

マイクロパーティクルの安全性を示唆する所見といえる。

次に、10 kHz, pure tone, 115 dB SPL, 2 時間の音響曝露を行い、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクルおよびリドカインを含まない空の PLGA マイクロパーティクルを局所投与した。聴性脳幹反応にて、高度の難聴が惹起されたが、投与した薬物による差異は認められなかった。

正常ラット蝸牛での空の PLGA マイクロパーティクルの投与を受けた蝸牛では、GABA_A 受容体発現は、内毛細胞直下の内ラセン束に認められたが、音響外傷後に空の PLGA マイクロパーティクル投与を受けた蝸牛では、6 耳中すべてで、内ラセン束における GABA_A 受容体発現が消失していた。一方、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクル投与を受けた蝸牛では、6 耳中 5 耳で GABA_A 受容体発現が保持されていた。

以上の結果から、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクルの局所投与により、脳幹から蝸牛内毛細胞への遠心性の入力が保持されることにより、耳鳴りが抑制されている可能性を示唆された。音響外傷後の著しい聴覚閾値上昇により、蝸牛から聴覚中枢へ求心性入力が減じることが推察され、これに伴い、音響外傷後の蝸牛内毛細胞への遠心性の入力が喪失していることが推察される。蝸牛内へのリドカイン徐放により内毛細胞への遠心性入力が保持されるメカニズムについては、さらに詳細な解析が必要であるが、この所見は、リドカイン内耳局所投与が聴覚

中枢になんらかの影響を与えることを示唆しており、非常に興味深い所見といえる。

3) プロスタグランジンE受容体特異的作動薬の内耳局所投与による急性高度難聴治療研究

プロスタグランジンE受容体には、EP1-4 の4つの受容体があることが知られている。近年、神経障害にこれらEP1-4 の4つの受容体が関与することが明らかにされつつある。EP1-4 の神経障害における重要性を示す知見が数多く報告されているが、一方で、EP1-4 の作用は複雑な一面も有する。例えば、血流障害は中枢神経系傷害の主たる病態のひとつでもあり、蝸牛障害においても血流障害の関与を示唆する報告がいくつかなされているが、EP2, 4 が血管を拡張する作用を持つのみ対して、EP1, 3 は血管収縮作用を持つ。したがって、EP1-4 のどの受容体が分布するのか、発現量のバランスの違いにより、血流が低下するのか、増加するのかが決まる。神経細胞に対する直接的な効果についても、一般的には、EP2, 4 は神経保護に働き、EP1, 3 は神経毒性を介在するとされている。さらに、問題となるのは、病態に応じて、神経保護的あるいは神経傷害的に働くかが変化する場合もある。急性障害では、EP2 は神経細胞に保護的に働くが、慢性的な炎症モデルでは傷害作用を持つ。このメカニズムとして、神経細胞では細胞生存促進方向の細胞内情報伝達系を活性するのに対して、EP2 はグリア細胞などで活性酸素などを発生させる方向に

働く。EP2 と EP4 は、ともに細胞内の cAMP 濃度を上昇させ、血流制御を含めて、よく似た働きを示すことが多いが、EP4 は慢性炎症においても神経保護的に働くことが報告されている。以上の中樞神経系での EP1-4 の作用を蝸牛障害に当てはめて考えると、急性障害では、EP2, 4 が保護的作用を持つことが期待され、特に、亜急性期を含めた病態を考慮すると、EP4 作動薬が蝸牛保護についても最も有効であることが推察される。

Signaling	Second messenger	Vasculature	Neuron	Possible actions in cochleae
EP1	PLC/IP3 Increase IP3, Ca ²⁺	Vasoconstriction	Toxic	Decrease blood flow Ototoxic
EP2	AC/cAMP Increase cAMP	Vasodilation	Protective in acute injury Toxic in chronic inflammation	Increase blood flow Protective
EP3	AC/cAMP Decrease cAMP	Vasoconstriction	Toxic	Decrease blood flow Ototoxic
EP4	AC/cAMP Increase cAMP	Vasodilation	Protective	Increase blood flow Protective

