

成分名	L-グルタミン酸ナトリウム
英文名	Monosodium L-Glutamate Monohydrat
CAS No.	142-47-2
収載公定書	局外規 食添 NF
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/142-47-2

投与経路	用途
経口投与	緩衝剤、矯味剤、安定(化)剤
静脈内注射	
筋肉内注射	
皮下注射	
眼科用剤	
歯科外用及び口中用	
その他の外用	
直腸, 膣, 尿道に適用	安定剤

JECFA の評価:

ヒトでの1日許容摂取量(ADI)は特定できない(Not specified)。ここでいう ADI は L-グルタミン酸及びそのアンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩を含む。グルタミン酸塩のように ADI が特定できないとされるものは低毒性物質である。利用可能な実験データを基にして委員会は、グルタミン酸及びそれらの塩は健康に害あるものではなく、数字で表現される ADI の制定は必要とは考えていない。委員会は、食事への添加は必要最小限度とすべきであるとの一般原則を繰り返し表明している。¹³⁾ (WHO Food Additive Series 22、1988)

■ 単回投与毒性

LD₅₀ 又は LC₅₀

MSG(グルタミン酸ナトリウム)、GA(グルタミン酸)の表示のあるもの以外は、フリー体であるか塩であるか不明。

動物種	経路	LD ₅₀	引用文献
マウス	経口	12961 mg/kg	Izeki T, 1964 ^{1) 12) 13)}
	経口	16200 mg/kg	Ichimura M et al., 1968 ^{1) 12) 13)}
	経口	11400 mg/kg	RTECS ²⁾
	経口	19200 mg/kg	Pinto-Scognamiglio et al., 1972 ^{12) 13)}
	皮下	8200 mg/kg	RTECS ³⁾ ・Moriyuki & Ichimura 1978 ¹³⁾
	腹腔内	6900 mg/kg	Yanagisawa K et al., 1961 ¹⁾

	腹腔内	3800 mg/kg	RTECS ²⁾
	静脈内	30000 mg/kg	Ajinomoto Co., 1970 ^{1) 12) 13)}
ラット	経口	19900 mg/kg (L-MSG)	International Min. & Chem Corp., 1969 ^{1) 12) 13)}
	経口	10000 mg/kg (DL-MSG)	International Min. & Chem Corp., 1969 ^{1) 12) 13)}
	経口	>30000 mg/kg (L-GA)	International Min. & Chem Corp., 1969 ^{1) 12)}
	経口	16600 mg/kg	RTECS ⁵⁾ , Pinto-Scognamiglio et al., 1972 ^{12) 13)}
	皮下	5580 mg/kg	RTECS ³⁾
	皮下	8200 mg/kg	Moriyuki & Ichimura, 1978 ¹³⁾
	腹腔内	4253 mg/kg	RTECS ⁴⁾
	静脈内	3300 mg/kg	RTECS ³⁾
モルモット	腹腔内	15000 mg/kg	Ajinomoto Co., 1970 ^{1) 12) 13)}
ウサギ	経口	>2300 mg/kg (L-GA)	International Min. & Chem Corp., 1969 ^{1) 12) 13)}
ネコ	皮下	8000 mg/kg	Ajinomoto Co., 1970 ^{1) 12) 13)}

■ 反復投与毒性

マウス

① マウス新生仔 38 匹を9ヵ月間観察した。マウス 20 匹に 0.5-4 g/kg¹⁾ (2.2-4.2 g/kg^{12) 13)} のグルタミン酸ナトリウムを生後 1-10 日間連日皮下投与した。マウス 18 匹を対照群とした。投与群では骨格の発育不良が見られ、雌雄共に 30-150 日目では体重増加は投与群比較して顕著であったが、摂餌量は対照群より少なかった。試験に用いた動物は致死的で、雌は妊娠できなかったが、雄では受精率に影響はみられなかった。剖検では、脂肪塊の蓄積が認められ、脂肪肝、子宮の菲薄化、下垂体前葉細胞の粗さう化がみられた。② 10 匹の新生仔マウスに、3 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを生後 2 日目に単回皮下注射し、13 匹の新生仔を対照とした。9ヵ月後に試験動物は対照群に比し、体重が重かったが連続注射したマウスほどではなかった。内分泌障害が骨格の発育不良、脂肪蓄積、雌の不妊を来たすものと考えられた。病変は、腹内側核に影響し、過食を惹起するチオ糖化金 (gold thioglucose) やジピペリジルマスタード (bipiperidyl mustard) によるものとは異なっていた。^{1) 12) 13)} (Olney, 1969b)

③ 1 群雌雄各 100 匹のマウスに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に 0、1 又は 4 % 混入して、2 年間投与した。対照群は 1 群雌雄各 200 匹とした。その結果、被験物質投与に関連した悪性腫瘍の発現は認められなかった。体重増加、血液学的所見に変化はみられなかった。また、病理組織学的所見にも著変は認められなかった。^{1) 12) 13)} (Little, 1953a)

④ 1 群雌雄各 50 匹 C57Bl マウスに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に 1 又は 4 % 混入して、715 日間投与した。対照群は 1 群雌雄各 100 匹とした。その結果、死亡率、体重増加、合併症発現率、血液学的所見、腫瘍発現率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

¹³⁾ (Ebert, 1979a)

ラット

① 1群雄 5 匹のラットに、天然 L-グルタミン酸ナトリウム、合成 L-グルタミン酸ナトリウム、合成 D-グルタミン酸ナトリウムを 20、200、2000 mg/kg の用量を 1 日 1 回 90 日間経口投与した。その結果、体重、体重増加、大脳、小脳、心臓、胃、肝臓、脾臓、腎臓の重量に対照群と投与群で差はみられなかった。内臓諸臓器に組織学的な変化は肉眼的、顕微鏡的に認められなかった。^{1) 12) 13)}

(Hara et al., 1962)

② 1 群雌雄各 75 匹のラットに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に 0、0.1 及び 0.4 % 混入して、2 年間投与した。その結果、体重増加、摂餌量、血液学的所見、一般状態、生存率、剖検、病理組織学的所見、腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。^{1) 12) 13)} (Little, 1953b)

③ 1 群雌雄各 35 匹の SD 系ラットに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に 0.4 及び 4 % 混入して、2 年間投与した。対照群は 1 群雌雄各 61 匹とした。また、生殖能についても調べた。その結果、行動様式、体重増加、摂餌量、運動量、一般状態、血液学的所見、腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能、出生仔生存率、器官重量、病理組織学的所見は対照、投与群間で差が認められなかった。¹³⁾ (Ebert, 1979b)

④ 1 群雌雄各 40 匹のラットに、グルタミン酸ナトリウムの 0、1、2 又は 4 %、又はプロピオン酸ナトリウム（陽性対照）の 2.5 % を含有する飼料を 104 週間与えた。12 週にて、雌雄各ラットについて組織病理学的な検査を行った。13 週ごとに実施した眼科的検査に異常なく、体重、食餌摂取量、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量、生存率にも影響は見られなかった。25 器官の組織学的検査も実施した。4%投与群では摂水量、尿量、ナトリウム排出は増加し、上皮好塩基性沈着物が腎盂に見られた。腎の皮質髄質境界の巣状ミネラル沈着物は全ての群で等しく分布していた。¹³⁾ (Owen et al., 1978a)

イヌ

① ビーグル犬に、グルタミン酸ナトリウムの 0、2.5、5 又は 10 %、又はプロピオン酸ナトリウム（陽性対照）の 5.13 % を含有する飼料を 104 週間与えた。体重増加、食餌摂取量、心電図 (ECG)、眼科検査、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量、死亡率に影響は見られなかった。尿量とナトリウム排泄は、グルタミン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムのいずれの軍でも軽度上昇したが、腎機能には影響は見られなかった。投与に起因した組織学的な変化は認められなかった。¹³⁾ (Owen et al., 1978b)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	引用文献
復帰変異原	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1538	直接法及び代謝活性化法： 10-20000 μ g/plate	陰性	Akin A et al., 1991 ⁶⁾
復帰変異原	サルモネラ菌 TA1535	直接法及び代謝活性化法： 10-30000 μ g/plate	陰性	Akin A et al., 1991 ⁶⁾
復帰変異原	サルモネラ菌	直接法及び代謝活	陰性	藤田ら, 1994 ⁷⁾

	TA97、TA102	性化法： 0.1-10 mg/plate		
復帰変異原	サルモネラ菌 TA95	直接法及び代謝活性化法： 100-10000 μ g/plate	陰性	Zeiger E et al., 1992 ⁸⁾

カンガルーラット(kangaroo-rat)細胞株を用いて、細胞を0.1%グルタミン酸ナトリウムに連続72時間暴露したが、なんら毒性的影響は認められなかった。¹⁾¹²⁾¹³⁾(US Food & Drug Administration, 1969) サルモネラ菌G46株を用いた host-mediated assay 系で、0.2 又は 5.7g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを14日間経口投与した host のラットに菌を腹腔内投与した。対照群と比較して復帰変異株の増加は見られなかった。¹³⁾(Industrial Bio-Test, 1973b)

■ 癌原性

マウス

- ① 1群雌雄各100匹のマウスに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0、1又は4%混入して、2年間投与した。対照群は1群雌雄各200匹とした。その結果、被験物質投与に関連した悪性腫瘍の発現は認められなかった。体重増加、血液学的所見に変化はみられなかった。また、病理組織学的所見にも著変は認められなかった。¹⁾¹²⁾¹³⁾(Little, 1)
- ② 1群雌雄各50匹 C57Bl マウスに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に1又は4%混入して、715日間投与した。対照群は1群雌雄各100匹とした。その結果、死亡率、体重増加、合併症発現率、血液学的所見、腫瘍発現率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。¹³⁾(Ebert, 1979a)

ラット

- ① 1群雌雄各75匹のラットに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0、0.1及び0.4%混入して、2年間投与した。その結果、体重、体重増加、摂餌量、血液学的所見、一般状態、生存率、剖検、病理組織学的所見、腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。¹⁾¹²⁾¹³⁾(Little, 1953b)
- ② 1群雌雄各35匹のSD系ラットに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して、2年間投与した。対照群は1群雌雄各61匹とした。また、生殖能についても調べた。その結果、行動様式、体重増加、摂餌量、運動量、一般状態、血液学的所見、腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能、出生子生存率、器官重量、病理組織学的所見は対照、投与群間で差が認められなかった。¹³⁾(Ebert, 1979b)
- ③ 1群雌雄各50匹のF344系ラットに、0、0.6、1.25、2.5、5.0%のL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に混入して2年間投与した。5.0%群では体重増加抑制が認められたが、生存率は投与群と対照群で差はみられなかった。2.5、5.5%群では尿pH、尿ナトリウムの増加、尿カリウムの減少がみられたが、尿路系に病理組織学的変化は認められず、腫瘍発生頻度に影響もなかった。本試験では発癌性は認められなかった。⁹⁾(Shibata MA et al., 1995)

