

3. よくそのようなことがある。

47. お子さんはいままでに同じ質問をしつこくする(同じ質問を繰り返す)ことがありましたか？

1. そのようなこと(同じ質問をしつこくする)はなかった。
2. 多少(時々)そのようなことをした。
3. よくそのようなことをした。

→ 上記の質問で2.または3.と答えた方のみお答え下さい。

現在は同じ質問をしつこくすることがありますか？

1. そのようなこと(同じ質問をしつこくする)はしない。
2. 多少(時々)そのようなことをする。
3. よくそのようなことをする。

48. お子さんはいままでに普段通りの状況や手順が急に変わる(予定・習慣の変更、慣れた道順の変更、行事の準備で園の日課が変わる)と混乱することがありましたか？

1. そのようなこと(普段通りの状況や手順が変わると混乱する)はなかった。
2. 多少(時々)そのようなことがあった。
3. よくそのようなことがあった。

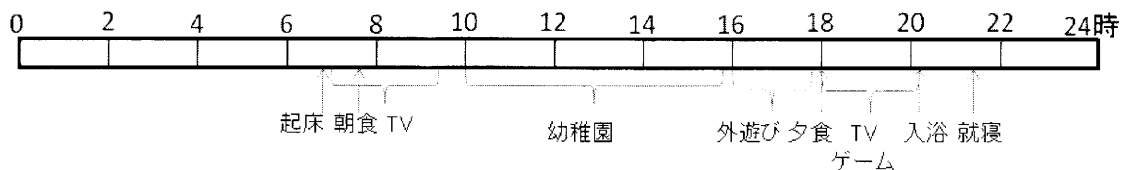
→ 上記の質問で2.または3.と答えた方のみお答え下さい。

現在は同じ普段通りの状況や手順が急に変わると混乱することがありますか？

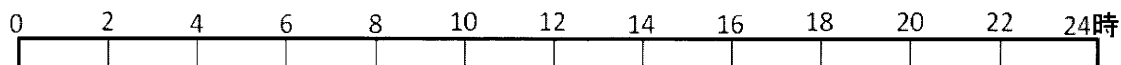
1. そのようなこと(普段通りの状況や手順が変わると混乱する)はない。
2. 多少(時々)そのようなことがある。
3. よくそのようなことがある。

49. お子さんの大体の生活リズムを記入例にならってご記入ください。

**記入例**



**お子さんのおおよその生活のリズム(平日)を上例に習ってご記入ください**



50. 朝食は毎日食べますか？

1. 必ず      2. 必ずではない

51. 睡眠は(1. ほとんど目を覚まさずに朝まで眠る。    2. 一晩に一回以上目を覚ます。)

52. 朝の寝起きの機嫌は(1. 良い    2. 悪い )

\*\*\*\*\*以上です。ご協力ありがとうございました\*\*\*\*\*

ご質問などお問い合わせ

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

研究代表者：三重大学大学院医学系研究科 成田正明

〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

三重大学大学院医学系研究科・発生再生医学

TEL 059-232-1111（内線 6326）

FAX 059-232-8031

## 子どもの発達に関する調査へのご協力をお願い

この度は、厚生労働省科学研究費補助金研究「環境有害物質と認知行動・情動異常関連の疫学調査」研究について、ご協力をお願いいたしたく、その概要を説明いたします。

本研究は、厚生労働省研究班「化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究」（代表研究者 三重大学 成田正明）の研究項目の一つです。

### 【研究の趣旨】

子どもたちの情動や認知行動（こころ・精神の活動や知能）に影響するさまざまな要因が指摘されていますが、これらの要因のひとつに妊娠中を含む化学物質ばく露の可能性が考えられています。これを明らかにするため、本研究では化学物質と子どもの情動や認知行動の発達の関連を調べることになりました。化学物質としては、環境中の水銀や鉛などの重金属や微量元素、また薬剤などが考えられています。

お子さんの毛髪や乳歯の中にはお子さんがこれまで接触してきたいろいろな成分が蓄積していると考えられます。本研究では、お子さんの毛髪（ひとつまみ程度）や抜けた乳歯を提供して頂き、これらに含まれる化学物質を測定し、また、保護者の方には妊娠中の状況や生後の発達歴などの質問（調査票）にお答えいただき、両者の関連を検討いたします。

今回の研究結果をもとに、今後安全安心な社会の構築のための提言を広く行政から行っていく予定です。

### 【本日お渡しするもののリスト（袋の中身）】

1. この説明書
2. カラーパンフレット（乳歯、毛髪のご提供とご記入のお願い）
3. 調査票
4. 抜けた乳歯と毛髪を入れるチャック付き小型ビニール袋（2枚）
5. 謝礼（図書カード）返送用封筒（必ずあて先をお書きください。切手不要。）
6. 記入済み調査票、毛髪、歯を送って頂く返信用封筒（2枚、1枚は予備）
7. 毛髪の切り方の説明（写真入り）

### 【調査方法】

小学校就学前検診にご来場したお子様などの幼児・児童の保護者の方に、妊娠中や生

後の発達の様子に関する調査票とお子様の歯や毛髪をお送りいただくビニール袋、返信用封筒などが入った袋一式をお渡しいたします。

調査内容に同意され、ご協力いただける場合は以下の手順でお願いいたします。歯、毛髪および調査票の全部または一部を返送して頂いたことをもって、本研究への参加に同意していただいたものといたします。

