

分担研究報告書

幼児期の家族支援体制作りを目指して－3歳児健診事業を活用して－

分担研究者 田中康雄 北海道大学大学院教育学研究科 教授

**研究要旨** 3歳児健診時、親により子どもの発達状況を自己記入方式で報告してもらい、これをもとに保健師が育てにくさを強く感じ、あるいは発達のなにかしらのアンバランスさが疑われる子どものいる家族に、早期の育児支援（介入）を試みる。そこで親のストレスが軽減されるか否かを検討することを目指した。

しかし、自己記入の内容は、多彩多様かつ相関のない結果となり、改めて健診場面での子どもの発達状況を検討することの難しさを浮き彫りにした。実際に子育て支援の介入を決定づけたのは、この調査用紙からの情報はなく、親のあらかじめの気づきからや、これまでの育ちへの不安からであることが少なくなかった。

現時点では、自己記入の結果から子どもの発達の様子を点検チェックして、要支援という決定を下すことには、非常な難しさを認めた。

#### A. 研究目的

児童精神保健の火急の課題は、児童虐待と軽度発達障害における対応策であり、いずれも早期の家族支援対策が求められている。

特に3歳児健診の現場では、虐待あるいは軽度発達障害が疑われる母子と遭遇することができるが、客観的データが足りなく、養育者からの拒否にもあいやすく3歳の時点で直接的な介入は難しいと思われる。

しかし、一方で子どもにある育てにくさ、あるいは軽度発達障害は、家族にとって養育上のストレスになりやすく、その後の子どもの成長に影響を及ぼすように思われる。

われわれは、健診事業を活用して、子どもにある発達の躓きや養育の難しさを保健師が気づき支援することで、親が感じる養育上のストレスを軽減することの一助にならないだろうかと考えた。

#### B. 研究方法

資料1に示したような、自己記入方式により子どもの発達の様子を概括できるような指標を作成した。

これをもとに保健師が3歳児健診時に育てにくさを強く感じ、あるいは発達のなにかしらのアンバランスさが疑われる子どものいる家族を抽出して、早期の育児支援（介入）を試みることで、親のストレスが軽減されるか

否かを検討した。

#### C. 研究結果

4つの地域で調査検討を行ったが、ここでは、実際に報告者が健診場面に参加した一地域の結果を検討した。

子どもの総数は62名であり、男女は男35名（56.5%）、女27名（43.5%）である。

母親の平均年齢は、調査時32.2歳、子どもの様子としては、出生児体重は平均2956グラム、平均身長は48センチメートル、調査時平均体重は13.5キログラム、身長88.0センチメートルである。

育てやすさ、育てにくさについては、育てやすさのチェックが平均して多く、子どもの気性も比較的育てやすい性分として認められていた。

言葉の育ちのうち、二語文が認められたのは、最年少で1歳、最年長で2歳10ヶ月であり、平均して1歳7ヶ月である。

言語面、行動面、運動面、対人面、感覚面においてチェックされる傾向であるが、言語面と行動面、特に遊びのときの様子がチェックされやすく、次いで生活に於ける行動が検討されていた。

小集団場面での行動は、まだ保育園や幼稚園を利用していない子どもたちが多く、比較

されにくかったようである。また、運動面では、ほとんどがチェックされていなかったことは特記すべきことである。対人面、感覚面は項目が多数あったため、チェック項目も多かったが、言語面や生活行動に比してみると、低値である。

一方で、子どもの様子と親の成長における不安や心配事といった点については、重なる点が少なく、子どもの様子との因果関係をこの質問から導き出すことは困難であった。

これは、親が抱く育てやすさ、育てにくさとも関連しており、育てにくさを訴える親の子どもが、言語面、行動面、運動面、対人面、感覚面において大きな課題をもっているかという点、必ずしもそうではなく、育てやすいと評価している子どもであっても、言語面、行動面、運動面、対人面、感覚面において、やや心配な面がチェックされているということがある。

#### D. 考察

非常に多彩多様かつ相関のない結果から、改めて健診場面での子どもの発達状況を検討することの難しさが浮き彫りになったように思われる。実際に子育て支援の介入を決定づけたのは、この調査用紙からの情報はなく、親のあらかじめの気づきからや、これまでの育ちへの不安からであることが少なくない。

現時点では、自己記入の結果から子どもの発達の様子を点検チェックして、要支援という決定を下すことには、非常な難しさを認めた。

しかし、その一方で、この時期に最も着目して観察する子どもの言動は、言葉と遊びを通じた行動であり、運動発達などには、それほど注目されていないことが明確になった。これらは、今後のチェックリストを検討するうえで参考にしていきたい。

実際に健診の現場に同席して相談の様子を観察してみたが、現場における課題と、自己記入式による限界が明確になったように思われる。

課題としては、騒然とした場所でひじょうに短時間に問診を続けたいとならず、その状況での気づきと個々の判断になりやすい構造が認められた。

さらに、配慮が必要と思われる子どもの対して、より精緻な面接を示唆しても、時間的都合などを理由に、なかなか検討の場に繋がりにくさも認められる。一方で、ごく軽度な発達のアンバランスさをどの程度強調して母子に対して伝えるかという点において、保健師は、介入理由を言語化することに躊躇する様子が伺えた。

#### E. 結論

介入の難しさは、すなわち子どもと親への早期の対応を困難にしているともいえよう。

別の調査からも、われわれは、出産後徐々に子育ての責務のほとんどを母親が背負い込む傾向を認めている。本来、この時期の母親支援は、より組織的かつ明確な指標をもって計画されるべきであろうと考える。

