HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Loud noise exposure during activity and neurogenesis in the living rat brain: A preliminary study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 清水, 良幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2809

博士（医学）　　清水　良幸

論文題目

Loud noise exposure during activity and neurogenesis in the living rat brain: A preliminary study

（活動中の騒音曝露と生体ラット脳内での神経新生：予備的検討）

論文の内容の要旨

［はじめに］

げっ歯類の生体脳において、海馬歯状回（SGZ）と脳室下帯（SVZ）で神経新生が生じることは広く受け入れられている。神経新生の意味については盛んに議論されているが、統一的な見解として、神経幹細胞が、成長発達の過程、脳卒中や損傷あるいは神経変性による障害脳で機能修復において重要な役割を有している点がある。それゆえ、恵まれた環境での生育、運動や認知機能の訓練から、神経新生の増強はげっ歯類の脳の成熟と育成において重要であるとみなされている。反対に、隔離や劣悪な環境やさまざまな形のストレスは脳に対して神経新生を低下させる逆の効果を与え得る。これら神経新生における正負の変化と、さまざまな種類の騒音の効果については幅広く研究されてきた、というのも騒音は胎児のときからそれ以降にわたり、早期からかつ否応なく知覚される刺激であるためである。最近のげっ歯類の生体脳における動物実験では、騒音の過剰な刺激が長期にわたり神経新生を抑制し、認知機能を妨害させ得ることを示している。

今日まで、神経新生のすべての動物実験では、1 つの研究を除き屠殺後に免疫染色法で検討するため、海馬歯状回等の限られた領域にしか注目できなかった。^{18}F で標識したチミジン類似体（3’-deoxy-3’-[^{18}F]fluoro-L-thymidine, [^{18}F]FLT）を用いたポジトロン断層撮像（PET）で脳内の神経新生を評価できることが示されたため、この手法を使うことで生体の脳内全領域で神経新生を同時に把握することが可能となる。さらに、活動中の騒音ストレスが生体脳にどのような影響を及ぼすかを分子レベルで検討したものはない。今回、我々は[^{18}F]FLT による PET 撮像法を用いて、生体ラットの活動期における騒音曝露が SVZ および SGZ での神経新生にどのような影響を及ぼすかを検討した。

［材料ならびに方法］

本研究は浜松ホトニクス株式会社中央研究所実験動物安全部会の承認のもとに実施された。5 匹の若齢 SD ラットを、飼育ケージの前に設置した 2 つのスピーカーから出る騒音にラットの活動時期である夜の時間帯で 4 日間連続曝露させた。対照群のラットは通常の静寂な環境に曝露させた。PET 検査は 4 日間の曝露の後実施した。ラットをイソフルランの麻酔下に、動物 PET カメラ（株式会社島津製作所製 Clairvivo）を用いて、8.0 MBq の[^{18}F]FLT を尾静脈から注射し、注入後 60 分後から 75 分の間に撮像を施行した。解析は、CT とラットアトラスを参照して SGZ と SVZ に設定した関心領

域の後期 standard uptake value（SUV）を画像上に配置し、そのカウントについてt検定で群間比較した。

［結果］

全脳における[^{18}F]FLT 集積は比較的少なく、小脳や大脳皮質領域でも低値であった。しかし、SVZ における[^{18}F]FLT 集積は騒音に曝露されたラット群の方が、対照のラット群より有意に低下していた。[^{18}F]FLT の取り込みレベルは SVZ より SGZ の方が低かった。

［考察］

今回、[^{18}F]FLT を用いた PET 計測で神経新生という側面を評価し、騒音ストレス暴露後に神経新生の低下が実際に生体内で生じていることを示すことができた。また、神経新生の低下領域が、海馬歯状回と同様に神経新生が盛んな脳室下帯であることが in vivo で確かめられた。

騒音暴露群で[^{18}F]FLT 集積が低下したことから、騒音によるストレスは神経新生を抑制する可能性があることが示唆された。この検討結果は、過去の報告と一致しており、騒音の脳への負の効果が生きた脳内の分子細胞レベルでも生じていることを再確認することができた。

今回使用した刺激音の大きさについては平均で 80 dB（A 特性）であった。音の大きさとストレスについては 80 dB（A 特性）で反応が見られたとの報告がある。この研究では刺激の呈示期間は30分であり、今回の6時間と比較して短い。さらに騒音の呈示時間ついてはより長時間の方がストレスを生じるとの報告もあることからラットがストレスを感じるには今回の研究の音量でも十分な大きさであったと思われる。また、刺激音については 20 kHz 以上の音も含まれているが、8 kHz 以上はラットの聴覚特性上感じやすく、より不快に感じやすかった可能性がある。

大きな音量に長期に渡り暴露されると、ヒトでも神経新生が低下する可能性がある。これは騒音が聴覚以外にも影響することを示唆する。今回は神経新生がみられる SVZ と SGZ の 2 箇所を調べた。SGZ における神経新生についてはすでに記憶との関連が多く報告されている。一方、今回有意差が見られた SVZ での神経新生については、パーキンソン病やアルツハイマー病の病態との関連を示す報告もある。これらを考慮すると、大きな音量に長期に渡り暴露されることで運動や認知といった機能が影響をうけ、脳の修復・可塑性にはマイナスであると考えられる。

［結論］

本研究の結果は、覚醒期における騒音の曝露が若齢の生体ラット脳の SVZ において神経幹細胞の増殖能力の減少と関連するかもしれないことを示した。この結果は日常の活動中にもたらされる持続的な騒音が若年者を含むヒトの脳発達に有害であることを示唆する。