

# 学習障害および行動障害における 環境由来の神経毒性物質の役割を示す証拠

デボラ C. ライス

米国環境保護庁 (EPA)

私は特定の行動障害における環境汚染物質の役割を示す証拠について話をするように依頼されました。最初に数分間ヒトへの影響について話をし、次に以前私が所属していたカナダ保健省の研究施設のサルに関するデータをご覧ください。

様々な種類の行動障害で実際に見られる、または、重度の障害の一部となっている影響の様相についてお話しします。そのうちの1つは、もちろん、学習障害です (スライド 2)。古典的な定義では、読み書きや計算能力など、工業化された社会で必要とされる種類の能力に顕著な問題が表れる一連の障害です。

しかし、それよりも分かり易い定義としては、個人や小児の能力とその小児の IQ、年齢、背景などに基づいて予測される能力との間に隔たりがはっきりと認められることです (スライド 3)。つまり、IQ は高いのに学校で依然として問題がある子供は、学習障害の可能性があるとイえるでしょう。

また、ADHD のいくつかの側面についてもお話しします (スライド 4)。注意欠陥多動性障害を有する子供は、ものごとを組織立ててまとめることに問題があり、衝動的で、多動が見られたり見られなかったりします。基本的に ADHD は、時間または空間的に行動を組織立てることができないこと、また、過去の行動から生じた結果を利用して将来の決定に役立てることができないことを特徴としています。

さらに、様々な行動障害が見られ、その障害の終点が明らかな攻撃性です。しかし、その前に、その子供は他の子供や権威者との適切な社会的相互作用ができません。実際のところ他人との関係を適切に維持できません。

明らかにこれらの子供の多くは、いくつかの症候群を重複して持っています (スライド 5)。ADHD は精神遅滞や鬱状態を併発している場合があります。その場合、これらの症候群を精査することは非常に難しくなります。また 1 人の子供をもとにして、何らかの特定の挙動が環境汚染物質に起因すると判断することは不可能です。そのような調査は集団研究として実施する必要があります。

これら障害の多くの発病率が外見上劇的に増加しているようです。しかしこれらの障害が広く認識されるようになったことや、診断基準の拡大に起因する増加がどの程度あるのかが非常に不明確です (スライド 6)。実際、これらの臨床的症候群の診断基準は変動しています。2000 年における診断基準は、1990 年や 1980 年とは大きく異なっています。従って、1980 年の診断基準と現在の基準とは異なっているため、何れの障害であっても発病率が大幅に増大したとは断言できません。

実際のところ、我々が直面している疑問は、どの程度そしてどのような機序で環境毒物がこれらの障害の一因となっているかということです。

次に、疫学的研究について比較的簡単にお話しします (スライド 7)。疫学的研究は非常に有益です。関心のある種はヒトです。曝露のレベルとタイミングと期間とが密接に関係しています。また、時として動物では不可能なエンドポイントや機能を調べることができます。特に行動の調査では顕著です。

疫学的研究における問題点は、相関を示そうとしたときに、本当にこの相関が因果関係を示しているかが分からないことです。一例として、これからお話しする鉛と PCB 類の二つの汚染物質についてわれわれが行っている研究をあげると、「はい。因果関係があると思われまして」というために 5、6 百万ドル規模の研究を行わなければなりません。

もう 1 つの戦略は、動物研究、実験研究を利用して、ヒトの研究を補うことです (スライド 8)。動物研究では、曝露や他の実験的な状態をコントロールすることができ、作用機序を調べることができます。最終的には、特にこれら 2 種類の学問領域による成果を組み合わせるときには、我々は確実に特定毒物の影響の因果関係が確信できるようになるでしょう。

次に、鉛と PCB 類の 2 つの毒性物質についてお話しします。鉛は、最近では内分泌攪乱化学物質のリスト上には記載されていないようです。しかし、もちろん鉛は内分泌攪乱化学物質です。鉛は、IQ に若干の影響を及ぼします（スライド 9）。鉛は、ヒトにおいては、衝動的行動、気の散りやすさ、注意欠陥、低学力、中退率の増大、反社会的行動、犯罪の増大を生じさせます。これらすべては、私が先ほど話した学習障害、ADHD、および行動障害に結び付いています。

次に、この種の影響のいくつかの事例をお話しします。鉛に関する文献は数多くあります。4、5 件の優れた縦断的研究もありますので、今日は鉛研究の総括的な話はしないでおきます。