■ 生殖発生毒性

マウス

① マウス新生仔 38 匹を9ヵ月間観察した。マウス 20 匹に $0.5\text{--}4\text{ g/kg}^{11)}$ ($2.2\text{--}4.2\text{ g/kg}^{12)13)}$ のグルタミン酸ナトリウムを生後 1–10 日間連日皮下投与した。マウス 18 匹を対照群とした。投与群では骨格の発育不良が見られ、雌雄共に 30–150 日目では体重増加は投与群比較して顕著であったが、摂餌量は対照群より少なかった。試験に用いた動物は致死的で、雌は妊娠できなかったが、雄では受精率に影響はみられなかった。剖検では、脂肪塊の蓄積が認められ、脂肪肝、子宮の菲薄化、下垂体前葉細胞の粗さ化がみられた。

② 10 匹の新生仔マウスに、 3 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを生後 2 日目に単回皮下注射し、13 匹の新生仔を対照とした。9 ヶ月後に試験動物は対照群に比し、体重が重かったが連続注射したマウスほどではなかった。内分泌障害が骨格の発育不良、脂肪蓄積、雌の不妊を来たすものと考えられた。病変は、腹内側核に影響し、過食を惹起するチオ糖化金 (gold thioglucose) やジピペリジルマスタード (bipiperidyl mustard) によるものとは異なっていた。^{1) 12) 13)} (Olney, 1969b)

③ 1 群 12 匹の雄性白色 Charles-River マウスに、0、2.7 又は 5.4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを、胃管を用いて経口投与し、連続 6 週間、3 匹の無処置雌マウスと交配した。雌マウスは妊娠中期に屠殺し、初期胚死の兆候を探るため子宮を観察した。その結果、対照群と比較し、着床数、吸収胚及び胎仔の数に差異は認められなかった。(Industrial Bio-Test, 1973¹²⁾、1973a¹³⁾)

④ CF#1 マウスに、グルタミン酸ナトリウム (MSG) 30 mmole/kg を妊娠 16、17、18 日に皮下投与し、3、6、24 時間後に胎仔をとりだし脳を組織学的に観察した。一方、同様に処理した母獣を自然分娩させ、出生仔を 25 週まで週 1 回体重を測定した。また、尾長測定、交配実験も実施した。その結果、胎生 16、17、18 日のいずれの日に MSG 処理した群でも 3、6 時間後の胎仔の脳の視索前野と視床下部を中心に核濃縮と細胞の空胞化を示す障害がみられた。妊娠 18 日群では同腹仔間で障害の程度に差が大きかったが、視床下部では弓状核、腹内側核及び両核の間の部分に障害の広がる例が多かった。妊娠 17 日群では障害の程度は 18 日群より軽くみえた。妊娠 16 日群では弓状核より腹内側核に障害をうけた細胞が多くみつかった。このような障害は、いずれの群も 24 時間後には光顕的にみつかることはできなくなった。そのほか処理した時の母獣や胎仔の体重、胎仔数と障害の程度との間に密接な関係はみつからなかった。同様に処理した母獣を自然分娩させて出生仔を育成したところ、妊娠 18 日群では雌雄とも体重増加が著しく、20 週齢以上で対照群に比べて有意に重かった。この群では尾長が対照群より有意に短かった。交配実験で不妊の雌はみられなかった。

¹⁰⁾ (井上ら, 1974)

⑤ 4CS 及び Swiss 白色マウスを用いて、1 群雌雄各 3 匹にグルタミン酸ナトリウムを飼料に 0、2 % (4 g/kg/day に相当)、4 % (8 g/kg/day に相当) 混入して与えた。混餌飼料を 2–4 週間与えた後、交配した。出生仔 (F_1) は 25 日齢で離乳し、親動物と同じ飼料を与えた。90 日齢で各群毎に交配を行い同腹仔 (F_2) を作成した。親動物は分娩後 100 日間、 F_1 仔は 130 日間、被験物質混入飼料を与えた。 F_2 仔は 20 日齢まで飼育した。体重増加、摂餌量、性周期、性成熟日 (F_1 仔)、器官重量、同腹仔数、出生仔の体重、親動物・ F_1 仔の主な器官 (脳、眼を含む) の病理組織所見に変化は認められなかった。 F_2 仔の眼瞼開裂日、一般状態、X 線撮影による骨格観察に異常はみられなかった。^{1) 12) 13)} (Yonetani et al., 1970)

⑥ 1 群 24–30 匹のマウスに、0、5.2、24、112 又は 520 mg/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを妊娠期間中 10

日間投与した。着床や母体又は胎仔の生存に明確な影響は見られなかった。胚吸収、胎仔体重又は同腹仔パラメーターに異常はなく、軟組織又は骨格の奇形に関しても違いは見られなかった。¹³⁾ (Food and Drug Research Laboratories, 1974a)

⑦ 新生仔マウスに、2.2-4.2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを、用量を徐々に上げて 10 日間以上注射し、その後 302 日間にわたって観察した。投与群の雌では対照群と比し、妊娠数及び同腹仔の数は少なかった。雄では生殖能力に低下が見られた。雌雄共に体重は増加したが、下垂体、甲状腺、生殖腺(卵巣、精巣)の重量は低下した。¹³⁾ (Pizzi et al., 1977)

⑧ 6 群のマウスに、0、1 又は 2 % のグルタミン酸ナトリウムと 1 又は 2 % のビタミン混合物を混入した飼料を与えた。F₁(33 匹)及び F₂(29 匹)世代の雌について、繁殖能を調べた。グルタミン酸ナトリウム投与動物では、離乳期体重、生存率は高く、脳の細胞充実性には影響が見られなかった。

¹³⁾ (Semprini et al., 1974a)

⑨ IVCS 及び Swiss 白色マウスを用い、グルタミン酸ナトリウムについての多世代繁殖試験を行った。60 日齢の雌雄マウスに、0、2、又は 4 % のグルタミン酸ナトリウム含有飼料を交配の 2 週間前から分娩後 100 日まで与えた。F₁ 世代の動物には同一飼料を与え、90 日齢で交配した。F₂ 世代の動物は生後 20 日で屠殺した。その結果、成長、摂餌量、発情周期、性成熟日、器官重量、同腹仔数、仔の体重、母獣及び F₁ 世代の主要臓器(脳、網膜を含む)の組織病理所見に有意な異常は見られなかった。F₂ 世代マウスの眼瞼開裂日も正常であった。催奇形性はみられなかった。¹³⁾ (Yonetani et al., 1979)

⑩ 3 世代繁殖試験において、1 群雄 17 匹、雌 51 匹の CD-1 COBS マウスに、1 又は 4 % のグルタミン酸ナトリウム混餌飼料を与えた。対照群には雄 33 匹、雌 99 匹を供した。F₁ 及び F₂ 世代の動物は 27-36 週齢で屠殺した。F₃ 世代の動物は 0、3、14、21 日目に組織病理学的な検討を加えた。その結果、成長、摂餌量は全ての群で類似していた。グルタミン酸ナトリウム実摂取量は、1、4 % の混餌投与で夫々雄で 1.5、6 g/kg bw/day、雌で 18、7.2 g/kg bw/day であった。母獣のグルタミン酸ナトリウム摂取量は、授乳期間中は増加し、最大 25 g/kg bw/day に達した。各世代の子孫の繁殖能、妊娠、生存能、授乳の指標に影響は見られず、脳及び他の器官にも組織病理学的な病変は認められなかった。¹³⁾ (Anantharaman, 1979)

ラット

① 1 群雄 1 匹、雌 4 匹に L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウム、L-グルタミン酸それぞれを 0、0.1 %、0.4 % 飼料に混入して 7 ヶ月間投与し、交配した。その結果、1 腹あたりの胎仔数はいずれの群も同様であった。淘汰したものでは、15-20 % が生存した。9 及び 11 ヶ月目の互いの雌雄の交配では、生殖能には変化がみられなかった。F₁ 仔は 10 ヶ月で交配し、F₂ 仔を作成した。ただ、L-グルタミン酸 0.1 %、0.4 % 群では F₃、F₄ 仔も作成した。その結果、生殖能には障害は認められなかった。1) 12) 13) (Little, 1953a)

② ラット雌にグルタミン酸ナトリウムを 7 g/kg/day の用量までアップして妊娠 6-15 日又は 15-17 日に投与した。その結果、離乳時までの検査で出生仔に毒性学的意義ある変化は認められなかった。発育に及ぼす影響はみられなかった。ただ、妊娠 15-17 日に投与した例では生殖能に障害が認められた。1) 12) 13) (Khera et al., 1970)

③ ラット雌 2 匹に、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを妊娠 1 日目に投与した。その結果、妊娠及び授乳に

影響はなかった。出生仔は3群に分け、グルタミン酸ナトリウムを投与した親動物に授乳させた2群と無処置の親動物に授乳させた1群を設けた。離乳時(20日目)に、グルタミン酸ナトリウムを投与した親動物に授乳させた出生仔の1群には、グルタミン酸ナトリウム約5 g/kgを220日間投与した。親動物にはグルタミン酸ナトリウム4 g/kgを336日間投与した。その結果、親動物の体重増加、性周期には影響は認められなかった。出生仔はいずれも正常に発育し、体重増加、性成熟、性周期、生殖能に異常は認められなかった。更に脳、下垂体及び眼を中性ホルマリンで固定し、組織切片を染色して組織学的に検討した結果、弓状核、下垂体の正中隆起(medium eminence)及び眼の網膜に被検物投与群と対照群との間に相違は見られなかった。1) 12) 13)(Suzuki Y & Takahashi M, 1970, Shimizu & Aibara, 1970) .

