

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著] 騒音ストレスがラットの免疫機能に及ぼす影響

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語:<br>出版者: 琉球医学会<br>公開日: 2010-07-02<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En): noise stress, immune response, antibody production, lymphocyte subsets<br>作成者: 馮, 坤範, 鄭, 奎城, 等々力, 英美, 有泉, 誠<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016080">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016080</a>   |

## 騒音ストレスがラットの免疫機能に及ぼす影響

馮 坤範, 鄭 奎城, 等々力英美, 有泉 誠

琉球大学医学部医学科保健医学講座

(1997年5月9日受付, 1997年9月4日受理)

### Studies on the effect of noise stress on immune responses of rats

Kun Fan Fong, Kui Cheng Zheng, Hidemi Todoriki and Makoto Ariizumi

Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

#### ABSTRACT

In order to study the effect of noise stress on immune response, Wistar rats were exposed to 100 decibel noise stimulation daily for 4 h and immune responsiveness was estimated by plasma corticosteroid level, antibody production to sheep red blood cells, and lymphocyte subsets in thymus and spleen. A significant decrease in plasma corticosteroid level and enhancement of antibody production were observed after the onset of noise stress. Decrease in CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup> (double negative) immature cells in the thymus and increase in CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> (helper type) mature cells in both thymus and spleen were also observed, suggesting that activation of helper T cell differentiation in thymus occurred in the stressed rats. These results indicate that immune responses were enhanced by the noise stress used in the present study. *Ryukyu Med. J.*, 17(2)95~100, 1997

Key words: noise stress, immune response, antibody production, lymphocyte subsets

#### はじめに

免疫応答系では、非自己を効果的に排除するためのエフェクター機構とそれを巧みに制御する調節機能が複雑なネットワークを形成していることは、よく知られた事実である。最近の研究から、神経-内分泌系の動態が生体の免疫応答に密接な影響を及ぼしており、逆に免疫応答が種々のサイトカインを介して生体の情動や行動に影響を及ぼすことが明らかになり、免疫系と神経-内分泌系の間で相互に情報交換(クロストーク)が営まれることに関心が集まっている<sup>1-3)</sup>。生体にある種のストレスが加わると、細菌、ウイルスなどの病原体に対する感染抵抗性が著しく減弱したり、発癌が促進されるといった免疫機能の抑制が起こることが古くから知られていた。これは、ストレスによって下垂体-副腎皮質系が活性化され、グルココルチコイドのような副腎皮質ホルモンの分泌が高まり、その作用によって免疫系が抑制を受けると理解されている<sup>4, 5)</sup>。その後、ストレスの種類によっては、逆に免疫系が増強する場合のあることが報告され、ストレスが免疫系に及ぼす影響は一様でないことが最近明らかになってきた<sup>6)</sup>。これまでに、火傷<sup>7)</sup>、高圧<sup>8)</sup>、外科手術<sup>9)</sup>、拘束<sup>10)</sup>など、多くのストレスは免疫系に抑制的に働くが、疼痛や単独隔離などは免疫系を増強するストレスであることが報告されている<sup>6, 11, 12)</sup>。また、同じストレスであっても、その負荷の強さや期間などによって免疫系に異なる影響を及ぼすことが予想される。他方、生

体にとってやはり深刻な物理ストレスとなる騒音ストレスが免疫系に及ぼす影響については、これまでに報告がほとんどなく、騒音ストレスと免疫応答との関連は不明である。

著者らは、騒音ストレスがラットの免疫機能に及ぼす影響を明らかにするために、ストレス負荷後の抗体産生能、血清中のコルチゾール量、胸腺や脾臓におけるリンパ球の動態など、いくつかの免疫学的パラメータについて検討を加え、興味ある知見を得たので報告する。

#### 材料と方法

##### 1) 実験動物

生後7~8週令(体重約150~200g)のWistar系雄ラットを実験に用いた。ラットは単独隔離や過密ストレスを除くために、広さ1,080cm<sup>2</sup>(30×36cm)、高さ16cmのケージに2~3匹づつ収容し、室温25℃、湿度60±5%で飼育した。実験期間中、固形飼料、水は自由に摂れるようにし、7:00-18:00の間だけ60Wの白色電灯で照明を行なった。