EP1-4 の作用機序と血管系、神経系に対する作用と蝸牛において想定される効果

上記の主として、中樞神経系における EP1-4 の作用および、これまでに行った蝸牛に対する EP2, 4 作動薬の研究結果から、第一に、EP4 作動薬に標的を絞った研究を行い、臨床応用に向けて研究を進捗させる方針とした。

EP4 の蝸牛における役割、特に、EP4 作動薬の治療薬としての能力、薬理学的な作用機序を明確にするために、EP4 ノックアウトマウスの使用を考慮し、マウスでの実験系での EP4 の蝸牛における役割の解析を行った。第一に、EP4 作動薬の音響外傷に対する保護効

果を調べた。恒常的な聴覚障害を惹起するレベルの音響外傷を用い、音響外傷前に EP4 作動薬あるいは、コントロールとして溶媒のみを正円窓窩に投与し、聴性脳幹反応を用いて、聴力を評価した。コントロールでは、音響外傷後、聴力の回復が全く認められなかったのに対して、EP4 作動薬を投与したマウスでは、有意の聴力改善が認められた。組織学的には、蝸牛外有毛細胞の生存促進効果が認められた。これらの知見は、過去のモルモットを用いた実験結果に合致するものであり、EP4 作動薬が音響外傷に対する保護効果を持つことが、マウスにおいても確認された。

次に、EP4 阻害薬を用いることにより、音響外傷による蝸牛障害が増強されるか否かを検証した。この実験では、音響外傷による聴力障害の増強を評価することが必要となるので、一時的に聴力障害が惹起されるが、経時的に聴力が回復するレベルの音響外傷を用いた。溶媒を投与したコントロールでは、一時的に聴覚閾値上昇が認められるものの、経時的に有意の聴力改善が認められることが、聴性脳幹反応の記録により確認された。一方、EP4 阻害薬を投与したマウスでは、経時的な聴力の回復が観察されず、恒常的な聴覚閾値上昇が残存した。組織学的にも、残存している蝸牛外有毛細胞数が、EP4 阻害薬を投与したマウスでは有意に少なく、EP4 の作用がブロックされることにより、音響外傷による蝸牛障害が増強されることが示された。この所見は、音響外傷からの聴力回復過程に EP4 が関与することを示唆するものである。

EP4 阻害薬局所投与の解析結果から、EP4 が音響外傷からの聴力回復過程に関与することが示唆された。したがって、EP4 ノックアウトマウスは、音響外傷に対して脆弱であることが予想される。今後、遺伝子改変マウスを用い、EP4 の蝸牛における役割を明確とする。

臨床的には、プロスタグランディン E1 製剤が、急性高度難聴治療に汎用されている。しかしながら、その有効性を示す報告は乏しい。主として、蝸牛血流改善を期待して、投与されているが、基礎的にも明確な証拠はない。プロスタグランディン E1 は、プロスタグランディン E2 と同様に、EP1-4 の受容体に作用して、薬理的な効果を発揮するが、プロスタグランディン E1 は、プロスタグランディン E2 に比べると、EP1 受容体に対する親和性が低く、EP2, 3, 4 への親和性が高い。したがって、主に EP2-4 に対する効果が中心と考えられる。EP2, 4 が細胞内 cAMP を増加させるのに対して、EP3 は cAMP を減少させる方向に働く。すなわち、EP3 は、EP2, 4 に拮抗的に働く。つまり、これら 3 つの受容体が同時に刺激された場合、EP2, 4 による気血管拡張や神経保護効果は、EP3 により打ち消されている可能性があり、効果が減弱することにもつながる。したがって、プロスタグランディン E1 製剤よりも、特異的に EP4 を作動させる方が、難聴治療においても有効である可能性がある。そこで、モルモット音響外傷モデルを用いて、プロスタグランディン E1 製剤および EP4 作動薬を正円窓窩に投与した

