

Experimental Studies on Effects of Long Term Exposure to Whole-Body Vibration on Behavior and Neurotransmitters

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8298

全身振動慢性暴露の行動および脳内神経伝達物質への影響に関する実験的研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 岡田 晃教授)

本 間 達 也

(平成4年1月10日受付)

全身振動の慢性暴露による行動および内分泌系機能への影響ならびにその影響の発現機序を脳内神経伝達物質との関連で明らかにするために、ラットに1日、90分間全身振動(1G, 20Hz)を28日間連続暴露(慢性暴露)し、振動暴露終了直後1時間および夜間の自発運動量と立ち上がり行動の経日変化を調べ、さらに慢性暴露終了24時間経過した安静期の血漿コルチコステロン値(corticosterone, COR)と前頭葉皮質、側坐核、扁桃核、線条体におけるドパミン(dopamine, DA)代謝率、サブスタンスP様免疫活性(substance P-like immunoreactivity, SP-LI)を測定した。慢性暴露によるCOR, DA代謝率とSP-LIの変化については、14日間連続暴露(亜慢性暴露)および1回暴露(急性暴露)によるものと比較した。その結果、自発運動量、立ち上がり行動の低下が暴露第1, 2週目の暴露終了直後において観察されたが、暴露の繰り返しにしたがいその低下は消失した。同様に、急性暴露群で認められた前頭葉皮質DA代謝率の亢進は、暴露の経過とともに消失した。これらの結果より、慢性暴露が、暴露に対する行動や情動における適応をもたらすことが示された。一方、行動の夜間値については暴露第1, 2週目の変化はなかったが、第3, 4週目において自発運動量、立ち上がり行動の低下が認められた。またCORならびに側坐核DA代謝率についても暴露の繰り返しとともに、賦活化が生じることがみいだされた。これらの結果は慢性暴露は行動の概日リズムへの障害を引き起こすことを示唆すると同時に、行動概日リズム、下垂体-副腎皮質系機能と中脳-側坐核DA系間の機能的関連を推定させた。また、前頭葉皮質SP-LIは急性、亜慢性、慢性暴露群のいずれにおいても低下が認められ、中脳-前頭葉皮質および中脳-側坐核DA系を前頭葉皮質サブスタンスP(substance P, SP)神経系が調節するという脳内神経伝達機構が想定された。以上の結果より、全身振動の慢性暴露による精神活動への影響は、急性暴露によるそれとは別に評価される必要があることが示唆された。

Key words behavior, chronic stress, dopamine, whole-body vibration, substance P

全身振動は全身に伝達される振動のことであるが、産業の発展は人がこの振動に様々な形で遭遇する機会をもたらした。地盤振動が誘起する家屋の振動により住民は昼夜ともに全身振動を受け、また産業職場での車両上の労働者はさらに大きい全身振動に暴露されている¹⁾。

この全身振動による影響は自律神経系や内分泌系への作用を主体とし、循環器、呼吸器、消化器の障害をもたらすとされている^{2,3)}。しかし、このような影響は、これまで人や実験動物に対する急性暴露実験、あるいは住民や労働者に対する疫学的調査によってのみ調べられたに過ぎない^{4,5)}。前者の急性暴露実験による結果が実際の暴露状況、すなわち、長期に渡って全身振動が暴露される状況を必ずしも反映しないことは、これまで他のストレス実験によっても十分、推察される^{6)~9)}。また後者の疫学調査では、共存する他の多くのストレス、例えば騒音や、低周波の影響を差し引いて全身振動による影響を純粹に抽出する手段にはならないと考えられる^{4,5)}。したがって全身振動の慢性暴露による影響は、これまでまったく正しく評価されてきたとはいえない。そこで、本研究ではラットを用いた全身振動の慢

性暴露実験により、ストレス反応の指標とされる下垂体-副腎皮質系機能への影響を調べた。

全身振動の暴露によってもたらされるパフォーマンスの減退、不快感の増大や睡眠障害といった精神活動への影響も、環境衛生上決して黙視できない問題である¹⁾。そのような影響の発現機序を解明するためには、行動および内分泌系機能を、脳機能の基盤となっている脳内神経伝達物質との関連で明らかにする必要がある。ストレスの際に働く脳内神経伝達機構に関する近年の研究は、中脳からの上行性のドパミン(dopamine, DA)神経系の活性化により、ストレスによる生体反応が中枢で制御、あるいは調節されていることを明らかにしてきた^{10)~15)}。また、ごく最近の研究は、DAとの脳内における機能的関連がみいだされている神経ペプチドとして知られるサブスタンスP(substance P, SP)もまた、情動物質としてストレスとの関連が大きいことを示唆してきた^{16)~18)}。したがって本研究では、全身振動を慢性暴露させたラットの行動上の変化を観察する一方、分割脳におけるDA代謝関連物質とSPの消長に着目し、その慢性暴露による生体反応を統御している脳内神経伝達機構

Abbreviations: COR, corticosterone; DA, dopamine; ECD, electrochemical detection; HVA, homovanillic acid; HPLC, high performance liquid chromatography; SP, substance P; SP-LI, substance P-like immunoreactivity; VTA, ventral tegmental area

の一端を解明することを試みた。

対象および方法

使用した動物は、Wistar 系雌性ラット (日本エスエルン, 静岡) 36匹である。すべてのラットは、実験開始前1週間、固形飼料 MF (オリエンタル酵母工業, 東京) および水の自由摂取が可能なホームケージで、3~4匹を1群として、12時間周期の明暗サイクル (明期: 6:00~18:00, 暗期: 18:00~6:00) の飼育室 (23±2℃, 湿度45~50%) において飼育した。実験室の暗騒音は、40dB 程度であった。

36匹のラットは各群の体重がほぼ均等になるよう、全身振動28日暴露群 (慢性暴露群), 全身振動14日暴露群 (亜慢性暴露群), 全身振動1日暴露群 (急性暴露群) およびこれらの3群に対する対照群を3群用意し、計6群に分類した。それぞれの群の暴露前の平均体重は慢性暴露群の273.0±3.8g (平均±標準誤差), その対照群で264.8±5.6g (同), 亜慢性暴露群の264.7±6.5g (同), その対照群では261.5±5.4g (同), 急性暴露群で265.7±6.5g (同), その対照群では267.5±6.7g (同) であった。後述する4日間あるいは7日間の行動パラメータを観察後、慢性暴露群に対しては、28日間毎日午前10時に全身振動を90分間暴露した。暴露前の1時間、暴露中ならびに暴露直後の行動パラメータ計測中は水、飼料のいずれも摂取させなかった。29日目の同時刻に断頭し、血漿コルチコステロン値 (corticosterone, COR) の測定のため、脳幹血を EDTA 加ビーカに採取する一方、後述の手続きにより分割脳の試料を作成した。28日目の暴露後から29日目の断頭までは、いかなるストレスも負荷せず、また水、飼料のいずれも摂取させなかった。慢性暴露群についての実験プロトコルを図1に示した。亜慢性暴露群も同様の実験手続きにより15日目に断頭した。急性暴露群に対しては1回暴露後の翌日断頭した。それぞれの対照群は振動暴露以外の条件は暴露群と同一とした上で測定に供した。

1. 全身振動暴露

振動暴露のための装置は、動電型振動試験機 EMIC513-A (新日本測器, 東京), 振動増幅器 TA-100 (TACHIKAWA, 東京), オシレーター NF-MODEL E1011 (エヌエス回路設計ブロック, 横浜), 振動計 EMIC C505-D (新日本測器) を組み合わせて構成されている。この装置から発振される振動数 20Hz, 振動加速度 1.0G の正弦波垂直振動をラットの脊柱のほぼ垂直方向に90