##### 2) 騒音ストレス

実験群には1日あたり4時間(13:00-17:00)、100dB(A)の広帯域(白色)騒音暴露を雑音信号発生器(SF-05;リオン株式会社、東京)を用いて行なった。

騒音暴露期間は最長18日間とし、この間に以下の免疫学的

パラメーターについて分析した。なお、対照群は騒音負荷前の正常ラット、もしくは騒音ストレス負荷以外は実験群と同じ条件で飼育したラットとした。

### 3) 血清コルチゾール量

騒音暴露後、7,11,18日目のラットから、当日の騒音暴露1時間後に断頭により採血し、血清分離を行なった。血清中のコルチゾール量はエンザプレート・コルチゾール®キット(チバ・コーニング・ダイアグノスティック;東京)を用いたELISA法で測定した。

あらかじめ抗ウサギ IgG ヤギ抗体を固相化したマイクロプレート・ウエルに20倍希釈した被検血清50 $\mu$ lを入れ、これに抗コルチゾール-BSA抗体(ウサギ IgG)、およびペルオキシダーゼ標識コルチゾールを各50 $\mu$ lづつ分注する。プレートは25 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベートしたのち、洗浄液で3回洗浄し、発色液(0-フェニレンジアミン)を150 $\mu$ lづつ分注してさらに遮光下で25 $^{\circ}$ C、30分インキュベートする。その後、各ウエルに反応停止液(3N 硫酸溶液)を100 $\mu$ lづつ添加し、波長492nmで吸光度を測定した。コルチゾール量( $\mu$ g/dl)は既知のコルチゾール量をもとに別に作成した標準吸光度直線から求めた。

### 4) 胸腺重量および胸腺細胞数

エチルエーテルで麻酔死させたラットより胸腺を摘出し、付着する脂肪組織等を注意深く除去したのち、口紙上で軽く転がして水分を十分に取り除いてその重量を測定した。次いで、これを200メッシュのステンレス金網上で軽く押し付けて細胞を完全に遊離させ、MEM (Eagle) 培地 (Flow Lab.; Mclean, USA) 1回洗浄後、適量の MEM 培地に浮遊させ、これにチュルク液を加えて細胞を染色したのち、血球計算板を用いて細胞数をカウントした。得られた細胞濃度と細胞浮遊液の総量から胸腺あたりの総細胞数を計算によって求めた。

### 5) 末梢血好中球数

騒音暴露2日後、その後は3日おきにラット尾静脈より採血し、血液塗抹標本を作成した。塗抹標本はアルコール固定後、Wright-Giemsa液(Merck; Darmstadt, Germany)で染色し、有核細胞100個当たりの好中球数をカウントしてその百分率を求めた。対照は騒音ストレス負荷以外は同じ条件においたラットから実験群と同じ日時に採血し、同様にして好中球の比率を算出した。

### 6) 抗体産生細胞数

ラットの抗体産生能はヒツジ赤血球(SRBC)に対する抗体産生細胞数を測定して検討した。SRBCは補体結合反応用ヒツジ赤血球(日本バイオテスト;東京)を用い、PBSで3回遠心洗浄後、5%(v/v)濃度に調製したものを騒音暴露後3日目と11日目のラット1匹あたり1.0mlを尾静脈より注射した。騒音暴露3日目にSRBCを注射したラットは、注射4日後の脾臓におけるIgM抗体産生細胞数を、また11日目に抗原刺激したラットは、その7日目のIgG抗体産生細胞数を測定した。なお、SRBC抗原投与から脾臓摘出までの間は引き続き騒音暴露を実施した。

脾臓は摘出後、200メッシュのステンレス金網上でピンセットを用いて細胞を単離させ、冷MEM培地で細胞浮遊液と

した。脾臓中の抗体産生細胞の検出はCunninghamのスライド・チャンバー法<sup>19)</sup>で行なった。脾臓細胞浮遊液100 $\mu$ lと30%SRBC浮遊液50 $\mu$ lを混合し、これにSRBCによる寒冷飽和によって自然抗体を吸収除去したモルモット補体(デンカ生研、東京)を25 $\mu$ l加え、よく混合した。その混合液0.1mlを直ちにスライド・チャンバーに入れ、周囲をパラフィン・ワセリンで封入して37 $^{\circ}$ C、30分インキュベートした。チャンバー内に入れた脾臓細胞数は、もとの細胞浮遊液の細胞濃度を測定し、細胞浮遊液0.1mlあたりの細胞数として算出した。インキュベート後、抗体産生細胞を中心として形成された溶血斑(プラーク)をカウントし、その数をIgM抗体産生細胞(plaque-forming cell: PFC)数とした。

