

# 厚生労働科学研究費補助金

(感覚器障害研究事業 H16-感覚器-一般-009)

## 内耳有毛細胞の再生による難聴の治療

平成 18 年度総合研究報告書

平成 19 年 3 月

主任研究者 伊藤 壽一

(京都大学大学医学研究科)

# 目 次

## I. 総合研究報告

内耳有毛細胞の再生による難聴の治療 . . . . .	1
伊藤 壽一	

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 18

## III. 研究成果の刊行物 . . . . . 24

# 厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

## 総合研究報告書

### 内耳有毛細胞の再生による難聴の治療

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

高度感音難聴に対するより現実的な再生医学的アプローチとして、ノッチ情報伝達系を抑制するセクレターゼ阻害薬による有毛細胞再生を目標とした研究を行った。齧歯類を用いた *in vitro* 実験によって基礎的背景を明らかにし、*in vivo* 実験からセクレターゼ阻害薬が有毛細胞を再生させる可能性があることを確認したが、実際に臨床応用するためにはさらなる最適化が必要であることも分かった。また、ヒトに応用する前段階として、サルを用いた実験を行うための難聴モデル動物とその評価方法を確立した。ヒト側頭骨標本と症例を用いて、内耳へ薬物を投与する方法についての検討を行い、難聴の程度に応じた段階的なアプローチが必要であることが分かった。

#### 分担研究者

中川 隆之

小島 憲  
(京都大学医学部附属病院)

Raj Ladher  
(理化学研究所 発生・再生科学総合  
研究センター)

中村 一  
(大津赤十字病院)

藤野 清大 (平成 16～17 年度)  
喜多 知子 (平成 16～17 年度)  
(京都大学大学院医学研究科)

感音難聴を有するとされている。今後の高齢者社会を考えた場合、感音難聴の克服は必ず解決しなければならない問題といえる。また、先天障害で最も高頻度な障害が聴覚障害である事実も無視できない問題である。聴覚獲得に基づく言語社会こそが人間社会の最大の特徴であることを考えれば、高度難聴の克服は我々にとって解決すべき重要課題のひとつであることは論を待たない。この障壁となるのが、いかにして内耳有毛細胞を機能的に再生させるかという問題である。本研究では、有毛細胞再生の手段として、ノッチ情報伝達系の薬物による制御を用い、支持細胞から有毛細胞再生を誘導し、聴力再生することを目的とした。

#### A. 研究目的

研究目的は、直ちに臨床応用可能な内耳有毛細胞再生のための技術開発を行い、感音難聴を中心とした内耳障害に対する全く新しい治療方法を提供することにある。現在、身体障害者に認定される高度感音難聴者は約 36 万人におよび、65 歳以上人口の約半数は

#### B. 研究方法

##### 1) 齧歯類を用いた *in vitro* 実験

Hes1/Hes5 レポーターマウスは、それぞれ

ノッチの下流分子である Hes1 または Hes5 の発現に伴って短時間分解型の EGFP を発現するトランスジェニックマウス (pHes1-d2EGFP, pHes5-d2EGFP) である。これらを用いて、胎生及び生後のマウス内耳における Hes1/Hes5 の分子の発現を経時的に調べた。また、トランスジェニックマウスの生後の内耳の器官培養を用いて、セクレターゼ阻害薬によってノッチ情報伝達系を操作していることを確認した。

ノッチ情報伝達系を含め、様々な分子が有毛細胞の正常発生に関与しているが、これを明らかにするための無血清培地による蝸牛器官培養を開発した。胎生 14.5 日、または 17.5 日の正常マウスの蝸牛器官培養に対して時間特異的にセクレターゼ阻害薬を用いることで、ノッチ情報伝達系が蝸牛有毛細胞・支持細胞の分化と増殖に対してどのような役割を果たしているかを調べた。ここでは、セクレターゼ阻害薬として DAPT、細胞増殖の指標としてブロモデオキシウリジン (BrdU) の取り込みを用いた。

内耳感覚上皮の器官培養を用い、セクレターゼ阻害薬投与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ことを確認し、新生有毛細胞が音刺激受容に必要な機能、すなわち mechano-electrical transducer を有するか否かを検討した。mechano-electrical transducer の同定には、このチャンネルから能動的に取り込まれる蛍光マーカーである FM1-43 を用いた。また、本薬物による分化転換誘導のメカニズムの解析を RT-PCR に行なった。

次に、2 種類のセクレターゼ阻害薬 (MDL28170 および DAPT) を用い、器官培養組織として、胎生 14、17 日、生後 3 日の蝸牛感覚上皮を用い、新生有毛細胞誘導に関する

条件の解析を組織学的、分子生物学的に行うと同時に、新生有毛細胞誘導に際して細胞増殖を伴うか否かについて、BrdU を用いた免疫染色にて評価を行った。また、新生有毛細胞機能の詳細な解析法の確立を目的として、器官培養蝸牛感覚上皮を用い、有毛細胞感覚毛の物理的刺激に対する応答をカルシウムイメージングで評価することを試みた。

## 2) 齧歯類を用いた in vivo 実験

実験動物として、カナマイシン・エタクリン酸による高度難聴 (聾) としたモルモットを用いた。まずこの動物について、聴性脳幹反応 (ABR) を測定して難聴の程度を確認した。また、経時的に免疫組織学的な検討を行い、有毛細胞への障害、あるいはノッチ分子とそのリガンドである Jagged1 の発現について調べた。

セクレターゼ阻害薬を埋め込み型ポンプで蝸牛内投与することにより in vitro で観察された支持細胞から有毛細胞への分化転換が in vivo で再現できるか、検討した。最終的には非侵襲的な投与方法を用いるが、確実に蝸牛内に薬物を到達される意味から、この段階では、埋め込み型ポンプを用い、モルモット蝸牛基底回転に先端部を挿入する方法を用いた。ポンプ使用による蝸牛組織障害および聴覚機能の変化を評価し、その後、新生有毛細胞について組織化学的に評価した。

セクレターゼ阻害薬の選択と投与方法のさらなる最適化のため、DAPT と MDL28170 を、それぞれ、内リンパ腔への 1 回投与、外リンパ腔 (鼓室階) への 1 回投与、外リンパ腔への 7 日間持続投与という 3 つの方法で投与し、支持細胞から有毛細胞への転換効率を比較検討した。外リンパ腔への持続投与に際しては、微量注入ポンプでの薬物注入後に埋め込

み型ポンプを接続することで確実な持続投与ができるようにした。聴性脳幹反応 (ABR) による機能評価と組織学的検査を用いて結果を評価した。

### 3) 新しい内耳投与システムの開発

埋め込み型ポンプを用いずに内耳にセクレターゼ阻害薬を投与するシステム開発を目的とし、poly lactic/glycolic acid (PLGA) コーティングによる内耳薬物投与システムの開発を行った。内耳感覚上皮への薬物到達性と効果発現を検証する目的で、すでに感覚上皮に対する効果が知られているアミノ配糖体抗生物質であるゲンタマイシンを投与薬物として、本システムの有効性を調べた。