1. 袋の中に入っているものをご確認下さい（次にリストがあります）。
2. 調査票、ビニール袋、返信用封筒に同じ番号（ID 番号）が記載されていることをご確認下さい（無記名調査のため、記載番号で検体と調査票を一致させています）。
3. ご自宅で調査票にご記入ください。調査票は無記名ですが、個別にお子様の結果を知りたい方は、後日、研究担当者（成田正明、下記）がお答えします。その場合、調査票の ID 番号が必要となります。
4. ご提供いただく毛髪はひとつまみです（別紙をご覧ください）。
5. 以前抜けた乳歯がお手元があり、毛髪、記入済み調査票の3点がすでにそろっている場合は、図書カード返信用封筒（切手不要）にご住所とお名前を記入し、返信用封筒（切手不要）に入れてご投函下さい。
6. 抜けた歯がお手元でない場合は、先に、毛髪と記入済み調査票を返信用封筒（切手不要）に入れてご投函下さい。後日、お子様の乳歯が抜けた時に、ビニール袋に歯を入れ、図書カード返信用封筒（切手不要）にご住所とお名前を記入し、予備の返信用封筒（切手不要）でお送り下さい。
7. 乳歯、毛髪および記入済み調査票の3点が揃いましたら謝礼の図書カード 1000 円分をお送りいたします。図書カード返信用封筒に記載されたご住所とお名前を当方でひかえることは一切ありません。また、外部にも漏らしません。

### **【ご留意事項】**

1. 歯や質問紙の返送をもって本研究に同意していただいたものとみなします。研究は、皆様の自発的同意と協力によって行います。参加されてもされなくても不利益が生じることはありません。
2. すべての研究は十分な説明と同意を得て行います。
3. 心身への負担、侵襲や危険性のないように行います。
4. 本調査は無記名で行われますが、個別に結果を知りたい方は、研究代表者（成田正明、下記）にご連絡ください。その場合、調査票の ID 番号をお伝えください。
5. 費用はかかりません。
6. 本研究の内容は、学術論文、学会発表等で公表されることがありますが、その際は個人を特定できない方法で行います。
7. 知的財産は研究者に帰属します。
8. 本研究に関しご質問がある場合には下記へご連絡ください。

**【研究代表者】**

成田正明（日本小児科学会認定小児科専門医）：三重大学大学院医学系研究科・発生再生医学・教授  
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174 電話 059-232-1111(内線 6326)

**【研究分担者】**

横山和仁：順天堂大学医学部・衛生学・教授  
〒1123-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 電話 03-5802-1046

成田奈緒子：文教大学教育学部・教授（質問紙解析）（日本小児科学会認定小児科専門医）  
〒343-8511 埼玉県越谷市南荻島 3337 電話 048-974-8811

（説明日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日）

（説明者 \_\_\_\_\_ ）

注：説明日・説明者は対面で説明の場合のみ記載

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版年
Naoko Narita, Mami Tazoe, Masaaki Narita	Obsessive Eating	Victor R. Preedy	The Handbook of Behavior, Diet and Nutrition	Springer	印刷中
Naoko Narita, Mami Tazoe, and Masaaki Narita.	Hyperkalemia and hyperdopaminemia along with psychological modification induced by an obsessive eating of banana in an anorexia nervosa adolescent	Alisha E. Cohen	Bananas: Nutrition, Diseases and Trade Issues	Nova Science	2011
成田奈緒子	0～2歳 能力をグ ングン伸ばす赤ち やんの脳とこころ を育てる親子レッ スン			童夢	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・	ページ	出版年
Masaaki Narita, Akiko Oyabu, Yoshio Imura, Naoki Kamada, Tomomi Yokoyama, Kaori Tano, Atsuko Uchida, Naoko Narita	Nonexploratory Movement and Behavioral Alterations in a Thalidomide or Valproic Acid-induced Autism Model Rat	Neuroscience Research	66	2-6	2010
成田奈緒子・熊倉悠 佳・田副真美・成田 正明・酒谷薫	役割演技の脳科学的評価 と学級活動への応用性の 検討,	文教大学教育 学部紀要	44	15-24	2010
成田正明	化学物質の胎生期ばく露 による情動・認知行動に 対する影響の評価方法に 関する研究	食品衛生研究	60	7-13	2010
Kawaai K., Tominaga-Yoshino K., Urakubo T., Taniguchi N., Kondoh Y., Tashiro H., Ogura A., Tashiro T.	Analysis of gene expression changes associated with long-lasting synaptic enhancement in hippocampal slice cultures after repetitive exposures to glutamate	J. Neurosci. Research	88	2911-22	2010



その他

発表者氏名	タイトル名		ページ	出版年
成田正明	化学物質の胎生期ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究	三重大学環境報告書 2010	32	2010
成田正明	中日新聞「研究室発」 “発達障害の原因を探る”			2010年6月15日 朝刊
成田正明	NHKテレビ・視点論点 “妊娠中の化学物質と子どもの発達”			2010年9月21日 放映

#### IV . 研究成果の刊行物・別刷

大学院医学系研究科・医学部

Graduate School of Medicine/Faculty of Medicine

● 化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究

生命医科学専攻 ゲノム再生医学講座 発生再生医学／成田正明(教授)

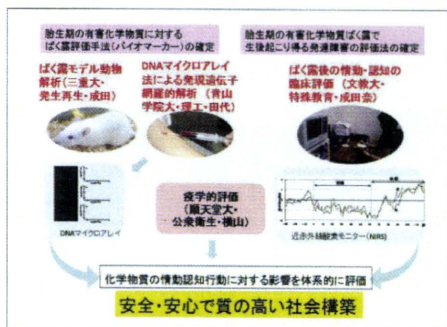
近年、自閉症やアスペルガー症候群などの発達障害が増加傾向にあるとされています。これは、発達障害が世の中に認知されるにつれ従来診断されなかった軽度のもも含まれるようになってきているから、と考える人もいますが、ここ30年で数十倍にも増加している事実をふまえるとそれだけでは説明しきれません。昨今社会問題となっている環境中のさまざまな化学物質の妊娠中のばく露が、生後の情動や認知行動異常とどのような関係があるのかを解明するための、環境先進大学である三重大学を拠点に組織された厚生労働省研究班について紹介します。

平成21年、国の厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」に標題研究が採択されました(代表・成田正明教授)。本研究は、胎生期・発達期の化学物質ばく露が、生後の情動や認知・行動の異常に関連するかどうかを明らかにする研究で、三重大学を拠点に実施する研究です。胎生期に化学物質、即ち重金属・ニコチン・アルコール・薬剤などがばく露すると生後の情動や認知・行動にどう影響を与えるのか、与えるならその種類・量・臨界期(妊娠中のいつが最も影響を受けやすいか)を明らかにし、同時にここまでは心配ないとする量なども明らかにし、結果を公表して妊娠期と化学物質に関する知識の国民への啓蒙を目的とするものです。たとえば水銀。2003年6月3日、厚生労働省により「水銀を含有する魚介類等の摂取に関する注意事項」が発表されましたが、これは妊婦の魚介類の過剰な摂取が、生まれてくる子どもの発達上の異常と関連するのではないかというものです。本指針ではバンドウイルカは1回60~80gとして2ヵ月に1回までなど、7魚種について具体的な量を示して注意が呼びかけられていましたが、2005年11月にはこの注意事項が見直され、クロマグロ(本マグロ)なども注意の対象となり、計15種類の魚種について注意が呼びかけられました。(本マグロは1週間に80g程度まで)

しかし、胎児性水俣病のような例はともかく、実際に水銀を含む魚介類の摂取が具体的に生後の発達にどのように関係してくるのかという科学的根拠は、まだはっきりしていないのが現状です。このままでは、厚生労働省の注意事項はすべての国民・妊婦に漠然とした不安を煽るだけとなってしまいます。これを科学的に立証するための研究でもあります。

研究班では胎生期の薬剤ばく露による動物実験、発達障害などのヒト情動・認知行動の異常における脳機能を非侵襲的に評価する方法の開発と共に、全国の研究協力者から得られた検体中に含まれる化学物質の分析と発達に関する質問紙のデータを解析し、環境有害化学物質との関連を明らかにしていく予定です。

成田教授のこの取り組みはNHKテレビでも取り上げられました。  
NHKテレビ「視点論点」  
～妊娠中の化学物質と子どもの発達～  
平成22年9月21日放映



研究プロジェクト体制図



試料・質問紙

平成21年度厚生労働科学研究(化学物質リスク研究)

# 化学物質の胎内曝露による情動・認知行動異常

Developmental Disorders Induced by Embryonic Exposure to Chemical Substances

三重大学大学院医学系研究科 教授<sup>1)</sup>  
青山学院大学理工学部 教授<sup>2)</sup>  
文教大学教育学部 教授<sup>3)</sup>  
順天堂大学医学部 教授<sup>4)</sup>

成田正明<sup>1)</sup>, 田代朋子<sup>2)</sup>, 成田奈緒子<sup>3)</sup>,  
横山和仁<sup>4)</sup>

Mie University Graduate School of Medicine<sup>1)</sup>  
Aoyama Gakuin University College of  
Science and Engineering<sup>2)</sup>  
Bunkyo University Faculty of Education<sup>3)</sup>  
Juntendo University Faculty of Medicine<sup>4)</sup>

Masaaki NARITA<sup>1)</sup>, Tomoko TASHIRO<sup>2)</sup>,  
Naoko NARITA<sup>3)</sup>, Kazuhito YOKOYAMA<sup>4)</sup>

## I はじめに

わが国の日常生活において使用される化学物質は数万種に及ぶといわれ、国民生活を豊かなものとすることに貢献している反面、ヒトの健康への有害影響が社会的に懸念されている。

著者らは平成21年度より厚生労働科学研究費補助金の補助を受け、化学物質リスク研究事業「化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究」<sup>1)</sup>を立ち上げた。本研究班では、①ヒトでの化学物質胎内曝露の事象を動物で再現したモデル動物の解析(三重大大学教授 成田正明)、②胎内での化学物質曝露の有無の判定のためのバイオマーカー確定(発現遺伝子網羅的解析)(青山学院大学教授 田代朋子)、③情動・認知行動異常の評価のための非侵襲的診断法の普及(文教大学教授 成田奈緒子)、④化学物質の胎内曝露と生後の情動・認知行動の異常との関連の疫学的研究(順天堂大学教授 横山和仁)に焦点を当て、化学物質の胎内曝露によっ

て引き起こされる生後の情動・認知行動異常を、基礎医学・臨床医学・社会医学的側面から包括的理解を目指す。さらに胎生期・発達期の化学物質曝露が危険であるならその種類・量・臨界期などを明らかにし、また一方、ここまでは心配ないとする種類・量・臨界期なども明らかにし、今後の厚生労働行政に資することを目指し、広く国民への啓蒙を目的とする。

本稿では、その概要について紹介する。

## II 胎生期の化学物質曝露モデル動物の作成と解析

ヒトにおける化学物質の胎内曝露による情動・認知行動に対する影響を検討するには、疫学的手法、臨床研究のほか、化学物質に曝露させたモデル動物の解析は欠かせない。

しかしながら無数に存在する化学物質をただやみくもに妊娠動物に投与し生後の様子を観察しても、理論に基づいた結果は得られない。さらに、胎生期の胚子には、その臓器によって発生・分化

が障害されやすい時期(臨界期)があるため、化学物質の種類だけでなく、曝露時期も重要である。また、どのような化学物質が妊娠中のどの時期にどの程度曝露されればどのような先天性疾患を引き起こすかはかなり調べられてきたが、曝露による「情動・認知行動に対する影響」についてはまったく不明のままであった。

