

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591969

研究課題名（和文）耳毒性物質による蝸牛障害の成因の解明と治療に関する研究

研究課題名（英文）Study for mechanisms and treatments of cochlear injury induced by ototoxic agents

研究代表者 田淵 経司 (TABUCHI KEIJI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：80361335

研究成果の概要（和文）：estrogen を始めとする neurosteroid の耳毒性物質による保護効果を報告した。Estrogen は C-jun-N-terminal kinase 経路を介した保護作用を呈した。また、dehydroepiandrosterone もまた、内耳毒性物質による感温難聴に対し保護効果を示した。また、ガングリオシド、スフィンゴシン-1-リン酸の保護効果についても確認し、ceramid が内耳障害促進に作用することを示した。

研究成果の概要（英文）：Protective effects of nerustroids including estrogens on cochlear injury induced by ototoxic agents were reported. Estrogens protected the cochlea via c-jun-N-terminal kinase pathway. Dehydroepiandrosterone exhibited the protective effects against aminoglycoside ototoxicity. Protective effects of gagliosides and sphingosine-1-phosphate were also reported. However, ceramide exacerbated the cochlear injury induced by animoglycosides.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：蝸牛、ゲンタマイシン、neurosteroid

1. 研究開始当初の背景

耳毒性物質により惹起される感音難聴に関しては、その発生メカニズムについても不明な点が多く、治療成績は必ずしも良好でない。

2. 研究の目的

耳毒性物質特にアミノグリコシド製剤による感音難聴の成因について、検討を加え、本障害に対する新たな治療戦略について検討

討することを目的とした。

3. 研究の方法

生後3日齢程度のラットまたはマウスを用い、内耳器官培養検体を作製した。アミノグリコシド抗生物質を各種濃度で本検体に負荷し、各種薬剤の効果を検討した。

4. 研究成果

Estradiol はアミノグリコシド負荷による蝸牛有毛細胞死を有意に抑制した。本保護効果

いについては JNK 経路を介する保護経路であることを示した。また、他の neurosteroid として、dehydroepiandrosterone も保護効果を有することを示した。近年重要な脂質メディエータとして注目を集めている ceramid は蝸牛有毛細胞死を促進し、sphingosine-1-phosphate は逆に有毛細胞死を抑制することから、両者のバランスはアミノグリコシドによる感音難聴において、有毛細胞の生死を決める一因子となることを報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Tabuchi K, Nakamagoe M, Nishimura B, Hayashi K, Nakayama M, Hara A. Protective effects of corticosteroids and neurosteroids on cochlear injury. *Med Chem.* 2011;7:140-4. 査読有
2. Tabuchi K, Hara A. Glucocorticoid treatment for cochlear ischemic and acoustic injuries. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2010;113(11):831-7. 査読有
3. Tabuchi K, Nishimura B, Tanaka S, Hayashi K, Hirose Y, Hara A. Ischemia-reperfusion injury of the cochlea: pharmacological strategies for cochlear protection and implications of glutamate and reactive oxygen species. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(2):128-34. 査読有
4. Nishimura B, Tabuchi K, Nakamagoe M, Hara A. The influences of sphingolipid metabolites on gentamicin-induced hair cell loss of the rat cochlea. *Neurosci Lett.* 2010;485(1): 1-5. 査読有
5. Tanaka S, Tabuchi K, Hoshino T, Murashita H, Tsuji S, Hara A. Protective effects of exogenous GM-1 ganglioside on acoustic injury of the mouse cochlea. *Neurosci Lett.* 2010; 473(3): 237-41. 査読有
6. Nakamagoe M, Tabuchi K, Uemaetomari I, Nishimura B, Hara A. Estradiol protects the cochlea against gentamicin ototoxicity through inhibition of the JNK pathway. *Hear Res.* 2010; 261(1-2): 67-74

査読有

[学会発表] (計26件)

1. 田渕 経司、及川 慶子、星野 朝文、中馬越真理子、原 晃. 蝸牛音響障害における p38MAPK 及び sequestosomel の影響. 第20回日本耳科学会総会学術講演会(愛媛)、10月8日、2010
2. 中馬越真理子、田渕 経司、廣瀬 由紀、星野 朝文、西村 文吾、原 晃. ゲンタマイシン蝸牛有毛細胞障害に対するデヒドロエピアンドロステロンの保護効果機序についての検討. 第20回日本耳科学会総会学術講演会(愛媛)、10月8日、2010
3. 星野 朝文、田渕 経司、原 晃. 転写因子 GATA2 ノックダウンマウスにおける耳音響放射に関する検討. 日本聴覚医学会第5回 ERA・OAE 研究会(東京)、7月4日、2010
4. 上前泊 功、田渕 経司、原 晃. 音響性聴器障害におけるカルシウム関連タンパクの影響. 第10回耳鳴りと難聴の研究会(東京)、7月3日、2010
5. 星野 朝文、田渕 経司、原 晃. 加齢マウスにおける抗酸化酵素遺伝子量の変化. 日本聴覚医学会第4回アンチエイジング研究会(東京)、7月2日、2010
6. 西村 文吾、田渕 経司、中馬越真理子、原 晃. ゲンタマイシン耳毒性に対するセラミドの影響. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(仙台)、5月21日、2010
7. 中馬越真理子、田渕 経司、廣瀬 由紀、西村 文吾、星野 朝文、原 晃. ゲンタマイシン蝸牛有毛細胞障害に対するニューロステロイドの影響. 第111回日本耳鼻咽喉科