より高濃度のセクレターゼ阻害薬を感覚上皮に到達させるためには、内リンパ腔への薬物投与が望ましいが、臨床応用を考慮すれば、低侵襲な投与方法の開発が望まれる。そこで、経内リンパ囊で蝸牛内リンパ腔への薬物投与の可能性について、モルモットを用いた解析を行った。

### 4) 霊長類での内耳傷害モデル

本学の動物倫理委員会への申請を行った上で、サルを用いた再生実験を開始し、第1段階として内耳傷害モデルを作成した。通常ヒトで人工内耳挿入時などに行う後鼓室解放術の手技で正円窓窩にアプローチし、正円窓膜上に内耳毒薬剤であるシスプラチンを浸潤させたジェルフォームを留置した。4週間後の聴性脳幹反応 (ABR) の閾値上昇と組織学的検査によって内耳傷害の程度を評価した。

### 5) ヒト側頭骨標本を用いたヒトでの投与方法の評価

ヒトにおいてこれらの治療を行う場合、可能な限り低侵襲で蝸牛内腔に薬剤を投与する経路を検討する必要がある。ここでは、極細径中耳内視鏡を用いて経鼓膜的に正円窓窩にアプローチする方法と乳突削開によるアプローチについて、側頭骨標本 (20 耳) を用いて解剖学的検討を行った。また他疾患で鼓膜切開の必要のあった患者 (2 例) について、患者に同意を得た上で、極細径中耳内視鏡を用いて実際に経鼓膜的に正円窓窩と正円窓膜が観察でき、操作できるかどうかを調べた。

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・医学部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) 齧歯類を用いた in vitro 実験

Hes5 レポーターマウスを用いて Hes5 の発現をマウス蝸牛について経時的に調べたところ、Hes5 は胎生 16.5 日頃には支持細胞に強く発現しており、生後 3 日頃には支持細胞とコルチ器内側の greater epithelial ridge に発現していたが、その後減弱した。Hes1 は生後直後までに弱く発現するのみであった。また、生後 3 日の Hes5 レポーターマウスの蝸牛器官培養に対してセクレターゼ阻害薬 DAPT を用いたところ、12 時間以内に Hes5 の発現は抑制された。これらによって、蝸牛において Hes5 はノッチ下流の分子として主要な働きをしており、セクレターゼ阻害薬によってノッチによるシグナルを阻害したことが確認された。しかし、このデータからはその効果は生後時間がたつと期待しにくいことも予想され、実際の臨床応用については注意を要することが分かった。

他に、内耳前庭器の卵形嚢では生後 60 日まで、ラセン神経節では生後 3 日まで Hes1、Hes5 とも発現が見られ、器官培養で DAPI がそれぞれの発現を抑制した。すなわち、ノッチ情報伝達系の抑制による有毛細胞再生が蝸牛だけでなく、前庭器やラセン神経節でも行える可能性があることが示された。

マウスの未分化な内耳(耳胞)を不確定因子である血清を入れることなく長期培養して有毛細胞まで発生させることができることが分かった。この培養系を用いることで、ノッチ情報伝達系を含め、内耳発生、有毛細胞発生に関わる因子をより詳細に調べることができる。胎生 17.5 日の蝸牛を DAPT を加えて 6 日間培養すると、有毛細胞の数が増加し、支持細胞の数が増加した。胎生 14.5 日の蝸牛を 2 日間 DAPT を加えて培養すると細胞増殖を示す BrdU を取り込んだ細胞が増加した。これをさらに 12 日目まで培養すると、DAPT 存在下では BrdU 陽性の有毛細胞が見られ、DAPT を洗い流すと BrdU 陽性の支持細胞が見られた。セクレターゼ阻害薬によって、初期には細胞増殖が誘導され、その後有毛細胞への分化を促すという 2 相の役割があることを示す。言い換えれば、セクレターゼ阻害薬によってノッチ情報伝達系を阻害することによって、内耳前駆細胞の増殖と支持細胞から有毛細胞への分化誘導・転換という 2 つの経路での内耳有毛細胞の再生が期待されることが分かった。

蝸牛感覚上皮の器官培養にセクレターゼ阻害薬を添加することにより、外有毛細胞のさらに外側に有毛細胞の新生が誘導されることが確認された。これらの新生有毛細胞は、元来存在する有毛細胞と同様に FM1-43 で染色され、有毛細胞としての機能を有することが示唆された。また、セクレターゼ阻害薬の添加に

よる有毛細胞の分化と関連する転写因子の発現変化を RT-PCR で解析したところ、本薬物の投与により、有毛細胞への分化を促進する *Atho1* が増加し、これを阻害する *Hes5* が低下することが示された。*Hes1* の変化は特に認められなかった。これらの結果から、セクレターゼ阻害薬投与により、ノッチ情報伝達系の抑制が起こり、結果的に有毛細胞分化がトリガーされていることが確認された。

投与する薬物種類に関しての解析結果として、*in vitro* では、DAPT が MDL28170 よりも効率的に有毛細胞への分化誘導を行う作用があることが示唆された。特に、作用させる時間が短くても、分化誘導が可能であることが示唆された点は、*in vivo* への応用について有用な所見と考えられた。DAPT は未熟な感覚上皮では、きわめて高率に有毛細胞を増加させる効果を示したが、一方で、生後の組織ではその効果は著しく低下することも明らかとなった。高濃度の DAPT を作用させるなどの工夫が *in vivo* での再現に必要であることが示唆された。一方、MDL28170 は、生後の組織でも分化誘導を行うことができるが、*Hes1* に対する抑制効果が弱く、有毛細胞新生を誘導できる部位が限定される傾向があることが判明した。細胞増殖誘導に関しての解析では、DAPT により、支持細胞の細胞増殖が誘導されることが示唆されたが、増殖した支持細胞から分化した有毛細胞は認められず、既存の支持細胞からのみ新生有毛細胞が誘導されていることが明らかとなった。新生有毛細胞の機能評価方法として、すでに、再生前庭有毛細胞では、機能評価が可能であることが分かっていたカルシウムイメージングを蝸牛に応用する基盤技術を開発した。蝸牛有毛細胞では、前庭有毛細胞に比して、感覚毛が短く、物理的刺激を与えることが困難であったが、

プローブの位置、角度などの工夫により、蝸牛でも評価できることが判明した。ラセン神経節への刺激伝達の評価については、現在解析中である。本システムが完成すれば、器官培養系でより高度な機能評価が可能となる。