度間暴露した。なお、ラットは振動台上に固定した特殊ボックス (40cm×35cm×30cm, 縦×横×深さ) に入れ、無拘束の状態とした。

II. 行動パラメータの測定

自発運動量と立ち上がり行動が、MK-Animex (室町機械, 東京) を用いて Husiao らの方法¹⁹⁾ で測定された。要するに、自発運動量についてはラットの前足あるいは後足の移動回数で、立ち上がり行動はラットの前足を完全に地面から持ち上げた回数で記録された。行動に関する測定は図1に示す実験プロトコルにしたがって行われた。すなわち暴露期間中の行動については暴露直後の1時間 (暴露直後値) および暗期である18:00から6:00 (夜間値) の行動を調べ、経日変化は各ラット毎に第1から第4週の7日間それぞれの行動パラメータについて合計し、1時間あたりの平均値によって評価した。暴露開始前の4日間については暴露前値を得るために暴露以外は同一条件にて行動を調べた。さらにその4日間以前の3日間に関しては行動の概日リズムを得るために、各群1匹からなる計6匹について24時間、行動パラメータを計測した。なお、暴露直後値と夜間値の経日変化については慢性暴露群とその対照群における結果のみを示した。

1. 暴露直後値

全身振動暴露終了後直ちに MK-Animex の個々の台上にラットを移し、行動パラメータを1時間測定した。自発運動量と立ち上がり行動のカウンタは、終了直後0分から20分 (第1セッション), 20分から40分 (第2セッション) および40分から60分 (第3セッション) の各20分間を合計し、10分間の平均値によりセッション毎に評価した。全身振動を暴露しない対照群についても同様の手続きにより行動パラメータを測定した。

2. 夜間値

12時間の暗期中、各ラットを MK-Animex 台上に乗せ、12時間の合計カウントにて評価した。

3. 行動概日リズム

当該時刻の行動パラメータはその時刻後1時間のカウンタの合計により評価した。

III. 血漿コルチコステロン値 (COR) の測定

採取した血液は直ちに遠心分離し、血漿を分離し、-80℃にて凍結保存した。測定には Silber らの蛍光法²⁰⁾ を用いた。

IV. 脳の取り出しおよび脳の分割

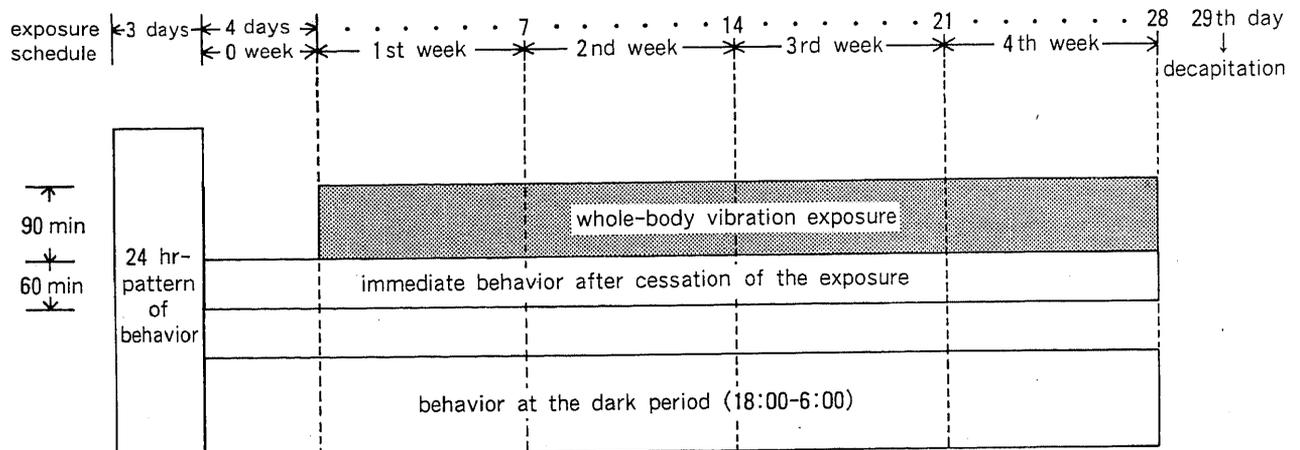


Fig. 1. Protocol of whole-body vibration exposure daily for 28 days and measurement of behavioral parameters.

実験終了後直ちに断頭し、嗅球を除く全脳を取り出した。摘出脳から氷上で厚さ 1mm の前額断切片を作製し、Marley らの方法²¹⁾ に準じて前頭葉皮質、側坐核、扁桃核、線条体の試料を作成し、脳の部位別検索に供した。すなわち、前頭葉皮質は前頭葉先端から 2mm の切片で嗅球を除いた部位、扁桃核は皮質核と前部扁桃核領域を除く部位の切片を作成した。また、側坐核、線条核は直視下で内径 2mm のパンチアウト用の針を用いてパンチアウトした。作成した試料は、測定までの間 -80℃ で保存した。

V. 脳ドパミン (DA) とホモバニリン酸 (homovanillic acid, HVA) 含有量の測定

同一の脳組織中の DA とその代謝産物 HVA の含有量を測定した。その測定には電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography with electrochemical detection, HPLC-ECD) 法を用いた²²⁾。すなわち、DA と HVA の内部標準としての 3,4-ジヒドロキシベンジルアミン (3,4-dihydroxybenzylamine, DHBA)、パラヒドロキシフェニル酢酸 (p-hydroxyphenylacetic acid, PHPA) を加えた脳組織を超音波破碎し、Amberlite CG-50 (type II) により DA を、Neopack elute (C-18) により HVA を分離、精製した。これらを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) YANAKO L-2000 (柳本製作所, 東京) に電気化学検出器 (electrochemical detection, ECD) YANAKO VMD 101 (柳本製作所) を組み合わせて測定した。使用したカラムは内径 4mm, 長さ 25cm の Yanapak カラム ODS-T (Yanaco, 東京) である。DA, HVA のそれぞれの回収率は約 95%, 約 75% であった。

VI. サブスタンス P 様免疫活性 (substance P-like immunoreactivity, SP-LI) 測定

測定は、2抗体固相法による酵素免疫測定法を用いる Arai らの方法²³⁾ に従い、次の要領で行った。

超音波破碎後、凍結乾燥した試料を適当な倍率に希釈し、このうち 50 μ l を合成 SP (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.) に対する第 1 抗体である抗 SP 抗体 (UCB-Bioproducts, Bruxelles, Belgium) 50 μ l を含む反応液を前もって第 2 抗体の抗ウサギ IgG (Miles, Kankakee, U.S.A.) を吸着させたマイクロプレートに入れ、4℃ で 1 夜反応させた。翌日、標識抗原 100 μ l を加えて、2 時間反応させたあと洗浄した。第 2 抗体と結合した標識抗原の酵素活性を測定するために、オルトフェニレンジアミン 2 水酸化クロル (o-phenylenediamine dihydrochlori-

de, OPD) (Sigma Chemical) を含むリン酸クエン酸緩衝液をマイクロプレート中で室温で 40 分間反応させて、492nm の吸光度を測定した。吸光度測定にはマイクロプレート光度計 MTP-22 (CORONA, 勝田) を用いた。

VII. 蛋白測定

脳組織中の DA, HVA, SP-LI は組織中の蛋白量 1mg あたりの含有量により評価した。タンパクの定量は、Lowry らの方法²⁴⁾ に従った。

VIII. 統計処理

各暴露群とその対照群の比較には、両群の分散が等しい時には Student-t-test, 等しくないときには Welch-t-test を用いて統計処理をした。この組み合わせ以外の比較については、成績の項でその都度、記述した。有意水準は両側検定で 5% とし、5% 未満の時には有意差ありとした。

