

厚生労働科学研究費補助金

(感覚器障害研究事業H13-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15年度総括研究報告書

平成16年3月

主任研究者 伊藤 壽一
(京都大学大学院医学研究科)

様式A-1(4)

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成16年 3月 31日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所 〒603-8054 京都市北区上賀茂桜井町15

グラン・シティオ北山通り式番館504号

研究者 フリガナ 氏 名 ・ イト ジョイチ
イ藤 壽一

(所属機関 京都大学大学院医学研究科)

平成15年度厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 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
(H13-感覚器-002)

国庫補助金精算所要額 : 金 18,000,050円也

1. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添4のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添5のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添6のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

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 ……	9
III. 研究成果の刊行物・別刷 ……	13

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
総括研究報告書

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、有毛細胞およびラセン神経節の再生に関する研究を行った。胚性幹細胞から内耳前駆細胞を分化誘導する方法の開発、細胞移植による機能的再生の評価、残存する細胞による有毛細胞再生の検討を行い、胚性幹細胞から内耳有毛細胞のマーカー陽性の細胞が得られることが判明し、神経誘導した胚性幹細胞の移植によりラセン神経節の機能的再生が可能であることが明らかとなった。また、ノッチ情報伝達系の抑制により、支持細胞から有毛細胞への分化転換を誘導することに成功した。また、これらの研究成果を臨床応用するために、霊長類での準備実験を行うことができた。

分担研究者 内 藤 泰
 中 川 隆 之
 藤 野 清 大
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う報告がある。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) 内耳器官培養を用いた再生有毛細胞の機能評価

マウスおよびラットの内耳感覚上皮の器官培養を用い、薬剤にて一旦傷害した内耳に細胞移植を行い、有毛細胞再生を誘導し、再生有毛細胞の機能評価を行うことを試みた。移植細胞としては、分化誘導を行った胚性幹細胞、内耳前駆細胞を用い、器官培養した蝸牛および卵形嚢感覚上皮と共培養し、組織学的に感覚上皮内に生着した移植細胞の分化を評価した。移植細胞は、

あらかじめ遺伝子導入により蛍光色素で標識した細胞を用いた。感覚上皮内の移植細胞についての電気生理学的な機能評価を試みた。

(2) 胚性幹細胞からの内耳前駆細胞誘導に関する研究

胚性幹細胞を種々の条件下で培養し、内耳前駆細胞に誘導する技術開発することを目的とし、マウス胚性幹細胞を用いた分化誘導実験を行った。内耳は、外胚葉系に属するため、外胚葉への分化誘導方法としてSDIA法を用い、いくつかの条件下で分化誘導を行い、組織学的および分子生物学的に分化傾向を評価した。また、マウス内耳および胎生期鶏内耳へ種々の分化段階にある胚性幹細胞を移植し、内耳から受ける分化誘導の方向性についても検討した。

(3) 細胞移植による再生内耳の機能評価

神経方向に分化誘導したマウス胚性幹細胞をモルモット蝸牛軸に移植し、電気刺激聴性脳幹反応にて、モルモット蝸牛の機能評価を行い、その後組織学的評価を行った。また、マウス内耳に種々の分化段階にある胚性幹細胞を移植し、有毛細胞再生について組織学的解析および蝸牛、前庭の機能評価を行った。

(4) 内耳自発的再生モデルに関する研究

マウス蝸牛感覚上皮の器官培養を用い、ノッチ情報伝達系を遺伝子操作および薬剤を用いて阻害することにより、支持細胞から有毛細胞への分化転換が誘導されるか否かについて検討した。また、再生有毛細胞の対して、カルシウムイメージングおよびパッチクランプ法を用いて、電気生理学的機能評価を行った。

(5) 霊長類での内耳再生実験

ラセン神経節細胞の再生を目的として、自己由来間葉系幹細胞のサル蝸牛軸への移植実験を行った。移植に先立ち、サル頭蓋骨標本を用いて、低侵襲かつ確実な細胞移植経路の検討を行った。蝸牛機能評価については、電気刺激聴性脳幹反応を用いた。