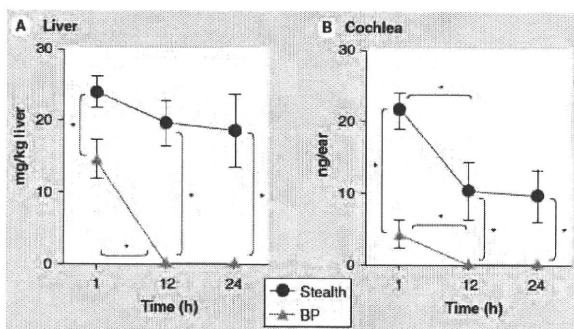
場合の音響外傷に対する保護効果を比較した。音響外傷後の聴力評価を聴性脳幹反応にて行ったところ、プロスタグランディン E1 製剤投与動物に比較して、有意に良好な聴力回復が EP4 作動薬投与動物で観察された。さらに、残存外有毛細胞数にも有意の差が認められた。この結果は、内耳局所投与を用いる場合、プロスタグランディン E1 製剤よりも EP4 作動薬の方が、良好な聴力回復が期待できることを示唆するものと言える。

4) ステルス型ナノパーティクルを用いたステロイド内耳徐放に関する研究

ステルス型ナノパーティクル化により全身投与された薬物の蝸牛での動態を検討するために、ローダミン含有ステルス型ナノパーティクルを作製し、フリーのローダミン投与との比較検討を組織学的に行った。フリーのローダミンを投与した場合には、投与 15 分、2 時間、24 時間後、いずれのタイミングにもローダミン蛍光は、蝸牛組織内に認められなかった。一方、ローダミン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した蝸牛では、すべてのタイミングで、ローダミン蛍光が蝸牛内に認められた。ローダミン蛍光は、主に血管条の血管に相当する部位に認められた。

次に、フリーのベタメサゾンおよびベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した後の、蝸牛および肝臓でのベタメサゾン量を測定した。肝臓では、フリーのベタメサゾン投与 1 時間後には、高い濃度のベタ

メサゾンが検出されたが、投与 12 時間後には、ほぼ消失していた。ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した場合は、投与後 1-24 時間にわたり、高濃度のベタメサゾンが検出された。つまり、ステルスナノパーティクル化により、肝臓など網内系での捕捉が抑制され、長期間の徐放が可能となったことが示された。蝸牛では、フリーのベタメサゾンを投与した場合、投与 1 時間後でも、ごく低濃度のベタメサゾンしか検出できず、投与 12 時間以降は、ほとんど検出されなかった。一方、ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した場合、すべてのタイミングで高濃度のベタメサゾンが検出され、投与 24 時間後でも、フリーのベタメサゾン投与 1 時間後よりも高濃度のベタメサゾンが検出された。

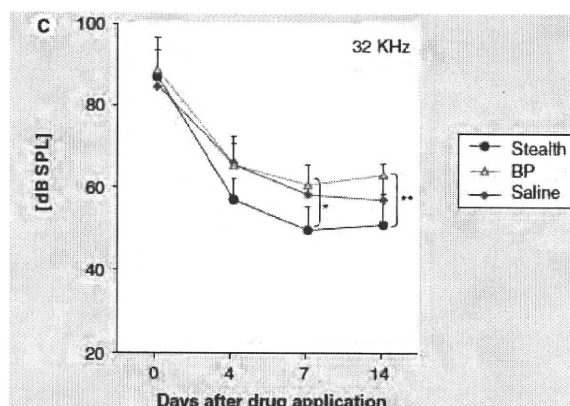


A: 肝臓でのベタメサゾン濃度の経時的変化、
B: 蝸牛でのベタメサゾン濃度の経時的変化。
丸は、ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した場合、三角はフリーのベタメサゾンを投与した場合