④ 雌ラットに、0.5、1又は2%のビタミン混合物含有飼料の夫々に、更に0、1又は2%のグルタミン酸ナトリウムを混入した飼料を与え、F1にも同様の飼料を与えて繁殖試験を行った。飼料へのグルタミン酸ナトリウムの添加は、繁殖率を高め、F1世代仔の離乳時生存率を上昇させるが、新生仔時期の成長率には影響はなかった。F1及びF2世代仔の生誕時点で、脳のRNA、DNA、タンパク、核数、細胞の大きさを分析した結果、グルタミン酸ナトリウム食を与えた母獣の仔の脳は対照群に比し、核の数が少なく、細胞は大きかった。対照的に、F1世代の仔は、母獣世代の仔に比べ、RNA、DNA及び核数の増加が見られた。生誕時に見られたこれらの違いは離乳時には消失した。12) 13)(Semprini et al., 1971)

⑤ 親ラットに、0、又は10%のグルタミン酸ナトリウム含有飼料を与え、交配し、F1仔にも同様の飼料を100日間与えた。F2仔のうち、各10匹を分娩後1、2、3、5、10、21日目に屠殺した。受胎率及び同腹仔数から示されるように生殖機能には影響は見られず、脳、肝の重量及び体重から生後発育にも違いは見られなかった。脳及び肝中のグルタミン酸、アスパラギン酸、タンパク、DNA、RNA及びグルタミン酸脱炭酸酵素は影響を受けなかった。13)(Prosky & O'Dell, 1972)

⑥ ラットに、2又は4 g/kg bwのグルタミン酸ナトリウムを分娩後2-10日に、又は4 g/kg bwを10日目から10日間毎日皮下投与した。10日齢の他の群には、0.5 g/kg bwのグルタミン酸ナトリウムを10日間経口投与するか、又は同用量を経口投与した後、離乳後は5%グルタミン酸ナトリウム含有食を与えた。新生仔として繰り返し投与された雌は、性成熟の早期化、発情期の乱れ、卵巣と下垂体の小型化がみられ、性腺刺激ホルモンに対する反応性は乏しかった。生後10日目から投与した雌では、性成熟および発情期は正常であったが、後になっては発情期は不規則になった。低用量の、経口投与又は繰り返しの注射では影響は見られなかった。13)(Matsuzawa et al., 1979)

⑦ 1群雌雄各35匹のSD系ラットに、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して、2年間投与した。対照群は1群雌雄各61匹とした。また、生殖能についても調べた。その結果、行動様式、体重増加、摂餌量、運動量、一般状態、血液学的所見、腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能、出生仔生存率、器官重量、病理組織学的所見は対照、投与群間で差が認められなかった。13)(Ebert, 1979b)

ハムスター

① 新生仔ハムスターに、0、4又は8 g/kg bwのグルタミン酸ナトリウムを生理食塩水に溶かして生後1-5、6-10又は1-10日に皮下注射し、雄及び性周期のない雌では生後60日に、正常な性周期を有する雌では

生後 60 日近辺の排卵日に屠殺した。グルタミン酸ナトリウム投与群では対照群に比し、生殖器官の重量は有意に低かった。弓状核の病変は、8 g/kg bw を 6-10 又は 1-10 日に投与したハムスターにのみ認められた。雌は性周期がなく、卵巢は小卵胞を有し黄体はなかった。これらのハムスターに 50 i.u.の妊娠ハムスターの血清を投与すると卵胞は成熟化し、10 i.u.のヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)投与後には排卵を起こした。雄では精細管は萎縮するが、HCG 投与により組織及びステロイド脱水素酵素活性は正常に回復した。以上の結果、グルタミン酸ナトリウムは性腺刺激ホルモン(GSH)及び黄体化ホルモン(LH)分泌をコントロールする視床下部中枢に影響を与えることを示唆している。¹³⁾ (Lamperti & Blaha, 1976)

② 雌雄のハムスターに、生理食塩水又は 8 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを生後 7 日及び 8 日に皮下注射した。グルタミン酸ナトリウムを投与した全ての雌は、性周期がなく、子宮及び脳下垂体重量は有意に低く、血中及び下垂体前葉の卵胞刺激ホルモン(FSH)も低下した。卵巢では、卵胞は小さく、間質細胞の肥大が見られた。弓状核の神経細胞のうち 7.3 % だけが形態学的に正常であったという。雄では、投与に関連した精巢、精囊、脳下垂体重量の低下、血中 FSH の低下が見られた。弓状核の神経細胞のうち約 14 % が正常であった。精細管は 8 例中 3 例に萎縮が見られた。これらの結果は、グルタミン酸ナトリウムによる弓状核の病変はハムスターにおいて FSH 分泌に変化をきたすが LH の分泌には変化を及ぼさないという以前の報告を支持する。¹³⁾ (Lamperti & Blaha, 1980)

ウサギ

① 1 群雄 16 匹、雌 24 匹からなるウサギに、0、0.1、0.825 又は 8.25 % のグルタミン酸ナトリウム含有食を交配前 2-3 週間¹⁾¹²⁾ (2 又は 3 週間¹³⁾) 与えた。陽性対照として 22 匹の妊娠雌に、サリドマイド 100 mg/kg を妊娠 8-16 日に投与した。雌は全て、妊娠 29 日又は 30 日に屠殺し、子宮及び子宮内容物を調べた。雄についても屠殺し、生殖腺および異常ある器官を調べた。体重増加、摂餌量には有意な変化はなく、一般状態及び行動にも異常は見られなかった。肉眼的及び顕微鏡的所見においても、胎児、胚吸収、生仔、同腹のデータに、試験動物と陰性対照群間に毒性的影響は見られなかった。8.25 % 群から得られた仔の雌雄各 5 例の脳について神経壊死を調べたが、対照群と比較して変化は見られなかった。更に 0.1 及び 0.825 % 群の仔の雌雄各 5 例についても同様に検討したが異常なかった。^{1) 12) 13)} (Hazleton Laboratories, 1966, 1969a, 1969b)

② 15 匹の妊娠ウサギに、25 mg/kg bw のグルタミン酸塩酸塩を 1 日 1 回交尾後 15 日間経口投与した。9 匹の妊娠ウサギには同用量のグルタミン酸ナトリウムを、11 匹の妊娠ウサギには生理食塩水(対照群)を同期間投与した。受胎率、平均同腹仔数、保育率に関して投与、対照群間に差は見られなかった。新生仔の平均体重は対照群に比し投与群では軽度の低下が見られたが、新生仔の精巢、卵巢、副腎の、及び母体の卵巢、副腎、肝、腎、脾の重量には対照群と比べ差はなかった。新生仔に外形又は骨格奇形は見られなかった。流産、胚吸収等の異常はグルタミン酸群で 21 %、グルタミン酸ナトリウム群 25 %、対照群 27 %にみられた。流産した胎仔にも外形又は骨格奇形は見られなかった。^{1) 12) 13)} (Yonetani, 1967)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

神経毒性

マウス

① マウスに、4-8 g/kg の L-グルタミン酸ナトリウムを皮下投与すると数時間以内にガングリオン細胞の壊死を伴った網膜の損傷を来す。非常に幼弱な動物の場合には、広範な損傷は内層にまで及ぶ。^{1) 12)} (Lucas & Newhouse, 1957)

② 未成熟のマウス及びラットに、3.2 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを腹腔内注射すると網膜電位図の β 波に可逆的なブロックを生じ、網膜への毒性を示唆している。^{1) 12) 13)} (Potts et al., 1960)

③ マウスの投与タイミングが重要で、生後 10-11 日齢以降のマウスでは、網膜に有意な病変を認めるのは困難である。^{1) 12) 13)} (Olney, 1969a)

④ グルタミン酸塩を投与したラットの網膜のグルタミン酸代謝酵素の研究では、グルタミン酸分解酵素活性が低下し、グルタミン酸-アスパラギン酸アミノ基転移酵素が上昇、グルタミン酸合成酵素には変化なかった。酵素の抑制又は誘導によるものと思われる。網膜、脳及び血漿のグルタミン酸取り込みは、年齢と共に低下し、5 日齢^{12) 13)} (50 日齢¹⁾) に比し 12 日齢ではより遅くなる。^{1) 12) 13)} (Freedman & Potts, 1962, 1963)

⑤ 新生仔マウスに、グルタミン酸ナトリウムを非経口投与すると肥満、急性の肝及び網膜の不可逆的な変性をきたす¹⁾ (Coen, 1967)。それらの実験条件は、生後 1-10 日間、2.4-4.2g/kg の 10 回の皮下注射である。

^{12) 13)} (Coen, 1967) ⑥ 9-10 日齢の新生仔マウスに、4 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを単回皮下投与し、その 30 分-48 時間後に屠殺した。網膜には電顕による観察で膨潤化した樹状突起の急性病変、初期の神経変性(やがて壊死、貪食される)が見られた。^{1) 12) 13)} (Olney, 1969a)

⑦ 2-9 日齢のマウスに、0.5-4 μ g/kg¹⁾ (0.5-4 g/kg^{12) 13)}) のグルタミン酸ナトリウムを単回皮下投与し、その 1-48 時間後に屠殺した。病変は第3脳室の視床下部における視索前野核及び弓状核、及び隆起核の散在性神経に見られた。下垂体には病変は認められなかったが、交連下器官及び脳弓下器官には細胞内浮腫及び神経壊死が見られた。同様な病変は、成獣マウスに L-グルタミン酸ナトリウムを 5-7 μ g/kg¹⁾ (5-7 g/kg^{12) 13)}) 皮下投与した際にも認められ、他の系統のマウスや新生仔ラットでも見られた。^{1) 12) 13)} (Olney, 1969b)

⑧ 10-12 日齢の新生仔マウス 65 匹に、0.5、0.75、1.0 又は 2.0 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを、胃管を用いて単回経口投与した。10 匹は対照群に供し、54 匹に被験物を投与した。投与 3-6 時間後に還流により屠殺した。51 例には神経壊死を伴う脳の損傷が弓状核で見られた(0.5 g/kg; 62 %¹⁾ (52 %^{12) 13)})、0.75 g/kg; 81%、1 g/kg; 100%、2 g/kg; 100%)。病変は光顕でも電顕でも皮下投与時と同様であった。壊死した神経数には、用量反応性がみられた。4 匹の動物に 1 g/kg のグルタミン酸を投与した場合にも同様の病変が見られた。この効果はアスパラギン酸と相加的である。(Olney, 1970b^{1) 12)}, 1970¹³⁾)

⑨ 5 匹の 3 日齢及び 12 日齢のマウスに、1g/kg のグルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム又は蒸留水を単回皮下又は経口投与し、3 時間、24 時間後に屠殺した。予試験的に大中脳領域を光顕レベルで観察した結果、全ての投与群で非特異的な散在性の変化が見られた。¹⁾ (Oser et al., 1970)