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) 内耳器官培養を用いた再生有毛細胞の機能評価

マウスおよびラットの内耳から摘出した培養蝸牛、前庭感覚上皮と各種細胞を共培養することにより、内耳有毛細胞再生誘導に関する研究を行った。移植細胞として、内耳前駆細胞、神経方向に分化誘導した胚性幹細胞を用いた。移植細胞の感覚上皮内での生着は、あらかじめ傷害された感覚上皮でのみ認められた。移植細胞の感覚上皮への侵入には、何らかの上皮の傷害が不可欠であり、残存する感覚上皮に傷害を加えずに細胞を導入する方法の開発が必要であることが判明した。内耳前駆細胞は、一部有毛細胞のマーカー陽性の細胞に分化した。しかし、再生有毛細胞の数が少なく、機能評価は困難であった。神経方向に分化誘導した胚性幹細胞も感覚上皮内で生着することが確認できたが、有毛細胞に分化した細胞を認めなかった。胚性幹細胞を有毛細胞再生に応用するためには、より明確な内耳方向への分化誘導のストラテジーを解明する必要があると考えられた。

(2) 胚性幹細胞からの内耳前駆細胞誘導に関する研究

胚性幹細胞から内耳前駆細胞を誘導する方法の開発をマウス胚性幹細胞を用いて行った。未分化な神経細胞を胚性幹細胞から得る方法として、PA6細胞と胚性幹細胞を共培養するSDIA法が確立されている。BMP-4を種々の条件で添加した後に一定期間培養し、各種細胞マーカーを用いて、胚性幹細胞の分化を評価した。培養3日目からBMP-4を添加することにより、培養細胞が形成するコロニーの外側に神経細胞、内部に有毛細胞のマーカーのひとつであるミオシン7a陽性細胞が出現することが判明した。現在、培養添加物、SDIA誘導期間の短縮など条件を変え、ミオシン7a陽性細胞を得る至適条件決定に関する研究を行っている。

(3) 細胞移植による再生内耳の機能評価

マウス胚性幹細胞を神経方向に誘導した細胞をあらかじめ聾としたモルモットの蝸牛軸に移植し、ラセン神経節機能の再生について検討した。聴覚機能については、電気刺激聴性脳幹反応にて評価した。移植細胞のほとんどは、神経細胞に分化し、旺盛な神経突起延長活性を有することが判明した。移植細胞は、蝸牛における情報伝達に関連する神経伝達物質を発現していたが、求心性神経伝達物質陽性細胞の数は10%程度であった。機能的再生は、移植細胞が多量に生着している個体で認められたが、生着細胞数の少ない個体では認められなかった。すなわち、良好な生着を誘導することができれば、機能的再生が可能であることが判明した。現在、より効率的な生着のための移植方法の開発を行っている。

(4) 内耳自発的再生モデルに関する研究

傷害後の内耳に残存する支持細胞から有毛細胞を分化誘導する方法の開発を行った。器官培養マウス蝸牛を用い、アミノ配糖体による傷害後、ノッチ情報伝達系の上流に位置する転写因子であるRBP-Jの発現をGre-looxPシステムを用いた遺伝子導入により抑制した。結果、多くのミオシン7a陽性細胞を支持細胞から誘導することができた。この結果をもとに、薬剤によりノッチ情報伝達系を抑制することにより、同様の結果が得られるか否かを検証したところ、この方法でもミオシン7a陽性細胞が得られることが判明した。現在、ミオシン7a陽性細胞の機能について、電気生理学的に解析すると同時にin vivoでの再現性を検討中である。

(5) 霊長類での内耳再生実験

サル内耳に細胞を移植する手術手技の確立を第一に行い、自己由来間葉系細胞を用いた移植実験を行い、現在機能解析中である。また、ラセン神経節、有毛細胞の胚性幹細胞移植による再生について、サル胚性幹細胞からそれぞれの前駆細胞を得るための培養実験を施行中である。

