

厚生労働科学研究費補助金

(感覚器障害研究事業H14-感覚器-002)

内耳有毛細胞の再生による高度感音難聴  
の治療に関する研究

平成14年度総括研究報告書

平成15年3月

主任研究者 伊藤 壽一  
(京都大学大学院医学研究科)

## 目 次

I. 総括研究報告	
内耳有毛細胞の再生による高度感音難聴の治療に関する研究 …… 1	
伊藤壽一	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 10	
III. 研究成果の刊行物・別刷 …… 13	

内耳有毛細胞の再生による高度感音難聴の治療に関する研究

主任研究者 伊藤壽一 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

高度感音難聴の新しい治療法として再生医学を内耳に応用することを目的とし、神経幹細胞、胚性幹細胞、骨髄由来間葉系幹細胞あるいは内耳幹細胞の内耳移植による有毛細胞およびラセン神経節再生に関する研究を行った。有毛細胞再生には内耳幹細胞が、ラセン神経節再生には外胚葉誘導胚性幹細胞が最も良好な結果を示した。また、自己由来細胞として、骨髄由来間葉系幹細胞も内耳移植細胞として用いることができることが判明した。さらに、再生した内耳機能を動物個体レベル、細胞レベルで評価できるシステムを開発した。

分担研究者 内 藤 泰  
金 丸 眞 一  
中 川 隆 之  
京都大学大学院医学研究科

A. 研究目的

本研究の目的は、聾者を含めた高度難聴者の聴覚の回復を目指した基礎研究および臨床応用を行う事である。現在我が国には補聴器も使用できない高度難聴者および聾者が数十万人存在し、コミュニケーションは聴覚以外の方法—筆談、手話などに頼っている。このような高度難聴の原因は、内耳および中枢聴覚路の老化、騒音による障害、抗生物質や抗癌剤などの種々の薬物による障害など多岐にわたる。これらの高度難聴者に対しては人工内耳という治療手段はあるが、必ずしも満足できるものではない。感音難聴の原因は様々であるが、病態としては、大部分が内耳の感覚細胞（有毛細胞）の障害である。感覚細胞の再生が可能となれば、一度喪失した聴覚の再獲得も可能と思われる。

従来、内耳感覚細胞を含め、哺乳類の中枢神経系は一度障害を受けると再生は困難とされてきた。しかし、最近では障害を受けた哺乳類の中枢神経系でも条件さえよければ再生する系もあ

るとい報告がある。さらに胚性幹細胞や神経幹細胞の分離が可能となり、神経移植のドナーとして利用し、障害を受けた中枢神経系の再生を試みる報告もある。また、各種神経成長因子を中枢神経系に投与し、障害を受けた中枢神経系が修復されたとする報告もある。

本研究の目的では、まず動物を用い、各種神経成長因子や幹細胞を利用して、障害を受けた内耳有毛細胞や中枢聴覚路の再生を試み、再生の可能性と安全性を確認した上でその技術を臨床に応用する予定である。本研究が実現すれば、感音難聴の治療という耳鼻咽喉科領域の最重点の課題に対する手段となるのみならず、細胞治療という本邦独自の感覚器障害治療の開発につながり、医療経済への影響も多大なものとなる。例えば、人工内耳は100%が輸入によってなされているが、本研究から開発される治療の導入により、この輸入過多の状況も改善できる可能性がある。

B. 研究方法

(1) 神経幹細胞の内耳感覚上皮移植：

神経幹細胞を内耳感覚上皮により効率よく生着する条件を決定するために、器官培養を用いたin vitroでの移植実験システムを開発し、神経幹細胞の内耳感覚上皮への生着の条件に関する研

究を行った。また、in vivoについても移植実験を行い、感覚上皮生着のメカニズムについて組織学的に検討した。また、内耳感覚上皮内への移植細胞の侵入に対するバリアーとなる感覚上皮の接着結合の制御機構について、in vitro、in vivoで形態学的、組織学的な解析を行った。

#### (2) 神経幹細胞の蝸牛神経節移植：

マウスラセン神経節傷害モデルを作製し、神経幹細胞の蝸牛軸への移植実験を行った。移植細胞の分化について免疫組織学的解析を行った。

#### (3) 胚性幹細胞内耳移植：

分化誘導を行っていない胚性幹細胞と外胚葉系誘導をかけた胚性幹細胞をin vitroでは内耳感覚上皮に、in vivoでは内リンパ腔、外リンパ腔および蝸牛軸に移植する実験を行なった。外胚葉系誘導は、PA6細胞と胚性幹細胞を共培養するSDIA法を用いた。移植細胞は、マウス由来とし、レシピエントにはマウスおよびモルモットを用いた。移植細胞の局在、分化について免疫組織学的検討を行った。

#### (4) 骨髄由来幹細胞内耳移植：

チンチラを実験動物とし、大腿骨から骨髄液を採取、骨髄由来間葉系幹細胞を培養し、同一個体の内耳への細胞移植を行い、生着と分化について、組織学的に解析した。内耳の移植部位としては、蝸牛中央階、蝸牛軸に移植を行った。また、動物にアミノ配糖体による内耳組織障害を惹起し、感覚細胞およびラセン神経節が変性、喪失された時期に内耳細胞移植を行った。

#### (5) 内耳幹細胞に関する研究：

ラット胎性期の内耳組織から得ることができた単一クローンの細胞株について、in vitroで分化誘導実験を行い、組織学的、形態学的解析を行った。また、この内耳由来細胞株のin vitro、in vivoでの内耳移植実験を行い、その生着について組織学的検討を加えた。

#### (6) 内耳遺伝子導入技術開発：

哺乳類内耳感覚上皮での感覚細胞再生誘導および移植細胞生着、分化誘導の手段としての内耳遺伝子導入技術に関する研究を行った。目的とする遺伝子を内耳でのみ発現あるいはノックアウトする手法の開発を企図した。In

vitro、in vivoの系を用い、非ウイルスベクターおよびアデノウイルスベクターを使用した。遺伝子発現の組織学的評価および内耳発生段階に關与するノッチ情報伝達系に關連する遺伝子操作に關する実験をCre lox pシステムを用いて行い、組織学的解析を行った。

#### (7) 電気生理学的機能評価

再生した感覚細胞の機能評価を行うシステム開発に關する研究を行った。動物個体レベルで内耳機能の再生を評価する方法として、マウスで前庭動眼反射を解析するシステムで開発を目的とした実験を行った。赤外線CCDを用いて、眼球運動をビデオソフトにて解析するシステムを開発し、一側前庭破壊マウスを作製し、機能回復の評価を行い、システムに關する基本的評価を行った。また、両側破壊モデルも作製し、組織障害の程度と前庭動眼反射機能低下の關係に關する解析を行った。また、組織レベルで再生細胞の機能評価を行うシステムをカルシウムイメージングの応用により開発を試みた。

これらの実験は、すべて京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設の定める倫理規定に準じて行い、京都大学大学院医学研究科動物実験委員会の承認を得て行ったものである。

### C. 研究結果

#### (1) 神経幹細胞の内耳感覚上皮移植：

まず、in vitroの実験系では、蝸牛、前庭感覚上皮の器官培養システムの開発を行った。その結果、新生ラットおよびマウスで無血清培地で長期間培養維持できるシステムが開発できた。この培養系を用いて、ラット、マウスそれぞれでアミノ配糖体による上皮傷害後に細胞移植を行った。結果、移植細胞の生着を認めたが、感覚上皮内への導入効率は不良であった。次に、カルシウムブロッカーおよび培地のカルシウム濃度を調整する方法およびトリプシン処理で、感覚上皮の接着結合を一時的に疎にし、細胞移植を行った。しかし、感覚上皮への導入効率は改善されなかった。しかし、一方で感覚上皮の基底膜側からの細胞導入を示唆する所見が多く認められ、感覚上皮に対し

て、神経幹細胞は侵入、生着に関して、ある種の極性を持つことが示唆された。In vivoでは、この基底膜側からの侵入に着目し、主に外リンパ腔側からの移植実験を行ったところ、基板側から細胞が侵入する所見が散見された。以上から、神経幹細胞は、感覚上皮に対して、ある特定の方向性を持って、侵入、生着することが推察された。

#### (2) 神経幹細胞の蝸牛神経節移植：

まず、シスプラチン内耳局所投与によるマウスラセン神経節障害モデルを作製した。このモデルでは、投与2週間後に約60%の神経節細胞喪失が惹起された。このモデルをレシピエントとし、蝸牛軸への神経幹細胞移植を行った。結果、移植細胞の蝸牛軸での生着を認めたが、免疫組織学的に神経細胞へ分化したと考えられる細胞は、約10%であり、多くはグリア細胞に分化していた。神経細胞への分化が認められたことから、ラセン神経節再生への方法として使用できる可能性があるが、神経系への分化効率をさらに高める必要があると考えられた。

#### (3) 胚性幹細胞内耳移植：

分化誘導を全く行っていない胚性幹細胞を移植した場合、移植細胞の生着は認められるものの、種々の方向への分化が認められた。しかし、多くの細胞は、未分化なまま生着しており、内耳環境下では分化誘導が抑制される可能性があると考えられた。一方、このような未分化な細胞でも腫瘍形成は認められないことが判明した。以上の結果から、あらかじめ分化誘導を行った胚性幹細胞の移植が必要と考えられた。内耳、神経ともに外胚葉系に属することから、外胚葉系への分化誘導を行った胚性幹細胞を作製し、これを内耳に移植した。結果、内耳での高い生着能が明らかとなった。特に、蝸牛軸に移植した場合は、多くの細胞が神経細胞に分化しており、軸索の延長が確認され、ラセン神経節機能の再生が期待できるレベルにあると考えられた。現在、電気生理学的な方法で機能的な再生を確認している。また、臨床応用を考え、サルでの実験開始を考慮し、その準備を行っている。この細胞に関しては、今のところ内耳感覚細胞に分化した細胞

