

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22780240

研究課題名（和文）ニワトリ幼雛における脳内興奮性神経伝達を介した代謝制御機構解明

研究課題名（英文）Studies on the regulatory mechanisms of metabolisms via excitatory neurotransmission in neonatal chicks

研究代表者

友永 省三 (TOMONAGA SHOZO)

九州大学・大学院農学研究院・助教

研究者番号：00552324

研究成果の概要（和文）：ニワトリ幼雛において、興奮性神経伝達を制御する物質の脳内投与が摂食行動に及ぼす影響は、成長やストレス感受性が大きく異なる系統間に明らかな違いが認められている。そこで、ニワトリ幼雛において、成長やストレス感受性と関連する物質代謝が脳内興奮性神経伝達により調節されるのかを調べた。その結果、糖代謝の関与を明らかにした。しかしながら作用機構は不明な点が多く、更なる研究の必要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In neonatal chicks, effects of centrally injected excitatory neurotransmission regulators on feeding behaviors were clearly different among the strains that are different in growth and stress sensitivity. In the present study, we investigated whether metabolisms that could be linked to growth and/or stress sensitivity were regulated by excitatory neurotransmission in neonatal chicks. We clarified regulation of glucose metabolism by the excitatory neurotransmission in neonatal chicks. Further studies should be done to clarify the regulatory mechanisms.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：発達期栄養学

科研費の分科・細目：畜産学・草地学

キーワード：ニワトリ幼雛、興奮性神経伝達、グルコース

## 1. 研究開始当初の背景

ニワトリ幼雛において、興奮性神経伝達修飾物質の脳内投与が摂食行動に及ぼす影響は、成長やストレス感受性が大きく異なる系統間に明らかな違いが認められている。このことは、これら系統間における脳内興奮性神経伝達制御機構に違いがあることを示唆しているが、不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

ニワトリ幼雛において、成長やストレス感受性と関連する物質代謝が脳内興奮性神経伝達により調節されるという仮説を立て、検証した。

## 3. 研究の方法

(1)ニワトリ幼雛において、興奮性神経伝達における主要な受容体のひとつである

N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体(NMDA-R)拮抗薬の脳内投与が、直腸温、脳内物質(アミノ酸およびモノアミン)および血中成分(ミネラル、糖、脂質代謝関連物質およびコルチコステロン)に及ぼす影響を調べた。

(2)幾つかの内因性NMDA-R調節物質分析系を確立し、ニワトリ**幼雛**の脳内含量を調べた。

(3)ニワトリ**幼雛**において、内因性のNMDA受容体作動物質のひとつであるD-アスパラギン酸の脳内投与が、代謝に強い影響を及ぼしうる単離ストレス状況下の行動に及ぼす影響を調べた。

#### 4. 研究成果

(1)NMDA-R拮抗薬の脳内投与により、血中グルコースが有意に増加した。したがって、脳内NMDA-Rは糖質代謝を制御する可能性が示唆された。また、脳内モノアミンおよびアミノ酸代謝や、その他の血中成分(ミネラル、コルチコステロンおよび脂質関連物質)および直腸温に影響を与えなかった。今後、作用機構解明のためには、阻害物質だけでなく、作動物質がおよぼす影響の研究も進めていく必要があると考えられる。

(2)D-アスパラギン酸およびD-セリン定量系の確立に成功した。そこで、これら物質のラット、マウスおよびニワトリ脳内含量を分析したところ、げっ歯類に比して、ニワトリのD-セリン含量が著しく低いことが判明した。したがって、ニワトリでは、げっ歯類とは違う作用機構でNMDA-Rの機能調節が行われている可能性が示唆された。

(3)ニワトリ**幼雛**において、内因性のNMDA-R作動物質のひとつであるD-アスパラギン酸の脳内投与は、単離ストレス状況下において鎮静作用を有するが、その作用機構は、同じくNMDA-R作動物質のひとつであるL-アスパラギン酸とは異なることを明らかにした。また、脳内モノアミン含量に影響を与えなかったが、モノアミン神経と無関係であると結論づけるには不十分であり、作用機構解明のために更なる研究の必要性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

①β-Alanine enhances brain and muscle carnosine levels in broiler chicks. Tomonaga S, Matsumoto M, Furuse M. Journal of Poultry Science In press 2012年(査読有)  
DOI:未決定

②Oral administration of L-serine increases L- and D-serine levels in the plasma and brain of fasted rats.