## 2) 齧歯類を用いた in vivo 実験

カナマイシン、エタクリン酸を全身投与したモルモットは、4日後にはABR閾値が著しく上昇し、聾であることを確認した。組織学的には4日後にはすべての蝸牛外有毛細胞が消失し、蝸牛基底回転では内有毛細胞も消失していた。これらの効果に左右差はなく、この方法で有毛細胞障害モデルを安定して作成できるということが機能的にも組織学的にも確認された。免疫組織化学染色の結果からは、Notch1とそのリガンドであるJagged1は正常モルモット胚の蝸牛支持細胞とgreater epithelial ridgeに発現が見られ、成獣ではこれらの発現が消失すること、カナマイシン・エタクリン酸投与後はNotch1とJagged1がgreater epithelial ridgeに一時的には出現するが、7日後には消失することが分かった。また、カナマイシン・エタクリン酸処理のみで、蝸牛に異所性有毛細胞(myosin VIIa陽性細胞)が出現することはなかった。

埋め込み型浸透圧ポンプの留置をモルモット蝸牛基底回転に行い、組織および機能障害の有無を検討したが、ポンプ埋め込み操作だけではいずれの障害も認められなかった。セクレターゼ阻害薬によって、有毛細胞障害モデルモルモットにおいて新生有毛細胞の出現を示唆する所見が認められたが、無処置の動物では、有毛細胞の新生は認められなかった。また、モデル動物での有毛細胞誘導も個体差があり、薬物の種類、濃度投与期間を変え、有毛細胞誘導への至適条件の解析が必要であると考えられた。

セクレターゼ阻害薬の選択と投与方法の最適化

を行った中で、MDL28170の鼓室階への7日間持続投与によって内溝細胞領域に新生有毛細胞が誘導されたが、数は少なく、また、外有毛細胞領域には全く新生有毛細胞を認めなかった。一方、MDLの他の投与方法とDAPTの投与では、有毛細胞の増殖や異所性の有毛細胞の出現も検出されなかった。ABRによる聴覚改善はいずれの場合も見られなかった。セクレターゼ阻害薬の半減期が短く、動物体温の条件下では失活しやすいこともあり、in vitroの環境をin vivoで再現するためには、より高濃度の薬物を投与するなど、さらなる条件検討が必要であると考えられた。

## 3) 新しい内耳投与システムの開発

PLGAコーティングによる徐放製材では、乳酸とグリコール酸の比率の調製により、薬物の徐放速度を調整することができるので、数種類の比率の製剤を用意し、薬物放出動態を解析した。内耳毒であるゲンタマイシンのPLGAパーティクルでは、急峻な放出を示すタイプと放出速度の遅いタイプの製剤を併せて使用することにより、内耳感覚上皮での有毛細胞の喪失が認められることが分かった。すなわち、徐放動態の異なるタイプをあわせて使用することにより、薬物を内耳に一定期間安定して作用させることが可能であることが判明した。

内リンパ嚢からの投与についてモルモットを用いて解析した。後頭蓋窩からアプローチし、内リンパ嚢を露出し、薬物の注入を試みたが、安定した蝸牛への薬物到達は得られなかった。

## 4) 霊長類での内耳傷害モデル

サルを用いて、後鼓室解放術によって正円窓窩にアプローチし、正円窓膜上にシスプラチンを浸潤させたジェルフォームを留置した。4週間後にはABRの閾値が著しく上昇しており、聴力

低下が起こっていることが確認された。組織学的には有毛細胞の障害とラセン神経節の脱落が見られ、永続する有毛細胞障害とラセン神経障害が引き起こされた。以上より、本実験系は内耳有毛細胞とラセン神経節細胞の障害モデルとして使用でき、ABR を反復して測定することによって聴覚の回復を評価できることが示された。

#### 5) ヒト側頭骨標本を用いたヒトでの投与法の評価

ヒト側頭骨(20 耳)を用いて、正円窓窩・正円窓膜を確認・操作できるかを検討した。まず、別に開発した極細径中耳内視鏡を用いた方法を検討した。鼓膜切開を置き、ここから極細径中耳内視鏡を挿入して正円窓窩を確認したところ、すべての側頭骨で容易に正円窓窩を確認することが分かった。しかし、正円窓膜まで視認し、ゲルなどの薬物を留置することは必ずしも容易ではなかった。一つには極細径中耳内視鏡の解像度が十分ではないこと、また、これを目的とした器具が必要であることが分かった。乳突削開を行って後鼓室解放によって正円窓窩にアプローチする場合は、手術侵襲は大きいですが、確実に正円窓窩を明視下に置き、正円窓膜上の操作ができることを確認した。

成人症例(2 例)で他の疾患のために鼓膜切開を行い、極細径中耳内視鏡を用いて正円窓窩を確認したところ、この場合も正円窓窩の確認は容易であったが、正円窓膜の確認は容易ではなかった。

以上より、経鼓膜的に低侵襲で正円窓窩を確認することは容易であるが、正円窓膜を操作することは必ずしも容易ではない。しかし、その場合も乳突削開と後鼓室解放を行えば正円窓膜上の操作ができることを確認した。ターゲットとなる難聴の程度に応じて、軽度のものであれば低侵襲な方法での薬物投与を、重篤なもので手術

侵襲が受け入れられるような場合は乳突削開・後鼓室解放によって確実な投与を行うという、段階的なアプローチが妥当と考えられる。

#### D. 考察

ノッチ情報伝達系が有毛細胞の分化に深く関わっていることは、数多くの研究で示されている。なかでも、Izumikawa らはウイルスベクターを用いて Atoh1 を蝸牛に強制発現させることで有毛細胞の新生を誘導することに成功した(Izumikawa et al. Nat Med 2005)。Atoh1 はノッチ情報伝達系の下流で働いている分子である。しかし、ヒトにおいて有毛細胞再生による感音難聴治療にこのシステムを用いるとするとウイルスベクターの使用は技術的にも倫理的にもハードルが高い。我々は、セクレターゼ阻害薬がノッチ情報伝達系を阻害することに着目し、これを用いた有毛細胞再生研究を行った。

Notch と Atoh1 の間で働く遺伝子である Hes1, Hes5 の発現を追うことができるレポーターマウスを用いてその発現を調べたところ、蝸牛では主に Hes5 が有毛細胞分化に重要であることが分かり、その発現は胎生期から生後まで続くがその後減弱してゆくことが分かった。ここからは、生後直後に比べて成獣においてはノッチ情報伝達系の抑制がききにくい可能性があるが、*in vivo* の実験において、カナマイシン・エタクリン酸を投与した成獣モルモットが一時的に Notch1 と Jagged1 を発現していることが分かったので、成獣でもこの系を試す価値が十分にある。また、セクレターゼ阻害薬を用いることでこれらの発現が抑制されたことから、セクレターゼ阻害薬のノッチ情報伝達系に対する効果が確認された。このほかに、卵形嚢やラセン神経節でも生後まで Hes の発現が確認され、ノッチ情報伝達系の抑制による有毛細胞再生は前庭やラセン神経節においても応用できる可能性があることが示され