研究代表者の成田正明らはサリドマイド薬害被害者に、情動・認知行動異常の1つである自閉症患者が多数発生したことに着目し、ヒトで発生したサリドマイド胎内曝露による自閉症発症の過程を妊娠ラットでできる限り忠実に再現した。この方法を用いれば先に述べた自閉症の原因(複数かもしれない)が解明されるのを待つことなく自閉症モデル動物が作成でき、そのモデル動物解析を通じて自閉症の本態に迫ることができることになる。

自閉症スペクトラムは広いため、この方法で作成した自閉症モデル動物がヒトに発症しているすべての自閉症と同一の発症病態を呈しているとはもちろん考えられない。また言うまでもなくヒトとラットの種の違いも十分考慮すべきだが、本方法で作成した自閉症モデルラットを詳細に解析することでヒト自閉症の病態解明、治療法模索につながり得る可能性は十分期待できる点で、「モデル動物」としての役割をもち得る。

### Ⅲ サリドマイド胎芽病による先天性疾患とサリドマイド自閉症

サリドマイドは1957年10月、旧西ドイツで発売された催眠薬である。当初は「安全な」薬として妊婦を含め広く用いられ、まもなく日本でも製造が始まった。ところが妊娠初期の妊婦が内服すると児に短肢症などの障害が出るのがわかり回収され、市場に出回ることはいったんなくなった(しかしその後、サリドマイドは多発性骨髄腫をはじめ、がん、自己免疫疾患の治療薬として有効

である報告が出てから世界的に使われ始めている)。妊娠中のサリドマイド内服による被害者数は、1960年代後半までに認定されたもので日本では309名、全世界では数千名にのぼる。

サリドマイド薬害の症状は短肢症がよく知られているが、特に日本ではあまり知られていない合併症に「自閉症」がある。Stromlandらによれば受胎20～24日目に経胎盤的にサリドマイドに曝露されると、通常に比し高率に自閉症を発症するという。すなわち受胎20～24日目頃における脳神経系の発生発達のメカニズムが詳細に解明できれば、自閉症発症のメカニズムが解明できる可能性がある。

そこで筆者らは以上に述べたヒトで起こった疫学的事実を、動物を用いてできるだけ忠実に再現することを試みた。すなわち、さまざまな妊娠日齢の妊娠ラットを準備し、それら妊娠ラットに5%アラビアゴムに懸濁したサリドマイド500mg/kgを無麻酔下でゴム製カテーテルを用いた1回強制経口投与を行った。そのまま妊娠を継続させ、その後出生した仔を生化学的、形態学的、行動学的にとさまざまな観点から解析した。

そこでまず前述の方法で作成した仔ラットでの、セロトニン\*をはじめとするモノアミン濃度を測定した。

\*自閉症発症への神経伝達物質セロトニン系の異常の関与についてはいまだ論議の分かれるところであるが、自閉症病態を探るための数少ないバイオマーカーの1つではある。

その結果、妊娠9日目にサリドマイドを投与した群にのみ、海馬セロトニン濃度および前頭葉皮質でのドーパミン濃度に有意な上昇が見られた。さらに興味深いことにこのラットでは血中セロトニン値も正常に比して有意に上昇していた。血中セロトニン値の上昇はヒト自閉症患者においても1/3程度に見られる所見であり興味深い。ラット

の妊娠9日目はヒトでは受精後20～24日目にあたり、妊婦のサリドマイド服用で最も多く自閉症児が生まれたとされる時期に一致する。まったく同様の所見はやはり妊娠早期に服用すると児に自閉症発症が報告されている抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウムを用いた実験でも得られた。われわれはこの妊娠9日目にサリドマイドまたはバルプロ酸を投与して得られた仔ラットを「自閉症モデルラット」として報告した。

ヒト自閉症ではさまざまな病理所見が報告されているが、自閉症に特異的な所見、病態解明に密接に結びつくような所見はほとんど見つかっていない。前述のごとく本モデルラットで脳および血中セロトニン異常を認めたため、形態学検索を行うにあたって、まずセロトニン神経系に焦点を当てた。すなわちセロトニン神経の起始核である縫線核(ここでは背側縫線核)の発達の異常の有無を調べるため、縫線核のセロトニン陽性細胞数を、自閉症モデルラットとコントロールラットとで調べた。背側縫線核は頭尾方向に細長い構造をもつ。背側縫線核の中央付近では両ラットで差はほとんど見られなかったが、吻側尾側では大きな差があった。すなわち正常コントロールでは縫線核セロトニン陽性細胞は吻側では多く尾側に向かうにつれ少なくなるのに対し、サリドマイド投与、バルプロ酸投与のいずれかの方法によって作成した自閉症モデルラットでは、正常コントロールとは反対に、尾側に向かうにつれて増多していた。この所見を神経発生的見地から解釈すると以下

のようになる。

セロトニン神経系は、ドーパミン神経系と並んで、最も初期に発生を始める神経系の1つである。その幹細胞は、ラットにおける胎生(E)9に、ラット中脳と後脳の境界領域(isthmus)にすでに存在することが知られている。この細胞は、このisthmus付近にこの時期発現している転写因子Sonic Hedgehogや成長因子Fibroblast growth factor (FGF)8などの分化誘導因子の影響により、ドーパミンあるいは5-HT神経の前駆細胞へと分化誘導される。これらの因子を受け取った5-HT神経前駆細胞は遊走を始めることが知られており、その後、5-HT神経前駆細胞は分裂しながら正中線から外側や背側方向に遊走を始め、ラットではE12に初めて5-HT陽性細胞が吻側のクラスターで確認され、続いてE14には尾側のクラスターが確認される。これらの細胞はE15前後までに最終的な位置まで移動して分裂をやめ、成熟ラットでは中脳から延髄にかけて縫線核を形成する。