成 績

I. 体重変化

慢性暴露群、その対照群の暴露開始後 29 日目の体重はそれぞれ、392.3 \pm 6.9g (平均 \pm 標準誤差), 408 \pm 3.0g (同) であり、両群間に有意な差は認められなかった。

II. 行動概日リズム

自発運動量と立ち上がり行動の 24 時間行動パターンを図 2 に示した。いずれの行動パラメータも暗期 (18:00~6:00) の合計カウントが、明期 (6:00~18:00) のそれより大きい値を示した (Student-t-test, $p < 0.01$)。

III. 全身振動暴露による行動の経日変化

1. 暴露直後値

慢性暴露群とその対照群における暴露前値および第 1 から第 4 週の経日変化を暴露終了後の経過時間によって区分したセッション毎に自発運動量 (図 3) と立ち上がり行動 (図 4) について図示した。セッション間の比較では、暴露前値および第 1 週から第 4 週のいずれの週においても、第 2 (暴露終了後 20~40 分) および第 3 セッション (暴露終了後 40~60 分) の自発運動量、立ち上がり行動ともに第 1 セッション (暴露終了後 0~20 分) のそれより小さいことが、慢性暴露群とその対照群の両群において認められた (Dunnett test, すべて $p < 0.01$)。

自発運動量については、暴露前値では両群間にはいずれのセッションにおいても有意な差はみだされなかった。第 1 週の第 1 セッションにおいて慢性暴露群の自発運動量の増加 ($p < 0.05$) が、第 2 および第 3 セッションでは低下 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) が認められた。第 2 週においても第 2 および第 3 セッションでの低下 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$) が認められた (図 3)。

第 1 および第 2 週における第 2 と第 3 セッションの慢性暴露群の立ち上がり行動の低下も、同様に観察された ($p < 0.05$ あるいは $p < 0.01$) (図 4)。

なお、対照群における第 1 から第 4 週の各セッションの行動パラメータは、暴露前値と比し、有意な差は認められなかった (対応のある t-test)。

2. 夜間値

夜間の自発運動量ならびに立ち上がり行動の経日変化をそれぞれ図 5 および図 6 に示した。自発運動量、立ち上がり行動のいずれにおいても暴露前、第 1 および第 2 週で両群間に差はみだせなかったが、慢性暴露群における第 3, 4 週の自発運

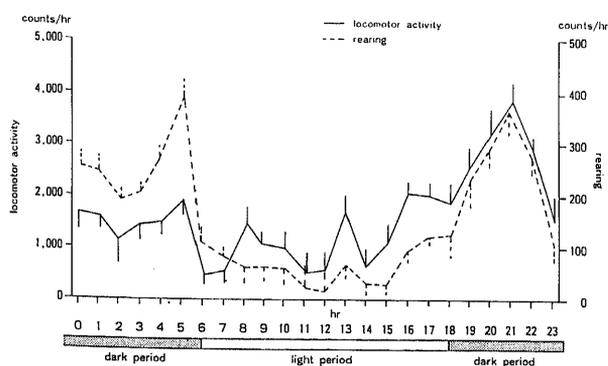


Fig. 2. 24hr-patterns of locomotor activity and rearing. Each value represents a mean \pm a standard error obtained from 6 rats.

動量, 立ち上がり行動は有意に低い値を示した (いずれも $p < 0.01$).

この夜間値においても対照群における第1から第4週の各セッションの行動パラメータは, 暴露前値と比し, 有意な差は認められなかった (対応のある t-test).

IV. 血漿コルチコステロン値 (COR)

急性暴露群および亜急性暴露群の COR は, それぞれの対照群と比べ, 有意な変化は観察されなかったが, 慢性暴露群ではその対照群に比し有意な上昇がみいだされた ($p < 0.05$) (図7).

V. 脳各部位のドパミン (DA) およびホモバニリン酸 (HVA) 含有量

急性, 亜慢性および慢性暴露群の DA 含有量, HVA 含有量あるいは HVA/DA 比に有意な変化が認められた部位は前頭葉皮質と側坐核である.

1. ドパミン (DA) 含有量

急性暴露群の前頭葉皮質における DA 含有量は, その対照群に比べ有意な上昇が観察されたが ($p < 0.05$), 亜慢性および慢性暴露群ではそれぞれの対照群に比し, 有意な差は認められなかった. 側坐核における急性, 亜慢性, 慢性暴露群の DA 含有量には変化はみいだせなかった (表1).

2. ホモバニリン酸 (HVA) 含有量

急性暴露群および亜慢性暴露群の前頭葉皮質における HVA

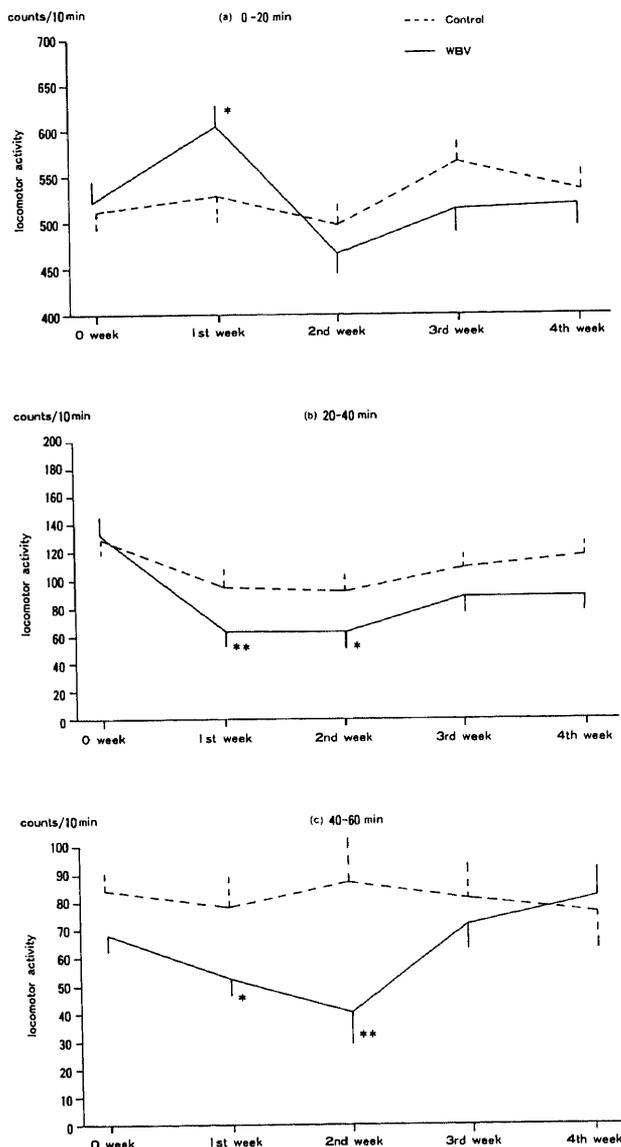


Fig. 3. Changes in locomotor activity in the chronic whole-body vibration (WBV) group after exposure according to the passage of week of the exposure schedule. Locomotor activity counts were analyzed in the three sessions: a) 0~20min, b) 20~40min, and c) 40~60 min after cessation of exposure. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value in the control group: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

