低栄養と脳の発達

畠山 富而 Tomiji HATAKEYAMA

岩手医科大学小児科教室

栄養と食糧の問題は、人口の増加と並行して、21世紀の世界的課題である。世界の子供の1/2は栄養的に何らかに不十分な状態に置かれており、2%の子供は生存そのもののさえ危険な状態に陥っている現状である。一方、食糧が充分確保されている国においても、食習慣から、さらには嗜好などから、結果的に欠陥栄養、アンバランス栄養に陥っていることもあり、肥満の問題もこの中に含まれる。

このような背景を踏まえて、環境因子の一つである栄養の影響が1965年を境として brain science^(1,2)との関連において、新しい観点からとり上げられてきている。もちろん、近年の栄養学の進歩・発展が基礎的問題を提起したのは当然である。栄養が心身発達や健康に及ぼす影響について、小児科領域では、特に将来の体格、精神発達、体力に関与し、さらに後年の代謝性疾患、寿命をも支配していることが指摘されている。その結果として、“義務栄養”ということも叫ばれ、学校給食もその一端を担ってきている。brain science は、脳の一部摘除、脳外傷、脳血管障害などによる脳各部障害と行動との関係、さらに条件づけ行動、学習の生理・解剖学的研究と情動形成など、脳の総合的活動に対する各分野の科学的追究へと進展したが、その中でも栄養と脳発達、特に低栄養、アンバランス栄養との関連が重大な関心と呼んでいる。1930年代、すでに Patterson は栄養が知能と学習に影響することを指摘している。さらに、最近メキシコの Cravioto⁽³⁾らにより、再び新たな意義のもとに低栄養が知能、学習にも密接に関係することが指摘されている。特に、乳幼児期の未発達状態における低栄養は、

それ自体において、また感染との関連からみて、単に身体発達のみならず情動形成、知能発達にも基礎的発達段階において障害を及ぼすことになり、ときに不可逆的永続的障害 (irreversible permanent damage) を脳の発達の各レベルにおいて残すことになる。しかも、この障害は年齢が幼若なほど大きいと予想されることから、胎児栄養と乳児栄養の重要性が示唆される。世界の発展途上の国々では、社会的経済的不安と民度の低さから必然的な低栄養や食習慣、嗜好を含めての極度のアンバランス栄養の生じることがしばしば見られるが、このまま放置されることがあってはならない。

栄養と脳発達の関係については、低栄養の影響を中心として、脳代謝・脳神経における基礎的問題の解明のために真剣に討議が行なわれている。以下、現在までの潮流について、実験的研究と臨床的研究の両面から解説してみたい。

1. 実験的研究

幼若時の低栄養が脳発達（小脳も含む）に及ぼす影響については、Dobbing, Winick^(4,5)らにより脳の発達についての化学的一面である核酸、蛋白質代謝、脂質を中心に、その実験的研究が精力的、系統的に行なわれた。

1) 栄養と脳細胞発達

Winick, MacCance, Widdowson, Enesco Leblond, は、ネズミをはじめ、他のいくつかの動物類においても diploid nucleus 中の DNA 量は一定であり、臓器全体の DNA 含量から全体の細胞数を算出できると報告し

た。これらの研究を基点として Winick⁽⁶⁾らは、脳の発達も他の臓器と同様に、第1期——細胞分裂期、第2期——細胞分裂増殖期と細胞肥大型、第3期——細胞肥大型の3期に分かれることを確認した。さらに、ネズミにおいて、妊娠10日から成熟までの正常発育の過程の各時期に、個々の臓器のDNA含量、RNA含量、蛋白量、重量を測定したところ、受精10日後は細胞分裂と細胞肥大（核に対する全重量、蛋白質の増加が指標である）がほとんどの臓器で進行しており、第3期の細胞肥大のみの時期（全重量、蛋白質の増加が認められたがDNAの増加はない）も認められた。成長は全臓器重量と蛋白含量が一定になると停止した。また、早期の成長は、細胞分裂、重量、DNA含量、RNA含量が一定の値になるまで一定の比率で増加していることが示され、この場合、重量/DNA-比、蛋白質/DNA-比、RNA/DNA-比、脂質/DNA-比が臓器発達の状態、程度の指標となりうる事が明らかになった。

2) ネズミにおける低栄養実験

低栄養では、生後7日(Winick)ないし17日(Cully)で細胞レベルに変化が起こり、脳、肺は他の臓器より低栄養の影響を受けにくい、傷害を受けた場合は回復が困難であることが報告されている。離乳期以後の低栄養実験では、脳重量の減少は他の臓器に比べて緩慢であり、栄養改善により回復することが明らかにされた(Dobbingら)。また、neonatal期(新生児期)より低栄養飼育を行なった場合、離乳期および成長完了後も体形が小さいこと、また各臓器の細胞の大きさには差は認められ

なかったが、細胞数が少なく、特に脳においては重量、蛋白量、DNA量、RNA量が低いことが示された⁽⁷⁾(図1,2)。この事実は、新生児期の栄養が臓器の細胞分裂の程度および最終細胞数にも大きく影響することを示している。胎児期栄養と低栄養との関係については、ブタ(Widdowsonら)とネズミ(Cowleyら)で離乳期まで実験が行なわれ、生化学的にもDNA含量、RNA含量、蛋白量、重量が低値を示し、病理組織学的にも欠損を生じることが明らかにされた。蛋白制限食餌でも同様の結果が得られている(Zamenhofら)。同じような実験で、受精4日目ごろより脳細胞の減少が起こり(Zamanら)、子宮内の胎児発達は全組織とも細胞分裂増殖による成長であり、この時期の低栄養は胎児の臓器および胎盤の細胞数にも欠損を残すことが指摘されている(Winick, Basalら)。この実験から、胎児期の低栄養と低蛋白栄養および出生後早期の低栄養状態は決定的脳障害を惹起することがわかった。