スライド 10 の冒頭部には 1979 年の Herb Needleman らによる独創的研究のデータを示しています。これは学校教師の評価です。象牙質中の鉛濃度を相関的に評価した際に、鉛に曝露していた小児は、気が散りやすく根気がなく、依存性が高く、組織的な行動ができず、多動で、衝動的で、欲求不満で、空想にふけることが多く、全体的に機能が劣っています。それは我々がここで扱おうとしていることと似ています。

その後、2 件の研究が行われており、1 件は 1984 年、もう 1 件は 1996 年に、異なる国で異なる鉛マーカースを使用して実施されました。しかしながら、ご覧の通り、教師によるこれらの子供の行動評価には一貫性が見られます。

Needleman 博士らの 1979 年の研究に参加した子供の小学校 6 年生時の学業を評価したところ（スライド 11）、6 歳時の鉛濃度が高いほど相関して学業上の支援がより多く必要であり、6 歳時の鉛濃度を相関的に評価した際に留年の増加が観察されました。言い換えれば、これらの子供たちは次の学年に進むことができませんでした。

さらにその後、研究者らが高校を卒業しなかった子供の比率または読書能力に障害が見られる 17 歳または 18 歳の子供の比率を調査したところ、顕著な用量影響相関が観察されました（スライド 12）。黄色のバーは明らかな鉛中毒であると診断された子供です。

さて、先ほど、子供に学習障害があるかどうかを判断するには、子供の IQ と能力との間に隔たりがなければならぬと言いましたが覚えていらっしゃるでしょうか。スライド 13 は、1979 年の Needleman のコホートの 6 歳時の IQ を示しています。左側の曲線は最低の鉛濃度 10% の子供であり、右側の曲線は最高の鉛濃度 10% の子供です。実際、IQ の低さが見られますが、これらの子供たちは精神遅滞とは程遠く、この IQ の低さだけでは、留年や高校中退の差を説明するのには不十分だと思います。もっと別のことがあるように思います。

成人および小児で使用されるあるテストについて簡単に解説したいと思います。このテストはウィスコンシンカード分類テストと称されます（スライド 14）。私がこのテストを選択した理由は、これからお話しするサルを用いた類似のデータがあったからです。

このテストでは、被験者はテーブルを隔てて実験者の向かい側に座ります。実験者はまず 1 枚のカードを置き、次に 3 枚のカードを置いて被験者に最初のカードと揃うものを選択させます。しかし、実験者はどのカードが正しいかは言いません。

では、皆さんはここでは何を揃えるべきだと思いますか？形、数字、または色のどれに揃えるべきだと思いますか？実験者のルールを推測して、どれに揃えるか選択します。試行錯誤の連続により、なにが正しくて、何が間違っているかを判断し、最終的に、形を揃えることが正解だと分かります。

そのまま作業を進めていきます。もし上のダイヤモンドのカードが正解ならば、下の円のカードも正解です。

そこで皆さんはすべて分かったと考えます。ところがあるときを境に、実験者は皆さんに「いいえ、それは間違いです」と言います。実験者がここで行ったのは、ルールと戦略の変更です。ですから、皆さんはここで被験者として、再び試行錯誤からその新たな戦略を推測することになります。

はっきりしているのは、皆さんが最初に間違いだとされたときには、答えが間違いになるとは分かっていたということです。しかし、新たに正解が色とされているときに、同じ間違いをし続け、「答えは形のはずだ！答えは形のはずだ！」と固執して言い続ける場合は、固執的なエラーと称され、脳の特定部分に損傷があることを意味します。

スライド 15 は、さきほど説明した Needleman 博士の研究の 1979 年のコホートです。これらは、現在 19~20 歳となった被験者の 6 歳時の象牙質中の鉛濃度を相関的に評価した際のウィスコンシンカード分類テストでの完全なエラーと固執的なエラーです。現在、これらの被験者は若年成人で、血中鉛濃度は検出可能濃度に近い

範囲までに低下していますが、依然として障害が見られます。この種の障害には ADHD や学習障害のような症候群の併発が見られます。

スライド 16 は、別の鉛曝露コホートの例で、別の鉛の影響を示しています。これは、骨中鉛濃度と子供の行動チェックリストとの関係であり、種々の行動異常を検出するために用いられている臨床測定法です。

これらは学校教師による 7~11 歳児のスコアです。高い鉛濃度では、低い鉛濃度に比べ攻撃性が高く、教師だけでなく子供自身の報告からも犯罪行為の増大が確認されています。子供らは、10 歳または 11 歳のときに犯罪行為に関わっていたと言っています。また、鉛濃度が高い子供は、鉛濃度が低い子供と比べ、注意力の低さが見られます。これも我々が話題としている種類の行動障害にかかわることです。