学会総会・学術講演会(仙台)、5月21日、2010

8. 上前泊 功、田渕 経司、星野 朝文、廣瀬 由紀、田中 秀峰、村下 秀和、原 晃. 音響外傷におけるカルシウムイオン関連物質の関与について. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(仙台)、5月21日、2010

9. Tabuchi K. Glucocorticoid therapy for cochlear ischemic and acoustic injuria: Evidence from animal experiment. 重慶国際神経病学会(重慶), Mar 20, 2010

10. Hoshino T, Tabuchi K, Moriguchi T, Hayashi K, Terunuma T, Yamamoto M, Hara A. Transgenic rescued-GATA3 mutant mice unveiled the essential function of GATA3 in normal morphogenesis of inner ear. ARO (Anaheim), Feb 7, 2010

11. Tabuchi K, Hoshino T, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Warabi E, Yanagawa T, Ishii T, Hara A. Involvement of P38 MAP kinase and sequestosome 1 stress protein in acoustic injury of the cochlea. ARO (Anaheim), Feb 8, 2010

12. Uemaetomari I, Tabuchi K, Nakamagoe M, Nishimura B, Hayashi K, Tanaka S, Tsuji S, Hara A. Protective effect of calmodulin blockers in acoustic injury of the mouse. ARO (Anaheim), Feb 8, 2010

13. Nishimura B, Tabuchi K, Nakamagoe M, Tanaka S, Hirose Y, Hara A. Protective effect of gangliosides GM1 and GM3 against gentamicin-induced hair cell loss of the rat cochlea. ARO (Anaheim), Feb 8, 2010

14. 上前泊 功、田渕 経司、和田 哲郎、原 晃. 音響外傷に対する Calmodulin antagonist の保護効果. 第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会(横浜)、10月22日、2009

15. 西村 文吾、田渕 経司、中馬越真理子、田中 秀峰、原 晃. ゲンタマイシン耳毒性に対するガングリオシド GM1, GM3 の保護効果.

第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会(横浜)、10月22日、2009

16. 田渕 経司、星野 朝文、中馬越真理子、廣瀬 由紀、西村 文吾、林 健太郎、原 晃. 加齢に伴う難聴における nuclear factor E2-related factor2(Nrf2)の関与. 第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会(横浜)、10月22日、2009

17. 田渕 経司、星野 朝文、西村 文吾、中馬越真理子、廣瀬 由紀、原 晃. ゲンタマイシンによる蝸牛有毛細胞障害に対する NF-E2 related factor2(Nrf2)の影響. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会(東京)、10月8日、2009

18. 星野 朝文、田渕 経司、原 晃. 転写因子 GATA3 の機能欠損による内耳発生異常の検討. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会(東京)、10月8日、2009

19. 中馬越真理子、田渕 経司、廣瀬 由紀、西村 文吾、原 晃. ゲンタマイシン蝸牛有毛細胞障害に対するエストラジオールの保護効果機序について検討. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会(東京)、10月8日、2009

20. 廣瀬 由紀、田渕 経司、上前泊 功、飛田 忠道、辻 茂希、田中 秀峰、中山 雅博、原 晃. 音響外傷におけるグルココルチコイドとホスホリパーゼ A2 の保護効果. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(東京)、5月14日、2009

21. 田中 秀峰、田渕 経司、星野 朝文、廣瀬 由紀、上前泊 功、村下 秀和、辻 茂希、原 晃. 音響性聴器障害における GM1-ガングリオシドの効果. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(東京)、5月14日、2009

22. 中馬越真理子、田渕 経司、中山 雅博、上前泊 功、原 晃. ゲンタマイシンによる

- 蝸牛有毛細胞障害に対するエストラジオールの保護効果. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (大阪)、5 月 15 日、2008
23. 上前泊 功、田渕 経司、中馬越真理子、原 晃. 音響外傷における estradiol の保護効果. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (大阪)、5 月 15 日、2008
24. 田中 秀峰、田渕 経司、原 晃. 音響性聴器障害における GM1-ガングリオシドの効果. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (大阪)、5 月 15 日、2008
25. 田渕 経司、星野 朝文、上前泊 功、田中 秀峰、野村 正猛、中馬越真理子、村下 秀和、原 晃. 加齢に伴う難聴における Nrf2, peroxiredoxin 1 の影響. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (大阪)、5 月 15 日、2008
26. 星野 朝文、田渕 経司、原 晃. 内耳発生における GATA-2 の機能解析. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (大阪)、5 月 15 日、2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田渕 経司 (KEIJI TABUCHI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
講師
研究者番号 : 80361335