ミニレビュー

[Nippon Nōgeikagaku Kaishi Vol. 69, No. 5, pp. 574~577, 1995]

栄養による脳機能の活性化—セロトニンとカテコールアミン†

野村正彦

(埼玉医科大学)

はじめに

インドールアミンであるセロトニンとカテコールアミンであるノルアドレナリンやドーパミンが、動物の学習と記憶にどのように関与しているかを、栄養学的な面から考えてみた。摂取した食物に含まれる活性物質が、即モノアミンとして生体内、特に脳内に取込まれて著明な働きを示すなら、端的にすぐにアタマが良くなる食べ物となり得る事を連想しがちである。しかし、はたしてそのような食物が現実であり、たとえばあったとしてもそのような働きが期待できるのだろうか。現在行なわれている学習と記憶に関与する研究の中で、モノアミンが直接関与している部分を中心に取上げた。

1. セロトニンとカテコールアミン

脳内セロトニンは神経伝達物質として、よくうつ状態、睡眠、食欲、および痛みに対するいき値を変化させる等種々の機能がある。このなかでも高次の中枢機能として学習と記憶に直接関与するところを取り上げた⁽¹⁻³⁾。

セロトニンはその基質アミノ酸であるトリプトファン (TRP) が必須アミノ酸であるため、与える餌を制限することにより生体内の量的な変化を自由に調節することができる。例えば、TRP の量が著明に少ない餌としてトウモロコシ (corn, tripsacum) を主体にした餌で飼育すると、血中および脳内の TRP 量およびセロトニン量が少なくなることが知られている⁽⁴⁻⁶⁾。

トウモロコシを主食にしている地域で、ペラグラと言う皮膚と知能障害を引起す疾患が知られている。この知能障害に注目して、疾患モデル動物をラットに作製して、血中および脳内の TRP 量およびセロトニン量を調べるとともに、学習能力にどのような変化がある

かを、実際に学習課題下で調べた⁽⁷⁾。

実験動物は Wistar 系ラットを出生直後から母親ともどもトウモロコシを主体にした餌で飼育した TRP 欠乏食群 (CORN)、これに 0.1% TRP を添加した治療群 (CORN+TRP) を作製した。

体重および脳重の変化

体重の変化は生後 3 カ月の正常餌飼育 (NORMAL) 群 315 グラムに対して、CORN 群は 110 グラム、(CORN+TRP) 群では 185 グラムであった。

脳重の変化は生後 3 カ月の NORMAL 群 1.50 グラムに対して、CORN 群は 1.17 グラム、(CORN+TRP) 群では 1.32 グラムであった^(7,8)。

血中および脳内のトリプトファン量およびセロトニン量の変化

血中 TRP、脳内 TRP、セロトニンおよび、5-Hydroxyindole acetic acid (5 HIAA) 量を以上の 3 群間で比較して図-2 に示した。血中の TRP 含有量の低下は NORMAL 群に比較して、CORN 群は 36.6% と低く、脳内ではわずか 24.6% であった。セロトニン量は、脳内の終脳および脳幹部はいずれも 70% 程度の低下であり、(CORN+TRP) 群では 85% 以上とかなり回復が認められた。しかし、代謝産物である 5-HIAA は低く、40 から 50% 程度であった^(7,8)。

学習実験はスキナー箱で行なった。スキナー箱の前面右上部にあるランプで光呈示を行ない、ランプの光が ON および OFF の状態を弁別させる学習課題で行なった。ランプの光が ON の状態の時 (S⁺) にレバーを押せば餌ペレットが提示され (R⁺)、OFF の状態時 (S⁻) にレバーを押しても餌ペレットは提示されない (R⁻) 課題である。学習成績は正反応率 $[R^+ / (R^+ + R^-)] \times 100$ で比較した⁽⁹⁾。

学習成績は、図-3 にあるごとく学習開始 10 日目で NORMAL 群、CORN 群および (CORN+TRP) 群ではほぼ 70% を示した。20 日目では NORMAL 群は 85

† The Nutritional Neurobiology of Learning and Memory: A Monoaminergic Activation
Masahiko NOMURA (Department of Physiology,
Saitama Medical School)

図1 学習装置の概略図，スキナー箱学習装置とこれを制御するコンピュータ装置との概略図を示した。スキナー箱の前面右上部にあるランプで光呈示を行ない，ランプの光がON および OFF の状態を弁別させる学習課題で行なった。