次に、サルへの鉛の影響についてお話します。驚くべきことではありませんが、サルに対する鉛の影響は、ヒトへの影響と非常に類似しています（スライド 17）。すなわち、多動、気の散りやすさ、固執的行動、不適切な応答を抑制する能力の欠如が見られます。私がお話するサルに関する研究は、何れも比較的低濃度の鉛への出生後の曝露であるため、これらのサルの身体負荷量や血中鉛濃度は、米国の子供らに見られる血中鉛濃度の特性を大いに示していました。

お話したい最初の試験は、FI（固定間隔強化スケジュール）パフォーマンスと呼ばれています（スライド 18）。それは非常に単純なテストです。リンゴジュースの報酬をもらうために、サルがしなければならないことは、一定のインターバル（ここでは 8 分間）の終了時に 1 回反応することです。しかし、サルが実際にすることは、みなさんや私がするであろうことと同じく、ひと呼吸おいて、そして反応をゆっくりと始めることです。サルがインターバルの終了時に報酬を得られるようになるまで、反応率は徐々に増えていきます。

上の概略図は FI における高反応率を、下のものは低反応率を表しています。従って、合計反応回数は下のほうが上よりも少ないということになります。

FI パフォーマンスは、ある種類の行動、研究者が特定した行動を実際に測定しますが、いずれにせよそれは行動です（スライド 19）。能力の獲得、すなわち学習を測定することが可能です。さらに、反応の効率や反応の抑制を測定することができます。では、サルは、リンゴジュースを受け取るために百万回も反応することは必要ないことを最終的に学習するのでしょうか？

この作業は、内的な手掛かり（記憶）を利用するタイミングが重要です。ADHD の特徴の 1 つが、そのようなことができないことであると私が言ったのを思い出してください。

FI パフォーマンスは、ヒトでも他の動物でも類似しています（スライド 20）。FI スケジュールにおけるパフォーマンスにより、衝動性テストにおける能力が予測されます。言い換えれば、短期的な利得と長期的なより大きな見返りのどちらかを選択することです。このような選択は、我々が学校を卒業し、成功を収めようとするなら、学習しておかなければならないことです。ここにいらっしゃる皆さんは、その点に優れていたのです。そうでなかったら、ここにはいらっしゃらないでしょう。

FI パフォーマンスでは、ADHD を有する子供を判断することが可能です。ADHD を有する子供は、私の研究のサルによっても観察されたような特異的な反応パターンを示します。しかし、ここでは詳しくは話しません。

スライド 21 は、セッション数（テストの日）と毎秒あたりの反応、反応率の関係を示しています。サルには 3 つの被験群があります。一生にわたり曝露したサル、乳仔期のみにも曝露したサル、および乳仔期が過ぎてから曝露したサルです。この研究は、感受性の高い時期があるかどうかを観察する目的で設計されました。明らかにこの作業にはその目的はありませんが、ここではあまり重要ではありません。

3 つのすべてのパネルの下方の曲線は、対照群動物の反応率です。曝露させたサルの 3 つの被験群は、何れも対照群よりも高率で反応しました。この試験はこれらのサルが一定の年齢になったときに実施したため、中央のパネルの被験群にとっては、鉛曝露が終わってからかなり経過した後に試験が実施されました。

次にお話したい作業は、先ほど取り上げたウィスコンシンカード分類テストと同様のもので、弁別逆転課題です（スライド 22）。我々のテストは何れもコンピュータ制御されており、サルはチャンパー内でパネルを見ながら座っています。パネルには、これらの 2 つのボタンが取り付けられています。

例えば、サルは三角ではなく四角のときに反応しなければならないことを学びます。そして再び、サルはそのまま作業を進め、四角に反応し、リンゴジュースを手に入れます。そして次のテストでも四角に反応して

リンゴジュースを手に入れ満足し、その手順を理解します。その後ある時を境に、四角に反応しても、間違いとされます。

なぜなら、研究者である私が今度は三角が正しいとするようコンピュータをプログラムしたからです。これは逆転（弁別課題）と称し、このような逆転をいくつでも設けることができます。最終的には、正常な動物や正常なヒトは、逆転を行う毎に戦略変更を素早く学習します。なぜなら、被験者は「そうだ、逆転が行われたな」と考え、初めて誤りとされたときに、直ちに変更するからです。

ここでも、能力の獲得、すなわち反応戦略を変更する能力を観察することができます（スライド 23）。この種の作業は、作業の初回習得より感受性が高く、お話しした通り、複数回の逆転で学習曲線を観察することができます。