D. 考察

胚性幹細胞から内耳前駆細胞を得ることができることが分かり、方法は異

なるが他施設の検討でも同様の結果が報告されている。この結果は、細胞移植による内耳有毛細胞再生に向けた理想的な細胞供給が胚性幹細胞から提供可能であることを示すものであり、さらなる研究、解析の余地を残すが、細胞移植による内耳有毛細胞再生の実現の可能性を高めることとなった。今後の展開としては、霊長類での再現性の検討、哺乳類内耳移植での機能的再生の実現に関する研究に応用される研究成果といえる。内耳細胞移植による機能的な再生をラセン神経節の再生という形で実現することができた。臨床応用を考えると、さらに高度で確実な機能再生が必要であるが、本研究成果を応用し、さらに研究開発を進めることにより、実現可能と考える。有毛細胞再生に関する新しい展開として、ノッチ情報伝達系の抑制により有毛細胞再生が誘導できることが分かった。この方法は、薬剤の投与のみで有毛細胞再生を誘導できる可能性があり、さらに研究開発を進めることにより、臨床応用できる可能性が高い。

E. 結論

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、有毛細胞およびラセン神経節の再生に関する研究を行った。胚性幹細胞から内耳前駆細胞を分化誘導する方法の開発、細胞移植による機能的再生の評価、残存する細胞による有毛細胞再生の検討を行い、胚性幹細胞から内耳有毛細胞のマーカー陽性の細胞が得られることが判明し、神経誘導した胚性幹細胞の移植によりラセン神経節の機能的再生が可能であることが明らかとなった。また、ノッチ情報伝達系の抑制により、支持細胞から有毛細胞への分化転換を誘導することに成功した。また、これらの研究成果を臨床応用するために、霊長類での準備実験を行うことができた。

F. 研究発表

1. 著書

- 1) 伊藤壽一:小児人工内耳の適応と効果. ENTONI No.27 1-5, 全日本出版会, 東京, 2003年7月

- 2) 楯谷一郎, 内藤 泰:小児人工内耳例の脳機能. ENTONI No.27 81-87, 全日本出版会, 東京, 2003年7月
2. 論文発表
- 1) Morita T, Naito Y, Nagamine T, Fujiki N, Shibasaki H, Ito J: Enhanced activation of the auditory cortex in patients with inner-ear hearing impairment: a magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol 114:851-9, 2003年1月
- 2) 金 賢熙, 山口 忍, 李 相欣, 内藤 泰, 川野通夫:韓国と日本の人工内耳装用児の発達. 音声言語医学 4 :30-35, 2003年1月
- 3) 野中信之, 村尾卓也, 酒井俊一, 中島 誠, 馬場朱美, 西岡奈美江, 山口 忍, 國吉京子, 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
- 4) Tateya I, Naito Y, Hirano S, Kojima H, Inoue M, Kaneko K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Ito J: Inner ear hearing loss modulates ipsilateral temporal lobe activation by monaural speech stimuli. Neuroreport 15:14:763-7, 2003年1月
- 5) 中川隆之, 金 泰秀, 藤野清大, 井口福一郎, 遠藤 剛, 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. Equilibrium Research 62: 2 :83-87, 2003年4月
- 6) 伊藤壽一:メニエール病研究に関する最近の話題 治療を中心に Transplantation approach の内耳機能障害への応用. Equilibrium Research 62: 2 :117-120, 2003年4月
- 7) Naito Y, Tateya I, Hirano S, Inoue M, Funabiki K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Nagahama Y, Fukuyama H, Ito J: Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. Brain 126:1562-78, 2003年5月
- 8) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, Kim TS, Endo T, Yamada S, Kageyama R, Naito Y, Ito J: Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. Neuroreport 15:14 (13):1677-81, 2003年5月
- 9) Murai N, Tsuji J, Ito J, Mishina M, Hirano T: Vestibular compensation in glutamate receptor delta-2 subunit knockout mice:dynamic property of vestibulo-ocular reflex. Eur Arch Otorhinolaryngol 261:82-86, 2003年5月
- 10) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Dong Y, Yuki K, Naito Y, Lee SH, Ito J: A novel model for rapid induction of apoptosis in spiral ganglions of mice. Laryngoscope 113:6:994-9, 2003年6月
- 11) 内藤 泰:脳機能画像からみた空間識. Equilibrium Research 62:3:157-167, 2003年6月
- 12) Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Fujino K, Kim TS, Hiratsuka Y, Tamura T, Kanemaru S, Shimizu Y, Ito J: Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas. Neuroreport 15:1-4, 2003年8月
- 13) Kitajiri S, Furuse M, Morita K, Saishin-Kiuchi Y, Kido H, Ito J, Tsukita S: Expression patterns of claudins, tight junction adhesion molecules, in the inner ear. Hearing Reserch 187 (1-2) 25-34, 2003年10月
- 14) Kojima K, Takebayashi S, Nakagawa T, Ito J: Expression of nestin epitopes in the developing rat cochlea sensory epithelia. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 551:14-17, 2004年1月
- 15) Takebayashi S, Nakagawa T, Kojima K, Kim TS, Kita T, Dong Y, Endo T, Iguchi F, Naito Y, Omori K, Ito J: Expression of β -catenin in developing auditory epithelia of

- mice. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:18-21, 2004年 1 月
- 16) Kim TS, Nakagawa T, Lee JE, Fujino K, Iguchi F, Endo T, Naito Y, Omori K, Lefebvre PP, Ito J: Induction of cell proliferation and catenin β -expression in rat utricles in vitro. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:22-25, 2004年 1 月
 - 17) Kojima K, Tamura S, Nishida A, Ito J: Generation of inner ear hair cell immunophenotypes from neurospheres obtained from fetal rat central nervous system in vitro. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:26-30, 2004年 1 月
 - 18) Fujino K, Kim TS, Nishida A, Nakagawa T, Omori K, Naito Y, Ito J: Transplantation of neural stem cells into explants of rat inner ear. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:31-33, 2004年 1 月
 - 19) Kim TS, Kojima K, Nishida A, Tashiro K, Lee JE, Fujino K, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Naito Y, Omori K, Lefebvre PP, Ito J: Expression of calretinin by fetal otocyst cells after transplantation into damaged rat utricle explants. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:34-38, 2004年 1 月
 - 20) Taura A, Ito J, Ohmori H: A fine method to evaluate the physiological function of vestibular hair cells. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:39-42, 2004年 1 月
 - 21) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Endo T, Kim TS, Dong Y, Kita T, Kojima K, Naito Y, Omori K, Ito J: Surgical techniques for cell transplantation into the mouse cochlea. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:43-47, 2004年 1 月
 - 22) Sakamoto T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Iguchi F, Naito Y, Sasai Y, Ito J: Fates of mouse ES cells transplanted into inner ears of adult mice and embryonic chickens. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:48-52, 2004年 1 月
 - 23) Kojima K, Murata M, Nishio T, Kawaguchi S, Ito J: Survival of fetal rat otocyst cells grafted into the damaged inner ear. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:53-55, 2004年 1 月
 - 24) Morita T, Naito Y, Tsuji J, Nakamura T, Yamaguchi S, Ito J: The Relationship between cochlear implant outcome and a diameter of cochlear nerve depicted in MRI. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:56-59, 2004年 1 月
 - 25) Morita T, Naito Y, Nakamura T, Yamaguchi S, Tsuji J, Ito J: Chronological changes of stimulation levels in prelingually deafened children with cochlear implant. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:60-64, 2004年 1 月
 - 26) Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Tateya I, Endo T, Kim TS, Dong Y, Kita T, Kojima K, Naito Y, Omori K, Ito J: Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochleae injured by cisplatin. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:65-68, 2004年 1 月
 - 27) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Kita T, Murai N, Naito Y, Lee SH, Ito J: Signaling pathway for apoptosis of vestibular hair cells of mice due to aminoglycosides. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:69-74, 2004年 1 月
 - 28) Magrufov A, Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Yamashita M, Shimizu Y, Ito J: Tissue engineering for the regeneration of the mastoid air cells: a preliminary in vitro study. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 551:75-79, 2004年 1 月
 - 29) Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Magrufov A, Yamashita M, Shimizu Y, Takahashi H, Ito J:

Regeneration of the mastoid air cells in clinical applications. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 551: 80-84, 2004年1月

3. 学会発表

- 1) Lee JE, Lee SH, Nakagawa T, Kim TS, Ito J: The mechanism of aminoglycoside ototoxicity in mouse. The 9th Korea combined otolaryngologic congress. 2003/4/25~2003/4/26. Seoul, Korea.
- 2) 伊藤壽一: 内耳障害の再生医学的アプローチ. 第104回日本耳鼻咽喉科学会. 2003年5月22日~2003年5月24日. 東京.
- 3) 北尻真一郎, 伊藤壽一: ラディキシンノックアウトマウスにおける不動毛形成不全と難聴. 第104回日本耳鼻咽喉科学会. 2003年5月22日~2003年5月24日. 東京.
- 4) 喜多知子, 中川隆之, Lee Ji-Eun, 金 泰秀, 井口福一郎, 遠藤 剛, 志賀 敦, 小島 憲, 内藤 泰, 伊藤壽一: シスプラチン傷害マウスにおける血管条アポトーシス関連因子の解明. 第21回頭頸部自律神経研究会. 2003年8月23日. 大阪.
- 5) 田村哲也, 中川隆之, Lee Ji-Eun, 金 泰秀, 喜多知子, 遠藤 剛, 井口福一郎, 志賀 敦, 小島 憲, 内藤 泰, 伊藤壽一: シスプラチン傷害マウス蝸牛における nitrotyrosine, hydroxynonenal の発現. 第21回頭頸部自律神経研究会. 2003年8月23日. 大阪.
- 6) 竹林慎治, 中川隆之, 小島 憲, 金 泰秀, 喜多知子, 遠藤 剛, 井口福一郎, 内藤 泰, Dong Youyi, 伊藤壽一: マウス発生期の蝸牛における細胞増殖調節因子の発現について. 第21回頭頸部自律神経研究会. 2003年8月23日. 大阪.
- 7) T Endo, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Naito Y, Ito J: A new strategy of the drug delivery system to the inner ear. The 3rd International Symposium Inner Ear Pharmacology 2003/9/5. Malaga, Spain.
- 8) Kita T, Nakagawa T, Kim TS, Iwai K, Takebayashi S, Endo T, Iguchi F, Kojima K, Naito Y, Akaike A, Ito J: Effects of serofendic acid on survival of hair cells following aminoglycoside treatment. The 3rd International Symposium Inner Ear Pharmacology. 2003/9/5. Malaga, Spain.
- 9) Nakagawa T, Endo T, Iguchi F, Kita T, Tateya I, Kim TS, Tamura T, Takebayashi S, Naito Y, Tabata Y, Ito J: Novel strategies for sustained drug delivery into the inner ear. The 3rd International Symposium Inner Ear Pharmacology. 2003/9/5. Malaga, Spain.
- 10) Nakagawa T, Endo T, Iguchi F, Kita T, Tateya I, Kim TS, Tamura T, Takebayashi S, Naito Y, Tabata Y, Ito J: Novel strategies for sustained drug delivery into the inner ear. The 3rd International Symposium Inner Ear Pharmacology. 2003/9/5. Malaga, Spain.
- 11) Endo T, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Naito Y, Tabata Y, Ito J: A novel drug delivery system into inner ear. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 12) Ito J, Nakagawa T, Kojima K, Tateya I, Iguchi F, Endo T, Kim TS, Naito Y: Hair cell restoration by cell transplantation. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 13) Kim TS, Nakagawa T, Kitajiri S, Iguchi F, Endo T, Takebayashi S, Tamura T, Kita T, Kojima K, Naito Y, Lee JE, Ito J: Temporal disruption of adherens junctions in the mouse vestibular epithelium following aminoglycoside treatment. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.

