

20020690

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

内耳遺伝子治療の導入に関する研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 **山 唄 達 也**

平成15年（2003年）3月

目 次

I. 総括研究報告

内耳遺伝子治療の導入に関する研究 ----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 5

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 7

内耳遺伝子治療の導入に関する研究

主任研究者：山俣 達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科助教授

研究要旨

主にアデノウイルスベクターを用いてモルモット内耳に遺伝子導入を行い、レポーター遺伝子の発現分布の検討、drug delivery systemとしての確立、遺伝性難聴モデルの作成、有毛細胞再生の可能性について検討した。レポーター遺伝子として LacZ を組み込んだアデノウイルスベクターを蝸牛中央階に投与したところ、コルチ器に広範な遺伝子発現が得られた。新たに確立した内耳 whole mount 培養法 (in vitro) では蝸牛・前庭・半規管ともに有毛細胞・支持細胞に遺伝子発現できた。ゲンタマイシンをモルモット中耳腔から投与し、蝸牛・前庭障害を作成したのち、glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) 組み込みアデノウイルスベクターを内耳に投与したところ、蝸牛・前庭ともに細胞障害の予防・軽減効果がみられ、drug delivery system として内耳の治療に用いられる可能性が得られた。アデノウイルスベクター反復投与では免疫反応による内耳毒性が生じるが、副腎皮質ホルモンを併用投与することでこの副作用を予防することができ、内耳へアデノウイルスベクター反復投与の可能性が得られた。遺伝性難聴モデルとして、外有毛細胞の motor protein であることが示唆されている Glut5 のノックアウトマウスの作成およびミトコンドリア脳筋症のモデル動物の作成を行った。後者ではモルモットに 0.5 % ゲルマニウムを慢性投与することで、ミトコンドリア脳筋症と類似の筋肉・腎臓の病理を得ることができた。この動物は約 30-40dB の難聴を示し、血管条、支持細胞の変性が著明であった。内耳有毛細胞再生には遺伝子導入が最も適しており、その実現に向けて蝸牛での細胞分裂能の検索、レトロウイルスベクターの応用、Math1 遺伝子組み込みベクターの投与などを開始した。Math1 遺伝子の蝸牛中央階への投与では支持細胞が有毛細胞に変化する所見が得られた。遺伝子導入により有毛細胞の再生が得られる可能性が強く示唆され、今回の研究での最も大きな収穫であった。

今回の検討において、アデノウイルスベクターによる遺伝子発現部位の検索、副作用の除去、drug delivery system としての確立など基礎的な部分はほぼ調べることができ、有毛細胞再生の可能性が得られた。本研究の目的はこれまで治療法のなかった慢性的な感音難聴における聴覚の回復であり、今後さらに遺伝子導入による有毛細胞再生の研究を継続することで、臨床応用を可能にすることが急務である。

分担研究者

鈴木 光也	東京警察病院耳鼻咽喉科部長
加我 君孝	東京大学医学部耳鼻咽喉科教授
浅野 知一郎	東京大学医学部糖尿病代謝内科
石本 晋一	東京大学医学部耳鼻咽喉科助手

A. 研究目的

1) 遺伝子の導入できる内耳細胞の同定
種々のベクターに内耳内投与による遺伝子発現細胞が報告されている。ベクターの種類や投与方法の違いにより遺伝子発現される細胞が異なっている。また内耳障害の有無なども発現が異なることが予想される。アデノウイルスベクターの内耳内の遺伝子発現について、in vivo では投与経路の違い、正常と障害モデル動物との違いを検討する。in vitro では whole mount での内耳培養法を確立し、どの細胞に遺伝子発現されるか調べる。レトロウイルスベクターについては今まで検討がされていない。分裂する細胞に取り込まれるこのベクターは有毛細胞再生に適していると思われ、このベクターによる内耳内遺伝子発現分布も調べる。

2) 難聴モデル動物に対する遺伝子治療
遺伝子導入は drug delivery system としても

有用であり、神経賦活因子などを組み込んだベクターの投与による遺伝子治療を行い、その予防・治療効果について調べる。

3) アデノウイルスベクターの反復投与による内耳毒性の予防

アデノウイルスベクターは免疫反応を惹起し、特に反復投与では組織障害を引き起こすことが知られている。これは反復投与の妨げであり、副腎ステロイドホルモンにより内耳障害が軽減できるか調べる。