は確認できていないが、内耳での生着効率が極めて高く、また、移植前の分化誘導に変化を加えることが可能であるため、内耳感覚細胞の再生を目指した至適分化誘導条件について基礎的研究を行っている。

#### (4) 骨髄由来幹細胞内耳移植：

アミノ配糖体による内耳傷害を惹起したチンチラの内耳に骨髄由来間葉系幹細胞を移植したところ、良好な生着が確認された。蝸牛軸に生着した細胞では、神経系細胞に分化した細胞が蝸牛感覚上皮に極めて近い部位で確認された。組織学的解析の結果、他の移植細胞とは異なる興味深い所見が認められた。ひとつは、移植した細胞が高い遊走能力を持つ点であり、移植した部位からかなり離れた部位まで移動し、生着していることが確認できた。また、血管条、ラセン靭帯が存在する蝸牛側壁内にも侵入、生着し、線維細胞様の形態をもつ細胞に分化していることが確認された。つまり、高い遊走能を持ち、その生着部位に応じた分化をすることが示唆された。チンチラでの電気生理学的評価を現在行っており、この結果をもとにサルでの移植実験を行う予定である。

#### (5) 内耳幹細胞に関する研究：

ラット胎児内耳から樹立した細胞株の分子生物学的な解析を行った。結果、これらの細胞は、内耳感覚細胞の特異的マーカーであるミオシン7aなどが陽性であり、極めて内耳感覚細胞に近い性質を持った細胞であることが明らかとなった。未分化性維持の方向から分化の方向へ培養条件を操作することにより、感覚上皮の支持細胞、感覚細胞、神経細胞の方向に分化しうることが明らかとなった。形態学的にも、感覚細胞に一致する形態学的特徴が確認できた。これらの結果から、この細胞は内耳幹細胞とはいきれないが、極めて幹細胞に近い性質を持った細胞であることが示唆された。この細胞をin vitro、in vivoで内耳に移植したところ、多くの細胞の生着を認め、感覚細胞に分化した細胞が確認できた。

#### (6) 内耳遺伝子導入技術開発：

非ウイルスベクターを用いた実験では、いずれも内耳への遺伝子導入を確

認することができなかつた。アデノウイルスベクターが最も高い導入効率を示した。Cre lox p システムを用いて、ノッチ情報伝達系に関連する遺伝子を操作することにより、in vitro ではあるが、内耳感覚細胞を増加させることができた。

#### (7) 電気生理学的機能評価

マウスでの聴覚、前庭の機能評価系のシステムを開発した。聴覚系は聴性脳幹反応を用い、前庭系は前庭動眼反射を計測した。組織的な傷害の程度と機能障害の関係が明らかになり、再生誘導後の評価に用いることができることが確認された。また、電気刺激を用いるラセン神経節の機能評価方法として、電気刺激聴性脳幹反応のシステムを開発した。これにより、再生したラセン神経節機能評価が可能となった。一方、組織レベルでの再生感覚細胞の機能評価について、細胞内カルシウム濃度を蛍光標識するシステムを用いた解析方法を開発した。アミノ配糖体傷害後に前庭感覚上皮で再生する感覚細胞が機能的であることが確認され、再生した細胞の機能を細胞レベルで評価することが可能となった。

#### D. 考察

内耳感覚細胞の再生について、種々の移植細胞について検討したところ、神経幹細胞にはある程度の限界があると考えられた。しかし、今後、移植細胞への遺伝子操作などを加えることによって、再生への潜在力が向上する可能性がある。胎仔内耳から樹立した細胞は、あらかじめ内耳感覚細胞に近い性質を持つため、移植生着後の分化効率が高いと推察される。ただし、臨床応用を考慮した場合、この内耳前駆細胞を同じ方法で安定供給することは、やや困難であり、今後胚性幹細胞など他の安定供給が期待できる細胞からの分化誘導の方法を開発する必要がある。ラセン神経節の再生については、神経幹細胞は良好な生着を認めるものの、神経細胞への分化の効率があまり高くなかつた。一方、外胚葉誘導を行った胚性幹細胞は、多くの細胞が神経細胞に分化しており、軸索の延長など望ましい組織所見が確認された。骨髄由来

間葉系幹細胞は、率は低いものの、神経細胞への分化を認めた。以上から、ラセン神経節再生に最も適した細胞は、外胚葉誘導胚性幹細胞と考えられた。しかし、細胞の供給面を考慮すれば、自己由来である骨髄由来間葉系幹細胞の利点は大きく、細胞に移植前処置を行い、分化効率を調整することができれば、臨床応用には最も近い位置にあると考えられる。