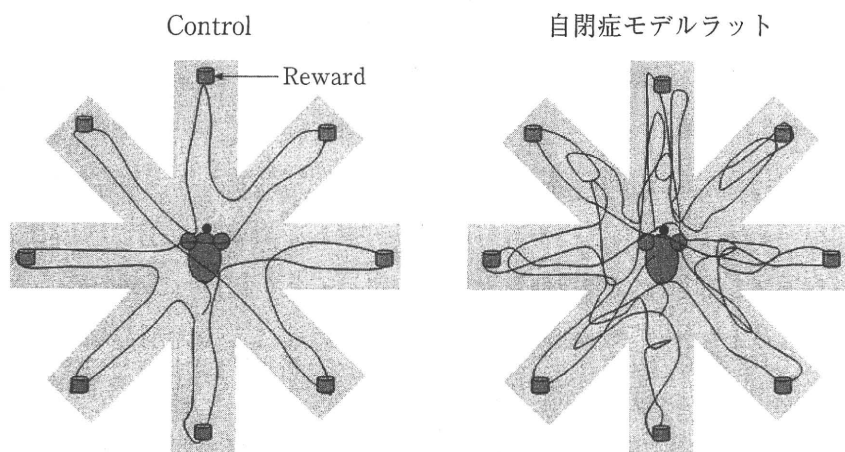
以上のように縫線核の発達においてはE9～E15が重要であり、なかでもE9という時期はセロトニン前駆細胞が出現するというきわめて重要な時期で、この時期にサリドマイドやバルプロ酸などの薬剤の経胎盤曝露が縫線核セロトニン神経系の正常な発達に対し不可逆的な悪影響を及ぼす可能性は十分考えられる。

このように私たちの研究室で作成した自閉症モデルラットは、ヒトで起こった疫学的事実を動物実験でできる限り忠実に再現したものであるが、

## 改訂 HACCP プラン作成ガイド

● B5判 104 ページ ● 定価 2,500 円(本体十税) ● 送料 実費

社団法人 日本食品衛生協会



自閉症モデルラットでは多動, 非探索的行動を認めた

図1 八方向放射状迷路を用いた行動実験

本ラットが「自閉症モデルラット」と言えるためには、ヒトではコミュニケーションの障害を主とするような「社会性の障害」が出ていなければならない。もちろんヒトとラットでは高次脳機能の違いからラットでヒト自閉症とまったく同じ症状が出るとは考えにくい。オープンフィールドテスト、放射状迷路テストなどの行動実験を繰り返し行った結果、本ラットは空間学習能力の低下に加えて、やみくもに動く行動、すなわち非探索的行動(nonexploratory movement)が見られた(図1)。これはヒト自閉症にも見られる行動で興味深い。

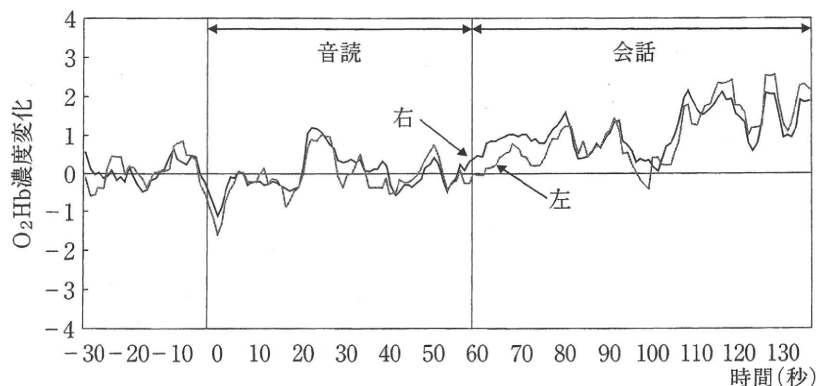
#### IV DNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析

サリドマイドを用いた上記の方法のみでは曝露の有無の判定・評価は十分とは言えない。研究分担者の田代らは、動物の神経系に特徴的な遺伝子の発現態様を網羅的、効率的に解析する手法(シナプトアレイ)を確立した。田代らはこの手法を用い、すでにさまざまな発達障害モデルでの評価でその有効性が確認されている。本分担研究ではまず、シナプトアレイを用いてさまざまな化学物質を妊娠ラットに曝露させ、脳内各部位の遺伝子発現プロファイルと比較解析する。化学物質の胎

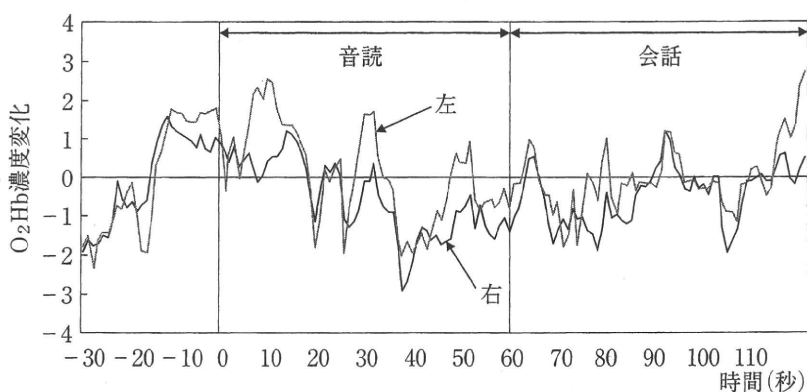
内曝露による情動・認知行動に対する影響を明らかにし、より客観的な発達障害診断法を開発するため、モデル動物を用いた網羅的遺伝子発現解析により、化学物質が影響を与える脳内部位とタイミングおよび発達障害に至るメカニズムを明らかにし、バイオマーカーの発見を目指す。平成21年度は、(1)胎生期サリドマイド曝露による自閉症モデルラット、(2)胎生期一生後初期トリブチルスズ(TBT)曝露ラットの2種類のモデル動物の生後発達過程における遺伝子発現プロファイルを非曝露対照群と比較解析した。