その後、脳の部位により細胞の種類、発達段階、蛋白量、DNA含量、RNA含量、脂質含量にも差がみられることが判明した(Fish, Winickら)。たとえば、小脳においてはDNA含量は生後6日から17日までの間に8.5倍になり、蛋白質/DNA-比は減少してゆく。大脳の細胞は生後21日まで増加がつづいて2.5倍となり、脳幹においては生後6日から14日の間に細胞数は増加し、10日目の蛋白質/DNA-比は4倍となった。海馬部においては、生後14日から17日の間に細胞数がわずかに増加した。これが低栄養の場合は、小脳のDNA含量は著明に減少したが、脳幹においてはDNA含量の影響は少なく、

図1 妊娠中における蛋白制限食餌の胎仔脳各部のDNA含量に及ぼす影響(ネズミ)⁽⁶⁾

①大脳(灰白質), ②大脳(白質), ③第3脳室, ④鉤状回, ⑤小脳, ⑥側脳室

図2 妊娠中における蛋白制限食餌の胎仔脳の各細胞に及ぼす影響(ネズミ)⁽⁶⁾

①ニューロン, ②グリア, ③内顆粒状細胞(ニューロン), ④外顆粒状細胞(primitive), ⑤"分子"細胞, ⑥源初細胞, ⑦源初細胞

図3 各種哺乳動物の脳のDNA, RNAの発達

また大脳においては細胞数の減少は少なく、小脳ほどの影響は示さなかった。

このような実験的研究が世界的研究課題としてとり上げられる趨勢の中で、Dobbing^(8,9)は動物の脳発達を総括して“vulnerable period (易損性時期)”を提示した(図3)。この時期はcellular migration (細胞移動; 脳細胞は成熟発達に伴い、移動する)と特殊な微細組織構築が行なわれ、脳発達上きわめて危険な大切な時期で、この時期に傷害を受けると不可逆的变化を起こす。すなわち、この時期にはグリア細胞の増殖と移動、ミエリン形成、軸索と樹状突起を含む神経系の発達、さらには相互のシナプシスの設定、酵素系の発達、その他糖質代謝の変化、水および電解質濃度の変化も加わり、脳は質的にも量的にも急速に増大する。Dobbingはさらに、動物によって脳発達の“brain growth spurt (脳発達速度)”

が異なっていることを示すとともに、この時期のあらゆる障害は軽度のものであっても不可逆的恒久的欠損を残すことを指摘した。brain growth spurtの時期は、モルモットでは胎生期にあり、ネズミでは生後10日目ごろ、ブタ、イヌでは出生前後、ヒトにおいては生出前の3ヵ月から生後18ヵ月ごろまでである。酵素系については省略するが、DNA-polymerase, alkaline RNase glucose-6-phosphate dehydrogenaseとphosphofructokinase, またpyruvickinaseなどとの関連についても研究されている。

3) 脳脂質との関連

脳脂質の含量が比較的高いのは神経組織としてミエリン鞘形態を持つためである。脳脂質の主な成分^(10,11)は、単純脂質であるコレステロール、脂肪酸、複合脂質からなり、複合脂質はリン脂質、糖脂質、他のエステルからなっている。脂肪の大部分は細胞膜に含まれ、いくらかはミトコンドリアなどsubcellular fractionの中にある。コレステロールは成人の神経組織の中にステロールの形で多少存在しており、若い動物ではコレステロールの前駆物質であるデモステロール、チモステロールの存在も報告されている。神経系にある多くのデモステロールはそのまま、またはエステルの形で存在しており、特に若い動物の脳においては、その傾向が強く、ときにコレステロールのエステルまたは硫酸塩の形で認められる⁽¹²⁾。リン脂質は哺乳類の脳の乾燥重量の20~25%にも達するが、ホフファチジンはコリンまたはエタノールアミンとヒドロキシアミノ酸を結合している。この脂質はレシチン、ケファリン、リポントール、ホスファチジルセリン、プラズマローゲン、スフィンゴミエリンよりなっている。diphosphoinositide, triphosphoinositideは量的には微量であるがmyelination (髄鞘形成)に重要な役割を持っており、ミエリン鞘に多く認められている。糖脂質は、セレブロシドまたはセレブロシドサルファタイドとgangliosideの形で存在している。セレブロシドはガラクトースを持つ高分子の脂肪酸であって、成人においては全セレブロシドの90%はミエリン鞘内に存在している。gangliosideはセレブロシドよりも量は少なく、ニューロンや神経終末にも含まれている。全脂質量は脳の全体において発育に伴い増加するが、その大部分は白質にあり、myelinationの進行に伴って増加

する 全脂肪量は多くの哺乳動物において脳の早期発達時期に著明に増加することが認められている。

このような正常発育状態における脂質組織に対して、低栄養は如何なる影響を及ぼすのであろうか。Dobbing らは、低栄養によってネズミの脳重量は減少しても脳のコレステロールは著明に高いこと、離乳期以後低栄養で myelination によって脂質含量は著しく減少したが、食餌の改善でリン脂質、コレステロールは回復して対照と差を示さなかったと報告している。早期からの低栄養実験では、リン脂質の中のセレブロシドが著明に減少し、組織学的にはミエリン細胞が減少する⁽¹⁵⁾。ミエリン脂質⁽¹⁶⁾については、サルファタイドの合成が“active sulfate” adenosine-3'-phosphate 5'-phosphosulfate (PAPS) から galactocerebroside sulfakinase によりガラクトセレブロシドへ進む代謝過程を S^{35} -sulfate のとり込みで測定した結果では、早期低栄養群（生後 21 日間）はサルファタイドの生成は低下し、21 日後に適切な食餌を与えても、その低値は改善されなかった。コレステロール、ガラクトリポイド、プラズマローゲン、脂質蛋白が著明に減少しており、栄養改善後もそれは改善されず、特にガラクト脂質の著明な低下が特徴的であったほかに、ガングリオシドに対しても影響が認められている (Geison ら, Bass)。