これらの研究成果により、内耳感覚細胞およびラセン神経節が組織学的に再生できたとしても、機能的な細胞でなければ、目的は達せられない。したがって、再生細胞の機能評価が重要な課題となる。これまで、動物個体レベルでは、主にモルモットなど大型のげっ歯類を用いて、機能評価がなされてきたが、マウスにおける正確な機能評価には未だ過大があった。われわれは、これまで不十分であった前庭系の機能評価を含め、マウス内耳の機能評価方法を確立することができた。今後この評価系を用いて、再生した内耳の機能評価を行うことができる。さらに、細胞内カルシウム濃度を器官培養系で評価することにより、再生した細胞自体の機能評価を行うことができるシステムを開発した。この結果を移植細胞の詳細な至適条件の決定に用いることができる。

#### E. 結論

各移植ドナー候補細胞の能力について検討し、それぞれの特徴を明らかにすることができた。内耳感覚細胞の再生には、内耳由来細胞が最も適していることが判明した。ラセン神経節細胞については、分化誘導後の胚性幹細胞で機能的な再生が期待でき、自己由来細胞として骨髄由来間葉系幹細胞も使用可能であることが明らかとなった。機能評価についても、動物個体レベル、細胞レベルでの評価システムを確立することができた。来年度は、霊長類での内耳再生を目標とするが、霊長類でも、現在すでにほとんどの移植細胞は供給可能な状態にある。

## F. 研究発表

### 1. 著書

- 1) 伊藤壽一: 幼小児の人工内耳手術 (困難例, 奇形例を含む) 1 小児人工内耳手術適応に関する現在の考え方. 2 人工内耳機器の進歩. 3 手術前検査. 4 手術手技. 5 手術後のリハビリテーションの諸問題, 57-61, 金原出版, 東京, 2002年5月
- 2) 楯谷一郎, 中川隆之, 伊藤壽一: 神経幹細胞の内耳移植, 医学のあゆみ 201, 347-350, 日本図書出版協会, 東京, 2002年5月
- 3) 中川隆之: 第2部再生組織 第4章頭部・頸部 6 内耳 再生医療工学の最先端 (筏 義人編), 90-94, シーエムシー出版, 東京, 2002年6月
- 4) 伊藤壽一: IV視神経の再生 4聴覚系の再生医療の現状, 月刊眼科診療プラクティス 91眼の再生医学 (丸尾敏夫, 本田孔士, 臼井正彦, 田野保雄編), 94-95, 文光堂, 東京, 2003年1月
- 5) 伊藤壽一: II各論 組織幹細胞 20内耳 幹細胞を利用した内耳感覚細胞の再生, 再生医学 Molecular Medicine Vol.40 臨時増刊号, 314-317, 中山書店, 東京, 2003年3月

### 2. 論文発表

- 1) Funabiki K, Naito Y: Validity and limitation of detection of peripheral vestibular imbalance from analysis of manually rotated vestibulo-ocular reflex recorded in the routine vestibular clinic. Acta Otolaryngol 122: 1: 31-36, 2002年2月
- 2) 内藤 泰: 人工内耳の仕組みと聴覚認知. 神経研究の進歩46: 1: 128-140, 2002年2月
- 3) 伊藤壽一: 難聴と遺伝カウンセリング. 耳鼻臨床95: 1: 1-5, 2002年2月
- 4) 伊藤壽一: 内耳感覚細胞再生による平衡障害の改善. Equilibrium Res 61: 2: 109-111, 2002年2月
- 5) 内藤 泰: 5歳の難聴児に人工内

耳手術適応はあるか. JHONS18: 3: 318-319, 2002年3月

- 6) 内藤 泰: 人工内耳手術は何歳に行うのが良いか. JHONS18: 3: 320-321, 2002年3月
- 7) 内藤 泰: 人工内耳が故障した場合に入れ替えできるか. JHONS.18: 3: 322-323, 2002年3月
- 8) 伊藤壽一: 人工内耳の将来. 特集 感覚器障害の臨床Update日本医師会雑誌127: 9: 1492-1496, 2002年5月
- 9) Hirano S, Thibeault S, Bless DM, Ford CN, Kanemaru S: Hepatocyte Growth Factor and Its Receptor c-Met in Rat and Rabbit Vocal Folds. Ann Otol Rhinol Laryngol 111: 8: 661-666, 2002年8月
- 10) Kim TS, Nakagawa T, Endo T, Iguchi F, Murai N, Naito Y, Ito J: Alteration of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in mouse vestibular epithelia during induction of apoptosis. Neurosci Lett 329: 173-176, 2002年8月
- 11) 内藤 泰, 金丸眞一, 伊藤壽一: 経中頭蓋窩聴神経手術におけるナビゲーションの使用経験. 耳鼻咽喉科展望 45: 5: 397-398, 2002年10月
- 12) 伊藤壽一: 奇形・重複障害児の人工内耳. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 74: 11: 777-780, 2002年10月
- 13) Endo T, Nakagawa T, Lee JE, Dong Y, Kim TS, Iguchi F, Taniguchi Z, Naito Y, Ito J: Alteration in expression of p27 in auditory epithelia and neurons of mice during degeneration. Neurosci Lett 334: 173-176, 2002年12月
- 14) Morita T, Naito Y, Hirai T, Yamaguchi S, Ito J: The Relationship between intraoperative ECAP threshold and postoperative behavioral levels: Difference between postlingually deafened adults and prelingually deafened pediatric cochlear implant users. Eur Arch Otorhinolaryngol 260: 67-72, 2003年1月
- 15) 野中信之, 村尾卓也, 酒井俊一,

