

## 人間環境科学の発展に神経科学はどこまで答えられるか

Neuroscientific approach to the aspects of human and environmental science

山本 隆宣（帝塚山大学）

Takanobu Yamamoto

Key words; Stress/Fatigue, Brain Serotonin, Homeostasis, Scientific Education

### 1 はじめに

近年の社会のスピード化、物質文明の優越化は人間そのものへの幸福に対する配慮を欠如したものにしている。ある意味では学問は社会と深く接触しながら発展していくことが必要であるのでこの時代にあってそろそろ人間とそれを取りまく環境との関連について、問題点の把握・解決する能力を養う学問分野があってもよいのではないかと考えます。そしてこれをスタートさせることは社会の要求に応えたものになるのではないかと考えます。こうして人間環境科学がうぶ声を上げ多角的な学問視野から研究の糸口と「和」を見い出そうとする試みは大変喜ばしいことであると考えます。

本研究所がアプローチしようとしている環境とは自然、社会、生命の3本柱を指しており、著者は**生命環境**即ち、外界の人に対する働きかけ、変化が生体内（生命）環境に及ぼす影響についてのメカニズムの解明が対処法にまで発展することを願ってやみません。

### 2 環境変化と神経活動の対応

神経活動はまず外界の変化に対応していち早く変化する部位です。いかに変化に対応して**ホメオスタシス**（恒常性）を維持して適応していくかが神経機能の重要な役割です。

現在社会に生きる私達はいつも**ストレス**にさらされています。ストレスおよびそれを引き起こす種々の要因が**ストレッサー**ですが、20世紀初めにセリエというカナダの学者により使われはじめた言葉です。セリエは生体が**ストレッサー**にさらされると脳-副腎系が亢進し、末梢に副腎髄質ホルモン（現在**アドレナリン**として知られている）が放出され、生体機能のたて直しに**ストレス**に抗するための重要な反応であると予測していました。さらに彼は脳と末梢組織を仲介する物質として**ストレス**時に放出される副腎皮質ホルモン（現在**ACTH**として知られている）の存在もすでに推測していました。もしこの一連の反応がなければ生体は**ストレス**に抗することなく、死に至る結果を招くことになります。今では日常生活で**アドレナリン**が出たということは**ストレス**を感じたと同義語に使われているくらい、人々に理解されるようになりました。

図1に生体の**ストレス**反応を要約しました。**ストレス**を感じるとまず脳神経系が、次いで自律神経系が反応します。これに最近重要項目として新しくつけ加えられたのが**免疫系**の反応です。この分野は現在の**バイオサイエンス**の最大のトピックスであり、とくに**サイトカイン**という物質の存在とその役割に注目があつまっています。遺伝子工学の高度な技術の導入によって、次々と新しい**サイトカイン**の単離と細胞・分子レベルでの役割につい