スライド 24 は、前のスライドのサルと同じグループです。これは、逆転の回数と 1 回の逆転あたりのエラーの回数を示しています。最も低い線は対照群で、その次は 3 つの被験群です。古い戦略を忘れて新たな戦略を学習しなければならないため、最初の逆転では、対照群でさえも、初回の学習のときよりも誤認が数多く発生します。

例えば、一生にわたり鉛に曝露したサルでは、最初の逆転のときに極めて多くのエラーが見られます。これらのサルはすべて学習しますが、数週間にわたり実施される試験で行う 15 回の逆転の大部分で対照群よりも高いエラー率が見られます。

同じサルで行った別の試験は、遅延交代と称される試験です（スライド 25）。これも表面上非常に簡単な作業です。サルは 2 個のボタンがあるパネルに向かい合います。ボタンは何れも黄色です。

サルは、最初の試行ではどちらか好きな方のボタンを選択できます。しかし、次からは 2 個のボタンを交互に押さなければなりません。サルが正しく交互にボタンを押すとリンゴジュースの報酬を獲得します。左-右、左-右と交互にボタンを押す応答は遅延時間をはさんで行われます。従って、サルは前回の応答でどちらを押したかを数分間記憶していなければなりません。

これは空間記憶または作動記憶の試験です（スライド 26）。サルは内的な手掛かり（記憶）に頼らなければなりません。この作業では固執的行動を的確に評価することができます。すなわち、サルが、押すボタンを変更することなく同じ間違っただボタンを押し続けるかを評価します。

スライド 27 は、いまお話しした鉛に曝露したサルとは異なるグループです。これは、低レベルと高レベルの鉛を示していますが、いずれも低濃度です。エラー回数を複数の試験日（セッション）で観察すると、この 2 つの曝露グループには用量依存的にエラーが増加することが分かります。

セッションを完了する条件は、100 回続けて正しく反応することとしました。ご覧の通り、対照群のサルは約 40 分でセッションを完了していますが、高用量曝露のサルは 3 時間以上を必要としています。その理由は、これら鉛に曝露したサルの一部は、最初の応答は正しいのですが、その後は間違っただレバーを何度も押し続け、時には正しい応答をするまでに 100 回以上も間違っただレバーを押し続けるからです（スライド 28）。

これは、重度の脳損傷に見られる障害に非常に類似しています。低曝露量の鉛でこのような状況を観察することは非常に意外でした。

次に PCB 類に進みます（スライド 29）。PCB 類は鉛と同種の影響を数多く発生させます。IQ の低下、衝動性、注意欠陥、学力の低下、言語処理の問題（これも学習障害の特徴の 1 つ）、社会生活不適応、性特異的行動の不鮮明化などです。

最初の数分間はミシガン PCB 研究についてお話しします（スライド 30）。皆さんの多くが恐らくその研究を良くご存知だと思います。これは縦断的に将来を予測する研究で、妊娠中の母親に対して募集を行いました。環境中の PCB 濃度が現在よりも高かった 1980 年代に開始されました。研究対象は、ミシガン湖の魚を食べた母親と食べていない母親で構成されました。

研究者らは、乳児期の神経機能の損傷、4 歳時の認知能力の低さ、11 歳時の様々な障害を観察しました。これからお話しするのは、11 歳時の様々な障害についてです。なぜなら、具体的な症候群を観察することができるようになるからです（スライド 31）。

11 歳時の試験において、全検査 IQ および言語性 IQ の低さが観察されました。すなわち単語理解力および読解力の問題、記憶および注意力の問題であり、これらは重度の ADHD 症候群の一部でもあります。

スライド 32 は全検査 IQ と出生前曝露との関連を示しています。曝露量測定値は、血液と母乳中における母親の体内負荷量で構成される複合インデックスで、胎児の出生前曝露を的確に表すよう設計されました。最高値の身体負荷量では、全面的 IQ の低下が見られます。しかし、単語理解力（スライド 33）を見ると、上位 2 つの体内負荷量では単語理解力に障害があり、IQ だけでは測定できない何かが起こっていることが示唆されます。

オランダの PCB 研究は、ミシガン研究ほどには長期的なものではありませんが、現在も進行中の研究です（スライド 34）。この研究はオランダの 2 つの研究施設で行われている縦断的予測的研究です。この研究は母乳が障害に関与している可能性を観察するために特に設計されました。子供を母乳で育てる予定の母親と人工乳で育てることを計画している母親に対して募集を行いました。曝露は一般的な食品の摂取からでした。この集団は魚を食べている集団ではありませんでした。

子供らは乳児期に様々な検査を受けました。例えば、小児の神経学的な状態などですが、これからお話するのは生後 42 カ月のデータについてです。研究者らは低い IQ を観察しました（スライド 35）。これは幼い子供の IQ テストであるカウフマン ABC 試験で、母親の血漿中 PCB 類を対比させています。