4) 組織学的、組織化学的所見

組織学的、組織化学的には、現在までに、脳細胞数、細胞の大きさなどが追究されているが、脳各部における細胞増殖態の時期的変動については、組織学的には充分検討が行われていない。脳各部のうちでは、小脳の外顆粒層、大脳では脳室周囲上衣下層、海馬周囲や嗅脳において、未分化神経細胞、グリア細胞の増殖、移動の研究が進められている。特に小脳では低栄養の影響を受けやすく、大きさが明らかに小さくなり、分葉の分化も遅れ、外顆粒層の移動が進まず、遅くまで残存する⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。顆粒細胞、プルキンエ細胞の数が少ないほか、10 日目のマウスの外顆粒層の細胞世代時間が低栄養の場合には延長することも確認されている⁽¹⁷⁻²¹⁾。

5) 行動学的追究

低栄養と行動の問題も新しい研究課題である。ネズミにおいて、幼若期低栄養の影響を水迷路の遂行実験によ

って検討した結果、学習行動の測定では対照に対して失敗例が有意であった⁽²²⁾。世代低栄養実験においては、1 代の低蛋白群、さらに 2 代目も、問題解決能力が対照に対して劣っていた⁽²³⁾。マウスにおいては、自発的ランニング、迷路学習、水から逃げる鑑別判断が低栄養グループで劣っており (Howard ら)、早期離乳群は電気ベルに対する反応が鈍かったが、離乳後の制限食餌では反応行動に差は見られなかった (Novaleova, Frankova)。低蛋白食のネズミはストレスに対して過興奮状態を呈するという報告もある (Barnes, Levitsky)。

6) 霊長類による実験的研究

最近では、マウス、ラット、ブタなどの実験的研究を基盤として、霊長類による実験研究段階に入り、低栄養と脳発達、知能、さらに情動を含めた、行動、学習の問題へと進展してきている。rhesus monkey を用いた低栄養実験では、ヒトの消耗症の状態の所見が得られている^(24,25)。飼料蛋白質を 25%, 12.5%, 3.5% として 3 か月から 6 か月齢まで飼育した結果では、低蛋白群に脳重量の減少が確認された⁽²⁶⁾。筆者ら⁽²⁷⁾の教室においては、カニクイザルを用いて、仔ザルを出生時より母親から分離して低蛋白（対照の 1/2 の蛋白量）の人工飼育を行なった。哺乳量を調節して低栄養群、重度低栄養群に分け、8～9 か月間飼育して DNA 量を測定したところ、DNA

図 4 灰白質のエタノールアミンホスホグリセリド

図 5 小脳中のセリンホスホグリセライド

量は脳の側頭、頭頂、後頭の各部位で対照より低値を示し、特に小脳で著明であった。脳重量は母乳仔ザルが最も重く、次いで人工対照仔ザル、低栄養仔ザル、重度低栄養仔ザルの順に小さかった。また、同時に行なった脳脂質の測定において⁽²⁸⁾、総脂質量、EPG (エタールアミンホスホグリセライド)、SPG (セリンホスホグリセライド)、CPG (コリンホスホグリセライド)、SM (スフィンゴミエリン)、Csd (セレプロシド) の脂肪酸構成および総蛋白質量を白質、灰白質、小脳の各部位について比較検討した(図 4, 5)。重度低栄養仔ザルでは、EPG、SPG の多価飽和脂肪酸 (FUFA) の合成型の抑制と SM、Csd の長鎖飽和およびモノ不飽和脂肪酸の合成の抑制が認められた。しかし、総脂質量では大差は認められなかった。この事実は、低栄養が神経細胞およびミエリン鞘の脂質代謝に大きな障害を与えることを示唆する。また、並行して進めた目のレンズのコーチゾル結合能、glucose-6-phosphate dehydrogenase も低値を示した。

7) 行動発達との関連

行動発達との関連については長期的研究が世界各国の研究者により進められている段階であり、その一部を紹介する。Zimmermann⁽²⁹⁾は、rhesus monkey を用い、飼育飼料蛋白質 2%、3.5%、対照 25% にて、生後 3 カ月よりの飼育実験を行ない、著明な消耗症の状態を作り、生後 5 カ月より Wisman General Test Apparatus* に

てテスト訓練を行ない、長期にわたって各種のテストを実施している。その結果によると、低栄養グループは反応は遅いが、学習による長期、短期の記憶、対象識別能力、対象内容識別能力、単純な取り消し学習には差を示さなかった。しかし、新しい、珍しい刺激に対する適応は(種々の条件下)差を示した。cebus monkey を用いて蛋白質欠乏症(ときにカロリーも不足)(生後より分離飼育)を惹起させて行動発達を調べた結果では、身体発育の差のように明らかな行動差を見いだすことはできなかったと報告されている⁽³⁰⁾。