本研究の最終年では、発達状況と養育の困難さについての聞き取りを対面式で行い、その場で介入の必要性を点検することを目指したい。

さらにそこでの聞き取りから、もっとも注目されるべき項目についても絞っていくようにしたい。

また、事例全ての検討をし、介入のための相談支援プログラムを作成することを目標に置く。

石狩地区に限定して、われわれの北海道大学 大学院の学部生と院生の協力のもと4月以降継続して健診事業に参加し経過を追っていく予定である。

最終的な目的として、3歳児健診時のスクリーニング用紙、介入の指標、介入時の相談支援プログラムをパッケージ化し、全国の保健所にサンプルを配布するまで目指す。

#### G. 研究発表

- 1) 田中康雄：発達障害のある子どもの生活環境。臨床心理学 4.187-192, 2004.
- 2) 田中康雄：日常の生きやすさの支援は、日常に棲む環境の総体にある—ADHDのある子の精神療法—。思春期青年期精神医学. 14.101-111, 2004.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

資料1 自己記入式チェックシート

NO \_\_\_\_\_

この調査は、子育ての過程における、母親の精神保健をよりよく理解し、必要であれば子育て相談に活用するために行われるものです。この調査におけるあなたのプライバシーについては、特定される形で外部に漏らさないよう守らせていただきます。また、調査の開始および開始中いつでも参加をやめることができますし、この調査結果についても請求することができます。この調査に関して質問があれば担当保健師に問い合わせてください。

- 1) 今日の日付 \_\_\_\_\_
- 2) お子さんのお名前 \_\_\_\_\_
- 3) お子さんの誕生日 \_\_\_\_\_
- 4) お子さんの性別 \_\_\_\_\_
- 5) あなたのお名前 \_\_\_\_\_
- 6) あなたの性別 \_\_\_\_\_
- 7) あなたの年齢 \_\_\_\_\_ 歳
- 8) お子さんとの関係は？ あてはまるものに○をつけてください  
母親                      父親                      祖母                      祖父  
その他（簡単に説明してください） \_\_\_\_\_
- 9) お子さんは何人兄弟ですか？また、何番目ですか？（兄弟の性別、年齢も教えてください）  
\_\_\_\_\_

10) 同居している家族

1. 配偶者のみ
2. 配偶者と子ども
3. 配偶者、子ども、あなたの親
4. 配偶者、子ども、配偶者の親
5. 子どものみ
6. ひとり

11) 婚姻状況

1. 既婚
2. 未婚
3. 離婚
4. その他      簡単に説明してください

( \_\_\_\_\_ )

小さい頃からいくらかの育てにくさやかかわりの難しさを持っている子どもがいます。そのような子どもの「性質」や「タイプ」を知ることは、子どもとの良いかわりを考えるためのヒントになると思います。次の質問にお答えください。

(1) 赤ちゃん時代に育てやすさや育てにくさがありましたか。あてはまるものすべてを\_してください。

■ 生まれた時のことをおしえてください

出生時体重 \_\_\_\_\_ g 出生時身長 \_\_\_\_\_ cm

出産時に何か困難はありましたか

---

■ 育てやすかったところ

\_\_\_\_\_ おとなしかった \_\_\_\_\_ よく寝た \_\_\_\_\_ 反応が少なかった

\_\_\_\_\_ ニコニコ笑う \_\_\_\_\_ 泣いてもすぐに泣き止んだ

\_\_\_\_\_ 知らない人でもわりとすぐになついた

その他 (何か気づいたことがあったら書いてください)

---

■ 育てにくかったところ

\_\_\_\_\_ ぐずりやすかった \_\_\_\_\_ 寝つきが悪かった \_\_\_\_\_ 音などに敏感だった

\_\_\_\_\_ 寝付く時間や睡眠時間が一定でなかった \_\_\_\_\_ 目をあわせなかった

\_\_\_\_\_ 食べ物をあまり食べなかった

\_\_\_\_\_ 知らない人になれるのにとても時間がかかった

\_\_\_\_\_ 肌触りにとても敏感で自分の好きなものしかうけいれなかった

その他 (何か気づいたことがあったら書いてください)

---

(2) 1歳6カ月児健診で疑問に思ったことや実は心配していたことがありましたか。

■ 具体的に書いてください

(3) 現在の子どもさんの状態を、おしえてください。

体重 \_\_\_\_\_ kg 身長 \_\_\_\_\_ cm

生まれてから今まで、何か大きな病気などはありましたか

---

(4) 現在、子どもさんはどんな気性ですか。あてはまるものすべてを\_してください。

\_\_\_\_\_ 活発である \_\_\_\_\_ おっとりしている \_\_\_\_\_ ニコニコしている

\_\_\_\_\_ かんしゃくをすぐに起こす \_\_\_\_\_ 気むずかしい

\_\_\_\_\_ 寝る時間や起きる時間、食事の時間はほぼ一定である

\_\_\_\_\_ 決まったスケジュール以外のことをするのを嫌がる

- \_\_\_\_\_ 知らない人やもの、場所にもすぐなれる
- \_\_\_\_\_ 知らない人やもの、場所になかなか慣れず時間がかかる
- \_\_\_\_\_ 気が散りやすくてひとつの遊びに集中できない

(5) 子どもさんの様子について、( )に記入、またはあてはまるものすべてを\_してください。

■ 言葉面について

- \_\_\_\_\_ 「マンマ、ちょうだい」など、単語を二つ続けて言うようになった時期 ( 歳 カ月)
- \_\_\_\_\_ 言葉の置き換えがある(例: イチゴをイゴチ, あげるをくれる など),
- \_\_\_\_\_ 発音の不明瞭さがある(例: おかあさんをおかあたん など),
- \_\_\_\_\_ 意味がわからない音や叫び声をだしたりする
- \_\_\_\_\_ テレビのコマーシャルなどの決まり文句やセリフを一言一句覚えていたりする  
(例: ファイナルアンサー? など)
- \_\_\_\_\_ 聞いたことをすぐにまねする \_\_\_\_\_ 会話というより、一方的に話をする
- \_\_\_\_\_ 呼びかけても、返事がなく、聞こえていないのでは?と思われるようなことがある

■ 行動面

生活において

- \_\_\_\_\_ 歩きはじめた頃は転びやすかったり、突然走り出したりした
- \_\_\_\_\_ ちよろちよろしている \_\_\_\_\_ ケガをしやすい \_\_\_\_\_ ぼーっとしている
- \_\_\_\_\_ 高いところを好む \_\_\_\_\_ 高いところを嫌う

遊びのときに

- \_\_\_\_\_ お気に入りのビデオなどがありそれを何度もみたらがる
- \_\_\_\_\_ そのお気に入りのビデオなどの特定の場面を何度も巻き戻し・再生・止めたりする
- \_\_\_\_\_ ひとつのことに没頭しやすい(例: いつまでもひとつのおもちゃで遊んでいる)
- \_\_\_\_\_ おままごとなどの想像したりする遊びは好まない
- \_\_\_\_\_ ブロックなどの組み立てるものはあまり好きではない
- \_\_\_\_\_ 水遊びが好きである \_\_\_\_\_ 音がたくさんのおもちゃを好む
- \_\_\_\_\_ 光ってきらきらするものを好む

小集団の場面で - 大人たち(保育士など)

- \_\_\_\_\_ 人の話が聞けない \_\_\_\_\_ ウラの空になりやすい \_\_\_\_\_ 同じ失敗を何度も繰り返す
- \_\_\_\_\_ なんども聞き返す \_\_\_\_\_ 人がやるのを見てから取り組む
- \_\_\_\_\_ 文字・数字・マークをよく覚えている
- \_\_\_\_\_ カレンダーや列車など非常に興味をしめすものがある, それは何ですか? \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ お決まりのスケジュールや遊び方があり, それが変わるととても不機嫌になる  
(例: 保育園までの道順が決まっていたり, お出かけ前の準備などに特定のルールがある)
- \_\_\_\_\_ どれもあてはまらない

■ 運動面

- \_\_\_\_\_ 不器用である (例: お箸やスプーン, はさみの使い方 など)
- \_\_\_\_\_ バランス感覚がよくない (例: 走っていてよく転ぶ, 平均台が苦手 など)
- \_\_\_\_\_ あまり動かない(じっとしていることが多い)
- \_\_\_\_\_ お誕生日のローソクが上手に吹き消せない (例: 口がうまくすぼめない)
- \_\_\_\_\_ 力の加減が出来ない \_\_\_\_\_ 筋力が弱い(例: 三輪車がこげない)
- \_\_\_\_\_ 動作が変わっていたり, かたかったり, どこかぎこちなかったりする
- \_\_\_\_\_ 同じ動きを何度も繰り返す(例: 手で物をずっとこすったり, ひらひらさせたりする)
- \_\_\_\_\_ どれもあてはまらない

■ 対人面について

- \_\_\_\_\_ 初対面の人にもなれなれしい、物怖じしない \_\_\_\_\_ 緊張しやすい  
\_\_\_\_\_ 初めての人に弱い \_\_\_\_\_ 男の人が苦手 \_\_\_\_\_ 他の子どもを怖がる  
\_\_\_\_\_ 友だちに興味がない \_\_\_\_\_ べたべたと人を触りたがる  
\_\_\_\_\_ 同じ人でも違う場所で会うとわからない  
\_\_\_\_\_ 人がそのもので遊んでいても、目にはいったものだけにとらわれてしまい、つい奪い取ってしまうことがある  
\_\_\_\_\_ 友人をフルネームで呼ぶ (例：鈴木太郎！ など)  
\_\_\_\_\_ 一人を好む \_\_\_\_\_ ちょくちょく遊ぶ相手が変わる  
\_\_\_\_\_ 手をつなぎたがらない \_\_\_\_\_ よく知った大人にも抱っこされたがらない  
\_\_\_\_\_ 遊びなどの場面で、自分の順番がなかなか待てない  
\_\_\_\_\_ どれにもあてはまらない

■ 感覚面について

- \_\_\_\_\_ においに敏感 \_\_\_\_\_ 特定の手触りのものを好む  
\_\_\_\_\_ 特定の音を嫌う (例：赤ちゃんの泣き声、そうじ機の声 など)  
\_\_\_\_\_ 手などが汚れる遊びを嫌い、汚れたらすぐに洗いたがる  
\_\_\_\_\_ 怪我に対する反応があまりない (痛がっていないように見える)  
\_\_\_\_\_ 自分のスペースがとても必要である  
(自分の指定席、特定の場所などが決まっているように見える)  
\_\_\_\_\_ 靴下を必ず脱ぐ \_\_\_\_\_ 同じ服を着たがる \_\_\_\_\_ なにかと口に入れたがる  
\_\_\_\_\_ 決まった物しか食べたがらない  
\_\_\_\_\_ ウンチをおしえない、おむつがとれていない  
\_\_\_\_\_ おむつが取れたのはいつですか？ ( 歳 カ月)  
\_\_\_\_\_ 水やガラスなど反射するものにとっても心を奪われる  
\_\_\_\_\_ どれにもあてはまらない