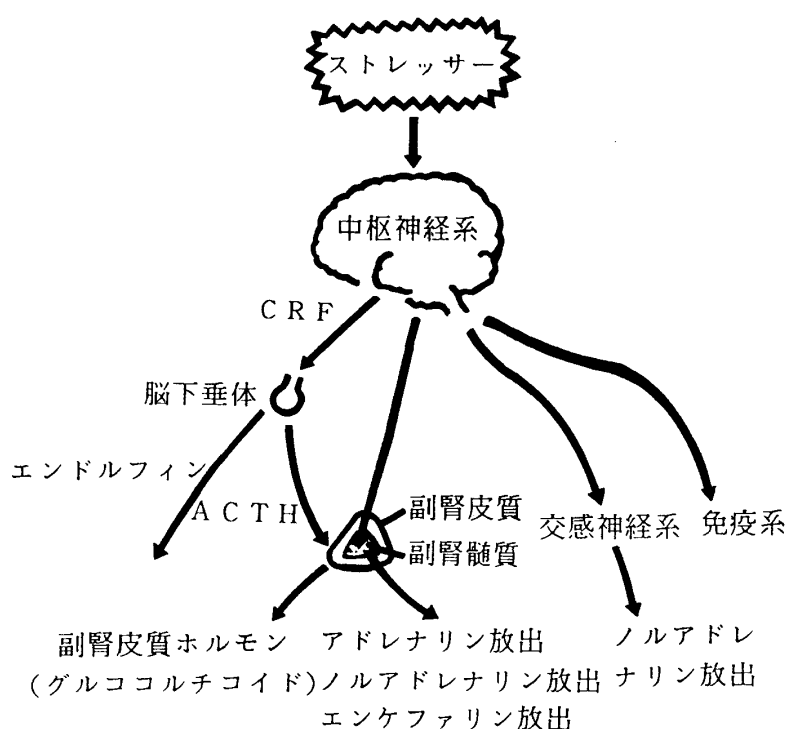


図1 ストレッサーと一連のストレス反応

ての新事実が見い出されてきており、将来この方面を中心に新しい生体反応系の研究が展開されるでしょう。

### 3 日本神経科学学会の設立

平成3年7月に新たに日本神経科学学会が設立されました。これは神経のメカニズムに関して幅広い視野・領域からアプローチし、神経機能を総合的に調べようとしているからです。これまで神経の研究といえば医学の生理系の領域（生理学、解剖学、薬理学など）からのものが主流でした。しかしコンピュータ科学の進歩により、これをバイオサイエンスに応用した生物・生体工学からの神経研究も盛んに行われるようになってきました。さらに、バイオテクノロジーの進歩は神経を遺伝子学的に解析しようとする（遺伝子生物学）方向へ導きはじめました。一方、神経科学へのアプローチは情報科学、生物科学、生物物理学、心理学、体育学からも盛んになされるようになって、それぞれの観点から神経活動における重要なそして価値あるデータを提供してきています。これらの分野が一同に会する神経科学学会の会場は圧巻です。世界では米国に全米神経科学学会(Society for Neuroscience)という日本の10倍相当の大規模な学会がすでに設立されており、もう22年の歴史があります。年々発表者数が増えて（現在では1万7000人くらいの参加者にまでふくれ上がっている）、発表の審査が年々厳しくなっています。当然発表分野も日本のそれよりももっとバラエティーに富んでいます。他の分野から異なった発想や意義を学びとる機会に恵まれます。神経科学という**複合領域**の誕生は最近の急速なそして多様化した学術研究の発展と学問分野の変化の典型的な例であり、この意味で人間環境科学も又、可能

性を持っていると考えます。

#### 4 神経薬理学及び神経化学的テクニックを使って生命と環境との関わりを科学すること

##### 1) ストレスと視床下部ノルアドレナリン

神経細胞間の情報伝達は神経伝達物質を介して行われます。現在までモノアミン系、コリン系、アミノ酸系などの分類とともに30種類以上の**神経伝達物質**が同定されています。神経細胞は伝達方向にその長い軸索を伸ばしてその末端に神経伝達物質を貯蔵しています。この貯蔵する伝達物質の種類により神経の名前が代わってきます。もし、ストレスなどの刺激が外部から加えられると末端部から神経伝達物質が放出されて神経細胞間のすきま（間隙）に出て次の神経細胞膜上（レセプター部位）に結合します（図2）。

