

## ミュータジェネシスによる難聴モデルマウス系統の樹立と解析

研究協力者：美野輪 治(理化学研究所ゲノム科学総合研究センター  
ゲノム機能情報研究グループ)

### 研究要旨

聴覚異常モデル動物は、症候群性、非症候群性いずれの場合のヒト難聴モデルとしても、その、原因・発症機構および治療法を研究する上で有用である。特に遺伝的操作を適用するのに有利な実験用マウスにおける聴覚変異体の樹立とその解析は極めて重要と考えられる。本研究において、我々は、マウス ENU ミュータジェネシスプロジェクト(ENU 誘発変異体開発計画)、の一環として、多岐にわたる優性表現型検索法の中で、効率的に聴覚異常マウスの検索・解析を実施することが可能な方法を確立し、現在までのところ、27 の優性聴覚異常系統を樹立した。これらの系統に関して、マッピング、候補遺伝子の配列決定法等により原因遺伝子の探索を行い、4 系統について原因遺伝子における点突然変異を同定し、10 系統において原因遺伝子存在領域を確定した。

### 研究目的

Forward genetics の手法と概念を実験用マウスに適用し、ENU 誘発マウス突然変異体の開発を行い、効率的に聴覚変異体マウスを樹立・解析する事により、ヒト難聴モデルになり得る新規系統を樹立する。

### 研究方法

G0 マウスとしては、8 週齢の C57BL/6JJ 雄マウスに 100-75mg/kg の変異原 ENU を週 1 回計 2-3 回投与し 4 週間単飼後、ICR 雌マウスに対する不妊テストを 4 週間行い不妊を確認したものを使用した。これら G0 マウスの初回 ENU 投与後 13 週目から DBA/2J 雌又は、C3H 雌マウスとの交配を実施し、G1 マウスを生産した。Modified-SHIRPA 法スクリーニングにおける驚愕

反応検査(8 週齢、click box を使用)により異常が見出された G1 マウスについて、二次スクリーニングとして聴性脳幹反応(ABR)の測定を実施した。ABR の測定においては、40kHz 以上の超音波領域における近交系マウスの正常基準値設定を試みた。ABR の測定結果は、聴覚異常の有無、難聴の程度の定量化、即ち正常・異常判定のみならず、初期解析(initial characterization)として、これら変異体候補の聴覚異常の特性を記述するために使用した。原因遺伝子の探索は、以下の方法によった。1. Rough mapping のための TaqMan PCR 法による SNP 解析、2. Semi-fine mapping のための Mit marker による SSLP 解析及び SNP の RFLP 解析、3. Candidate gene approach による候補遺伝子の選択・配列

決定、4. Fine mapping-positional cloning  
のための多交配産子生産。

(倫理面への配慮)

ヒト及びヒト由来材料は扱わない。実験用マウスに関しては、手術、淘汰、その他取り扱いについて、苦痛除去に留意し、実験開始の前に、その方法、計画について理化学研究所実験動物委員会の承認を受けた。

## 研究結果

### (1) 聴覚変異体の単離

11874 匹の G1 を驚愕反応検査によりスクリーニングした。驚愕反応に異常が認められた 49 匹の G1 について、聴性脳幹反応 (ABR) 測定装置を用いて、その特性を解析した。49 匹中、ABR 測定により聴覚異常と判定されたのは 36 匹であった。これら各候補の表現型のうち、現在までに遺伝性が確認されたのは 27 系統においてであった。又、これらの系統で旋回など行動異常を伴うものは、2 系統のみであった。

### (2) 原因遺伝子の探索 ; Rough mapping

得られた 27 系統のうち 16 系統について、SNP 解析による rough mapping を実施した。この内、4 系統で、候補遺伝子が chromosome 6 に高い存在可能性を示した。又、別の 10 系統は、chromosome 10 に存在可能性を示した。

### (3) 原因遺伝子の探索 ; 候補遺伝子配列決定

上記 chromosome 6 に原因遺伝子を持つ 4 系統について、Mit marker による SSLP 解析を行った後、候補遺伝子の選別、配列決定を行ったところ、いずれも、Atp2b2/Pmca2 遺伝子上に変異を確認し、この変異