現在お子さんの成長に関して、または家庭内での出来事で不安に感じることはありますか？  
ありましたら、具体的に書いてください。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suenaga, T. <u>Morinobu, S.</u> Kawano, K. Sawada, T. <u>Yamawaki, S.</u>	Influence of immobilization stress on the levels of CaMKII and phospho-CaMKII in the rat hippocampus.	Int. J. Neuropsychopharmacol.	7	299-309	2004
Sawada, T. <u>Morinobu, S.</u> Tsuji, S. Kawano, K. Watanabe, T. Sienega, T. Takahashi, S. <u>Yamawaki, S.</u> Nishida, A.	Reduction in levels of amphiphysin 1 mRNA in the hippocampus of aged rats subjected to repeated variable stress	Neuroscience	126	461-466	2004
Kusaka, K. <u>Morinobu, S.</u> Kawano, K. <u>Yamawaki, S.</u>	Effect of neonatal isolation on the noradrenergic transduction system in the rat hippocampal slice	Synapse	54	223-232	2004
Kurata, K. Takebayashi, M. <u>Morinobu, S.</u> <u>Yamawaki, S.</u>	$\beta$ -Estradiol, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate protect against N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by different mechanisms	J. Pharmacol. Exp. Ther.	311	237-245	2004
<u>Morinobu, S.</u> Kawano, K. <u>Yamawaki, S.</u>	Lithium and protein phosphatases: apoptosis or neurogenesis?	Clin. Neurosci. Res.	4	263-269	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inaba, Y. Tian, Q.B. Okano, A. Zhang, J. Sakagami, H. Miyazawa, S. Li, W. Komiyama, A. <u>Inokuchi, K.</u> Kondo, H. Suzuki, T.	Brain-specific novel guanine nucleotide exchange factor for Arf, synArfGEF, is localized to postsynaptic density.	J. Neurochem.	89	1347-1357	2004
Ehrengruber, M. Kato, A. <u>Inokuchi, K.</u> Hennou, S.	Homer/Ves1 proteins and their roles in CNS neurons.	Mol. Neurobiol	29	213-228	2004
Inoue, Y. Honkura, N. Kato, A. Ogawa, S. Udo, H. <u>Inokuchi, K.</u> Sugiyama, H.,	Activity-inducible protein Homer1a/Vesl-1S promotes redistribution of postsynaptic protein Homer1c/Vesl-1L in cultured rat hippocampal neurons.	Neurosci. Lett.	354	143-147	2004
Sugiyama, K. Niki, T. <u>Inokuchi, K.</u> Teranishi, Y. Ueda, M. Tanaka, A.,	Hetrologous expression of metabotropic glutamate receptor subtype 1 in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	Applied Microbiol. Biotechnol.	64	531-536	2004
Nemoto, T. Kojima, T. Oshima, A. Bito H. Kasai, H.	Stabilization of exocytosis by dynamic F-actin coating of zymogen granules in pancreatic acini.	J. Biol. Chem.	279	37544-37550	2004
Asahi, S. <u>Okamoto, Y.</u> Okada, G. <u>Yamawaki, S.</u> Yokota, N.	Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness:a fMRI study.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	254	245-251	2004
Tanaka, SC. Doya, K. Okada, G. Ueda K. <u>Okamoto, Y.</u> <u>Yamawaki S.</u>	Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops.	Nature Neurosci.	7	887-893	2004
Yamashita, H. Mori, K. Nagao, M. <u>Okamoto, Y.</u> <u>Morinobu, S.</u> <u>Yamawaki, S.</u>	Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population.	J. Clin. Psychiatry	65	1525-1530	2004



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Qiao, C-X. Den, R. Kudo, K. Yamada, K. Takemoto, K. Wati, H. Kanba, S.	Ginseng enhances contextual fear conditioning and neurogenesis in rats.	Neuroscience Research	51	31-38	2005
Inoue, K. Fukazawa, Y. Ogura, A. Inokuchi, K.	Two-dimensional neural activity mapping of the entire population of hippocampal CA1 pyramidal cells responding to fear conditioning.	Neurosci. Res.	51	417-425	2005
Shirao, N. Okamoto, Y. Mantani, T. Okamoto, Y. Yamawaki, S.	Gender differences in brain activity toward unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study.	British Journal of Psychiatry	186	48-53	2005
Yamashita, H. Okamoto, Y. Morinobu, S. Yamawaki, S. Kahkonen, S.	Visual emotional stimuli modulate auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	in press		2005
Shirao, N. Okamoto, Y. Okada, G. Ueda, K. Yamawaki, S.	Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships: an fMRI study.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	in press		2005
Mantani, T. Okamoto, Y. Okada, G. Shirao, N. Yamawaki, S.	Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: A functional magnetic resonance imaging study. Biological Psychiatry.	Biological Psychiatry	in press		2005
Hashimoto, Y. Toshima, T.	Learning performance on the discrimination-shift task in patients with cortical and subcortical lesions.	Applied Neuropsychology	in press		2005
井ノ口肇 斎藤喜人	スパインアクチンの動態とシナプス形態の可塑性	蛋白質核酸酵素	49	282-286	2004
奥野浩行 竹本-木村さやか 大前彰吾 岡村理子 石原奈津実 尾藤晴彦	シナプス活動による遺伝子発現制御	蛋白質核酸酵素	49	411-418	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
尾藤晴彦	ROCK インヒビター:神経再生ならびに神経変性防止におけるあらたな創薬標的	医学のあゆみ	208	469-473	2004
近藤武夫 斎藤由里 利島 保	高次認知機能における個人差の発生に関わる愛着の機能 —神経心理学的研究とその展望—	広島大学大学院教育学研究科紀要第三部 (教育人間科学関連領域)	53	231-236	2004
斉藤由里 近藤武夫 利島 保	乳児のストレス脆弱性と大脳半球の左右差について	広島大学大学院教育学研究科紀要第三部 (教育人間科学関連領域)	53	259-266	2004
田中康雄	発達障害のある子どもの生活環境	臨床心理学	4	187-192	2004
田中康雄	日常の生きやすさの支援は、日常に棲む環境の総体にある—ADHDのある子の精神療法—	思春期青年期精神医学	14	101-111	2004

# 報道された本研究班の研究成果

# 報道された本研究班の研究成果

nature  
neuroscience

Nature Neuroscience 7:887-93 (2004)

ARTICLES

## Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops.

Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S.