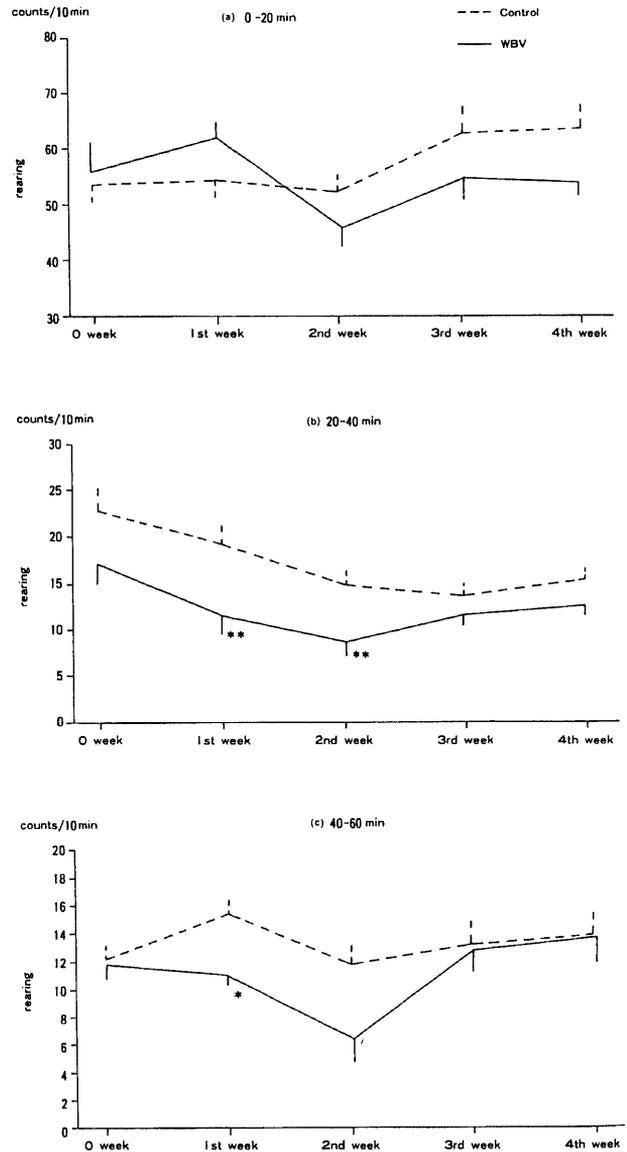


Fig. 4. Changes in rearing in the chronic whole-body vibration (WBV) group after exposure according to the passage of week of the exposure schedule. Rearing counts were analyzed in the three sessions: a) 0~20min, b) 20~40min, and c) 40~60min after cessation of exposure. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value in the control group: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

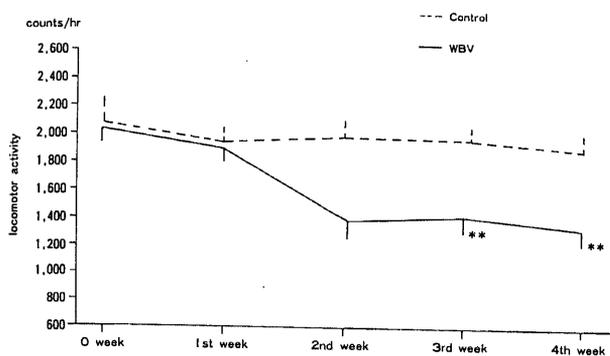


Fig. 5. Changes in locomotor activity at the dark period (18:00~6:00) in the chronic whole-body vibration (WBV) group according to the passage of week of the exposure schedule. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value in the control group: ** $p < 0.01$.

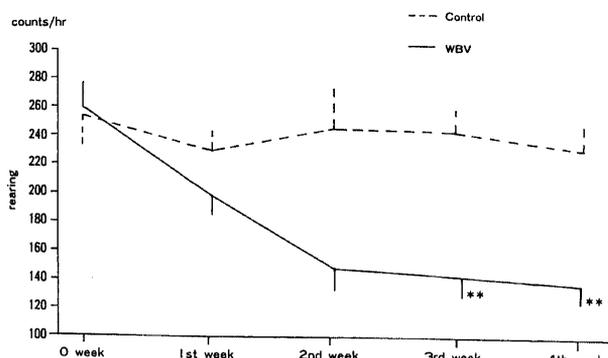


Fig. 6. Changes in rearing at the dark period (18:00~6:00) in the chronic whole-body vibration (WBV) group according to the passage of week of the exposure schedule. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value in the control group: ** $p < 0.01$.

含有量は、それぞれの対照群に比べ有意な上昇が観察されたが (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$), 慢性暴露群では有意な差は認められなかった. 一方, 側坐核における HVA 含有量については, 急性暴露群では変化がなかったが, 亜慢性および慢性暴露群では有意な上昇が認められた (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$) (表 2).

3. HVA/DA 比

急性暴露群の前頭葉皮質における HVA/DA 比は, その対照群に比べ有意な上昇が観察されたが ($p < 0.05$), 亜慢性暴露群あるいは慢性暴露群では変化が認められなかった. 一方, 側坐核における HVA/DA 比は, 急性および亜慢性暴露群では変化がなかったが, 慢性暴露群では有意な上昇が確かめられた ($p < 0.05$) (表 3).

VI. サブスタンス P 様免疫活性 (SP-LI)

前頭葉皮質における急性, 亜慢性および慢性暴露群の SP-LI は, それぞれの対照群に比し, 有意な減少が認められた

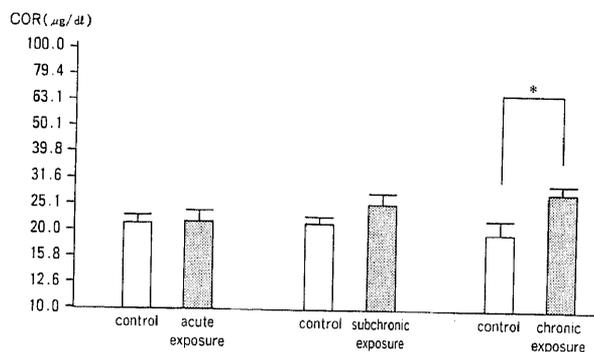


Fig. 7. Effects of 1 day (acute), 14 days (subchronic) and 28 days (chronic) exposures to whole-body vibration on plasma corticosterone (COR) level at 24hr after the last exposure. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Statistically significant difference: * $p < 0.05$.

Table 1. Effects of 1 day (acute), 14 days (subchronic) and 28 days (chronic) exposures to whole-body vibration on dopamine level (ng/mg protein) in the frontal cortex (FC), the nucleus accumbens (NAc), the amygdala (AMY) and the striatum (STR) at 24 hr after the last exposure

region/group	control	acute	control	subchronic	control	chronic
FC	1.56 (0.053)	1.80 (0.093)*	1.58 (0.061)	1.72 (0.052)	1.62 (0.107)	1.51 (0.071)
NAc	12.4 (0.63)	11.5 (0.53)	13.0 (0.81)	12.6 (0.90)	12.5 (1.22)	13.5 (0.79)
AMY	7.65 (0.42)	8.23 (0.28)	7.69 (0.59)	7.32 (0.52)	8.23 (0.66)	7.81 (0.48)
STR	24.6 (1.32)	26.1 (1.38)	25.7 (1.57)	27.0 (0.73)	26.1 (1.58)	24.8 (1.68)

Each value represents the mean (standard error) obtained from 6 rats. Statistically significant difference from the control value: * $p < 0.05$.

Table 2. Effects of 1 day (acute), 14 days (subchronic) and 28 days (chronic) exposure to whole-body vibration on homovanillic acid level (ng/mg protein) in the frontal cortex (FC), the nucleus accumbens (NAc), the amygdala (AMY) and the striatum (STR) at 24 hr after the last exposure

region/group	control	acute	control	subchronic	control	chronic
FC	0.395 (0.023)	0.567 (0.019)**	0.400 (0.019)	0.477 (0.021)*	0.434 (0.019)	0.428 (0.029)
NAc	1.40 (0.046)	1.42 (0.099)	1.37 (0.103)	1.69 (0.091)*	1.35 (0.107)	1.95 (0.108)**
AMY	1.56 (0.083)	1.61 (0.102)	1.61 (0.070)	1.63 (0.113)	1.62 (0.156)	1.57 (0.081)
STR	2.56 (0.23)	2.49 (0.23)	2.56 (0.16)	2.44 (0.20)	2.47 (0.207)	2.48 (0.12)

Each value represents the mean (standard error) obtained from 6 rats. Statistically significant difference from the control value: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

が(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$), 他の部位の SPLI においては有意な変化は認められなかった(表4)。

考 察

環境因子を長期にわたり繰り返し暴露することによって生じる影響は慢性効果と呼ばれる。これが1回だけの暴露に対する生体応答である急性効果とは異なるかどうかについては、若干の暴露因子について詳細に検討されてきたが⁷²⁾, 全身振動に関する知見についてはあまり多くは得られていない⁵⁾。また慢性効果を評価する際には、暴露直後である反応期と、暴露後数時間経過した時の安静期では、観察項目を同一にしても異なる場合があることから、これらを厳密に区別して慢性効果を評価する必要性が指摘されている⁷⁾。本研究では行動パラメータについては暴露直後である反応期と夜間の安静期のそれを調べ、また下垂体-副腎皮質系機能や脳内神経伝達物質の生化学的パラメータについては暴露後約24時間経過した時の安静期の値をもって経日変化の指標とした。このように本研究では安静期のパラメータに対する全身振動の効果を重点的に観察しているが、これは全身振動によるパフォーマンスの減退や睡眠障害などの精神活動への影響が生活上の安静期における障害とみなされるからである¹⁾。

ストレスに対する行動変化、特に動物実験では自発運動量や立ち上がり行動の変化を観察することによってストレスによる情動変化が評価されてきた^{26,27)}。ところで、経日的観察によってラット体重の増加がみだされたにもかかわらず、対照群のいずれの行動パラメータにも有意な変化がみだせなかったことから、用いた行動パラメータの評価には体重の影響を考慮する必要性がないと考えられる。また暴露直後値について、暴露前値における第1セッションの行動パラメータが第2、第3セッションよりも大きいという結果が示すように、ハンドリングによる行動への影響も著明であった。しかし暴露群においても同様なハンドリングが施されていることを考えれば、慢性暴露群の第1、2週目の変化は暴露自体の影響と考えることができ

る。このように対照群に対する慢性暴露群の行動における変化は、慢性暴露群の経日変化と捉えることができると考えられるが、自発運動量ならびに立ち上がり行動がストレスによって増加するか²⁶⁾, 減少するか²⁸⁾については統一した見解はない。この点での不一致は、使用するストレスの種類やストレス負荷時間によると思われる。本研究の第1および第2週目の結果では、全身振動暴露直後の20分までの第1セッションにおける自発運動量および立ち上がり行動の増加が、また20~60分の第2、第3セッションではそれらの減少が観察された。このように行動変化の方向はストレス暴露後の経過時間にも大いに関係すると考えられる。

第1および第2週における暴露直後の行動変化がそれ以後の暴露の繰り返しにより消失することは非常に興味深い。暴露直後の反応期における生化学的パラメータの経日変化を観察した諸家⁶¹⁻⁶³⁾もストレスの繰り返しによって反応が減弱するという適応現象をみだしており、本結果が示すように、全身振動刺激に対する行動変化においても、その反応期である限り慢性効果として適応が生じることを示している。このような慢性暴露の繰り返しによる行動上の適応化は、情動変化においても適応が生じたと考えることができる。

一方、行動パラメータの夜間値についての経日変化は、反応期である暴露直後値とはまったく反対の結果が得られた。すなわち、慢性暴露群においては暴露繰り返しの長期化に伴う自発運動量、立ち上がり行動の低下が観察された。ところでラット行動の概日リズムは暗期では活動的で、明期の活動性は小さくなるがよく知られている²⁹⁾が、概日リズムを調べた本結果も夜間期である18:00~6:00の行動パラメータが高値を示した。したがって、全身振動の慢性暴露の行動への影響は暗期における活動性の低下と捉えることができるが、暗期の活動性の低下は同時に明期の活動性の増加を伴っていると考えることができる。情動変化をひきおこすストレスは容易に生体の概日リズムの障害をもたらす³⁰⁾ことも同時に考えあわせれば、本実験にみられた慢性暴露の安静期における行動上の変化は、行動の概

Table 3. Effects of 1 day (acute), 14 days (subchronic) and 28 days (chronic) exposures to whole-body vibration on ratio of homovanillic acid (HVA) to dopamine (DA) level (HVA/DA ratio) in the frontal cortex (FC), the nucleus accumbens (NAc), the amygdala (AMY) and the striatum (STR) at 24 hr after the last exposure

region/group	control	acute	control	subchronic	control	chronic
FC	0.253 (0.007)	0.320 (0.003)*	0.254 (0.015)	0.279 (0.014)	0.273 (0.021)	0.287 (0.027)
NAc	0.114 (0.007)	0.126 (0.013)	0.111 (0.017)	0.136 (0.008)	0.109 (0.005)	0.147 (0.011)*
AMY	0.206 (0.014)	0.199 (0.019)	0.215 (0.017)	0.230 (0.026)	0.196 (0.007)	0.202 (0.003)
STR	0.104 (0.007)	0.097 (0.012)	0.101 (0.007)	0.091 (0.008)	0.096 (0.009)	0.103 (0.009)

Each value represents the mean (standard error) obtained from 6 rats. Statistically significant difference from the control value: * $p < 0.05$.

Table 4. Effects of 1 day (acute), 14 days (subchronic) and 28 days (chronic) exposures to whole-body vibration on substance P-like immunoreactivity (ng/mg protein) in the frontal cortex (FC), the nucleus accumbens (NAc), the amygdala (AMY) and the striatum (STR) at 24 hr after the last exposure

region/group	control	acute	control	subchronic	control	chronic
FC	0.487 (0.040)	0.348 (0.045)*	0.504 (0.050)	0.323 (0.023)**	0.469 (0.036)	0.353 (0.029)*
NAc	2.28 (0.30)	2.60 (0.20)	2.45 (0.27)	2.52 (0.34)	2.69 (0.41)	2.56 (0.17)
AMY	1.10 (0.10)	0.94 (0.16)	1.25 (0.23)	1.22 (0.17)	1.20 (0.15)	0.96 (0.12)
STR	2.00 (0.17)	2.19 (0.31)	2.15 (0.32)	2.43 (0.31)	2.22 (0.27)	1.98 (0.25)

Each value represents the mean (standard error) obtained from 6 rats. Statistically significant difference from the control value: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

リズムの障害による結果と解釈することができる。

ストレスによる下垂体-副腎皮質系機能の指標として用いた COR については、急性暴露終了後24時間経過した時点での上昇は認められなかったが、4週間の慢性暴露による安静期における上昇がみいだされた。このような安静期の下垂体-副腎皮質系機能に対するストレスの慢性影響を調べた研究はさほど多くないが、Burchfield ら⁷⁾は3週間の寒冷繰り返し暴露によって認められなかった安静期 COR の上昇が、3カ月間の繰り返し暴露によって顕著になったことを報告している。彼らはその原因を、慢性暴露の経過を通してラットが安静期といえども、次に自身に起こり得るストレスを予想することを習得した結果に基づく想定している。COR についての本結果も、全身振動の慢性暴露によってこのようなストレスに対する身構えが形成されることを示していると考えられる。この点からも慢性的な全身振動暴露はラット行動上の概日リズムの障害を引き起こすものと思われる。あるいは行動上の概日リズムの変化によって生じる下垂体-副腎皮質系機能の概日リズムの変化が、一見賦活化にみえる COR の上昇を引き起こしたこともその要因の一つであるかもしれない。