(1)では生後20日を中心に脳皮質で、ポストシナプス構成タンパクやミエリン構成タンパクの遺伝子に有意な発現変化を見いだした。また、セロトニン受容体サブタイプの多くは、生後20日以降に有意に発現上昇した。(2)TBT曝露では、脳皮質に比べて中脳での発現変化が大きく、離乳後にTBT摂取をやめた場合にも一部の遺伝子の変化が持続することから、不可逆的な影響を残す可能性があることを見いだした。

以上よりサリドマイド誘発自閉症モデルラットでは、セロトニン神経の投射先である脳皮質において、シナプス形成やミエリン形成に異常が生じていることが示唆された。



(a) 健常児 12歳女子



(b) アスペルガー障害児 12歳男子

- 健常児とアスペルガー障害児で60秒間の絵本の音読と、その直後に内容の会話をさせてみた。
- (a) 健常児では、音読→会話での移行で、左右前頭葉の $O_2Hb$ 濃度の急激な上昇が認められる。これは音読から、その内容を想起させるための口頭での質問による会話への切り替えがスムーズに行われていることを意味する。左右差もあまりない。
- (b) アスペルガー障害児では、音読→会話での移行で、 $O_2Hb$ の上昇は認められず、さらには左右の乖離傾向も認められた。これと頭部MRIを組み合わせることにより、情動・認知行動の異常を客観的に評価・把握することを目指す。

図2 近赤外線酸素モニター(NIRS)を用いた非侵襲的脳機能評価

今回の研究で「シナプトアレイ」のような焦点を絞ったDNAマイクロアレイは、発達期脳における化学物質の時期特異的、部位特異的影響を明らかにするうえで効率的な道具となることが確認できた。また、多様な化学物質をこのような方法で分類することで、その作用機序と障害に至る過程を解明し、バイオマーカーの探索に結びつけることができると考えられる。

## V 近赤外線酸素モニター(NIRS)を用いた非侵襲的脳機能評価

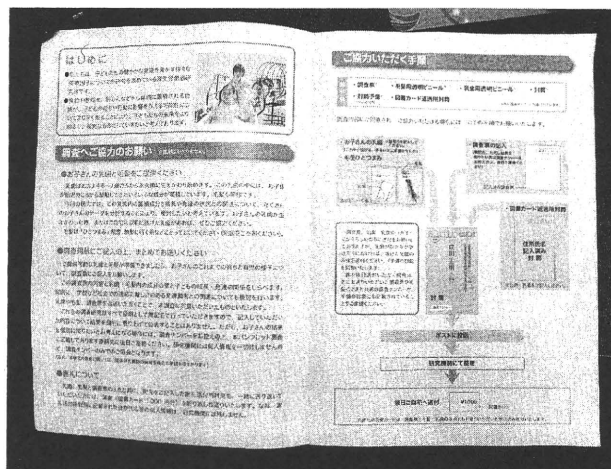
分担研究者の成田奈緒子は小児科専門医として

長く発達障害児の診療に従事してきている。従来、発達障害の診断は、個々の医師の経験のみによるところが多く客観性に乏しかった。成田奈緒子らは最近、非侵襲的脳機能評価法である近赤外線酸素モニター(NIRS)を用い、ヒトに絵本読ませと直後の思い出し会話により記憶を賦活させる刺激を負荷したとき、発達障害児者では脳血流動態が正常と有意に異なる(思い出し会話で血流変化がない)ことを発見し、これが定量的に診断へ応用できることを報告した(図2)。これをさらに発展させ、不安レベルと、近赤外線酸素モニターを用いた情動想起時の前頭葉脳血流の変化を測定し、健





(a) 全国の小学校・幼稚園・保育園に協力を求め、毛髪・抜けた乳歯・発達に関する質問紙の回収を行っている



(b) 協力を呼びかけるパンフレット

図3 疫学調査

常者とアスペルガー障害(ASD)者での比較を行った。不安への脆弱性を定量化することで情動・認知行動の異常の客観的評価への応用を目指す。

予備実験では先天性の脳機能障害に起因する不安・ストレス処理における前頭葉の異所性活性化が起こっている可能性が示唆され、これはほかの不安レベルが高い一部健常被験者にも共通するものであると思われた。情動想起後の計算タスクにおいては、不安に関連すると思われるネガティブ情動想起後に正答数が落ちたことより、不安への脆弱性を有するASD児者では大きくこれら実行機能に関連する前頭葉機能が低下する可能性が考えられ、今後これらの尺度を併用していくことにより、ASD児者への非侵襲的な脳機能評価の手法として応用していくことが期待される。

## VI 疫学調査(図3)

環境有害化学物質曝露により、発達障害が発症するのではないかと指摘されて久しいが詳細は不明である。その起こり得るメカニズムの解明は、動物実験などで行われるが、実際のヒトではどうか、可能な限り把握しておく必要がある。分担研究者の横山らによる疫学調査では、環境有害化学

物質が長く蓄積するとされる毛髪、抜けた乳歯を発達に関する調査票(質問紙)とともに収集し、発達の異常と有害物質の蓄積の関連の有無について、全国規模の調査を開始している。

すなわち小学校就学前検診のため受診会場に来院した児童および保育園、幼稚園、小学校在園・在校の児童・生徒および保護者に協力をいただき、非侵襲的に生体試料(毛髪、抜去歯)を収集し、重金属や微量元素などの含有濃度の測定を行っている。保護者への調査票(質問紙)(対象児童の発達状況、妊娠中の薬物摂取歴、妊娠中の感染症罹患などの妊娠経過、生後の発達発育歴等)の回収も開始した。

