌の味覚受容体のみではなく、消化管の受容体にも作用し、情動形成に影響するという生理作用が示された。

キーワード：グルタミン酸ナトリウム、発育期、攻撃性減少、腹部迷走神経切断、注意欠陥多動性障害

1、はじめに

脳の働きは、動物的機能と植物的機能に分けると理解しやすい。植物的機能とは、呼吸・循環・消化・吸収・排泄などヒトが生物として生きるのに必要な基本のしくみである（草木の植物も同様なしくみを有している）。一方、動物的機能とは、動物が“生き生き”と生きるために必要なしくみである。我々は、刻々と変化する外部環境を、視覚・聴覚・体性感覚などの感覚系情報と記憶に基づき外部の状況を的確に認知・判断し、運動系（筋収縮と運動調節など）を駆使し、生物として“最適な行動”を可能にしている。また、動物的機能には、行動発現の根幹をなす“情動”や“モチベーション”が重要であることも分かっている。

動物的機能の各要素の感覚系・記憶系・認知／判断・運動系・情動の各要素は、生まれた際にある程度は機能しているものの、“生後に発達”してくる。この事実は、注意欠陥多動性障害（ADHD）などの発達障害の病態を知りその療育を考える上で重要で

あると、筆者は考えている。

2、情動形成における発育期の重要性

情動には、感情のような“意識できる情動”と、へびを見てそれをしっかり認識する前に反応的に逃げるという“無意識の情動”がある。また、生前から備わっている情動（へびへの反応）と生後に獲得する情動が知られている。

変化する外部環境からの感覚情報が直接的に扁桃体に入力し、無意識な情動が常に発生している。また大脳皮質で分析された情報が間接的に扁桃体に入力し、意識できる情動（感情）が生じている。扁桃体で生じたいずれの情動は、逃避／接近行動や不安行動のような情動行動、食欲や性欲などの本能行動、心拍数増加などの自律神経反応、視床下部／下垂体のホルモン変化を誘発し“情動反応”として表出される。不安時に“そわそわと動き回り仕事を手につかない”、恐怖状況での“身が凍りついた”“咄嗟に逃げた”は、まさしく情動行動の代表例であろう。

Importance of gut-brain axis in reduced aggression by umami ingestion

Hideki HIDA, MD PhD : Dept of Neurophysiology & Brain Science, Nagoya City Univ Grad Sch of Med Sci ; 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan ; TEL: 052-853-8134 ; FAX: 052-842-3069 ; e-mail: hhida@med.nagoya-cu.ac.jp

飛田 秀樹

“最適な行動”の根幹に情動があり、その情動反応の一様式として情動行動が表出しているのだが、動物的功能の各要素の働きと同様、出生時にある程度機能しているものの“情動”は生後に発達し完成してくる。そのため、発育期は、情動形成に重要な時期であり“こころ豊かなヒト”が形成される時期といっても過言ではないであろう。

3. 発育期の環境要因による情動行動の変化

ADHDは学童の5-10%にみられ、男児に多い発達障害である。脳内ドパミン神経系の異常が病因として上げられ遺伝要因が大きく関与している^{1,2)}。しかし、劣悪環境や周産期障害等の環境要因の関与も知られている。ADHDモデル動物として、発育期に多動性と衝動性の行動学的特徴を示す自然発症型高血圧ラット(SHR)が世界的に用いられている³⁾。

発育期の外部環境(環境要因)が脳の発育と情動形成に与える影響について、科学的に解明することは重要である。我々は“発育期の外部刺激の多い飼育がどのように情動行動の形成に影響を与えるのか?”を、SHRを用い行動および脳内分子の両側面から解析を進めてきた。これまでに、発育期(P25~P60)の外部刺激の多い飼育により、雄SHRにおいて多動性の減少と社会性の亢進を認め、内側前頭野(PFC)および扁桃体(AMY)におけるDA関連遺伝子が増加していることを認めている。

4. 発育期のうま味経口摂取による情動行動の変化

甘味、塩味、酸味、苦味、うま味の5基本味のひとつである“うま味”を、外部環境刺激の単一刺激として捉え、発育期の外部環境による情動形成メカニズムの解析をすすめている。

具体的には、ADHDモデル動物のSHRを用い、生後25日齢(P25)からの5週間の発育期を一匹で飼育、うま味物質のグルタミン酸ナトリウム(MSG)の60mM水溶液を飲水させ、広い空間の中に動物を入れ不安を誘発し行動を評価するオープンフィールド試験(OFT)による不安様行動、および長方形の観察箱の両端に動物を対面させ新奇動物への行動を評価するソーシャルインターラクショントラック試験(SIT)による社会性行動の情動行動を観察し、情動