以上の結果から、2つのことが明らかとなった。ひとつは、通常ステロイド静脈内投与を行った場合、蝸牛に到達するステロイド

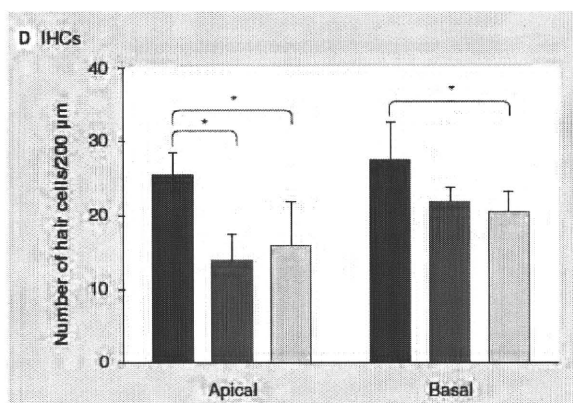
は、きわめた限られた時間、限られた容量しか到達しないという事実である。臨床的に高濃度のステロイド点滴が経験的に用いられているのも、このあたりに原因があったのかもしれない。しかしながら、高濃度ステロイド投与は、副作用発現のリスクを高めることから、問題点も多い。ふたつめは、ステルスナノパーティクル化により蝸牛に長期間高濃度のステロイドを到達させることができるということである。トータルで投与されるステロイドの容量は、少なくとも済むことから、副作用軽減につながる可能性がある。

次に、音響外傷に対する治療効果の比較を行った。マウスに音響外傷を与えた後に、フリーのベタメサゾンあるいは、同じ容量のベタメサゾンを含むベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与し、経時的な聴力変化を聴性脳幹反応にて調べた。また、コントロールとして、生食を投与したマウスを用いた。結果、調べたすべての周波数で、ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した場合に有意に良好な聴力改善が認められた。フリーのベタメサゾンを投与した場合、コントロールと同程度の聴力回復しか認められなかった。

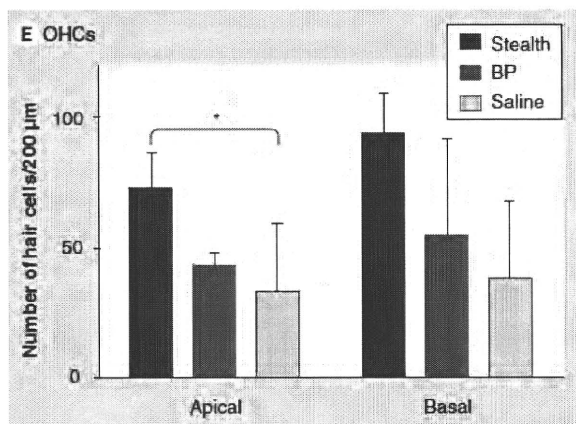


音響曝露後の経時的聴性脳幹反応閾値の変化。Stealth: ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクル、BP: フリーのベタメサゾン、Saline: 生食。

組織学的にも、ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルを投与した場合に最も多くの内、外有毛細胞の残存が認められた。



蝸牛頂回転、基底回転での内毛細胞数



蝸牛頂回転、基底回転での外毛細胞数。

Stealth: ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクル、BP: フリーのベタメサゾン、Saline: 生食。

これらの結果から、ステロイドをステルスナノパーティクル化することにより、より長時間、高濃度のステロイドを蝸牛に到達させる

ことができ、治療効果を高めることができることが期待できることが明らかとなった。

5) γ セクレターゼ阻害薬内耳徐放による内耳有毛細胞再生誘導研究

ノッチ情報伝達系の阻害薬として働く γ セクレターゼ阻害薬を用いて、内耳有毛細胞を再生させる研究を行った。今回使用した音響曝露により、モルモット蝸牛の頂部から65-75%の部分を中心に外有毛細胞の喪失が認められた。この部分は、8-10 kHzの周波数を担当する部分に相当する。したがって、聴性脳幹反応による聴力評価は、8, 10 kHzの2周波数で行い、音響外傷直後をベースラインとし、投与終了時の聴力改善にて評価した。組織学的には、蝸牛頂部から65-75%の部分の蝸牛感覚上皮を検討対象とした。ポンプ挿入後、人工外リンパを投与した動物をコントロールとした。

