

# 過剰な聴覚刺激が発育に及ぼす影響について

## — げっし動物からの検討 —

石原 忍<sup>1)</sup> 中野 裕史<sup>2)</sup>

### Effects of Excessive Auditory Stimulation on Development : A Study of Rodents

Shinobu Ishihara<sup>1)</sup> Hiroshi Nakano<sup>2)</sup>

(2022年12月12日受理)

#### 1. はじめに

人間において母胎内では脳神経回路は完成されておらず、出生後、外部からの刺激を受け、神経細胞どうしのつながりは形成される。そして、それと同時に良く使われる神経回路はつながりが強固になり、使われない神経回路は無くなるという“刈り込み”が行われる。このつながりは、3歳まで時間をかけて、おおよその完了を見る<sup>1)</sup>。

体細胞の多くが、出生時にはその器官としての形態や機能を完成させているのに対し、なぜ中枢神経細胞は未熟なままなのか。その理由は、生物が生命活動の大半を行うのは胎外であるからであろう。つまり、胎外の刺激に合わせて脳神経回路をつないでいくことが、外部世界に対する正しい認知と対応につながり、生命の維持に有利になるからである。一方、胎内で脳神経回路を完成させれば、脳は胎内の環境に合わせて脳神経回路を組み上げることになり、胎外での生活に支障をきたすであろう。

ゆえに、中枢神経細胞のシナプスの形成と刈り込みの多くは外部からの情報刺激によってなされる。とりわけ視覚や聴覚などの感覚の機能や、さらには、母国語の獲得に関わる神経回路については、出生～3歳までの経験をもとにして集中的に形成される。

そして、これらの神経回路が損傷した場合、その再生は無いことが知られている。このことにより、この神経回路形成の時期は、脳の発達の臨界期といわれている。

この連結形成のための感覚刺激は、その刺激がどのようなものであっても、正常な神経連結をつなぎ得るものであろうか。感覚刺激を不適切に与えれば、中枢神経の組み立てに何らかの障害が起きる可能性があるのではないだろうか。

視覚情報において臨界期に視覚神経を遮断すると、視

神経に障害が生じ、失明することは以前から報告されている<sup>2)</sup>。これは、はく奪実験として考えられるが、この逆、つまり過剰な感覚刺激を与えた時はシナプスの連結はどのようになるのであろうか。あるいは中枢神経細胞はそれなりに外部に対応できるシナプス連結を作り得るのであろうか。

今回の総説では、生体に関する感覚刺激として音を使った研究を取り上げた。その理由は、過剰な感覚刺激に対しては、視覚機能よりも聴覚機能の方に、より大きな影響が現れるのではないかと予測したからである。

予測の根拠は次の2点である。(1)聴覚刺激によってもたらされる聴覚情報は、視覚情報に準ずる重要な情報でありながら、脳内における情報処理領域は視覚情報より小さいから、(2)聴覚刺激には聴覚という遮断機能があるが、耳には情報遮断器官が無く、終日音刺激に曝露され続けているからである。

また、論文を取り上げるにあたっては、研究対象を明確にするため、マウス・ラットに対する音刺激を研究したものを選んでいく。論文検索はGoogle ScholarとCiNiiを主に用いて行い、音がマウス・ラットに与える影響に関する研究を時系列に沿って紹介する。そして、マウス・ラットの脳内神経に関する研究で着目すべき研究を取り上げ、これらを総合的に俯瞰し、これからの研究の展望を述べる。

#### 2. 音が生体に与える影響に関する研究について

不快な音(音量・音質)が人にストレスを与えるのは、誰しも経験しており、体に良くない影響を与えていることは容易に推測可能である。そこで、音の影響を考える対象生体として、ラットを用いた研究が、筆者の知る限り、1950年代より見られるようになった<sup>3) 4) 5) 6)</sup>。

猪狩<sup>4)</sup>はアルビノラット10匹を出生後28日で離乳したのち、43日から100日までの58日間、毎日20時から翌朝6時まで100 dBのブザー音を連続10時間曝露させた。この音刺激の延べ時間数は580時間に及ぶ。この期間にラットの体重測定を、出生後28日から、130日に到るまで、3昼夜ごとに延べ38回計測した。また、身長測定は分離飼育を始めた時を第1回とし、その後17日ごとに延べ8回計測を行った。その結果、身長(耳間から尾根までの躯間長)、体重ともに抑制効果がみられた。さらに、喫嚙活動、食欲、性成熟、繁殖についても併せて観察を行い、喫嚙活動、食欲、繁殖については抑制効果を、性成熟については促進効果を認めている。性成熟が促進されることは、繁殖にとって促進効果のように見えるが、結果として繁殖に抑制的効果を及ぼしている。これについて猪狩は、出産数の減少、受胎周期の遅延、出産異常(死産)の多発などの抑制的効果が同時にラットに起こるため、総合的には抑制効果が優ると後の研究で結論付けている<sup>6)</sup>。

また、音の種類について、連続音と断続音の比較実験を行った結果、連続音の方が生体に対する影響が大きかったことに鑑み、騒音による生体への効果は露曝時間に関連があると報告している<sup>5)</sup>。

さらに、出産数の減少、受胎周期の遅延の原因に関しては、音刺激による脳下垂体の刺激による腺分泌の変調ではないかと考察している。また、騒音曝露下での出産仔ラットの体重については胎仔成長抑制効果が見られなかったと報告している<sup>6)</sup>。ここで、極めて興味深いことは、音曝露の音量に関して100 dBの音に関しては受胎周期が遅延するが、70 dBの音に関しては受胎周期が短くなるという結果が出ていることである。これに関しては、生物の繁殖にはある程度感覚刺激はむしろ必要ではないのかという推測を与えるに止めている。加えて、70 dBの音量刺激を与えた実験群の中から先祖返りとも言うべき有色のラットがあらわれたことに関しての報告も行っている。

これ以降、この分野で注目される国内研究を年代順に紹介する。

横堀<sup>7)</sup>は、ddN系マウスに90 dB、100 dB、110 dBの持続性騒音を妊娠11日目より14日目までの4日間、1日当たり6時間をそれぞれ与えた。その結果、(1)100 dB以上の騒音曝露で催奇作用が現れ、110 dBで顕著となること、(2)胎仔成長抑制効果が90 dBの段階から顕著であること、(3)流血中好酸球数が100 dBを越えると著しく増加することの3点を報告している。この結果は胎仔成長抑制効果において、前述の猪狩の報告と異なるが、この結果の違いが、マウスとラットの違いによるものか、騒音曝露時間数や時間帯の違いによるものか等の考察は

加えられていない。また、この抑制効果のメカニズムについては、騒音がストレスとして下垂体前葉に作用し、生じたACTHが副腎皮質を刺激し、多量のコルチゾンを産生させ、主としてそのコルチゾンが胎仔奇形の原因となるものと推測している。

設楽<sup>8)</sup>の研究では、110 dBのホワイトノイズによる騒音刺激を1日当たり6時間(9~15時)、妊娠9日目から15日目まで1週間与えた。その結果、副腎を摘出したラットは奇形発現作用が著しく減少すると報告しており、横堀の推測を支持するものとなっている。

安東<sup>9)</sup>は、ラットに対する嫌悪感を与える音の周波数について検討する実験を行い、嫌悪感を与える特定の周波数を見出すことは出来なかったと報告している。

高橋ら<sup>10)</sup>は、刺激音の周波数を、6000 Hz、8000 Hz、10000 Hz、12000 Hz、14000 Hz、16000 Hz、18000 Hz、20000 Hzの8段階、音圧レベルを70 dB、80 dB、90 dB、100 dB、110 dBの6段階に設定し、曝露時間を連続2分間として、純音刺激による聴原性痙攣発作の年齢、系統および性別感受性をマウスで調べた。その結果、(1)この時点で報告がなされていなかったICR・JCLマウスにおいて、聴原性痙攣発作を誘発しやすい音の周波数が10000 Hz前後にあること、(2)80 dB以上の音圧から痙攣発作が発現し、音圧が大きくなるにつれて痙攣発作の発現率も増大したこと、(3)発現率は、メスの3~4週齢時に最も高く、年齢が進むにつれて次第に低下すること、(4)系統により痙攣発作感受性に違いが見られること、(5)性別ではオスがメスよりもやや高い痙攣発作感受性を示したがその差は明瞭でなかったことの5点を報告している。年齢別感受性の差の原因について、3~4週齢以前はまだ聴覚器官が十分に発達していないことをあげている。そして、7~8週齢以降は刺激に対する適応または防衛の機能も十分に発達してくるので、音刺激に対する感受性も低下してくるものと説明しているが、同時に、これらに関しては今後の研究を待たねばならぬ点が多いともコメントしている。また、系統差が現れる原因に関しても、今後の研究の発展にともなって次第に解明されるであろうと述べるにとどめている。