%に到達しているのに，CORN 群はなお70%であった。30日目ではNORMAL 群は90%であるのに，CORN 群はなお75%程度であり，(CORN+TRP) 群ではほぼNORMAL 群に近い成績を示した⁽¹⁰⁾。

2. ノルアドレナリン

ノルアドレナリンは動物の学習と記憶に直接関与している事実よりも，ストレスや環境条件変化下での血圧の変動および記名力低下を呈したコルサコフ病や分

CORRECT RESPONSE RATIO OF BRIGHTNESS DISCRIMINATION LEARNING TEST

図3 スキナー箱にあるランプの光が，ON および OFF の状態を弁別させる学習課題で行なった正反応率。3群はそれぞれ正常餌飼育群 (NORMAL)，トウモロコシ (CORN) 餌飼育群，およびトウモロコシに0.1%トリプトファン (TRP) を添加した治療群，いずれも30日間連続して行なった成績。

図2 血中および脳内のトリプトファン量およびセロトニン量の変化

N：正常餌飼育群

C：トウモロコシ (CORN) 餌飼育群

C+TRP：トウモロコシに0.1%トリプトファン (TRP) を添加した治療群

5-HT：セロトニン

5-HIAA：5-Hydroxyindole acetic acid

TELE.：Telencephalon 終脳

DMPM：diencephalon+mesencephalon+pons+medulla oblongata 終脳を除いた脳幹部

裂病等との関与が深いと言われている。しかし、この基質はアミノ酸であるフェニールアラニン (PHE) からタイロシン (TYR) を経て形成され、ドーパミンと同様に関与する種々の酵素により制御され作り出されている⁽¹¹⁾。セロトニンと異なり水酸化酵素が PHE と次いで TYR と 2 段階作用した後に、脱炭酸酵素によりやっとドーパミンが生れてくるために、律速酵素の条件が複雑に関与している。そのため、アミノ酸レベルで調節して脳内の変動を作ることは難しい。実際には、モノアミンを放出する薬物である reserpine, またモノアミンの毒物とも言える 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) を実験動物に投与して、ドーパミンやノルアドレナリン量を変化させて動物を作製する。サルに反応する時間を一定の間待つことを学習させる課題で、30 回のうち 27.2 回正解を得た状態の後に、reserpine を投与すると正解は 20.4 回に減少した。これに α 2-アドレナリンアゴニストである clonidine を投与すると正解は 27.8 回までに回復した。この変化は、脳内の特に大脳皮質にあるノルアドレナリン減少が原因していると結論づけている⁽¹²⁾。また、学習と記憶の直接関与が考えられる、大脳基底核や扁桃核の破壊で低下した学習能力が、ノルアドレナリンの注入で回復した例がある⁽¹³⁾。

これらの事実から、脳内のノルアドレナリン減少が学習および記憶保持に障害を及ぼしたので、減少しないように維持する必要がある。こうすることで、老化による痴呆等もこの補充療法の効果が期待できるものと考えられる。

3. ドーパミン

ドーパミンが、動物の学習と記憶にどのように関与しているかは、TYR からの代謝経路から見るとノルアドレナリンと大差はない。6-OHDA を実験動物に投与して、低率強化学習課題でドーパミンの減少が学習障害に繋がると結論づけている⁽¹⁴⁾。これは、colchicine を大脳基底核に注入して破壊したラットでも同様の学習障害を認めた。これらの神経毒破壊によるモノアミンの変化は、更にコリン作動性神経系にも同時に変化を起こしているからだと、モノアミンおよびコリン両作動性神経系の関与が、学習には重要であるとしている^(15,16)。

セロトニンが単独で学習行動や記憶に関与している事が解ったが、更に上記のアセチルコリンとの同時関

与により、両作動性神経系の関与がより深く影響を及ぼしているものと考えられる⁽¹⁷⁾。

いき値に直接関与するセロトニンであるから、電気刺激を使った逃避学習実験や回避学習実験では、本来の学習因子のみを調べる事は不可能である。しかし実験の取り組み易さから、この負の強化学習は多くの報告がある。著者が行なったオペラント学習は、スキナー箱を使いレバーを押せば餌を報酬として獲得する手順を訓練しなければならない多くの労力を必要とするが、正の強化学習としてより自然に近い学習行動が調べられる。従って、得られた学習課題による成績は学習因子を強調して調べることが可能な意味深いものと考えられる^(9,10)。