2004年(平成16年)7月5日(月曜日)

2004年(平成16年)7月9日(金曜日) 第3005号

### 長期視野の行動 短期的な行動

## 脳の活発部位に差

### 「キレる」改善に期待

京都大学大学院の脳科学研究から発表

この研究は、人間の脳が、短期的な報酬（例えば、甘いお菓子）と、長期的な報酬（例えば、健康な食生活）を処理する際に、異なる脳回路を使用していることを示しています。この発見は、ADHDやうつ病などの神経疾患の治療に役立つ可能性があります。

**研究班のメンバー:**  
 京都大学大学院 脳科学研究 発表者  
 京都大学 脳科学研究 発表者  
 京都大学 脳科学研究 発表者

## 科学的な思考と長期的視野の思考

### 脳の異なる場所で行う

### fMRI実験などで明らかに

人間の脳は、短期的な報酬と長期的な報酬を処理する際に、異なる脳回路を使用していることが、fMRI実験によって明らかになりました。この発見は、人間の意思決定のメカニズムを解明する上で重要な一歩を踏み出しています。

短期的な報酬は、脳の報酬系（特に基底核）を活性化させ、快感をもたらします。一方、長期的な報酬は、前頭前皮質や基底核の他の部分を使用し、より複雑な意思決定を必要とします。

この研究は、人間の行動をよりよく理解し、神経疾患の治療に役立つ可能性があります。

# 科学新聞

発行所 科学新聞社  
 〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1  
 TEL 03-3434-3741  
 FAX 03-3434-3745  
 mail@shinkokin.com  
 TEL 03-370-83582  
 創刊 1971年  
 2,100円(税込)

## 大学法人化座 談会最終回

大学法人化の議論は、日本の高等教育界に大きな変革をもたらしています。この座談会では、大学法人化の現状と今後の展望について、関係者から意見を伺いました。

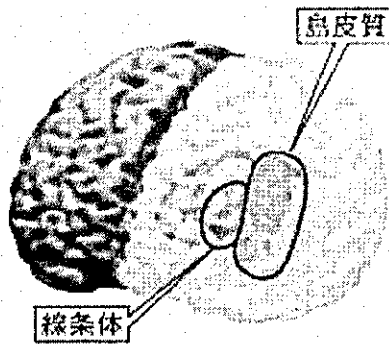
大学法人化は、大学の運営をより効率的にし、社会との連携を強化する上で重要な役割を果たしています。しかし、同時に、大学の公益性や教育の質の維持も重要な課題です。

今後の大学法人化の進展を期待するとともに、大学の本来の使命をしっかりと果たすことが求められています。

# 読賞新聞

2004年5月16日 7月21日 水曜日

脳の中では、長期的な報酬を得るときは基底核、視床核という部位の上部が、短期的な報酬を得るときはそれぞれ下部の活動に依拠している(前野隆之・ATR奈良長島研究所の共同発表)



## 長短判断使う脳に差

キレるうつ病の解明にも期待

報酬予測する脳が、世界で初めて、基底核(大脳皮質の下)と視床核(大脳皮質の上)の両方から報酬予測に関与していることが、京都府立医科大学の山崎隆之教授らの研究で明らかになった。この研究は、報酬予測に関与する脳の部位が、うつ病の発症に関与していることを示唆している。

ATR・奈良長島研究所の山崎隆之教授は、「報酬予測は、脳の基底核と視床核の両方から行われる」という仮説を立て、この仮説を検証するために、報酬予測に関与する脳の部位を調べる実験を行った。その結果、報酬予測は、基底核と視床核の両方から行われることが明らかになった。

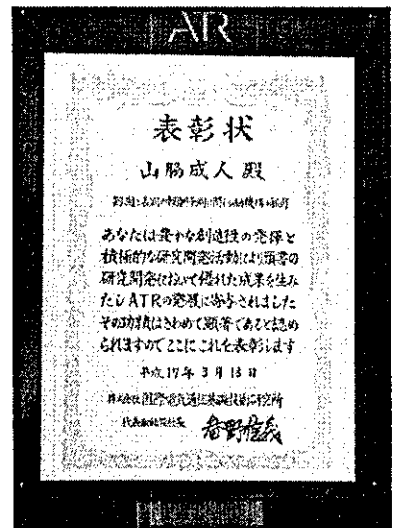
この結果は、医学博士・山崎隆之教授の論文「報酬予測に関与する脳の部位」が、Nature Neuroscience 7:887-93 (2004)に掲載された。

うつ病は、報酬予測に関与する脳の部位が、正常な状態から機能不全になることで発症する。山崎教授らの研究は、この仮説を検証するために、報酬予測に関与する脳の部位を調べる実験を行った。その結果、報酬予測は、基底核と視床核の両方から行われることが明らかになった。

この結果は、医学博士・山崎隆之教授の論文「報酬予測に関与する脳の部位」が、Nature Neuroscience 7:887-93 (2004)に掲載された。



国際電気通信基礎技術研究所(ATR) President Award受賞



短期と長期の報酬予測に関わる脳機能の解明 Nature Neuroscience 7:887-93 (2004)



## Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study.

Shirao N, Okamoto Y, Mantani T, Okamoto Y, Yamawaki S.  
Department of Psychiatry and Neurosciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

BBCをはじめ世界各国で報道される！


**BBC NEWS** WORLD EDITION
**England**

Last Updated: Wednesday, 5 January, 2005, 00:08 GMT

 E-mail this to a friend  Printable version

### Brain theory of eating disorders

Women may be more at risk of eating disorders than men because of the way their brain processes information.



Scientists found the female brain responds differently to a man's when exposed to certain words concerned with body image.

Woman appear more sensitive about body image.


The findings may provide an explanation for why ten times as many women develop anorexia and bulimia than men.


The study, by Japan's Hiroshima University, is published in the British Journal of Psychiatry.

British experts welcomed the research and said it could lead to a better understanding of how eating disorders develop.

“ We know there are differences between how men and women reason and think.”

Eating Disorders Association

 People in the know find their dream homes online
**England, Wales**

 ic

### It's all in the brain - why girls are prone to anorexia

Jan 5 2005  
David Wilkinson, Western Mail

SCIENCE rather than vanity is the reason why women are more likely than men to be hurt and insulted by comments about their weight.

Japanese researchers may have made an important breakthrough in understanding why eating disorders are 10 times more common in women than men.

They have discovered each sex uses a different part of the brain to process unpleasant words concerning body image.

Women use an area which warns of threats by recognising signs of fear. The findings suggests that negative words associated with body image are received as "fearful information". It is not yet understood why they find the words fearful.

Both sexes found the words equally unpleasant, but while men processed them cognitively, women did so more emotionally.

Professor Shigeto Yamawaki and his team at Hiroshima University have published their research in the current issue of the British Journal of Psychiatry.