- 15) 野中信之, 村尾卓也, 酒井俊一, 中嶋 誠, 馬場朱美, 西岡奈美江, 山口 忍, 国吉京子, 川野通夫, 内藤 泰, 伊藤壽一: 人工内耳によって発達する聴覚性情動的認知. 音声言語医学44: 1: 15-22, 2003年1月
- 16) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Taniguchi Z, Naito Y and Ito J: Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. Neuro Report. 14: 1: 77-80. 2003年1月
- 17) Nakagawa T, Kim TS, Murai N, Endo T, Iguchi F, Tateya I, Yamamoto N, Naito Y, Ito J: A novel technique for inducing local inner ear damage. Hear Res 176: 122-127, 2003年2月
- 18) 伊藤壽一: 内耳の再生. 特集 再生医療の現状と将来展望 日本医師会雑誌129: 3: 352-354, 2003年2月
- 19) 伊藤壽一: 感覚器を対象とした再生医療 聴覚神経の再生療法. 特集 再生医療 日本臨床61: 3: 469-474, 2003年3月
3. 学会発表
- 1) 金丸真一, 中村達雄, 児嶋久剛, Magrufov Akhmar, 平塚康之, 平野 滋, 伊藤壽一, 清水慶彦: 臓器再生医工学的手法を用いた反回神経の機能的再生. 第15回日本喉頭科学会. 2002年3月22日~2002年3月23日. 東京.
- 2) Ito J, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Iguchi F, Lee JE, Murai N, Yamamoto N, Naito Y: Transplantation of neural stem cells into the mouse inner ear. The 9th Korea-Japan joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002/4/24~2002/4/25. Soul, Korea.
- 3) Kim TS, Nakagawa T, Endo T, Iguchi F, Murai N, Naito Y, Lee JE, Ito J: E-cadherin and b-catenin in apoptotic processes in mouse vestibular epithelia. The 9th Korea-Japan joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002/4/24~2002/4/25. Soul, Korea.
- 4) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Naito Y, Ito J, Lee SH: A mouse model for rapid spiral ganglion cell degeneration. The 9th Korea-Japan joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002/4/24~2002/4/25. Soul, Korea.
- 5) Naito Y: Symposium 'Cochlear Implant: Cortical processing of language in cochlear implant users' The 9th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002/4/24~2002/4/25. Soul, Korea.
- 6) Nakagawa T, Kim T, Endo T, Lee J, Iguchi F, Murai N, Naito Y, Ito J: p27 expression in adult mouse inner ear and its alteration after insults. The 9th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002/4/24~2002/4/25. Soul, Korea
- 7) Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Lee JE, Iguchi F, Murai N, Naito Y, Ito J: Alteration of p27 expression in mouse inner ear during degeneration. The 9th Korea-Japan joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002/4/24~2002/4/25. Soul, Korea.
- 8) Kanemaru S, Nakamura T, Kojima H, Omori K, Hiratsuka Y, Akhmar M, Ito J, Shimizu Y: Recurrent laryngeal nerve regeneration by tissue engineering. The 123rd Annual Meeting of American Laryngological Association, Boca Raton. 2002/5/10~2002/5/14. Florida, USA.
- 9) 伊藤壽一: 臨床セミナー9 人工内耳医療の現状. 第103回日本耳鼻咽喉科学会. 2002年5月16日~2002年5月18日. 東京.
- 10) 内藤 泰: シンポジウム「脳科学と耳鼻咽喉科: 前庭感覚の皮質処