た。

齧歯類を用いた *in vitro* 実験では、実際に有毛細胞が多数出現することを再確認するとともに、セクレターゼ阻害薬によって、一つは有毛細胞前駆細胞の増殖、もう一つは支持細胞から有毛細胞への分化誘導・転換という 2 つの作用で有毛細胞を増殖させることも明らかになった。生じた有毛細胞は免疫染色とその形態、さらに有毛細胞に能動的に取り込まれ蛍光マーカーである FM 1-43 の取り込みがあることから、機能する有毛細胞である可能性が高いことが分かった。さらに蝸牛有毛細胞に対するカルシウムイメージングによるより高度な機能評価系も確立したので、今後はこれを用いることも可能となった。

*in vivo* 実験では、まずカナマイシン・エタクリン酸を用いたモルモットの蝸牛有毛細胞障害モデルについて、組織学的、機能的に評価し、左右差もなく安定した系であることを確認した。また、上記のように成獣でも内耳傷害後に Notch1 や Jagged1 が一時的に発現することもわかり、ノッチ情報伝達系の操作による有毛細胞再生が期待された。いくつかのセクレターゼ阻害薬といくつかの投与方法を検討したが、そのなかで MDL28170 を鼓室階に持続投与したときにのみ、少数の異所性有毛細胞が出現した。*in vivo* において、多数の有毛細胞が出現したのとは異なる結果となったが、セクレターゼ阻害薬の安定性の問題などを考慮して、他の薬剤、濃度、投与スケジュールなどで最適化を図る必要がある。

これらの研究は、動物実験でとどまることなく最終的にはヒトにおける治療に結びつける必要があるが、その前段階として、霊長類であるサルを用いることは大きな意義がある。本研究ではサルにおける内耳傷害モデルを作成して組織学的に有毛細胞とラセン神経の障害を確認すると

ともに、ABR 閾値を経時的に計測することで、モデル作成による聴力低下だけでなく、薬物投与後の機能回復も確認することができる実験系とした。今後、すぐにでもサルの内耳への薬物投与を開始できる状態である。

ヒトにおいて内耳への薬物投与、特に我々も着目した正円窓膜を経由した薬物投与を行うこと自体は、これまでに全くなかったわけではないが、その評価は一定ではなかった。その原因は、正円窓窩・正円窓膜を明視下に置くことが困難であったことや、正円窓膜上にもう一枚の偽膜が存在する症例があることなどが考えられる。本研究においては、側頭骨標本を用いて極細径中耳内視鏡で正円窓窩にアプローチし、正円窓膜を明視下において操作するときの限界を評価した。さらにヒトにおいても正円窓窩にアプローチできることを確認した。正円窓膜の操作は必ずしも容易ではないため、どの程度の治療が必要になるかを評価し、手術侵襲が受け入れられる場合にはこれを行って確実な投与を狙うという段階的なアプローチが妥当であると考えられた。

## E. 結論

セクレターゼ阻害薬を用いてノッチ情報伝達系を阻害することによって、*in vitro* では有毛細胞前駆細胞の増殖、支持細胞から有毛細胞への分化誘導・転換という 2 つの作用で内耳有毛細胞が再生した。*in vivo* でも数は少ないが異所性有毛細胞が見られた。しかし、機能回復には至らなかったため、今後さらなる条件検討が必要である。臨床の前段階の実験としてサルの内耳を用いて実験するための内耳傷害モデルとその評価系を確立した。齧歯類での投与条件最適化を見て、すぐにサル内耳への投与を行える状態である。ヒトで応用するための解剖学的検討を行い、極細径中耳内視鏡による正円窓窩・

正円窓膜へのアプローチを開発した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 著書

1. 伊藤壽一, 中川隆之: 難聴Q & A. ミネルヴァ書房, 京都, 2005年3月15日
2. Ito J, Endo T, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F. A New Method for Drug Application to the Inner Ear. In: Guset Editor Takahashi. Meniere's Disease Recent Research Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, ORL, Iseharashi, Kanagawa: Kargar; 2005; 272-275.
3. 小島憲: 内耳再生へ向けての幹細胞・前駆細胞の応用. 再生医療 Vol.4 No.2, 33-38頁, メディカルレビュー社, 東京, 2005.
4. 小島憲, 伊藤壽一: 難聴の最新研究 再生医学. 毎日ライフ 12月号, 55-57頁, 毎日新聞社, 東京, 2005.
5. Ito J, Nakagawa T. Cell therapy for inner ear diseases. In Lim DJ ed. Proceeding of the 5th International Symposium Meniere's Disease & Inner Ear Homeostasis Disorders, 12-13, House Ear Institute, Los Angeles, CA, USA, 2006.
6. 中川隆之, 伊藤壽一: 12. BDNF 2) 内耳. 細胞増殖因子と再生医療. 松本邦夫, 田畑泰彦編, 346-350, メジカルレビュー社, 大阪, 2006.
7. 中川隆之, 伊藤壽一: 体性幹細胞による内耳再生 実験医学 24 増刊 2 ここまで進んだ幹細胞研究と再生医療 2006, 143-147, 羊土社, 東京, 2006.
8. 小島 憲: 幹細胞・ES細胞—内耳幹細胞. 再生医療 11:5:4:65-71, メジカルレビュー社, 東京, 2006.

##### 論文

1. 中川隆之: 聴力のバイオロジー: 老化による聴力低下のメカニズムと聴力再生への取り組み. 日老医誌 41: 607-609, 2004年1月25日
2. Lee JE, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Shiga A, Lee SH, Ito J: Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. ORL 66:111-118, 2004年4月29日
3. Kitajiri S, Fukumoto K, Hata M, Sasaki H, Katsuno T, Nakagawa T, Ito J, Tsukita S, Tsukita S: Radixin deficiency causes deafness associated with progressive degeneration of cochlear stereocilia. J Cell Biol 166:559-570, 2004年6月14日
4. 中川隆之, 井口福一郎, 伊藤壽一: 内耳への神経幹細胞移植. 炎症・再生 24: 562-566, 2004年9月25日
5. Endo T, Nakagawa T, Iguchi F, Kita T, Okano T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J: Elevation of superoxide dismutase increases acoustic trauma from noise exposure. Free Rad Biol Med 38: 492-498, 2004年12月2日
6. Shiga A, Nakagawa T, Nakayama M, Endo T, Iguchi F, Kim TS, Naito Y, Ito J: Aging effects on vestibulo-ocular responses in C57B/6 mice: comparison with alteration in auditory function. Audiol Neurootol 10:97-104, 2005年1月12日
7. Takebayashi S, Nakagawa T, Kojima K, Kim TS, Endo T, Iguchi F, Kita T, Yamamoto