近年透析膜を使った microdialysis 法により、自由行動条件下で脳内のモノアミンやアセチルコリンが測定可能になった^(18,19)。

学習課題を遂行させる際に、強化因子として餌の摂食行動が伴い、その行動変化を獲えていた^(20,21)。ここで、学習課題を試行しない課題を与えることで、扁桃核のドーパミンの変化が学習因子のみで起きた変化である事が確認できた^(22,23)。さらに、アミノ酸やペプチドや蛋白質にまで発展させる可能性も開けてきた⁽²⁴⁾。

科学機器を含む開発と、神経科学をささえる頭脳の進化により、今まさに学習をしている真ただ中の脳の中のどの部位で、活性物質の何が、どのように変動しているかを知るができたようになった。この画期的な新しい方法で、必ずや学習や記憶を規定している部位なり物質なりを決定できると信じている。これにより、食べた食物の種類が大きく脳内の神経伝達物質に関与し、アタマの働きを規定している可能性が考えられる。

- (1) A. Coppen: *Br. J. Psychi.*, **113**, 1237—1264 (1967).
- (2) J.D. Fernstrom, and R.J. Wurtman: *Nature New-Biology*, **234**, 62—64 (1971).
- (3) M. Jouvet: *Science*, **163**, 32—41 (1969).
- (4) R.B. Messing, D.J. Pettibone, N. Kaufman, and J.D. Fernstrom: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **305**, 480—496 (1978).
- (5) J.D. Fernstrom, and L.D. Lytle: *Nutrit. Rev.*, **34**, 257—262 (1976).
- (6) L. Gibbons, G.A. Barr, W.H. Bridger, and S.F. Leibowitz: *Pharmac. Biochem. Behav.*, **15**, 201—206 (1981).
- (7) 野村正彦: *神経化学*, **18**, 272—275 (1979).

- (8) 野村正彦：蛋白質核酸酵素, **26**, 1735—1740 (1981).
- (9) M. Nomura : *Learning and Memory, Drugs as reinforcer. Excerpta Medica*, **620**, 119—125 (1982).
- (10) 野村正彦：薬物・精神・行動, **5**, 243—249 (1985).
- (11) T.G. Heffner, and L.S. Seiden : *Brain Res.*, **183**, 403—419 (1980).
- (12) J.X. Cai, Y-Y. Ma, L. Xu, and X-T. Hu : *Brain Res.*, **614**, 191—196 (1993).
- (13) K.C. Liang, J.L. McGaugh, and H.-Y. Yao : *Brain Res.*, **508**, 225—233 (1990).
- (14) J.D. Sokolowski, and J.D. Salamone : *Brain Res.*, **642**, 20—28 (1994).
- (15) A. Gasbarri, I.B. Introini-Collison, M.G. Packard, C. Pacitti, and J.L. MaGaugh : *Brain Res.*, **627**, 72—78 (1993).
- (16) L.W. Shaughnessy, S. Barone Jr., W.R. Mundy, D.W. Herr, and H.A. Tilson : *Brain Res.*, **637**, 15—26 (1994).
- (17) S.J.E. Murtha, and B.A. Pappas : *Brain Res.*, **651**, 16—26 (1994).
- (18) H. Benveniste : *J. Neurochem.*, **52**, 1667—1679 (1989).
- (19) 山室 裕, 堀 耕治, 岩野 仁, 田中淳一, 野村正彦 : 神経化学, **33**, 396—397 (1994).
- (20) 野村正彦, 堀 耕治, 田中淳一 : 日本生理学雑誌 **55**, 281—292 (1993).
- (21) L. Hernandez, and B.G. Hoebel : *Life Sci.*, **42**, 1705—1712 (1988).
- (22) K. Hori, J. Tanaka, and M. Nomura : *Brain Res.*, **642**, 20—28 (1993).
- (23) Y. Yamamuro, K. Hori, H. Iwano, and M. Nomura : *Neurosci. Lett.*, **177**, 83—86 (1994).
- (24) H. Yokogoshi, and M. Nomura : *Physiol. Behav.*, **50**, 1227—1232 (1991).
-