

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791190
 研究課題名（和文） 内耳性難聴の機序の解明とステロイドホルモンの作用機序の基礎的研究
 研究課題名（英文） A fundamental study of mechanism of hearing loss and the action mechanism of the steroid hormone
 研究代表者
 飛田 忠道（TOBITA TADAMICHI）
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
 研究者番号：40431689

研究成果の概要：

内耳性難聴に対するステロイドホルモンの作用機序の基礎的研究として、二つの研究を行った。ひとつには細胞質型 PLA2 阻害が音響性聴器障害発症に関与する可能性を示唆した。また、COX-1 阻害薬である indomethacin と LOX 阻害剤である NDGA が、蝸牛音響性障害に対する保護効果を有することを明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2007 年度	2,600,000	0	2,600,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,300,000	210,000	3,510,000

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：内耳、蝸牛、ステロイド、難聴

1. 研究開始当初の背景

ステロイドホルモンは内耳性難聴に対して
 唯一世界的にエビデンスのある薬剤である

が、その作用機序に関しては不明な点が多い。
 ステロイドホルモンには強力な抗炎症作用
 があることは知られている。抗炎症作用の内

耳性難聴に対する効果を検討するために2つの検討を行った。

2. 研究の目的

(1) ステロイドホルモンの強力な抗炎症作用としては phospholipase A2 (PLA2) 阻害によるアラキドン酸カスケードの抑制がひとつには考えられている。PLA2 は分泌型、細胞質型に分類され、ともに全身の各臓器に普遍的に存在が認められている。特に分泌型 PLA2 は蝸牛での存在も報告された。今回、細胞質型 PLA2 阻害薬である arachidonyl trifluoromethyl ketone (AACOCF3) の内耳音響性聴器障害に対する保護効果を検討した。

(2) ステロイドホルモン同様に抗炎症作用のある NSAIDs についてはその作用機序が解明されてきており検討した。salicylate、diclofenac が音響性聴器障害後の内耳障害を減少させるという報告がなされている (Lamm et al 1998; Kopke et al 2000)。今回の実験では、音響性聴器障害における保護効果を、NSAIDs のクラス毎 (COX-1 阻害剤、COX-2 阻害剤、LOX 阻害剤) の相異という点から評価した。

3. 研究の方法

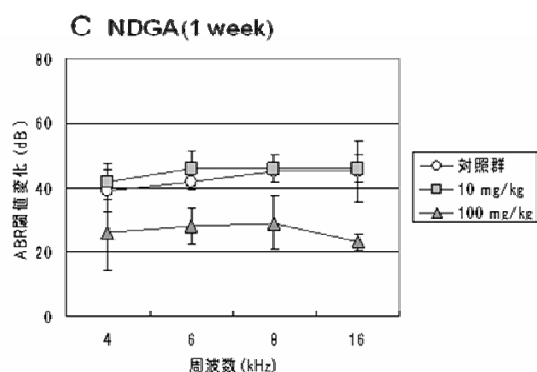
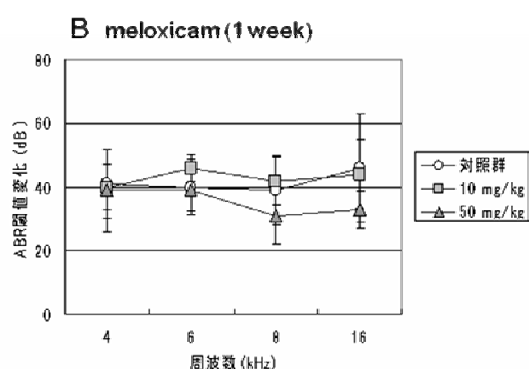
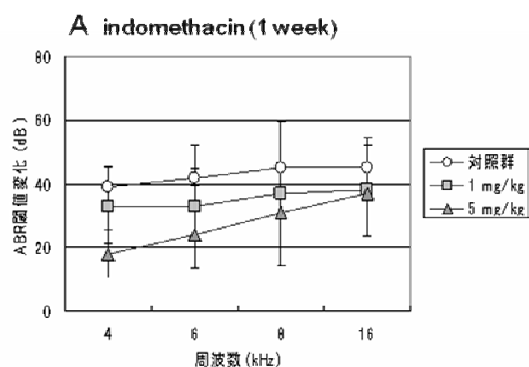
(1) 8 週齢メス ddY マウスを用いた。薬剤はそれぞれ 4 時間の音響負荷前に腹腔内投与しその効果を検討した。コントロール群として 30 %DMSO を 0.1 cc 投与し、AACOCF3 は 30 %DMSO に溶解した後 10 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg を投与した。音響負荷 1 週、2 週後に ABR 閾値を測定し、負荷前値よりの閾値変化を評価した。