4) 先天性難聴モデルの作成

先天性難聴も遺伝子治療の重要な対象である。ノックアウトマウスなどの作成のほかゲルマニウム過剰投与によるミトコンドリア遺伝子障害モデル動物を作成し、その病態を調べる。さらに遺伝子治療の可能性について調べる。

5) 内耳有毛細胞の再生

遺伝子導入の一番大きな目的は有毛細胞再生による難聴からの回復である。progenitor とと思われる支持細胞に分裂能を導入し、Math1 などの有毛細胞への分化関連物質を組み込んだベクターを投与して再生の誘導を試みる。

B. 研究方法

1) LacZ 遺伝子組み込みアデノウイルスベク

ターおよびGFP組み込みレトロウイルスベクターを既報の方法で作成した。In vivoでは全身麻酔下にモルモットにベクターを投与した。投与経路は蝸牛鼓室階・中央階・前庭階である。一部浸透圧ポンプも使用した。発現分布は正常動物および難聴モデル動物(115dBの4kHzオクターブバンドノイズ5時間曝露、エタクリン酸とカナマイシンによる内耳毒性、ゲンタマイシン中耳投与による内耳毒性)で調べた。3-7日後に全身麻酔下に断頭し、蝸牛および前庭に分けて摘出・固定した。In vitroではwhole mountで3日間培養するシステムを作成し、この培養蝸牛・前庭組織にベクターを投与した。遺伝子発現細胞の分布はX-galの染色や免疫染色後に実体顕微鏡・蛍光顕微鏡などで観察した。

2) glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) 組み込みアデノウイルスベクターを作成し、ゲンタマイシンによる内耳毒性の予防・治療効果を調べた。ゲンタマイシンはモルモット中耳腔に投与し、ベクターはゲンタマイシン投与と同時にまたは7日前に前庭階に投与した。聴力は術前・術直後・7または14日後にABRにて調べ、蝸牛および前庭組織の有毛細胞障害の程度はロダミン蛍光染色によるsurface preparationで調べた。

3) アデノウイルスベクター反復投与による内耳毒性を予防するため、ベクターまたは人工外リンパをモルモットの蝸牛鼓室階に3週間あけて反復投与し、この間副腎皮質ホルモン(デキサメサゾン)を連続皮下投与し、その1週間後に内耳障害の程度を調べた。聴力はABRで測定し、組織はロダミン蛍光染色によるsurface preparationで調べた。

4) 外有毛細胞のmotor proteinの有効な候補のひとつであるGlut5のノックアウトマウスを通常の方法により作成を開始した。またモルモットにゲルマニウムを慢性投与し(ミトコンドリア遺伝子異常の難聴モデル動物)、体重・聴力の推移、組織変化を調べた。聴力はABRにて調べ、内耳・骨格筋・心臓・肝臓・腎臓は免疫組織および電子顕微鏡により検索した。

5) カナマイシンおよびエタクリン酸投与および強大音響曝露(115dBの4kHzオクターブバンドノイズ5時間)によりモルモットおよびラットに高度難聴を作成し、難聴作成後1-14日間Br dUを投与し、蝸牛および前庭内への取り込みをABC法による免疫染色で調べた。

(倫理面への配慮)

動物は苦痛を与えないよう、手術・ABR・組織採取ではケタミン・セロクラールを用いた。手術は人の手術と同様に清潔操作で行い、抗生物質・鎮痛薬も併用した。

C. 研究結果

1) 従来のアデノウイルスベクターの鼓室階投与(蝸牛窓経由、岬角の小孔経由)では、外リンパ腔の細胞、主にfibrocyteにしか遺伝子は発現されなかった。モルモット内リンパ囊経由でアデノウイルスベクターを注入したところ、血管条、蝸牛支持細胞、前庭移行上皮など内リンパ腔に面した多くの細胞にLacZ 遺伝子が発現できる事が判明した。岬

角から中央階・内リンパ腔に直接注入する方法ではコルチ器に広くLacZ遺伝子が発現できた。ただし内耳障害が出現し(有毛細胞・支持細胞ともに障害)、どの細胞に発現したのかわかな同定はできなかった。ABRでは40-60dBの難聴が生じたが、これは人工内リンパ投与を同様に投与しても生じ、ベクターによる内耳毒性ではなく、投与による機械的障害と考えられた。