2. ヒトにおける研究

重度の低栄養には 2 つのタイプがある。1 つは、蛋白質の極度の欠乏による Kwashiorkor (蛋白質の重度栄養失調症) で、もう 1 つは、カロリー、その他の不足による marasmus である。乳児の marasmus は、多くは母乳の早期断乳、人工乳の薄めすぎ、乳児期早期の消化不良症、感染症に伴って起こり、この場合は発育遅滞と身体組織の消耗が著明である。Kwashiorkor は一般には離乳期に起こる。食事が糖質に置き換えられて蛋白質不足が生じるため、発育は遅れ、四肢に浮腫が認められ、皮膚は荒れ、毛髪は褐色に脱色する。このような重度の低栄養は、世界の子供の 2% に存在するといわれている。しかし、中等度の栄養障害は、子供たちの 1/2 と推定されている。米国では、Kwashiorkor、marasmus はきわめて少ないが、慢性の低栄養、アンバランス食餌による鉄欠乏性貧血が 6 歳以下の子供の 20% 以上と言われており、カロリー不足、さらにはビタミン、ミネラルなどの摂取アンバランスが問題になっている⁽³¹⁾。このような状態は、感染との関係でさらに栄養アンバランスを導く危険性を内在している。このような栄養欠陥は、脳発達に如何なる影響を及ぼすのであろうか。同時に、精神発達の中で知覚、学習、社会性、さらに数多くの生理学的・内分泌学的機能との関連も大きな問題である。特に妊娠期、周産期、乳児期と脳発達の旺盛な時期の低栄養、アンバランス栄養は脳発達の基礎的レベルにおいて障害を残すこともあり、ときに不可逆的永続的状态におかれることになる。

* サルの能力テストを行なう器具で、色、形の識別から、記憶、さらには円柱状の筒の中に階段を組み合わせるなど、運動能力も検査する。一種のサルの知能、運動能力検査器具。

ヒトにおいては、栄養と脳発達を組織学的、生化学的に研究することは、先述の動物実験と同じように進めることは至難であるので、知能、学習についての結果も加えながら紹介してゆきたい。

1) 脳細胞の発達

ヒトの脳発達は、胎児期3カ月頃より始まり、生後6カ月まで著しく成長し、その後、緩やかに、18カ月齢から2歳齢まで続くと言われている。この成長期のピークにおいては、脳の乾燥重量の90%は蛋白質、リボ蛋白で占められ、内角細胞においては蛋白質は2,000倍以上にも達し、知能、記憶、行動の発達の基本を作っている。

図6 ヒトの全脳 DNA 増加の二相線⁽³⁹⁾

図7 ヒトの全脳、小脳、脳幹における DNA の上昇曲線⁽⁴⁰⁾
％は生後3カ月齢における成人に対する比率

4歳までに成人脳重量の90%にも達することを考えると、その意義は自ずから理解される。

2) DNA 量と細胞充実状態

組織学的に影響の認められない場合でも、生化学的に検討することにより、その変化、障害の程度を知ることが可能である。Winick⁽³²⁾は、妊娠13週からの胎児と事故死、急性薬物中毒により死亡した13カ月齢までの胎児、乳児の脳重量、脳蛋白質含量、脳DNA含量、脳RNA含量を測定し、月齢に従い増加することを認め、特にDNA含量は出生まで急速に増加し、生後5カ月齢までなお増加し、その後は緩慢に上限に達することをみている。この事実、ヒト脳においては、5カ月齢以後の脳発達は細胞分裂によるものではないことを示している。Dobbingら^(33,34)は、人工妊娠中絶を行なった胎児24例と妊娠10週から22週の流産例など52名について、

図8 ヒトの全脳の重量(そのままの重量)、DNA、コレステロールの増加速度曲線⁽⁴⁰⁾

図9 ヒトの全脳、小脳、脳幹の DNA (脳のグラム当たり) 量の変化⁽⁴⁰⁾

さらに 25 週から 3 カ月齢までの大脳の前部、小脳、脳幹の DNA-量を測定している。この胎児期の各部の状態を図 6 に示す。第 1 相は神経細胞性のものであり、第 2 相は神経膠性のものである。妊娠 15 週から 20 週の DNA の増加は細胞分裂の“growth spurt”に一致し、その後生後 18 カ月齢頃まで増加する。また、大脳、小脳、脳幹部の発達の様相はそれぞれ異なっており、出生時、成人に比して脳幹部が 54% に対し、小脳は 29%、前頭部は 50% を示す。脳重量は出生時 25% であり、12 カ月齢では 75% にも達する (図 6~9)。

3) 低栄養との関連

Chase ら⁽³⁵⁾は、6 名の“small weight-for-gestational-age (SGA) infant (在胎週数別出生体重基準の 2/3 標準偏差以下の乳児)”と“appropriate weight-for-gestational-age (AGA) infant (在胎週数別出生体重基準の標準の乳児)”とを比較し、前者では DNA が脳幹で 19%、大脳で 35% も低値を示したと報じている。さらに、肺炎、腸炎によって死亡したガテマラの 12~24 カ月齢の低栄養乳児 6 名と、中毒、溺水で死亡した米国の栄養状態良好児 5 名とを比較した結果では、ガテマラの子は米国の子の 6~10 カ月齢程度の発育であり、しかも頭囲、脳重量も有意に低値を示し、DNA では大脳、小脳において有意に低値であった。小脳の tetraploid DNA (Purkinje neuron, プルキンエ細胞) が減少しているという報告もあり⁽³⁶⁾、生後 1 年の重度の低栄養状態によって死亡した 9 例について、脳の重量、蛋白量、DNA、RNA 含量、コレステロール、リン脂質⁽³⁹⁾、脳の細胞数のいずれも減少していることが認められている^(37,38)。出生時体重 2,000 g 以下の乳児は最も重度の所見を呈しており、さらに 1970 年に調べられたチリー、ジャマイカ、インドにおける 31 名の重症 marasmic infant⁽⁴⁰⁾ を調べた結果では、早期の重度低栄養は細胞分裂を阻害し、大脳、小脳、脳幹の細胞数が減少して、特にその程度は小脳に強く認められることが示されている。