- 2002年5月16日～2002年5月18日。  
東京。
- 11) 井口福一郎, 中川隆之, 田中明子, 村井紀彦, 遠藤 剛, 金 泰秀, 楯谷一郎, 山本典生, 伊藤壽一: 内耳細胞移植のレシピエントモデル. 第103回日本耳鼻咽喉科学会. 2002年5月16日～2002年5月18日. 東京.
  - 12) 遠藤 剛, 中川隆之, 坂本達則, 金 泰秀, 井口福一郎, 楯谷一郎, 村井紀彦, 山本典生, 伊藤壽一: 内耳への胚性幹細胞移植. 第103回日本耳鼻咽喉科学会. 2002年5月16日～2002年5月18日. 東京.
  - 13) 金 泰秀, 中川隆之, 遠藤 剛, 井口福一郎, 村井紀彦, 伊藤壽一: 内耳感覚上皮修復過程における接着分子の役割. 第103回日本耳鼻咽喉科学会. 2002年5月16日～2002年5月18日. 東京.
  - 14) 中川隆之, 楯谷一郎, 遠藤 剛, 金 泰秀, 井口福一郎, 山本典生, 坂本達則, 村井紀彦, 伊藤壽一: 神経幹細胞は内耳感覚細胞に分化しうるか? 第103回日本耳鼻咽喉科学会. 2002年5月16日～2002年5月18日. 東京.
  - 15) 伊藤壽一: シンポジウムS1「再生医工学」ー現状と将来展望ーS1-5 幹細胞移植による内耳有毛細胞の再生. 第9回日本臓器保存生物医学会. 2002年5月25日～2002年5月25日. 東京.
  - 16) 内藤 泰: 特別講演「聴覚と前庭感覚の皮質処理機構」第10回九州耳鼻咽喉科臨床懇話会. 2002年6月1日～2002年6月1日. 福岡.
  - 17) Ito J, Nakagawa T, Tateya I, Kim T, Endo T, Iguchi F, Lee J, Murai N, Yamamoto N, Sakamoto N, Tanaka A and Naito Y: Transplantation of the neural stem cells into the mouse inner ear. The 36th Karolinska Institutet Nobel Conference To Restore Hearing. 2002/6/9～2002/6/13. Krusenborg, Sweden.
  - 18) Kanemaru S, Nakamura T, Kojima H, Magruffov A.A, Hiratsuka Y, S. Fukuda, Hirano S, Ito J, Shimizu Y: Regeneration of the vocal fold using autologous mesenchymal stem cells. The 48th Annual Conference & Exposition American Society for Artificial Internal Organs. 2002/6/13～2002/6/15. New York, USA.
  - 19) 内藤 泰: 招待講演「聴皮質の発達と可塑性」第31回補聴器勉強会. 2002年6月16日～2002年6月16日. 大阪.
  - 20) 伊藤壽一: ワークショップ(10) 感覚器障害と再生医学 1 内耳有毛細胞の再生. 第23回日本炎症・再生医学会. 2002年7月2日～2002年7月2日. 東京.
  - 21) 金丸眞一: ワークショップ(12) 脳・神経疾患と再生医学 頭頸部領域における神経再生. 第23回日本炎症・再生医学会. 2002年7月2日～2002年7月2日. 東京.
  - 22) 伊藤壽一: 特集「めまいの治療」前庭系の解剖と生理. 第19回日本めまい平衡医学会医師講習会. 2002年7月14日～2002年7月16日. 京都.
  - 23) 中川隆之: 内耳有毛細胞の再生. 日本めまい平衡医学会夏期セミナー. 2002年7月20日～2002年7月20日. 東京.
  - 24) Endo T, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Lee JE, Murai N, Taniguchi Z, Dong Y, Naito Y, Ito J: p27 expression in the adult mouse cochleae and its alteration after insults. The 39th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2002/9/8～2002/9/10. Liege, Belgium.
  - 25) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Lee JE, Dong Y, Naito Y, Ito J: Transplantation of neural stem cells into the mouse inner ear. The 39th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2002/9/8～2002/9/10 Liege, Belgium.
  - 26) Naito Y, Nakamura T, Iguchi F, Fujino K, Endo T, Kanemaru S, Nakagawa T, Shimizu Y, Ito J: Transplantation of autologous