Prof Yamawaki has pinpointed the area in women's brains which processes unpleasant words concerning body image.

He said, "Previous studies suggested that the amygdala [part of the brain] is concerned in fear conditioning, in the recognition of fearful facial expressions, and in evocation of fearful emotional responses from direct stimulation."

The English translation of the Japanese words which triggered reactions in this area include "obesity, corpulence, buxom, thick, fatty, gain weight, heavy, chubby, [and] stumpy".

There is no suggestion that there could be a surgical solution to eating disorders, but the professor hopes to that his work will help in the development of effective

## Body image: bij vrouwen ander hersendeel actief dan bij mannen



Eergisteren

Vrouwen die denken dat hun achterste dikker is dan het in werkelijkheid is, doen eigenlijk alleen maar wat on'angs in een onderzoek van Hiroshima University werd gevonden. Wetenschappers hebben vastgesteld welk deel van de hersenen betrokken is wanneer de lengte en afmetingen van de vrouw ter sprake komen. Als vrouwen woorden horen zoals "obesitas", "corpulentie" en "zwaar" begint bij vrouwen de amygdala plotseling overuren te draaien.

Het is het gebied dat ook verantwoordelijk is voor boosheid en angst. Dat zou kunnen verklaren waarom vrouwen opmerking over hun figuur zo persoonlijk opvatten. Op mannen hebben deze woorden veel minder effect omdat bij mannen deze woorden de delen van de hersenen betrokken bij rationeel denken en probleemoplossen worden geactiveerd.

Anorexia en Boulimia komen tien keer zo vaak voor bij vrouwen dan bij mannen. De onderzoekers zijn van mening dat dit kan komen omdat de hersenen van de vrouwen overreageren emot'oneel negatieve situaties.  
(Bron: British Journal of Psychiatry, 2005).

Dcor: Beheerder | Reageer op d t bericht



**Health InfoCenter**

- Health News
- Health Library
- Health Topics
- Healthy Living
- Personal Health Manager



**Health News**  
Daily articles from HealthDay News, breaking news on health issues, drug approvals and recent discoveries.

Health Highlights: Jan. 5, 2005

## Brain Response May Explain Why Women Prone to Eating Disorders

Women may be more likely than men to suffer from eating disorders because women's brains process information differently, says a Japanese study.

Hiroshima University researchers found that women's and men's brains show different responses when viewing words linked to body image, BBC News Online reported.

The study included 13 women and 13 men who were shown a set of unpleasant words that described body image and another set of neutral words. Magnetic resonance imaging was used to scan the volunteers' brains while they scanned the words.

The results showed that in women, the unpleasant words triggered a response in the amygdala, an area of the brain believed to become active when a person feels threatened.

There was little amygdala activity in the men. Their response to the unpleasant words was seen in the medial prefrontal cortex, a brain region associated with rationalizing information, the researchers said.

"Our results suggest men processed the words more cognitively than emotionally. On the other hand, women processed them more emotionally," the authors noted.

Women are 10 times more likely than men to develop anorexia and Bulimia, the researchers said.

The study appears in the British Journal of Psychiatry.



Brazil

Search For

Wednesday 5 January 2005

Why 'fatty' jibes hurt men less

By Celia Hall, Medical Editor  
(Filed: 05/01/2005)

Scientists have shown why jibes about weight and body shape tend to bounce off men but upset women.

They have found that when men and women are asked to think about "unpleasant" words associated with being fat, different parts of their brains are activated.

The research may help to explain why women are 10 times more likely than men to suffer from eating disorders.

In the study, led by Dr Shigeto Yamawaki from the University of Hiroshima, Japan, 13 men and 13 women with an average age of 25, were confronted with sets of words including fatty, thick, stumpy, chubby, heavy, obesity, corpulence and buxom.

They were asked to think about them while the activity in their brains was observed using MRI scanning.

In men, the part of the brain most activated in response to the unpleasant words was the medial prefrontal cortex, associated with emotions and dealing with them. In women, activity was seen in the amygdala, associated with perceiving threat and fear.

Dr Yamawaki says in the British Journal of Psychiatry: "Men may not process unpleasant words concerning body image as fearful information, whereas women seem to do so".

External Links

British Journal of Psychiatry

Eating Disorders? What should I do? We Can Help. Call Remuda Ranch for Answers & Help. www.remudaranch.com

Eating Disorders Free resources and links to combat eating disorders. www.meddrinks.com

Help for Eating Disorders Online, Interactive Programs, Private, Therapist Recommended www.MySelfHelp.com

Japan

2005年(平成17年)2月6日(日曜日)

「太る」「脂肪」は恐怖の言葉? 広大教授ら研究 女性の脳過敏に反応

「太る」「脂肪」は恐怖の言葉? 広大教授ら研究 女性の脳過敏に反応

恐怖に反応 女性 太る「せい肉」と聞き 男感情を抑制



32℃ THE SANKET SHIMBUN





論 文 業 績

別 刷 集

# Influence of immobilization stress on the levels of CaMKII and phospho-CaMKII in the rat hippocampus

Takami Suenaga, Shigeru Morinobu, Ki-ichiro Kawano, Takuya Sawada and Shigeto Yamawaki

Department of Psychiatry and Neurosciences, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

## Abstract

The phosphorylation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) II, induced by an increase in the intracellular  $Ca^{2+}$  concentration, is involved in the alteration of brain functions such as memory formation. In the present study, we examined the influence of various immobilization stress paradigms on the phosphorylation of CaMKII (phospho-CaMKII) and CaMKII levels in the rat hippocampus. Immunoblot and immunohistochemical analyses were performed to examine the levels of CaMKII and phospho-CaMKII. Real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) was performed to analyse the mRNA levels of *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptor subtypes. Acute (single) and repeated (4 d), but not chronic (14 d), stress exposure of 45 min or longer duration significantly increased phospho-CaMKII levels without affecting the levels of CaMKII. Pre-treatment with NBQX, a selective AMPA receptor antagonist, significantly prevented this stress-induced increase. In contrast, two NMDA receptor antagonists, LY235959 and MK-801, showed no inhibitory effect on phospho-CaMKII levels during acute stress. Neither acute nor chronic stress changed mRNA levels of NMDA and AMPA receptors. These results demonstrate that immobilization stress promotes the phosphorylation of CaMKII. The increase in the intracellular  $Ca^{2+}$  concentration by the activation of AMPA receptors may play a role in the stress-induced phospho-CaMKII in the rat hippocampus.