浸透圧ポンプを用いてLacZ 遺伝子組み込みアデノウイルスベクターをモルモット鼓室階に投与するとコルチ器の有毛細胞・支持細胞に遺伝子発現が見られたとの報告があり、この追試をしたところ、鼓室階には遺伝子発現がみられたが、コルチ器には明らかな遺伝子発現は得られなかった。

正常および内耳障害(音響外傷、アミノ配糖体抗生物質投与)を作成したモルモットでLacZ 遺伝子組み込みアデノウイルスベクター鼓室階投与による内耳内遺伝子発現の差を調べたが、正常と内耳障害群で明らかな差はみられなかった。

GFP組み込みレトロウイルスベクターのモルモット鼓室階投与ではごくわずかのfibrocyteにしか遺伝子発現は得られなかった。

蝸牛・前庭・半規管の培養法では種々の神経賦活因子、フリーラヂカルスカベンジャーを培養液に加えることで組織が安定して培養できるようになった。LacZ 遺伝子組み込みアデノウイルスベクターの投与では、蝸牛では外有毛細胞、pillar cellやDeiters cellなどの支持細胞、血管状辺縁細胞・中間細胞、ラセン神経節などに幅広く遺伝子発現が得られた。前庭・半規管でも支持細胞のみでなく有毛細胞に広く遺伝子導入できた。

2) ゲンタマイシンの内耳毒性や音響外傷は浸透圧ポンプによるGDNFの内耳内慢性投与により軽減できることが報告されている。ゲンタマイシン投与と同時にGDNF組み込みベクターを投与したモルモットではABR閾値上昇は有意に軽減された。7日前に投与した群では前庭有毛細胞障害が有意に予防された。これはGDNF組み込みベクター投与が内耳障害予防に働いたことを示しており、新しいdrug delivery systemとしても遺伝子治療が有効であることを示している。

3) アデノウイルスベクター反復投与では内有毛細胞の5%、外有毛細胞の35%が死滅したが、人工外リンパの反復投与ではこのような障害は見られなかった。ベクター投与中にデキサメサゾンを連続投与したモルモットではベクターによる有毛細胞障害はまったく見られなかった。このことは副腎皮質ホルモンの併用でアデノウイルスベクターを内耳に反復投与できる可能性を示している。

4) Glut 5のノックアウトマウスはまだ作成中であり、結果が出ていない。ゲルマニウム過剰投与実験では、ラットでミトコンドリア脳筋症モデルが得られた0.15%では1年投与してもモルモットに明らかな体重減少・組織変化・難聴は生じなかった。このため1%に増量したところ、急性毒性で2週以内にすべて死亡した。0.5%投与では2ヶ月間で体重増加はまったくなく、やせ衰えた状態であり、2ヶ月頃に3分の1が死亡した。生

存したモルモットでは30-40 dBの難聴が生じ、骨格筋は萎縮していた。cytochrome c oxidaseの免疫染色ではその活性はほとんど消失していた。電子顕微鏡所見では、骨格筋・心筋・腎臓のミトコンドリアにゲルマニウム封入体が多くみられ、空胞変性・萎縮が著明であった。内耳では前庭や蝸牛・前庭神経に変性はほとんどなかったが、血管条および支持細胞にゲルマニウム封入体が散在し、空胞変性が著明であった。この結果は人の3243位点変異の側頭骨病理所見(Yamsoba et al. Neurology 1999;52:1705-1707)に類似していた。5) 強大音響曝露および内耳毒性薬剤による難聴動物にBrdUを投与してその取り込みをみたところ、正常と比べ基底板やらせん靭帯のfibrocyteなどに取り込みが増加していた。コルチ器には明らかな取り込みはなかったが、さらに条件を変えて検討中である。Math1組み込みベクターは提供されており、現在これを難聴動物に投与してBrdUの発現部位の組織検討をしている。

