

厚生労働科学研究研究費補助金

内耳性難聴に対する細胞移植システムの構築に関する研究

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 小川郁

平成19 (2007) 年 4月

目 次

I. 総括研究報告

内耳性難聴に対する細胞移植システムの構築に関する研究 -----1

総括研究者 小川郁

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 -----18

内耳性難聴に対する幹細胞移植システムの構築

主任研究者 小川 郁 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授

分担研究者 梅澤明弘 国立成育医療センター

分担研究者 神崎 晶 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科助手

研究要旨

内耳性難聴は難治性であり特に高齢者においては加齢変化により約34%が難聴者である。

人口の5%以上の人々が内耳性難聴によるコミュニケーション障害に悩んでいる。内耳性難聴の原因の80%は感覚細胞（有毛細胞）に障害がある。もし有毛細胞を再生させることが可能ならば、内耳性難聴の治療が期待できる。これらの聴力にかかわる社会的問題に対し、内耳機能の再生、維持は国民の健康、医療、福祉の向上、政策医療の観点からも急務であり、欠くことの出来ない問題となっている。このような中で、本研究では難治性である内耳性難聴の治療にむけて、間葉系幹細胞から分化させた内耳幹細胞を投与し、細胞の生着を含めたnetworkの形成と内耳の機能再生について分子レベルで検討し、内耳の聴覚機能を回復させることを目的とする。さらに、周辺の内耳有毛細胞再生や遺伝子導入の基礎的検討、臨床応用に向けた内視鏡について検討した。本研究の結果、音響障害難聴モデルマウスでの内耳関連遺伝子の動態を明らかにし、有毛細胞の障害と遺伝子発現との相関を示した。モデル動物への細胞移植では、in vitro下では骨髄幹細胞から神経幹細胞に転化させることは可能であったが、生体内の内耳で神経幹細胞が内耳幹細胞あるいは有毛細胞に分化させることが今後の課題と考えられた。臨床応用可能な安全に移植した細胞の動態をモニターすることがRisovist®（鉄材）を用いることによって可能であることを示した。遺伝子導入は内耳再生医療の有用なツールになることを示し、内耳内視鏡を用いたシステムと合わせた臨床応用の可能性について検討した。

A. 研究目的

感音難聴の大部分を占めると考えられる内耳性難聴は難治性であり、その病態を克服しうる内耳再生医療を考える上で重要な研究を行う。具体的には、1) 内耳障害における内耳微小環境を再生しやすい環境にすること、2) マウスやヒト間葉系幹細胞から分化させた神経幹細胞による内耳移植の検討、3) 有毛細胞増殖と聴覚機能に関する研究、4) 再生を目的としたウイルスベクターによる遺伝子導入の解析、5) 臨床応用にむけた

内耳内視鏡の開発研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

再生阻害因子の検討

マウス内耳障害におけるサイトカインの発現をRT-PCR、western blottingなどによって検討する。

再生関連遺伝子の検討

音響障害後の有毛細胞、支持細胞、内耳幹細胞(神経幹細胞)に関するマーカー遺伝子の発現をqPCRを用いて調べる。

マウス音響障害難聴モデルに対する骨髄幹細胞（KUSA-A1細胞）の投与に関する検討
骨髄幹細胞を障害内耳蝸牛へ直接投与を行い、有毛細胞の存在するコルチ器への生着を観察する。実験動物において間葉系幹細胞から分化させた内耳幹細胞を投与し、細胞の着床を含めたnetworkの形成と内耳の機能再生について検討する。ヒトあるいはマウス間葉系骨髄幹細胞を神経幹細胞に分化させてマウス内耳に移植する。

内耳遺伝子導入の検討

センダイウイルスベクター（GFP遺伝子）を用いてモルモット内耳に対する遺伝子導入の検討を行う。鼓室階経由と蝸牛管経由の2つのアプローチを試みる。

細胞周期と内耳再生に関する検討

細胞増殖を生じやすいp27ノックアウトマウスを用いて、このマウスの内耳形態変化とABRによる聴覚機能について検討する。

内視鏡の開発

内耳の正円窓を明視しながら薬剤などを投与できるチャンネル付きの内視鏡を開発し、屍体側頭骨にて解像度、投与の実現性について検討した。

倫理面への配慮

当研究所においては、ヒト間葉系細胞の培養に関し、研究面において既に倫理審査を受け、承認を受けている（国立成育医療センター研究所、受付番号25、26及び27、平成15年1月承認、受付番号49、平成15年10月承認、

受付番号55、平成15年11月承認、受付番号88、89、90、91平成16年7月承認、受付番号55、平成16年11月追加承認、受付番号146、平成17年4月承認、受付番号156、平成17年7月承認）。また、それぞれの組織については倫理的な手続きおよび考え方が年次毎に異なると予想され、「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に従い、最新の社会的な影響を十分に考慮する。なお、研究協力者に倫理専門家を加え、本研究遂行にあたって新たな倫理的問題が生じないように、常にモニタリングを行い、必要に応じて意見交換を行う。実験動物を用いる研究については、国立成育医療センター研究所動物実験指針に準拠して研究を実施する(承認番号2003-002,2005-003)。特に、動物愛護と動物福祉の観点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめる。またその際、麻酔等手段により苦痛を与えない等の倫理的配慮をおこなう。実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行う。