- N, Ito J: Nuclear translocation of beta-catenin in developing auditory epithelia of mice. *Neuroreport* 16:431-434, 2005年1月24日
8. Nakagawa T, Ito J: Cell therapy for inner ear diseases. *Curr Pharm Des* 11:1203-1207, 2005年3月10日
  9. Endo T, Nakagawa T, Kita T, Iguchi F, Kim TS, Tamura T, Iwai K, Tabata Y, Ito J. A novel strategy for treatment of inner ears using a biodegradable gel. *Laryngoscope* 2005;115:2016-2020.
  10. Kim TS, Nakagawa T, Kitajiri S, Endo T, Takebayashi S, Iguchi F, Kita T, Tamura T, Ito J. Disruption and restoration of cell-cell junctions in mouse vestibular epithelia following aminoglycoside treatment. *Hear Res* 2005;205:201-209.
  11. Tamura T, Kita T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Ishihara T, Mizushima Y, Higaki M, Ito J. Drug delivery to the cochlea using PLGA nanoparticles. *Laryngoscope* 2005;115:2000-2005.
  12. Kita T, Nakagawa T, Kim TS, Iwai K, Takebayashi S, Akaike A, Ito J. Serofendic acid promotes survival of auditory hair cells and neurons of mice. *Neuroreport* 2005;16:689-692.
  13. 伊藤壽一：内耳への新しい薬物投与方法－徐放性ドラッグデリバリーシステム－. *耳鼻臨床* 98:1-4, 2005.
  14. 伊藤壽一：内耳の再生医療. *Drug Delivery System* 20:96-104, 2005.
  15. 岩井浩治, 内藤 泰：内耳障害と再生医学シリーズ① 内耳障害の病態1. *JOHNS* 21:122-124, 2005.
  16. 岩井浩治, 中川隆之：内耳障害と再生医学シリーズ⑨ 内耳障害モデル. *JOHNS* 21:1424-1425, 2005.
  17. 岩井浩治, 伊藤壽一：内耳障害と再生医学シリーズ⑫ 内耳再生の臨床応用への展望. *JOHNS* 21:1830-1831, 2005.
  18. 岡野高之, 内藤 泰：内耳障害と再生医学シリーズ② 内耳障害の病態 2. *JOHNS* 21:256-259, 2005.
  19. 平海晴一：人工感覚器. *人工臓器* 34:171-173, 2005.
  20. Suzuki T, Nomoto Y, Nakagawa T, Kuwahata N, Ogawa H, Suzuki Y, Ito J, Omori K. Age-dependent degeneration of the stria vascularis in human cochleae. *Laryngoscope* 2006;116:1846-1850.
  21. Okano T, Nakagawa T, Kita T, Endo T, Ito J. Cell-gene delivery of brain-derived neurotrophic factor to the mouse inner ear. *Mol Ther* 2006;14:866-871.
  23. Iwai K, Nakagawa T\*, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, Kim TS, Tabata Y, Ito J. Cochlear protection by local IGF-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope* 2006;116:526-533.
  24. Kojima K, Takebayashi S, Matsumoto M, Nishida A, Ito J. Distribution of GFP expressing cells in the developing inner ear of pHes1- or pHes5-d2EGFP transgenic mouse. *Neuroscience Res* 2006;55:Suppl:143.
  25. Sekiya T, Kojima K, Matsumoto M, Kim T-S, Tamura T, Ito J. Cell transplantation to the auditory nerve and cochlear duct. *Exp Neurol* 2006;198:12-24.

26. Fujimoto Y, Hasegawa K, Suemori H, Ito J, Nakatsuji N. Molecular cloning and function of Oct-3 isoforms in cynomolgus monkey embryonic stem cells. *Stem Cells Dev.* 2006;15:566-574.
27. Hiraumi H, Tsuji J, Kanemaru S, Fujino K, Ito J. Non-organic hearing loss. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:3-7.
28. Tsuji J, Murai N, Naito Y, Ito J. c-Fos expression in the mouse brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:8-11.
29. Fujino K, Naito Y, Tsuji J, Endo T, Kanemaru S, Hiraumi H, Sekiya T, Miyamoto S, Ito J. Vertigo as the sole presenting symptom of cerebellopontine angle meningioma. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:12-14.
30. Ohno T, Iki T, Taniguchi A, Fujiki N, Ohta K, Ito J. A case of cochlear implant with internal mechanical failure. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:15-16.
31. Hiraumi H, Tsuji J, Kanemaru S, Fujino K, Ito J. Cochlear implants in post-lingually deafened patients. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:17-21.
32. Fujino K, Naito Y, Endo T, Kanemaru S, Hiraumi H, Tsuji J, Ito J. Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops: long-term results of hearing and efficacy of hyperbaric oxygenation therapy. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:22-25.
33. Kojima K, Matsumoto M, Ito J. Severe acoustic trauma in adult rats induced by short duration high intensity sound. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:26-29.
34. Higashi T, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Sakamoto T, Ito J. Effects of bone morphogenetic protein 4 on differentiation of embryonic stem cells into myosin VIIa-positive cells. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:36-40.
35. Fujino K, Kanemaru S, Hiraumi H, Ito J. Bilateral congenital ossicular chain disruption mimicking otosclerosis. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:41-43.
36. Kanemaru S, Ito J, Tsuji J, Fujino K, Hiraumi H, Omori K. Stabilization technique for columella using trimmed autologous temporal fascia in type III and IV tympanoplasty - muffler method. *Acta Oto-laryngologica*, 2007;127:Suppl557:44-46.
37. 伊藤壽一：側頭骨を用いた耳下手術トレーニングシステム。耳鼻臨床 99:1-6, 2006.
38. 辻純, 平海晴一, 伊藤壽一：側頭骨手術解剖実習へのナビゲーション装置の応用。耳鼻展 49 : 289-291, 2006.
- 学会発表
1. Ito J: 特別講演 Reneration Medicine in the otolaryngological Field .The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck

- Surgery. 2004/4/1 ~ 2004/4/3. Tokyo, Japan.
2. Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Kita T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J: Redox paradox in the mouse cochlea following noise trauma. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004/4/1 ~ 2004/4/3. Tokyo, Japan.
  3. Kim TS, Nakagawa T, Kitajiri S, Iguchi F, Endo T, Takebayashi S, Kita T, Lee JE, Naito Y, Ito J: Temporal disruption of adherens junctions in the mouse vestibular epithelium following aminoglycoside treatment. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004/4/1 ~ 2004/4/3. Tokyo, Japan.
  4. Kita T, Nakagawa T, Kim TS, Iwai K, Takebayashi S, Higashi T, Naito Y, Akaike A, Ito J: Serofendic acid rescues cochlear hair cells from aminoglycoside ototoxicity. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004/4/1 ~ 2004/4/3. Tokyo, Japan.
  5. Takebayashi S, Nakagawa T, Kojima K, Kim TS, Kita T, Endo T, Iguchi F, Yamamoto N, Naito Y, Ito J:  $\beta$ -catenin expression during cochlear development of mice. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004/4/1 ~ 2004/4/3. Tokyo, Japan.
  6. Nakagawa T, Shiga A, Endo T, Iguchi F, Kim TS, Naito Y, Nakayama M, Ito J: Aging effects on vestibulo-ocular responses in C57B/6 mice: comparison with alteration in auditory function. The 23rd Barany Society Meeting. 2004/7/7 ~ 2004/7/9. Paris, France.
  7. Nakagawa T, Kim TS, Kita T, Higashi T, Sakamoto T, Takebayashi S, Matsumoto M, Ito J: Interaction between inner ear hair cells and grafted ES cell-derived neurons in vitro. The 41st meeting of the Inner Ear Biology Society. 2004/9/4 ~ 2004/9/7. Debrecen, Hungary.
  8. Okano T, Nakagawa T, Iguchi F, Kita T, Endo T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J: Elevation of superoxide dismutase increases acoustic trauma from noise exposure. The 41st meeting of the Inner Ear Biology Society. 2004/9/4 ~ 2004/9/7. Debrecen, Hungary.
  9. 岩井浩治, 小島 憲, 田村すなほ, 竹林慎治, 喜多知子, 中川隆之, 伊藤壽一: 培養内耳前駆細胞の分化における DMSO の効果. 第 14 回日本耳科学会. 2004 年 10 月 21 日 ~ 2004 年 10 月 23 日. 京都.
  10. 中川隆之: 内耳再生への幹細胞医学の応用. 第 14 回日本耳科学会. 2004 年 10 月 21 日 ~ 2004 年 10 月 23 日. 京都.
  11. 山本典生, 伊藤壽一: Notch/RBP-J シグナル伝達系阻害薬による生後マウスの内耳異所性有毛細胞の誘導. 第 14 回日本耳科学会. 2004 年 10 月 21 日 ~ 2004 年 10 月 23 日. 京都.
  12. Matsumoto M, Nakagawa T, Kim TS, Higashi T, Kita T, Sakamoto T, Kojima K, Sekiya T, Ito J: The potential of

- embryonic stem cell-derived neurons for innervation into the organ of Corti. The 28th Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. 2005/2/19 ~ 2005/2/24. New Orleans, Louisiana, USA.
13. Kim TS, Nakagawa T, Matsumoto M, Higashi T, Kita T, Sakamoto T, Kojima K, Ito J: Transplantation of embryonic stem cell derived neurons into vestibular sensory epithelia in vitro. The 28th Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. 2005/2/19~2005/2/24. New Orleans, Louisiana, USA.
  14. Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Iguchi F, Yamamoto N, Takebayashi S, Naito Y, Ito J: Role of the F-box protein Skp2 in cell proliferation in the developing auditory system in mice. The 28th Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. 2005/2/19~2005/2/24. New Orleans, Louisiana, USA.
  15. Nakagawa T, Endo T, Kita T, Matsumoto M, Kim TS, Iwai K, Tamura T, Okano T, Sakamoto T, Higashi T, Kojima K, Sekiya T, Iguchi F, Ito J: Functionality of cochleae received ES cell transplantation into the modiolus. The 28th Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. 2005/2/19 ~ 2005/2/24. New Orleans, Louisiana, USA.
  16. Higashi T, Nakagawa T, Kita T, Takebayashi S, Kim TS, Matsumoto M, Iwai K, Sakamoto T, Ito J: Expression of myosin VIIa in embryonic stem cells treated with the stromal cell-derived inducing activity. The 28th Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. 2005/2/19 ~ 2005/2/24. New Orleans, Louisiana, USA.
  17. Kita T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Okano T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J: Evaluation of superoxide dismutase increases acoustic trauma from noise exposure. The 28th Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. 2005/2/19~2005/2/24. New Orleans, Louisiana, USA.
  18. Ito J, Nakagawa T. Cell therapy for inner ear disease. 5th International Symposium: The 5th International Symposium: Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders. Los Angeles, CA, USA. Apr 2-5, 2005.
  19. Ito J. A Novel Method to Inner Ear Drug Delivery - Experimental Study. The 18th World Congress of International Federation of Otorhino Laryngological Societies. Rome, Italy. Jun 25-30, 2005.
  20. Ito J, Nakagawa T, Kita T, Endo T, Tamura T, Iwai K, Matsuoka Y, Okano T, Tabata Y, Ishihara T, Higaki M. Local drug delivery to the cochlea by the biodegradable polymer and gel. The 42nd Workshop on Inner Ear Biology. Tubingen Germany, Sep18-20, 2005.

21. Ito J. Symposium: Tissue Engineering and Biomaterials in Otolaryngology. The 25th Politzer Society Meeting. Seoul, Korea. Oct 5-9, 2005.
22. Ito J. Regeneration Medicine in the field of Otolaryngology. Yonsei University, Korea. Oct 11-12, 2005.
23. Ito J. Regeneration Medicine for Inner Ear Diseases. The 8th Taiwan-Japan Conference in Otolaryngology Head and Neck Surgery. Taipei, Taiwan. Dec 16-18, 2005.
24. Endo T, Nakagawa T, Kita T, Iguchi F, Kim TS, Tamura T, Iwai K, Tabata Y, Ito J. Novel strategy for treatment of inner ear disease using a biodegradable gel. The 5th International Symposium: Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders. Los Angeles, CA, USA. Apr 2-5, 2005
25. Takebayashi S, Yamamoto N, Yabe D, Fukuda H, Tsuji M, Han H, Ito J, Honjo T. Analysis of Mint during inner ear development. The 35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience . Washington, DC, USA. Nov 12-16, 2005.
26. Nakagawa T, Matsuoka Y, Kita T, Takebayashi S, Iwai K, Yamamoto N, Ito J: In vivo effects of pharmacological inhibitor of notch signaling on normal and damaged cochleae of guinea pigs.
27. Yamamoto N, Tanigaki K, Tsuji M, Yabe D, Ito J, Honjo T: Inhibition of Notch/RBP-J signaling induces hair cell formation in neonate mouse cochleas.
28. Kada S, Nakagawa T, Ito J: A mouse model for specific degeneration of the spiral ligament. The 29<sup>th</sup> Midwinter Research Meeting in Otolaryngology. Baltimore, ML, USA. Feb 5-9, 2006.
29. Takebayashi S, Yamamoto Y, Yabe D, Fukuda H, Kojima K, Ito J, Honjo T: The effect of g-secretase inhibitor or TACE inhibitor to hair cell development in embryonic cochlear organ culture. The 29<sup>th</sup> Midwinter Research Meeting in Otolaryngology. Baltimore, ML, USA. Feb 5-9, 2006.
30. Matsuoka Y, Nakagawa T, Iwai K, Endo T, Kita T, Kim TS, Tabata Y, Ito J: Cochlea protection by local IGF-1 application using a biodegradable hydrogel. The 29<sup>th</sup> Midwinter Research Meeting in Otolaryngology. Baltimore, ML, USA. Feb 5-9, 2006.
31. Mizukoshi M, Tamura T, Nakagawa T, Kita T, Endo T, Kim TS, Ishihara T, Higaki M, Ito J: Drug delivery to the cochlea using poly lactic/ glycolic acid nanoparticles. The 29<sup>th</sup> Midwinter Research Meeting in Otolaryngology. Baltimore, ML, USA. Feb 5-9, 2006.
32. 中川隆之, 喜多知子, 遠藤 剛, 田村哲也, 岩井浩治, 金 泰秀, 伊藤壽一: 生体吸収性徐放製剤を応用した内耳薬物局所投与. 第15回日本耳科学会. 平成17年10月20-22日. 大阪.
33. 喜多知子, 中川隆之, 金 泰秀, 竹林慎治, 岩井浩治, 伊藤壽一: 新規神経保護活性因子セロフェンド酸による内耳保護効果. 第15回日本耳科学会. 平成17年10月20-22日. 大阪.
34. Nakagawa T, Kim TS, Kita T, Takebayashi

