

食生活の改善によるストレス制御に関する研究

誌名	栄養生理研究会報
ISSN	02864754
著者名	長澤,麻央
発行元	家畜栄養生理研究会
巻/号	59巻1号
掲載ページ	p. 25-33
発行年月	2015年4月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



食生活の改善によるストレス制御に関する研究

長澤麻央

(九州大学大学院生物資源環境科学府、名城大学農学部)

1. はじめに

我々は、生きていく上で様々なストレスに曝されている。長期に渡るストレス暴露は我々の心身に様々な悪影響を及ぼし、胃・十二指腸潰瘍や偏頭痛といった症状に留まらず、うつ病や不安障害といった精神疾患の原因とも成りえる。こういったストレス関連疾患の中でも、うつ病は特に深刻な問題となっており、世界保健機構の発表によるとその患者数は3億5千万人を超え、年間の自殺者は100万人に上ると推測されている。そのため、いかにストレスを制御するかは非常に重要な課題である。近年の疫学調査より、ストレス誘発性の精神疾患と食生活との関係が明らかにされてきた。畜産物の摂取を控える菜食主義者の食生活は、抑うつ症状、不安障害、睡眠障害、倦怠感および偏頭痛といったメンタルヘルスの不調のリスクを上昇させることが報告されており¹⁻³⁾、精神の健康維持において畜産物摂取の有効性が示唆されている。食品中のタンパク質の栄養価を評価する指標であるアミノ酸スコアは、植物性タンパク質と比較して、動物性タンパク質で高い。そのため、菜食主義者の食生活では、摂取するアミノ酸バランスに偏りが生じ、その結果、精神健康に悪影響が現れるものと推測される。また、食品中に含まれるアスパラギン、アスパラギン酸、セリン、グリシン、システイン、アラニン、アルギニン、プロリン、チロシン、オルニチンおよびトリプトファンといったアミノ酸はストレス条件下において鎮静効果、抗

不安様効果あるいは抗うつ様効果を示すことも明らかとなっている⁴⁻¹²⁾。これらの報告からも、アミノ酸の摂取がストレス制御に重要であることが理解できる。そのため、食事を介してアミノ酸をバランス良く摂取することは、ストレスあるいはストレス関連疾患の症状の緩和ならびに予防に繋がると仮説を立てた。本研究では、(1)脳内遊離アミノ酸代謝とストレス制御メカニズムとの関連を明らかにした後に、(2)アミノ酸バランスの優れた鶏卵と(3)機能性栄養因子であるL-セリンの給与といった「アミノ酸栄養」によるストレス制御法の確立を目指した。

2. ストレス脆弱性を示す Wistar Kyoto ラットにおける脳内アミノ酸代謝異常

上述の通り、多くのアミノ酸がストレス条件下において鎮静効果を誘導することが報告されている⁴⁻¹⁰⁾。そのため、ストレス脆弱性を示す動物は、これらのアミノ酸代謝に何らかの異常があると推測される。もし、ストレス鎮静効果を有するアミノ酸の代謝異常がストレス脆弱性の原因となっているのならば、「アミノ酸栄養」を用いた栄養学的アプローチで、その症状を緩和できる可能性も十分に考えられる。そこで、ストレス脆弱性と脳内遊離アミノ酸代謝との関連を明らかにすることを目的とした。本項では、通常動物として Wistar (WIS) ラット (7 週齢、雄) を、ストレス脆弱性を示すモデル動物として Wistar Kyoto (WKY) ラット (7 週齢、雄) を用いた。WKY ラッ

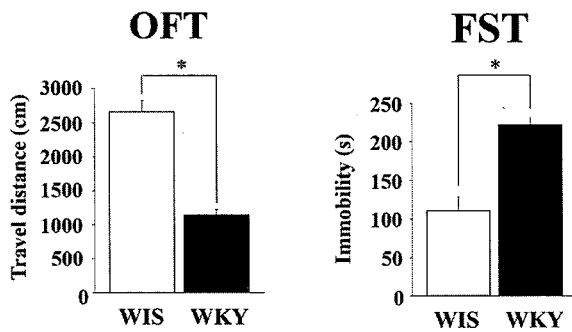


Fig. 1. The effect of strain difference on travel distance (cm) in OFT and immobility (s) in FST. The number of samples for analysis was 10. All results are expressed as mean \pm S.E.M. * Significantly different at $p < 0.05$. OFT: Open field test, FST: Forced swimming test, WIS: Wistar rats, WKY: Wistar Kyoto rats.