- 14) Kita T, Nakagawa T, Lee JE, Kim TS, Endo T, Iguchi F, Shiga A, Naito Y, Ito J: Mechanisms of apoptosis of marginal cells in mouse stria vascularis Induced by cisplatin. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 15) Kitajiri S, Fukumoto K, Kikuchi S, Hata M, Nakagawa T, Kim TS, Sasaki H, Ito J, Tsukita S, Tsukita S: Deafness in radixin-deficient mice due to the degeneration of stereocilia in the cochlea hair cell. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 16) Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Fujino K, Kim TS, Hiratsuka Y, Tamura T, Kanemaru S, Shimizu Y, Ito J: Distribution and fate of autologous bone marrow stromal cells transplanted into the cochlea of gentamicin-treated chinchillas. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 17) Nakagawa T, Ito J: Surgical techniques for treatment of the mouse inner ear. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 18) Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Sakamoto T, Iguchi F, Naito Y, Sasai Y, Ito J: Restoration of auditory primary neurons by transplantation of embryonic stem cells of mice. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 19) Akiko T, Nishida, Kojima Ken, Ito J: A Novel gene, OC29, is expressed in the developing rat inner ear. The 40th meeting of the Inner Ear Biology Society. 2003/9/7~2003/9/10. Granada, Spain.
- 20) 井口福一郎, 中川隆之, 遠藤 剛, 金 泰秀, 小島 憲, 喜多知子, 竹林慎治, 田村哲也, 岩井浩治, 内藤 泰, 伊藤壽一: マウス内耳への細胞移植方法の検討. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日~2003年10月18日. 千葉.
- 21) 岩井浩治, 中川隆之, 遠藤 剛, 金 泰秀, 井口福一郎, 山本典生, 竹林慎治, 内藤 泰, 伊藤壽一: 発生段階の内耳感覚上皮における細胞増殖制御機構. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日~2003年10月18日. 千葉.
- 22) 遠藤 剛, 中川隆之, 喜多知子, 金 泰秀, 井口福一郎, 内藤 泰, 伊藤壽一: 新しい内耳薬剤局所投与方法: 徐放性ジェルの応用. 第13回日本耳科学会. 2003年/10/16~18. 千葉.
- 23) 喜多知子, 中川隆之, 金 泰秀, 井口福一郎, 遠藤 剛, 志賀 敦, 小島 憲, 内藤 泰, 伊藤壽一: シスプラチン誘発血管条障害におけるアポトーシス発生機序の解明. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日~2003年10月18日. 千葉.
- 24) 北尻真一郎, 中川隆之, 金 泰秀, 伊藤壽一: アミノ配糖体耳毒性におけるERM蛋白の関与. 2003年10月16日~2003年10月18日. 千葉.
- 25) 金 泰秀, 中川隆之, 坂本達則, 小島 憲, 田村すなほ, 喜多知子, 竹林慎治, 岩井浩治, 田村哲也, 井口福一郎, 遠藤 剛, 内藤 泰, 伊藤壽一: 器官培養内耳への胚性幹細胞移植. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日~2003年10月18日. 千葉.
- 26) 志賀 敦, 中川隆之, 中山明峰, 稲福繁, 遠藤 剛, 井口福一郎, 金 泰秀, 内藤 泰, 伊藤壽一: C57BL/6マウスにおける加齢と内耳機能の関係. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日~2003年10月18日. 千葉.
- 27) 田浦晶子, 伊藤壽一: 内耳の機能的再生. 第13回日本耳科学会. 2003年/10/16~18. 千葉.