- S, Matsumoto M, Kojima K, Sakamoto T, Ito J. Reorganization of neural networks in vestibular epithelia by embryonic stem cell-derived neurons. The 24th Bárány Society Meeting. Uppsala, Sweden. Jun 11-14, 2006.
35. Takebayashi S, Yamamoto N, Yabe D, Fukuda H, Kojima K, Ito J, Honjo T. Notch signaling controls cochlear hair cell development. The 20th IUBMB and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan. Jun 18-23, 2006.
36. Ito J, Nakagawa T, Endo T. A novel method for treatment of inner ear using new drug delivery system. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum 2006. Moscow, Russia. Aug 27-30, 2006.
37. Nakagawa T, Kita T, Okano T, Kada S, Kojima K, Ito J. Distribution of hematopoietic stem cell-derived cells in mouse cochlea and their possible roles. The 43rd Inner Ear Biology Workshop. Montpellier, France. Sep 17-20, 2006.
38. Kojima K, Sekiya T, Matsumoto M, Ito J. Cell transplantation to the auditory nerve and cochlea duct. The 43rd Inner Ear Biology Workshop. Montpellier, France. Sep 17-20, 2006.
39. Takebayashi S, Yabe D, Yamamoto N, Kojima K, Ito J, Honjo T. Notch signaling inhibitors increase hair cells in embryonic organ culture. The 43rd Inner Ear Biology Workshop. Montpellier, France. Sep 17-20, 2006.
40. Okano T, Nakagawa T, Kita T, Ito J. BDNF gene delivery into the mouse cochlea by cell transplantation. The 43rd Inner Ear Biology Workshop. Montpellier, France. Sep 17-20, 2006.
41. Kada S, Nakagawa T, Ito J. A mouse model for selective degeneration of the spiral ligament due to local application of 3-nitropropionic acid. The 43rd Inner Ear Biology Workshop. Montpellier, France. Sep 17-20, 2006.
42. Ito J. Mini-symposium MS-4. Regeneration of the inner ear and the retina cells. The 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biophysics - Audition & Vision. Shanghai, China. Nov 3-7, 2006.
43. Nakagawa T, Okano T, Endo T, Matsumoto M, Kada S, Ogita H, Hori R, Naito Y, Sakamoto T, Kita T, Kim TS, Lee KY, Iguchi F, Ito J. Cell therapy for inner ear diseases. The 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biophysics - Audition & Vision. Shanghai, China. Nov 3-7, 2006.
44. Takebayashi S, Yabe D, Yamamoto N, Kojima K, Ito J, Honjo T. Notch signaling has a stepwise role in cochlear hair cell development. The 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biophysics - Audition & Vision. Shanghai, China. Nov 3-7, 2006.
45. Matsumoto M. Innervation of embryonic stem cell-derived neurons into inner ear sensory epithelia of mice. The 2nd



- Shanghai International Conference on Physiological Biophysics - Audition & Vision. Shanghai, China. Nov 3-7, 2006.
46. Ito J. Plenary Session - Protection of hearing in cochlear implantation - II. Stem cells within the Cochlea. The 7th International Academic Conference on Immunobiology in Otolaryngology. Melbourne, Australia. Nov 12-14, 2006.
47. Nakagawa T, Lee KY, Okano T, Matsumoto M, Hiraumi H, Ono K, Tabata Y, Ito J. Therapeutic Effect of IGF-1-Hydrogel Therapy on Noise-Induced Hearing Loss in Guinea Pigs. The 30th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Denver, CO, USA. Feb 10-15, 2007.
48. Kojima K, Sekiya T, Holley M, Matsumoto M, Nicholl A, Helyer R, Ito J. Transplantation of Conditionally Immortal Auditory Neuroblasts to the Auditory Nerve. The 30th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Denver, CO, USA. Feb 10-15, 2007.
49. Okano T, Nakagawa T, Kita T, Kada S, Ito J. Dynamic Mobilization of Microglia/Macrophage in the Mouse Inner Ear. The 30th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Denver, CO, USA. Feb 10-15, 2007.
50. Hori R, Nakagawa T, Matsuoka Y, Kita T, Takebayashi S, Iwai K. Effects of MDL-28170, an Inhibitor of Notch Signaling Pathway, Into the Endolymphatic Cavity of Guinea Pig Cochlea After Severe Hair Cell Damage. The 30th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Denver, CO, USA. Feb 10-15, 2007.
51. Ogita H, Nakagawa T, Lee KY, Okano T, Ito J. New Approach for Preserving the Cochlea Function in Cell Transplantation to the Cochlear Modiolus of Guinea Pigs. The 30th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Denver, CO, USA. Feb 10-15, 2007.
52. Lee KY, Nakagawa T, Kada S, Fujimoto Y, Hiraumi H, Hori R, Ogita H, Matsumoto M, Okano T, Kojima K, Sakamoto T, Lee SH, Ito J. Engraftment of Primate ES Cell-Derived Neurons Into the Cochlear Modiolus of Deafened Macaques. The 30th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Denver, CO, USA. Feb 10-15, 2007.
53. 伊藤壽一:幹細胞を用いた内耳の再生. 第5回日本再生医療学会市民公開講座. 平成18年3月9日. 岡山.
54. 伊藤壽一:内耳の再生. 第2回熊本眼疾患研究会. 平成18年3月10日. 熊本.
55. 岡野高之, 中川隆之, 伊藤 壽一:細胞移植によるマウス内耳への遺伝子導入の試み. 第93回日耳鼻京滋合同地方部会. 平成18年3月25日. 滋賀.
56. 松本昌宏, 中川隆之, 小島憲, 伊藤壽一:新しい蝸牛感覚上皮器官培養法の開発. 第93回日耳鼻京滋合同地方部会. 平成18年3月25日. 滋賀.