Tomonaga S, Yamasaki I, Nagasawa M, Ogino Y, Uotsu N, Teramoto S, Furuse M. Letters in Drug Design & Discovery In press 2012年(査読有)

DOI:未決定

③Central administration of L- and D-aspartate attenuates stress behaviors by social isolation and CRF in neonatal chicks. Erwan E, Tomonaga S, Yoshida J, Nagasawa M, Ogino Y, Denbow DM, Furuse M. Amino Acids Epub ahead of print 2012年(査読有)

DOI:10.1007/s00726-012-1272-4

④Hypothesis with abnormal amino acid metabolism in depression and stress vulnerability in Wistar Kyoto rats.

Nagasawa M, Ogino Y, Kurata K, Otsuka T, Yoshida J, Tomonaga S, Furuse M. Amino Acids Epub ahead of print 2012年(査読有)

DOI:10.1007/s00726-012-1294-y

⑤Physiological and behavioral responses of young chicks to high ambient temperature. Chowdhury VS, Tomonaga S, Nishimura S, Tabata S, Furuse M. Journal of Poultry Science Epub ahead of print 2012年(査読有)

DOI:10.2141/jpsa.011071

⑥Alaska pollack protein decreases brain 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in fasting chicks. Tomonaga S, Kawabata F, Yoshida J, Ogino Y, Tsuji T, Furuse M. Journal of Poultry Science Epub ahead of print 2012年(査読有)

DOI:10.2141/jpsa.011143

⑦Hypothalamic gonadotropin-inhibitory hormone precursor mRNA is increased during depressed food intake in heat-exposed chicks. Chowdhury VS,

Tomonaga S, Nishimura S, Tabata S, Tsutsui K, Cockrem JF, Furuse M. Comparative Biochemistry and Physiology A, Molecular and Integrative Physiology 162(3) 227-233 2012年(査読有)

DOI:10.1016/j.cbpa.2012.03.009

⑧Changes in brain monoamine metabolism of neonatal chicks under two different acute stress conditions. Hamasu K, Kabuki Y, Tomonaga S, Denbow DM, Furuse M. British Poultry Science 53(1) 145-149 2012年(査読有)

DOI:10.1080/00071668.2012.662271

⑨Orally administered L-ornithine reduces restraint stress-induced

activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in mice. Kurata K, Nagasawa M, Tomonaga S, Aoki M, Akiduki S, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. *Neuroscience Letters* 506(2) 287-291 2012年(査読有)

DOI:10.1016/j.neulet.2011.11.024

⑩Orally administered L-ornithine elevates brain L-ornithine levels and has an anxiolytic-like effect in mice. Kurata K, Nagasawa M, Tomonaga S, Aoki M, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. *Nutritional Neuroscience* 14(6) 243-248 2011年(査読有)

DOI:10.1179/1476830511Y.0000000018

⑪Neurochemical and behavioral effects of excessive glucose intake in thiamine-deficient mice. Yamada S, Oikawa D, Tomonaga S, Furuse M. *Journal of Pet Animal Nutrition* 14(1) 1-12 2011年(査読有)

DOI:無し

⑫L-Ornithine attenuates corticotropin-releasing factor-induced stress responses acting at GABA(A) receptors in neonatal chicks. Kurata K, Shigemi K, Tomonaga S, Aoki M, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. *Neuroscience* 172 226-231 2011年(査読有)

DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.076

⑬Brain-specific phgdh deletion reveals a pivotal role for L-serine biosynthesis in controlling the level of D-serine, an N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist, in adult brain. Yang JH, Wada A, Yoshida K, Miyoshi Y, Sayano T, Esaki K, Kinoshita MO, Tomonaga S, Azuma N, Watanabe M, Hamase K, Zaitzu K, Machida T, Messing A, Itohara S, Hirabayashi Y, Furuya S. *The Journal of Biological Chemistry* 285(53) 41380-41390 2010年(査読有)

DOI:10.1074/jbc.M110.187443

⑭Decreased exploratory activity in a mouse model of 15q duplication syndrome; implications for disturbance of serotonin signaling. Tamada K, Tomonaga S, Hatanaka F, Nakai N, Takao K, Miyakawa T, Nakatani J, Takumi T. *PLoS One* 5(12) e15126 2010年(査読有)

DOI:10.1371/journal.pone.0015126

⑮Norepinephrine does not alter NPY and POMC mRNA expression in neonatal chicks. Katayama S, Tomonaga S, Sato M, Yamane H, Tsuneyoshi Y, Denbow DM, Furuse M. *Comparative Biochemistry and Physiology A, Molecular and Integrative Physiology*

156(1) 143-146 2010年(査読有)