言語能力（スライド 36）のような覚醒注意系の課題に障害がありました。覚醒注意系の課題では、子供はコンピュータ・スクリーンに向かい、コンピュータ・スクリーン上に図形がランダムに表示されます。図形は、子犬、子猫、またはチョウチョです。子供は、子犬に反応し、他の図形には反応しないように指示されました。

主要な従属変数は反応時間、すなわち子供が現れた子犬に反応するまでに要する時間とされました。なぜなら、反応時間は注意を測定する値の 1 つだからです。より高い PCB 濃度の子供は、より長い反応時間を要しました。それらの子供には、偽陽性応答も多く見られました。言い換えると、子犬に加えチョウチョや起こること全てに反応していました。すなわち、これはその子供らの刺激抑制に問題があることを示しています。

（スライド 37）これらの子供たちは、高いレベルの遊びをすることが少なく、母親が同席している部屋の中での非常にコントロールされた環境では遊ばないことが多く観察されました。これらの子供らは、あたりを見まわすだけで、何もしない傾向がありました。さまざまな評価尺度および臨床測定法でも、活動性の増加、攻撃性の増大、および虚脱と鬱状態の尺度の上昇が確認されました。

これらのいくつかは、PCB 類への出生前曝露と関連していましたが、そのうちのいくつかは出生後の曝露にも関連しているか、または出生後の曝露だけに関連しており、生後 42 ヶ月における血中 PCB 濃度に関連していました。このことは、母乳を介した曝露を示していると考えられました。

（スライド 38）既に出版されたものですが、学齢期にある同様のグループの研究によれば、胎児期の PCB 曝露が、少年たちに男性的な遊びが少なく、少女たちに男性的な遊びが多いということに相関しているということです。また、独立したダイオキシン作用も確認されました。これは、行動障害とは直接関連していませんが、PCB 類が内分泌攪乱化学物質であるという事実と言及しています。皆さんも記憶されていると思いますが、このような種類の影響は、台湾での中毒エピソードで観察されており、そこでは子供らのその後の追跡調査が行われました。

（スライド 39）さらに新しい PCB 研究が、1 件はニューヨーク州オスウィーゴで、もう 1 つはドイツで行われていますが、ここでは取り上げません。なぜなら、それらは長期にわたるものではなく、子供らが学齢期になるまでを扱っておらず、読書能力障害や別の種類の学習障害であると判断できるからです。これらの研究は、小児の神経ステータスと初期 IQ に関して 1980 年代に行われた研究を低身体負荷量で再現したものです。1980 年代に行われた研究はより高い PCB 濃度で行われましたが、同様のものが低い PCB 濃度で確認されています。

（スライド 40）再び、サルに戻ります。これは FI パフォーマンスです。これは、刺激強化のために、サルに一定間隔の終わりに 1 回反応させる作業です。このグラフは、ログスケール上の 1 秒あたりの反応とセッション数の関係を示しています。下側のグラフは対照群です。ご覧の通り、曝露させたサルは 50 日間にわたる試験で高頻度で反応しています。

しかし、固定間隔強化スケジュールは、特定の反応率を必要とするものではありません。反応率は高くても低くてもかまいません。また、高い反応率で罰を与えることもありません。つまり、ここで我々がしたいのは、これら PCB に曝露したサルが反応せずにいられるかどうかを観察することです。DRL（低反応率分化強化スケジュール）パフォーマンスについては今朝の最初の講演で取り上げられましたので、皆さんは既に聞かれている

と思います。私もバーナード・ワイスの学生の 1 人でしたので、午前中の講演にはバーナード・ワイスの教え子が 3 人いることになります。

(スライド 41) DRL スケジュールでは、リングジュースで刺激強化を受けるために、この場合動物は少なくとも 30 秒間応答しないでいることが要求されます。サルが 30 秒間待って、そのあと応答すれば、報酬のリングジュースを獲得します。待てないときは、時計はリセットされ、サルはもう 30 秒間待つことが必要になります。

従って、この低反応率分化強化スケジュールは、非常に具体的なタイミングの内的な手掛りが必要であり、反応抑制が必要とされます (スライド 42)。サルは 30 秒間待たなければならず、従って、反応と反応の間の平均時間が 30 秒以上であれば、サルは大抵反応に対して報酬を獲得できることを覚えておいて下さい。スライド 43 は、対照群のサルが約 20 回のセッションまでにこのことを理解したことを示しており、反応と反応の間の平均時間は 30 秒を若干超えています。これは、効率的で本当に正確な能力です。私自身がこれ程うまくやれるか疑問です。しかし、曝露を受けたサルは 51 回のセッションを終えてもこの能力を獲得できませんでした。曝露群のサルの能力は次第に良くなっていますが、まだ 30 秒未満です。従って、曝露群のサルが反応を抑止することができるかどうかということの答えは「できない」です。