4) 脳 脂 質

ヒトの正常な脳脂質の組成については、O'Brien ら^(13,14)の報告がある。Svennerholm⁽⁴¹⁾ は中枢神経系の発達構造変化と機能との関係について、脂質、特にスフィンゴ脂質の変動を胎児期より 2 歳まで調べている。そ

の重要組成は、ガングリオシドとスフィンゴミエリンである。ガングリオシドは胎生 25 週から増加し、出生から 6 カ月齢で著明であり、特に 1~2 カ月齢で急カーブの上昇を示す。しかも、皮質における含量は白質の 2.5 倍である。この発育パターンの内容は、樹状突起の急速な発達、軸束形成、ノイロンの接合の基礎構造の発達によるものと考えられており、ガングリオシドは樹状突起、シナプスの発達状況の指標ともなっている。スフィンゴミエリンは胎生期より徐々に発達し、はじめ全リン脂質の 3% 以下、40 週で 5%、生後 12 カ月齢で 10% に達する。皮質と白質との関係では、白質がやや高い数値を示している。セレブロシド、サルファタイドは胎児期にはきわめて低値であるが、特に皮質で顕著である。セレブロシドは徐々に増加し、8 カ月齢で急速に上昇し、以後 2 歳で 35 $\mu\text{mol/g}$ に達する。皮質より白質が高い数値を示し、myelination の組織背景とはならない。サルファタイドの発達カーブは 2 歳まで徐々に上昇しているが、2 歳で 8.0 $\mu\text{mol/g}$ 程度である (各々の脂肪酸構成については省略する)。

コレステロールについては、図 8 に示したように 2 峯性である。22~44 週の胎児 40 例では、31 週から著明な上昇を示し、2 歳で出生直後の 5 倍を示した^(42~44)。“small-for-date infant” (SFD) と“appropriate-for-date infant” (AFD) の差は明確ではなかった。スフィンゴミエリンは在胎月齢と相関を示し、出生時の値に対して 2 歳時は 3 倍である。糖脂質も同様の傾向で、31 週以後急速に上昇し、2 歳で出生時の 7 倍に達するが、SFD 児は低値を示す。phosphoglyceride fatty acid の中では EPG (ethanol phosphoglyceride) において $\omega 3/\omega 6$ index (リノレン酸グループ/リノール酸グループ比) は増加したが、CPG (choline phosphoglyceride) は増加しなかった。22:4 ω 6/22:5 ω 6 index (precursor/product of unsaturation ratio) は在胎月齢とともに増加し、ケファリン、レシチンも増加を示した。アラキドン酸の長鎖(22:4 ω 6+22:5 ω 6)/20:4 ω 6 index は EPG においては在胎 6 カ月後に著しく増加したが、CPG はむしろ低下した。ステアリン酸/オレイン酸比(18:0/18:1 ω 9)と $\omega 6/\omega 9$ ratio (リノール酸系列/オレイン酸系列) は乳児に向かうに伴い増加し、胎児期にはホスホグリセライドにおいては増加を示した。triene/tefraene-ratio (20:3 ω 9/20:4 ω 6) は成熟に

cm 図 10 乳幼児期の脳の発達
①未熟児 8 カ月, ②新生児, ③ 1 カ月乳児, ④ 3 カ月乳児, ⑤ 6 カ月乳児, ⑥ 15 カ月乳児, ⑦ 2 歳, ⑧ 4 歳, ⑨ 6 歳

伴いわずかに減少し, GPGはわずかに増加した. Chase ら⁽⁴⁵⁾ は, DNA の測定を行なった前記低栄養乳児 (12~24 カ月齢) 6 例と対照乳児 5 例との比較を行ない, サルファイド, リン脂質, ガングリオンドいずれの組成も低栄養が有意に低値であることを示した. また, ミエリン脂質であるコレステロール, セレブロシド, サルファイドにおいても同様の結果であった. 低栄養状態の乳幼児の脳白質において, 糖脂質, 蛋白質, プラズマローゲンが著しく減少したという報告もある (Fishman ら).

図 11 前頭葉前方, 眼窩部
N: 新生児, A: 成人

5) 組織学的所見

脳の各部は, 低栄養に対してそれぞれ異なった反応態度を示すことが, 実験的研究によって明らかとなった. Conel⁽⁴⁶⁾ は, 正常 8 カ月の胎児から 8 歳の子供までの左大脳半球の外観を写真において示しており (図 10, 11), それぞれ⁽⁴⁷⁾ 各部は異なった発達スピードを示している.

側頭葉の発達は, 8 カ月胎児から生後 1 カ月齢まではゆっくりであるが, 生後 6 カ月から 6 歳までは急速である. 頭頂葉は 15 カ月齢以前は速やかな発達であるが, 2 歳以後はゆっくりとなる. 前頭葉は 2 歳まで比較的ゆっくりと発達し, その後は急速であるが, 4 歳と 6 歳の間で著明な差が認められる. 後頭葉は 6 カ月齢まで急速に発達

するが、その後はゆっくりであり、未熟児では非常に小さい状態を示した。

脳皮質の各部分の各層の量的研究においては、層の境界決定は8カ月未熟児では無理であり、隣接層に沿って大部分の細胞が見られた。皮質の厚さは、前中心回、前頭眼窩回、言葉の中枢であるブローカーの運動領域、視床皮質においては、成人に向かっていずれの部位も増大していた。また、皮質下の白質において異所的細胞の存在を認めたことは、8カ月未熟児の皮質において、ある種の細胞が移動を行なっていることを暗示している。