Received 21 May 2003; Reviewed 3 September 2003; Revised 19 November 2003; Accepted 23 November 2003

**Key words:** AMPA receptor, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, immobilization stress, NMDA receptor, phosphorylation.

## Introduction

Various stresses can alter brain function through the phosphorylation of neurotransmitter receptors as well as the expression of neuronal genes. It has been revealed that stress can regulate the levels of receptors coupled with second messengers, such as cAMP or calcium ( $Ca^{2+}$ ), which are closely involved in the phosphorylation of protein kinases (Duman, 1995). Numerous studies have demonstrated that immobilization stress increases the synaptic level of glutamate

and the activation of its receptors (Bartanusz et al., 1995; Duman, 1995; Lowy et al., 1993, 1995; Schwendt and Jezova, 2000; Tocco et al., 1991). Thus, immobilization stress may alter  $Ca^{2+}$ -dependent signal transduction in the brain.

It is well known that one of the protein kinases, calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) II, also plays an important role in synaptic plasticity, such as long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) (Bejar et al., 2002; Giese et al., 1998; Lisman et al., 2002; Lledo et al., 1995; Malenka, 1995; Malenka et al., 1989) involved in memory formation (Izquierdo and Medina, 1995; Silva et al., 1992). Recently several studies have reported links between stress and phosphorylation of CaMKII (phospho-CaMKII) in regional changes in the hippocampus (Blank et al., 2002, 2003; Gerges et al., 2003). However, influence of immobilization stress on CaMKII under

Address for correspondence: Dr S. Yamawaki, Department of Psychiatry and Neurosciences, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551, Japan.  
Tel.: +81-82-257-5205 Fax: +81-82-257-5209  
E-mail: yamawaki@hiroshima-u.ac.jp

various time paradigms has not been fully studied in the entire hippocampus. In addition, the mechanism by which stress affects the phosphorylation of CaMKII remains to be determined.

In the present study, we first examined whether various stress paradigms using immobilization affected the levels of CaMKII and phospho-CaMKII in the rat hippocampus. Secondly, we identified the signal transduction pathway involved in the up-regulation of phospho-CaMKII in response to a single immobilization stress.

## Method

### Animals

Male Sprague-Dawley rats weighing 250 g (Japan Charles River, Yokohama, Japan) were used in our studies. They were housed in groups of three per cage with food and water available ad libitum and kept on a 12 h:12 h light-dark cycle (lights on at 08:00 hours). All experimental procedures were approved by the Hiroshima University Medical Science Animal Care Committee.

### Immobilization stress

In the acute study, rats were subjected to a single immobilization stress for either 45 or 90 min and sacrificed immediately after the end of the stress session. In order to investigate whether rapid reversal of the stress-induced phosphorylation of CaMKII was observed, some rats under 90-min immobilization were returned to their home cages for 60 min after the stress session, and then decapitated. In the 4-d repeated immobilization stress, rats were subjected to 45-min immobilization stress per day for 4 consecutive days. They were sacrificed immediately after the end of the stress session on day 4. In the chronic study, rats were subjected to repeated immobilization stress exposure of 90 min duration per day for 14 consecutive days and sacrificed immediately after the end of the stress session on day 14. To investigate the influence of repeated stress on the basal level of phospho-CaMKII in the hippocampus, some rats under chronic stress were returned to their home cages for 24 h after immobilization on day 13, and then sacrificed on day 14. Each rat was immobilized by placing it inside a disposable clear polyethylene rodent restraint cone (Harvard Apparatus, South Natick, MA, USA) with only the tail protruding. The large end of the cone was closed with tape at the base of the tail. The bag size was adjusted according to the size of the rat in order to achieve complete immobilization. A hole in

the small end of the cone allowed the rats to breathe freely.

Another group of rats (sham) was kept under non-stress conditions prior to sacrifice.

### Drug treatment

Among  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) antagonists, NBQX, a selective and competitive AMPA receptor antagonist, has two advantages compared with CNQX. NBQX does not act as an *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) antagonist (via the glycine site) and it shows greater central nervous system (CNS) activity when administered systemically (Smith et al., 1991). CNQX does not effectively cross the blood-brain barrier (BBB) (Birder and de Groat, 1992; Fink-Jensen et al., 1992; Kakizaki et al., 1996; Yoshiyama et al., 1995). In contrast, an anticonvulsant effect of NBQX occurred 15–60 min after administration in rats at the same dose as that used in the present study (Smith et al., 1991). NBQX disodium salt (Tocris, Ellisville, MO, USA) was dissolved in distilled water (DW) and 11.95 mg/kg was intraperitoneally injected 20 min prior to immobilization.

LY235959 (Tocris), a competitive NMDA receptor antagonist, was dissolved in DW and 2.5 or 5.0 mg/kg was intraperitoneally injected 20 min before commencement of immobilization stress. Prior studies have shown that LY235959 can pass through the BBB and has a plasma half life of 1.6 h (Chartoff et al., 1999; Dahlem and Eckstein, 1992).

(+)-MK-801 maleate (Tocris), a potent, selective and non-competitive NMDA receptor antagonist, was dissolved in DW and 0.5 mg/kg was intraperitoneally injected 20 min prior to immobilization. MK-801 can penetrate the BBB, and its peak plasma concentration and plasma half-life are 10–15 min and 1.6 h respectively (Hatfield et al., 1992). Sham rats for NBQX, LY235959 and MK-801 treatment were injected with the same amount of DW and were kept under non-stress conditions.