D. 考察

アデノウィルスベクターがこれまで外リンパ腔にしか遺伝子発現できなかったが、内リンパ腔からの投与で内リンパ腔に面した細胞に導入できることを示した意義は大きい。浸透圧ポンプで鼓室階に慢性投与したところコルチ器に遺伝子発現できるとした報告も追試ではその結果が得られず、ほかの研究者も追試できなかったとしており、この報告の信憑性はきわめて低い。蝸牛中央階に投与してコルチ器に遺伝子発現できたことは大きな前進である。また内耳のwhole mountでの培養法を確立したことはこの領域の研究範囲を広げる大きな進歩であり、in vitroではあるが蝸牛・前庭・半規管の有毛細胞・支持細胞に遺伝子導入できたことは極めて意義の高い新しい発見である。

drug delivery systemとしてGDNF組み込みアデノウィルスベクターの投与がゲンタマイシンによる内耳障害を予防・軽減できたことから、遺伝子導入が内耳障害治療のひとつの選択肢であることが示された。またその反復投与では免疫反応が妨げとなるが、副腎皮質ホルモン併用投与でこれが防げたことは臨床応用に大きな意味をもつ。

ミトコンドリア遺伝子異常による難聴は原因遺伝子の初めて判明した難聴であるにもかかわらず、その内耳病変の発現機序などほとんどわかっていない。ミトコンドリア欠失動物では明らかな難聴・内耳病変は出ていないとのことであり、ゲルマニウム過剰投与動物はその解析に有用と思われる。今回の検討では筋肉・腎臓などにミトコンドリア脳筋症類似の病理が得られ、cytochrome c oxidaseの活性も低下し、モデル動物に適していると思われた。内耳では血管条や支持細胞に変性が得られ、人側頭骨病理と類似の結果であった。また30-40dBの難聴が生じており、今後遺伝子導入のみならず、Coenzyme Qなどの投与による難聴予防・治療効果を調べることでミトコンドリア遺伝子異常による難聴の治療法を検討することができる。

内耳への遺伝子導入の最大の目的は有毛細胞再生による(急性期以外の)感音難聴の治療法の開発である。有毛細胞再生には外からES細胞などを投与する方法と内在性のprogenitorを誘導する方法が考えられるが、遺伝子導入は後者で必須の手技である。今回Math1遺伝子を導入することで支持細胞が有毛細胞に変化することを示すことができた。これは極めて大きなbreak throughであり、画期的な発見である。また我々はある条件を与えるとこれまで分裂しないとされていた蝸牛のある細胞が分裂を開始することも見出しおり(極秘事項)、この二つの方法を組み合わせることで、実際にほとんど有毛細胞が消失した状態から機能回復することが可能と考えている。この実現性はかなり近くまでできており、この研究の成功は罹患数の多い感音難聴(米国では2番目に多い疾患である)患者に対して極めて大きな福音といえる。我々の見出したMath1遺伝子導入による有毛細胞再生の報告は、この領域のさらなる発展に貢献するとともに、この領域の研究競争の激化につながるものであり、現在行っている内耳遺伝子導入による有毛細胞再生の研究を続ける必要性は極めて高い。

E. 結論

主にアデノウィルスベクターを用いてモルモット内耳に遺伝子導入を行い、レポーター遺伝子の発現分布の検討、drug delivery systemとしての確立、遺伝性難聴モデルの作成、有毛細胞再生の可能性について検討した。蝸牛中央階投与ではコルチ器に広範な遺伝子発現が得られた。内耳whole mount培養法(in vitro)では蝸牛・前庭・半規管ともに有毛細胞・支持細胞に遺伝子発現できた。ゲンタマイシンによる蝸牛・前庭障害ではGDNF組み込みアデノウィルスベクター内耳投与により蝸牛・前庭ともに細胞障害の予防・軽減効果がみられた。アデノウィルスベクター反復投与による内耳障害は副腎皮質ホルモン併用投与で予防できた。遺伝性難聴モデルとして、Glut5ノックアウトマウスの作成およびミトコンドリア脳筋症のモデル動物の作成を行い、後者ではミトコンドリア脳筋症のモデルとして使用できることが判明した。Math1遺伝子組み込みベクターの蝸牛中央階への投与では支持細胞が有毛細胞に変化する所見が得られ、遺伝子導入により有毛細胞の再生が得られる可能性が強く示唆された。本研究の目的はこれまで治療法のなかった慢性的な感音難聴における聴覚の回復であり、今後さらに遺伝子導入による有毛細胞再生の研究を継続することで、臨床応用を可能にすることが急務である。

