

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11189

研究課題名(和文) 妊娠中における騒音ならびに分子標的薬の胎児聴覚への影響

研究課題名(英文) Effects of noise exposure or molecular target drug on neonatal guinea pig auditory function

研究代表者

成尾 一彦 (Nario, Kazuhiko)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30295802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期で母体モルモットに音響負荷した場合、新生児モルモットのABR閾値は音響負荷のない対照群と比較し、有意にABR閾値が高かった。すなわち、騒音を暴露した母体から生まれた新生モルモットでは聴力低下、すなわち、難聴が生じることが判明した。音響負荷で影響は低周波から高周波までの周波数に影響することがわかった。この結果より、ヒトでも妊娠後期のみならず妊娠初期でさえも、音響暴露(音響外傷)が胎児の聴覚機能にまで悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠初期、中期、後期というそれぞれの妊娠時期においても母体の音響暴露が新生児の難聴を引き起こす可能性が判明した。これは世界初のデータであり、この成果は、母子保健行政推進においても大変貴重な知見である。特に、妊娠初期でさえも音響暴露で生まれた新生児に難聴を引き起こすという結果は世界ではじめてであり、大変貴重なデータである。新生児の難聴対策のための貴重な知見であり、少子化の歯止めがかからない日本の母子保健衛生の施策に結びつくものと思われる。

研究成果の概要(英文)： Pregnant guinea pigs at early, mid or late gestational period in each were exposed to 4 kHz pure tone at 120 dB sound pressure level for 4 hours. We classified animals into four groups; that is, control group, early, mid and late gestational exposure group (EG, MG and LG). The threshold and the latency of ABR in newborn guinea pig were recorded for 6 stimuli on postnatal days (PNDs) 1, 7, 14 and 28. The ABR thresholds of MG and LG groups were significantly higher than those of control group and EG group. The ABR thresholds of EG group was significantly higher than that of control group. Conclusions: This is the first study to show that noise exposure during early and mid gestational period as well as at late gestational period elevated neonatal guinea pig ABR threshold significantly.

研究分野：聴覚医学

キーワード：妊娠 音響負荷 騒音 聴性脳幹反応 新生児

### 1. 研究開始当初の背景

新生児約 1,000 人中 1 人に難聴が生じその約半数は難聴遺伝子が関係しているとされているが、25%程度の原因不明のものもあり、母体への騒音や薬物が新生児聴覚に影響する可能性が示唆されている(宇佐美真一・きこえと遺伝子 難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング 東京:金原出版, 2006)。ヒトでの疫学調査において、妊娠中の職業上の外的因子が低出生体重児や奇形のリスクを高めるといった報告もある(Zhang J et al. Occupational hazards and pregnancy outcomes. Am J Ind Med 21: 397-408, 1992)。また、機織り工場や空港に勤務する妊婦で職場音響暴露が新生児聴覚に影響したという報告もある(Lalande NM et al. Is occupational noise exposure during pregnancy a risk factor of damage to the auditory system of the fetus?. Am J Ind Med 10:427-435, 1986.)。

母体への騒音(音響)や薬物による原因で新生児難聴が生じるか否かを、妊娠モルモットに音響や薬物を負荷し、出生後の新生児モルモットの内耳聴覚機能を検討することにした。

### 2. 研究の目的

妊娠母体への音響が胎児聴覚に影響するかどうかの基礎的データは極めて少ない。聴性脳幹反応(auditory brainstem response:ABR)を用い聴覚機能を評価した報告で、Cookらは、妊娠末期での音響負荷で新生児モルモットの ABR 閾値が上昇、すなわち聴力低下を示した(Cook et al. Brainstem- evoked responses of guinea pigs exposed to high noise levels in utero. Dev Psycho 15:95-104, 1982.)。しかし、妊娠中期ならびに妊娠初期に母体を音響負荷し、その母体から生まれた新生児に難聴が起こるか否かを検討した報告はなかった。本研究では、妊娠期間を初期、中期、後期に分けてそれぞれの期間に音響暴露を行い、新生児の聴覚機能を調べ、妊娠中に負荷された音響暴露(騒音暴露)がいかに胎児の聴覚に影響するかを検討した。これまで検討されていなかったデータであり、本研究は新生児医療ならびに母体の予防医学に極めて有用な情報を提供できると思われた。

### 3. 研究の方法

妊娠中に音響や薬物などの外的因子が新生児聴覚機能に与える影響を明らかにするために、妊娠モルモットに音響負荷、薬物投与を行い、母体ならびに新生児モルモットの聴覚機能と内耳形態学的変化を検討する。聴覚機能としては聴性脳幹反応(auditory brainstem response:ABR)、蝸電図(蝸牛電位)、耳音響放射、高周波聴力、を測定する。また測定後は蝸牛を摘出し、組織学的に検討し内耳の内毛細胞、外毛細胞、血管条の細胞の変化を調べる。