形成メカニズムを調べている。

以下に、これまで得ている結果を簡単にまとめる。

4-1 ADHDモデルラットにおけるMSG投与による攻撃性減少

MSGの経口摂取により、水投与の対照群と比べ体重および摂食量に変化はない。しかし飲水量が増加していた。

OFTで10分間の総移動距離(多動性)と中心部領域への進入回数(不安様行動)を調べた。その結果、総移動距離および中央部への進入回数ともに両群間に変化は認められなかった。

SITにより5分間の匂い嗅ぎ回数(探索)と上乗りおよび噛みつき(攻撃行動)を調べた。水投与群と比べMSG投与群では、探索行動および攻撃行動がともに減少していた。

4-2 発育期の経口摂取による血圧変化

高血圧と攻撃性の関連はよく耳にする。MSG中のナトリウムにより血圧が上昇し、それにより攻撃性が変化する可能性がある。論理的には血圧が上昇すれば攻撃性が亢進することが予想されるのだが、我々の実験結果では攻撃性が減少していた。

血圧変動の有無と攻撃性減少との関係を調べるため、非観血血圧測定法により尾動脈から平均血圧を測定した。その結果、経口からのMSG摂取により血圧の上昇は認められなかった。さらに、血清浸透圧の変化も認められなかった。すなわち、MSG中のナトリウム摂取による恒常性の維持機構が作動し、この維持機構と攻撃性の減少との間に関連性が無いことが示された。

4-3 MSG経口摂取による脳への影響

自由に餌が摂取可能な環境下、MSG摂取による血中遊離グルタミン酸(80 μ M程度)の変化は認められなかった。しかし絶食後の180mM MSG摂取後に、一過性に血中遊離グルタミン酸の上昇(700 μ M程度)が認められた。

次に、絶食後に一過性に上昇する血中遊離グルタミン酸による脳組織への障害の有無について検討した。Argyophil III染色は細胞障害後の好銀性の亢進を検出し、神経細胞障害を超早期に感度良く検出できる方法である。絶食後のMSG摂取の3時間後に

うま味と脳育：腸脳連関の重要性

経心的に灌流固定し、Argyophil III 染色を実施した。その結果、脳内の攻撃性に関係する脳部位、内側前頭野、扁桃体内側核、扁桃体中心核、視床下部背内側核、中脳水道灰白質、その他部位の室傍核、延髄弧束核など、脳内に明らかな陽性細胞は検出されなかった。

また、脳血液関門 (BBB) *in vitro* モデル系を用い、自由摂食時および空腹時後上昇に相当する血管内遊離グルタミン酸濃度の 100 μ M および 700 μ M のグルタミン酸が、BBB を通過し培養神経細胞に障害を与えないことが示された。

このように経口から摂取されたグルタミン酸が、脳組織に障害を与える可能性は極めて低いことが示された。さらに攻撃性減少との関連性も無いことが分かった。

4-4 上腹部迷走神経切断による影響

うま味受容体 T1R1 + T1R3、mGluR1 および mGluR4 が、上部消化管にも存在⁴⁾することが示された。また畝山らは、成熟ラットを用い MSG 胃内投与による迷走神経の発火頻度の増加を報告している⁵⁾。fMRI や cFos 染色の実験では、上部消化管のうま味受容体から生じる神経刺激が迷走神経を介し延髄の弧束核に入力し、前視索野、外側視床下部領域、視床下部背内側核、弓状核、手綱核、室傍核、扁桃体中心核などの脳内各部の活動を亢進させることが報告された^{6,7)}。

これら事実から、うま味成分のグルタミン酸は胃十二指腸で受容され、胃迷走神経を介しその刺激が脳へ入力していると考えられる (神経性の腸脳連関)。この可能性を検討するため、生後 25 日齢 SHR の腹部迷走幹を切除した後、生後 60 日までの 5 週間 MSG 投与を行い、成熟後の攻撃行動を検討した。

その結果、発育期の迷走神経切断により体重、飲水量、摂食量が著しく減少するものの、MSG 摂取による攻撃性減少は消失することが分かった。このことから、発育期の上部消化管からの迷走神経を介した脳への作用によって、新奇動物に対する攻撃性という情動行動が変化することが明らかになった。

まとめ

うま味は、舌の味蕾や上部消化管に存在する味覚受容体で受容される。うま味受容体には 7 回膜貫通型 G タンパク質共役型受容体 T1R ファミリーの

T1R1 + T1R3 のヘテロ二量体と代謝型グルタミン酸受容体 1 型および 4 型 (mGluR1 および mGluR4) が知られている⁴⁾。我々の実験結果は、うま味物質の MSG が上部消化管にも作用し、迷走神経を介した神経性の腸脳連関を示すデータであると言える。