聴性脳幹反応による聴力改善の評価では、コントロール群では全く聴力改善が認められなかったのに対して、 γ セクレターゼ阻害薬投与群では、有意の聴力改善が8, 10 kHzの2周波数で観察された。組織学的には、内毛細胞、外毛細胞、外毛細胞のさらに外側に存在する異所性有毛細胞の3つに分けて、定量的に評価を行った。残存内毛細胞数は、両群ともに良好に保たれており、差を認めなかった。外毛細胞数に関しては、コントロール群で著明な減少を認め、 γ セクレターゼ阻害薬投与群では良好に保たれていた。全体の外毛細胞数では、有意の差を認

めなかったが、最外側（第3列）の外有毛細胞数に関しては、有意差を認めた。異所性有毛細胞については、 γ セクレターゼ阻害薬投与群では、ひとつの蝸牛あたり平均2つの異所性有毛細胞が認められたが、コントロール群では全く認められなかった。異所性有毛細胞数に関しては、両群間に統計学的有意差を認めた。

以上の所見から、 γ セクレターゼ阻害薬の内耳局所投与は、音響外傷後の蝸牛において、外有毛細胞の保護あるいは再生を促し、聴力改善に寄与することが示唆された。

D. 考察

本研究課題は、3つの種類の研究課題からなる。中心となる研究は、臨床研究である急性高度難聴症例に対する生体吸収性徐放ゲルを用いた IGF1 内耳投与による感音難聴治療の検討である。本研究は、過去に研究代表者らが、平成 18-20 年度 厚生労働省科学研究費補助金 感覚器障害研究事業 感音難聴に対する内耳薬物投与システム臨床応用に関する研究で開発したゼラチンハイドロゲルを用いた内耳薬物投与システムの臨床応用研究であり、本研究課題の根幹となる研究である。本年度には、本治療法の適応拡大を視野に入れた基礎的研究開発も同時に施行した。第2は、基礎的研究成果を臨床試験に橋渡しするトランスレーショナル研究である PLGA パーティクルによるリドカイン内耳投与による耳鳴り治療研究である。本研究

のシーズとなる PLGA パーティクルを用いた内耳への薬物徐放に関する基礎的研究開発は、昨年度までの研究に完了しており、臨床試験実施を行うための前臨床試験を進捗させることが目的となる。第3の研究は、今後のトランスレーショナル研究のシーズとなる、臨床応用が期待される基礎的開発研究であり、プロスタグランジンE受容体特異的作動薬、ステルス型ナノパーティクルを用いたステロイド内耳徐放、 γ セクレターゼ阻害薬内耳徐放による内耳有毛細胞再生誘導研究が相当する。これら3つの研究分野に分類して、考察し、研究最終年度となる平成 23 年度の研究展望を述べたい。

1) ゼラチンハイドロゲルによる IGF1 内耳投与による急性高度難聴治療

平成 22 年度には、前年度に臨床試験登録を完了した第 I - II 相臨床試験「急性高度難聴症例に対する生体吸収性徐放ゲルを用いたリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子 1 内耳投与による感音難聴治療の検討」(UMIN-CTR000000936)の統計学的解析を行った。この臨床試験では、ゼラチンハイドロゲルによる IGF1 内耳投与の安全性の検証と少数例での有効性に関する解析が目的となる。安全性の検証という観点では、すべての症例に有害事象が認められたが、一時的なめまい、炎症のみであり、すべて観察期間中に消失していることから、一定の安全性が認められたといえる。また、本治療では、鼓膜切開という外科的処置を要するが、観察期間中にすべての症例で鼓膜切開部位は閉鎖しており、問題は生じなかった。本研究は、