ところで、行動あるいは自律神経系および内分泌系を制御しているのは中枢における神経伝達機構であることは周知の事実であるが、特にストレスと中枢からの上行性 DA 系の活性化の関係については、近年盛んに論じられてきている^{10)~15)}。中枢に起始する上行性 DA 系には、前被蓋野 (ventral tegmental area, VTA) から大脳皮質に終わる中脳-皮質 DA 系、VTA から辺縁系に終わる中脳-辺縁系 DA 系および黒質から線条体へつながる黒質-線条体 DA 系の3つの重要な経路が組織化学的研究により明らかにされている³¹⁾。本研究では中脳-皮質 DA 系の1つである中脳-前頭葉皮質 DA 系と中脳-辺縁系 DA 系のうちの中脳-側坐核 DA 系、中脳-扁桃体 DA 系および黒質-線条体 DA 系のそれぞれの終末部に当たる前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、線条体の DA 代謝率を調べることによりこれらの DA 系の活性を明らかにした。その際、DA の代謝産物である HVA、あるいは HVA と DA の含有量の比において増加あるいは減少が認められる場合をそれぞれ DA 代謝率の亢進、または低下とみなした。本結果では暴露群での DA 代謝率の変化が認められた部位は、前頭葉皮質と側坐核であったことから、これらの部位の DA 代謝率の増加はそれぞれ、中脳-前頭葉皮質 DA 系、中脳-側坐核 DA 系活性の亢進を示しているといえる。

ストレスによる中脳-前頭葉皮質 DA 系活性の亢進は、多くの研究者によって明らかにされており、また、ごくわずかの情動変化に伴ってこの系が亢進するということが指摘されている^{10)~12)15)}。さらに Nakamura ら³²⁾は、全身振動の急性暴露によってもこの系の賦活化が生じることを示し、同時に認めた下垂体-副腎皮質系機能との間の全身振動刺激時における機能的関連を想定している。本研究では、急性暴露後24時間経過したラットにおいてはこの DA 系の活性化が認められるが、暴露の繰り返しによって安静期におけるその系の活性化が消失するという結果が得られた。一方、安静期の下垂体-副腎皮質系機能については、逆に暴露の繰り返しによって賦活化された。したがって本結果は COR と前頭葉皮質 DA 代謝率の比例関係は安静期においては認められないことを示しており、Nakamura ら³²⁾の想定が急性暴露の際の反応期に限定されることを示唆している。そもそも急性暴露の場合、特に電気ショックストレスの際

には、負荷終了直後の中脳-前頭葉皮質 DA 系活性の大きさだけでなく、負荷終了後の負荷前値に回復するまでの時間もまた、刺激強度や刺激持続時間を尺度にしたストレスの大きさに比例することが確かめられている¹⁵⁾。したがって、急性暴露終了後24時間経過した時点においてこの系の活性化を示していた本結果からは、暴露自体によってもたらされる情動変化がいかに大きいかを窺い知ることができる。一方、先に示した暴露の繰り返しによる情動変化上の適応化は、中脳-前頭葉皮質 DA 系の賦活化における適応化を推定させるが、この推定は電気ショックストレス負荷終了直後の中脳-前頭葉皮質 DA 系賦活化が、その繰り返しとともに減衰することを示した Dunn の研究³³⁾によっても支持される。結局、慢性暴露によって安静期の中脳-前頭葉皮質 DA 系の活性化が消失する原因は、全身振動暴露に対する反応期における中脳-前頭葉皮質 DA 系賦活化が慢性暴露では小さくなることであると推定される。

中脳-側坐核 DA 系の賦活化もストレスに対する脳内神経伝達物質の応答の1つとしてよく知られている¹³⁾¹⁵⁾。中脳-側坐核 DA 系と中脳-前頭葉皮質 DA 系との違いを調べた Thierry らの研究¹⁰⁾によれば、穏和なストレスによっても活性化されるのが中脳-前頭葉皮質 DA 系であり、中脳-側坐核 DA 系の賦活化にはさらに大きい刺激を必要とするとされる。また Yang ら³⁴⁾や Roth ら¹⁵⁾は中脳-側坐核 DA 系の活性は中脳-前頭葉皮質 DA 系に比べ、ストレスに対する反応は遅いが長時間持続する仮説し、用いたストレスの種類の違いでなく負荷時間との関連を想定している。このようにストレスに対して中脳-側坐核 DA 系の反応は、中脳-前頭葉皮質 DA 系とは多少異にすると考えられているが、本研究ではこの2つの DA 系の安静時活性の経日変化において全く異なる結果が得られたことが大いに注目される。しかも中脳-側坐核 DA 系の消長における経日変化、すなわち、急性暴露によって認められなかった中脳-側坐核 DA 系の賦活化が、28日間の慢性暴露による影響として認められる反応様式は、慢性暴露による行動の夜間値への変化と類似しており、行動上の変化とこの系の活性化との間の機能的関連が推測される。この推測はラット自発運動量が中脳-側坐核 DA 系の活性化によって生じることをみいだした Kelly ら³⁵⁾の実験によっても支持されるが、下垂体-副腎皮質系機能の賦活化を介した結果生じた行動上への変化とも解釈される。なぜならば全身振動の際の中脳-側坐核 DA 系の活性もまた下垂体-副腎皮質系機能との間の関連が示されており³⁶⁾、しかも本結果によっても中脳-側坐核 DA 系と COR の経日変化の間の比例関係が成立しているからである。

SP が中脳-前頭葉皮質 DA 系¹⁹⁾や中脳-側坐核 DA 系¹¹⁾と深い関わり合いを有することを示す証拠は多い。特にストレスとの関係では、ストレス時において VTA での SP が中脳-前頭葉皮質 DA 系の賦活化を促進する機構が想定されている¹⁸⁾³⁷⁾。一方、ストレス時において中脳-前頭葉皮質 DA 系の終末にあたる前頭葉皮質 SP が DA 系と他の神経系を介在する働きも推測されている³⁸⁾。本研究では、前頭葉皮質 SL-LI の消長を調べたが、急性、亜慢性あるいは慢性的いずれの暴露によっても安静時 SL-LI の減少が観察された。この結果は、中脳-前頭葉皮質 DA 系の結果とはよくは平行していないが、経日変化において、中脳-前頭葉皮質 DA 系あるいは中脳-側坐核 DA 系のいずれかが賦活化されている場合に前頭葉皮質 SP が減少していることになる。中脳に起始する上行性 DA 系のいずれの終末に

においても前頭葉皮質との線維連絡が確認されており³⁹⁾, また前頭葉皮質 SP が介在神経である⁴⁰⁾ ことを考えれば, 中脳-前頭葉皮質 DA 系あるいは中脳-側坐核 DA 系の一方の賦活化と前頭葉皮質 SP 神経系の活性化との関連があるとの推測も可能である。つまり前頭葉皮質 SP 神経系の役割はこれら両 DA 系の活性のバランスを調節することであり, このため諸家^{15,34)} によって示されている急性暴露の際の両 DA 系の活性化における経時的变化の相違が生じるのかもしれない。このような推測を証明するためには, 前頭葉皮質から側坐核への遠心性神経がストレスの際に果たす役割を解明する必要があると考えられる⁴¹⁾。

