

## 健康福祉科学科予防医科学・ 応用生理学研究室

掛山 正心



### 研究室概要

当研究室は2015年4月、早稲田大学人間科学部に発足しました。私は人間科学部と同大学院の第一期生です（山内兄人教授）。その後順天堂大学医学部、国立環境研究所、東京大学大学院医学系研究科、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（医学系）を経て約20年ぶりに母校に戻ってきました。2016年現在、私を含めて7名が研究室に所属しています。まず、東大から研究助手1名、大学院生1名が同行してくれました。また卒論生（学部4年生）4名、専門ゼミ生1名（学部3年生）が当研究室に所属しており、卒業論文のための実験を行っています。この7名で、脳神経科学（systems neuroscience）と予防医科学（preventive medicine）を両輪として、文科省科研費基盤研究（A）、厚生労働科研費化学物質リスク研究事業、日本医療研究開発機構「脳科学研究戦略推進プログラム」（AMED脳プロ）や、医薬品食品企業との共同研究を進めています。当研究室は教育と研究をシームレスに行うことを目指しています。研究スタッフや大学院生だけでなく学部学生も、これらの「本気の研究」に参加し、その中で卒業研究を学部学生も参加し、その中で卒業論文を作成しています。

当研究室では自主的な勉強会や、国内外の研究者をお招きしてのセミナーも頻繁に行っています。先日は米国から高名な心理学の先生が来訪されました。彼の観光案内を学生諸君に任せるところ、最初は緊張していた学生も、いつのまにか（身振り手振りも含めて）コミュニケーションを取っていました。相手も自分の観光のためですから、つたない英語であっても一生懸命に聞いて理解しようとしてくれます。お互いにとって良い経験になったように思いますので、これからも積極的に行っていきたいと考えています。

### 予防医科学と応用生理学

予防医科学（preventive medicine）とは、健康であるための科学です。疾患の発症を防ぎ、重症化や合併症を防ぎ、再び健康になることを助けるため、専門分野の垣根を越えて科学を発展させ応用する学術分野です。当研究室では特に、動物やヒトを対象とした実験研究により、健康を阻害し病気を引き起こす要因、あるいは健康を促進する要因を明らかにし、それがどのようなメカニズムで生体に悪影響や効果を及ぼすのかを検証することで、創薬や治療・

介入法の開発、あるいは有害化学物質のリスク管理といった側面から社会貢献を行うことを目指しています。

東大時代に私が行った動物実験研究では、残留性有機汚染物質であるダイオキシンが、母体にはなんら影響を及ぼさない低レベルの曝露であっても、子の脳機能に異常が顕れることを報告しました。母体から子に移行するダイオキシンは更にごくわずかな量であり、従来の技術では影響を検出することができませんでした。そこでネズミの学習機能や社会性を評価するための行動試験を新たに開発することで、通常の記憶機能には影響が顕われない低レベルのダイオキシン曝露が、経験を知識として整理し脳に蓄える機能を阻害すること、集団生活の中でのみ見られるような社会行動の異常があることを発見しました（NHKニュース報道等）。

早大に戻ってからは、慶応義塾大医学部との共同研究により、遺伝子操作により大脳形成異常を再現したネズミにおいて、ダイオキシン曝露と同じ社会行動異常と脳活動異常が生じることを見出し、すなわちダイオキシンは前頭皮質の機能を低下させることを明らかにしました。さらに最近では、ダイオキシンが細胞内で結合する物質（Aryl hydrocarbon receptor）が脳発達の重要因子であることを見出し、2016年の日本環境ホルモン学会でシンポジウム講演することになっています。また、2016年5月に、本学の重点領域研究機構に、当研究室が担当する「環境医科学研究所」が設置されました。同研究所には人間科学部の生命科学、心理学領域の先生方にもご参画いただき、国内外の研究機関とも連携して、予防医科学に関する研究を展開していきます。

健康の中でも、脳の発達は極めて重要な課題です。上の有害化学物質の例からもわかるように、また「三つ子の魂百まで」と言われるように、発達期の脳は非常に脆弱であり、外的・内的環境からの影響を受けやすい臓器です。加えて、発達期の影響が成長後の脳機能に影響するわけですが、時間的な隔たりもあることから、原因と結果の関係がわかりにくいことも問題となります。例えばの話ですが、幼少期の何かの理由によって大学受験の時の数学の成績が下がったとしても、その因果関係を明らかにするのは絶望的な作業です。そもそも、脳機能に点数をつけること自体が非常に困難であることは、友人全員に対して同じものさ