- ⑩ 5-9 日齢のマウスを用いた他の実験では、リン酸緩衝液に溶かしたグルタミン酸ナトリウム 4g/kg を単回皮下又は経口投与し、24 時間後に屠殺した。視床下部領域の光顕観察では、神経細胞の異常が皮下投与では 12/30 例のマウスに、経口投与では 5/35 例に認められた。¹⁾ (Coulston et al., 1970)
- ⑪ 6 匹の 9-10 日齢のマウスに 10% のグルタミン酸ナトリウム (2g/kg) を経口投与し、脳に特徴的な病変を認めた。^{1) 12) 13)} (Geil, 1970)
- ⑫ 幼弱マウスに 1 g/kg の、幼弱ラットに 2 又は 4 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを投与した。全ての動物の視床下部の弓状核領域及び正中隆起に病変が見られた。対照群には細胞病理学上的変化は見られなかった。^{12) 13)} (Burde et al., 1971)
- ⑬ 5-7 日齢のマウスに、1 又は 4 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを皮下投与すると、視床下部の変化はそれぞれ 42、60 % に発生する。4 % の水溶液で、1 又は 4 g/kg を経口投与した際にはマウスの 26-28 % に主としてグリア細胞への反応が見られる。残りのマウスには影響は見られない。^{12) 13)} (Abraham et al., 1971)
- ⑭ 生後 3 日齢と 12 日齢のマウス、ラット、及び生後 3 日齢と 35 日齢のイヌに、1 g/kg のグルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウムを 10 % 水溶液に溶かして単回皮下又は経口投与し、24 時間以内に屠殺した。眼、視床下部の視索前野及び弓状核の組織を 2 名の病理学者が観察した結果、投与に関連した組織形態学的な影響は、固形食開始前及び開始時のいずれの日齢の動物にも認められなかった。^{12) 13)} (Oser et al., 1971)
- ⑮ 生後 3-10 日齢の 75 匹の幼弱マウス (Swiss 白色 CD-1 系) に、2 又は 4 g/kg のグルタミン酸ナトリウム (蒸留水 0.1mL に溶解) を単回皮下投与した。一方、成獣マウスには 6-10 g/kg (1mL 容量) を皮下又は腹腔内に投与した。対照群には塩化ナトリウムを投与した。光顕及び電顕により脳組織を検査した。グルタミン酸ナトリウムを投与した 95 % の動物は視床下部の弓状核に病変が認められた。病変は主としてミクログリア細胞に含まれ、神経の核周囲部には影響はなかった。末梢の神経突起にはごく軽度に影響が見られたに過ぎない。^{12) 13)} (Arees & Mayer, 1971)
- ⑯ 13 匹の新生仔 CF1-JCL マウスに、生後 2 日目と 4 日目にグルタミン酸ナトリウム 1 g/kg を単回皮下投与した。投与 1、3、6 及び 24 時間後に脳を取り出し、光学顕微鏡で観察した。3、6 時間後の一般的に見られた所見は海馬及び視床下部領域の神経成分の壊死であった。同系統の妊娠マウスに、妊娠 17 日と 18 日に 5 mg/kg を皮下投与し、投与 3、6、24 時間後の胎仔脳の観察では、腹内側核及び弓状核の細胞壊死が見られた。^{12) 13)} (Murakami & Inoue, 1971)
- ⑰ 1 群各 5 匹の、生後 3 日齢及び 12 日齢の C57BL/J6 マウスに、グルタミン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム又は水を単回経口又は皮下投与した (いずれも 10 % 溶液を 10 mL/kg bw)。24 時間後に屠殺し、脳、特に腹側視床下部を観察した結果、視床下部の弓状核に神経細胞壊死は見られなかった。^{12) 13)} (Oser et al., 1973)
- ⑱ 1 群 10 匹の、生後 10 日齢の Swiss Webster 白色マウスに、グルタミン酸ナトリウムに構造的に関連した 24 の化合物のひとつを単回皮下投与した。用量は 12 又は 24 mmole/kg bw¹²⁾ (μ mole/kg bw¹³⁾) である。投与 5 時間後に脳及び網膜を光顕又は電顕で観察した。試験化合物の神経毒の強さを比較する方法として、幼弱マウスの視床下部における病理反応を大まかに定量化した。L-システインを除いて、神経毒を有する化合物は全て酸性アミノ酸で神経を興奮させることが知られている。最も強い神経毒化合物は強力な神経興

奮劑(N-メチル-DL-アスパラギン酸、DL-ホモシステイン酸)として知られているものであった。¹²⁾¹³⁾ (Olney et al., 1971)

①⑨ 1 群 7-23 匹の、10-12 日齢の Swiss Webster 白色マウスに、0.25、0.50、0.75、1.0 又は 2.0 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを単回経口投与した。別の 1 群 2 又は 4 匹の同日齢マウスには、L-グルタミン酸又は L-アスパラギン酸ナトリウムの 1.0 又は 3.0 g/kg、又は L-アスパラギン酸-L-グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、NaCl、L-グリシン、L-セリン、L-アラニン、L-ロイシン、DL-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-プロリン、L-リジン、L-アルギニン又は L-システインを 3.0 g/kg 単回経口投与した。投与後マウスを屠殺し、脳について光顕又は電顕で観察した。脳への影響の強さは視床下部における病理変化を数値化して評価した。1 g/kg のグルタミン酸は同量のグルタミン酸ナトリウムの際とほぼ同数の視床下部神経を破壊した。試験したアミノ酸のうち、アスパラギン酸とシステインのみが視床下部に傷害をもたらした。これらのアミノ酸に見られた網膜と視床下部の病変はグルタミン酸ナトリウム投与で見られるものと類似していた。¹²⁾¹³⁾ (Olney & Ho, 1970)

②⑩ 幼弱 Swiss Webster マウスの同腹仔を二つの群に分け、実験群にはグルタミン酸ナトリウムを 1 日 1 回 10 日間連続皮下投与した。対照群には 0.9%の生理食塩水を同様に投与した。全て注射は 0.02mL の容量で行った。投与は生後 24 時間後から初め、最初のグルタミン酸ナトリウムの用量は 2g/kg bw であり、その後投与量を 1 日あたり 0.25g/kg ずつ毎日増加させ、最終日の 10 日目には 4.25g/kg になった。実験、対照両群ともに生存例マウスの体重が 20-28gになった時、行動及び薬理学的試験に供し、生後 50 日まで続けられた。行動試験及び薬物に対する反応に有意な差異は認められなかった。¹²⁾¹³⁾ (Prabhu & Oester, 1971)

②⑪ 10 日齢のマウスに、18 mmole/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回皮下投与し、その 15 分後から 8 日後にかけて屠殺した。別の群では、1 日目から 10 日目まで胃管により経口投与した後、9 ヶ月後に屠殺した。投与量は最初 2g/kg bw で、その後毎日増量し 10 日目には 4 g/kg bw になった。神経細胞に対する不可逆的な変化が弓状核に見られ、また、急速な細胞壊死に伴い、2-4 日後には細胞数は減少していた。初期には可逆的なグリア及び脳室上皮に浮腫が見られた。¹³⁾ (Olney, 1971)

②⑫ 授乳中のマウスに、2、6 又は 9 mg/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを生後 6-10 日に経口投与し、11 日目に屠殺した。視床下部の病変は見られなかった。6 mg/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを 5 日間投与して離乳させ、12 ヶ月間観察した他の群では、食餌摂取低下 (hypophagia)、肥満症又は多動 (hyperactivity) は見られなかった。¹³⁾ (Wen et al., 1973)

②⑬ 生仔マウスに、0、2 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを胃管により経口投与し、その 20、30 分、1、2、3 又は 24 時間後に屠殺した。高用量では、20 分後に弓状核の神経細胞に浮腫や壊死が見られ、30 分後には視索前野及び弓状核の病変が見られた。病変は時間と共に拡大し、2-3 時間後には視蓋や他の構造にも影響を及ぼした。24 時間後には弓状核に貪食作用がみられた。神経細胞の最初の病変は、30 分後に電顕で認められた。¹³⁾ (Lemkey-Johnston & Reynolds, 1972, 1973)

②⑭ 雄 40 匹及び雌 41 匹のマウスに、2.5 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを 1 日 1 回生後 5 日から 10 日まで皮下投与した後、性成熟するまで飼育した。成熟したマウスは弓状核の神経細胞形質の 80%の減少、内分泌欠陥、繁殖能の低下、発育不全、肥満及び下垂体、卵巣、精巣の重量低下が見られた。¹³⁾ (Holzwarth-McBride et al., 1976)

②⑮ 離乳したばかりの雌雄各 4 匹のマウスに、グルタミン酸ナトリウムを食餌又は飲料水に混入してそれぞれ 46

又は 21 g/kg/dayを自由に摂取させた。視床下部に病変は見られなかった。血中のグルタミン酸濃度は、10% グルタミン酸ナトリウム混餌食投与により 2 倍になったが、混餌投与によるグルタミン酸ナトリウムの神経毒性に対する閾値を越えることはなかった。¹³⁾ (Heywood et al., 1977)

②⑥ 1 群 24 匹のマウスに、10 日齢マウスでは 1、2、3 又は 4 g/kg bw の、60 日齢マウスでは 2、4 又は 6 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回皮下投与した。投与 3-5 時間後に脳を検査し、傷害は最後野部位 (area postrema) にまで及んでいた。¹³⁾ (Olney et al., 1977)

②⑦ 離乳したばかりのマウスを一晩絶食、絶水させた後、下記の溶液のいずれかを与えた。① 10 % グルタミン酸ナトリウム溶液、② 5 % グルタミン酸ナトリウム、4.5 % アスパラギン酸ナトリウム、1 % アスパルテームの混合液、③ 5 % グルタミン酸ナトリウム溶液、④ 2.5 % グルタミン酸ナトリウム、2.5 % アスパラギン酸ナトリウムの混合液、⑤ 10 % グルタミン酸ナトリウム溶液か脱イオン水のどちらかの選択。投与開始 4 時間後に脳を検査した。グルタミン酸ナトリウム含有溶液を摂取した全てのマウスは、視床下部の傷害に耐えた。¹³⁾ (Olney et al., 1980)

②⑧ 6-12 日齢の新生仔マウスに、0.25、0.5、1、2 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回注射した結果、0.5 g/kg bw 以上の用量では視床下部に病変が認められた。¹³⁾ (Reynolds et al., 1976)

②⑨ 10 日齢のマウス 52 匹に、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回腹腔内注射した。投与後 1-20 時間までは 1 時間ごとに、その後は 24、48、72、96、168 時間後に、2 匹ずつ屠殺し脳を調べた。神経の変化は投与後 2 時間で現れ、弓状核における神経細胞の腫大化、核染色質の凝集化、核濃縮、細胞質の空胞化が見られた。組織病理学的変化は、時間と共に強くなった。

¹³⁾ (Takasaki, 1978a)