が難聴表現型の原因であると結論した。それらは以下のような missense mutation であった ; K250R (M6-1), E412G (M6-2), V629E (M6-3), V657E (M6-4)。これらの系統の M2 表現型は、閾値の値で見ると同一ではなく、内耳の組織学的障害の程度もそれぞれ異なっており、Pmca2 遺伝子産物の変異の部位による機能変化の差異が、表現型に反映されると考えられた。又、chromosome 10 上に原因遺伝子を持つ 10 系統のうち、8 系統については、Cdh23 を原因遺伝子候補から排除出来なかったが、残りの 2 系統については、Cdh23 を含まない領域に未知の原因遺伝子が存在する事が推定された。

### (4) 超音波感受性

通常の実験用のマウス系統においては、1 系統のみ、40kHz 以上の周波数の音刺激で ABR を明瞭に示すものがある以外は、40kHz 以上の周波数を知覚する能力を持たない事が推定された。

## 考 察

ヒト遺伝性非症候群性難聴において、現在まで、優性、劣性、X 染色体連鎖遺伝様式を合わせて、原因遺伝子の同定されたものは 40 近くに上り、これらの遺伝子の産物から推定される内耳における障害は、それぞれ、コルチ器、血管条、ラセン靭帯、ラセン神経節等、の形態、機能異常に及び、これらの難聴の一次的な原因が、著しく多様であることを示唆する。既に難聴の表現型を示す変異体マウス (自然発生、ノックアウトマウス等) は、かなり知られているが、

本研究により樹立された聴覚変異体は、表現型解析の結果から非症候群性と考えられる点で、ヒトの遺伝性非症候群性遺伝性難聴の良いモデルである可能性が高い。

一方、症候群性、非症候群性いずれの場合のヒト難聴疾患の原因と治療法を研究する上でも、マウスモデルはやはり重要である。Chromosome 10上に原因遺伝子が map された 8 系統は、*cdh23* 又は、*pcdh15* が原因遺伝子である可能性を排除せず、これらの遺伝子変異がヒトでは Usher Syndrome の原因ともなるし、非症候群性難聴の原因にもなる事を考慮すれば、より詳細な表現型解析により聴覚系以外での表現型を見い出せる可能性が残る。

*Atp2b2/Pmca2* 遺伝子の変異については、最近ヒトにおける相同遺伝子の変異が見出され、実験用マウスでは出現しやすい変異体であることを考えると、聴覚系の上皮・神経細胞、或いはそれ以外の細胞組織において、ヒトとマウスで細胞内 Calcium 濃度の調節機構が、やはり共通である可能性を示唆している。又、我々の得た 4 つの allele の各々の表現型の差異と、変異の産物に与える効果を比較する事で、有毛細胞の信号変換機構における Calcium の役割理解の手がかりなることが期待される。

## 結 論

1. ENU mutagenesis による優性変異体スクリーニングにおいて、驚愕反応試験による一次スクリーニングと聴性脳幹反応 (ABR) の測定による解析の組み合わせにより、27 系統の聴覚異常マウス系

統を樹立した。

2. これらのうち、Chr6 に原因遺伝子の存在が確定したものが 4 系統、Chr10 が 10 系統存在した。
3. 同一遺伝子で複数の allele が同定される場合、遺伝子機能の解析に有用である一方、Candidate gene の存在しない領域にマップされる場合は、新規遺伝子変異系統であることが期待される。

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) A Genetic Approach for Determining Frequency Dependent Hearing Abnormality in Mouse ; Effects of Genetic Background, the Mouse as an Instrument in Ear Research II, (Oct., 2005)
  - 2) 体系的なマウス突然変異体開発プロジェクト (2005-6). 難聴モデルマウスの探索と解析, 第 27 回日本分子生物学会年会、(2005 年 12 月)