トは、WIS ラットと比較して、ストレス負荷により胃潰瘍が多発し¹³⁾、且つ、ストレス状況下において異常行動を呈することから¹⁴⁻¹⁷⁾、ストレス脆弱性モデルとして妥当であると考えた。両系統の動物において、ストレス処理の有無を考慮し、1) WIS-コントロール群、2) WIS-ストレス処理群、3) WKY-コントロール群および4) WKY-ストレス処理群の合計4群を用意した。通常条件下で1週間馴化させた後、コントロール群では行動試験を行わず、ストレス処理群では8日目にオープンフィールド試験を、10、11日目には強制水泳試験を行った。オープンフィールド試験は、新奇環境下におけるげっ歯類の自発運動量を評価する試験である。この試験では、縦90 cm×横90 cm×高さ45 cmのフィールド内におけるラットの移動を評価し、これを自発運動量の指標として用いた。本項では、うつ病患者における活動量の低下が認められる点から¹⁸⁾、自発運動量の低下をうつ様行動の指標に用いた。強制水泳試験はPorsolt¹⁹⁾によって考案された試験で、げっ歯類のうつ様行動を評価するために広く用いられている。この試験では、30 cmの高さまで水の入った直径30 cm×高さ45 cmのシリンダー内にラットを入れ、試験時間に

占める不動時間の長さをうつ様状態の指標とした。この試験は15分間の予備試験とその24時間後に行われる5分間の本試験から構成されており、本試験における不動時間をうつ様行動の指標に用いた。実際に、抗うつ薬を投与することで、不動時間の短縮も認められている²⁰⁾。脳ならびに血漿の採取は、11日目に行い、ストレス処理群に関しては強制水泳試験終了直後に行った。採取したサンプルを用い、遊離アミノ酸の分析を行った。行動試験の結果はt-testを、遊離アミノ酸における有意性は二元配置分散分析で検討し、交互作用が検出された場合には対応する群間でt-testを用いて有意性を評価した。

WIS ラットと比較してWKY ラットでは、オープンフィールド試験における自発運動量の有意な低下ならびに強制水泳試験における不動時間の有意な増加が確認され、ストレス誘導性のうつ様行動が示された (Fig. 1)。これらの結果は上記で述べた過去の報告とも一致した¹⁴⁻¹⁷⁾。次に、遊離アミノ酸の結果から、WKY ラットは脳内のアミノ酸代謝に異常があることが明らかとなった。具体的には、WIS ラットと比較してWKY ラットは、血漿ならびに脳全体でセリン含量が有意な低値を示した (Fig. 2)。また、視床において、ストレス鎮静効果を有するアミノ酸の動態にも興味深い結果が確認された。WIS ラットではストレス処理によって、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、プロリンおよびチロシン含量の有意な減少が確認されたにもかかわらず、WKY ラットではストレス処理による影響は確認されなかった (Table 1)。この結果から、WIS ラットではストレスを制御するためにこれらのアミノ酸が脳内で活用されるが、WKY ラットではこれらのアミノ酸がうまく活用されないためにストレスを制御できず、ストレス脆弱性が誘導される可能性が考えられた。これまでに、若年期にうつ病を発症した患者において、脅迫的な表情に直面した際に視床の過活動が誘導されることが報告されており²¹⁾、