②⑩ 7-5 2-20 日齢のマウス 38 匹に、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回腹腔内注射した。投与 8 時間後に屠殺し脳を調べた。投与マウスは全て壊死性の変化を示し、弓状核の神経に核濃縮、核崩壊がみられた。壊死した神経の数は、6-8 日齢マウスで最大で、日齢が進むにつれて減少し、20 日齢マウスでは殆ど見られなかった。¹³⁾ (Takasaki, 1978a)

②⑪ 10 日齢のマウス 4 匹に、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回腹腔内注射した。投与 8 時間後に屠殺し脳における病変の広がり程度を調べた。急性の壊死性変化は、脳弓下器官、視索前野、後眼房にまで及んでいた。弓状核の変化に加え、1 匹のマウスでは大脳皮質に核濃縮を呈する神経が見られた。¹³⁾ (Takasaki, 1978a)

②⑫ 生後 1 日齢のマウス 18 匹に、1 日 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを 1-10 日間腹腔内注射し、最終投与 8 時間後に屠殺した。脳における病変の広がり程度を調べた。1 回の投与では、神経細胞の消失はみられなかった。しかし、1 回の投与に耐えた神経細胞は、その後に影響が現れ、4 日間連続投与した場合には神経細胞は殆ど完全に消失した。¹³⁾ (Takasaki, 1978a)

②⑬ 10 日齢のマウス 22 匹に、0.1-2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを腹腔内注射し、8 時間後に屠殺して視床下部の弓状核を調べた。更に 120 匹のマウスには 0.1-4.0 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを、胃管を用いて経口投与と同様に調べた。病変を来す閾値量は、腹腔内注射では 0.4 g/kg bw、胃管による経口投与では 0.7 g/kg bw であった。¹³⁾ (Takasaki, 1978a)

②⑭ 妊娠マウスに、食餌には 0、5、10、又は 15 % の、又は飲料水には 5 % のグルタミン酸ナトリウムを混入し

て妊娠 18 日目に与えた。母マウスを屠殺し、胎仔の脳を調べた。授乳中のマウスにも同様の餌又は飲料水を 1-4 日間与え、仔マウスの脳を調べた。更に離乳したばかりのマウスの群には同様の餌又は飲料水を 1-4 日間与え、3 時間後に屠殺した。その結果、胎仔、授乳中の仔マウス及び離乳直後の仔マウスのいずれにおいても弓状核に変化は見られなかった。¹³⁾ (Takasaki, 1978b)

㊦ グルタミン酸ナトリウムの神経毒性を呈する最小用量は、マウスの日齢と共に上昇し、経口投与の方が非経口投与よりも血中濃度は低い。グルタミン酸ナトリウムの混餌投与では黄体ホルモンやテストステロンの血中濃度に影響を与えることはない。新生仔、幼弱マウスへの少量の皮下投与又は離乳マウスへの大量経口投与では、副作用を生じることはない。¹³⁾ (Takasaki et al., 1979a)

㊧ 10 日齢のマウスに、2 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを、0.63 g/kg bw の塩化ナトリウム又は 1.93 g/kg bw のグルコースと共に胃管を用いて経口投与した。塩化ナトリウムはグルタミン酸ナトリウムによる脳病変を増強しない。グルコースは弓状核のニューロンの数を有意に減少させた。10 日齢のマウスを用いた他の実験では、2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単独又は 1.93 g/kg bw のグルコース、フラクトース、ガラクトース又は乳糖あるいは 1.83 g/kg bw のショ糖と共に経口投与し、単糖類及び二糖類は弓状核のニューロンの数を有意に減少させた。¹³⁾ (Takasaki, 1979)

㊨ 10 日齢のマウスに、2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単独又は 2.3 g/kg bw の塩酸アルギニン、0.2 g/kg bw のロイシン又は 0.02 単位のインシュリン(経口投与前)と共に胃管を用いて経口投与した。全ての付加投与は、グルタミン酸ナトリウム単独投与に比べ弓状核に対する傷害の程度を減少させた。¹³⁾ (Takasaki & Yugari, 1980)

㊩ 離乳マウスに一夜(14 時間)絶水させ、飲料水としてグルタミン酸ナトリウム溶液を与えた。3 g/kg bw 以上のグルタミン酸ナトリウムを摂取した 12-180 匹のマウスは弓状核に病変を来した。もし、水かグルタミン酸ナトリウム溶液かを自由に選択させるか、グルタミン酸ナトリウム溶液にグルコース又はアルギニンを加えるか又は 1 日中絶水をした場合には病変は殆ど見られなかった。¹³⁾ (Torii & Takasaki, 1983)

ラット

① 1 群 14 匹のラットに、200 mg/rat の L-グルタミン酸ナトリウムを 35 日間投与した。迷路試験による学習能力に差は見られなかった。^{1) 12) 13)} (Stella & McElroy, 1948)

② 1 群雌雄各 10 匹の 10 日齢 Charles-River ラットに、通常のベビーフードにグルタミン酸ナトリウムを無添加、0.4%まで添加、又は 0.5 g/kg 相当を添加したベビーフードを渡し、その 0.2mL を経口投与した。ラットを交配し、生まれた仔の半分を母獣から離し 5 時間後に屠殺した。組織学的検査は、第 3 脳室にある視床下部領域について行った。残りのラットは母獣に戻し成熟するまで飼育した(離乳後 90 日間)後、屠殺して脳の組織学的検査を行った。5 時間後に屠殺したラットにも、成熟後に屠殺したラットにも病変は認められなかった。成熟するまで飼育したラットは正常な成長を示し、摂餌量にも異常は見られなかった。^{1) 12) 13)} (Geil, 1970)

③ 5 匹の 3 日齢及び 12 日齢のラットに、1 g/kg のグルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム又は蒸留水を単回皮下又は経口投与し、3 時間、24 時間後に屠殺した。予試験的に大脳領域を光顕レベルで観察した結果では、全ての投与群で非特異的な散在性の変化が見られたが¹⁾ (Oser et al., 1970)、2 名の病理学者が眼、視床下部の視索前野及び弓状核の組織を観察した結果では、

投与に関連した組織形態学的な影響は、固形食開始前及び開始時のいずれの日齢の動物にも認められなかった。¹²⁾¹³⁾ (Oser et al., 1971)

④ 新生仔ラットに、グルタミン酸ナトリウムを生後 1-14 日間注射し、2-10 ヶ月後に網膜、視神経及び視索を調べた。認められた変化は、神経節細胞層及び有髄神経の軸索減少を伴った内部神経層の破壊を含む。

¹³⁾ (Hansson, 1970)

⑤ ラットに、0.25-4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを妊娠 16 日から分娩 21 日後まで注射した。動物は注射 1、2 又は 3 時間後に屠殺した結果、病変は大脳皮質、海馬、視床及び視床下部に見られた。最も初期の変化は細胞小器官の崩壊であり、次いで細胞実質の浮腫、最後に神経細胞の核濃縮が見られた。¹³⁾ (Everly, 1971)

⑥ 離乳した Sprague-Dawley 系雄ラットに、20 mmole (3.4 g/kg bw に相当) のグルタミン酸ナトリウムを腹腔内投与した。5-20 分以内に著しい嗜眠が見られた。1/3-1/2 の動物には激しい流涎が見られ、注射後約 1 時間には間代性痙攣がみられた。時にはケージの中を激しく走り回り、常同的に噛む動作を繰り返した。¹²⁾¹³⁾ (Bhagavan et al., 1971)

⑦ ラットに 4 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを経口投与した際には、痙攣はめったに起きないが、2 g/kg を腹腔内投与すると常に痙攣を起こす。幼弱ラットに、4 g/kg のグルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム又はグリシンを投与すると、いずれの場合も脳中のグルタミン濃度は有意に上昇する。痙攣を惹起するのはグルタミン酸ナトリウムとアスパラギン酸ナトリウムだけである。ラットで脱アミノ化されない D-グルタミン酸塩を 4 g/kg 投与してもやはりラットは痙攣を起こす。以上の結果は、グルタミン酸ナトリウムによって惹起される痙攣は、遊離したアンモニアによるのではなくアミノ酸アニオンによるものであることを示唆している。4 g/kg のグルタミン酸ナトリウムの投与により血中濃度は 70 mM に達し、浸透圧問題を強く示唆する。¹²⁾¹³⁾ (Mushahwar & Koeppe, 1971)

⑧ 3-4 日齢の雌雄の Wistar 系ラットに、4 g/kg bw グルタミン酸ナトリウムを 0.1 mL 溶かして単回皮下投与した。対照ラットには同容量の生理食塩水を注射した。投与 3 時間後に幼弱ラットを屠殺し、脳に対する急性期の影響を調べた。光顕レベルにおいても電顕レベルにおいても側腹の視索前野核、弓状核あるいは正中隆起に何ら影響は認められなかった。長期間の影響を見るために、1 親あたり 8 匹の同腹仔を離乳期まで空調下の部屋で飼育し、雄は投与 68 日後に、雌は 88 日後に実験を終了した。グルタミン酸ナトリウム投与ラットでは、対照群に比し卵巢の比体重は有意な低下を示したが(投与群; 29.3±1.4 mg/100g、対照群; 34.7±0.9 mg/100g)、それ以外の生殖器重量(卵巢、精巢、精囊、前立腺)に有意な変化は見られなかった。投与群の成熟した雌の性周期、交配能は正常で、正常な仔を生んだ¹²⁾¹³⁾ (Adamo & Rather, 1970)。なお、サイエンスへの手紙によると、グルタミン酸ナトリウムの投与濃度は Olney et al. (1971)¹²⁾¹³⁾ が 10%であったのに対し、Adamo & Rather の場合は 40%である。

⑨ 幼弱マウスに 1 g/kg の、幼弱ラットに 2 又は 4 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを投与した。

全ての動物の視床下部の弓状核領域及び正中隆起に病変が見られた。対照群には細胞病理学上的変化は見られなかった。¹²⁾¹³⁾ (Burde et al., 1971)

⑩ 雌雄各 45 匹のラットに、1 又は 250 mg/kg のグルタミン酸ナトリウムを生後 1 から 90 日目まで与えた後、動物を屠殺した。対照群には通常の固形食を同時期に与えた。一般症状、体重、血液検査、臨床化学検

査は、いずれも正常の範囲内であった。剖検時の臓器重量にも異常は見られなかった。視床下部及び正中隆起の組織化学的及び微細形態学的観察では、グリア又は上衣細胞による神経細胞の修復又は置換は見られなかった。^{12) 13)} (Golberg, 1973)

⑪ 3 日齢の離乳ラット(食品医薬品研究所系) 50 匹を、5 群に分け、グルタミン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム又は水を単回経口又は皮下注射した。すべて 10% 濃度の溶液を用い、投与量は 10 mg/kg bw である。他の群では、12 日齢のラットを用いて同様に処置した。動物は全て投与 24 時間後に屠殺した。更に別枠の 3 日齢 60 匹のラットを用い、同様の処置を施し、各群の半数例は投与 6 時間後に、残りの半数については 24 時間後に屠殺した。脳特に腹側の視床下部の微細構造を顕微鏡で観察したが、視床下部弓状核の神経壊死は、1 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを投与し 24 時間後に屠殺した 3 日齢のラット 1 例を除き、見られなかった。その例では、正中隆起に軽度の核濃縮と著明な空胞化を伴った細胞を有する部分が見られた。^{12) 13)} (Oser et al., 1973)

⑫ 1 群 6 匹の離乳期ラットに、基礎飼料に下記成分を添加した餌を 5 週間与えた。20 % グルコース、20 % グルタミン酸ナトリウム、40 % グルタミン酸ナトリウム、17 % グルタミン酸及び 20 % グルタミン酸ナトリウムに相当するナトリウム。その結果、内分泌また神経の異常は見られなかった。^{12) 13)} (Wen et al., 1973)

⑬ ラットに、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを生後 2、4、6、10 日に腹腔内投与し、3-5 ヶ月後に調べたところ、弓状核及び網膜の病変が見られた。弓状核では細胞体の減少及び視神経系の変性が見られ、下垂体前葉及び生殖器官に重量低下が見られた。¹³⁾ (Clemens et al., 1978)

⑭ ラットに 4% の、イヌに 10% のグルタミン酸ナトリウム含有食を 2 年間与えても、中枢神経系に傷害は見られなかった。¹³⁾ (Heywood & Worden, 1979)

⑮ 23 日齢の雄ラットに一夜絶水又は絶水 + 絶食させた後、10% まで濃度アップしたグルタミン酸ナトリウム溶液を与えた。視床下部の病変は 5 g/kg bw までは見られなかった。¹³⁾ (Takasaki & Torii, 1983)

ハムスター

① 新生仔ハムスターに、8 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを生後 6、7、8、9 又は 10 日に皮下注射し、6-12 時間後に脳を調べた。弓状核の病変は生後 6-8 日の投与で見られ、9 又は 10 日目の投与ではなお病変が見られたが、6-8 日目の投与時のもの比し軽度であった。¹³⁾ (Tafelski & Lamperti, 1977)

② 25 日齢の雌雄のハムスターに一夜絶水又は絶水 + 絶食させた後、0、2、4、6 又は 8% 濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液を 30 分間与えた。6 時間後に屠殺し、脳を調べた。その結果、視床下部には病変は見られなかった。¹³⁾ (Takasaki & Torii, 1983)

モルモット

2 又は 3 日齢のモルモットに、1 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを単回皮下注射した。3 時間後に 6 匹の動物を屠殺し、視床下部領域を調べた。グルタミン酸ナトリウムによる明確な作用は確認できなかった。4 g/kg の投与でグリア細胞の増加、弓状核の細胞の空胞化及び細胞壊死のいくつかの所見が見られた。病変の程度は同用量を投与したマウスで見られた病変とは比べるべくもない。¹³⁾ (Golberg, 1973)

ニワトリ

① 1 群 6 匹のニワトリに、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを孵化後 5、70 又は 120 日に皮下注射した。別の 120 日齢のニワトリに 7 g/kg bw を皮下投与した。孵化後 120 日に投与した 140 日でのニワトリの脳には障害は見られなかったが、孵化後 5 日に投与したニワトリの視床下部には病変が見られ、また孵化後 70 日に投与したものでもより軽度ではあるが病変が見られた。¹³⁾ (Robinson et al., 1974)

② 1 群各 14 匹からなる 6 群のニワトリに、1 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを孵化後 5 日に単回皮下注射するか、又は同用量を 10 日間連続皮下注射した。対照には生理食塩水を同様に処置した。40 日後、各群の 3 匹には視床下部に壊死した神経細胞がしばしば見られ、細胞密度が低下していた。¹³⁾ (Snapir et al., 1971)

アヒル

1 群 5-6 匹の 5 日齢のアヒルに、1 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを単回又は 10 日間連続皮下注射し、注射後 235 日まで観察した。円形核 (rotundus nuclei)、腹内側の視床下部の核における病変は全てのアヒルで見られた。乳頭体に病変のあるアヒルでは精子運動能が低下していたが、これはグルタミン酸ナトリウムに起因するものではないと思われた。¹³⁾ (Robinson et al., 1975)

ウサギ

ウサギに、0.25、0.5、1 又は 2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを 16 日間毎日、腹腔内投与した。網膜の組織には全ての層で変性が見られた。網膜電位図(ERG)では a 及び b 波の振幅が正常値の半分以下に減少した。網膜変性を来す最少量は 0.25 g/kg bw であった。¹³⁾ (Hamatsu, 1964)

イヌ

① 生後 3 日齢又は 35 日齢の 1 群各 3 匹のイヌに、1 g/kg のグルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム又は蒸留水を単回皮下又は経口投与し、3 又は 24 時間後に屠殺した。予試験的に大中脳領域を光顕レベルで観察した結果、全ての投与群で非特異的な散在性の変化が見られた。(Oser et al., 1970¹⁾、1971^{12) 13)})

② 3-4 日齢の 1 群 6 匹のイヌに、1 g/kg のグルタミン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、又は蒸留水を単回皮下又は経口投与し、投与 3、24 時間後又は 52 週後に屠殺した。別の群では 35 日齢のイヌに、被験物を単回投与し、4 又は 24 時間後に屠殺した。3 日齢のイヌに単回投与し、その後 1 年間観察の結果、体重には被験物投与の影響は見られなかった。大腿重量、下垂体、卵巣、子宮、乳腺の重量は対照群と変わらなかった。脳の広範な試験で、いずれの被験物においても投与に関連した異常は認められなかった。^{12) 13)} (Oser et al., 1973)

サル

① 生後 8 時間のおそらくはやや未熟のアカゲサルに、2.7 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを皮下注射した。

異常行動は見られず、3 時間後に屠殺して脳を *in situ* で 20 分間還流した。病変は視床下部の脳室周囲の弓状領域に見られ、この病変は同様な処置を行ったマウスに見られる所見と類似していた。電顕レベルでの病理変化は樹状突起及び神経細胞に見られたが、グリア及び血管成分には見られなかった。^{12) 13)} (Olney & Sharpe, 1969)

②4 日齢のサルに、リン酸緩衝液に溶かした 1 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを単回皮下又は経口投与した。皮下注射したサルは 3、24、72 時間後に、経口投与した 1 例は 24 時間後に屠殺した。その結果、脳に病変は認められなかった。^{12) 13)} (Abraham et al., 1971)

③5 日齢の 3 匹のサルに、2 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを単回経口投与した。10、20、40 日齢の各 2 匹にも同様の処置を行った。80 日齢の 2 匹には 4 g/kg を投与した。各実験群には 1 匹の対照サルが含まれる。サルは投与後 4 時間観察して屠殺した。視床下部を含む脳組織を固定し、10 mm の切片を作成し、光学顕微鏡で観察した。その結果、視床下部にはグルタミン酸ナトリウム投与に関連すると思われる所見は見られなかった。^{12) 13)} (Huntington Research Centre, 1971)

④ 16 匹の乳仔サル (*Macaca mulatta* 又は *Macaca irus*) を 4 時間絶食させた後、1、2 又は 4 g/kg bw 相当のグルタミン酸ナトリウム 50% 溶液を胃管を用いて単回経口投与した。対照動物には蒸留水を投与した。投与 6 時間後に屠殺し、光顕及び電顕用に脳を還流した。投与、対照群共に、視床下部領域には形態学的変化は認められなかった。固定が不適切であった標本では、以前の報告にあるような新生仔サルの脳に見られたと同様の所見が認められた。^{12) 13)} (Reynolds et al., 1971)

⑤ 4-80 日齢のアカゲザル (*Macaca mulatta*) を年齢に分け、各群は 3 匹の試験サル及び 1 匹の対照を含む。44 日齢までのサルには 2 g/kg を、80 日齢までのサルには 4 g/kg を投与し、4 時間観察した後屠殺した。投与直前及び屠殺直前に採血した血中の GPT、GOT、グルタミン酸及び屠殺時に摘出した肝臓の GPT、GOT を測定した。血中の GPT、GOT には有意な増加は見られず、血中グルタミン酸値及び肝中 GPT、GOT は正常範囲内であった。光顕による視床下部及び関連組織の観察においても被験物に関連した影響は認められなかった。^{12) 13)} (Heywood et al., 1971)

⑥ 6 匹の妊娠アカゲザル (*Macaca mulatta*) に、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを妊娠後期 1/3 の期間投与した。投与しない 4 匹の妊娠サルを対照とした。体重及び一般状態に妊娠期間を通じて異常は見られず、妊娠期間は 156-178 日と受容範囲内であった。分娩の遅滞、異常分娩も見られなかった。保育、哺乳及び行動パターンも生誕時に新生仔を殺した 1 例を除き、正常であった。新生仔の生誕時体重は正常範囲内であった。乳仔を母サルから離れた時、窮迫を示したが異常行動は見られなかった。視床下部及び脳の関連領域を光顕レベルで観察の結果、異常は認められなかった。^{12) 13)} (Heywood et al., 1972a)

⑦ 2 匹のサル (2 日齢) に、2 g/kg のグルタミン酸ナトリウムを挿管により胃内投与した。同齢の 2 引きを対照とした。投与 4 時間後に屠殺し、視床下部 (視神経交叉の吻側及び橋の尾側) を光顕及び電顕で観察した結果、被験物投与による変化は見られなかった。電顕で認められた変化は、試験動物と同様に対照動物にもしばしば認められ、電顕試料の固定上の人工産物によるものと思われた。^{12) 13)} (Heywood et al., 1972b)

⑧ 1 群 3 匹の乳仔サルに、mole/kg ベースで等量の塩化ナトリウム又はグルタミン酸ナトリウム含有スキムミルクと水の混合物を経鼻胃管を通じて投与した。他の群には、25 % グルタミン酸ナトリウム溶液又は 10% 塩化ナトリウム溶液を皮下注射した。用量は 1-4 g/kg bw である。動物は全て投与後屠殺し、脳を光顕及び電顕で

観察した。グルタミン酸ナトリウムの比較的低用量(1 又は 2 g/kg)の経口投与では、漏斗部核の吻腹側に限局した小さな巣状の病変が認められ、高用量皮下注射では病変は漏斗部核全体に広がり、時にはそれを超えて存在した。経口、皮下いずれの投与においても全ての用量で神経細胞の急劇な壊死が観察された(5 時間以内)。血中グルタミン酸塩の濃度は、1 週齢アカゲザルにおける病変発生閾値が 200 mg/L の範囲であることを示唆している。^{12) 13)} (Olney et al., 1972)