- Transplantation of autologous mesenchymal stem cells into the spiral ganglion in gentamicin treated chinchillas. The 39th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2002/9/8~2002/9/10. Liege, Belgium.
- 27) Nakagawa T, Iguchi F, Tateya I, Kim TS, Endo T, Naito Y, Ito J: Cell therapy for application of neurotrophins into mouse inner ear. The 39th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2002/9/8~2002/9/10. Liege, Belgium.
- 28) Nakamura T, Fukuda S, Shimizu Y, Naito Y: Introduction of neural stem cell from the bone marrow cells of Chinchilla. The 39th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2002/9/8~2002/9/10. Liege, Belgium.
- 29) Naito Y, Tateya I, Hirano S, Inoue I, Funabiki K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Fukuyama H, Ito J: Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. XXII Meeting of the Barany Society. 2002/9/26~2002/9/29. Seattle, USA.
- 30) Nakagawa T, Ito J, Tateya I, Iguchi F, Kim T, Endo T, Naito Y, Murai N: Cell therapy for application of neurotrophins into mouse inner ear. XXII Meeting of the Barany Society. 2002/9/26~2002/9/29. Seattle, USA.
- 31) Tsuji J, Murai N, Naito Y, Funabiki K, Ito J, Hirano T, Mishima M: Visual fixation suppression of caloric nystagmus in mutant mice deficient in delta 2 glutamate receptors. XXII Meeting of the Barany Society. 2002/9/26~2002/9/29. Seattle, USA.
- 32) 井口福一郎, 李芝恩, 中川隆之, 金 泰秀, 遠藤 剛, 内藤 泰, 伊藤壽一: シスプラチン投与におけるマウスらせん神経節傷害モデル. 第12回日本耳科学会. 2002年10月10日~2002年10月12日. 東京.
- 33) 遠藤 剛, 中川隆之, 金 泰秀, 李芝恩, 井口福一郎, 山本典生, 内藤 泰, 伊藤壽一: コルチ器およびラセン神経節におけるp27の局在と耳毒性処置後の変化. 第12回日本耳科学会. 2002年10月10日~2002年10月12日. 東京.
- 34) 金 泰秀, 中川隆之, 北尻真一郎, 遠藤 剛, 井口福一郎, 李芝恩, 内藤泰, 伊藤壽一: アミノ配糖体内耳障害モデルにおける接着分子の役割. 第12回日本耳科学会. 2002年10月10日~2002年10月12日. 東京.
- 35) 坂本達則, 中川隆之, 金 泰秀, 遠藤 剛, 井口福一郎, 楯谷一郎, 山本典生, 伊藤壽一: 胚性幹細胞の内耳移植. 第12回日本耳科学会. 2002年10月10日~2002年10月12日. 東京.
- 36) 楯谷一郎, 中川隆之, 井口福一郎, 金 泰秀, 遠藤 剛, 内藤 泰, 伊藤壽一: 神経幹細胞の内耳移植後の分化. 第12回日本耳科学会. 2002年10月10日~2002年10月12日. 東京.
- 37) 中川隆之, 井口福一郎, 楯谷一郎, 金 泰秀, 遠藤剛, 内藤泰, 伊藤壽一: 神経幹細胞による内耳栄養因子投与. 第12回日本耳科学会. 2002年10月10日~2002年10月12日. 東京.
- 38) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Ito J, Lee SH: Apoptotic pathways of spiral ganglion neurons with rapid degeneration. The 6th international academic conference on immuno & molecular biology in otorhinolaryngology. 2002/10/17~2002/10/20. Jeju island, Korea.
- 39) 伊藤壽一: シンポジウム1「メニエール病に関する最近の話題-治療を中心に-」第61回日本めまい平衡医学会. 2002年10月30日~2002年10月31日. 富山.
- 40) 中川隆之, 井口福一郎, 藤野清大, 遠藤 剛, 金 泰秀, 谷口善知, 内藤 泰, 伊藤壽一: ラット卵形嚢器官培養による増殖期細胞の誘

導. 第61回日本めまい平衡医学会.  
2002年10月30日～2002年10月31日.  
富山.

- 41) 金丸眞一, 中村達雄, 児嶋久剛, Magrufov Akhmar, 平塚康之, 平野 滋, 伊藤壽一, 清水慶彦: 自家間葉系幹細胞を用いた再生声帯の長期的観察. 第54回日本気管食道科学会. 2002年11月7日～2002年11月8日. 大阪.
- 42) 伊藤壽一: アドバンスド・コース  
2.再生医学・移植医学と耳鼻咽喉科: 再生医学と内耳.第16回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会. 2002年11月9日～2002年11月10日. 千葉.
- 43) Naito Y, Nakamura T, Iguchi F, Fujino K, Endo T, Kanemaru S, Nakagawa T, Shimizu Y, Ito J: Transplantation of autologous mesenchymal stem cells into the cochlear modiolus in gentamicin-treated chinchillas. The 5 th Tissue Engineering Society International. 2002/12/8～2002/12/10. Kobe, Japan.
- 44) Ito J, Naito Y, Nakagawa T, Tateya I, Iguchi F, Endo T, Kim TS, Nakamura T, Kageyama R: Transplantation Approaches for Inner Ear Diseases. The 26th ARO Midwinter Meeting. 2003/2/22～2003/2/27. Florida, USA.
- 45) Naito Y, Nakamura T, Iguchi F, Fujino K, Endo T, Hiratsuka Y, Kanemaru S, Nakagawa T, Shimizu Y, Ito J: Transplantation of autologous mesenchymal stem cells into the cochlear of the chinchilla. The 26th ARO Midwinter Meeting. 2003/2/22～2003/2/27. Florida, USA.
- 46) Nakagawa T, Iguchi F, Tateya I, Kim TS, Endo T, Naito Y, Ito J: Neurotrophin Application into the Inner Ear by Transplantation of Neural Stem Cells of Mice. The 26th ARO Midwinter Meeting. 2003/2/22～2003/2/27. Florida, USA.
- 47) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F,