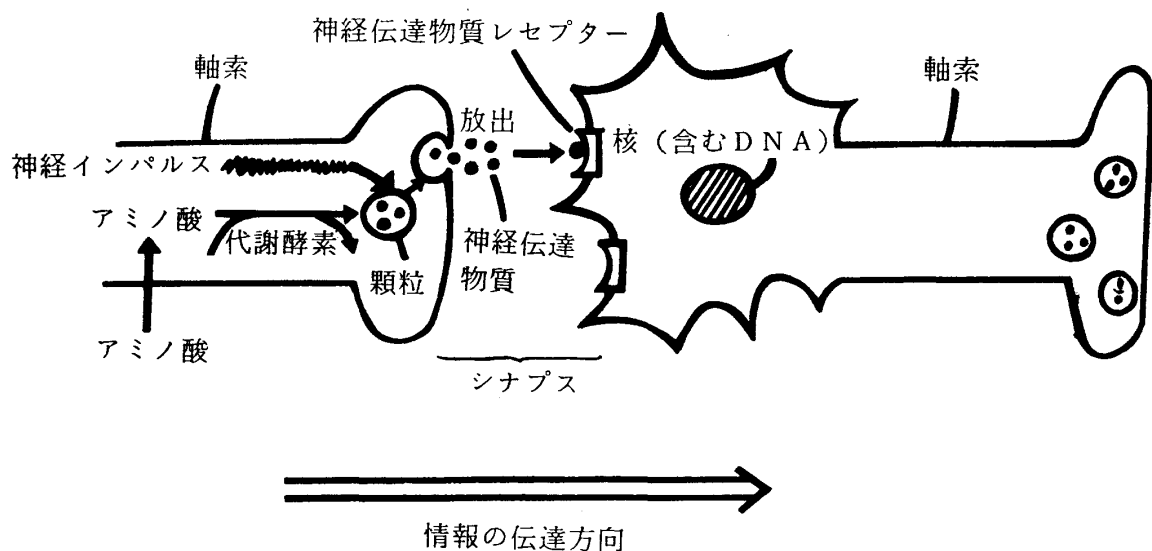


図2 脳神経系における化学伝達物質のプロセスとその調節にかかわる物質

アメリカのキッシンジャー博士は1970年代にこの放出された神経伝達物質の量を誰にでも簡単に測定できる**高速液体クロマトグラフィー電気化学的検出器**を考案し、世界にまたたくまに普及するようになりました。神経伝達物質量の増減から数多くのインフォメーションが得られるわけです。

ストレスがかかると脳内の神経はどう反応してそれは生体にとってどんな生理的意味をもっているのか大変興味あることです。

強制水泳ストレスというストレス負荷を動物にかける方法があります。しかしこれはストレスの他に水泳という運動が加わっているので本当にストレスかどうかとてもむずかしいところです。そこで著者は水泳に慣れさせた（ストレス除去した）ラットとの脳内神経伝達物質の動態を調べました。結論的にはストレス時に亢進することがわかりました（表1）<sup>1)</sup>。

表1 ストレスおよび運動時の脳内モノアミンの変化の比較  
(山本ら：体力科学 37(6), 1988年より)

		ストレス (2 h)	運動 (2 h)
ノルアドレナリン	大脳皮質	増加	——
	線条体	——	——
	視床下部	著増	——
ドーパミン	大脳皮質	——	増加
	線条体	—— ☆	著減
	視床下部	増加	——
セロトニン	大脳皮質	——	増加
	線条体	—— ☆	増加
	視床下部	——	——
ヒスタミン	大脳皮質	——	増加
	線条体	——	——
	視床下部	——	——

—— : 変化なし

—— ☆ : プロベネド処置ラットでも変化なし

一方、強制水泳への適応ラット（運動負荷ラット）は線条体内のセロトニンとドーパミン機能が抗拮的に変化し、同じ水泳行動実験でありながら、明らかにストレス時とは異なるメカニズムを見い出しました。なぜストレス時の神経活動とくにノルアドレナリン神経活動が視床下部に働きかける必要があるのか？ これは視床下部に多くのホルモン（ペプチドホルモン）を有しているのでノルアドレナリン神経の役割が存在していると理解したのです。

## 2) 身体・精神疲労と脳セロトニン神経

ストレスのくり返しから生じる**疲労**の研究も**人間環境科学**の大切な研究分野です。最近精神（中枢）疲労および身体疲労に脳内セロトニン神経が関係するセロトニン仮説が提唱されてきています<sup>2)</sup>。著者は現在共同研究で(Department of Biochemistry, University of OXFORD; Dr. E.A.Newsholme)外科的手術などのヒトの極限におかれたストレス下で血しょう中free tryptophanが著明に上昇する事実を見い出した<sup>3)</sup>このfree tryptophanは**脳血液関門**を自由に通過して脳内でセロトニン（図3）を増やす（合成する）前駆物質なので、脳内セロトニン神経の亢進が起こります。