Serine

□ Control
■ Stress

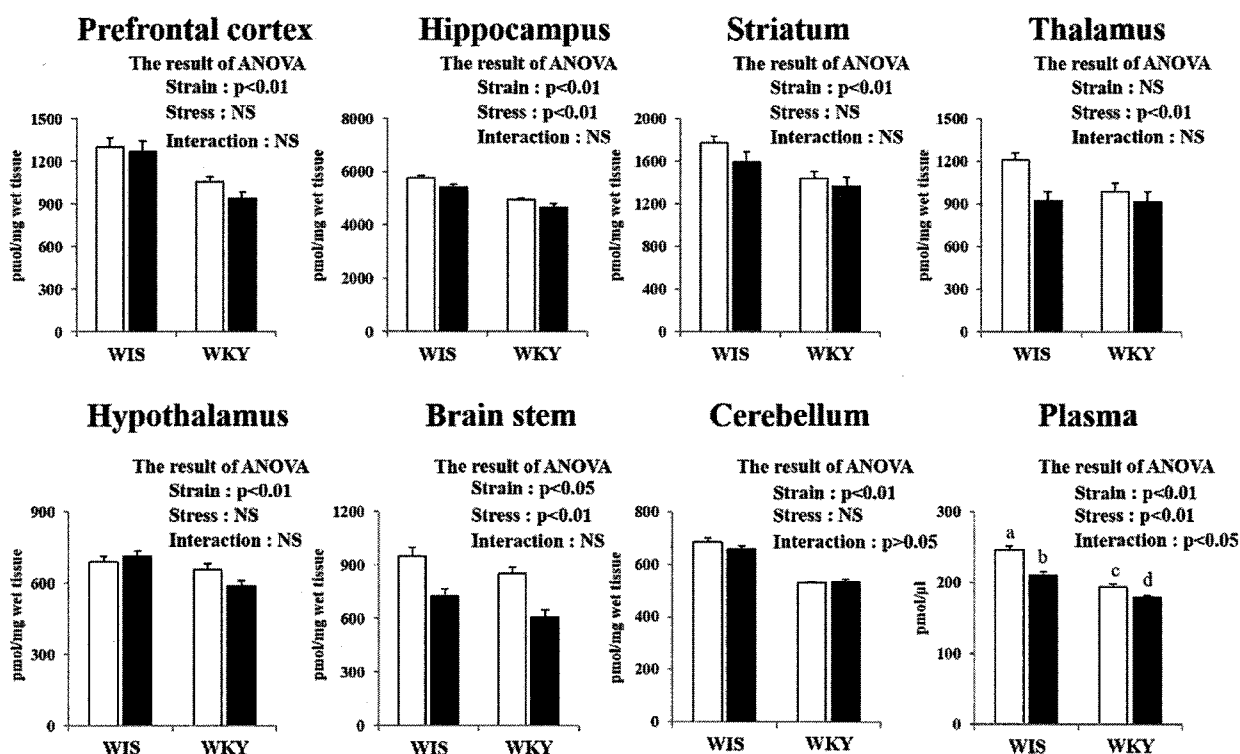


Fig. 2. The effect of strain difference and stress treatment on serine levels in the prefrontal cortex, hippocampus, striatum, thalamus, hypothalamus, brain stem cerebellum, and plasma. All results are presented as mean \pm S.E.M. Brain concentrations were expressed in pmol/mg wet tissue, and plasma concentration was expressed in pmol/ μ l. WIS: Wistar rats, WKY: Wistar Kyoto rats, NS: Not significant.

脳内アミノ酸代謝異常と神経活動の関連についての更なる研究が期待される。本項より、脳内のアミノ酸代謝異常がストレス脆弱性ならびにストレス誘導性のうつ様行動に関与する可能性が示唆された。脳内の遊離アミノ酸の代謝は我々の日々の食生活で変化することが知られている。摂取したアミノ酸は小腸から血中へと取り込まれ、血液脳関門を通過して脳内へと移行する。そのため、日々の食生活の改善を介したストレス脆弱性やストレスによって誘導される情動障害の改善も十分に期待できる。

3. 鶏卵の長期摂取がラットのうつ様行動に及ぼす影響

前述の通り、精神健康の維持において畜産物摂取の重要性は疑いようのないものであ

る。しかし、畜産物の積極的な摂取が精神健康を向上させることができるかは不明であった。鶏卵は優れたアミノ酸バランスを有するため、積極的な摂取によってストレス条件下で必要となるアミノ酸の効率的な補完に繋がれ、精神健康を向上させる可能性が考えられた。また、鶏卵には、抗菌作用、免疫調節作用、抗ガン作用、抗酸化作用および降圧作用を有する数多くの機能性成分が含まれている²²⁾。そのため、鶏卵にはストレス制御機能を有する未知の機能性成分が存在する可能性も十分に考えられる。そこで、本項では、鶏卵の長期摂取がラットにおけるストレス誘導性のうつ様行動に及ぼす影響を検証した。WIS ラット (3 週齢、雄) ならびに WKY ラット (3 週齢、雄) を通常条件下で 1 週間馴化させた後、5 週間に渡り鶏卵 (5 ml/kg) あるいは 蒸留水 (5

