



図-8 迷走神経肝枝におけるリジン感受性の可塑的变化
 A, リジン欠乏ラット(ウレタン麻醉下)では, 門脈内に投与したリジンに対する感受性が上昇する。縦棒, 60 スパイク/5分; 横軸, 30分。B, リジン感受性の経日変化。リジン欠乏食を与えてから4日後にリジン感受性が100倍上昇する。また, 正常食に戻すと, 4日で元の感受性まで回復する。

とが可能となる。興味深いことに, このような可塑的变化は, 単にリジン欠乏食を与えただけでは生じず, リジン欠乏状態でリジン溶液の摂取を経験・学習する必要がある。

2.2 中枢性神経機構

視床下部外側野は, 外部刺激(味覚, 嗅覚, 視覚など)と内部環境(グルコース, インスリン, 脂肪酸濃度など)の両方に応答する。磁気共鳴機能画像法(functional MRI: fMRI)を用いて脳活動部位を調べた結果, リジン欠乏ラットの視床下部がリジンの腹腔内投与に応答することが明らかとなった⁶⁾。視床下部外側野がリジン欠乏の認知部位であることを確かめるため, 電気生理学的手法を用いてニューロン応答性を調べたところ, 正常ラットではうま味物質であるMSGを飲んだ時にだけ応答するニューロンが記録されるのに対し, リジン欠乏ラットではリジン溶液を飲んだ時にだけ応答を示すニューロンが記録される(図-9)⁷⁾。このようなニューロン応答性の変化は, 嗜好性の変化とよく一致する。

また, リジン欠乏状態では, 極微量のリジンを, 視床下部外側野ニューロン膜に直接電気泳動的に投与することによって, 強く応答するニューロンが記録される。このようなニューロンは, 正常ラットでは認められないことから, リジン欠乏によってニューロン膜の応答性が可塑的に変化することが示唆される。すなわち, リジン欠乏に応じて, 外因性情報であるリジンの味覚や内因性情報であるリジンの脳内レベル変化に応答するニューロンが, 視床下部外側野に出現することが明らかとなった。

この可塑的变化を引き起こす機構として, 何らかの液性因子が脳に働きかけている可能性が予想される。リジン欠乏ラットの血液を分析した結果, 神経栄養因子であるアクチビンA/インヒビンの分泌動態が変化することが見出された⁸⁾。アクチビンAの抗体を作成し, 組織化学的に脳内分布を調べたところ, 延髄孤束核, 視床下部外側野, 弓状核など, 摂食調節に関与する部位に顕著に存在した。そこでオペラントバー押し行動により, リジン正常ペレット(50mg)に対する獲得動機付けの強さを調べた。リジン欠乏ラットのバー押し行動は, リジンそのもの, またはアクチビンA活性を抑制する物質(インヒビン, フォリスタチン, アクチビンA抗体)を視床下部外側野へ投与すると強く抑制されるが, リジン以外のアミノ酸やアクチビンの投与ではほとんど影響されない(図-10)^{9), 10)}。これらの結果より, リジン欠乏に伴うリジン選択摂取行動は, 視床下部外側野のアクチビン活性によって調節されていることが明らかとなった。

2.3 塩基性アミノ酸をモニタする受容体

最近, リジンをはじめとする塩基性アミノ酸の受容体 GPRC6A (G-protein-coupled receptor, family