実施にあたっては予備実験として、化学物質(重金属、微量元素等)の測定条件を定めるため、歯(治療のため抜歯されたもの)のサンプルをボランティアから収集し、これを分析した。平成22年4月現在も試料・調査票を配布および回収中で並行して解析も行っており、結果をまとめ報告する予定である。

## VII おわりに

本研究の最終ゴールは、化学物質の胎生期・発

達期曝露に焦点を当て、それによって引き起こされる生後の情動・認知行動異常を、基礎医学・臨床医学・社会医学的側面から包括的に理解し、胎生期・発達期の化学物質曝露が危険であるならその種類・量・臨界期などを明らかにし、また一方、ここまでは心配ないとする種類・量・臨界期なども明らかにし、今後の厚生労働行政に資することを旨とする。同時に、広く国民への啓蒙を目的とする。

これまで化学物質曝露モデル動物の形態学的解剖学的解析で、その異常はあくまで機能的な異常

であることが確認された。曝露モデル動物における発現遺伝子網羅的検索では、発現上昇、発現低下している遺伝子群が確認された。ヒトを対象とした脳機能を非侵襲的に評価する方法を用いた情動・認知行動の異常(アスペルガー症候群などの発達障害)を鑑別する方法を開発した。

今後は前述の基礎研究・臨床研究をさらに推進していくとともに、全国の疫学調査で得られた試料・調査票のデータを解析し、環境有害化学物質との関連を明らかにしていく予定である。

### 参 考 文 献

- 1) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業  
「化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究」総括・分担研究報告書、  
研究代表者 三重大学教授 成田正明

## 食品化学新聞社の定期刊行物

### 食品化学新聞

●1955年創刊 ●週刊 ●年間35,280円(税込)



### 健康食品新聞

●2002年創刊 ●週刊 ●年間21,000円(税込)

### 月刊 フードケミカル

●月刊 ●年間 31,500円、一冊2,835円(税込)

食品のおいしさと安心を科学する技術情報誌

### FOODSTYLE21

●月刊 ●年間 24,000円、一冊2,500円(税込)

食品の機能と健康を考える科学情報誌

#### 食品添加物および食品素材・技術の総合情報誌

食品添加物および食品素材の専門紙として関連業界の動きを逐一報道する一方、最新の技術情報、原料事情、市場動向、研究発表、行政の方向等を克明に掲載し、食品産業界から高い評価をいただいております。

#### 健康食品市場をトータルに捉えた総合情報紙

食品成分の生理活性機能、素材・商品開発技術、流通・市場動向、調査・マーケティング、学術資料など、最新情報を読みやすく・わかりやすく解説した紙面で最新の情報を発信。

最近の特集：7月号 食肉加工品を支える技術、酵素分解型調味料 8月号 食品の低糖・低カロリー・低GI技術、オリゴ糖の最新利用技術 9月号 油脂の物性・健康機能の新提案、異物検査の最新事情 10月号 海からの食品素材・添加物、海洋生物から来る食品危害要因 11月号 揺れる糖アルコール市場、微生物由来食中毒対策 12月号 乳化剤の最新技術動向、加工油脂の役割と利用技術 2010年1月号 地方発の食品素材・技術の展望 2月号 加工デンプン生産・応用の最前線、豆腐の新技術・アプリケーション 3月号 惣菜のおいしさグレードアップ、腐敗・変敗菌の制御

最近の特集：2009年7月号 美容ドリンク・食品開発と機能性素材 お茶・ハーブティの健康価値 8月号 骨の健康を考える 9月号 健康素材の食品・飲料への展開 10月号 男性と女性の更年期 11月号 抗メタボリックシンドロームと食品素材、お米と穀物の健康を科学する 12月号 抗疲労、その研究と応用 2010年1月号 アイケア・目疾患と食品素材 2月号 女性応援商品の開発提案と機能性素材 3月号 藻類の機能性

見本をお送りいたします

## 食品化学新聞社

〒101 東京都千代田区神田神保町3-2-8 昭文館ビル  
-0051 TEL.03-3238-9711(書籍販売) FAX.03-3238-7898

# 役割演技の脳科学的評価と学級活動への応用性の検討

成田奈緒子\*・熊倉悠佳\*\*・田副真美\*\*\*・成田正明\*\*\*\*・酒谷薫\*\*\*\*\*

## Evaluation of the Role-taking Expression Using Neurophysiological Function Analysis for Its Practical Application

Naoko NARITA, Yuka KUMAKURA, Mami TAZOE, Masaaki NARITA,  
Kaoru SAKATANI

**要旨** 不登校児の背景の一部に、不定愁訴の発現とその原因となる不安・ストレス耐性の異常が存在することが知られている。今回、役割演技の不定愁訴に関連する前頭葉機能や自律神経機能に与える影響と、その不安・ストレス耐性を軽減する効果を検討した。初めに情動想起及び役割演技を健常成人19名に負荷したときの、前頭葉血流内酸素化ヘモグロビン濃度及び自律神経機能を測定したところ、役割演技負荷により、前頭葉脳血流の左側優位の増加と心拍の上昇と交感神経優位への自律神経変化が認められ、これは情動想起負荷時の結果と類似していた。このことから、役割演技が疑似情動想起刺激としての機能を有すると考え、次に小学4年生児童37名に対し学級活動内で継続的に役割演技の実践を行い、不定愁訴及び不安得点を測定した。その結果、1回目に比較して5回目での不定愁訴得点、不安得点共に有意に減少し、役割演技が不安・ストレス耐性の改善に役立つ可能性が示唆された。