- 28) 竹林慎治, 中川隆之, 小島 憲, 金 泰秀, 喜多知子, 遠藤 剛, 井口福一郎, 内藤 泰, 伊藤壽一: マウス発生期の蝸牛におけるb-cateninの発現について. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日～2003年10月18日. 千葉.
- 29) 田村哲也, 中川隆之, 金 泰秀, 遠藤 剛, 井口福一郎, 志賀 敦, 内藤 泰, 伊藤壽一: 神経幹細胞移植によるラセン神経節細胞再生. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日～2003年10月18日. 千葉.
- 30) 中川隆之, 遠藤 剛, 金 泰秀, 坂本達則, 井口福一郎, 竹林慎治, 田村哲也, 岩井浩治, 小島 憲, 喜多知子, 内藤 泰, 伊藤壽一: 胚性幹細胞移植によるラセン神経節再生. 第13回日本耳科学会. 2003年10月16日～2003年10月18日. 千葉.
- 31) 山本典生, 中川隆之, 伊藤壽一: Notch/RBP-J シグナル伝達系の阻害は生後マウスの内耳において異所性有毛細胞を誘導する. 第13回日本耳科学会. 2003年/10/16～18. 千葉.
- 32) 井口福一郎, 中川隆之, 遠藤 剛, 金 泰秀, 田村哲也, 竹林慎治, 喜多知子, 内藤 泰, 伊藤壽一: マウス内耳への細胞移植方法の検討. 第24回日本炎症・再生医学会. 2003年11月26日～2003年11月27日. 京都.
- 33) 喜多知子, 中川隆之, Lee JiEun, 金 泰秀, 井口福一郎, 遠藤 剛, 志賀 敦, 小島 憲, 内藤 泰, 伊藤壽一: シスプラチン誘発血管条障害における細胞死機構. 第24回日本炎症・再生医学会. 2003年11月26日～2003年11月27日. 京都.
- 34) 竹林慎治, 中川隆之, 小島 憲, 金 泰秀, 喜多知子, 遠藤 剛, 井口福一郎, 内藤 泰, Dong Youyi, 伊藤壽一: マウス蝸牛の発生期における細胞増殖調節機構. 第24回日本炎症・再生医学会. 2003年11月26日～2003年11月27日. 京都.
- 35) 中川隆之: 幹細胞を用いた内耳再生医療の開発. 第24回日本炎症・再生医学会. 2003年11月26日～2003年11月27日. 京都.
- 36) 中川隆之, 楯谷一郎, 井口福一郎, 金 泰秀, 遠藤 剛, 田村哲也, 喜多知子, 小島 憲, 内藤 泰, 伊藤壽一: 神経幹細胞移植による内耳再生. 第24回日本炎症・再生医学会. 2003年11月26日～2003年11月27日. 京都.
- 37) 内藤 泰: シンポジウム 脳機能画像からみた空間識. 第62回日本めまい平衡医学会. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003年11月28日. 横浜.
- 38) Kitajiri S, Fukumoto K, Kikuchi S, Hata M, Nakagawa T, Kim TS, Sasaki H, Ito J, Tsukita S, Tsukita S: ERM proteins are directly involved in the formation of stereocilia in a complicated redundant manner. ARO 2004 The 27th Annual MidWinter Meeting. 2004/2/22～2004/2/26. Florida, Daytona Beach, 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	小児人工内耳の適応と効果	ENTONI No.27	1-5	全日本出版会	東京	2003年7月15日
楯谷一郎 内藤 泰	小児人工内耳例の脳機能	ENTONI No.27	81-87	全日本出版会	東京	2003年7月15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
Morita T, Naito Y, Nagamine T, Fujiki N, Shibasaki H, Ito J	Enhanced activation of the auditory cortex in patients with inner-ear hearing impairment: a magnetoencephalographic study	Clin Neurophysiol	114:851-9	2003年1月1日
金賢熙、山口忍、 李相欣、内藤泰、 川野通夫	韓国と日本の人工内耳装用幼児の発達	音声言語医学	4:30-35	2003年1月1日
野中信之、 村尾卓也、 酒井俊一、中島誠、 馬場朱美、 西岡奈美江、 山口忍、國吉京子、 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
Tateya I, Naito Y, Hirano S, Kojima H, Inoue M, Kaneko K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Ito J	Inner ear hearing loss modulates ipsilateral temporal lobe activation by monaural speech stimuli	Neuroreport	15:14:763-7	2003年1月23日
中川隆之、 金泰秀、藤野清大、 井口福一郎、 遠藤剛、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	Equilibrium Research	62:2:83-87	2003年4月1日
伊藤壽一	メニエール病研究に関する最近の話題 治療を中心に Transplantation approach の内耳機能障害への応用	Equilibrium Research	62:2:117-120	2003年4月1日
Naito Y, Tateya I, Hirano S, Inoue M, Funabiki K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Nagahama Y, Fukuyama H, Ito J	Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study	Brain	126:1562-78	2003年5月21日
Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, Kim TS, Endo T, Yamada S, Kageyama R, Naito Y, Ito J	Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice	Neuroreport	15:14(13): 1677-81	2003年5月22日
Murai N, Tsuji J, Ito J, Mishina M, Hirano T	Vestibular compensation in glutamate receptor delta-2 subunit knockout mice: dynamic property of vestibulo-ocular reflex	Eur Arch Otorhinolaryngol	261:82-86	2003年5月27日