⑨ 1 群 3 匹の新生仔アカゲザルに、250 mg 又は 1g/kg のグルタミン酸ナトリウムを生後 1 日から 30 日間経口投与した。30 日間以上一般状態を観察したが、成長、発育及び活動性は正常であった。ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、網状赤血球に変化は見られなかった。血中のグルコース、尿素窒素、カリウム、カルシウム、ナトリウムは正常範囲内であった。

組織学的、組織化学的及び超微細構造の病理所見で、弓状核及び正中隆起の領域には壊死性又は傷害された神経細胞は認められなかった。¹³⁾ (Golberg, 1973)

⑩ 3-4 日齢のカニクイサルに、1 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、又はグルタミン酸カリウムを単回皮下又は経口投与し、3 又は 24 時間後に屠殺した。同齢サルの他の群には、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウム又は塩化ナトリウムを経口投与し、投与 3、6、24 時間後に屠殺した(塩化ナトリウム投与では 3、24 時間後のみ)。視床下部の詳細な顕微鏡観察の結果、グルタミン酸ナトリウムによる壊死は見られず、各グループ間に違いは見られなかった。眼の試験においてもグルタミン酸ナトリウムによる影響は見られなかった。血中のグルタミン酸塩及びグルタミン濃度は経口、皮下投与動物間において、個体によるバラツキが大きかった。皮下投与における血中濃度は、経口投与に比し 1 オーダー高い値を示した。^{12) 13)} (Oser et al., 1973)

⑪ 霊長類(Macaca 種)の 7 匹の胎仔に、臍帯静脈を通じて約 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを投与した。投与 2-6 時間後に帝王切開して胎仔を取り出し、脳を固定して光顕で観察した。脳の視床下部領域は 7 例全てにおいて完全に正常であった。弓状領域に核濃縮、浮腫、神経細胞の消失は見られなかった。^{12) 13)} (Reynolds & Lemkey-Johnston, 1973)

⑫ 10 匹のリスザルの乳仔に、グルタミン酸ナトリウムを 0、4.8、9.1 又は 17%混入した食餌を 9 週間与えた。3 例が死亡したが、内 2 例はグルタミン酸ナトリウムに関連のない死亡であった。残り 1 例は 17%投与群で、痙攣発作を呈して死亡したが、同群の他の 2 例には影響は見られなかった。臨床症状は毎日観察し、投与期間終了後サルを屠殺し、主要臓器の顕微鏡的観察を行った。網膜及び視床下部については電子顕微鏡でも観察した。その結果、視床下部にも網膜にも異常は認められなかった。他の実験では、カニクイザル(cynomologus monkey)及びブラシザル(brush monkey)の乳仔に、0.1 % のグルタミン酸ナトリウム混入飼料を 1 年間与えた。毎日観察し、行動上の異常は見られなかった。体重増加、網膜電位図(ERG)、脳波(EEG)及び血漿アミノ酸は、対照群と類似していた。肥満も認められなかった。¹³⁾ (Wen et al., 1973)

⑬ 新生仔リスザルを 4 群に分け、2 匹には通常の乳仔食を、3 匹には 5%のグルタミン酸ナトリウム添加乳仔食を、2 匹には 10%のグルタミン酸ナトリウム添加乳仔食を、3 匹には 20%のグルタミン酸ナトリウム添加乳仔食を生後 11 日から 21 日まで与え、9-10 週間観察し、12 週目に屠殺した。EEG(脳波)、ERG(網膜電位図)に異常は見られず、網膜又は視床下部に病変は検出されなかった。¹³⁾ (Wen et al., 1973)

⑭ 1 匹のカニクイザル及びブラシザルの赤ちゃんに、10 % グルタミン酸ナトリウム混餌食を生後 1 ヶ月から 11 ヶ

月まで与えた。成長、EEG、ERG に影響は見られなかった。他の実験では、3 週齢のカニクイザルに 2.7 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを筋肉内注射し、2.5 年間観察したが、悪影響は認められなかった。¹³⁾ (Wen et al., 1973)

⑮ 生後 3、60 又は 99 日齢の 3 匹のサルに、2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを経口投与した。4 匹目のサルは 180 日齢で対照に供した。投与 4 時間後に脳を調べたが異常は見られなかった。更に 16 匹のサルを 5 群に分け、4 群には 2 g/kg bw の、1 群には 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを経口投与したが、脳に異常は認められず、血清 GOT 及び GPT にも影響は見られなかった。6 匹の妊娠サルに、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを妊娠後期 1/3 の期間投与し、別の 4 匹の無処置動物を対照仔の提供源とした。新生仔を生誕 4 時間後に屠殺したが、脳の組織病理に異常は見られなかった。他の実験で、2 日齢の 2 匹のサルに 2 g/kg bw を投与し、4 時間後に脳を調べた結果、やはり異常は認められなかった。¹³⁾ (Newman et al., 1973)

⑯ 霊長類の新生仔に、1-4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを経口投与した結果、唯一血中のアスパラギン酸塩及びグルタミン酸塩の増加が見られただけで、視床下部には病変は認められなかった。¹³⁾ (Boaz et al., 1974)

⑰ 新生仔アカゲザルに、0.25、1 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを経口又は皮下投与し、その 3、24 時間又は 8、15、30 日後に屠殺して、投与に関連した視床下部の病変は認められなかった。視床下部は光顕及び電顕で観察したが、弓状核、正中隆起、上衣細胞及びグリア細胞は対照と同等であった。¹³⁾ (Abraham et al., 1975)

⑱ 1-14 日齢の新生仔サルに、1-4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを胃管で経口投与した。視床下部に病変は検出されなかった¹³⁾ (Reynolds et al., 1976)。また、1 匹の胚及び 7 匹の胎仔の脳に in vitro で暴露した際にも視床下部に病変は認められなかった。¹³⁾ (Reynolds et al., 1979)

⑲ 2 日齢のアカゲザルに、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを乳仔食に混じて投与し、視床下部には病理的な変化は見られなかった。¹³⁾ (Heywood & James, 1979)

生後行動に及ぼす影響

マウス

2-11 日齢の新生仔マウスに、2.2-4.4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを、用量を徐々に上げて 10 日間以上注射した。離乳後 2、10、20 週後に、摂餌量には増加は見られなかったが肥満が認められた。運動活動性は全ての時点で減少しているのが見られ、酸素消費量は 10、20 週後の時点で減少した。血漿中のチロキシンには影響は認められなかった。¹³⁾ (Poon & Cameron, 1978)

ラット

① 10 匹の妊娠 Holtzman ラットのうち 8 匹の母獣から得た同腹仔を 4 群に分け(1 群あたり母獣の 2 同腹仔)、水(対照群)又は 1.25、2.5 又は 5 g/kg のグルタミン酸ナトリウム溶液を、生後 5-10 日間毎日胃管を用いて経口投与した。生後 21 日目にラットを個別ケージに入れ、3 ヶ月齢時に 3 つの行動試験、即ち、自発運動能、T-迷路試験、固定比食餌増強試験(fixed-ratio food reinforcement)を行った。高用量群のラットは対照群に比べ自発運動能が低下し、T-迷路試験で識別学習に劣っていた。しかし、固定比食餌増強の学

習には影響は見られなかった。3ヵ月後の体重増加は、投与群では対照群に比し低く、その影響は 5 g/kg 群で最大であった。^{12) 13)} (Pradhan & Lynch, 1972)

② ラットに、10 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを経口投与し、回避反応獲得および往復運動能試験 (shuttlebox test performance) に低下が見られた。真の薬理学的な耐性が急速に現れた。^{12) 13)} (Pinto-Scognamilio et al., 1972)

③ ラットに、生後 1-10 日の間 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを投与し、生後 50 日目に泳迷路試験を行ったが、迷路学習能に低下が見られた。脳、肝及び血中のグルタミン酸レベルは 10 日後に上昇し、他のアミノ酸レベルも変化した。構造的な変化が永続する脳機能の障害に反応しているのであろう。¹³⁾ (Berry et al., 1974)

④ 16 匹の新生仔ラットに、2.5-4.2 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを、用量を徐々に上げて生後 3 日から 8 日まで皮下投与し、別の 16 匹の群を対照群とした。離乳時に各群の半数例を回転運動試験 (exercise wheels) に供した。ラットは離乳後 110-112 日目に屠殺した。グルタミン酸ナトリウムは、運動能に影響を与えなかったが雌雄共に運動及び低食餌摂取 (hypophagia) にもかかわらず肥満していた。雌の生殖障害及び骨格発育停止が見られた。¹³⁾ (Nikoletseas, 1977)

⑤ ラット (雄 174 匹、雌 196 匹) を次の 7 群に分けてそれぞれ処置した。1-3 群は、2 日齢のラットに生理食塩水、0.2 又は 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを 10 日間皮下注射した。5 群は、10 日齢のラットに 4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを 10 日間皮下注射した。6-7 群は、10 日齢のラットに生理食塩水又は 0.5 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを胃管で経口投与した。7 群は、10 日齢ラットに 10% のグルタミン酸ナトリウム含有飼料を自由に摂取させた。動物は 9 ヶ月まで観察した。新生仔に 4 g/kg bw を注射したラットでは、握力の低下、活動性低下、自発運動の変化、学習能力の低下、尾部損壊が見られた。10 日齢ラットに同様に処置したラットでは、生涯の後の方で行動異常が軽度みられるか又は検出できなかった。皮下注射、経口投与の神経毒性量以下の用量、又は混餌大量投与では行動に異常は見られなかった。脳に組織学的な傷害がない場合には、副作用は見られなかった。¹³⁾ (Iwata et al., 1979)

⑥ 新生仔雄ラットに、4 g/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを分娩後 1-4 日間、毎日皮下注射した。投与により逆説睡眠に深い影響を伴った総睡眠時間の増加を示し、日周期リズムは縮日周期 (6、8、12 時間) に退化した。弓状核の吻側にある ACTH 及び α -MSH の免疫反応性核周囲は殆ど完全に消失していた。¹³⁾ (Olivo et al., 1986)

ニワトリ

ヒヨコの前脳に、7.5 mg/kg bw のグルタミン酸ナトリウムを孵化後の最初 1 週間に 1 回適用したところ、学習能力に欠陥を示した¹³⁾ (Rogers, 1982)。しかし、頭蓋部への投与は経口投与のグルタミン酸ナトリウムの評価には不適切である。トリにおける学習は動機づけに依存し、当実験ではこのことに触れられていない。¹³⁾ (Wurtman, 1983)