(附)本研究ではミシガン大学クレスギ聴覚研究所Raphael教授、国立精神神経センター神経研究所疾病研究第二部部長後藤雄一先生の協力を得た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山嵜達也、八木正人、鈴木光也. アデノウィルスを用いた内リンパ嚢經由gene transferの試み. *Equilibrium Res* 2000;59:45-51
- 2) Suzuki M, Yagi M, Brown JN, Miller AL, Miller JM, Raphael Y. Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity. *Gene Ther* 2000;7:1046-1054
- 3) Yamasoba T, Raphael Y, Altschuler RA, Miller AL, Shoji F, Miller JM. Absence of hair cell protection by exogenous acidic and basic fibroblast growth factors delivered to guinea pig cochlea in vivo. *Noise & Health* 2001;11:65-78.
- 4) Suzuki M, Yamasoba T, Kondo K, Raphael Y, Kaga K. Transfection of young guinea pig vestibular cells in vitro with an adenovirus vector. *Neuroreport* 2001;12:4013-4017
- 5) Yamasoba T, Goto Y, Oka Y, Nishino I, Tsukuda K, Nonaka I. Atypical muscle pathology and a survey of *cis*-mutations in patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromuscul Disord* 2002;12:506-512.
- 6) Yamasoba T, Suzuki M, Kondo K. Transgene expression in mature guinea pig cochlear cells in vitro. *Neuroscience Letter* 2002;335:13-16.
- 7) 山嵜達也. アデノウィルスベクターの内リンパ腔投与による遺伝子導入. *Otol Jpn* 2002;12:57-61
- 8) Suzuki M, Yamasoba T, Ishibashi T, Miller JM, Kaga K. Effect of noise exposure on the blood-labyrinth barrier in the guinea pig. *Hear Res* 2002;164:12-18.
- 9) Ishimoto S, Kawamoto K, Kanzaki S, Raphael Y. Gene transfer into supporting cells of the organ of Corti. *Hear Res* 2002;173:187-197.
- 10) Kanzaki S, Kawamoto K, Oh SH, Stover T, Suzuki M, Ishimoto S, Yagi M, Miller JM, Lomax MI, Raphael Y. From gene identification to gene therapy. *Audiol Neurootol* 2002;7:161-164.
- 11) Ishimoto S, Kawamoto K, Stover T, Kanzaki S, Yamasoba T, Raphael Y. Dexamethasone reduces adverse effects of adenovirus vectors in the cochlea. *Audiol Neurootol* 2003;8:70-79.
- 2) Pourbakht A, Yamasoba T. Cochlear damage caused by a continuous and intermittent noise exposure. *Hear Res* 2003;178:70-78.

2. 学会発表

- 1) Yamasoba T, Altschuler RA, Raphael Y, Miller AL, Shoji F, Miller JM. Absence of hair cell protection by exogenous FGF-1 and FGF-2 delivered to guinea pig cochlea in vivo. *NOPHER 2000* (2000.7.7-10, Cambridge, England)
- 3) 鈴木光也、八木正人、山嵜達也. ゲンタマイシン・前庭毒性に対するtransgenic GDNF over-expressionの効果. 第10回日本耳科学会 (2000.10.19-21日、浜松)
- 3) Yamasoba T, Suzuki M, Kondo K. Transgene