低栄養状態における脳の変化は、大脳においては小脳の変化ほど著明ではない。脳皮質においては、脳回転にあまり大きな変化は認められないが、白質の量は減少し、皮質の神経細胞は原形質、クロマチンが著明に減少し、肥大した神経細胞の核の乱れが認められる。脳幹の giant cell (巨細胞) も同様の変化を示すが、脊髄ではブルキンエ細胞、皮質神経単位に変化は見られない。グリア細胞のほとんどは oligodendroglia (稀突起膠細胞) と astrocyte (星細胞) であるが、後者は大きな線維性星細胞を示している。このグリア細胞の増加は論議を呼んでいる。ミエリン鞘は腫張し、繊維に対するミエリンの量は減少し、そして鞘壁の Schwann's cell の増加が動物ではしばしば認められる⁽⁴⁸⁾。

6) 頭 囲^(49,50)

正常乳児の頭囲は、出生時 34cm であったものが生後2年で 48cm 程度に増加する。この時期は、神経組織も含めて脳重量が出生時の3倍に達する急速な発達時期に一致している。Winick らは、重症の栄養障害で死亡した乳児の頭囲、脳細胞発達を正常児と比較し、頭囲と脳重量、脳蛋白量は比例すること、さらに全脳の DNA 量と頭囲も直接関係があることを指摘した。南アフリカにおける Stock, Smythe⁽⁵¹⁾ の研究においても、低栄養児の頭囲が対照児に比して狭小であることが認められており、さらに不適切な食餌摂取を行なっている乳幼児に適切な栄養を与えたところ脳発達が速やかに起こり、頭囲は増加したという (Lavie ら)。Mönckeberg は、幼児の脳神経系と protein-calorie malnutrition (蛋白-カロリー不足) の重症度の測定の道具として 500 W の電球を用いて頭蓋内容を観察した結果、健康小児では内容が脳実質で完全に満たされていたが、重度低栄養小児では脳

の大きさに変化が見られ、脳の実質は減少し、内容が髄液で満たされていたと述べている。頭囲と知能との関係についてはなお多くの異論がある。

7) 知 能 発 達^(49,50)

50年前までは、知能に与える栄養因子としてリンなどが投与されていた。1947年に Robertson らは、36組の双生児にビタミン B₁ を投与し、その影響を調べているが、行動発達には差は見られなかった。有機的総合的能力を知るために、9歳から10歳までの150人の发育遅延の子供と正常児の auditory-visual integration (聴力検査法の数値) について検討したところ、前者に読書力の劣る子が多く、正常児に比して有意に低値を示した。さらに、IQ と auditory-visual integration とは一致し、IQ と読書能力との間にも相関が認められた^(52,53)。同じくメキシコ、ガテマラにおいて、栄養不良の幼児に焦点を絞り、その背景、死亡率、疾病流行、脳神経系の発達と知能、EEG (脳波)、psychological test などについて広範な研究が行なわれ、乳幼児栄養の欠陥が知能発達に重大な影響を与えることが指摘されている (Cravioto ら)。インドにおいては、過去に Kwashiorkor で治療を行なったことのある8~11歳の子供19名を対象に、彼らを取りまく社会的因子 (たとえば、経済、宗教、家族の体格など) を考慮の上知能テストが行なわれ、対照児に比べ知覚的能力、抽象能力は低下していたが、記憶、言語発達では、劣ってはいっても大きな差を示さなかったことが報告されている (Champakam ら)。

米国において、2歳から9歳の低栄養児182例を2群に分け、知能発達に及ぼす栄養改善の効果について検討した結果、低栄養グループの中で知能発達の遅れているものではIQが10、知的発達正常範囲のものでは18と、有意の上昇を示した。しかし、栄養良好グループの中の知能発達の遅れているもの、および正常範囲内の知能の者は変化を示さず、幼いものほど上昇は大であり、4歳以上においても上昇が認められた (Kugelmass)。南アフリカにおける10カ月齢から3歳までの乳幼児の調査では、低栄養グループは頭囲が小さく、IQが低く、10年後においても改善は見られなかった (Stock ら)。ユーゴスラビアでも同様の結果が得られている (Cavak ら)。インドネシアにおいて、低社会層に属する5歳から12歳のビタミンA欠乏症児を含む低栄養児について

IQ, EEG の検査を行なった結果, ビタミンA欠乏症を伴った栄養不良児が最も低いIQを示した(Liang ら).

兄弟例を含めて6ヵ月から30ヵ月齢のときにKwashiorkorで入院したことのある37人の子供を, 学童期において同数対照児とともに知能検査を行なったところ, 調査対象児のWISC IQ 68.5に対して, 対照児は81.5であった(Birch ら). この際, 言語性と動作性の差は認められなかった. 70以下をmental retardation(知能発達遅滞)とすると, 重度の低栄養グループは兄弟を含めて対照

児の2倍であり, 60以下は対照児2名に対して10名もあったが, 90以上のものは対照児10名に対して4名であった. また, ジャマイカで2歳時に重度の低栄養であった74名の学童に, 対照71名とともに知能検査を行なったところ, IQは言語性も動作性も低栄養グループは低値を示した. しかも, 同時に行なった兄弟よりもIQ, 言語性に有意の低値が認められている(Hertzigら).