慶應義塾大学医学部及び国立成育医療センターにおいて倫理審査を受け、承認を受けている。（慶應義塾大学医学部承認受付番号12-22,13-11）。

C. 研究結果

1) 内耳障害に発現するサイトカインと再生阻害因子に関する解析

内耳微小環境の変化の一部にIL-1,IL-6などのサイトカインの関与があった。

さらに神経領域の知見なども含めて内耳再生を阻害している可能性が考えられた。

また、同時に感音難聴における障害の程度

を示すマーカーになりうる可能性も示唆している。

2) 音響障害難聴マウスモデルにおける再生関連遺伝子の解析

音響暴露によりマウスが難聴になっていることを聴性脳幹反応により確認した。音響障害3日後における内耳関連遺伝子の発現は低下が認められた。特に有毛細胞特異的な遺伝子の発現が音響暴露で半分以下と顕著な減少を示した。一方支持細胞特異的遺伝子Hes1の発現は軽微な低下であった。同じく支持細胞に発現し細胞周期停止を制御しているp27遺伝子の発現は約半分で、支持細胞中の幹細胞が増殖を引き起こしている可能性も考えられた。

3) モデルマウスへの移植

マウス骨髄間質細胞 (KUSA-A1細胞) を3日間神経分化誘導後、同系統マウスおよび音響外傷マウスへ移植したところ、移植細胞の生着を認めた。特に音響外傷により障害を受けた領域への移植細胞の生着が顕著であった。細胞注入 (移植) は、正確に行うことが明らかとなった。生着した細胞は骨分化が認められた。

リゾビストを用いた評価システムの確立

マウス内耳に細胞を移植するにあたり、移植した細胞の局在を解析する必要がある。そこで造影剤として臨床応用されているRisovist[®] (鉄材) を細胞に貪食させる方法を考案した。内耳に幹細胞を移植したことを組織学的に検出できることが確認できた。

4) 内耳遺伝子導入を用いた再生医療の可能性

センダイウイルスベクターは、支持細胞の遺伝子導入できる可能性が高かった。支持細胞は有毛細胞の前駆細胞として考えられており、再生医療に応用できることが示唆された。従来用いられているアデノウイルスベクターに比べても感染効率が高かった。本ウイルスベクターの安全性は従来のものよりも高いと考えられており、臨床応用しやすい遺伝子運搬体である。

5) 有毛細胞増殖と内耳機能

P27ノックアウトマウスによって有毛細胞と支持細胞共に増殖したが、配列は乱れ、聴覚機能も低下した。したがって、有毛細胞がただ増殖あるいは再生するだけでは内耳機能の再生には結びつかず、規則的な配列を保ち、従来存在する部位に有毛細胞が再生することが内耳機能再生を考える上で重要であることを示した。

6) 内耳内視鏡の開発

内視鏡を開発し、明視下にチャネルを通じて薬剤を投与するための注射針を備えていることが特徴的である。実際に屍体側頭骨を使用し、正円窓窩まで針先が届くこと、内視鏡モニターで明視できることを確認することができた。

D. 考察

1) 内耳障害に発現するサイトカインと再生阻害因子

内耳障害に伴う微小変化として、IL-1,IL-6などのサイトカインの関与があった。さらに神

経領域の知見なども含めて内耳再生を阻害している可能性が考えられた。また、同時に音難聴における障害の程度を示すマーカーになりうる可能性をも示唆している。音響障害モデルでは内耳特異的遺伝子の発現低下が顕著に認められ、聴力機能と関連していた。細胞移植後これら遺伝子の発現をモニターすることによって聴力機能回復のための分子基盤を明らかにできることが示唆された。

2) 骨髄間葉系幹細胞移植

臨床応用に向けたヒト間葉系幹細胞から分化させた神経幹細胞を内耳に移植した。神経幹細胞の採取は、患者の脳神経からどのように細胞を採取すべきか、というドナーの問題がある。一方骨髄幹細胞は、すでに骨髄移植として臨床応用されている技術であり、その意味で実行性が高い。

有毛細胞に分化可能であるヒト細胞を探し出すことが肝要である。有毛細胞の形態を試験管内にとることがむずかしいとしても有毛細胞のマーカーを発現するような分化誘導系を確立できることは極めて重要な意義がある。細胞移植を行う場合に動物モデル内耳で移植細胞 (donor cells) を明確にできるマーカーを明らかにする必要がある。今回用いたRiso vist®はそれを貪食した細胞では色素を含んでいるため組織学的に移植細胞の動態が検出可能であることが示せた。本造影剤はすでに臨床で応用されている薬剤であるため安全性も高い。臨床を考える上で常磁性体である鉄を含んでおり細胞が内耳に集積していた場合、幹細胞が内耳に移植後生着しているかどうかをMRIでも検出可能であることが期待される。