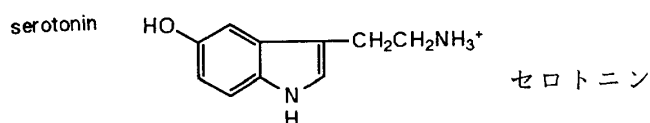


図3 セロトニンの化学構造式

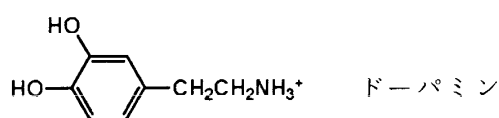
そしてこの亢進は手術後の中枢疲労を引き越している原因ではないかと著者らは推測しています。この事実より、もし脳血液関門にて競合する**分枝鎖アミノ酸**を生体内に投与しておけば、free tryptophanの脳内流入が抑えられて、中枢疲労が軽減するかもしれないと考えています。

今後、直接の脳内薬物投与によるセロトニン神経及びそのレセプターへの特異的、選択的操作など神経薬理学的な方法により、一層証拠を固めていくことが研究課題として残されています。

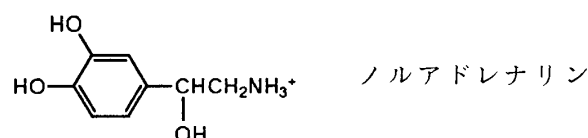
## 5 神経科学を通じて学生に生命と環境との関わりを実証科学的に学習させること

著者は試みに環境生理学演習—ストレスと脳、そのメカニズムを分子レベルで探る—を開講して学生とともに一年間実験教育を行った経験をもっています。半分は生理学の基本学習に時間を割きましたが、のこり6カ月充実した実験が施行できました。ある者はラットを30分間、寒冷暴露(4℃)にさらすストレスを行い、視床下部を摘出し、そのドーパミン(図4)含量の変化を測定しました。又ある者はヒトを寒冷下に30分間暴露させ、さらに精神活動(コンピュータ操作の作業をさせる)の負荷をかけさせ、その後の尿中のノルアドレナリン(NA)とアドレナリン(AD)(図4)を微量定量しました。

dopamine



norepinephrine



epinephrine

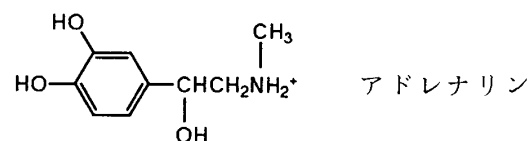
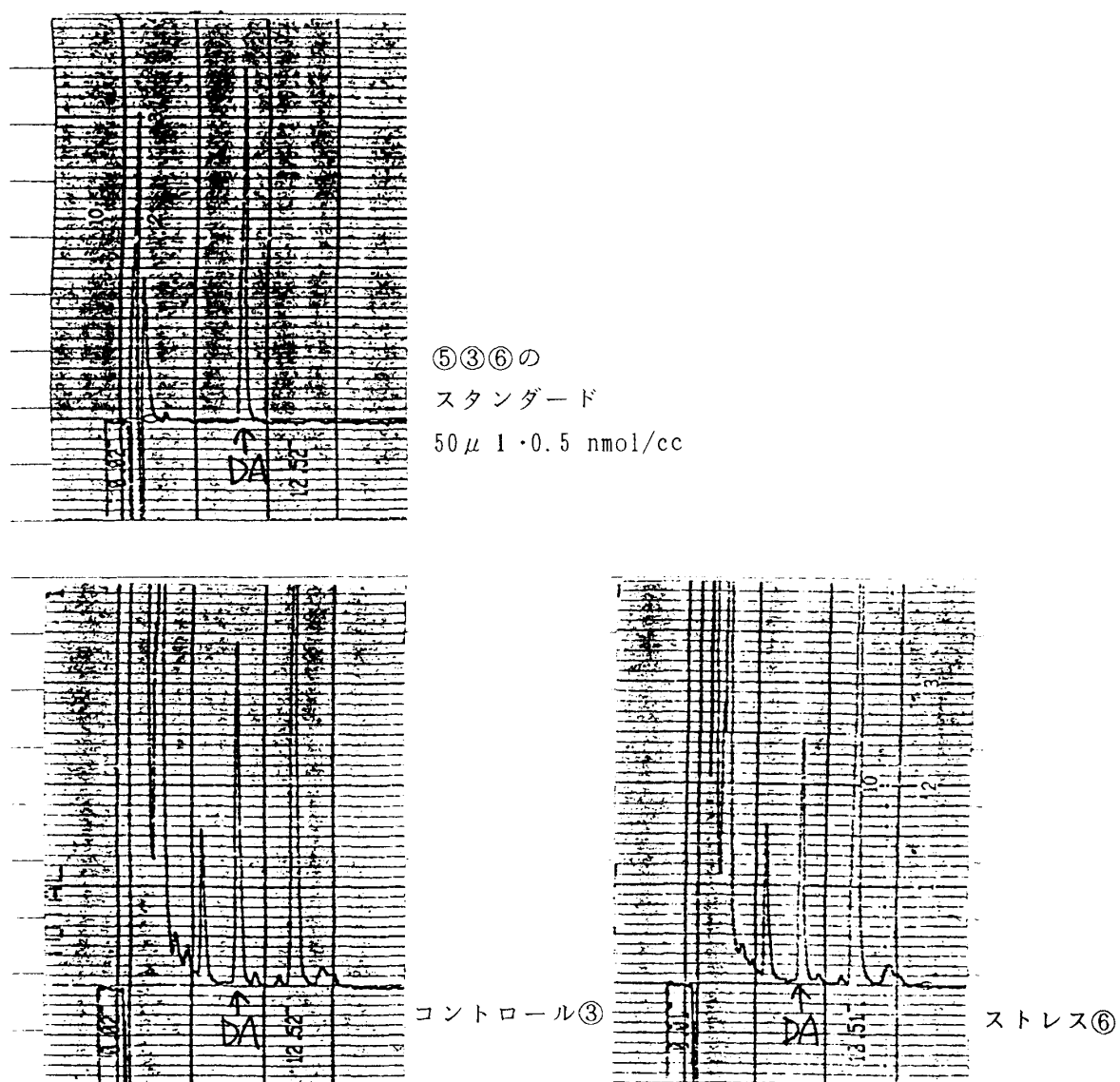