■ ヒトにおける知見

① 17 名の患者に、1 日 3 回グルタミン酸ナトリウムを与え 15 g まで増量した結果、12 時間にわたり血中濃

度の上昇が見られたのみで、11 ヶ月間の観察で基礎代謝率(BMR)、脳波(EEG)、心電図(ECG)、血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重に影響は見られなかった。(Himwich HE et al., 1954a^{1) 12)}、Himwich, 1954¹³⁾) 最初の1週間は15gの、次の1週間は30g、その後12週間は45gのグルタミン酸ナトリウムを53名の患者に投与し、血中グルタミン酸濃度に影響は見られなかった。(Himwich et al., 1954b^{1) 12)}、Himwich et al., 1954¹³⁾)

② 精神薄弱小児に、グルタミン酸ナトリウムを1日量48gまで(平均10-15g)投与を行った。4-15歳時150名にグルタミン酸を6ヵ月間投与し、50名の対照群と比較した。その結果、言語能の向上はみられたが、統計学的に有意差は認められなかった。行動の改善は64%に認められた。^{1) 12) 13)} (Zimmerman & Burgemeister, 1959)

③ 肝性昏睡の患者に、5%デキストロースに溶解した2.9%のグルタミン酸ナトリウム液を静注した。急速な静注のため流涎、紅潮、吐き気を催した。その後5-20gを毎日経口投与した。高用量(3g)は、感受性のヒトにはKwok's 病、胸痛、背中や腕のヒリヒリ感又はしびれ感、脱力、動悸を引き起こす(Kwok, 1968¹⁾)。

④ 25gは、非感受性のヒトには何ら影響はない。¹⁾ (Schaumburg & Byck, 1968)

⑤ グルタミン酸ナトリウムは中華料理症候群(Chinese restaurant syndrome)の原因として知られ、頭痛を憎悪させる。その結果、灼熱感、顔面圧迫、胸痛を引き起こす。これは薬理学的作用によるもので、投与量と相関が認められている。しかし、経口投与の閾値には個体差があることを考慮しなければならない。¹¹⁾ (Schaumburg et al., 1969)

⑥ 56名の男性に、空腹時に1-12gのL-グルタミン酸ナトリウムを経口投与した。頭痛、顔面、体幹の灼熱感、顔面圧迫感、胸痛が見られた。同様の効果は、3-5gのグルタミン酸カリウム、L-グルタミン酸、DL-グルタミン酸でも見られたが、D-グルタミン酸ナトリウム及び他のL-アミノ酸では見られなかった。13名にグルタミン酸ナトリウム25-125mgを静注すると20秒以内に上記の症状が見られた。灼熱感は末梢メカニズムにより、遺伝的素因はない(Schaumburg et al., 1969^{1) 12)})。インスタントのカップ麺(0.61-1.36gのグルタミン酸ナトリウム含有)を食べた後にこれらの症状が見られるかどうか912名の日本人を調査したところ、上記の特徴的な症状は報告されていない。^{1) 12)} (Ichimura et al., 1970a)

⑦ 61名の健常人男性に、二重盲検法にてグルタミン酸ナトリウムの作用を検討した。投与量は2.2、4.4又は8.7gで、食後30分の非空腹時又は一夜絶食後の空腹時に投与した。非空腹時に投与した群では、いくつかの症状を示したが、偽薬群と同様であった。空腹時投与群では、最高用量を投与した者に典型的な二つの症状が同時に見られた。3つの症状が見られた例はない。グルタミン酸ナトリウム投与による血圧、心拍数、心電図、血中濃度に及ぼす影響を、各群から何ら症状を示さなかった5名及びいくつかの症状を示した9名について検討したが、血中グルタミン酸濃度の上昇には両者間に差は見られなかった。血中のナトリウム量及び他の項目にも変化は認められなかった。^{1) 12)} (Ichimura et al., 1970b)

⑧ 男性ボランティアを用い、絶食時(食後18時間)の単回経口投与によるグルタミン酸ナトリウムの作用を、単盲検法及び二重盲検法で検討した。単盲検法では、5gのグルタミン酸ナトリウムを投与した98名、二重盲検法では8g投与の6名及び12gの5名で検討した。副作用(苦情)は全ての群で、23-80%にみられた。顔面の絞扼感(lightheadedness and tightness)を除き、殆どの副作用の発現頻度は低かった。初期の中華料理症候群(Chinese restaurant syndrome)(Kwok's disease)の3主徴を呈するものは1名もなかった。二

重盲検法での試験では、臨床化学検査、血圧及び心拍数をも測定した。グルタミン酸ナトリウム投与群と塩化ナトリウム投与（偽薬）群間に有意な相違は認められなかった。¹⁾ (Roseblum et al., 1969)、¹²⁾ (Roseblum et al., 1971)

⑨ 二重盲検及びクロスオーバー法にて、18-24歳の健康人に、昼食時に1人当り3gのグルタミン酸ナトリウム（牛ブイヨン150 mLに混入）を投与した。グルタミン酸ナトリウムを投与した場合としない場合との間に症状に違いはなく、いずれの場合にも中華料理症候群（Chinese restaurant syndrome）の典型的症状である灼熱感は見られなかった。¹²⁾ (Morselli & Garattini, 1970)

⑩ 授乳パターンの確立している6名の女性を1夜絶食させ、水に溶かした6gのグルタミン酸ナトリウムを単回経口投与又は流動食で与えた。4名の対照群には乳糖を与えた。乳のサンプルは投与1、2、3、4、6、12時間後に、血液サンプルは0、30、60、120、180分後に採取した。血中のグルタミン酸、アスパラギン酸及びアラニンが軽度上昇したが、乳のアミノ酸にはほとんど変化は見られなかった。¹²⁾¹³⁾ (Stegink et al., 1972)

⑪ 非特定の112名のヒトに、水に溶かした1-20gのグルタミン酸ナトリウムを投与した。試験したヒトの32%は5gのレベルで反応した。症状には用量反応性がみられ、特にこわばり、絞扼感が著しく、圧迫感、温熱感、打診痛はそれほどでもなかった。これらの症状の出現する閾値は2-3gであった。¹²⁾ (Kenny & Tidball, 1972)

⑫ グルタミン酸ナトリウムの長期間の健康への影響を調べた実験で、神経学的な兆候の増加も、心筋梗塞及び発作の減少も見られなかった。¹³⁾ (Go et al., 1973)

⑬ 中華料理摂取後の主観的症状についての初期の逸話報告 (Kwok, 1968¹³⁾) 及びグルタミン酸ナトリウム投与を含む実験 (Schaumberg et al., 1969¹³⁾、Kandall, 1968¹³⁾、Beron, 1968¹³⁾) 後、グルタミン酸ナトリウムは「中華料理症候群 (Chinese restaurant syndrome)」の原因物質と関係があるとされてきた。その後、ボランティアを用いた大規模な試験が実施され、最近レビューされている (Kenney, 1986¹³⁾)。これらの研究では、グルタミン酸ナトリウムが「中華料理症候群」を引き起こす原因物質であることを証明するのに失敗した。「中華料理症候群」を訴求しているヒトを用いた二重盲検法で検討した結果、グルタミン酸ナトリウムが原因物質であると確証するには至らなかった。料理症候群の調査には、質問表の設計に技術的な欠陥があったように思われる。¹³⁾ (Kerr et al., 1977, 1979a, 1979b)

⑭ 中華料理を食した後、主観的な潮紅症状履歴を有する18名を含む24名を用い、3-18.5gのグルタミン酸ナトリウムを投与するチャレンジ試験を行った。その結果、潮紅感覚を報告した者は一人もいなかった。6名（3名は潮紅症状履歴を有する）に、3-18.5 mg/kg bw のグルタミン酸ナトリウム又は7.1-7.4 mg/kg bw のピログルタメートを投与したが、誰一人として潮紅感覚を報告する者はなく、顔面の皮膚血流の有意な変化も記録されていない。¹³⁾ (Wilkin, 1986)

引用文献

- 1) FAO Nutrition Meeting Report Series No. 48a. Monosodium glutamate, the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Geneva, 24 June - 2 July 1970 (accessed ; December, 2003 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje09.htm>)
- 2) "Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fuer Experimentelle Pathologie und Pharmakologie. (Berlin, Ger.) 110-253, 1925-66. For publisher information, see NSAPCC. CODEN Reference:

- 227,214,1955 3) Oyo Yakuri. Pharmacometrics. (Oyo Yakuri Kenkyukai, CPO Box 180, Sendai 980-91, Japan) V.1- 1967- CODEN Reference: 15,433,1978 "
- 3) "Hoppe-Seyler's Zeitschrift fuer Physiologische Chemie. (Walter de Gruyter, Inc., 200 Saw Mill River Rd., Hawthorne, NY 10532) V.21- 1895/96- CODEN Reference: 300,97,1955 "
- 4) "Farmaco, Edizione Pratica. (Casella Postale 227, 27100 Pavia, Italy) V.8-43 1953-88 For publisher information, see FRMCE8 CODEN Reference: 27,19,1972 "
- 5) Akin A, Sumer S Investigation of the mutagenic effects of sodium nitrite and monosodium glutamate used as food additives by Salmonella/Microsome test system. Mikrobiyol. Bul. 1991; 25: 94-107
- 6) 藤田 博, 青木直人, 佐々木美枝子 Salmonella typhimurium TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京衛研年報 1994: 45: 191-199
- 7) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K Salmonella mutagenicity tests V. results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 1992; 19: 2-141
- 8) Shibata MA, Tanaka H, Kawabe M, Sano M, Hagiwara A, Shirai T Lack of Carcinogenicity of Monosodium L-Glutamate in Fisher 344 Rats. Fd. Chem. Toxicol., 1995; 33: 383-391
- 9) 井上 稔, 村上氏廣 グルタミン酸ソーダによるマウス胎仔の脳傷害と生後発育異常, 先天異常 1974: 14: 77-83
- 10) Schaumberg HH, Byck R, Cerstl R, Mashman JH Monosodium L-glutamate: Its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome. Science 1969; 163: 826-828
- 11) WHO Food Additives Series No. 5. L-GLUTAMIC ACID AND ITS AMMONIUM, CALCIUM, MONOSODIUM AND POTASSIUM SALTS, the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Geneva, 25 June - 4 July 1973
(accessed ; November, 2007 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je85.htm>)
- 12) WHO Food Additives Series No. 22. L-GLUTAMIC ACID AND ITS AMMONIUM, CALCIUM, MONOSODIUM AND POTASSIUM SALTS, the 31st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Geneva, 1988
(accessed ; November, 2007 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je12.htm>)