IgG抗体産生細胞数の検出は、上記の細胞混合液に100倍希釈した抗ラットIgG抗体(Miles-Yeed)を25 $\mu$ l添加し、同様に検出したPFC数から上記のIgM PFCを差し引いた値をIgG PFC数とした。

### 7) リンパ球サブセットの測定

脾臓および胸腺のリンパ球サブセットの検討は、リンパ球表面のCD抗原ならびにT細胞レセプター(T cell receptor: TcR)に対する標識モノクローン抗体を用いた免疫蛍光染色で行なった。モノクローン抗体は抗CD3(G4.18, Pharmingen, USA), 抗CD4(W3/245, Serotec, UK), 抗CD8(OX8, Serotec), 抗CD45RA(OX33, Serotec), 抗 $\alpha\beta$ -TcR(Serotec), 抗 $\gamma\delta$ -TcR(Phar Migen)を用いた。サブセットの解析は、これらのモノクローン抗体に蛍光色素(FITCまたはPE)を標識し、2カラー解析で行なった。ただし $\gamma\delta$ -TcRの検出はビオチン標識した抗 $\gamma\delta$ -TcRモノクローン抗体を反応させたのち、PEを標識したストレプトアビジン(St-Av, Becton Dickinson, USA)を反応させて行なった。

騒音暴露3日目のラットより脾臓と胸腺を摘出し、上述のごとく細胞浮遊液をMEM-HEPES培地(Gibco, Grand Island, NY, USA)を用いて調製した。細胞数 $1 \times 10^6$ 個となるようにエッペンドルフチューブに細胞浮遊液を取り、遠心後、沈渣に10~50倍希釈した上記の標識モノクローン抗体液10 $\mu$ lを加えて、冷暗所(4 $^{\circ}$ C)に20分間静置した。細胞はPBSで1回遠心洗浄後、500 $\mu$ lのPBSに浮遊させ、ナイロンメッシュで濾過したのち、Flowcytometer(Ortho-Spectrum, Ortho Diagnostic System, Cytoron, USA)で $1 \times 10^4$ 個当たりの細胞サブセットを解析した。

### 8) 統計処理

得られたデータについては、Student-t検定を統計ソフトウェア(StatView, Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA)で行ない、P値が0.05以下を有意差ありとした。

## 結 果

騒音暴露後の血清コルチゾール量の変化をFig. 1に示した。コルチゾール量は騒音暴露7日目で既に対照群の1/4程度まで減少し、その後、18日目まで同様の明らかな低値を持続した。Fig. 2は騒音暴露後のラット末梢血の好中球の動態をみたものである。好中球の比率は、騒音暴露直後の2日目には著明に上昇し、5日目まで持続したが、その後減少に転じ、8日目以降はほぼ対照群と同じレベルで推移するのが分か