能力を観察するもう 1 つの方法は、強化反応に対する非強化反応の比率です (スライド 44)。対照動物ではこの比率は比較的急速に減少し、約 20 回のセッションまでに 1 (1:1) よりもかなり下に減少します。応答の大部分が強化されていますが、曝露群のサルでは比率がどれくらい高くなっているか見ることができます。曝露群のサルの反応は、非常に非能率的な戦略です。

最後の 2 枚のスライドは省略して、PCB を投与したサルも遅延交代で成績が悪いことをお話します。鉛を投与したサルと同様に、PCB を投与したサルも固執的エラーを頻繁に行います (スライド 45、スライド 46)。

私は鉛と PCB 類について話をしました。私が鉛と PCB 類を選択した理由は、これら毒物が子供に及ぼす影響については、他のすべての環境汚染物質に関する知識よりも多くの知識があったためです。

(スライド 47) 母親のアルコール摂取、喫煙、マリファナの吸引などは何れも鉛や PCB 類と非常に類似した結果をもたらします。すなわち、低 IQ、気の散りやすさ、衝動性など、我々が話題にしていることが生じます。これらは、学習障害、行動障害、および ADHD の構成要素です。

私は、これらの汚染物質がこの種の症候群を誘発させているとは言っていません。しかし、もし皆さんがある個体群全体を調査して何れかの方向で考察すれば、それらの汚染物質に曝露していない場合よりも多くの子供たちが臨床的に定義される症候群の枠の中に入るとでしょう。

これらは僅か 2 つの汚染物質です。神経毒性を及ぼすように設計された数多くの農薬が存在しますが、我々にはほとんど情報がありません。また、溶剤、可塑剤、内分泌攪乱化学物質も存在します。従って、鉛と PCB 類の影響を氷山の一角と例えている場合ではありません。この種の化学物質が、これら臨床的に定義される行動障害に及ぼす影響について我々がいかに僅かしか知らないかを考えれば、氷山の一角というのにも意味をなさない言葉かもしれません。ご清聴どうもありがとうございました。

## 質疑応答

鯉淵：どうもありがとうございます。ディスカッションの時間を取りたいと思います。質問はございませんか？

質問：非常に興味深いプレゼンテーションをありがとうございます。実を言うと、私は数年前に鉛を培養ニューロンに投与したことがあります。注目に値するような結果を得ることができませんでした。しかし、先生の興味深いお話を伺ってから、もう1度試してみたいと考えています。

私の質問は、他の因子の間、例えば、栄養因子と神経毒性を有する鉛や PCB 類との間に何らかの相互作用がありますか？

例えば、鉛と鉄欠乏や甲状腺ホルモン欠乏との関係です。または、鉄欠乏が鉛の作用に影響を及ぼしたり、何らかの変調が生じたりすることはありますか？どうお考えになりますか？

ライス：質問されたことを私がちゃんと理解しているか確認させてください。あなたが尋ねられているのは、鉛と鉄欠乏についてですね。

確かに鉄欠乏では、鉛と同じことがいくつか生じることがあります。疫学的研究でも、それらの2つの影響を抽出することができますが、本当に興味深いことは、鉄欠乏を示す小児では鉛の影響がより顕著であることです。ですからお尋ねの通り、相互作用があり、分子レベルや生化学的レベルだけでなく、小児の機能行動にも症状が見られます。

質問：生化学的経路に鉛の特異的な作用点がありますか？

ライス：鉛はあらゆることをします。鉛は脳のいたるところであらゆることをします。私たちは少なくとも30年間にわたり鉛毒性の機序について研究を行ってきました。鉛はカルシウムホメオスタシスを阻害し、そのため、セカンド・メッセンジャーシステムや遺伝子発現など、あらゆることに影響を及ぼします。実際にあらゆることに影響を及ぼし、脳のほぼすべての部分に何らかの影響を及ぼします。

しかし、この一連の症状は、実際に脳の一部や脳内の回路が鉛の毒性作用に特に影響を受け易いことを示唆していますが、それ以外にも影響を受けるのは、前頭葉前頭前野です。

前頭葉前頭前野は、衝動性の制御、ものごとを組織立ててまとめること、行動を時と場所に合わせて調整することを司っているため、保存すべき記憶やそうでない記憶をまとめる中枢部です。その部分は、ヒトを含む霊長類の社会的行動に非常に重要です。従って、私がこのような種類の減退症状に最も重要な部位が何かということに賭けをしなければならぬならば、前頭葉前頭前野が第1選択でしょう。