では脳のどの部分が関係しているのであろう。MSG 摂取により反応する脳部位は、これまでに fMRI や cFos 発現により調べられている^{4,7,8)}。前視索野、外側視床下部領域、視床下部背内側核、弓状核、手綱核、室傍核、扁桃体中心核が反応することが明らかになっている。一方、甘味物質グルコースに対し側坐核、手綱核、室傍核、扁桃体中心核が反応することも分かっている。上部消化管からの迷走神経が入力する延髄弧束核からこれら脳部位への神経連絡が、発育期の MSG 摂取による攻撃性減少に繋がるのだらうと考えている。

これまでの知見から、攻撃性のメカニズムとして内側前頭葉-扁桃体の神経回路の重要性が示されている⁹⁾。ADHD において内側前頭葉-扁桃体間の結合性異常が報告されるなど、内側前頭葉の重要な働きが考えられる。情動形成という視点から、延髄弧束核 (NTS) へ入力し、腕傍核を経て扁桃体中心核への神経連絡していることは興味深い。

発育期の持続的な MSG 摂取により腸内細菌が変化している可能性も大きい。Brado らは、*Lactobacillus rhamnosus* を与えると迷走神経を介してストレス関連脳部位で GABA 受容体の発現が変化することを報告している¹⁰⁾。

Cryan は腸管細菌による腸-脳連関への影響を総説にまとめ¹¹⁾、また Mayer は脳-腸連関の神経回路を総説にまとめている¹²⁾。今後、上部消化管内の *L. rhamnosus* の比率や自閉症との関連が知られる *Bacteroides flagilis* の比率が¹³⁾、MSG 摂取により変化するか否かについて検討する必要がある。

参考文献

- 1) Faraone SV, Doyle A, Mick E and Biederman J: Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158(7), 1052-1057(2001)
- 2) Gizer IR, Ficks C and Waldman ID: candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum*

飛田 秀樹

- Genet 126, 51-90(2009)
- 3) Li Q, Lu G, Antonio GE, Mak YT, Rudd JA, Fan M and Yew DT: The usefulness of the spontaneously hypertensive rat to model attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) may be explained by the differential expression of dopamine-related genes in the brain. *Neurochemistry International* 50, 848-857 (2007)
 - 4) Yasumatsu K, Manabe T, Yoshida R, Iwatsuki K, Uneyama H, Takahashi I and Ninomiya Y: Involvement of multiple taste receptors in umami taste: analysis of gustatory nerve responses in metabotropic glutamate receptor 4 knockout mouse. *J Physiol* 593(4), 1021-1034(2015)
 - 5) Uneyama H, Nijima A, Gabriel AS, Torii K.: Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *Am J Physiol Liver Physiol* 291, G1163-1170(2006)
 - 6) Tsurugizawa T, Uematsu A, Nakamura E, Hasumura M, Hirota M, Kondoh T, Uneyama H and Torii K: Mechanism of Neural response to gastrointestinal nutritive stimuli: The gut-brain axis. *Gastroenterology* 137: 262-273(2009)
 - 7) Otsubo H, Kondoh T, Shibata M, Torii K, Ueta Y: Induction of Fos expression in the rat forebrain after intragastric administration of monosodium L-glutamate, glucose and NaCl. *Neuroscience* 97-103 (2011)
 - 8) Uematsu A, Tsurugizawa T, Uneyama H, Torii K: Brain-gut communication via vagus nerve modulates conditioned flavor preference. *Eur J Neurosci* 31, 1136-1142(2010)
 - 9) Janak PH, Tye KM: From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* 517, 284-292(2015)
 - 10) Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J and Cryan JF: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(7), 3047-3052(2011)
 - 11) Cryan JF, Dinan TG: Mind-altering micrograms: the impact of gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Rev Neurosci* 13, 701-712(2012)
 - 12) Mayer E: Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Rev Neurosci* 12, 453-466(2011)
 - 13) Hisao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH and Mazmanian SK: Microbiota modulate behavioral and Physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 155, 1451-1463(2013)

<著者紹介>

飛田 秀樹 (ひだ ひでき)

- 1991年 名古屋市立大学医学部 卒業
1995年 名古屋市立大学医学研究科 修了 博士 (医学)
1995年 名古屋市立大学医学部 研究員
シカゴ大学神経内科 ポストドクフェロー
1997年 名古屋市立大学医学部 生理学第2講座 助手
2001年 同上 講師
2002年 名古屋市立大学医学研究科 脳神経生理学講座 講師 (改組)
2003年 同上 准教授 (助教授)
2009年 同上 教授
2017年 副研究科長 (兼務)

研究内容: 発達期環境刺激による情動形成メカニズム、細胞移植およびリハビリテーションによる障害運動機能の再生・再建