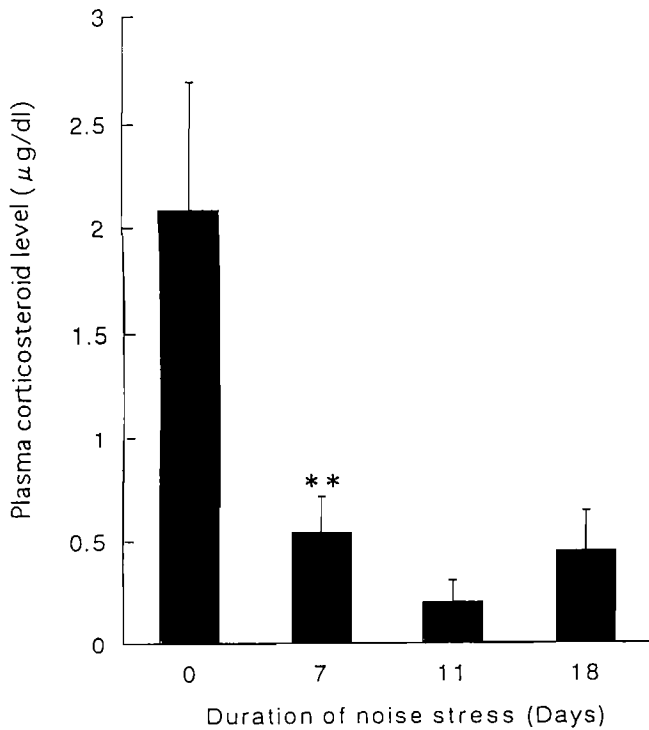


Fig. 1 Plasma corticosteroid concentration in noise stressed rats. Each bar represents the mean of five rats for each group on days 0, 7, 11 and 18 after the noise stimulation, and the vertical line represents the standard deviation (SD) of the group.  
\*\* P < 0.001

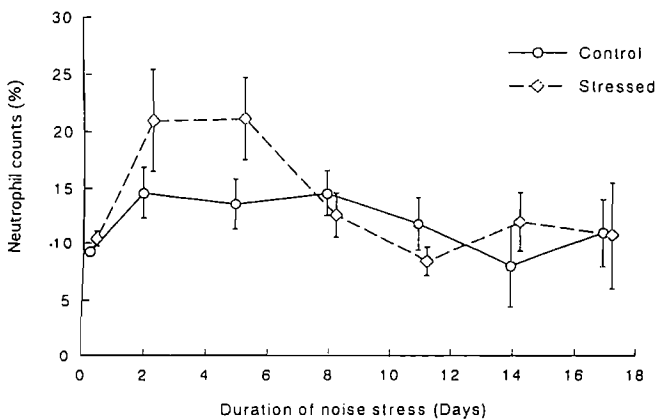


Fig. 2 Noise stress-induced changes in relative percentages of peripheral neutrophils in rats. Two groups of five rats were examined periodically after exposure to noise stress. Each point represents the mean of the five rats and the vertical line represents the standard error of mean (SEM) of the group.

る。Fig. 3 には胸腺重量と胸腺の細胞数の変化を同様に騒音暴露後に経時的にみた結果を示した。胸腺重量は騒音暴露後に漸減する傾向を示し、騒音暴露18日目では騒音暴露前に比べて27%程度の減少を示した。これに対し、胸腺における総細胞数は騒音暴露直後にやや減少したが、その後は漸増し、18日目では騒音暴露前に比較して25%程度の増加を示した。このような変化を受けて、Fig. 4 は騒音暴露3日目の胸腺におけるリンパ球のサブタイプをCD4、CD8抗原に対するモ

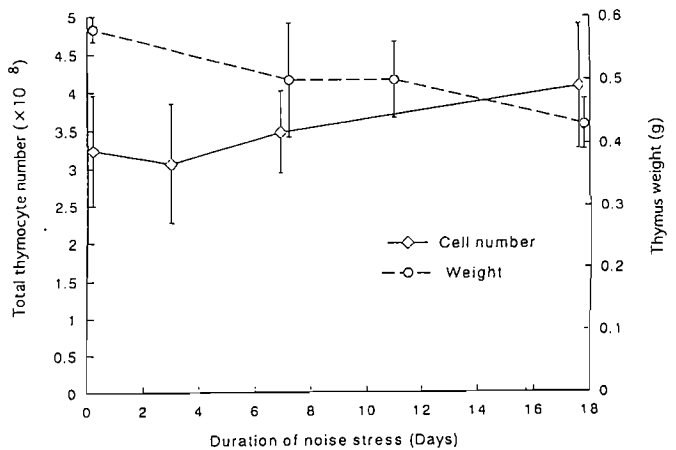


Fig. 3 Effect of noise stress on thymus weight and total number of thymocytes in rats. Each point and vertical line represent the mean  $\pm$  SD of five rats for each group examined on days 0, 3, 7, 11 and 18.