動物モデルで移植した細胞は生着が認められたが、骨分化していた。in vitroでの神経誘導には20日以上を有する。今回神経誘導期間が3日間と短期であったことから今後さらに移植前の分化誘導条件について検証をする必要がある。投与した細胞が分化あるいは再生しやすい環境について、検討を加えていく必要があるだろう。

3) センダイウイルスベクターを用いた内耳遺伝子導入

センダイウイルスベクターには以下の2つの大きな特徴がある。1)他のウイルスベクターと異なり、RNAウイルスを基礎に開発されているため、遺伝子毒性genotoxicity が少ないこと、2) ヒトへの感染の報告がない。具体的には内耳へ幹細胞を投与した後、遺伝子導入によってより有毛細胞に分化させうるかなど融合した方法が期待される。人工染色体を用いた方法は倫理的な問題はあがるが、確実に機能と形態を正常化させた。

4) 細胞分裂による増殖と再生

有毛細胞や支持細胞は増殖しても機能再生しなかった理由として、神経ネットワークが構築されていないこと、細胞配列の乱れが考えられた。また増殖した細胞が正常な機能を保持しているかも不明であり、細胞分裂させることが内耳機能再生に重要であるかどうか再検討の余地がある。

5) 内耳内視鏡を用いたドラッグデリバリーシステムの確立

本内視鏡の使用目的は、正円窓上を覆う結合織膜によって薬剤が通過しない場合があり、

明視した上で結合織を針によって通過し、正円窓上に薬液を滴下することが可能である。この技術は、薬剤投与ばかりでなく、急性感音難聴の一つである「外リンパ瘻」と呼ばれるリンパ液が外部に漏出する疾患などにも内視鏡の利用が応用できるだろう。

結論

骨髄幹細胞移植と内耳再生について

マウス骨髄間質細胞（KUSA-A1細胞）および神経幹細胞へ分化誘導させたKUSA-A1細胞を同系統マウス、ならびに音響外傷マウスへ移植した系において、病理組織学的な解析を行い、正確な細胞移植モデルを作成可能であることを示せた。また、臨床応用可能な安全に移植した細胞の動態をモニターすることがRisovist®（鉄材）を用いることによって可能であることを示した。移植細胞として間葉系細胞から有毛細胞を再生させることが可能ならば、内耳性難聴の治療の細胞移植供給源として期待することができる。我々は有毛細胞の存在する内リンパ腔に骨髄幹細胞を投与したが、現時点では有毛細胞やらせん神経節の完全なる分化や再生には至っていない。しかしながら、これらを基盤に本研究を推進することにより、有毛細胞が消失した部位に移植された幹細胞が着床することによる、聴力低下のある患者に対する自家ないし同種他家細胞を用いた内耳再生法の確立、ヒト骨髄間葉系細胞の寿命延長、増殖法の研究から得られる結果に基づくバイオインフォマティクスからの情報の蓄積、それらの方法の安全性、科学性、倫理性の確立を今後の課題としたい。分担研究者の神崎の報告のごとく、投与した

細胞が分化あるいは再生しやすい環境についても検討を加えていく必要があるだろう。上記のシステムが確立されると同時に臨床応用が可能になるようにヒト内耳用内視鏡を開発に専心したい。

基礎研究におけるマウス間葉系骨髄幹細胞の基礎的研究成果から、世界で初めてヒト間葉系骨髄幹細胞を神経幹細胞に分化させてマウス内耳へ移植を試し、生着を確認した。

内耳再生医療を考える上で、いままで注目されていなかった再生阻害因子という概念を提唱した。

また、動脈血栓閉塞症に対して治験が開始されつつある、国産のセンダイウイルスベクターを用いて内耳遺伝子を検討することができた。さらに臨床応用に向けて内耳内視鏡を完成し、その可能性について試用することができた。

また、本研究成果を含めた市民講座を開催し200名以上の参加者に対して、感音難聴の現状を解説し啓蒙した。また、当研究室と患者さんとの会の取り組みは新聞にも紹介された。また、当該研究費受領期間において、分担研究者の一人である神崎が国際(耳科)学会であるPolitzer賞を受賞した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

論文発表

- **Kanzaki S**, Shiotani A, Inoue M, Hasegawa M, **Ogawa K**, Sendai Virus Vector-Mediated Transgene Expression i