DOI:10.1016/j.cbpa.2010.01.011

[学会発表](計28件)

①ニワトリにおける暑熱環境が酸化ストレスとアミノ酸含量に及ぼす影響 チョードリ ビシユワジツト・友永省三・西村正太郎・田畑正志・古瀬充宏 日本家禽学会 2012年3月30日 名古屋大学

②トリプトファン代謝産物の脳室投与が単離ストレス下のニワトリヒナの行動に及ぼす影響 吉田惇紀・友永省三・荻野ユミ・重村麻子・長澤麻央・古瀬充宏 日本畜産学会 2012年3月28日 名古屋大学

③鎮静・睡眠作用を有するL-ピペコリン酸は脳内モノアミンならびにアミノ酸代謝に影響を与えない 重村麻子・荻野ユミ・吉田惇紀・長澤麻央・友永省三・古瀬充宏 日本畜産学会 2012年3月28日 名古屋大学

④鶏卵の長期摂取はうつ病モデルラットに抗うつ様効果をもたらす 長澤麻央・荻野ユミ・大塚剛司・吉田惇紀・友永省三・古瀬充宏 日本畜産学会 2012年3月28日 名古屋大学

⑤D-トリプトファンの脳室内投与が単離ストレス下のニワトリヒナに及ぼす影響 吉田惇紀・友永省三・荻野ユミ・重村麻子・丸田えりか・古瀬充宏 日本トリプトファン研究会学術集会 2011年12月4日 東邦大学

⑥キノリン酸の脳内投与によるストレス行動の鎮静効果 友永省三・吉田惇紀・荻野ユミ・古瀬充宏 日本トリプトファン研究会学術集会 2011年12月4日 東邦大学

⑦食肉中有効成分の機能性 友永省三 第一回農医連携セミナー 2011年12月2日 茨城大学

⑧Central administration of L- and D-aspartate attenuates stress behaviors in chicks Erwan E, Tomonaga S, Yoshida J, Nagasawa M, Ogino Y, Furuse M. *The 8th International AFAS Joint Symposium between Japan and Korea* 2011年11月16日 米子コンベンションセンター BIG SHIP

⑨Hypothalamic Gonadotropin-Inhibitory Hormone Precursor mRNA is Increased during Depressed Food Intake in Heat-Exposed Chicks Chowdhury VS, Tomonaga S, Nishimura S, Tabata S, Tsutsui K, Furuse M. 鳥類内分泌研究会 2011年11月22日 箱根パークス吉野

⑩脳内キヌレン酸が単離ストレス下のニワトリヒナの行動に及ぼす影響 吉田惇紀・友永省三・荻野ユミ・長澤麻央・倉田幸治・古瀬充宏 日本アミノ酸学会 2011年11

月4日 名古屋大学

①脳内L-Ser 合成不全が惹起する不安関連情動行動障害 渡邊彰大・小河匡・高雄啓三・友永省三・平林義雄・宮川剛・古屋茂樹 日本アミノ酸学会 2011年11月4日 名古屋大学

②Wistar Kyoto ラットに特異的なうつ様行動ならびにストレス脆弱性のメカニズム解明 長澤麻央・荻野ユミ・倉田幸治・大塚剛司・吉田惇紀・友永省三・古瀬充宏 日本アミノ酸学会 2011年11月4日 名古屋大学

③β-アラニンの投与はブロイラーヒナの浅胸筋内カルノシン含量を増加させる 友永省三・松本光史・古瀬充宏 日本アミノ酸学会 2011年11月4日 名古屋大学

④脳内グルコースの鎮静・催眠作用におけるアミノ酸の関与解明 荻野ユミ・友永省三・吉田惇紀・長澤麻央・古瀬充宏 日本アミノ酸学会 2011年11月4日 名古屋大学

[図書] (計2件)

①Tyrosine and Aspartic Acid: Properties, Sources and Health Benefits Tomonaga S, Erwan E, Denbow DM, Furuse M. (担当:共著, 範囲:Functions of brain L-aspartate and its derivatives on stress responses. 163-175) NOVA Science Publishers Inc. 2012年

②Arginine Amino Acid Tomonaga S, Denbow DM, Furuse M. (担当:共著, 範囲:Central functions of L-arginine and its metabolites for stress behavior. 163-189) NOVA Science Publishers Inc. 2011年

[その他]

ホームページ等

<http://researchmap.jp/tomonagashozo>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

友永 省三 (TOMONAGA SHOZO)

九州大学・大学院農学研究院・助教

研究者番号: 00552324