57. 伊藤壽一:内耳再生医療. 平成 17 年度福岡県地方部会総会および福耳会総会・講演会. 平成 18 年 4 月 8 日. 福岡.
58. 坂本達則, 伊藤壽一, Raj Ladher: コラーゲン滴を用いた耳プラコード・耳胞の組織培養. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 平成 18 年 5 月 11~13 日. 東京.
59. 小島 憲, 竹林慎治, 松本昌宏, 西田明子, 伊藤壽一: 発達・成熟期内耳における Hes プロモーター制御レポーター・タンパク発現細胞の分布変化. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 平成 18 年 5 月 11~13 日. 東京.
60. 竹林慎治, 山本典生, 小島 憲, 伊藤壽一: Notch シグナル阻害薬は、マウス胎仔蝸牛の有毛細胞を増加させる. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 平成 18 年 5 月 11~13 日. 東京.
61. 岡野高之, 中川隆之, 伊藤壽一: 細胞移植によるマウス内耳への遺伝子導入の試み. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 平成 18 年 5 月 11~13 日. 東京.
62. 松本昌宏, 中川隆之, 金 泰秀, 小島 憲, 坂本達則, 伊藤壽一: 蝸牛有毛細胞と胚性幹細胞由来神経細胞のシナプス結合. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 平成 18 年 5 月 11~13 日. 東京.
63. 嘉田真平, 中川隆之, 岡野高之, 松本昌宏, 大野恒久, 伊藤壽一: マウスラセン靱帯障害モデルの検討. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 平成 18 年 5 月 11~13 日. 東京.
64. 小島 憲, 関谷徹治, 松本昌宏, 伊藤壽一: 聴神経および蝸牛管への細胞移植. 第 21 回再生移植研究会. 平成 18 年 5 月 27 日. 東京.
65. 三浦誠, 山藤勇: ヒト側頭骨連続切片標本を用いた小児蝸牛ラセン神経節細胞数の評価. 第 94 回日耳鼻京滋合同地方部会. 平成 18 年 6 月 3 日. 京都.
66. 伊藤壽一: 内耳再生. 第 48 回日本老年医学会シンポジウム Aging Science Forum 高齢医学における未来医療. 平成 18 年 6 月 7 日. 石川.
67. 小島 憲, 西田明子, 竹林慎治, 伊藤壽一: pHes1-, pHes5-EGFP トランスジェニックマウス発達内耳における GFP 発現細胞の分布. 第 29 回神経科学大会. 平成 18 年 7 月 19 日~21 日. 京都.
68. Takebayashi S, Yabe D, Yamamoto N, Kojima K, Ito J, Honjo T. : Notch signaling has a stepwise role in cochlear hair cell (HC) development. COE 老化コロキウム. 平成 18 年 9 月 2 日. 京都.
69. 伊藤壽一: 臨床セミナー 2: 人工内耳と聴性脳幹インプラントの聴覚医学的問題. 人工内耳の聴覚医学的問題. 第 51 回日本聴覚医学会. 平成 18 年 9 月 29 日. 山形.
70. 三浦 誠, 平海晴一, 金丸眞一, 石丸満, 山口 忍, 西岡奈美江, 内藤 泰, 伊藤壽一: 術中 NRT 反応が得られなかった人工内耳症例の術後経過. 第 51 回日本聴覚医学会. 平成 18 年 9 月 29 日. 山形.
71. 伊藤壽一: 内耳の再生医療. 第 89 回札幌市耳鼻咽喉科医会学術研修会. 平成 18 年 9 月 30 日. 札幌.
72. 三浦誠, 山藤勇, 折田頼尚: Noonan 症候群の側頭骨病理所見. 第 16 回日本耳科学会. 平成 18 年 10 月 19 日~21 日. 青森.
73. 中川隆之, 喜多知子, 岡野高之, 嘉田真平, 松本昌宏, 伊藤壽一: 蝸牛における骨髄由来細胞の局在と役割. 第 16 回日本耳科学会. 平成 18 年 10 月 19 日~21 日.

- 青森.
74. 坂本達則, 伊藤壽一: コラーゲン滴を用いた耳プラコード・耳胞の組織培養. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
75. 小島 憲, 松本昌宏, 藤本康子, 中川隆之, 伊藤壽一: ES細胞から内耳幹細胞誘導を目的とした網羅的遺伝子解析のこころみ. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
76. 藤本康子, 松本昌宏, 小島 憲, 中川隆之, 伊藤壽一: カニクイザル胚性幹細胞(ES細胞)から内耳前駆細胞への分化誘導のこころみ. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
77. 岡野高之, 中川隆之, 喜多知子, 伊藤壽一: 遺伝子改変細胞の移植によるマウス内耳への遺伝子導入. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
78. 嘉田真平, 中川隆之, 伊藤壽一: 3-nitropropionic acid(3-NP)によるマウス内耳障害. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
79. 堀 龍介, 中川隆之, 竹林慎治, 小島 憲, 山本典生, 岡野高之, 松本昌宏, 嘉田真平, 伊藤壽一: ノッチ情報伝達系の抑制による有毛細胞再生. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
80. 松本昌宏, 関谷徹治, 小島 憲, 金 泰秀, 田村哲也, 伊藤壽一: 聴神経及び蝸牛管への細胞移植. 第16回日本耳科学会. 平成18年10月19日~21日. 青森.
81. 中川隆之, 松本昌宏, 小島 憲, 岡野高之, 伊藤壽一: 遺伝子導入を目的とした前庭感覚上皮器官培養システム開発の試み. 第65回日本めまい平衡医学会. 平成18年11月15~17日. 東京.
82. 岡野高之, 中川隆之, 嘉田真平, 伊藤壽一: 成体マウス前庭における骨髄由来細胞の免疫組織学的解析. 第65回日本めまい平衡医学会. 平成18年11月15~17日. 東京.
83. 嘉田真平, 中川隆之, 伊藤壽一: マウスラセン靭帯障害モデルにおける前庭障害. 第65回日本めまい平衡医学会. 平成18年11月15~17日. 東京.
- 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

著書

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, 中川隆之:	難聴 Q&A.	難聴 Q&A	1-134	ミネルヴァ 書房	京都	2005 年 3 月 15 日
Ito J, Endo T, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F.	A New Method for Drug Application to the Inner Ear.	In : Guset Editor Takahashi. Meniere's Disease Recent Research Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, ORL	272-275	Kargar	Iseharashi, Kanagawa	2005
小島 憲:	内耳再生へ向 けての幹細 胞・前駆細胞の 応用.	再生医療	Vol. 4 No. 2, 33-38 頁	メディカ ルレビュー 社	東京	2005
小島 憲, 伊 藤 壽一:	難聴の最新研 究 再生医学.	毎日ライフ	12 月号, 55-57 頁	毎日新聞 社	東京	2005
Ito J, Nakagawa T.	Cell therapy for inner ear diseases.	In Lim DJ ed. Proceeding of the 5th International Symposium Meniere's Disease & Inner Ear Homeostasis Disorders.	12-13	House Ear Institute	Los Angels, CA, USA	2006
中川隆之, 伊藤 壽一:	1 2 . BDNF 2) 内耳.	細胞増殖因子と再生医 療. 松本邦夫, 田畑泰 彦編	346-350	メジカル レビュー 社	大阪	2006
中川隆之, 伊藤 壽一:	体性幹細胞に よる内耳再生.	実験医学 24: 増刊 2 こ こまで進んだ幹細胞研 究と再生医療 2006.	143-147	羊土社	東京	2006
小島 憲:	幹細胞・ES 細胞 一内耳幹細胞.	再生医療 11:5:4	65-71	メジカル レビュー 社	東京	2006