扁桃体における変化については, DA 代謝率, SP-LI に対する急性あるいは慢性暴露による影響はみいだせなかった。全身振動急性暴露時の SP-LI の上昇を報告した Nakamura ら³⁹⁾ の研究によれば, 全身振動時における扁桃体-分界条床核, 視床下部外側部 SP 神経系によって視床下部ホルモンの分泌を制御する機構が想定されている。本研究では用いた振動加速度が 1G と彼らの急性暴露実験の 4G に比べ, かなり小さいため, 慢性暴露実験についても様々な振動加速度を用いて扁桃体 SP を評価することが今後, 必要になると思われる。

線条体においてもいかなる変化はみいだせなかった。ストレスと黒質-線条体 DA 系との関連を示す研究は少ない⁴²⁾ が, 線条体では DA や SP 以外の神経伝達物質も豊富に存在しており⁴³⁾, 全身振動の慢性暴露による影響として線条体での神経伝達物質の果たす役割は, 今後の DA や SP 以外の神経伝達物質に対する評価によって解明されるものと思われる。

以上の全身振動によるラット行動, 内分泌系機能ならびに脳内神経伝達物質への影響を調べた研究から, 全身振動の慢性暴露による影響は, 安静期の行動や下垂体-副腎皮質系機能およびこれらとの機能的関連が推定された中脳-側坐核 DA 系への作用の点で, 急性暴露によるものとは異なることが示された。ヒトでは, 全身振動の慢性暴露による影響としてパフォーマンスの減退や不快感の増大あるいは睡眠障害などの精神活動への影響が知られているが¹⁾, 本結果からその慢性暴露がもたらす影響が急性暴露時の反応とは異なる可能性があることは想像するに難くない。慢性暴露時の影響が生じる過程の 1 つは, 暴露に対して適応していく機能を獲得する反面, その獲得によって生体の恒常性が保たれなくなることであり, 他の 1 つは暴露による影響が生体に不利な状態に蓄積されていくことである⁴⁰⁾。本研究で示された行動あるいは内分泌系機能の変化は主に, 前者の適応によって生じる反力に基づくことは論述したが, 後者の蓄積作用による部分もないとはいきれない。全身振動の慢性暴露時にみられる精神活動への影響における作用機序を, 脳内神経伝達物質機構の役割を含めさらに詳細に解明するためには, DA や SP 以外の物質の変化を観察することや, 他のストレスの慢性影響との比較が必要だと考えられる。

結 論

全身振動の慢性暴露による行動および内分泌系機能への影響ならびにその影響の発現機序を脳内神経伝達物質との関連で明らかにするために, ラットに 1 日, 90 分間全身振動を 28 日間連続暴露し, 行動の経日変化を調べるとともに, COR と脳各部位の DA 代謝率, SP-LI を測定し, 急性暴露による変化と比較した。その結果は以下の如くである。

1. 自発運動量, 立ち上がり行動の低下が暴露第 1, 2 週目の暴露終了 20~60 分において観察されたが, 暴露第 3, 4 週目にはその低下は消失した。
 2. 自発運動量, 立ち上がり行動の夜間値については, 暴露第 1, 2 週目に変化はなかったが, 第 3, 4 週目においてその低下が認められた。
 3. 急性暴露による COR の変化はみいだせなかったが, 慢性暴露によるそれには有意な上昇が認められた。
 4. 急性暴露によって前頭葉皮質 DA 代謝率の亢進が認められたが, 慢性暴露ではその変化は観察されなかった。
 5. 急性暴露によって側坐核 DA 代謝率の変化はみいだせなかったが, 慢性暴露ではその亢進が認められた。
 6. 前頭葉皮質 SP-LI の低下は急性および慢性のいずれにおいても認められた。
 7. 扁桃体, 線条体ではいかなる変化もみいだせなかった。
- 以上の結果は, 行動の変化のみならず暴露によって直接もたらされる情動変化においても適応が生じるが, 逆に慢性暴露は行動の概日リズムへの障害を引き起こすことを示唆している。これらの慢性影響発現に対する脳内機序については, 中脳-前頭葉皮質 DA 系, 中脳-側坐核 DA 系と前頭葉皮質 SP 神経系の緊密な連携による神経伝達機構の存在が想定される。全身振動の慢性暴露による精神活動への影響は, 急性暴露によるそれとは別に評価される必要があると推察される。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 終始懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師の金沢大学医学部公衆衛生学講座岡田晃教授に深甚なる謝意を表します。また終始御指導を賜りました中村裕之博士をはじめ金沢大学医学部公衆衛生学講座の諸先生に深く感謝いたします。

なお, 本論文の一部は, 4th International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors (1990, Baltimore) において発表された。

文 献

- 1) Dupuis, H. & Zerlett, G.: The Effects of Whole-Body Vibration, 1st ed., p1-141, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Berlin, 1986.
- 2) Okada, A., Ariizumi, M. & Okamoto, G.: Changes in cerebral norepinephrine induced by vibration or noise stress. Eur. J. Appl. Physiol., 52, 94-97 (1983).
- 3) Ariizumi, M. & Okada, A.: Effect of whole body vibration on the rat brain content of serotonin and plasma corticosterone. Eur. J. Appl. Physiol., 52, 15-19 (1983).
- 4) Kjellberg, A. & Wikström, B.-O.: Whole-body vibration: exposure time and acute effects - a review. Ergonomics, 28, 535-544 (1985).
- 5) Helmkamp, J. C., Talbott, E. O. & Marsh, G. M.: Whole body vibration - a critical reviews. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 45, 162-167 (1984).
- 6) Riegler, G. D.: Chronic stress effects on adrenocortical responsiveness in young and old rats. Neuroendocrinology, 11, 1-10 (1973).
- 7) Burchfield, S. R., Woods, S. C. & Elich, M. S.: Pituitary-adrenocortical response to chronic intermittent stress. Physiol. Behav., 24, 297-302 (1980).