- n the Cochlea in vivo. *Audiology and Neurotology* 2007;12:119-126
- **Kanzaki S**, Ito M, Takada Y, **Ogawa K**, Matsuo K. Hearing loss and ossicles of osteoporosis in mice. *Bone* 2006 Aug;39(2):414-419
 - **Kanzaki S**, Araki Y, Okamoto Y, Kurita A, **Ogawa K**. Cholesterol granuloma surrounding the endolymphatic sac. *Auris Nasus larynx* 2006 Aug 14 (in press)
 - Fujioka, M., **Kanzaki S**, Okano, H.J., Masuda, M., **Ogawa K**, and Okano, H., Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea, *J Neurosci Res*, 83 (2006) 575-83.
 - Masuda, M., Nagashima, R., **Kanzaki S**, Fujioka, M., Ogita, K. and **Ogawa K**. Nuclear factor-kappa B nuclear translocation in the cochlea of mice following acoustic overstimulation, *Brain Res*, 1068 (2006) 237-47.
 - **Kanzaki S**, Beyer L, Karolyi IJ, Dolan DF, Probst FJ, Camper SA, Raphael Y. Transgene correction maintains normal cochlear structure and function in 6 month old *Myo15a* mutant mice. *Hear Res*. 2006 Apr;214(1-2):37-44.
 - **Kanzaki S** Beyer LA, Swiderski DL, Izumikawa M, Stover T, Kawamoto K, Raphael Y. p27 kip1 deficiency causes organ of Corti pathology and hearing loss. *Hear Res*. 2006 Apr;214(1-2):28-36
 - Cui C, Uyama T, Miyado K, Terai M, Kyo S, Kiyono T, and **Umezawa A**. Human dystrophin expression in the mdx mouse, a model of Duchenne muscular dystrophy, can be conferred predominantly by "cell fusion" with human menstrual blood-derived cells. *Mol. Biol. Cell*, in press.2007
 - Yamada Y, Sakurada K, Takeda Y, Gojo S, **Umezawa A**. Single-cell-derived mesenchymal stem cells overexpressing Csx/Nkx2.5 and GATA4 undergo the stochastic cardiomyogenic fate and behave like transient amplifying cells. *Exp Cell Res*. in press.2007
 - Sugiki T, Uyama T, Toyoda M, Morioka H, Kume S, Miyado K, Matsumoto K, Saito H, Tsumaki N, Takahashi Y, Toyama Y, **Umezawa A**. Hyaline cartilage formation and enchondral ossification modeled with KUM5 and OP9 chondroblasts. *J Cell Biochem*. in press.2007
 - **Umezawa A**, Toyoda M. Two MSCs : Marrow stromal cells and mesenchymal stemcells. *Inflammation and Regeneration* 27(1):28-36. 2007
 - Tomita M, Mori T, Maruyama K, Zahir T, Ward M, **Umezawa A**, Young MJ. A comparison of neural differentiation and retinal transplantation with bone marrow-derived cells and retinal progenitor cells. *Stem Cells*. 24(10):2270-8. 2006

- Tanaka T, **Umezawa A**, Tsutsumi H. [Abnormalities in the development of adrenal gland] Nippon Rinsho. 28;Suppl 1:756-9.2006
- Migita O, **Umezawa A**. [Disorders of pituitary gland development] Nippon Rinsho. 28;Suppl 1:206-11.2006
- Nagayoshi K, Ohkawa H, Yorozu K, Higuchi M, Higashi S, Kubota N, Fukui H, Imai N, Gojo S, Hata J, Kobayashi Y, and **Umezawa A** Increased mobilization of c-kit+ Sca-1+ Lin-(KSL) cells and colony-forming units in spleen(CFU-S)following de novo formation of a stem cell niche depends on dynamic, but not stable, membranous ossification. J. Cellular Physiology 208:188-194.2006
- Yazawa T, Mizutani T, Yamada K, Kawata H, Sekiguchi T, Yoshino M, Kajitani T, Shou Z, **Umezawa A**, Miyamoto K. Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells. Endocrinology. 147(9):4104-11. 2006
- Kato S, Matsubara M, Matsuo T, Mohri Y, Kazama I, Hatano R, **Umezawa A**, Nishimori K. Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor-4 (LGR4, Gpr48) is essential for renal development in mice. Nephron Exp Nephrol. 104(2):e63-75. 2006
- 神崎仁、佐藤美奈子、松永達雄、熊埜御堂浩、神崎晶、小川郁;突発性難聴の

可逆性について 782-788 Audiology Japan 12月号、782-788、2006

- 神崎晶、小川郁、音響外傷と遺伝子、音響外傷と薬物による影響特集JOHNS 7月号2006

書籍

- Degeneration and regeneration in auditory system, Degeneration and regeneration in neuron. **Kanzaki S**, Signpost eds Yoneda Y. and Ogita K. Research Signpost, Kerala, India, 2006

学会発表

- **Kanzaki S**, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K; Bisphosphonate Therapy Ameliorates Hearing Loss Due to Osteopenia in Mice Lacking Osteoprotegerin. 2007 ARO MidWinter Meeting, USA, Feb12, 2007
- **Kanzaki S**, Shiotani A, Inoue M, Hasegawa M, **Ogawa K**; Sendai virus vector mediated transgene expression in the cochlea in vivo. 2006 ARO Mid Winter Meeting, USA, 75, Feb 6, 2006
- Kanzaki S, Ito M, Ogawa K, Matsuo K; Hearing loss and osteoporosis of auditory ossicles in mice. 25th Politzer meeting (Korea) 2005 **Politzer Award** 受賞
- 神崎晶,小川郁,骨粗鬆症モデル"opg欠損マウス"における耳小骨の形態と聴力に関する検討,耳科学会 2006
- 水足邦雄,藤岡正人, 藤井正人, 小川郁,

松永達雄, 急性内耳エネルギー不全による平衡機能障害と有毛細胞の微細構造変化 耳科学会 2006

- 齊藤秀行(慶応義塾大学 医学部耳鼻咽喉科), 岡本康秀, 栗田昭宏, 松田明史, 佐藤美奈子, 神崎晶, 小川郁 パルバの骨膜弁に皮質骨をつけた骨膜骨弁による外耳道再建, 耳科学会 2006
- 瀧口洋一郎(北里研究所病院 耳鼻咽喉科), 松永達雄, 水足邦雄, 藤波義明, 藤井正人, 小川郁 急性内耳エネルギー不全による永久的聴力閾値上昇に対するアポトーシス阻害剤の聴力改善効果, 耳科学会 2006
- 神崎晶, 小川郁, 骨粗鬆症モデル"opg欠損マウス"における耳小骨の形態と聴力に関する検討, 耳科学会 2006
- 藤岡正人, 藤波義明, 水足邦雄, 岡本康秀, 岡野James洋尚, 小川郁, 岡野栄之, 松永達雄, 蝸牛外側壁において細胞内呼吸障害に続発する炎症反応・免疫応答の検討 耳科学会 2006
- 新田清一, 栗田昭宏, 大石直樹, 田副真美, 佐藤美奈子, 斎藤秀行, 神崎晶, 弓削勇, 岡本康秀, 小川郁 カウンセリング用DVDを用いたTRTの治療効果 耳科学会 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
 - 1) MR16-1における内耳障害の治療 (出願中)
 - 2) センダイウイルスベクターによる内耳

遺伝子導入(予定)

- 3) 薬剤投与用内耳内視鏡 (予定)
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

雑誌

小川郁

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Kanzaki S, Shiotani A, Inoue M, Hasegawa M, Ogawa K	Sendai Virus Vector-Mediated Transgene Expression in the Cochlea in vivo.	Audiology and Neu rotology	12(1)	119- 126	2007
Kanzaki S, Araki Y, Okamoto Y, Kurita A, Ogawa K	Cholesterol granuloma surro unding the endolymphatic sac.	Auris Nasus larynx	34(1)	95- 100	2007
Kanzaki S, Ito M, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K.	Hearing loss and ossicles of osteoporosis in mice.	Bone	Aug; 39(2)	414- 419	2006
Okamoto Y, Matsunaga T, Ogawa K et al	Permanent threshold shift caused by acute cochlear mitochondrial dysfuncti on is primarily mediated by degenera tion of the lateral wall of the cochlea.	Audiol Neuroo tol	10(4)	220- 233.	2005
Fujioka M, Kanzaki S, Okano JH, Ogawa K, Okano H	Cytokine up-regulation mechanism of inner ear after noise exposure.	J.neu rosoci res	83(4)	575- 583	2006
Masuda M, Nagashima R, Kanzaki S Ogita K, Ogawa K	Nuclear factor-kappa B nuclear transl ocation in the cochlea of mice followi ng acoustic overstimulation.	Brain res	1068 (1)	237- 247	2006
Kanzaki S, Ito M, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K.	Hearing loss and ossicles of osteoporosis in mice.	Bone	39(2)	414- 419	2006
新田清一、栗田昭宏、 小川郁	カウンセリング用DVDを用いたTRTの 治療効果	Audiol Japan	49(5)	585- 586	2006

弓削 勇、 佐藤美奈子、 新田清一、神崎 晶、 齋藤秀行、岡本康秀、 栗田明宏、小川 郁	TRT早期における音響療法での治療法 別効果比較	Audiol Japan	49(2)	167- 171	2006
小川郁	耳鳴治療の最前線－耳鳴と自律神経	ENTONI	49	12-15	2006
小川郁	診断の指針 治療の指針 耳鳴治療の最前線(解説)	総合臨床	56巻 1号	159- 160	2007
小川郁	耳鳴診療のすべて 耳鳴診療の歴史 (解説/特集)	JOHNS	23巻 1号	99- 103	2007
小川郁	音響性難聴の要因と予防(Q&A)	日本 医事新報	4298 号	95-96	2006
小川郁	【高齢者の感覚器疾患 耳鳴り,難聴,め まいなどを中心に】 耳鳴り 高齢者の耳鳴り(解説/特集)	Geriatric Medicine	44巻 6号	741- 746	2006
新田清一, 小川郁	【耳鼻咽喉科・頭頸部外科 症候群事 典】 Fechtner syndrome(解説/特集)	耳鼻咽 喉科・ 頭頸部 外科	78巻 5号	107	2006
新田清一, 小川郁	【耳鼻咽喉科・頭頸部外科 症候群事 典】 Eyring-Eisenberg syndrome(解 説/特集)	耳鼻咽 喉科・ 頭頸部 外科	78巻 5号	106	2006
小川郁	【耳科画像診断マニュアル】 耳硬化 症(解説/特集/抄録あり)	ENTONI	61	38-45	2006
小川郁	耳鼻咽喉科学 耳鳴の新しい治療 TRT(解説)	医学の あゆみ	216 巻4 号	315- 316	2006

小川郁	進化する人工中耳・人工内耳(解説)	日本医事 新報	4273 号	28-32	2006
小川郁	【鼓室形成術 私のコツ・私の工夫】 顔面神経の処理.	ENTONI	36	43-49	2004
小川郁	【耳閉塞感診断治療up date】 聴神経腫瘍と耳閉塞感.	ENTONI	35	37-41	2004
小川郁	【手術範囲と術式】 聴神経腫瘍	JOHNS	20	1251- 1254	2004
増田正次、井上泰宏、 佐藤美奈子、神崎晶、 滝口洋一郎、山下大 介、栗田昭宏、藤岡正 人、小川郁	純音聴力レベルと聴性定常反応を利用 した推定聴力レベルとの比較 聴力正 常者を対象にAuderaを用いて.	Audio logy Japan	47 (4)	207- 213	2004.
佐藤美奈子、小川郁、 井上泰宏、増田正次	HHIA(Hearing Handicap Inventory for Adults)日本語版を用いた聴覚障害の評 価法に関する検討.	日耳鼻	107 (5)	489- 493	2004

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小川郁	最新めまい・ 耳鳴り・難聴		最新めまい・ 耳鳴り・難聴	主婦の 友社	東京	2006	37-52

梅澤明弘

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Cui C, Uyama T, Miyado K, Terai M, Kyo S, Kiyono T, and Umezawa A	Human dystrophin expression in the mdx mouse, a model of Duchenne muscular dystrophy, can be conferred predominantly by "cell fusion" with human menstrual blood-derived cells	Mol. Biol. Cell,			2007 in press.
Yamada Y, Sakurada K, Takeda Y, Gojo S, Umezawa A.	Single-cell-derived mesenchymal stem cells overexpressing Csx/Nkx2.5 and GATA4 undergo the stochastic cardiomyogenic fate and behave like transient amplifying cells.	Exp Cell Res.			2007 in press.
Sugiki T, Uyama T, Toyoda M, Morioka H, Kume S, Miyado K, Matsumoto K, Saito H, Tsumaki N, Takahashi Y, Toyama Y, Umezawa A.	Hyaline cartilage formation and enchondral ossification modeled with KUM5 and OP9 chondroblasts.	J Cell Biochem.			2007 in press.
Umezawa A, Toyoda M.	MSCs : Marrow stromal cells and mesenchymal stem cells.	Inflammation and Regeneration	27(1)	28-36.	2007
Tomita M, Mori T, Maruyama K, Zahir T, Ward M, Umezawa A, Young MJ.	A comparison of neural differentiation and retinal transplantation with bone marrow-derived cells and retinal progenitor cells.	Stem Cells.	24 (10)	227-8	2006
Tanaka T, Umezawa A, Tsutsumi H.	[Abnormalities in the development of adrenal gland]	Nippon Rinsho.	28; Sup pl 1	756-9.	2006
Migita O, Umezawa A.	[Disorders of pituitary gland development]	Nippon Rinsho.	28; Sup PI 1	206-11.	2006

Nagayoshi K, Ohkawa H, Yorozu K, Higuchi M, Higashi S, Kubota N, Fukui H, Imai N, Gojo S, Hata J, Kobayashi Y, and Umezawa A	Increased mobilization of c-kit+ Sca-1+ Lin-(KSL)cells and colony-forming units in spleen (CFU-S)following de novo formation of a stem cell niche depends on dynamic, but not stable, membranous ossificaion.	J. Cellular Physiology	208	188-194.	2006
Yazawa T, Mizutani T, Yamada K, Kawata H, Sekiguchi T, Yoshino M, Kajitani T, Shou Z, Umezawa A , Miyamoto K.	Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells.	Endocrinology.	147 (9)	410-4-11.	2006
Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsumoto K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A , Okano H, Takahashi T, Okuyama T.	Histopathological and behavioral improvement of murine mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells.	Mol Ther.	13(3)	548-55.	2006
Kato S, Matsubara M, Matsuo T, Mohri Y, Kazama I, Hatano R, Umezawa A , Nishimori K.	Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor-4 (LGR4, Gpr48) is essential for renal development in mice.	Nephron Exp Nephrol.	104 (2)	63-75.	2006
Terai, M., Uyama, T., Sugiki, T., Li, X-K., Umezawa, A. , and Kiyono, T. Correspondence to AU.	Immortalization of human fetal cells: The life span of umbilical-cord-blood-derived cells can be prolonged without manipulating p16INK4a/RB braking pathway.	Mol. Biol. Cell,	16	1491-1499	2005
Tsuchiya, K., Mori, T., Chen, G., Ushida, T., Tateishi, T., Matsuno, T., Sakamoto, M., and Umezawa, A Correspondence to AU.	Custom-shaping system for bone regeneration by seeding marrow stromal cells onto a web-like biodegradable hybrid sheet.	Cell Tissue Res,	316	141-153,	2004
Sakurai, K., Iizuka, S., Shen, J-S., Meng, X-L., Mori, T., Umezawa, A. , Ohashi, T., and Eto, Y.	Brain transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects CNS pathology and cognitive function in MPS VII mice.	Gene Therapy,	11 (19)	1475-1481,	2004
Oikawa, K., Ohbayashi, T., Kiyono, T., Nishi, H., Isaka, K., Umezawa, A. , Kuroda, M., and Mukai, K.	Expression of a Novel Human Gene, Human Wings Apart-Like (hWAPL), Is Associated with Cervical Carcinogenesis and Tumor Progression.	Cancer Res,	64	3545-3549,	2004

Takeda, Y., Mori, T., Imabayashi, H., Kiyono, T., Gojo, S., Miyoshi, S., Ita, M., Segawa, K., Ogawa, S., Sakamoto, M., Nakamura, S., and Umezawa, A. Correspondence to A U.	Can the life-span of human marrow stromal cells be prolonged by bmi-1, E6, E7, and/or telomerase without affecting cardiomyogenic differentiation?	J Gene Med,	6(8)	833-845,	2004
Higuchi, A., Hamamura, A., Shindo, Y., Kitamura, H., Yoon, B-O., Mori, T., Uyama, T., and Umezawa, A.	Photon-modulated changes of cell attachments on poly (spiropyran-co-methylmethacrylate) membranes,	Bioma Cromolecules	5(5)	1770-1774	2004
梅澤明弘	ヒト幹細胞を用いた再生医療	昭和学会誌	64(1)		2004
梅澤明弘、竹田征治	骨髄間質細胞の可塑性	実験医学	22(1)	12-16	2004
梅澤明弘、五條理志	間葉系幹細胞の基礎と臨床	Molecular Medicine	40(12)		2004
梅澤明弘	骨芽細胞から神経細胞への分化	再生医療	3(1)	61-68	2004
梅澤明弘	書評「絵で分かる血液のはたらき」	医学のあゆみ	209(2)	115	2004
梅澤明弘	第1部必要な基礎知識 9 遺伝子変異	病理と臨床臨時増刊号	22	47-53	2004
梅澤明弘、槌谷宏平、牛田多加志、陳国平	骨再生・形状システムの構築—生分解性ハイブリッドシートを用いて。	医学のあゆみ	209(12)	964-967	2004
梅澤明弘	骨をつくる—細胞移植の基盤研究とバイオマテリアルによる臨床応用	医学のあゆみ	209(12)	929	2004

梅澤明弘、植谷宏平、 牛田多加志、陳国平	再生医療の現状と化学工学への期待	化学工学	68 (8)	414 -417	2004
梅澤明弘、竹田征二	単離間葉系幹細胞心筋細胞への分化	生体の科学	55 (4)	329 -333	2004
梅澤明弘	骨髄間葉系幹細胞を用いた再生医療	顕微鏡	39 (2)	84 -87	2004
梅澤明弘	精子形成に関わるエピジネティクス	Hormone frontier in genecology	11 (3)	231 -234	2004
梅澤明弘	骨髄間葉細胞の現状と展望	治療学	38 (10)	1056- 1060	2004
小室一成、山下潤、 桜田一洋、梅澤明弘	「座談会」細胞移植 細胞移植の 現状と課題—基礎から臨床へ—	治療学	38 (10)	1133- 1143	2004

神崎晶

Kanzaki S , Araki Y, Okamoto Y, Kurita A, Ogawa K.	Cholesterol granuloma surrounding the endolymphatic sac.	Auris Nasus larynx	34 (1)	95- 100	2007
Kanzaki S , Shiotani A, Inoue M, Hasegawa M, Ogawa K	Sendai Virus Vector-Mediated Tran sgene Expression in the Cochlea in vivo.	Audiol and Neurotol	12 (1)	119- 126	2007
Kanzaki S , Ito M, Takada Y, Ogawa K , Matsuo K.	Hearing loss and ossicles of osteoporosis in mice.	Bone	39 (2)	414- 419	2006
Kanzaki S , Beyer L, Karolyi IJ, Dolan DF, Probst FJ, Camper SA, Raphael Y	Transgene correction maintains normal cochlear structure and function in 6 month old <i>Myo15a</i> mutant mice.	Hear Res	214 (12)	37- 44	2006
Kanzaki S , Beyer LA, Swiderski DL, Izumik awa M, Stover T, Ka wamoto K, Raphael Y..	p27 kip1 deficiency causes organ of Corti pathology and hearing loss	Hear Res.	214 (12).	28 36	2006
Fujioka M, Kanzaki S , Okano JH, Ogawa K , Okano H	Cytokine up-regulation mechanism of inner ear after noise exposure.	J.neurosci res	83 (4)	575- 83	2006