質問：前頭葉前頭前野に鉛が蓄積するという研究報告はありますか？

ライス：はい、あります。皆さんが記憶されているかどうかわかりませんが、何年も前に齧歯類で行われた大変古い研究があり、その報告によると鉛は海馬に選択的に蓄積するとしています。低濃度の鉛を投与すると、そして、急性曝露ではなく慢性曝露であると、海馬における優先的な蓄積はありません。

しかし、皮質部の様々な部分に蓄積が生じ、そしてこれはサルではあまり研究されておらず、大半はラットにおけるものですが、層構造に依存的に蓄積が見られます。私はそれがどの層であったか思い出せませんが、しかし皆さんがどこにカルシウムが到達するかを調べれば、かなりの確信に推測できるでしょう。

質問：神戸市看護大学の丹野恵一です。2つ質問があります。通訳のイヤホンをつけていただけますか？

ライス：聞こえるのはフィードバックだけです。ちょっと後ろに下がってみましょう。聞こえます。どうぞ、続けてください。

質問：非常におもしろい興味深い発表でした。難しい問題だと思いますので、日本語の方が正確だと思いますので、日本語で質問させていただきます。

2つほど質問があるのですが、1つはサルの実験で、サルは純系を用いられているのですか。従来の動物を使用されましたか、それとも特定の系統のサルを使用されましたか？

ライス：私はカニクイザル、*Macaca fascicularis* とニホンザルを使用しました。それが質問でしたか？

質問：それらをラットのように遺伝的に制御しましたか？

ライス：いいえ、それらはコロニー内で生まれたサルです。それらのサルは世界中の様々な地域から来ており、実際に非常にヘテロジニアスです。実際にご覧になれば、それらが様々な地域から来ていることがわかります。

質問：わかりました。私は教育をやりはじめて 5 年目になるのですが、教育の中で先生がやられている学習効果ということで、非常に遺伝的な要因と環境要因がインタラクションしていると思うのです。実はもう 1 つあるのです。先生の研究グループである EPA のほか、世界のグループでそういうことについて、この問題、化学物質との関係で遺伝的要因と、学習効果、知能の問題について研究しているグループや、そういうデータもあるのでしょうか。

もしくは、先生は遺伝的要因に関してはどう考えるかをお聞かせいただければと思います。

ライス：まさしくそれを研究しているグループがノースカロライナの EPA に設けられています。そのグループは様々な系統、様々なノックアウトマウスを観察して、内分泌攪乱化学物質を含む化学物質の影響を調査しています。しかし、私が知っている範囲では、その研究は始まったばかりです。

質問：短い質問ですが、鉛の知能指数に相関性がある非常にクリアなデータが出ていましたが、あのご両親の鉛は測っていますか。それともご両親のレイト・テストに関してはどうなのでしょう。ヒトの方ですが。

ライス：サルについてですか、それともヒトについてですか？

質問：ヒトです。よくわかりました。ありがとうございました。

ライス：彼らが行っているのは、一それらは私の疫学的研究とは異なりますが一実際に子供の鉛曝露を観察しており、特に出生後曝露に力を入れています。出生前曝露も生後の非常に早い時期の能力を左右しますが、鉛濃度は 2 歳頃にピークレベルに達し、その後減少し、子供が数歳になる頃までに、出生後の

鉛の生体負荷量は出生前のそれよりも良い予測値になります。

縦断的研究では、両方が調査されました。親の知能などの調整に関しては、母親の IQ とその対照群を調査し、家庭環境の優劣を測定し、それを HOME (家庭)、Home Environment (家庭環境) と称しています。すなわち、その家庭に何冊の本があるか、母親が小児と相手をする時間をどれくらい使っているかといったことです。

これらは、鉛の影響を抽出するための調整に用いられます。いくつかの疫学的研究では、不利な条件にあった子供はより高い濃度の鉛が見られるため、不利な条件は潜在的に交絡因子でした。

しかし、ボストンで実施された疫学的研究では、上位中産階級の専門職の人々がボストンに移り住み、鉛を含有する塗料を使用した古い家屋を改築して住んでいますが、そこでは実際に有利な条件にある子供たちの鉛の生体負荷量が高いことを確認しています。それら別の因子について調整すると、鉛の影響は実際にもっと強力になりました。