その後, なお多くの文献が報告されているが, この問題に関するわが国における研究は少なく, わずかに心理的領域から狩野が, 家庭の収入の多い群の子供と低い群の子供とを比較し, 多い収入群のほうがIQが20程度高かったことを報告している. 筆者の教室においては, 山間僻地校の小学校1年生の児童を対象に学校給食の影響を調査し, 近接の対照校同年児童に対して, 1年後に統計的に有意なIQの差を認めた. 同時に⁽⁵⁴⁾, 岩手県低栄養地区(血漿中遊離アミノ酸, 貧血状況, 栄養摂取状況調査により, 蛋白レベルにおける低栄養を確認した地区)に在住する1~3歳までの一卵性双生児6組を選び, 各組の一方を実験児, 他方を対照児として, 前者には米食中心食の場合に不足するリジン, スレオニン錠(リジン0.1g, スレオニン0.05g)を, 後者にはプラセボー*を投与し, 1,300日間の追跡調査を行なった. その結果, 全例とも実験児のほうがIQが高くなっていた. 特に1歳児より実験を開始した例はIQ10以上の差を示した(図12, 表).

以上述べてきたような臨床的研究, 実験的研究を基礎

* 形も色も同じにした偽りの内容のもの. この場合は乳糖.

一卵性双生児の各時期におけるDQ, IQテスト⁽⁵⁴⁾

一卵性双生児	(I) 実験前 DQ	(II) 300日 DQ	(III) 540日 DQ	(IV) 780日 DQ	(V) 920日 DQ (IQ) ^c	(VI) 1,300日 (IQ)
例1 実験	125	139	149	125 ^a	135(140)	(140)
(1y, 4m) 対照	131	137	135	117 ^a	119(119)	(123)
例2 実験	79	106	112	106 ^a	101(96)	(96)
(1y, 4m) 対照	81	87	100	100 ^a	92(92)	(92)
例3 実験	93	105	120	103 ^a	106(105)	(106)
(2y, 1m) 対照	96	94	115	100 ^a	100(99)	(103)
例4 実験	77	94	— ^b	101 ^a	123(124)	(124)
(2y, 3m) 対照	84	86	—	91 ^a	115(101)	(118)
例5 実験	67	85	101	101 ^a	105(105)	(103)
(2y, 6m) 対照	69	81	87	87 ^a	99(89)	(82)
例6 実験	81	82	81	97 ^a	108(108)	(107)
(3y, 6m) 対照	86	88	87	87 ^a	108(101)	(101)

[注] a) IVのテスト時に映画撮影を行なった. そのためのDQの下降がみられる.
b) 実験児の歯痛のためテスト不能
c) 1回目と5回目の各テストの間の実験児と対照児との $\bar{x}$ は11.67 ($P < 0.01$)で統計的に有意を示した.

図12 リジン, スレオニンを投与した一卵性双生児におけるDQ, IQの変化⁽⁵⁴⁾
表の例1女児1歳4ヵ月より開始

として, Frisch⁽⁵⁵⁾は恒久的知能発達遅滞と低栄養との関係について, 知能発達遅滞は乳児期のうちの生後6ヵ月齢までの低栄養により惹起される可能性があり, 厳重な注意が必要であると指摘し, なお15ヵ月齢までの栄養には充分の配慮が必要であると述べている. しかも, 乳幼児期の脳障害は6歳以後の適切な栄養改善によっても回復させることは困難であること, また乳幼児栄養は精神発達にも大きな影響を及ぼしていると警告している. Scrimshaw⁽⁵⁶⁾は, 低栄養は感染との関係, 疾病との関連で知能発達を著明に遅延させ, 乳幼児の死亡率をも高めると述べ, 米国をも含めて栄養改善が急務であり,

国家の施策として行なうべきであると提唱した。

わが国においても、重度の低栄養状態は特殊な場合を除いて遭遇することはないが、しかし貧血例で見ても、必ずしも適切な栄養状態とは言えない現状である。特に思春期貧血に引き続いての青年男女および妊婦の貧血、インスタント食餌によるアンバランス栄養など、栄養摂取の状態にはなお問題が山積している。豊かな社会は必ずしも健康を生み出すとは限らないことを銘記し、妊娠、育児に占める栄養内容を重視し、新しい意味の慣行食の安定を計らなければならない。また、出生後の栄養の基本となる母乳は、その組成内容が直接、急速に発達する脳、大脳、小脳を支えており、母乳組成内容の脳発達に及ぼす意義についての認識も重要であろう。この意味から、現在用いられている補乳としての特殊調製粉乳（市販ミルク）は、牛乳を基質としているため、その組成の生物学的意義を脳発達を中心として考えると、一層の再検討が必要と思われる。