Table 1. Effects of strain difference and stress treatment on amino acid concentration of the thalamus in WIS and WKY rats

Strain Treatment	WIS		WKY		Strain	P	Strain×Stress
	Control	Stress	Control	Stress			
Aspartate	3330±142	2401±130*	2949±163	2830±148 [#]	NS	p<0.01	p<0.01
Glycine	1726±78	1257±53*	1696±91	1622±94	p<0.05	p<0.01	p<0.05
Alanine	978±43	650±38*	775±49 [#]	696±52 [#]	NS	p<0.01	p<0.05
Arginine	508±19	379±22*	433±27 [#]	425±29 [#]	NS	p<0.01	p<0.05
Proline	150±11	97.5±5.9*	132±12	124±12	NS	p<0.01	p<0.05
Tyrosine	156±7.6	113±7.0*	135±11	125±7.2 [#]	NS	p<0.01	p<0.05

The number of samples used for analysis was 10. The values for amino acid are expressed as mean±S.E.M. in pmol/mg wet tissue.

*Significantly different at p<0.05 compared with control group in the same strain. [#] Significantly different at p<0.05 compared with the same treatment group. NS: Not significant.

ml/kg) を経口投与した。摂取させた鶏卵は、投与前に液全卵をホモジナイザーで攪拌し、新鮮なものを用いた。21 日目にオープンフィールド試験を、27、28 日目に強制水泳試験を行い、鶏卵の長期摂取がラットの情動行動に及ぼす影響を調査した。ただし、鶏卵の単回投与による情動行動への影響を排除するために、行動試験を実施した日に限り、投与試験は行わなかった。35 日目に血漿ならびに脳を採取し、遊離アミノ酸の分析を行った。行動試験ならびに遊離アミノ酸分析の結果は、二元配置分散分析を行った後に、交互作用が有意であった場合には対応する群間で t-test を用いて有意性を評価した。

鶏卵の長期摂取は、オープンフィールド試験における自発運動量には影響を及ぼさなかったものの、強制水泳試験における不動時間を有意に減少させ、抗うつ様効果を示した (Fig. 3)。本項では血漿中ならびに脳内の遊離アミノ酸の一斉分析を行ったが、その中でも抗うつ様効果の確認されているトリプトファン (Trp) に注目した¹²⁾。Trp は血液脳関門を通過する際、他の大分子中性アミノ酸 (LNAA) と同じトランスポーターを介する²³⁾。そのため、血漿における LNAA 全体に対する Trp の割合が増加すれば、他の競合アミノ酸よりも血液脳関門を通過できる割合が上昇する。そこで、Trp/LNAA の値を算出することで脳への Trp の移行割合を評価した。鶏卵の長期摂取によって、Trp/LNAA の値は有意に高まり、さらに、前頭前野の Trp 含量の有意な増加も確認された (Fig. 4)。そのため、鶏卵の長期摂取によって Trp の脳内への移行が促進され

る可能性が示唆された。以上より、鶏卵の積極的な摂取はラットにおいて抗うつ様効果を誘導することが明らかとなり、その効果は脳内への Trp の移行促進を介する可能性が示唆された。

4. L-セリンの積極的な摂取がラットのうつ様行動に及ぼす影響

上述したように、ストレス条件下でうつ様行動を示す WKY ラットにおける脳内 L-セリン含量は、通常モデルである WIS ラットに比して低い。また、L-セリンの側脳室内投与は、ストレス状況下において鎮静効果を有する⁵⁾。そのため、脳内において L-セリンがストレス制御機構に深く関与していることは明白である。ただし、L-セリンを経口摂取する栄養学的処理によりストレスを制御できるかは不明であった。そこで、本項では、L-セリンの給与がストレス誘導性のうつ様行動の緩和に有効であるという仮説に基づき、L-セリンの 1) 単回経口投与ならびに 2) 長期給与がラットのうつ様行動へ及ぼす影響を評価した。