質問：どうもありがとうございます。

鯉淵：ありがとう。はい、どうぞ。

質問：大変真摯なご研究の発表をありがとうございました。

私は、ご発表の中身と直接関係ないのですが、こういう研究を始めるときは、やはり社会の中に ADHD などの子どもが散見されることが、研究のスタートになっているのではないかと思います。そこで私は日本の社会の中で、とても気になることがありますので、そのことについて何か示唆があればと思ってご質問します。

それは日本での若い男性の発音です。一定の発音のところが、とても昔と違っている部分があります。主として「さしすせそ」というところに特に関係あるのですが、一般の人だけでなく、特にトレーニングを受けたと思われるラジオ、テレビのアナウンサーでもその特徴が非常によく出ているので、このあたりもブレインなのか、身体的なファンクションの問題かはわかりませんが、大変気になっているところです。そこでお国の方でも発音、発声関係についてのご研究がありますでしょうか。



ライス：それは興味深いですね。一般に、アメリカ人なら、子供が甘やかされていることが原因だとすると思いますね。これらの汚染物質、またメチル水銀もその1つですが、それらが引き起こしているものの1つは、高いレベルの感覚処理能力の欠損で、そのことが結果的に言語能力、言語理解力、および読書能力の欠損として現れる理由です。

それは、一般には、運動機能の欠損ではなくて感覚機能の欠損に起因するものとされます。それが本当であれば、知能やIQの低さに帰されている欠損のいくつかは、実際には感覚機能の問題かもしれません。

あなたがおっしゃっているようなことが、米国の若年の子供らを対照に調査されていたり、懸念されていたりしているかどうかは分かりません。特異的な言語の障害や発音能力の欠損というのが、あなたがおっしゃっていることだと思います。

質問：日本でそんなに若い子というわけではなく、アナウンサーという職業をしているレベルの若い大人の発音のことで私は気になっているのですが、友人に話してもそれほど気にしている人は少ないので、非常に微妙な問題かなとも思います。どうもありがとうございました。

鯉淵：どうもありがとうございました。はい、どうぞ。

質問：日本語をお願いします。あなたのお友達だと思うのですが、スーザン・シャンツさんが最近の論文で、大人になってからのPCBによっても、メモリーのインペアメントが起きるといふ論文を出していらっしゃいますが、これについてどう思われますか。

あなたのお友達であるスーザン・シャンツ博士が最近論文を発表され、大人になってからのPCB曝露によっても記憶障害が起きるといふことを述べられています。この論文についてのコメントをお願いします。

ライス：すみません、もう一度質問を繰り返して頂けますか？

質問：スーザン・シャンツ博士が最近論文を発表され、大人になってからのPCB曝露に起因する記憶障害について解説されています。大人や高齢者のPCB曝露が記憶障害や認知機能不全を引き起こす可能性について、あなたのコメントはありますか？

ライス：高齢者のことをおっしゃっているんですね。いわゆる、50歳以上の高齢成人ですね。そうですね、私たちはシャンツ博士が50を超える成人に関して考察されている事実は評価しています。

私たちは小児を中心に研究しているため、博士の研究は本当に興味深い観察だと思います。しかし、寿命のもう一方の末端で起こっていることは、非常にうまく補正することができないかもしれません。私たちはシナプシスを失い、新たなシナプシスを作る能力を失い、ニューロンを失います。従って、博士が加齢に伴って現れるこれらの障害を報告しているという事実は本当に重要であると思います。

聴衆の皆さんの多くはきっとご存知だと思いますが、同種の影響は水俣病の患者でも発見されています。水俣病の患者は、長年にわたり機能を維持してはいますが、加齢に伴って、自分自身で食事を摂ったり、衣服を着たりといった日常生活に要する正常な機能を果たすことができなくなります。

EPAでは、発生期における曝露が成人期における行動へ及ぼす影響を観察するだけでなく、人生の極めて早期における曝露が成人期には顕著に現れないけれども、人生の終末期に現れる結果として観察することや若年のときよりも重度の影響を発現することが多い成人期の後期における曝露について考察することが重要であるということ、少なくとも考えるようにし始めました。

私たちは実際にそれを研究や制度面でどのように表明していったら良いかを考察することに取り組んでいます。試験や規制の方法を現在文書に作成中であるため、私たちは本当にそれに注意をはらっておらず、今後は私たちが過去に行った仕事よりも良い仕事をするつもりです。

質問：どうもありがとうございました。もしよかったら、もう1つよろしいですか。

鯉淵：申し訳ないのですが、フロアの方でお願い致します。

ライス博士ありがとうございました。本セッションにご出席くださりありがとうございました。活発な討議に感謝致します。時間が遅れまして申し訳ありません。しかし、これも皆さんの活発な討議によるものであり、大変うれしく思います。ご清聴ありがとうございました。