Nimodipine (Tocris), a central acting L-type  $\text{Ca}^{2+}$ -channel blocker, was suspended in 1% Tween-80 in saline and 2.5 or 5.0 mg/kg was intraperitoneally injected 45 min prior to immobilization, based on its duration of action (Taya et al., 2000). Sham rats for nimodipine treatment were injected with the same amount of 1% Tween-80 in saline and were kept under non-stress conditions.

### Western blot

Following decapitation, the intact brain was quickly removed and transferred to an ice-cold artificial

cerebrospinal fluid (aCSF) solution of the following composition: 5 mM KCl, 126 mM NaCl, 1.25 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM D-glucose, 25 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , and 2 mM  $\text{MgSO}_4$ , containing 10 mM sodium fluoride (NaF). We removed the whole hippocampus from the brain in aCSF containing NaF. The tissues were then quickly frozen at  $-80^\circ\text{C}$ . The entire hippocampus was homogenized on ice with a Polytron homogenizer at top speed (30 000 rpm) in homogenization buffer containing 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 10 mM sodium phosphate, 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  soybean trypsin inhibitor, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  aprotinin, 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  leupeptin, 2 mM DTT, 25 mM benzamidine, 25 mM NaF, 1 mM orthovanadate and 1 mM phenylmethylsulphonyl fluoride (in 100% ethanol). The insoluble material was removed by centrifugation at 350 g at  $4^\circ\text{C}$  for 5 min. Protein concentrations were determined with a Bio-Rad protein assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Equal amounts of protein (8.7–17.7  $\mu\text{g}$  for the measurement of phospho-CaMKII, 0.87–1.78  $\mu\text{g}$  for the measurement of  $\alpha$ -CaMKII) for each group were separated on a 10% SDS gel (ATTO, Tokyo, Japan) and transferred to a PVDF membrane (ATTO) using a semi-dry blotting apparatus (Bio-Rad). The blots were blocked overnight at  $4^\circ\text{C}$  with PVDF buffer [20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl, 0.2% I-Block<sup>TM</sup> and 0.1% Tween-20]. Then, the blots were incubated with anti-ACTIVE CaMKII pAb, (pT<sup>286</sup>) (1:1000) (Promega, Madison, WI, USA) in PVDF buffer at room temperature for 2 h. After washing three times (15 min each) with 75 ml PVDF buffer, the membranes were incubated for 1 h with donkey anti-rabbit IgG (H+L) secondary antibody conjugate (Promega) diluted 1:8000 in PVDF buffer. After washing three additional times with PVDF buffer and twice with TBS [20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl], the phospho-CaMKII band was detected by a colorimetric method (PerkinElmer, Boston, MA, USA).

The  $\alpha$ -CaMKII level was determined using anti-CaMKII,  $\alpha$ -subunit (Upstate Biotechnology, New York, NY, USA) and anti-mouse IgG, HRP-linked antibody (Cell Signaling, Beverly, MA, USA). After transferring, the membranes were blocked in TBS containing 5% non-fat dry milk and 0.05% Tween-20 (TBST-MLK) at  $20$ – $25^\circ\text{C}$  for 20 min with constant agitation, and then incubated overnight with anti-CaMKII (1:1000) in TBST-MLK at  $4^\circ\text{C}$ . After washing twice with DW, the membranes were incubated with anti-mouse IgG, HRP-linked antibody (1:3000) in TBST-MLK at room temperature with agitation for 1.5 h. They were washed with DW twice and then incubated in TBS 0.1% Tween-20 for 4 min. After rinsing in 4–5 changes

of DW, the CaMKII bands were detected by a colorimetric method (PerkinElmer). The density of the immunoreactive bands was quantified with a Macintosh-based ATTO Image analysis program (version 4.0; ATTO). We carefully selected the immunoreactive bands with densities within the linear range of film sensitivity.

#### Immunohistochemistry

Following decapitation, the intact brain was removed from the skull and quickly frozen using powdered dry ice and stored at  $-80^\circ\text{C}$ . Freshly frozen coronal brain sections (15  $\mu\text{m}$ ) through the hippocampus were cut using a cryostat, thaw-mounted onto slides and fixed with 4% paraformaldehyde for 5 min. Sections were washed three times with TBS (PBS 0.1% Triton X-100) and pre-treated with 10%  $\text{H}_2\text{O}_2$  in methanol to neutralize the endogenous peroxidase activity. The sections were then washed twice in TBS for 10 min and autoclaved in TBS at  $95^\circ\text{C}$  for 15 min. After being blocked in 10% sheep serum in TBS for 60 min, the sections were incubated overnight at  $4^\circ\text{C}$  with anti-ACTIVE CaMKII pAb (pT<sup>286</sup>) (Promega) diluted 1:500 in 10% sheep serum in TBS. After washing four times in TBS for 10 min each, the sections were incubated at room temperature for 180 min with goat anti-rabbit IgG (H+L) HRP conjugate (Zymed, San Francisco, CA, USA) diluted 1:500 in 10% sheep serum in TBS. They were then washed four times in TBS for 10 min each and exposed with Dako liquid DAB+substrate chromogen solution (Dako, Carpinteria, CA, USA). The immunohistochemical signal for phospho-CaMKII was detected using a digital video-image analyser (Nikon ACT-1, version 2.00, Tokyo, Japan).

#### Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR)

Total RNA was extracted using the RNAqueous<sup>TM</sup> Total RNA Isolation kit (Ambion, Austin, TX, USA) according to the manufacturer's instructions. After treatment with RNase-free DNase I (Takara, Shiga, Japan), a single-stranded cDNA was synthesized using reverse transcriptase (Toyobo, Osaka, Japan). RT-PCR was performed with an ABI7700 sequence detection system [PerkinElmer (PE) Applied Biosystems, Foster City, CA, USA] to quantitate relative mRNA levels in samples. RT-PCR was performed to amplify the mRNA of NR1, NR2A, NR2B and GluR2. The primers and TaqMan hybridization probes were designed using Primer Express software (PE Applied Biosystems). Table 1 shows the sequences and fluorescent dyes of the PCR primers and TaqMan probes