4-1) L-セリンの単回投与がラットのうつ様行動に及ぼす影響

単回投与試験では、WIS ラット (7 週齢、雄) ならびに WKY ラット (7 週齢、雄) を用いた。通常条件下で 8 日間馴化させた後、9 日目にオープンフィールド試験を、13、14 日目に強制水泳試験を実施し、L-セリン溶液 (6 mmol/10 ml/kg) あるいは蒸留水 (10 ml/kg) の経口投与は、9 日ならびに 14 日目の行動試験の開始 30 分前に行った。また、L-セリンは生体内でグルコースから合成される。そのため、行動

Behavioral tests

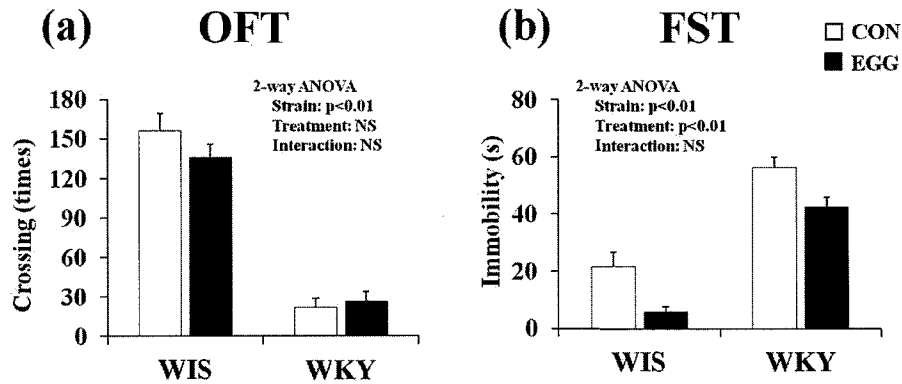


Fig. 3. Effects of strain difference and egg treatment on behavioral tests. Effects of strain difference and egg treatment on (a) line crossing (the number of times crossed) in OFT and (b) immobility (s) in FST. The number of samples used for analysis was between 6 and 7. All results are expressed as mean \pm S.E.M. OFT: Open field test, FST: Forced swimming test, WIS: Wistar rats, WKY: Wistar Kyoto rats, CON: Control group, EGG: Chronic whole-egg treatment group, NS: Not significant.

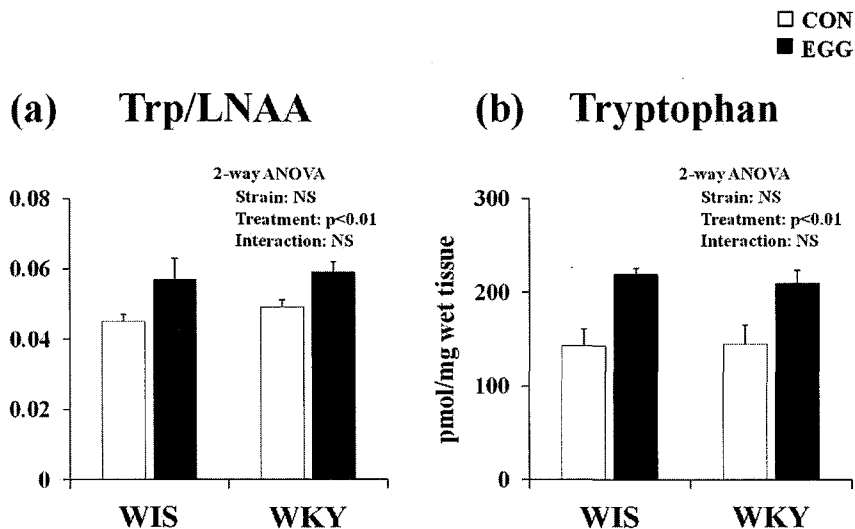


Fig. 4. Effects of strain difference and egg treatment on the Trp/LNAA ratio in the plasma and tryptophan concentration in the prefrontal cortex. Effects of strain difference and egg treatment on (a) tryptophan incorporation into the brain and (b) tryptophan concentration in the prefrontal cortex. The number of samples used for analysis was between 5 and 7. All results are expressed as mean \pm S.E.M. Concentration of tryptophan was expressed in pmol/mg wet tissue. Trp: Tryptophan, LNAA: Large neutral amino acids, WIS: Wistar rats, WKY: Wistar Kyoto rats, CON: Control group, EGG: Chronic whole-egg treatment group, NS: Not significant.