Kim TS, Endo T, Kageyama R, Ito J: The Ability for Differentiation of Neural Stem Cells in the Inner Ear of Mice. The 26th ARO Midwinter Meeting. 2003/2/22～2003/2/27. Florida, USA.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	タイトル名	書籍名・編者名など	頁	出版社名	出版地	出版年
伊藤壽一	<p>幼小児の人工内耳手術 (困難例、奇形例を含む) 1 小児人工内耳手術適 応に関する現在の考え 方. 2 人工内耳機器の 進歩. 3 手術前検査. 4 手術手技. 5 手術後の リハビリテーションの 諸問題.</p>	小児人工内耳 (本庄 巖編)	57-61	金原出版	東京	2002年 5月1日
楯谷一郎 中川隆之 伊藤壽一	神経幹細胞の内耳移植.	医学のあゆみ 201	347-350	日本図書 出版協会	東京	2002年 5月1日
中川隆之	<p>第2部 再生組織 2. 頭部・頸部 6. 内耳.</p>	再生医療工学の最先端 (筏 義人編)	90-94	シーエム シー出版	東京	2002年 6月30日
伊藤壽一	IV. 視神経の再生4. 聴覚 系の再生医療の現状	月刊眼科診療プラクティ ス91. 眼の再生医学 (丸尾敏夫、本田孔士、 臼井正彦、田野保雄編)	94-95	文光堂	東京	2003年 1月20日
伊藤壽一	II 各論 組織幹細胞 20 内耳 幹細胞を利用 した内耳感覚細胞の 再生.	再生医学 Molecular Medicine Vol.40 臨時 増刊号	314-317	中山書店	東京	2003年 3月10日

## 論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号・頁	出版年
Funabiki K, Naito Y	Validity and limitation of detection of peripheral vestibular imbalance from analysis of manually rotated vestibulo-ocular reflex recorded in the routine vestibular clinic	Acta Otolaryngol	122:1:31-36	2002年1月1日
内藤 泰	人工内耳の仕組みと聴覚認知	神経研究の進歩	46:1:128-140	2002年2月1日
伊藤 壽一	難聴と遺伝カウンセリング	耳鼻臨床	95:1:1-5	2002年2月1日
伊藤 壽一	内耳感覚細胞再生による平衡障害の改善	Equilibrium Res	61:2:109-111	2002年2月28日
内藤 泰	5歳の難聴児に人工内耳手術適応はあるか	JHONS	18:3:318-319	2002年3月1日
内藤 泰	人工内耳手術は何歳に行うのが良いか	JHONS	18:3:320-321	2002年3月1日
内藤 泰	人工内耳が故障した場合に入れ替えることができるか	JHONS	18:3:322-323	2002年3月1日
伊藤 壽一	人工内耳の将来	特集 感覚器障害の臨床Update 日本医師会雑誌	127:9: 1492-1496	2002年5月1日
Hirano S, Thibeault S, Bless DM, Ford CN, Kanemaru S	Hepatocyte Growth Factor and Its Receptor c-Met in Rat and Rabbit Vocal Folds	Ann Otol Rhinol Laryngol	111:8:661-666	2002年8月1日
Kim TS, Nakagawa T, Endo T, Iguchi F, Murai N, Naito Y, Ito J	Alteration of E-cadherin and $\beta$ -catenin in mouse vestibular epithelia during induction of apoptosis	Neurosci Lett	329:173-176	2002年8月30日
内藤 泰、 金丸眞一、 伊藤 壽一	経中頭蓋窩聴神経手術におけるナビゲーションの使用経験	耳鼻咽喉科展望	45:5:397-398	2002年10月1日
伊藤 壽一	奇形・重複障害児の人工内耳	耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科	74:11: 777-780	2002年10月20日
Endo T, Nakagawa T, Lee JE, Dong Y, Kim TS, Iguchi F, Taniguchi Z, Naito Y, Ito J	Alteration in expression of p27 in auditory epithelia and neurons of mice during degeneration	Neurosci Lett	334:173-176	2002年12月16日

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号・頁	出版年
Morita T, Naito Y, Hirai T, Yamaguchi S, Ito J	The Relationship between intraoperative ECAP threshold and postoperative behavioral levels: Difference between postlingually deafened adults and prelingually deafened pediatric cochlear implant users	Eur Arch Otorhino-laryngol	260:67-72	2003年1月1日
野中 信之、 村尾 卓也、 酒井 俊一、 中嶋 誠、 馬場 朱美、 西岡奈美江、 山口 忍、 国吉 京子、 川野 通夫、 内藤 泰、 伊藤 壽一	人工内耳によって発達する聴覚性情動的認知	音声言語医学	44:1:15-22	2003年1月1日
Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Taniguchi Z, Naito Y and Ito J	Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation	Neuro Report	14:1:77-80	2003年1月1日
Nakagawa T, Kim TS, Murai N, Endo T, Iguchi F, Tateya I, Yamamoto N, Naito Y, Ito J	A novel technique for inducing local inner ear damage	Hear Res	176:122-127	2003年2月1日
伊藤 壽一	内耳の再生	特集 再生医療の現状と将来展望 日本医師会雑誌	129 : 3 : 352-354	2003年2月1日
伊藤 壽一	感覚器を対象とした再生医療 聴覚神経の再生療法	特集 再生医療 日本臨床	61 : 3 : 469-474	2003年3月1日

20020663

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.10-P.12の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。