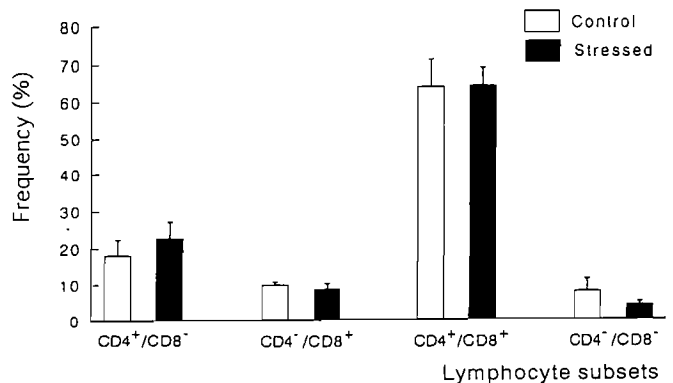


Fig. 4 Effect of noise stress on thymic lymphocyte subsets in rats on day 3 after noise exposure. Each point and vertical line represent the mean  $\pm$  SD of five rats for the control and stressed groups.

ノクローン抗体で解析した結果を示した。CD4<sup>+</sup>single positiveな細胞がやや増加する傾向を示し、CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>double negativeな細胞が減少する傾向を示した。ただし、その差は統計的に有意ものではなかった。CD8<sup>+</sup>single positive および CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>double positive な細胞には大きな変化が見られなかった。Fig. 5 には、同じく騒音暴露3日目のラット脾臓リンパ球のサブセットを解析した結果を示した。騒音暴露後、増加傾向を示したのはTリンパ球 (CD3<sup>+</sup>)、Bリンパ球 (CD45RA)、それにCD4<sup>+</sup>のヘルパータイプのT細胞であり、逆にCD8<sup>+</sup>のサブセットタイプのTリンパ球や $\alpha\beta$ 型のTcR陽性細胞がやや減少の傾向を示した。しかし、これらの変化も統計的に有意のものではなかった。胸腺、脾臓におけるこれらのリンパ球サブセットの変化は、その後もほぼ同様の結果であった。Fig. 6 に示したのは騒音暴露3日目にSRBC投与を行ない、その4日後の7日目に検出したIgM PFC数と、同じく11日目にSRBC投与を行なった7日目 (騒音暴露18日目) のIgG PFC数である。いずれの場合にも、騒音暴露後のラットで著明な抗体産生能の増強が認められ、特にIgG PFC数は対照群に比べて約2倍のPFC数をカウントした。

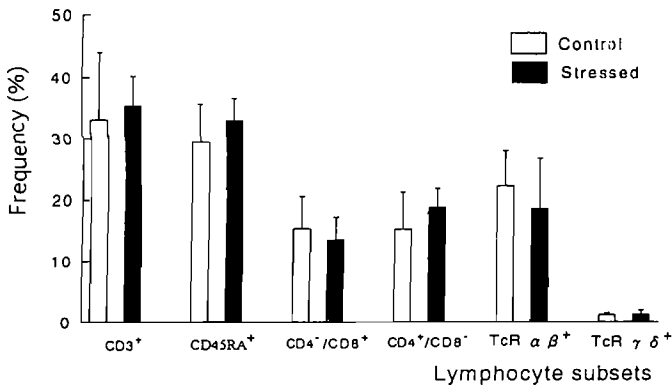


Fig. 5 Effect of noise stress on splenic lymphocyte subsets in rats on day 3 after noise exposure. Each point and vertical line represent the mean  $\pm$  SD of five rats from the same groups in Fig. 4.

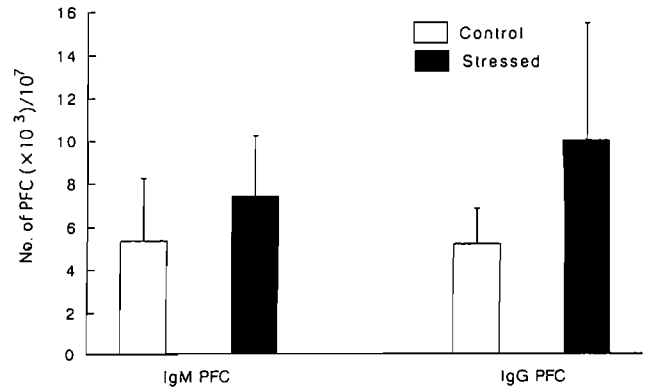


Fig. 6 PFC responses under noise stress in rats. IgM PFC were estimated 4 days after SRBC injection on day 3 of the stress, and IgG PFC were detected 7 days after SRBC challenge on day 11. Each bar and vertical line represent the mean  $\pm$  SD of four or five rats for each group.

## 考 察

騒音ストレスの生体への影響に関しては、これが聴器に及ぼす影響ばかりでなく、自律神経系や内分泌機能に与える影響など、生理学的影響について多くの研究があり、騒音ストレスが種々の神経-内分泌系に影響を与えることが知られている<sup>14,20</sup>。しかし、神経-内分泌系と免疫系のクロストークの観点から、騒音ストレスの免疫機能に及ぼす影響を検討した報告はきわめて少ない<sup>21</sup>。今回の実験で騒音ストレスを負荷されたラットでは、血清中のステロイドホルモン濃度がストレス負荷直後から著明な低下を示した。また、脾臓で SRBC 抗原に対する抗体産生能が著明に亢進する傾向が見られた。これらの結果は、今回のような騒音ストレスが免疫機能を抑制するようなストレスラーではなく、むしろ免疫機能を亢進させるようなストレスラーの一つとして作用したものと考えられる。

周知のように、ステロイドホルモンには生体の免疫応答能を強く抑制する作用がある。騒音ストレスと副腎皮質機能との関係については、これまで多くの研究報告がみられ、騒音ストレスによって副腎皮質機能が亢進するという報告<sup>22</sup>もあれば、不変もしくは機能低下するといった報告<sup>23,24</sup>もあり、その結果はまちまちである。これらの相違は、各報告で用いられた騒音の種類やストレスとしての負荷条件が一定していないことが原因として考えられる。他方、火傷や強制拘束といった免疫機能の抑制を伴うストレスでは著明な胸腺の萎縮を伴うことが知られているが<sup>8,25,27</sup>、これにはステロイドホルモンの分泌亢進をとめない、ステロイドホルモンが胸腺リンパ球のアポトーシスを促進するためと考えられている<sup>26</sup>。今回の実験では、騒音負荷によって胸腺重量には若干の減少がみられたものの、胸腺の総リンパ球数はストレス負荷後むしろ増加する傾向を示した。この結果は、血清中のステロイドホルモン量の減少と一致する結果であり、騒音ストレスが免疫を抑制するような他のストレスとはやはり異なったタイプのストレスラーであることを示している。胸腺細胞数の増加に対する胸腺重量の減少は、胸腺髄質部分での何らかの器質的な変化を示唆するが、この点についてはさらに組織学的検討が必要である。

胸腺リンパ球のサブセットを対照ラットと比較してみると、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>の double negative な細胞の減少傾向と CD4<sup>+</sup>

/CD8<sup>-</sup>のヘルパータイプの細胞の増加傾向が認められた。周知のごとく、胸腺では double negative な未熟リンパ球から始まる T リンパ球の分化過程で double positive なリンパ球を経て single positive なヘルパータイプ、もしくはサブレッサータイプのリンパ球が成熟、分化することが知られている。double positive な未熟リンパ球のほとんどは胸腺において死滅し、成熟した single positive リンパ球だけが胸腺髄質を経て全身に分布するようになると言われる。今回の検討で未熟な double negative な細胞が減少し、ヘルパータイプの single positive な細胞が増加傾向にあったことは、胸腺皮質でのリンパ球の成熟、分化機能が亢進していることを示唆しており、胸腺重量の減少にもかかわらず細胞総数が増加傾向にあったことと一致する結果である。また、皮質部分でのヘルパータイプのリンパ球分化の亢進は、やはり騒音負荷ラットでの免疫機能の亢進を示唆する結果でもある。事実、この結果は末梢のリンパ器官である脾臓での CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>ヘルパー T リンパ球の増加傾向と一致するものである。他方、マウスを用いた別の検討では、免疫機能の抑制をともなうストレス反応において、生体の抗体産生を抑制するような細胞が出現することが報告されている<sup>9,28</sup>。この抑制細胞は CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>の double negative な胸腺外分化を逃げた抑制性 T リンパ球である可能性が指摘されている<sup>29</sup>。今回の著者らの検討では胸腺外分化 T リンパ球の特徴を示す  $\gamma\delta$  型 TcR 陽性の T リンパ球<sup>30</sup>の脾臓における大きな変化は認められず、同様の抑制細胞の関与を示唆する結果は得られなかった。

一方、騒音ストレス負荷ラットでは直後に末梢血中の好中球の比率が一時的に著明に増加した。騒音ストレスが生体に及ぼす影響として末梢血管の収縮や血中 epinephrine の増加など、交感神経の緊張状態を指摘する報告が多数ある<sup>14,31,32</sup>。また、最近の研究によれば、交感神経刺激によって血中の好中球増多が起きることが明らかにされており、これは生体の活発な活動にともなって生体の免疫機能を好中球による直接的な防御体制にシフトさせる必要からと理解されている。今回のラットにおける一過性の好中球増多の現象は、騒音ストレスによる交感神経緊張状態が関与しているものと思われる。好中球の増多は相対的なリンパ球の減少を意味するものであるが、ラットの場合、末梢血中の好中球の割合が正常ラットでも10%程度であり、逆にリンパ球の比率が90%近いことを

考えれば、この程度的好中球増多が抗体産生を含む免疫機能に何らかの抑制的な影響を及ぼしている可能性は考え難い。むしろ交感神経の緊張は副腎髄質を刺激し、アドレナリンやノルアドレナリンの分泌を促進することによって、これが免疫を増強する要因として作用する可能性が考えられる。好中球増多が一過性であったのは、今回のような短期間の騒音ストレス負荷に対してラットが比較的早く馴化したものと推測される。

以上に述べたごとく、今回の騒音ストレスはラットの免疫機能にとって、むしろこれを亢進させるように作用していると結論される。しかし、前述したごとく、ストレスによる免疫系への影響は、ストレスの種類や強さ、負荷の期間などによっても大きく左右されるものと思われる。特に疼痛や強制拘束といった強い肉体的苦痛をとまわらないストレスでは、ストレスのかけ方によって生体を受ける影響やストレス馴化の様子も異なることが予想される。騒音ストレスが免疫機能に及ぼす影響は、さらにストレス負荷時間を延長したり、負荷する時間帯をラットの活動時間に合わせた夜間に設定するなどして、さらに詳細に比較検討する必要がある。