## 研究室だより

しで点数をつけることを考えてみれば明らかです。そこで私たちは、ヒトを対象とした実験だけではなく、ネズミを使った実験においても、ヒトの「こころ」に相当するような脳機能を検出・評価するための方法の開発を行い、それを用いて「こころ」の解明を行い、またそれを応用することで予防医学としての社会貢献を行うことを目指して研究に取り組んでいます。

## 「こころ」と社会性

人之間と書いて人間というように、私たちは他者との関係性の中で「こころ」を育み、幸せを感じ、あるいは傷つきながら生活しています。はたして「社会性」をネズミで評価することができるのかと、専門家の先生の中にも疑問を持たれる方が多くいらっしゃいます。しかし哺乳動物であるネズミは、母親のお乳で育ち、母親や兄弟とのスキンシップを経験しながら成長していきます。成長後はパートナーと自身の子をもうける点にも社会性脳機能の発露があると言えます。当研究室では、ネズミを集団生活させながら個々の個体の行動解析を行ういくつかの方法を開発してきました。

そして母親のお乳で育つ授乳期間中に母親や兄弟と引き離す実験を行ったところ、母親とも兄弟とも引き離された経験（一日あたり3時間、一匹だけで飼育することを繰り返す）をもったネズミは、集団生活の中で競争を避けるような行動パターンを示すことを明らかにしました。また、集団生活していたネズミは、新たに見知らぬネズミ同士と一緒に飼育し始めると、数時間後には寄り添って（かたまって）寝るようになることを映像解析により明らかにしました。一匹のネズミが起きて食事に行くと、それにつられるように他のネズミも食事に行き、そしてまた一緒に寝るといったネズミの同調的行動があることも、定量的に示すことに成功しました。一方、思春期前後（離乳後から成熟するまで）に一匹だけで飼育したネズミは他のネズミと距離をとって、一緒に寝るようになったり、同調的行動をとるようになるまでに数十時間を要することもわかりました。このような私たちの研究は、AMED脳プロにおいて自閉スペクトラム症（ASD）の治療薬開発のための技術のひとつとして採用され、今まさに研究開発を進めているところです。

## 脳の柔軟性

私たちヒトは、自分の経験や知識を身につけて応用することができます。経験・知識を体系化したものをschemaと呼びます。ヒトはschemaを用いることで素早い環境認知と意思決定を実現しているわけです。年をとると「物忘れ」が多くなり、これが進行した状態が認知症です。「物忘れ」の多くは最近出会った人の名前など、直近の出来事の忘却であり、交通ルールや仕事のこと、家族や友人の名

前はなかなか忘れません。これは、忘れにくい経験や知識はschemaになっているからだと解釈できます。

私（掛山）は以前、Edinburgh大学においてネズミのschema認知試験を開発し、その責任領域が前頭前皮質にあることを明らかにしています。Schemaが前頭前皮質にあることは、その後ヒトにおいても同じであることが別の研究チームによって明らかにされています。つまり私たちはヒトの脳機能について、ヒト研究よりも先に新事実を発見したことになります。脳は未開拓のフロンティアであり、今まさに次々と新しい発見がもたらされるホットな分野です。

年をとると頑固になるとも言います。これは二つの事象があり、ひとつはschemaに当てはめて物事を解釈しようとするためです。ただし、Schemaが認知のミスリードを引き起こすことは高齢者特有のものではありません。Bartlettの有名な実験があります。被験者にフクロウの絵文字を提示し、15分後にそれを描いてもらいます。その絵を別の人に見せて、また15分後に描いてもらいます。これを繰り返していくと、ネコの絵に変わっていた、というものです。ヒトはschemaを利用して素早い認知や変化への対応を実現している一方で、類似しているけれども別のschemaに当てはめて物事を解釈することがあります。Schemaを上手に使うことが重要であり、このschemaについて解明することが私たちの目標のひとつでもあります。

もうひとつの「頑固」の理由は、行動柔軟性の低下です。行動柔軟性とは、例えば自動車の運転で、右ハンドル左車線での運転に習熟した日本人が左ハンドル右車線の米国で運転する際に問われる脳機能であり、あるいはエスカレーターを使用する際に右側をあける習慣をもつ関東在住者が関西（左側を空けて立つ習慣がある）を訪れた際に要求される脳機能です。とまどう場合もありますが、通常はこのような場面変化には数回の経験で無意識的に対応できます。ただし無意識的に対応できる場合も、時にはストレスを感じながら意識的に対応する場合も、気付かずにいる場合も、同一人物の中で起こりえます。

私たちは既にネズミの行動柔軟性課題の開発に成功しており、行動柔軟性の責任脳領域やその低下原因についての研究を進めています。さらに現在は、行動柔軟性とschemaによる柔軟性を比較し、そのクロストークを明らかにするため、タッチスクリーンで映像を提示してネズミにおいて認知課題を行う装置を開発し、その認知課題を作成しているところです。