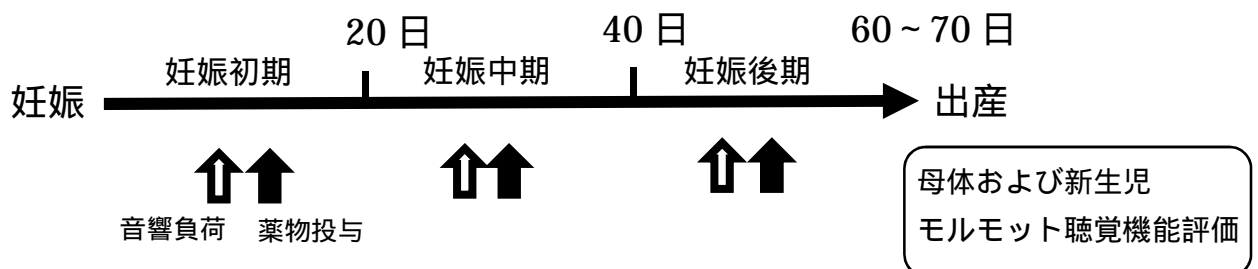


図1 試験条件

#### ( 1 ) 音響負荷実験

モルモットの妊娠期間はおよそ 60 日から 70 日であり、妊娠 20 日以内を妊娠初期、妊娠 21 日から 40 日を妊娠中期、妊娠 41 日以降を妊娠後期と定義し、妊娠モルモットならびに出生後の新生児モルモットの聴覚機能を ABR で評価した。音響負荷は 120dB の 4kHz 純音を 4 時間連続で負荷する。動物実験室での騒音レベルを測定し音響負荷以外には騒音がないことも確認する。

#### ( 2 ) ABR 測定

バルビツレート(30mg/kg)をモルモット腹腔内投与後に気管切開し、筋弛緩薬を投与後に、人工呼吸器で調節呼吸を行う。不閉電極(Ag/AgCl pellet)を頸筋、針電極(タングステン電極)を耳周囲に設置し、固定台に固定する。外耳道に挿入したイヤフォンより刺激音を与える。ABR の刺激音は click ならびに tone burst を用いる。

実験中は全身状態が良好であることを確認するために、終始心電図モニターを装着し保温マットで体温も 36~38 に保っておく。

### 4 . 研究成果

妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期で母体モルモットに音響負荷した場合、新生児モルモットの ABR 閾値は音響負荷のない対照群と比較し、有意に ABR 閾値が高いことが判明した。すなわち、騒音を暴露した母体から生まれた新生児モルモットでは聴力低下、すなわち、難聴が生じることが判明した。また、妊娠中期ならびに妊娠後期に音響負荷した場合の新生児モルモットの ABR 閾値は、対照群ならびに妊娠初期に音響負荷した群と比べて、ABR 閾値が対照群より有意に高い結果であった。また、音響負荷で影響は低周波から高周波までの周波数に影響することがわかった。

この結果より、ヒトでも妊娠後期のみならず妊娠初期でさえも、音響暴露(音響外傷)が胎児の聴覚機能にまで悪影響を及ぼす可能性が示唆された。妊婦さんでは、音響暴露は妊婦のみならず、胎児の聴覚機能まで悪影響を与える可能性が示唆された。この成果は、母子保健行政推進においても大変貴重な知見である。特に、妊娠初期でさえも音響暴露で生まれた新生児に難聴を引き起こすという結果は世界ではじめてであり、大変貴重なデータである。この大変優れた成果を論文(Morimoto C , et al : Effects of noise exposure on neonatal auditory brainstem response thresholds in pregnant guinea pigs at different gestation. J Obstetrics & Gynaecol Res 43 : 78-86, 2017) に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morimoto C, Nario K, Nishimura T, Shimokura R, Hosoi H, Kitahara T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Effects of noise exposure on neonatal auditory brainstem response thresholds in pregnant guinea pigs at different gestation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 78-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 成尾一彦, 西村忠己, 大山寛毅, 森本千裕, 山下哲範, 山中敏彰, 北原 糺	4. 巻 37
2. 論文標題 小児慢性穿孔性中耳炎手術症例の臨床的検討	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 小児耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 71-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大塚進太郎, 西村忠己, 森本千裕, 成尾一彦, 斎藤 修, 浦谷悠加, 松永靖子, 山中敏彰, 北原 糺, 細井裕司
2. 発表標題 当科における機能性難聴の語音弁別能検査の回答の検討
3. 学会等名 日本聴覚医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本千裕, 西村忠己, 大山寛毅, 大塚進太郎, 山中敏彰, 北原 糺
2. 発表標題 生後3か月で遅発性難聴を呈した無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症例
3. 学会等名 日本聴覚医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚進太郎、西村忠己、森本千裕、成尾一彦、北原 糺
2. 発表標題 当科における蝸牛神経管狭窄症例の張力閾値の検討
3. 学会等名 第62回日本聴覚医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚進太郎、西村忠己、森本千裕、成尾一彦、齋藤 修、浦谷悠加、松永靖子、北原 糺、山中敏彰、細井裕司
2. 発表標題 当科における機能性難聴の誘因と平均聴力レベルの経過との関係
3. 学会等名 第61回日本聴覚医学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森本千裕、西村忠己、由良和代、太田一郎、大山寛毅、大塚進太郎、成尾一彦、山中敏彰、細井裕司、北原 糺
2. 発表標題 奈良県における新生児聴覚スクリーニングの実施状況
3. 学会等名 第61回日本聴覚医学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森本千裕、成尾一彦、西村忠己、大塚進太郎、北原 糺
2. 発表標題 ダウン症の新生児聴覚スクリーニング後の聴力
3. 学会等名 第11回日本小児耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村忠己, 細井裕司, 森本千裕, 北原 糺
2. 発表標題 幼児両側外耳道閉鎖症に対する軟骨伝導補聴器のフィッティング
3. 学会等名 第11回日本小児耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 成尾一彦, 西村忠己, 大山寛毅, 森本千裕, 山下哲範, 山中敏彰, 北原 糺
2. 発表標題 当科における小児先天性真珠腫症例の検討
3. 学会等名 第11回日本小児耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	西村 忠己  (Nishimura Tadashi)  (60364072)	奈良県立医科大学・医学部・講師   (24601)	
研究 分担者	森本 千裕  (Morimoto Chihiro)  (70445071)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員   (24601)	