## 謝 辞

本研究にあたり、種々ご指導をいただきました本学医学部寄生虫学講座の眞 弘博士、また新潟大学医学部免疫学講座の渡部久実博士、同 宮路智香子氏に深謝いたします。

## 文 献

- Williams C. A. and Schupf N.: Antigen-antibody reactions in rats brain sites induce transient changes in drinking behavior. *Science*, 196: 328-330, 1977.
- Besodovsky H.O., Del Rey A., Sorkin E., Da Prada M. and Keller H.H.: Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system. *Cell. Immunol.*, 48: 346-355, 1979.
- Besodovsky H.O., Del Rey A. and Sorkin E.: Immune-neuroendocrine interaction. *J. Immunol.*, 135: 750s-754s, 1985.
- Riley V.: Mouse mammary tumors: Alteration of incidence as apparent function of stress. *Science*, 189: 465-476, 1975.
- Besodovsky H. O., Del Rey A., Sorkin E. and Dinarello C. A.: Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*, 233: 652-654, 1986.
- Steplewski Z., Goldman P.R. and Vogel W.H.: Effect of housing stress on the formation and development of tumors in rats. *Cancer Letters*, 34:257-261, 1987.
- Kupper T.S., Baker C.C., Ferguson T. A. and Green D.R.: A burn induced Ly-2 suppressor T cell lowers resistance to bacteria infection. *J. Surg. Res.*, 38: 606-612, 1965.
- 柴田英樹, 七條茂樹, 津田英照, 松岡晴江, 横山三男: 高圧ストレスにおけるマウスの抗体産生能について. *臨床免疫*, 20: 759-762, 1988.
- Munster A.M.: Post-traumatic immunosuppression is due to activation of suppressor T cells. *Lancet*, i:1329, 1976.
- Teshima H., Sogawa H., Kihara H., Nagata S., Aga Y. and Nakagawa T.: Changes in populations of T-cell subsets due to stress. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 496: 459-466, 1987.
- Fujiwara R. and Orita K.: The enhancement of the immune response by pain stimulation in mice. I. The enhancement effect on PFC production via sympathetic nervous system in vivo and in vitro. *J. Immunol.*, 138: 3699-3703, 1987.
- Fujiwara R., Orita K. and Yokoyama M.M.: Enhancement of immuneresponse via sympathetic nervous system by pain stimulation in mice. In: *Interactions Among Central Nervous System, Neuroendocrine and Immune System* (Hadden J.W. et al. eds.), 199-207, 1989.
- Cunnigham A.J. and Szenberg A.: Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody-forming cells. *Immunology.*, 14:599-600, 1968.
- 石橋奎之輔: 騒音の自律神経系に及ぼす影響. *福岡医学誌*, 47: 1406-1417, 1956.
- 斎藤貞男: 騒音の生体に及ぼす影響について. *日本生理学雑誌*, 19: 1069-1090, 1957.
- 大浦次郎: 騒音の生体に及ぼす影響に関する実験的研究. *日本公衛誌*, 8: 227-238, 1961.
- 若原正男: 騒音のsteroidホルモン分泌に及ぼす影響の研究. *日衛誌*, 14: 996-1004, 1959.
- 阿倍啓: 騒音の脳下垂体機能に及ぼす影響の研究. *三重医学*, 4: 825-838, 1960.
- 井原義行: 音響刺激の視床下部下垂体神経分泌系に及ぼす影響. *和歌山医学*, 11: 805-822, 1960.
- 有園初夫, 岩本美江子, 津明陽子: 騒音に対する視床下部下垂体副腎系の反応. *愛知医大医学誌*, 4: 1-5, 1976.
- 小森真由美, 三輪正人, 森田真由美, 新谷良英, 浜松昭男, 丹羽珠実, 小森謙隆, 皿井進, 岩田重信: 騒音職場従業員の選別聴力検査結果と末梢血リンパ球サブセットとの関連性. *産業医学*, 35:3-6,1993.
- Henkin R.I. and Knigge K.M.: Effect of sound on the hypothalamicpituitary adrenal axis. *Amer. J. Pysiol.*, 204: 710-714, 1963.
- Slob A., Wink A. and Radder J. J.: The effect of acute noise exposure on the excretion of corticosteroids, adrenalin and noradrenalin in man. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 31: 225-235, 1973.
- Favino A., Tartara A., Bacchella L., Moglia A., Aprile C. and Poggi G.: ACTH and corticoids levels in plasma with contemporaneous EEG changes during noise in man. *Med. Lavoro.*, 66: 109-118, 1975.
- 藤原良一, 横山三男: ストレスと免疫応答. *医学のあゆみ*, 154: 355-358, 1990.
- 原千高: Activity-stress 負荷ラットの生体的変化の特徴. *心身医*, 29: 134-140, 1989.
- Tsuda A. and Tanaka M.: Neurochemical characteristics of rats exposed to activity stress. *Ann. N.Y.*

- Acad. Sci., 597: 146-158, 1990.
- 28) Cohen J.J. and Duke R.C.: Glucocorticoid activation of a calciumdependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J. Immunol.* 132: 38-42, 1984.
- 29) Fujiwara R., Tanaka N. and Orita K.: Suppressive influence of surgical stress on the Graft-versus-Host reaction in mice. *Acta Med. Okayama*, 38: 439-446, 1985.
- 30) Abo T., Watanabe H., Kimura M., Ohtsuka K., Sato K., Ogawa M., Hirahara H., Hashimoto S., Sekikawa H. and Seki S.: Extrathymic pathways of T-cell differentiation in the liver and other organs. *Intern. Rev. Immunol.*, Vol.11, 61-102, 1994.
- 31) 木村政長, 宮下勉, 伊藤秀三郎, 渡辺一雄, 北村宗信, 田中誠禾, 木村義浩: 爆発の生体に及ぼす影響について, *歯科学報*, 57s: 43-53, 1957.
- 32) 喜多野邦夫: 強力な可聴鈍音の家兎血糖に及ぼす影響, *耳鼻と臨床*, 4:261-270, 1958.