MasudaM,Nagashima R, Kanzaki S , Ogita K, Ogawa K	Nuclear factor-kappa B nuclear translocation in the cochlea of mice following acoustic overstimulation	Brain res	1068 (1)	237- 247	2006
Kanzaki S Sakamoto M.	Ethmoid Sinolith	J. Laryng ology and Otology	120 (2) :e11.	-	2006
神崎晶	耳硬化症（ここまでわかった 遺伝子異常特集）	JOHNS	12 月号	1701- 1704	2006
神崎晶、小川郁	音響外傷と遺伝子、 音響外傷と薬物による影響特集	JOHNS	7 月号	1005- 1007	2006
神崎晶、小川郁	EMG syndrome	耳鼻咽喉科 頭頸部外科 症候群事典	78(5)	104	2006
神崎晶、小川郁	Epstein syndrome	耳鼻咽喉科 頭頸部外科 症候群事典	78 (5)	105	2006
神崎晶	内リンパ嚢腫瘍に関する トピックス(最近のトピックス)	Equilibrium Research	65 (1)	57- 58	2006
神崎晶	外耳道湿疹に対する治療	鼻アレルギー フロンテ ィア	1月 号	71- 74	2006
弓削 勇、神崎晶、 小川 郁	先天性奇形に伴い両側顔面神経 走行異常を認めた1症例	JOHNS	6月 号	90 7-91 1	2006
弓削勇、佐藤美奈子、 新田清一、神崎晶、 齋藤秀行、岡本康秀、 栗田明宏、小川 郁	TRT早期療法における 音響療法での治療法別効果比較	Audiol. Japan	49 巻2 号	167- 171	2006
Kanzaki S , Inoue Y, Watabe T, Ogawa K	Hypertrophic chronic pathymeningitis associated with chronic otitis media and mastoiditis.	Auris Nasus larynx	31	155- 159	2004
Kanzaki S , Kunihiro T, Imanishi T, Yamashita D, Ogawa K	Two cases of pulmonary embolism afterhead and neck surgery	Auris Nasus larynx	31	313- 317	2004

神崎晶	総説 遺伝性難聴モデルの 前庭における検討	Equilibrium Research	62 (4)	61- 68	2004
神崎晶、國弘幸伸、 小川郁	総説 耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科手術後の 肺塞栓症について	頭頸部 外科	14 (3)	319 - 326	2004

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kanzaki S	Degeneration and regeneration in auditory system	Yoneda Y. and Ogita K	Degeneration and regeneration in neuron	Signpost Research	India	2006	37-52
神崎 晶	外耳道湿疹の 治療のコツ	神崎 仁	耳疾患の 診療のコツ	中山 書店	東京	2006	80-81
神崎 晶	MRI診断で 初めて診断し うる 側頭骨病変 について	神崎 仁	耳疾患の 診療のコツ	中山 書店	東京	2006	116-117

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

Hair cell regeneration and protection of degenerative spiral ganglion neurons

Keywords

内耳性難聴

内耳再生

聴覚機能

有毛細胞→用語解説 133頁

らせん神経節細胞→用語解説 133頁

神崎 晶¹⁾²⁾ 小川 郁²⁾

1) 東京電力病院 耳鼻咽喉科

2) 慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Summary

The most common type of hearing loss in humans results from damage to the inner ear, including sensory cells (hair cells) and spiral ganglion neurons degeneration. Most of cochlear hair cell loss causes irreversible hearing impairment in mammalian because hair cell cannot regenerate. We discuss hair cell regeneration and cell cycle based on observations of p27 deficient mouse inner ear. The protection of degenerated spiral ganglion neurons following hair cell loss also has implications for connection with hair cell to recover hearing function and for cochlear implantation. We describe potential new therapeutic interventions to reduce profound deafness through the regeneration of hair cells and through the protection of neural degeneration. Intervention of non-invasive approach to inner ear should be necessary for regenerative medicine of inner ear.

はじめに

米国における白人に占める難聴者の割合は11～12.7%，アフリカ系米国人では5.9～8.5%であるが，そのうち，重度難聴者はそれぞれ0.7～1.1%と0.1%～0.5%と人口の約1%を占めている¹⁾。わが国国内でも身体障害者にあたる36万人以上に存在する。高度難聴の治療は，難聴者のコミュニケーション能力を引き出すばかりでなく，さらには難聴者の社会参加を促進させるため，患者個々のみならず社会にも大きく還元できる²⁾と試算されており，治療の重要性についてはいうまでもない。

感音難聴の原因の大部分は内耳性であると考えられるが，内耳の感覚細胞（有毛細胞）は一度障害されると再生しないため，難聴者の多くが難治性である。

ここで聴覚における内耳の役割を簡

Kanzaki, Sho¹⁾²⁾ / Ogawa, Kaoru²⁾

1) Department of Otolaryngology, Tokyo Electric Power Company Hospital

2) Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Keio University School of Medicine

E-mail : skan@sc.itc.keio.ac.jp