

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791896

研究課題名（和文） 糖尿病が内耳の加齢変化に与える影響とそのメカニズムの解明

研究課題名（英文） Investigating the mechanism of diabetes associated hearing impairment by aging.

研究代表者

藤田 岳 (FUJITA TAKESHI)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：90533711

研究成果の概要（和文）：

我々は糖尿病患者が難聴になるメカニズムについて、マウスを用いた実験系で調べた。薬物を投与して1型糖尿病モデルマウスを作成し、経時的な聴力変化と内耳の形態を観察したところ、経時的な聴力変化に正常のマウスと糖尿病マウスで差はなかったが、糖尿病マウスでは蝸牛の血管壁の肥厚がみられ、また音響外傷からの回復が障害されていた。このことは糖尿病の蝸牛は音響などの障害に脆弱である可能性を示唆するものであった。

研究成果の概要（英文）：

We aimed to investigate the pathophysiology of diabetes-associated hearing impairment in type1 diabetes using mice with diabetes. Chronologic changes in the ABR threshold shift were not significantly different between the diabetic and control groups. However, vessel walls in the modiolus of the cochleae were significantly thicker in the diabetic group than the control group. Additionally, recovery from noise-induced injury was significantly impaired in diabetic mice. Our data suggest that diabetic cochleae are more susceptible than controls to loud noise exposure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

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：糖尿病、音響外傷、難聴、内耳

1. 研究開始当初の背景
近年糖尿病患者は世界的に増加傾向

であるが、三大合併症として知られる腎症や網膜症、末梢神経障害と比べる

と、糖尿病における難聴についてはあまり認識されてはこなかった。しかし糖尿病と難聴の関係については1857年のJordaoの報告以来、数多くの報告がなされており、近年の大規模な疫学研究により非糖尿病群に比べ糖尿病群では有意に聴力障害の率が高いことが示されている。しかしその原因については未だはっきりとした知見が得られていない。

2. 研究の目的

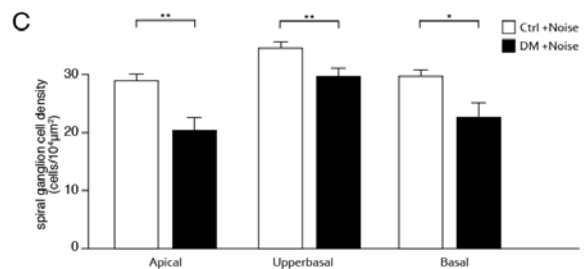
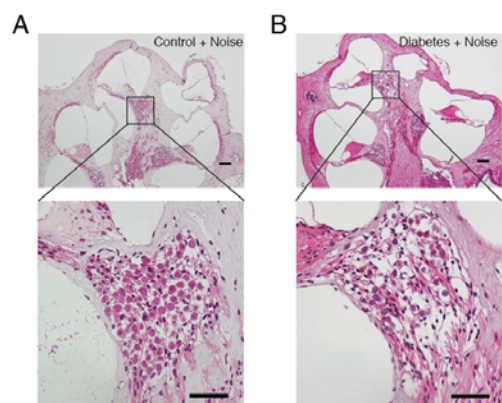
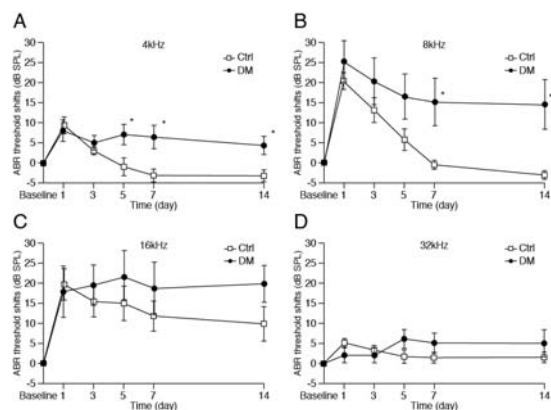
我々は糖尿病が内耳に及ぼす影響を調べるために、ストレプトゾトシン誘発の1型糖尿病モデルマウスを作製し、蝸牛について生理学および形態学的に評価を行った。また糖尿病の内耳は潜在的に環境ストレスに脆弱であると仮定し、音響外傷への受傷性を正常マウスと糖尿病マウスで比較検討を行った。

3. 研究の方法

C57BL/6Jマウス8週齢オスを用いて、ランダムに2群に分け、コントロール群と1型糖尿病モデル群を設定して実験を行った。1型糖尿病モデル群は膵臓のβ細胞を障害するストレプトゾトシン(STZ)を投与し作成した。それぞれの群の投与開始から1ヶ月、3ヶ月、5ヶ月まで飼育するグループに分けて観察し、血糖、体重、聴力を測定した後に蝸牛を摘出した。聴力閾値変化の測定にはABR (Auditory brainstem Response)を用いた。刺激音には4, 8, 16, 32kHzのトーンバースト音を用い、刺激音を5dBステップとし、256回加算した。