試験時に各個体が保有する L-セリン量のばらつきをできるだけ少なくするために行動試験の開始 9 時間前から絶食処理を施した。強制水泳試験終了後、直ちに血漿ならびに脳を採

取し、遊離アミノ酸の分析を行った。行動試験ならびに遊離アミノ酸分析の結果は、二元配置分散分析を行った後に、交互作用が有意であった場合には対応する群間で t-test を用

いて有意性を評価した。

L-セリンの単回投与は、オープンフィールド試験における自発運動量には影響を及ぼさなかったものの、強制水泳試験における不動時間を有意に減少させ、抗うつ様効果を示した（未発表データ）。次に、L-セリンの単回投与によって誘導された抗うつ様効果が、投与した L-セリン自身の効果であるのか、あるいは L-セリンの代謝産物を介した効果であるのかを明らかにするため、血漿中ならびに脳内の L-セリンとその代謝産物である D-セリンおよびシスタチオン含量を測定した。L-セリンの単回投与によって、血漿中の L-セリンならびに D-セリン含量の有意な増加が確認されたが、前頭前野および海馬においては L-セリンのみに有意な増加が確認された（未発表データ）。動物の情動行動は脳で制御されているため、L-セリンの単回投与によって誘導された抗うつ様効果は脳内の L-セリン含量の増加に起因する可能性が示唆された。過去の報告より、L-セリンが GABA-A 受容体に作用する可能性が示唆されており²⁴⁾、GABA-A 受容体アゴニストであるムシモールが抗うつ様効果を誘導することが明らかとなっている²⁵⁾。そのため、L-セリンの単回投与によって誘導された抗うつ様効果は、脳内での GABA 神経系の活性化を介した作用である可能性が考えられる。本項より、L-セリンの単回投与は、ラットにおいて抗うつ様効果を誘導する可能性が示唆された。

4-2) L-セリンの長期給与がラットのうつ様行動に及ぼす影響

長期給与試験では、WIS ラット（3 週齢、雄）ならびに WKY ラット（3 週齢、雄）を用いた。通常条件下で 7 日間馴化させた後、28 日間に渡り 2% L-セリン溶液あるいは蒸留水を自由摂取させた。22 日目にオープンフィールド試験を、29、30 日目に強制水泳試験を実施した。強制水泳試験終了後、直ちに血漿ならびに脳を採取し、遊離アミノ酸の分析を行った。行動試験ならびに遊離アミノ酸分析の結果は、

二元配置分散分析を行った後に、交互作用が有意であった場合には対応する群間で t-test を用いて有意性を評価した。

L-セリンの長期給与は、オープンフィールド試験における自発運動量には影響を及ぼさなかったものの、強制水泳試験における不動時間を有意に減少させ、抗うつ様効果が認められた（未発表データ）。次に、L-セリンの長期給与によって誘導された抗うつ様効果が L-セリンあるいはその代謝産物の効果であるかを明らかにするため、血漿ならびに脳内の L-セリン、D-セリンおよびシスタチオン含量の測定を行った。L-セリンの長期給与によって、血漿中のこれら 3 つの遊離アミノ酸含量に影響は確認されなかったものの、前頭前野ならびに海馬においては D-セリン含量のみに有意な増加が確認された（未発表データ）。D-セリンは *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体のコアゴニストであること²⁶⁾、ならびに抗うつ様効果を有すること²⁷⁾が明らかとなっている。そのため、L-セリンの長期給与によって誘導された抗うつ様効果は、脳内で増加した D-セリンが NMDA 受容体を活性化させたことに起因する可能性が考えられる。また、前頭前野ならびに海馬のシスタチオン含量が低い（未発表データ）ことから、WKY ラットにおけるアミノ酸代謝異常を強く示唆する結果も得られた。L-セリンの長期給与によって、WIS ラットではシスタチオン含量の有意な増加が確認されたが、WKY ラットでは有意な変化が認められなかった。これは、WKY ラットにおいて、L-セリンからシスタチオンへの代謝に関わるシスタチオン β -シターゼの活性に異常がある可能性を示唆している。しかし、シスタチオン含量の増加が確認されなかった WKY ラットにおいても WIS ラットと同様に抗うつ様効果が認められていることから、この代謝経路が抗うつ様効果の発現に直接関与しているわけではないと推測される。しかし、胎児期において、脳内のシスタチオン β -シターゼが脳の形成に深