(2) COX-1 阻害薬として indomethacin を、COX-2 阻害薬として meloxicam、SC58125、CAY10404 を、また、LOX 阻害薬として nordihydroguaiaretic acid (NDGA) をそれぞれ用いた。8 週齢メス ddY マウスを用い、強大音を負荷した。強大音による聴覚障害の程度は ABR (聴性脳幹反応) を用いて測定し、組織学的変化として蝸牛頂から 66% の位置での有毛細胞の消失率を測定した。

4. 研究成果

(1) 細胞質型 PLA2 阻害薬である AACOCF3 の 100 mg/kg 投与群で音響負荷 1、2 週後ともに ABR 閾値の上昇をコントロール群に比べ有意に抑制した ($p < 0.05$)。細胞質型 PLA2 阻害が音響性聴器障害発症に関与する可能性を示唆した。

(2) 音響負荷後 1 週目では、indomethacin 5 mg/kg 群、NDGA 100 mg/kg 群、meloxicam 50 mg/kg 群で、対照群に比べて ABR 閾値上昇の軽減がみられ、統計学的な有意差を認めた。音響負荷後 2 週では、indomethacin 5 mg/kg 群、NDGA 100 mg/kg 群の両者で、有意な閾値変化の差がみられたが、COX-2 阻害薬の各群では、有意な変化を認めなかった。外有毛細胞 1 列目では、indomethacin 5 mg/kg 群、NDGA 100 mg/kg 群の両者で、対照群に比べて消失率の減少がみられ、統計学的有意な差を認めた。一方、内有毛細胞および外有毛細胞 2 列目、3 列目では、有意な変化を認めなかった。COX-1 阻害薬である indomethacin と LOX 阻害剤である NDGA が、蝸牛音響性障害に対する保護効果を有することがわかった。NSAIDs のもつ抗炎症作用あるいは抗酸化作用が関与していると考えられる。



(3) 以前から内耳性難聴の機序の解明のために、耳毒性物質（ゲンタマイシン、シスプラチン等）の蝸牛への移行や、治療薬として用いられているステロイドホルモンの移行について検討してきたが、過去の文献的考察も加えて下記①雑誌に投稿し掲載された。

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 2 件）

- ① Tomohumi Hoshino, Keiji Tabuchi, Yuki Hirose, Isao Uemaetomari, Hidekazu Murashita, Tadamichi Tobita, Akira Hara. The non-steroidal anti-inflammatory drugs protect mouse cochlea against acoustic injury. *Tohoku J. Exp. Med.*, 216, 53~59, 2008, 査読あり.
- ② Tadamichi Tobita. Drug delivery across the blood-labyrinth barrier. *Recent advances in auditory neuroscience*, 1, 69~77, 2007, 査読なし.

〔学会発表〕（計 1 件）

- ① 上前泊功、田渕経司、飛田忠道、中馬越真理子、原晃. 音響外傷における細胞質型phospholipase A2 阻害薬の保護効果、第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会、2007 年 10 月 18 日、福岡国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飛田 忠道 (TOBITA TADAMICHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：40431689

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし