

Title	Delayed production of free radicals following noise exposure.
Sub Title	音響外傷後のフリーラジカルの遅発性発現
Author	山下, 大介(Yamashita, Daisuke)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Delayed production of free radicals following noise exposure.

(音響外傷後のフリーラジカルの遅発性発現)

山下 大介

内容の要旨

音響外傷による内耳有毛細胞の障害のメカニズムには、音そのものによる直接的・機械的ダメージと種々の代謝的ダメージがある。代謝的障害の中には活性酸素やフリーラジカルが、内耳における細胞死に重要な役割を持つと考えられている。しかし一般的にフリーラジカルの反応は*in vitro*においては数ミリ秒と速いものであり、音響曝露後に持続して生じる後発性の蝸牛障害を説明できるものではない。そこで今回我々は、有色モルモットに音響負荷し(120dB SPL, 4 kHz OBN, 5h)、その後の聴覚機能(ABR:聴性脳幹反応)および細胞死の形態変化を経時的に観察し、さらにフリーラジカルの発現を活性酸素のマーカー(4-HNE)および活性窒素のマーカー(Nitrotyrosine)を用いて免疫組織学的に検討した。

このモデルにおける聴覚機能は、負荷後7日目で固定化し、難聴の残存するPTS(permanent threshold shift:永続的閾値上昇)を呈していた。細胞死の形態変化も同様に7~10日目で固定化していた。これに対して、免疫組織学的には7~10日目に活性酸素・活性窒素共に外有毛細胞での発現のピークを確認した。この結果は機能的・形態的变化と一致するものであり、音響曝露後、持続する代謝的障害を示唆するものと考えられた。

音響曝露後、形態的には徐々に障害が増加・拡大するのに対し、聴覚機能は音響負荷後に閾値が最大値を示し、その後、徐々に減少し、7日目に固定している。この最初の閾値上昇は、様々な蝸牛における可逆的な構造の変化によると考えられる。例えば、基底膜の機械的なコンプライアンスの変化や、有毛細胞の感覚毛のスティッフネスの減少、求心性神経終末の興奮毒性などである。最終的な内耳組織障害の程度は、この遅発性に生じるフリーラジカルの負の要素と可逆的な構造変化の正の要素によるバランスにより決定されていると考えられた。

遅発性のフリーラジカルの発現のメカニズムとして我々の仮説は、最初に障害を受けた部位(4kHz領域)より種々のケミカルメディエーター(これには活性酸素やフリーラジカルも含まれる)が放出され、周囲の隣接細胞に影響を及ぼし、その隣接細胞内でまた種々の反応により細胞死(これにはアポトーシスやネクローシスも含まれる)が誘導され、またその隣の細胞にとダメージが空間的・時間的に拡大するのではというものである。この結果に基づき音響曝露後から、種々のスカベンジャーの投与によって音響外傷性難聴を防御できる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

音響性聴器障害による内耳性難聴は感音難聴の主な原因の一つで、その多くが難治性である。本研究の目的は、強大音響曝露により内耳蝸牛に生じる病態生理的、形態的、生化学的变化を解明することである。有色モルモットに強大音響を負荷し(120dB SPL, 4kHz OBN, 5h)、その後の聴覚機能(ABR:聴性脳幹反応)および細胞死の形態変化を経時的に観察し、さらにフリーラジカルの発現を活性酸素のマーカー(4-HNE)および活性窒素のマーカー(Nitrotyrosine)を用いて免疫組織学的に検討した。聴覚機能は、強大音響負荷後7日目で固定化し、不可逆的難聴の所見と考えられる永続的閾値上昇(PTS)を呈した。細胞死の形態変化も同様に7~10日目で固定化した。これに対して、免疫組織学的には7~10日目に外有毛細胞で活性酸素・活性窒素の各マーカーが発現のピークを示した。この結果は機能的・形態的变化と一致するものであり、音響曝露後にも外有毛細胞内で代謝的障害が進行する可能性が示唆された。

審査ではまず、生理的な状態での蝸牛における環境に関して質問がなされた。蝸牛は日常において騒音を含め、様々なストレスに曝露されており、組織内での酸化ストレスと内因性の抗酸化作用とのバランスで障害のレベルが決まると考えられている。また基礎実験での報告では、中等度の音響を持続的に曝露することによって、内因性の抗酸化作用を誘導することにより、強大音響に曝露された際に蝸牛保護効果を呈する機構(sound conditioning)があると回答された。次に、蝸牛とiNOSの関与に対する質問に対し、有毛細胞や外側壁でのiNOSの局在に関する報告があると回答された。また、周波数別に聴覚閾値と有毛細胞の形態変化に相関があるかと質問された。これに対しては、蝸牛の頂回転側と基底回転側の有毛細胞での酸化ストレスに対する感受性に差があり(基底回転側の有毛細胞が酸化ストレスに対してより脆弱)、必ずしも同等のストレスに対し障害の程度は一致しないこと、また、形態的には残存する細胞が機能していない可能性や、逆に形態的な細胞死が多い場合でも、残存する細胞が過剰に機能する可能性などが考えられ、必ずしも機能的な聴覚閾値と形態的な有毛細胞死の数に相関は見られないと回答された。最後に臨床応用に関して、現在臨床で用いられているステロイド剤などとの効果の比較について質問がなされ、現状での基礎実験では種々の抗酸化剤やフリーラジカルスカベンジャーとステロイド剤での蝸牛保護効果には大きな差がないと回答された。

以上のように、本研究は臨床応用を含めて今後の検討課題は残しているものの、強大音響曝露後にも進行する代謝的障害と活性酸素・活性窒素との関与を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 耳鼻咽喉科学 小川 郁
生理学 岡野 栄之 解剖学 仲嶋 一範
医化学 末松 誠

学力確認担当者:
審査委員長:岡野 栄之

試問日:平成17年 2月10日