## 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑 誌

1. Mimura T, Sato E, Sugiura M, Yoshino T, Naganawa S, Nakashima T : Hearing loss in patients with enlarged vestibular aqueduct : air-bone gap and audiological Bing test. *Int J Audiol* **44** : 466-469, 2005.
2. Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H : Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? A population-based aging study. *Int J Audiol* **44** : 86-91, 2005.
3. Sone M, Hayashi H, Yamamoto H, Hoshino T, Mizushima T, Nakashima T : Upregulation of HSP by geranylgeranylacetone protects the cochlear lateral wall from endotoxin-induced inflammation. *Hear Res* **204** : 140-146, 2005.
4. Sugiura M, Nakashima T, Naganawa S, Otake Y, Mukaida T, Sone M, Sato E : Sudden sensorineural hearing loss associated with inner ear anomaly. *Otol Neurotol* **26** : 241-246, 2005.
5. Sugiura M, Sato E, Nakashima T, Sugiura J, Furuhashi A, Yoshino T, Nakayama A, Mori N, Murakami H, Naganawa S : Long-term follow-up in patients with Pendred syndrome : vestibular, auditory and other phenotypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **262** : 737-743, 2005.
6. Tominaga M, Yamamoto H, Sone M, Teranishi M, Nakashima T : Response of cochlear blood flow to prostaglandin E<sub>1</sub> applied topically onto the round window. *Acta Otolaryngol* **126** : 232-236, 2006.
7. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Sato E, Kojima S, Nakashima T : Inner ear hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* (in press)
8. Ishida IM, Sugiura M, Nakashima T, Naganawa S, Sato E, Sugiura J, Yoshino T : The Lateral semicircular canal and vertigo in patients with large vestibular aqueduct syndrome. *Otol Neurotol* (in press)
9. Nakashima T, Sone M, Fujii H, Teranishi M, Yamamoto H, Otake H, Sugiura M, Naganawa S : Blood flow to the promontory in cochlear otosclerosis. *Clin Otolaryngol* (in press)
10. Sone M, Katayama N, Otake N, Sato E, Fujimoto Y, Ito M, Nakashima T : Characterizing the auditory changes in a case with tumor metastasis to the bilateral internal auditory canals *J Clin Neurosci* (in press)
11. 中島 務, 寺西正明 : 突発性難聴の治療と効果判定. *ENTONI* **54** : 20-27, 2005.
12. 中島 務 : 原因不明の耳鳴りを伴う突然の難聴－「突発性難聴」. *毎日ライフ* 2005年12

月号

13. 曾根三千彦, 山本浩志, 中島 務: 蝸牛耳硬化症. 耳喉頭頸 **77** : 962-963, 2005
14. 中島 務, 杉浦 真: 突発性難聴の今: 突発性難聴と突発難聴・特発性難聴. 耳喉頭頸 **78** : 199-204, 2006.
15. 寺西正明, 中島 務: 突発性難聴の診断と治療. JOHNS (印刷中)
16. Morizane I, Hakuba N, Hyodo J, Shimizu Y, Shinomori Y, Fujita Y, Yoshida T, Gyo K : Ischemic damage increases nitric oxide production via inducible nitric oxide synthase in the cochlea. Neuroscience Letters **391** : 62-67, 2005
17. Shimizu Y, Hakuba N, Hyodo J, Taniguchi M, Gyo K : Kanamycin ototoxicity in glutamate transporter knockout mice. Neuroscience letters **380** : 243-246, 2005
18. Morizane I, Hakuba N, Shimizu Y, Shinomori Y, Fujita K, Yoshida T, Shudou M, Gyo K : Transient cochlear ischemia and its effects on the stria vascularis. Neuroreport May 31 **16** (8) : 799-802, 2005.
19. Hakuba N, Hata R, Morizane I, Feng G, Shimizu Y, Fujita K, Yoshida T, Sakanaka M, Gyo K : Neural stem cells suppress the hearing threshold shift caused by cochlear ischemia. Neuroreport Sep 28 **16** (14) : 1545-1549, 2005.
20. Hinohira Y, Yanagihara N, Gyo K : Surgical treatment of retraction pocket with bone pate:scutumplasty for cholesteatoma. Otolaryngol Head Neck Surg Oct **133**(4) : 625-628, 2005.
21. Hato N, Kohno H, Okada M, Hakuba N, Gyo K, Iwakura T, Tateno M : A New Tool for Testing Ossicular Mobility during Middle Ear Surgery-Preliminary Report of 4 Cases-. Otol Neurotol (in press) 2006.
22. 小林泰輔、暁 清文 : 【耳鼻咽喉科領域における難治性疾患】 悪性外耳道炎. JOHNS **21** : 1265-1267, 2005.
23. 羽藤直人、河野 尚、山田啓之、菰渕勇人、本多伸光、暁 清文 : アテロコラーゲン製人工神経を用いた顔面神経再生研究. Otology Japan **15** (3) : 203-208, 2005.
24. 白馬伸洋、暁 清文 : 耳鳴治療の最前線 9. 低出力レーザー. ENTONI **49** : 76-79, 2005.
25. Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Fukuda S, Kawabata H, Bergstrom T : Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. Pediatr Infect Dis J **24** : 97-101, 2005
26. Kashiwamura M, Fukuda S, Chida E, Matsumura M : Locations of congenital cholesteatoma in the middle ear in Japanese patients. Am J Otolaryng **26** : 372-376, 2005
27. Kawashima K, Ihara K, Nakamura M, Nakashima T, Fukuda S, Kitamura K :