く関わる事が報告されているため²⁸⁾、この代謝経路と情動異常のより詳細な研究が望まれる。本項より、L-セリンの長期給与は、ラットにおいて抗うつ様効果を誘導する可能性が示唆された。

5. おわりに

現在、ストレス関連疾患の治療は薬剤の使用が主流である。しかし、薬剤を用いる場合、症状が現れないと使用する薬剤を選択できず、すなわち予防には結びつかないため後手の対応になってしまう。また、症状に気づかず対応が遅れた場合には、重篤なストレス関連疾患を発症してしまうという危険性もある。精神疾患の場合、その症状を抑えることはできても、根本的な治療法が確立されていないものが多く、一旦発症すると社会復帰が非常に困難である。そのため、ストレス関連疾患の治療法の探索だけではなく、予防法の確立が急務である。本研究より、積極的な畜産物の摂取や機能性を有した栄養素の摂取といった日々の食生活の改善でストレス関連疾患の症状を緩和できる可能性が示唆された。ただし、これらの研究成果は、あくまでラットを用いた研究であるため、すぐにヒトでも同様か、あるいはヒトにおける適切な摂取量を提言できない。しかし、日々の食生活に畜産物や機能性栄養因子を取り入れることは非常に容易であるため、食生活を介した「生活の質」の改善を期待したい。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、多くの助言や協力を頂いた九州大学農学研究院 古瀬充宏教授ならびに代謝・行動制御学研究室の関係者各位に厚く御礼申し上げます。

【引用文献】

1) Perry CL, Mcguire MT, Neumark-Sztainer D, Story M. 2001. Characteristics of vegetarian adolescents in a multiethnic

urban population. J. Adolesc. Health, 29: 406-416.

- 2) Larsson CL, Klock KS, Nordrehaug Astrom A, Haugejorden O, Johansson G. 2002. Lifestyle-related characteristics of young low-meat consumers and omnivores in Sweden and Norway. J. Adolesc. Health, 31: 190-198.
- 3) Baines S, Powers J, Brown W. 2006. How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? Public Health Nutr., 10: 436-442.
- 4) Yamane H, Asechi M, Tsuneyoshi Y, Kurauchi I, Denbow DM, Furuse M. 2009. Intracerebroventricular injection of L-aspartic acid and L-asparagine induces sedative effects under an acute stressful condition in neonatal chicks. Anim. Sci. J., 80: 286-290.
- 5) Asechi M, Tomonaga S, Tachibana T, Han L, Hayamizu K, Denbow DM, Furuse M. 2006. Intracerebroventricular injection of L-serine analogs and derivatives induces sedative and hypnotic effects under an acute stressful condition in neonatal chicks. Behav. Brain Res., 170: 71-77.
- 6) Kurauchi I, Asechi M, Tachibana T, Han L, Hayamizu K, Denbow DM, Furuse M. 2006. Intracerebroventricular injection of L-alanine induces a sedative effect under an acute stressful condition in neonatal chicks. J. Poult. Sci., 43: 384-387.
- 7) Suenaga R, Tomonaga S, Yamane H, Kurauchi I, Tsuneyoshi Y, Sato H, Denbow DM, Furuse M. 2008. Intracerebroventricular injection of L-arginine induces sedative and