図4 モノアミンの化学構造式

図5と図6はそれぞれ学生たちが**正確な測定**に成功したクロマトグラムを示します。

学生たちは実際に実験を進めていくと「絵に書いたモチ」のように事がなかなか進まないことを実感したようです。ある者は被検者集めに苦労し、その承諾に又気を使い果たし、ある者は分析途中で貴重なサンプルをミスしてしまった者、そしてデータ結果の解釈につ



〈表—III〉 視床下部1 gのDAの濃度

コントロール群	ストレス群
① 24.90 nmol/g	④ 19.75 nmol/g
② 36.01 nmol/g	⑤ 23.58 nmol/g
③ 52.14 nmol/g	⑥ 24.18 nmol/g

図5 ラットへの寒冷暴露時の視床下部ドーパミン含量変化のクロマトグラム

## 被研者 2

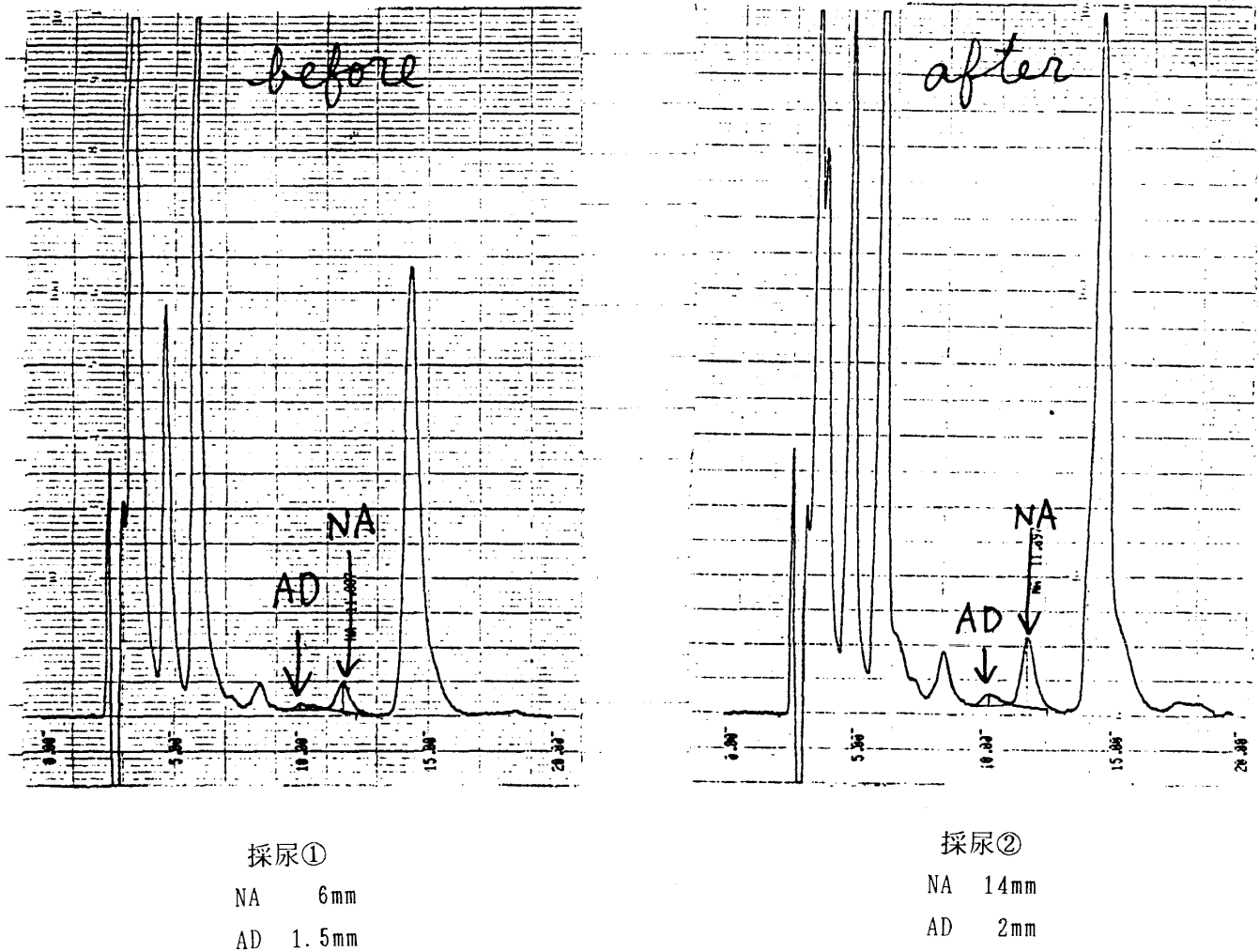


図6 コンピュータ作業前後における尿中ノルアドレナリン (NA) とアドレナリン (AD) のクロマトグラム。脳神経活動はやがて交感神経 (末梢神経) の興奮と副腎髄質機能の亢進をひきおこし、それぞれの部位からノルアドレナリン、アドレナリンが放出されて血中に入り、腎臓を経て尿中に排泄される。

いても増加するものだと思いこんでいたのに減少を示し（図5）、悩んだ者。とくに最後のケースは仮説をたててその通りの結果が出ない時こそ重要な生命のメカニズムの真実がかくされていることに気づくのであって、**実証科学教育は問題解決学習**を体験させる最適の教育方法であることを思いしらされました。

## 6 むすび

ストレス時、疲労（身体及び中枢疲労）時の生命環境に及ぼす影響を神経科学の観点から研究することは、人間環境科学の発展に寄与できうる。その理由は近年のストレス社会に対処すべく科学的な知恵を習得できる。そしてその分子レベルでのメカニズム解明は予防、治療へ発展する可能性をもつ。さらに実証科学教育は問題解決学習を実感的に体得させうる特徴を有している。

## 7 文献

- 1) 山本隆宣、体力科学（1988）、37（6）。
- 2) Blomstrand, E et al., Acta Physiol. Scand. (1989), 136.
- 3) Yamamoto, T & Newsholme, E. A et al., Intensive Care and Emergency Medicine (1993), Abstract (in press).

## 8 Conclusion

To study effect on homeostasis in human body during stress/fatigue, by using neuropharmacology and neurochemistry, could be contribute to progress of human and environmental science. In these reason, first, we can get the ability of resolution for the recent stress society using biological and physiological knowledge. Second, investigation of physiological mechanisms of stress/fatigue have been present the scientific data to prevention and treatment for stress/fatigue. Furthermore, practise education of biological science for the students are very valuable step that they are able to experiences with feeling in learning of the problem and it's resolution.