引き続き高橋ら<sup>11)</sup>は、この刺激(10000 Hz、110 dB、1回当たり2分間、午前10時から12時の間に曝露)を毎日、2日おき、5日おきの3群に分けて繰り返しマウスに与えた結果、(1)オスの体重増加には変化が見られなかったが、メスの毎日刺激群と2日おき刺激群の体重が対照群より小さかったこと、(2)痙攣発作の発現には個体差が著明であること、(3)毎日刺激群のオスでは刺激28回目(マウス55日齢)、メスでは刺激18回目(マウス45日齢)以降で痙攣発作の発現例はみられなくなったが、2日おきおよび5日おき刺激群ではオスとメスともに70日齢時

においてなお痙攣発作を発現する例が見られたことの3点を報告している。

また、同じ刺激によってマウスの血液性状と臓器重量の変化を調べた研究<sup>12)</sup>では、刺激群において白血球数の減少傾向、下垂体と甲状腺の重量増加、精巣、子宮および肝は重量減少の傾向が見られたが、有意差が見られるほどではなく、それ以上に個体間でのばらつきが大きいとの報告がなされている。

桜井・高木<sup>13)</sup>は、強制水泳運動後に、100~110 dBのホワイトノイズをラットに3時間曝露させた結果、(1)運動だけの群よりも体重減少が大きくなるが、これには個体差が大きいこと、(2)この刺激に対する動物側の適応性の獲得は比較的容易に得られることの2点を報告している。

三ツ矢<sup>14)</sup>は、ラット(150~170 g)を自由摂食群と制限摂食群とに分け、さらにサブグループとしてこれらを実験群を無騒音、学習中の騒音曝露、学習前の騒音曝露(学習直前に100 dBの騒音を1時間)に分けて多岐迷路学習を行わせた。さらにこれらのラットに学習形成実験を20日間行った後、学習消失実験を行った。消失期における曝露群には、学習形成を行った後、毎日午前10時より11時まで、100 dBの騒音曝露を1時間行っている。その結果、騒音曝露時点と学習時点との時間関係が異なるとその妨害作用が異なり、学習前の騒音曝露より、学習中に騒音曝露がおこなわれる方が、強い妨害作用があると報告している。したがって、妨害作用は記憶の形成消失に対してあらわれるというよりも、学習内容のシステム化に対してあらわれること、つまり、学習に対する騒音の影響は記憶よりも情報処理機能に対して大きくあらわれると結論付けている。また、騒音の学習形成阻害は、大脳皮質系機能の障害と考えられ、ここに見られる情報処理機能障害は、脳幹部系とともに大脳皮質系にもおよんでいると言及している。

坂本<sup>15)</sup>は、三ツ矢とほぼ同じ実験条件で、ラットの多岐迷路学習に対する騒音曝露の影響を調べた結果、(1)学習中の騒音曝露に対し、学習前の騒音曝露の影響が顕著であること、(2)1関門当たりの通過時間を指標にとると、学習前と学習中の曝露条件差は明らかでなかったことの2点を報告している。これらの結果は、以前の三ツ矢の報告内容と異なるものとなっており興味深い。この実験結果について坂本<sup>15)</sup>は、学習中の騒音曝露時間が学習前の騒音曝露時間(1時間)よりも短かったためであるとして、騒音の曝露時期による影響よりも騒音の曝露時間の長短に重きを置く立場を表明している。また、この論文<sup>15)</sup>中、神経-筋系変化がどのように本結果に関連するかは早計に推論し得ないと留保を置きながらではあるが、神経-筋生理学的知見や大脳皮質レベルに

おける状況についての言及がみられる。これは最近の研究である小川・伊藤<sup>16)</sup>の、この分野におけるその後の研究領域への広がりへの萌芽と感ぜられ非常に興味深い。

### 3. 中程度の騒音ももたらす危険について

Zhangら<sup>17)</sup>により発表された論文は、この分野におけるこれまでの集大成的な論文である。そして、これまで看過されてきた中程度の騒音ももたらす危険について警鐘を鳴らした点において、注目すべき論文と言える。

