



Title	2, 5-Hexanedioneの神経毒性に関する神経生理学的研究 : ラットにおける聴性脳幹反応
Author(s)	平田, 衛
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35496
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	平	田	衛
学位の種類	医	学	博士
学位記番号	第	7539	号
学位授与の日付	昭和62年2月13日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	2, 5-Hexanedioneの神経毒性に関する神経生理学的研究 ——ラットにおける聴性脳幹反応——		
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 稔		
	(副査) 教授 朝倉新太郎	教授 津本 忠治	

論文内容の要旨

n-HexaneおよびMethyl-n-butyl-ketone (MnBK) の中毒による末梢神経障害は各々サングル工場労働者、印刷工場労働者にみられた集団発生をはじめとして、多くの報告がなされ、これらの神経毒性に関する研究が進められてきた。今日ではn-HexaneおよびMnBKによる神経毒性発現において、それらの共通代謝産物2, 5-Hexanedione (2, 5-HD) が大きな役割を果たしていることは、多くの報告により、既に明らかにされている。また、n-Hexaneおよび2, 5-HDが障害する部位は、病理組織学的研究により、末梢神経の遠位部軸索にとどまらず、脊髄、小脳、視床、外側膝状体、乳頭体など中枢神経系の遠位部軸索にもおよぶことが明らかになっている。しかし、中枢神経系の機能における2, 5-HDの影響に関する研究報告は少ない。著者は2, 5-HD投与ラットにおける視覚皮質誘発電位、体性感覚皮質誘発電位における初期成分の潜時の延長などを明らかにしてきたが、これらの指標は末梢神経部分を多く含み、厳密には中枢神経機能を反映しているとは言い難い。本研究においては、2, 5-HD投与ラットについて、各成分の発生源が確定されている聴性脳幹反応 (ABR) を測定し、2, 5-HDによる聴覚求心路の中枢神経系における伝導機能障害の有無を調べることを主な目的としている。あわせて、前肢の電気刺激による体性感覚皮質誘発電位 (SEP) および体性感覚求心路の中継核 (延髄) における電気刺激による皮質誘発電位 (SEP-M) を測定し、体性感覚求心路における伝導機能障害の有無を調べた。

[方法ならびに成績]

- 1) 方法: 実験動物として8週齢のWistar系雄性ラットを用い、10匹に、2, 5-Hexanedione (2, 5-HD) を300mg/kg/日、週5日間、3週間にわたり、背部に皮下投与して投与群とし、他

の10匹を対照群として背部に生理食塩水0.1mlを同期間投与した。

- (1) 投与終了1週後以降、1週間以内に、ネブタール麻酔下において正常人閾値上25dBおよび60dB (25bBHL, 60dBHL) のクリック音刺激による聴性脳幹反応 (ABR) を、両耳間および両眼間に挿入した単極針電極 (各々関電極および不関電極) により導出し、測定を行った。
- (2) 人工呼吸下において前肢刺激および延髄刺激による体性感覚皮質誘発電位 (SEP, SEP-M) を、硬膜に達する黄銅製ネジ電極により導出し (不関電極はABRと同じ)、測定を行った。
- (3) 末梢神経機能の指標として、ネブタール麻酔下において単極針電極を用いて尾の混合神経伝導速度 (MNCV_{ca}) を測定した。

2) 成績

- (1) 60dBHL音刺激によるABRにおいて投与群は対照群に比べ、I, II, III, IV, V波潜時とI-V波間潜時の有意な延長 ($P < 0.01$ または $P < 0.05$) を示した。25dBHL音刺激によるABRにおいては投与群は対照群に比べ、I, III, IV, V波潜時とI-V, III-V, IV-V波間潜時は有意な延長 ($P < 0.001$ または $P < 0.01$) を示した。刺激音圧の違いによるABR各成分の潜時の差において、投与群のV波潜時は対照群に比べ有意に ($P < 0.01$) 大きくなっていた。
- (2) SEPにおいては投与群は対照群に比べ初期成分P1, N1の有意な延長 ($P < 0.01$) を示したが、SEP-MにおいてはP1, N1潜時が延長する傾向を示すのみで有意差は認められなかった。
- (3) 投与群のMNCV_{ca}は、対照群のそれに比べ有意に ($P < 0.05$) 低下していた。

[総括]

投与群における25dBHL音刺激によるABRのIV-V波間潜時における有意な延長は、2, 5-HDによる脳幹の外側毛帯から下丘にかけての伝導機能障害と考えられ、2, 5-HDによる中枢神経機能障害の存在が明らかになった。ABR、特に低音圧刺激によるABRは中枢神経系における伝導機能障害を調べるのに有用であることが示された。投与群におけるSEPの初期成分潜時の延長から、体性感覚求心路における2, 5-HDによる伝導機能障害の存在が確認された。ABRは2, 5-HD以外のdying back型の神経軸索変性をきたす神経毒物 (Acrylamide, 二硫化炭素など) に関する実験研究、曝露労働者の健康影響調査において、有用であることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は、n-Hexane中毒、Methyl-n-buthyl-ketone中毒による末梢神経障害において神経毒性発現に大きな役割を果たしている共通代謝産物2, 5-Hexanedioneの中枢神経毒性を神経生理学的に明らかにする目的で行われた。すなわち、2, 5-Hexanedione投与ラットの聴性脳幹反応を測定し、その成分間潜時の延長から中枢神経系における伝導機能障害の存在を証明した。このことから、従来神経生理学的には末梢神経障害のみが把握されていたにすぎなかった2, 5-Hexanedioneによる神経障害が、中枢神経系においても把握され得ることが明らかになった。また、聴性脳幹反応は二硫化炭素な

ど他の産業有害物の神経毒性の実験研究および曝露労働者の健康調査に有用であることが示唆された。

本研究の成果は、将来、有機溶剤などによる中枢神経障害の予防に寄与すると考えられ、学位を授与するにふさわしい業績であると判断される。