- 8) Quirce, C. M. & Maickel, R. P.: Alterations of biochemical parameters by acute and chronic stress situations in mice. *Psychoneuroendocrinology*, **6**, 91-97 (1981).
- 9) Armario, A., Castellano, J. M. & Balasch, J.: Effect of acute and chronic psychogenic stress on corticoadrenal and pituitary thyroid hormones in male rats. *Horm. Res.*, **20**, 241-245 (1984).
- 10) Thierry, A. M., Tassin, J. P., Blanc, G. & Glowinski, J.: Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature*, **263**, 242-244 (1976).
- 11) Fadda, F., Argiolas, A., Melis, M. R., Tissari, A. H. & Onali, P. L.: Stress-induced increase in 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) levels in the cerebral cortex and in N. accumbens-Reversal by diazepam. *Life Sci.*, **23**, 2219-2224 (1978).
- 12) Tassin, J. P., Herve, G., Blanc, G. & Glowinski, J.: Differential effects of a two-minutes open field session on dopamine utilization in the frontal cortices of BALB/C and C57 BL/6 mice. *Neurosci. Lett.*, **17**, 67-71 (1980).
- 13) Watanabe, H.: Activation of dopamine synthesis in mesolimbic dopamine neurons by immobilization stress in the rat. *Neuropharmacology*, **23**, 1335-1338 (1984).
- 14) Deutch, A. Y., Tam, S. -Y. & Roth, R. H.: Footshock and conditioned stress increase 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the ventral tegmental area but not substantia nigra. *Brain Res.*, **333**, 143-146 (1985).
- 15) Roth, R. H., Tam, S. -Y., Ida, Y., Yang, J. -X. & Deutch, A. Y.: Stress and the mesocorticolimbic dopamine system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **537**, 138-147 (1988).
- 16) Lisoprawski, A., Blanc, G. & Glowinski, J.: Activation by stress of the habenulo-interpeduncular substance P neurons in the rat. *Neurosci. Lett.*, **25**, 47-51 (1981).
- 17) Kalivas, P. W. & Miller, J. S.: Substance P modulation of dopamine in the nucleus accumbens. *Neurosci. Lett.*, **48**, 55-59 (1984).
- 18) Elliott, P. J., Alpert, J. E., Bannon, M. J. & Iversen, S. D.: Selective activation of mesolimbic and mesocortical dopamine metabolism in rat brain by infusion of a stable substance P analogue into the ventral tegmental area. *Brain Res.*, **363**, 145-147 (1986).
- 19) Husiao, S., Katsuura, G. & Itoh, S.: Cholecystokinin tetrapeptide, proglumide and open-field behavior in rats. *Life Sci.*, **34**, 2165-2168 (1984).
- 20) Silber, R. H., Busch, R. D. & Oslapas, R.: Practical procedure for estimation of corticosterone or hydrocortisone. *Clin. Chem.*, **4**, 278-285 (1958).
- 21) Marley, P. D., Rehfeld, J. F. & Emson, P. C.: Distribution and chromatographic characterization of gastrin and cholecystokinin in the rat central nervous system. *J. Neurochem.*, **42**, 1523-1535 (1984).
- 22) Morojo, T., Hagino, K. & Yamaguchi, K.: Simultaneous determination of homovanillic acid, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in brain tissue, using a double-column procedure. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **35**, 478-480 (1985).
- 23) Arai, H., Morojo, T., Kosaka, K. & Iizuka, R.: Extrahypophyseal distribution of melanocyte stimulating hormone (MSH)-like immunoreactivity in postmortem brains from normal subjects and Alzheimer-type dementia patients. *Brain Res.*, **377**, 305-310 (1986).
- 24) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1951).
- 25) Alario, P., Gamallo, A., Beats, M. J. & Tranco, G.: Body weight, gain, food intake and adrenal development in chronic noise stressed rats. *Physiol. Behav.*, **40**, 28-32 (1987).
- 26) Gentsch, M., Lichtsteiner, M. & Feer, H.: Genetic and environmental influences on behavioral and neurochemical aspects of emotionality in rats. *Experientia*, **44**, 484-490 (1988).
- 27) Hagino, Y., Morojo, T. & Iizuka, R.: A behavioral pharmacological study on intraventricularly administered CCK-8 related peptides in mice. *Neuropeptides*, **13**, 107-113 (1989).
- 28) Billewicz-Stankiewicz, & Colabeck, W.: The effect of noise and vibration on motor activity and behavioral tests in rats. *Acta Physiol. Pol.*, **28**, 297-301 (1977).
- 29) Bunning, E.: *The Physiological Clock*, 1st ed., p60-76, Springer-Verlag, New York, 1967.
- 30) Selye, H.: *The Stress of Life*, 1st ed., p25-80, McGraw Hill, New York, 1956.
- 31) Fallon, J. H.: Topographic organization of ascending dopaminergic projections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **537**, 1-9 (1988).
- 32) Nakamura, H., Morojo, T., Nohara, S., Nakamura, H. & Okada, A.: Activation of cerebral dopaminergic systems by noise and whole-body vibration. *Environ. Res.*, **57**, 10-18 (1992).
- 33) Dunn, A. J.: Stress-related activation of cerebral dopaminergic systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **537**, 188-205 (1988).
- 34) Yang, J. -X., Knorr, A. M., Onel, K., Tam, S. -Y., Deutch, L., Lubich, L. & Roth, R. H.: Effect of different stress paradigms on central dopamine and norepinephrine metabolism. *Soc. Neurosci. Abstr.*, Part 2, **11**, 1210 (1985).
- 35) Kelly, P. H. & Iversen, S. D.: Selective-6-OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: Abolition of psychostimulant induced locomotor activity in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **40**, 45-56 (1976).
- 36) Nakamura, H., Nohara, S., Nakamura, H. & Okada, A.: Effects of vibration on dopamine neuron activities under simultaneous exposure to noise or cold. *Arch. Complex Environ. Stud.*, **1**, 45-51 (1989).
- 37) Kalivas, P. W.: Interactions between neuropeptides and dopamine neurons in the ventromedial mesencephalon. *Neurosci. Behav. Rev.*, **9**, 535-587 (1985).

- 38) Nakamura, H., Moroji, T., Nohara, S., Nakamura, H. & Okada, A.: Effects of whole-body vibration on substance P-like and neurotensin-like immunoreactivities in rat. *Environ. Res.*, **52**, 155-163 (1990).
- 39) Uylings, H. B. M. & Van Eden, C. G.: Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Prog. Brain Res.*, **85**, 31-62 (1990).
- 40) Jones, E. G. & Hendry, S. H. C.: Peptide-containing neurons of the primate cerebral cortex neuropeptides. J. B. Martin & J. D. Barchas (eds.). *Neurologic and Psychiatric Disease*, 1st ed., p98-105, Raven Press, New York, 1986.
- 41) Growinski, J., Herve, D. & Tassin, J. P.: Heterologous regulation of receptors on target cells of dopamine neurons in the prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **537**, 112-123 (1988).
- 42) Culman, J., Chiuem, C. C., Koulou, M. & Kopin, I. J.: Effect of acute restraint stress on dopamine and serotonin turnover in nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic systems. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **10**, 65 (1984).
- 43) Takagi, H.: Distribution of peptides in basal ganglia. *Prog. Brain Res.*, **66**, 35-71 (1986).

Experimental Studies on Effects of Long Term Exposure to Whole-Body Vibration on Behavior and Neurotransmitters Tatsuya Honma, Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **101**, 79—88 (1992)

Key words behavior, chronic stress, dopamine, whole-body vibration, substance P

Abstract

The purpose of the present study was to clarify the effects of chronic exposure to whole-body vibration (WBV) on behavioral and endocrine functions and the involvement of neurotransmitters in the chronic effects. Changes in immediate locomotor activity and rearing after the exposure and those at night were examined in rats exposed to 90 min of WBV (1 G rms, 20 Hz) repeatedly for 28 days (chronic exposure). In addition, plasma corticosterone (COR), dopamine (DA) turnover rate and substance P-like immunoreactivity (SP-LI) in the frontal cortex (FC), the nucleus accumbens (NAc), the amygdala, and the striatum were assayed. The changes in COR, DA turnover rate and SP-LI induced by the chronic exposure were compared with those caused by 14 days (subchronic) and 1 day (acute) exposures. Decreases in immediate locomotor activity and rearing after the exposure found in the first and the second weeks disappeared with more repetition of exposure. Similarly, increases in DA turnover rate of the FC found in the acute exposure group were not recognized in the chronic group. These data showed that chronic exposure to WBV induced adaptation of behavior and emotion to the exposure. By contrast, decreases in locomotor activity and rearing at night became gradually clearer over a week. COR and DA turnover rate in the NAc were activated in the chronic exposure group but not in the acute group. These findings indicate that chronic exposure induces deteriorating changes in behavioral circadian rhythm, which is thought to be functionally related to the pituitary-adrenal system and the mesoaccumbens neuron activity. SP-LI in the FC in all of the acute, subchronic and chronic groups decreased. This finding suggests central mechanisms of neurotransmitters in which the frontal SP neurons mediate the mesofrontal and the mesoaccumbens DA systems during the exposure. These behavioral and biochemical results suggest that assessment of effects of chronic exposure to WBV on mental activities are required separately from that of acute exposure.