文 献

- 1) S. Bogoch (ed.): 'Future of the Brain Sciences', Conference on the Brain Sciences held at New York, Academy of Medicine, Plenum Press, New York, 1968.
- 2) G. G. Quarant, T. Melnechuk & F. O. Schmitt (ed.): "The Neurosciences", Rockefeller Univ. Press, New York, 1967.
- 3) J. Cravioto & B. Robles: *Amer. J. Orthopsychiat.*, **35**, 449 (1965).
- 4) M. Winick: *Pediatrics*, **74**, 667 (1969).
- 5) J. Dobbing: *Proc. Roy. Soc. Med.*, **159**, 503 (1963).
- 6) M. Winick & A. Noble: *Develop. Biol.*, **12**, 451 (1965).
- 7) M. Winick & A. Noble: *Nutr. J.*, **89**, 300 (1966).
- 8) J. Dobbing: in "Lipids, Malnutrition and the Developing Brain", ed. by D. Elliot and J. Knight, Elsevier, Amsterdam, 1972, p. 9.
- 9) J. Dobbing: in "Normal Development of Brain and Behavior", ed. by G. B. A. Stoelting and J. J. V. D. W. T. Bosch, Leiden University Press, 1971, p. 20.
- 10) M. Winick: in "Nutrition and Development", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1972, p. 56.
- 11) A. N. Davison & J. Dobbing (ed.): in "Applied Neurochemistry", Blackwell, Oxford, 1968, p. 48.
- 12) G. Rouser & A. Yamamoto: in "Handbook of Neurochemistry", ed. by A. Lajtha, New York, Plenum, 1969, p. 121.
- 13) G. S. O'Brien: *Science*, **147**, 1099 (1965).
- 14) G. S. O'Brien & F. L. Samposon: *J. Lipid Res.*, **6**, 537 (1965).
- 15) J. W. Benton, H. W. Moser, P. R. Dodge & Carrs: *Pediatrics*, **38**, 801 (1968).
- 16) H. P. Chase, J. Dorsey & G. M. Mckhann: *Pediatrics*, **40** (4), 551 (1967).
- 17) J. Altoman: *Comp. Neurol. J.*, **129**, 337 (1966).
- 18) J. Altoman: *Comp. Neurol. J.*, **128**, 431 (1966).
- 19) D. Barnes & J. Altoman: *Exp. Neurol.*, **38**, 420 (1973); *ibid.*, **38**, 406 (1973).
- 20) M. Shimada: *Arch. History Jap.*, **26**, 413 (1966).
- 21) 森川佑二: 脳と発達, **8** (5), 2 (1976).
- 22) R. H. Barnes, S. R. Cunnold, Zimmerman, H. Simmons, R. B. Macleod & L. Krook: *Nutr. J.*, **89**, 399 (1966).
- 23) J. J. Cowley & R. D. Griesel: *Anim. Behav.*, **14**, 506 (1966).
- 24) G. R. Kerr, J. R. Aller, G. Scheffler & H. A. Walsman: *Amer. J. Clin. Nutr.*, **23**, 739 (1970).
- 25) V. Kumar, H. P. Chase, K. Hammond & D. O'Brien: *Pediatrics*, **49** (5), 736 (1972).
- 26) J. M. Ord, T. Samorajsky & T. J. Hershberger: *Prot. Soc. Exp. Biol. Med.*, **135**, 680 (1970).
- 27) 和田幸子: 岩手医誌, **27** (3), 315 (1975).
- 28) 寺井泰彦: 岩手医誌, **27** (3), 252 (1975).
- 29) G. Serban (ed.): "Nutrition and Mental Function", Plenum Press, New York, 1975, p. 33.
- 30) M. F. Elias & K. W. Samond: *Amer. J. Clin. Nutr.*, **30**, 355 (1977).
- 31) G. M. Owen, K. M. Kam, P. J. Garry, J. E. Lowe & A. H. Lubin: *Pediatrics*, **53** (4), 597 (1974).
- 32) M. Winick: *Pedia. Res.*, **2**, 352 (1968).
- 33) J. Dobbing & J. Sands: *Nature*, **226**, 639 (1970).
- 34) J. Dobbing: *Amer. J. Dis. Child.*, **120** (1970).
- 35) H. P. Chase, C. A. Canosa & D. O'Brien: *Mod. Proble. Peediat.*, **14**, 110 (1975).
- 36) L. W. Lapham: *Science*, **159**, 310 (1968).
- 37) M. Winick & P. Rosso: *Pediat. Res.*, **3**, 181 (1969).
- 38) M. Winick: *Fed. Proc.*, **29** (4), 1510 (1970).
- 39) P. Rosso, J. Hormanzabal & M. Winick: *Amer. J. Clin. Nutr.*, **23** (10), 1275 (1970).
- 40) M. Winick, P. Rosso & J. Waerlaw: *Exp. Neur.*, **26**, 393 (1970).
- 41) L. Svennerholm: *Mod. Probl. Peediat.*, **13**, 104 (1974).
- 42) M. Martiney, C. Conde & A. Ballabriga: *Pediat. Res.*, **8**, 93 (1974).
- 43) C. Conde, M. Martiney & A. Ballabriga: *Pediat. Res.*, **8**, 89 (1974).
- 44) M. Martiney, C. Conde & A. Ballabriga: *Mod. Proble. Peediat.*, **14**, 100 (1975).
- 45) H. P. Chase, N. N. Welch, C. S. Dabiere, N. S. Vasan & L. J. Butterfield: *Pediatrics*, **50**, 43 (1972).
- 46) J. Conel: The postnatal development of the human cerebral cortex, **8**, Harvard Univ. Press, Cambridge, 1939~1967.
- 47) J. Rabinowicz: *Mod. Probl. Peediat.*, **13**, 44 (1974).
- 48) G. H. Bourne (ed.): Malnutrition and Retarded Human Development, **4**, Springfield, U. S. A., 1972, p. 72.
- 49) M. C. Latham: *Physiol. Rev.*, **54** (3), 541 (1974).
- 50) 畠山富而: 栄養と精神発達, **7** (3), 146 (1974).
- 51) M. B. Stock & P. M. Smythe: *Arch. Dis. Childh.*, **38**, 546 (1963).
- 52) H. G. Birt & L. Belmont: *Amer. J. Orth. Psychiat.*, **44** (5), 852 (1964).
- 53) H. G. Birt & L. Belmont: *Perceptual and Motor Skills*, **20**, 295 (1965).
- 54) 若生 宏, 畠山富而, 荒井恵一, 野田寛隆, 大磯敏雄, 田村盈之輔, 河田正治: 日本小児科学会誌, **79** (1), 38 (1975).
- 55) R. E. Frisch: *Amer. J. Clin. Nutr.*, **23** (2), 189 (1970).
- 56) N. Scrimshaw: *Amer. J. Clin. Nutr.*, **20** (5), 493 (1967).