4. 研究成果

聴力閾値の検査では、糖尿病モデル作製後1ヶ月、3ヶ月、5ヶ月いずれの時点でも聴力閾値の変化に、いずれの周波数でも2群の間に意な差は認められなかった。このことから、5ヶ月までの時点では糖尿病そのものは加齢性難聴に対して大きな影響を与えていないと考えられた。しかし、5ヶ月モデルに強大音響を曝露したところ、コントロールよりも糖尿病群では音響障害からの聴力回復に遅れがみられた。



また形態的にラセン神経節細胞の減少を有意に認め、蝸牛の血流低下も認められた。

これらより糖尿病の内耳では音響に対する易受傷性があると考えられた。この研究により、糖尿病患者の内耳は健常者よりも脆弱である可能性が示唆された。この結果はこれまでの臨床研究の報告と合致しており、今後の予防や治療への足がかりとなり得るものである。

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2件)

(1) Takeshi Fujita, Daisuke Yamashita, Sayaka Katsunuma, Shingo Hasegawa, Hitoshi Tanimoto, Ken-ichi Nibu, Increased Inner Ear Susceptibility to Noise Injury in Mice With Streptozotocin-Induced Diabetes, Diabetes, 査読有, 61(11), 2013, 2980-2986
DOI: 10.2337/ db11- 1845

(2) 藤田 岳、山下大介、勝沼紗矢香、長谷川信吾、丹生健一、糖尿病モデルマウスにおける聴覚機能および内耳形態の検討、頭頸部自律神経研究会誌, 査読無, 25, 2011、13-16

[学会発表] (計9件)

① Takeshi Fujita, Daisuke Yamashita, Sayaka Katsunuma, Shingo Hasegawa, Hitoshi Tanimoto, Ken-ichi Nibu, Hearing impairments and cochlear changes in type1 diabetes model mice and diet-induced obesity mice., 36th ARO Mid Winter Meeting, 2013

2.16~2.23, Baltimore, MA, U.S.A

② 藤田 岳、山下大介、丹生健一、糖尿病モデルマウスにおける聴覚障害のメカニズム、内耳研究会 in Kyoto、2012年10月12日、京都

③ Takeshi Fujita, Daisuke Yamashita, Sayaka Katsunuma, Shingo Hasegawa, Hitoshi Tanimoto, Ken-ichi Nibu, Vulnerability for noise injury of inner ear in diabetic model mice, The First Asian Otology Meeting & East Asian Symposium on Otology, 2012.6.2-3, Nagasaki

④ Takeshi Fujita, Daisuke Yamashita, Sayaka Katsunuma, Shingo Hasegawa, Hitoshi Tanimoto, Ken-ichi Nibu, Hearing impairments and cochlear changes in type1 diabetes model mice, 35th ARO Mid Winter Meeting, 2012 2.25~2.29, San Diego, CA, USA

⑤ Takeshi Fujita, Daisuke Yamashita, Sayaka Katsunuma, Shingo Hasegawa, Hitoshi Tanimoto, Ken-ichi Nibu, Hearing impairments and cochlear changes in type1 diabetes model mice, 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology- Head and Neck Surgery, 2011 12.9, Kobe

⑥ 藤田 岳、山下大介、勝沼紗矢香、長谷川信吾、丹生健一、糖尿病モデルマウスにおける蝸牛血管障害と音響曝露の影響、

第 21 回日本耳科学会総会、2011 年 1
1 月 24 日、沖縄

⑦ 藤田 岳、 山下大介 勝沼紗矢香
長谷川信吾 丹生健一、糖尿病モデル
マウスにおける聴覚機能および内耳
形態の検討、兵庫県地方部会 2011
年 7 月 2 日 神戸

⑧ Takeshi Fujita, Daisuke
Yamashita, Sayaka Katsunuma,
Shingo Hasegawa, Ken-ichi Nibu,
Hearing Function and Cochlear
Morphology in Diabetes Mellitus
Mice Model, 34th ARO Mid Winter
Meeting, 2011 2.19 ~ 2.23,
Baltimore, U.S.A

⑨ 藤田 岳、 山下大介 勝沼紗矢香、
長谷川信吾 丹生健一、糖尿病モデル
マウスにおける聴覚機能および内耳
形態の検討、第 20 回日本耳科学会総
会 2010 年 10 月 8 日 愛媛

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 岳 (FUJITA TAKESHI)
神戸大学・医学研究科・医学研究員
研究者番号：90533711