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号・頁	出版年
Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Dong Y, Yuki K, Naito Y, Lee SH, Ito J	A novel model for rapid induction of apoptosis in spiral ganglions of mice	Laryngoscope	113:6:994-9	2003年6月1日
内藤 泰	脳機能画像からみた空間識	Equilibrium Research	62:3:157-167	2003年6月1日
Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Fujino K, Kim TS, Hiratsuka Y, Tamura T, Kanemaru S, Shimizu Y, Ito J	Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas	Neuroreport	15:1-4	2003年8月1日
Kitajiri S, Furuse M, Morita K, Saishin-Kiuchi, Y, Kido H, Ito J, Tsukita S	Expression patterns of claudins, tight junction adhesion molecules, in the inner ear	Hearing Reserch	187(1-2) 25-34	2003年10月6日
Kojima K, Takebayashi S, Nakagawa T, Ito J	Expression of nestin epitopes in the developing rat cochlea sensory epithelia	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:14-17	2004年1月1日
Takebayashi S, Nakagawa T, Kojima K, Kim TS, Kita T, Dong Y, Endo T, Iguchi F, Naito Y, Omori K, Ito J	Expression of β -catenin in developing auditory epithelia of mice	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:18-21	2004年1月1日
Kim TS, Nakagawa T, Lee JE, Fujino K, Iguchi F, Endo T, Naito Y, Omori K, Lefebvre PP, Ito J	Induction of cell proliferation and catenin β -expression in rat utricles in vitro	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:22-25	2004年1月1日
Kojima K, Tamura S, Nishida A, Ito J	Generation of inner ear hair cell immunophenotypes from neurospheres obtained from fetal rat central nervous system in vitro	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:26-30	2004年1月1日
Fujino K, Kim TS, Nishida A, Nakagawa T, Omori K, Naito Y, Ito J	Transplantation of neural stem cells into explants of rat inner ear	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:31-33	2004年1月1日
Kim TS, Kojima K, Nishida A, Tashiro K, Lee JE, Fujino K, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Naito Y, Omori K, Lefebvre PP, Ito J	Expression of calretinin by fetal otocyst cells after transplantation into damaged rat utricle explants	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:34-38	2004年1月1日

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号・頁	出版年
Taura A, Ito J, Ohmori H	A fine method to evaluate the physiological function of vestibular hair cells	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:39-42	2004年1月1日
Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Endo T, Kim TS, Dong Y, Kita T, Kojima K, Naito Y, Omori K, Ito J	Surgical techniques for cell transplantation into the mouse cochlea	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:43-47	2004年1月1日
Sakamoto T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Iguchi F, Naito Y, Sasai Y, Ito J	Fates of mouse ES cells transplanted into inner ears of adult mice and embryonic chickens	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:48-52	2004年1月1日
Kojima K, Murata M, Nishio T, Kawaguchi S, Ito J	Survival of fetal rat otocyst cells grafted into the damaged inner ear	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:53-55	2004年1月1日
Morita T, Naito Y, Tsuji J, Nakamura T, Yamaguchi S, Ito J	The Relationship between cochlear implant outcome and a diameter of cochlear nerve depicted in MRI	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:56-59	2004年1月1日
Morita T, Naito Y, Nakamura T, Yamaguchi S, Tsuji J, Ito J	Chronological changes of stimulation levels in prelingually deafened children with cochlear implant	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:60-64	2004年1月1日
Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Tateya I, Endo T, Kim TS, Dong Y, Kita T, Kojima K, Naito Y, Omori K, Ito J	Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochlea injured by cisplatin	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:65-68	2004年1月1日
Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Kita T, Murai N, Naito Y, Lee SH, Ito J	Signaling pathway for apoptosis of vestibular hair cells of mice due to aminoglycosides	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:69-74	2004年1月1日
Magrufov A, Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Yamashita M, Shimizu Y, Ito J	Tissue engineering for the regeneration of the mastoid air cells: a preliminary in vitro study	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:75-79	2004年1月1日
Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Magrufov A, Yamashita M, Shimizu Y, Takahashi H, Ito J	Regeneration of the mastoid air cells in clinical applications	Acta Otolaryngol (Stockh)	Suppl 551:80-84	2004年1月1日

20030596

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