- expression in the cochlear explants following adenoviral vector inoculation. 24th ARO Mid-Winter Meeting (2001.2.4-8. Florida, USA)
- 4) Suzuki M, Yamasoba T, Kondo K. Transfection of young guinea pig vestibular cells in vitro with an adenovirus vector. 24th ARO Mid-Winter Meeting (2001.2.4-8. Florida, USA)
 - 5) 山嵜達也、鈴木光也、近藤健二、加我君孝. 蝸牛エクスプラントを用いた内耳への遺伝子導入の試み. 第101回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2001.5.17-19.福岡)
 - 6) 鈴木光也、山嵜達也、近藤健二、加我君孝. モルモットの培養前庭迷路におけるadenovirus LacZ geneの分布. 第101回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2001.5.17-19.福岡)
 - 7) 山嵜達也. シンポジウム. アデノウィルスベクターの内リンパ腔投与による遺伝子導入. 第11回日本耳科学会 (2001.10.11-13.神戸)
 - 8) Yamasoba T, Suzuki M, Goto Y. Cochlear damage due to germanium-induced mitochondrial abnormality. 25th ARO Mid-Winter Meeting (2002.1.26-31. Florida, USA)
 - 9) Pourbakht A, Yamasoba T, Kaga K. Ebselen has a protective effect on noise induced hearing loss. 25th ARO Mid-Winter Meeting (2002.1.26-31. Florida, USA)
 - 10) 山嵜達也. ゲルマニウム過剰摂取によるミトコンドリア病変に伴う内耳障害. 第12回日本耳科学会 (2002.10.10-12.東京)
 - 11) 鈴木光也、山嵜達也、石本晋一、近藤健二. モルモット蝸牛窓膜經由による蝸牛への遺伝子導入の試み. 第12回日本耳科学会 (2002.10.10-12.東京)
 - 12) 石本晋一、神崎晶、河本光平、山嵜達也、鈴木光也、加我君孝. adenovirusの中央階投与の試み. 第12回日本耳科学会 (2002.10.10-12.東京)
 - 13) Yamasoba T, Suzuki M, Kondo K. Cell proliferation in the mammalian inner ear after aminoglycoside application. 26th ARO 2000 Mid-Winter Meeting (2003.2.23-27. Florida, USA)
 - 14) Pourbakht A, Yamasoba T, Kaga K. Ebselen attenuates temporary noise-induced hearing loss. 26th ARO 2000 Mid-Winter Meeting (2003.2.23-27. Florida, USA)
 - 15) Suzuki M, Yamasoba T, Suzukawa K, Kaga K. Can adenovirus-mediated gene be delivered to the cochlea via the round window membrane in guinea pig? 26th ARO 2000 Mid-Winter Meeting (2003.2.23-27. Florida, USA)

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>山嵜達也</u> 、八木正人、 <u>鈴木光也</u>	アデノウィルスを用いた内リンパ嚢経由 gene transfer の試み	Equilibrium Research	59	45-51	2000
<u>Suzuki M</u> , <u>Yagi M</u> , Brown JN, Miller AL, Miller JM, Raphael Y	Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity.	Gene Therapy	7	1046-1054	2000
<u>Yamasoba T</u> , Raphael Y, Altschuler RA, Miller AL, Shoji F, Miller JM	Absence of hair cell protection by exogenous acidic and basic fibroblast growth factors delivered to guinea pig cochlea in vivo.	Noise and Health	11	65-78	2001
<u>Suzuki M</u> , <u>Yamasoba T</u> , Kondo K, Raphael Y, Kaga K	Transfection of young guinea pig vestibular cells in vitro with an adenovirus vector.	Neuroreport	12	4013-4017	2001
<u>Yamasoba T</u> , Goto Y, Oka Y, Nishino I, Tsukuda K, Nonaka I	Atypical muscle pathology and a survey of <i>cis</i> -mutations in patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene.	Neuro-muscular Disorders	12	506-512	2002
<u>Yamasoba T</u> , <u>Suzuki M</u> , Kondo K.	Transgene expression in mature guinea pig cochlear cells in vitro	Neuroscience Letter	335	13-16	2002
<u>山嵜達也</u>	アデノウィルスベクターの内リンパ腔投与による遺伝子導入	Otology Japan	12	57-61	2002
<u>Suzuki M</u> , <u>Yamasoba T</u> , Ishibashi T, Miller JM, Kaga K	Effect of noise exposure on the blood-labyrinth barrier in the guinea pig.	Hearing Research	164	12-18	2002
<u>Ishimoto S</u> , Kawamoto K, Kanzaki S, Raphael Y	Gene transfer into supporting cells of the organ of Corti.	Hearing Research	173	187-197	2002
Kanzaki S, Kawamoto K, Oh SH, Stover T, <u>Suzuki M</u> , <u>Ishimoto S</u> , Yagi M, Miller JM, Lomax MI, Raphael Y.	From gene identification to gene therapy.	Audiology and Neurootology	7	161-164	2002

<u>Ishimoto S</u> , Kawamoto K, Stover T, Kanzaki S, <u>Yamasoba T</u> , Raphael Y	Dexamethasone reduces adverse effects of adenovirus vectors in the cochlea.	Audiology and Neurootology	8	70-79	2003
Pourbakht A, <u>Yamasoba T</u>	Cochlear damage caused by a continuous and intermittent noise exposure.	Hearing Research	178	70-78	2003

20020690

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.5- P.6の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。