- hypnotic effects under an acute stress in neonatal chicks. *Amino Acids*, 35: 139-146.
- 8) Hamasu K, Shigemi K, Tsuneyoshi Y, Yamane H, Sato H, Denbow DM, Furuse M. 2010. Intracerebroventricular injection of L-proline and D-proline induces sedative and hypnotic effects by different mechanisms under an acute stressful condition in chicks. *Amino Acids*, 38: 57-64.
 - 9) Kabuki Y, Mizobe Y, Yamada S, Furuse M. 2009. Dietary L-tyrosine alleviates the behavioral alterations induced by social isolation stress in mice. *Brain Res. Bull.*, 80: 389-396.
 - 10) Kurata K, Shigemi K, Tomonaga S, Aoki M, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. 2011. L-Ornithine attenuates corticotrophin-releasing factor - induced stress responses acting at GABAA receptors in neonatal chicks. *Neuroscience*, 172: 226-231.
 - 11) Kurata K, Nagasawa M, Tomonaga S, Aoki M, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. 2011. Orally administrated L-ornithine elevates brain L-ornithine levels and has an anxiolytic-like effect in mice. *Nutr. Neurosci.*, 14: 243-248.
 - 12) Wong PT, Ong YP. 2001. Acute antidepressant-like and anti-anxiety-like effects of tryptophan in mice. *Pharmacology*, 62: 151-156.
 - 13) Tejani-Butt S, Kluczynski J, Pare WP. 2003. Strain-dependent modification of behavior following antidepressant treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27: 7-14.
 - 14) Lahmame A, Armario A. 1996. Differential responsiveness of inbred strains of rats to antidepressants in the forced swimming: Are Wistar-Kyoto rats an animal model of subsensitivity to antidepressant? *Psychopharmacology*, 123: 191-198.
 - 15) López-Rubalcava C, Lucki I. 2000. Strain differences in the behavioral effects of antidepressant drugs in the rat forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*, 22: 191-199.
 - 16) Redei EE, Solberg LC, Kluczynski JM, Pare WP. 2001. Paradoxical hormonal and behavioral responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar Kyoto rat. *Neuropsychopharmacology*, 24: 632-639.
 - 17) O'Mahony CM, Clarke G, Gibney S, Dinan TG, Cryan JF. 2011. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: Relevance to depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 97: 690-699.
 - 18) Hauge ER, Berle JQ, Oedegaard KJ, Holsten F, Fasmer OB. 2011. Nonlinear analysis of motor activity shows differences between schizophrenia and depression: A study using Fourier analysis and sample entropy. *PLoS One*, 6: e16291.
 - 19) Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. 1977. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732.
 - 20) Murakami T, Yamane H, Tomonaga T, Furuse M. 2009. Forced swimming and imipramine modify plasma and brain amino acid concentrations in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 602: 73-77.
 - 21) Mingtian Z, Shuqiao Y, Xiongzhao Z, Jinyao Y, Xueling Z, Xiang W, Yingzi L, Jian L, Wei W. 2012. Elevated amygdala

- activity to negative faces in young adults with early onset major depressive disorder. *Psychiatry Res.*, 201: 107-112.
- 22) Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y. 2005. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J. Agric. Food Chem.*, 53: 8421-8431.
- 23) Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, Endou H. 1998. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J. Biol. Chem.*, 273: 23629-23632.
- 24) Shigemi K, Tsuneyoshi Y, Hamasu K, Han L, Hayamizu K, Denbow DM, Furuse M. 2008. L-Serine induces sedative and hypnotic effects acting at GABAA receptors in neonatal chicks. *Eur. J. Pharmacol.*, 599: 86-90.
- 25) Sabatino M, Cannizzaro C, Flugy A, Gagliand M, Mineo A, Cannizzaro G. 1994. NMDA-GABA interactions in an animal model of behaviour: a gating mechanism from motivation toward psychotic-like symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 4: 103-109.
- 26) Mothet JP, Parent AT, Wolosker H, Brady RO Jr, Linden DJ, Ferris CD, Rogawski MA, Snyder SH. 2000. D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 97: 4926-4931.
- 27) Malkesman O, Austin DR, Tragon T, Wang G, Rompala G, Hamidi AB, Cui Z, Young WS, Nakazawa K, Zarate Jr CA, Manji HK, Chen G. 2012. Acute D-serine treatment produces antidepressant-like effects in rodents. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 15: 1135-1148.
- 28) Enokido Y, Suzuki E, Iwasawa K, Namekata K, Okazawa H, Kimura H. 2005. Cystathionine β -synthase, a key enzyme for homocysteine metabolism, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage of developing mouse CNS. *FASEB J.*, 19: 1854-1856.