- Epidemiological study of mumps deafness in Japan. *Auris Nasus Larynx* **32** : 125-128, 2005
28. 福田 諭 : <総説>特集 耳鼻咽喉科とウイルス 2.難聴とウイルス. 耳喉頭頸 **78** : 25-30, 2006
  29. 福田 諭 : ウイルス感染による難聴. 日本医事新報 **4228** : 1-6, 2005
  30. 福田 諭 : 質疑応答 流行性耳下腺炎後の難聴. 日本医事新報 **4247** : 127-128, 2005
  31. 古田 康, 福田 諭 : <総説>特集 顔面神経麻痺 2.顔面神経麻痺の原因診断. 耳喉頭頸 **14** : 247-251, 2005
  32. 古田 康, 大谷文雄, 相澤寛志, 福田 諭 : Bell 麻痺症例における HSV-1 再活性化動態. *Facial N Res Jpn* **25** : 42-45, 2005
  33. 柏村正明, 千田英二, 松村道哉, 小原修幸, 佐伯昌彦, 福田 諭 : 手術ナビゲーション使用下の外耳道閉鎖症手術の課題. 耳展 **48** : 363-367, 2005
  34. 千田英二, 福田 諭 : 文献からみた突発性難聴の自然経過. *ENITONI* **54** : 13-19, 2005
  35. 川島慶之, 井原一成, 中村美詠子, 福田 諭, 中島 務, 喜多村 健 : 流行性耳下腺炎(ムンプス)と難聴. *小児内科* **37**(1) : 63-66, 2005
  36. 佐藤宏昭 : 急性低音障害型感音難聴の病態—画像診断によるアプローチ—. 耳鼻臨床 **98**(4) : 263-267, 2005
  37. 金田裕治, 水川敦裕, 佐藤宏昭, 村井和夫 : 耳鳴治療の最前線 1. 薬物療法の変遷. *ENTONI* **49** : 40-45, 2005
  38. 桑島 秀, 石島 健, 佐藤宏昭, 村井和夫 : 耳鳴治療の最前線 10. 高気圧酸素療法. *ENTONI* **49** : 81-85, 2005
  39. 水川敦裕, 石島 健, 佐藤宏昭 : 耳閉塞感を主訴とした顔面神経鞘腫の一例. *Audiology Japan* **48**(2) : 142-146, 2005
  40. 亀井昌代, 大河由佳, 石島 健, 佐藤宏昭, 小林 仁, 黒瀬 顕 : 肺腺癌の合併により重篤化した好酸球性中耳炎例. 耳鼻臨床 **98**(8) : 611-616, 2005
  41. 鎌田喜博, 佐藤宏昭 : 突発性難聴と急性低音障害型感音難聴. *ENTONI* **54** : 28-33, 2005.
  42. 佐藤宏昭 : 耳閉感で気づく「急性低音障害型感音難聴」. 早めの受診が大事 ●急性感音難聴 毎日ライフ **36**(12) : 19-21, 2005
  43. Yamazaki K, Sato H, Murai K, Ogawa K : Infantile congenital petrosal cholesteatoma : a case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhi* **69**(12) : 1703-1707, 2005
  44. Oguchi T, Ohtsuka A, Hashimoto S, Oshima A, Kobayashi Y, Nagai K, Matsunaga T, Iwasaki S, Nakagawa T, Usami S : Clinical features of patients with GJB2 (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated genotypes and expression patterns.



- J Human Genetics **50** : 76-83, 2005.
45. Iwasaki S, Nagura M, Mizuta K : Cochlear implantation in a patient with eosinophilic otitis media. Eur Arch Otorhinolaryngol (in press)
  46. Iwasaki S, Maruyama Y, Hotta Y, Hashimoto Y, Nagura M : Correlation of Age at Onset of Visual Symptoms and Hearing Impairment in Retinitis Pigmentosa. International ophthalmology (in press)
  47. Shi H, Nakamura M, Iwasaki S, Aoki N : Diabetes is a risk factors for idiopathic sudden deafness. Auris Nasus Larynx (in press)
  48. 橋本泰幸, 岩崎 聡, 名倉三津佳, 武林 悟, 水田邦博, 峯田周幸 : Usher 症候群タイプ II・IIIの臨床経過の検討. Audiology Japan **48**(3) : 214-219, 2005
  49. 岩崎 聡, 橋本泰幸, 名倉三津佳, 武林 悟, 水田邦博, 峯田周幸 : 埋め込み型骨導補聴器 (BAHA) 2 症例の経験－従来型補聴器との補聴効果の比較－. 日耳鼻会報 **108**(11) : 1110-1113, 2005.
  50. 岩崎 聡, 名倉三津佳, 峯田周幸 : 網膜色素変性症とめまいの自覚－全国アンケート調査結果－. Equilibrium Research **65**(4) : 220-224, 2005
  51. 岩崎 聡 : 特集 : 聴力改善手術 6.人工中耳 2)BAHA. 耳候頭頸 **77**(5) : 149-160, 2005.
  52. 岩崎 聡 : 聴覚障害と補聴機器の選択－将来展望を含めて－Current Article. 耳候頭頸 **77**(7) : 429-439, 2005.
  53. 岩崎 聡 : 埋込み型補聴器とは. 「毎日ライフ」毎日新聞社出版局 **12** : 41-44, 2005.
  54. 岩崎 聡 : 人工聴器－補聴器(デジタル, bone anchored HA). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の最新医療. 先端医療シリーズ 35 先端医療技術研究所 292-296, 2005.
  55. Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Masuda M, Ogawa K, Okano H. Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. J Neurosci Res **83** : 575-83, 2006.
  56. Masuda M, Nagashima R, Kanzaki S, Fujioka M, Ogita K, Ogawa K. Nuclear factor-kappa B nuclear translocation in the cochlea of mice following acoustic overstimulation. Brain Res **1068** : 237-47, 2006
  57. Araki K, Shiotani A, Watabe K, Saito K, Moro K, Ogawa K. Adenoviral GDNF gene transfer enhances neurofunctional recovery after recurrent laryngeal nerve injury. Gene Ther **13** : 296-303, 2006.
  58. Okamoto Y, Hoya N, Kamiya K, Fujii M, Ogawa K, Matsunaga T. Permanent threshold shift caused by acute cochlear mitochondrial dysfunction is primarily mediated by degeneration of the lateral wall of the cochlea. Audiol Neurootol **10** : 220-33, 2005.

59. 新田清一, 小川 郁, 田副真美: 耳鳴患者の心理状態・生活状況に関する検討. *Audiology Japan* **48**: 617-622, 2005.
60. 佐藤美奈子, 片岡ちなつ, 田副真美, 小川 郁: 検査結果から考える decision making 小児耳鼻咽喉科領域の疾患における心理検査 小児心因性難聴を中心に. *小児耳鼻咽喉科* **26**: 28-31, 2005.
61. 小川 郁: 五感の生理, 病理と臨床: 突発性難聴. *医学のあゆみ* **215**: 763-767, 2005.
62. 小川 郁: 耳鼻咽喉科領域における最近の話題. 耳鳴りの治療 TRT. *日本医師会雑誌* **134**: 1495-1499, 2005.
63. 佐藤美奈子, 小川 郁, 斎藤秀行, 山下大介, 弓削 勇, 増田正次, 岡本康秀, 栗田昭宏: 突発性難聴治療後患者に対するアンケート調査 HHIA(Hearing Handicap Inventory for Adults)による両側性感音難聴症例との比較. *日耳鼻* **108**: 1158-1164, 2005.
64. 浅間洋二, 五島史行, 國弘幸伸, 小川 郁: 急性感音性難聴を示した海綿状血管腫の一症例. *Equilibrium Research* **64**: 71-75, 2005.
65. 小林宏成, 五島史行, 國弘幸伸, 小川 郁, 斎藤 晶, 神崎 仁: 回旋性視覚刺激下の自覚的垂直位 (Subjective Visual Vertical: SVV) とvection. *Equilibrium Research* **64**: 57-63, 2005.
66. 小川 郁: 【耳鼻咽喉科領域における難治性疾患】外リンパ瘻. *JOHNS* **21**: 1232-1236, 2005.
67. 神崎 晶, 小川 郁: 【視聴覚の再生】有毛細胞の再生とらせん神経節細胞変性の保護について. *再生医療* **4**: 215-220, 2005.
68. 小川 郁: 【視聴覚の再生】慢性感音難聴に対する治療戦略と人工中耳・人工内耳. *再生医療* **4**: 207-213, 2005.
69. 新田清一, 小川 郁: 耳鳴治療の最前線 集学的療法. *MB ENT* **49**: 110-115, 2005.
70. 小川 郁: 耳鳴の成因に関する最近の知見 耳鳴と自律神経. *MB ENT* **49**: 12-15, 2005.
71. 五島史行, 國弘幸伸, 荒木康智, 斎藤 晶, 小川 郁: ドロップアタックを認めたメニエール病の2症例. *日耳鼻* **108**: 222-225, 2005.
72. 小川 郁: 症状からみた感染症の診断と治療 顔面神経麻痺. *JOHNS* **21**: 183-187, 2005.
73. Matsunaga T, Hirota E, Bito S, Niimi S, Usami S: Clinical course of hearing and language development in GJB2 and non-GJB2 deafness following habilitation with hearing aids. *Audiol Neurotol* **11**(1): 59-68, 2006
74. Oshima A, Suzuki S, Takumi Y, Hashizume K, Abe S, Usami S: CRYM mutations cause deafness through thyroid hormone binding properties in the fibrocytes of the cochlea. *J Med Genet* (In press) 2006
75. Usami S: Genetic diagnosis of deafness *Nippon Rinsho* **63**: 258-63, 2005

76. Nakagawa T, Yamashita M, Hisashi K, Usami S, Kakazu Y, Shibata S, Nakashima T, Koike K, Kubo K, Komune S : GABA-induced response in spiral ganglion cells acutely isolated from guinea pig cochlea. *Neurosci Res* **53**(4) : 396-403, 2005
77. Kimura Y, Kouda H, Eishi Y, Kobayashi D, Suzuki Y, Ishige I, Iino Y, Kitamura K : Detection of mitochondrial DNA from human inner ear using real-time polymerase chain reaction and laser microdissection. *Acta Oto-laryngol* **125** : 697-701, 2005
78. Tokano H, Maehara H, Nakamura H, Makino N, Iwasaki A, Kitamura K : Short-term effect of argon plasma coagulation of the inferior turbinate in patients with perennial nasal allergy . *Auris Nasus Larynx* **32** : 145-150, 2005
79. Noguchi Y, Yashima T, Hatanaka A, Uzawa M, Yasunami M, Kimura A, Kitamura K : A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low – frequency sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* **125** : 1189-1194, 2005
80. 牧野奈緒, 戸叶尚史, 前原浩史, 金沢弘美, 喜多村 健 : 花粉飛散期に下鼻甲介蒸散術を行った3例—アルゴンプラズマによる治療の予備報告—. *耳鼻臨床* **98**(1) : 39-45, 2005
81. Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, et al : An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5 untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am J Hum Genet* **77** : 280-296, 2005
82. Ito T, Noguchi Y, Yashima T, Kitamura K : SIX1 mutation associated with enlargement of the vestibular aqueduct in a patient with Branchio-Oto syndrome. *Laryngoscope* (in press)
83. Owada K, Ishikawa K, Toru S, Ishida G, Gomyoda M, Tao O, Noguchi Y, Kitamura K, Kondo I, Noguchi E, Arinami T, Mizusawa H : A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* **65** : 629-632, 2005
84. 吉川欣亮, 戸叶尚史, 喜多村 健, 米川博通 : これからの疾患モデル動物, I型 Usher 症候群 : USH1 モデルマウス. *Mol Medicine* **42** : 694-700, 2005
85. 野澤真理子, 堤 剛, 喜多村 健 : 症候性めまい. *MB ENT* **47** : 46-51, 2005
86. 喜多村 健 : 特集 前庭機能とめまい 序文. *神経進歩* **49**(2) : P158, 2005
87. 堤 剛, 喜多村 健 : 前庭障害の動作解析. *神経進歩* **49**(2) : 205-214, 2005
88. 喜多村 健 : 内耳奇形によるめまいの鑑別診断. *めまい診断のコツと落とし穴* : **102**, 中山書店, 2005
89. 喜多村 健 : メニエール病に対する鼓室チューブ留置術の有効性. *めまい診断のコツと落とし穴* : 113, 中山書店, 2005

90. 堤 剛, 喜多村 健 : 特集・橋と延髄 めまい. *Brain Medical* **17**(2) : 47-52, 2005
91. 伊藤 卓, 喜多村 健 : 遺伝性難聴. *JOHNS* **21**(9) : 1243-1246, 2005
92. 畑中章生, 喜多村 健 : 聴覚 耳鳴り治療の現状と問題点. *医学のあゆみ* **215**(3) : 215-217, 2005
93. 喜多村 健 : 聴覚と遺伝性難聴. *細胞* **37**(13) : 4-5, 2005
94. 高橋直人, 戸叶尚史, 喜多村 健 : 両側外耳道閉鎖症は手術をすべきか? -埋め込み型骨導補聴器使用の立場から-. *JOHNS* **21**(11) : 1607-1609, 2005
95. 佐藤悠子, 堤 剛, 喜多村 健 : 小脳障害の検査 神経耳科学的検査. *CLINICAL NEUROSCIENCE* **23**(12) : 1391-2393, 2005
96. 前原浩史, 喜多村 健 : 頭頸部の診察法 外耳道・鼓膜検査法. *臨床医* **31** : 829-831, 2005
97. 前原浩史, 喜多村 健 : 頭頸部の診察法 聴力検査法. *臨床医* **31** : 833-835, 2005
98. 前原浩史, 喜多村 健 : 頭頸部の診察法 鼻腔・喉頭検査法. *臨床医* **31** : 836-839, 2005
99. 福田章一郎, 問田直美, 福島邦博, 片岡裕子, 西崎和則 : 新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われた乳児の聴覚評価. *Audiology Japan* **48** : 135-141, 2005
100. 川崎聡大, 杉下周平, 福島邦博, 片岡裕子, 長安吏江, 市川智継, 西崎和則 : 軽度難聴児の言語発達に与える高次脳機能-神経心理学的評価に基づく認知特性の検討-. *小児耳鼻咽喉科* **26** : 51-55
101. 中川尚志, 福島邦博, 牧嶋知子, 山下道子, 賀数康弘, 小宗静男 : 大学病院耳鼻科外来における難聴の遺伝カウンセリング. *耳鼻と臨床* **52** : 1-6, 2006
102. 福島邦博 : 人工内耳装用児の長期的な言語発達. *JOHNS* **21**(4), 601-603.
103. 福島邦博 : 耳鼻科的評価と治療・指導-難聴のハイリスク. *周産期医学* **35**(4), 474-477.
104. 福島邦博 : 新生児難聴の診断. *日本医師会雑誌* **134**(8), 1517
105. 片岡祐子, 福島邦博, 西崎和則 : 新生児聴覚スクリーニングと耳鼻科的検査. *周産期医学* **35**(9), 1258-1262.
106. 假谷 伸, 福島邦博, 木林並樹, 西崎和則 : 中耳貯留液から考えること. *小児耳鼻咽喉科* **26**(2), 23-27.
107. 片岡祐子, 福島邦博, 西崎和則 : 13.耳鼻咽喉科-新生児聴覚スクリーニング 要精密検査児のフォローアップ-. *産科と婦人科* **73**(1), 70-75.
108. 川崎聡大, 福島邦博, 片岡祐子, 市川智継, 中塚秀樹, 西崎和則 : 聴性定常反応検査の周波数別聴力 : 標準純音聴力検査との比較-BIS 値を指標とした覚醒度の与える影響-. *耳鼻と臨床* **52**(1), 33-37.
109. Maeda Y, Fukushima K, Kakiuchi M, Orita Y, Nishizaki K, Smith RJH : RT-PCR analysis of Tecta, Coch, Eya4 and Strc in mouse cochlear explants. *Neuroreport*. **16** : 361-365, 2005.

110. Takeda Y, Tsujigiwa H, Nagatsuka H, Nagai N, Yoshinobu J, Okano M, Fukushima K, Takeuchi A, Yoshino T, Nishizaki K. Regeneration of rat auditory ossicles using recombinant human BMP-2/collagen composites. *J Biomed Mater Res* **73A** : 133-141, 2005
111. Maeda Y, Fukushima K, Nishizaki K, Smith RJH *In vitro* and *in vivo* suppression of *GJB2* expression by RNA interference. *Human Molec Genet.* **14** : 1641-1650, 2005
112. Takeda Y, Tsujigiwa H, Nagatsuka H, Nagai N, Yoshinobu J, Okano M, Fukushima K, Takeuchi A, Yoshino T, Nishizaki K : Regeneration of rat auditory ossicles using recombinant human BMP-2/collagen composites.
113. Kariya S, Okano M, Hattori H, Sugata Y, Matsumoto R, Fukushima K, Schachem PA, Cureoglu S, Paparella MM, Nishizaki K : Th1/Th2 and regulatory cytokines in adults with otitis media with effusion. *Otology and neurootology in printing*
114. Kakiuchi M, Tsujigiwa H, Orita Y, Nagatsuka H, Yoshinobu J, Kariya S, Haginomori S, Orita S, Fukushima K, Okano M, Nagai N, Nishizaki K : Cyclooxygenase 2 expression in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol.* **27** : 81-85, 2006
115. 橋本大門, 佐野 肇, 小野雄一, 新田光邦, 上條貴裕, 岡本牧人 : Slow Type 突発性難聴の臨床的検討. *Audiology Japan* **48**(3) : 205-213, 2005.
116. 上條貴裕, 佐野 肇, 小野雄一, 橋本大門, 岡本牧人 : 突発性難聴の長期観察. *Otology Japan* **15**(3) : 209-214, 2005
117. Masuya H, Inoue M, Wada Y, Shimizu A, Nagano J, Kawai A, Inoue A, Kagami T, Hirayama T, Yamaga A, Kaneda H, Kobayashi K, Minowa O, Miura I, Gondo Y, Noda T, Wakana S, Shiroishi T : Implementation of the modified-SHIRPA protocol for screening of dominant phenotypes in a large-scale ENU mutagenesis program. *Mamm Genome.* 2005 Nov **16**(11) : 829-37.
118. Sakuraba Y, Sezutsu H, Takahasi KR, Tsuchihashi K, Ichikawa R, Fujimoto N, Kaneko S, Nakai Y, Uchiyama M, Goda N, Motoi R, Ikeda A, Karashima Y, Inoue M, Kaneda H, Masuya H, Minowa O, Noguchi H, Toyoda A, Sakaki Y, Wakana S, Noda T, Shiroishi T, Gondo Y : Molecular characterization of ENU mouse mutagenesis and archives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Oct 21 **336**(2) : 609-16.

## 書 籍

1. 中島 務：外耳・中耳に異常を認めなくて気骨導差 診断の pitfall. 中山書店(印刷中)
2. 佐藤宏昭:急性感音難聴. 今日の治療指針 2005年版 医学書院, 東京, 1026-1027, 2005
3. 岩崎 聡：アッシャー症候群について. 網膜色素変性症白書 日本網膜色素変性症協会(編), 30-32, 2004.
4. 喜多村 健：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究. 平成16年度総括・分担研究報告書, 2005
5. 喜多村 健：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究. 平成14年度～平成16年度総合研究報告書, 2005
6. 古宇田寛子, 喜多村 健：基本医学略語辞典 耳鼻咽喉科領域. 奈良信雄編. 中外医学社 2005
7. 福島邦博：2006 今日の治療指針 突発性難聴 1060 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編 医学書院 東京 2006