Zhangらは、ラットに出生後9日から56日の間、65 dB程度の音圧の騒音を終日曝露させた結果、(1)海馬関連の学習および記憶能力が大幅に低下したこと、(2)海馬の重要なシグナル伝達物質の総レベルの抑制が見られたにもかかわらず、ストレス関連のプロセスに大きな変化は見られなかったことの2点を報告した。これよりZhangらは、これまで人間の大きなストレス要因とは考えられていなかった中程度の騒音においてさえ、シナプス伝達の可塑性を変化させることで、海馬に関する学習や記憶を大幅に損なう可能性があると推測している。そして、現代の人間環境における認識されていない中程度の騒音の害について、より徹底的に明らかにすることの重要性を主張している。

### 4. これからの研究の方向性の展望

過剰な感覚刺激が生体、特に脳神経回路に対して良い影響を与えないことは、確かであると思われる。しかしながら、学習と記憶に対するノイズの影響の根底にある神経メカニズムは、ほとんどわかっておらず、これからのさらなる研究が求められる。また、今回着目した聴覚刺激が生体に与える影響に関しては、これまで、音圧、周波数、曝露時間に関する研究は見られたが、音の持つ情報や音質についてまで考慮に入れた研究は未着手である。この点は、今後の研究の新しい分野になる可能性があることを付け加えておきたい。

### 5. おわりに

音が生体に与える影響については、脳内生化学物質に与える影響も無視し得ない部分であるが、広範に渡るため今回は割愛した。いずれ稿を改め論じたい。聴覚機能の発達における神経のつながりと外部攪乱刺激による影響の詳細については、未知の部分が大きく、研究者にとっては広大な沃野が広がっている。研鑽を重ね、解明に努めていきたい。

## 参考・引用文献

- 1) Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, 387 : 167-178, 1997.
- 2) Wiesel T.N., Hubel D.H. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *J. Neurophysiol.*, 26 : 978-993, 1963.
- 3) Arvay A., Nagy T., Kovacs-Nagy S.Z. Effekt intensive Nervenreize auf die Fertilität und auf die Lebenserwartung der Fruct. *Geburish Gynäk*, 147 : 371-388, 1956.
- 4) 猪狩涼. 騒音の身体発育に及ぼす影響. 茨城大学教育学部紀要, 6 : 30-39, 1957.
- 5) 猪狩涼. 騒音の身体発育に及ぼす影響Ⅱ. 茨城大学教育学部紀要, 7 : 149-159, 1958.
- 6) 猪狩涼. 騒音の身体発育に及ぼす影響Ⅲ. 茨城大学教育学部紀要, 8 : 21-32, 1959.
- 7) 横堀国器. 騒音刺激による先天性畸形発現に関する実験的研究. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 62 : 2397-2409, 1959.
- 8) 設楽敏明. 騒音による奇形発現作用の機構に関する実験的研究-副腎との関係について-. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 66 : 533-547, 1963.
- 9) 安東潔. ラットの純音刺激に対する嫌悪度の測定. *心理学研究*, 40 : 150-155, 1969.
- 10) 高橋弘, 山内忠平, 野村達次. マウスにおよぼす騒音の影響. *実験動物*, 18 : 53-58, 1969a.
- 11) 高橋弘, 山内忠平, 野村達次. マウスにおよぼす騒音の影響2 くりかえし音刺激による聴原性痙攣発作発現率の変化. *実験動物*, 18 : 165-170, 1969b.
- 12) 高橋弘, 山内忠平, 野村達次. マウスにおよぼす騒音の影響3 くりかえし音刺激による血液性状と臓器重量の変化. *実験動物*, 18 : 171-176, 1969c.
- 13) 桜井信雄・高木茂美. 強制水泳および音刺激がラットの発育に及ぼす影響について. *日本中央競馬会競走馬保健研究所報告*, 6 : 10-14, 1969.
- 14) 三ツ矢隆重. 騒音環境の学習に対する影響に関する研究. *日本衛生学雑誌*, 28 : 324-339, 1973.
- 15) 坂本弘, 松井清夫, 三ツ矢隆重, 林文代. 騒音の精神運動活性への影響. *日本衛生学雑誌*, 33 : 765-771, 1979.
- 16) 小川剛・伊藤健. ラット聴覚皮質における合成母音に応じる領野間の神経連絡. *Audiology Japan*, 61 : 439-439, 2018.
- 17) Zhang Y, Zhu M, Sun Y, Tang B, Zhang G, An P, Cheng Y, Shan Y, Merzenich M.M, Zhou X. Environmental noise degrades hippocampus-related learning and memory. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 118 : e2017841118, 2021.