キーワード：近赤外線 セロトニン 不安 脳 演劇

### はじめに

明白な器質的疾患が存在しないにも関わらず出現する、さまざまな自覚症状を不定愁訴といい、自律神経機能の異常によるものであると考えられている<sup>1)</sup>。平成19年度の文部科学省白書によれば、小学校で約2万4千人、中学校では約10万5千人の児童生徒が不登校状態にあり<sup>2)</sup>、またその理由のうち35.0%は「不安など情緒的混乱」であると報告している<sup>3)</sup>。

不定愁訴のある不登校児において不安尺度 State-Trait Anxiety Inventory (以下STAI) の特性不安・状態不安いずれにおいても、健常児よりも有意に高いという結果が得られている<sup>4)</sup>。このこと

は、不登校という状態像を呈する児の背景の一部に、不定愁訴の発現とその原因となる不安・ストレス耐性の低さが存在するというを示している。

不安や怒り、喜びなどの情動は、扁桃体を介して前頭葉に上行したセロトニン神経やドーパミン神経などにより制御されていると考えられている。中でもセロトニン神経は、特に不安の高次的な制御に関わると考えられている<sup>5)</sup>。セロトニン神経は脳内に広汎に投射しており、機能も多岐に亘る。視床下部に投射したセロトニン神経は自律神経の機能を制御するのみならず<sup>6)</sup>、視床下部、下垂体と副腎皮質を介して作用するストレス呼応のホルモン分泌にも重要な役割を持っているため<sup>7)</sup>、不登校児の不安と不定愁訴の出現の一因にセロトニン神経の発達不全や前頭葉機能不全の存在も考えられている。

実際、不安の高い不登校児に選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)を投与することにより、

\*なりた なおこ 文教大学教育学部学校教育課程特別支援教育専修

\*\*くまくら ゆか 佐野市立山形小学校

\*\*\*たぞえ まみ ルーテル学院大学臨床心理学科

\*\*\*\*なりた まさあき 三重大学大学院医学系研究科

\*\*\*\*\*さかたに かおる 日本大学医学部脳神経外科学

不定愁訴とSTAI得点の改善された症例や<sup>4)</sup>、さまざまな自律神経症状を有する不登校児童における前頭葉機能を評価するかなひろいテストのスコアが健常児と比較して有意に低い、などの報告もある<sup>8)</sup>。

前頭葉における情動の処理に関しては、その賦活の程度に個体による左右差があることが知られており、多くの健常個体は情動想起タスクにより、左側優位に前頭葉の血流量を増加して処理をすることが知られている<sup>9)</sup>。しかし、健常個体の中でも特に、ストレス耐性が弱いと考えられる群では、ストレス刺激を与えた際に主に右側前頭葉を優位に賦活する傾向があることが知られている<sup>9-11)</sup>。セロトニン神経や前頭葉機能については、乳幼児期から児童思春期にかけての入力刺激に依存して神経回路の構築が可塑性を用いて行われていくことが知られており<sup>12-14)</sup>、ストレス耐性の形成も発達期の刺激入力により個体差が発生する可能性がある。

これらの研究結果を踏まえると、小児期に前頭葉機能や自律神経機能、セロトニン神経機能に影響を与えると考えられる学級活動を繰り返し行うことは、これら機能の改善に何らかの効果を期待でき、ひいてはこれらの機能不全から起こると考えられる不定愁訴の発現や不安耐性の低下を予防できる可能性がある。

以上の背景から今回着目し使用した活動が、特定の目的にあわせて設定された役割を演じることである役割演技である。昭和33年の学習指導要領改訂以降「劇化」や発表の一形態として、役割演技は教育の現場にも取り入れられており、またその横断的特徴を活かし2002年に創設された総合的な学習の時間の中で劇活動を行う学校も見られてきている<sup>15)</sup>。役割演技で虚構を演ずるためには、自己以外の役割を体験し、強い持続した集中力と、活発な想像力を駆使することが求められるために、それまでに自己が体験した、あるいは見聞きした情動の記憶を想起することが多いとされる<sup>16)</sup>。このため、役割演技を行うことによって、情動想起

に伴う前頭葉の活性化や自律神経機能の変動が観察されることも推測できる。しかしながら、これまで実際に役割演技を行った際の前頭葉を含めた脳機能や、生理学的な変化を測定した研究は報告されていない。

そこで今回の研究では、まず実験1として、感情のこもったセリフを読む役割演技を行った際の前頭葉機能と自律神経機能の変化を測定し、従前より前頭葉の賦活が証明されている情動想起タスクを行った際と比較することで、役割演技の疑似情動刺激としての有用性を検討した。

さらに実験2では、実際に小学校の学級活動の中で児童を対象にこの役割演技を繰り返し行わせ、それに伴う児童の不安や不定愁訴症状、及び気分変化を測定し、この結果と前述の脳科学的・生理学的な検証と合わせ考察することにより、これらの活動が一定期間継続されることによる児童への心理学的、生理学的、さらには脳科学的な効果について推察し、役割演技の情動処理訓練としての教育現場における有用性を総合的に考察することを目的とした。なお、本研究で行ったすべての実験の実施内容、及び遂行に関しては、文教大学大学院教育学研究科研究倫理委員会の承認を得ている。

## 実験 1

### 1. 対象

実験に関して十分な説明を行い、書面による承諾を得られた21～44歳の健常な男女19名(女性15名、男性4名：平均年齢23.7歳)を対象とした。すべての被験者は実験開始前の調査で体調良好であると回答した。

### 2. 方法

2008年10月から2009年5月にかけて実施した。実験の手続きをFigure 1に示す。タスクは役割演技タスク2種類、情動想起タスク2種類の計4種類を行った。情動想起タスクは、ポジティブな情動の想起(以下ポジティブ情動想起)とネガティブな情動