ヒストリカルコントロールを用いた単群試験であることから、有効性については、言及できる範囲が限定されるが、過去のステロイド全身投与無効例に対する高気圧酸素療法の有効割合 33%に対して、試験治療終了 12 週目で 48%と上回り、統計学的な有意差は認めなかったものの、高気圧酸素に対して同等もしくはより優れた治療効果が期待できることが示唆された。試験治療 24 週目では、56%の有効割合が認められ、統計学的にも有意差が認められた。したがって、少数例による検討ではあるが、一定の有効性は期待できる治療法であることが示唆されたといえる。これら、安全性、有効性に関する結果は、本治療法が、有効性の検証を目的とした第Ⅱ相臨床試験を行うのに妥当な治療法であることを示すものといえる。有効性検証のための第Ⅱ相臨床試験のデザインに寄与する結果としては、試験治療開始が発症 26 日以上経過した症例では、聴力改善が認められなかったということをおげることができる。先行する動物実験の結果からも、早期治療開始が聴力改善の重要な因子となることが示唆されていたが、その結果を裏付けるものといえる。

有効性の検証を目的とした第Ⅱ相臨床試験としては、有効性検証において十分な妥当性を持たせるために、ランダム化対照試験とすることとした。学術的な観点からは、全く同様の手術手技を用いるプラセボ投与が望ましいと考えられたが、急性高度難聴の疾患予後の特徴を考慮し、倫理的な面からプラセボは用いず、実薬対照とすることとした。通常、実薬対照を用いる場合、標準的治療を対照治療とすることが望ましいが、現在、ステロイド全身投与以外に標準的な治療として認識されている治療法はないことから、ステロイド全身投与無効例の救済療法として最

も広く用いられているステロイド鼓室内投与を対照治療とすることとした。分担研究者である弘前大学・欠畑らのグループは、本邦で最も早くからステロイド鼓室内投与治療を急性高度難聴に対して用いており、臨床経験も豊富なことから、弘前大学での経験を参考として、試験デザインを行った。弘前大学での後ろ向き研究での解析結果では、ステロイド全身投与無効例に対する有効割合は、50%であることから、先行するゼラチンハイドロゲルによる IGF1 内耳投与の有効割合とほぼ同等であり、また、局所投与治療という点で同等の手術侵襲となる点も考慮して、対照治療として妥当であると結論づけた。ただし、投与手技が明らかに異なることから、ブラインド化は不可能であることから、オープン試験とした。

適格基準および除外基準については、先行する臨床試験の基準から 3 点の変更を加えた。第一は、適格基準における発症からの日数である。先行する臨床試験での結果に基づき、治療効果が期待できる発症後 25 日以内とした。第 2 に、前治療であるステロイド全身投与の治療効果判定に関する条件である。先行する臨床試験では、厚労省判定基準の不変に限定していたが、実際には回復に相当する 10 dB 以上の聴力改善でも 20 dB 以下の改善では、自覚的には不変と変わりなく、臨床試験登録を希望する症例が多くあった。この点を考慮し、今回のランダム化対照試験では、不変もしくは回復とした。第 3 の点は、除外基準から前治療における併用療法に関する事項を省いたことである。これらの改訂により、臨床的な効果が期待でき、しかも、実際の臨床の状況に即したデザインの臨床試験とすることができた。したがって、本臨床試験の結果は、広く現実の臨床の場にフィードバック

できる成果が得られることが期待できると考えられる。

目標症例数の設定については、上述した適格基準における発症日数の制限の変更を考慮した先行する臨床試験での期待できる有効割合は、63%となる。この結果から、試験治療の有効割合を60-65%と想定した。対照治療となるステロイド鼓室内投与については、いくつかの臨床論文の報告がなされているが、デザインされた前向き臨床試験は、少なく、2006年以降に対象症例数が10例以上のステロイド全身投与無効例に対するステロイド鼓室内投与の治療成績という条件で、文献を集め、解析した。をまとめると有効割合は約20-70%とばらつきが大きく、治療方法、効果判定方法も一定しないため、これらの文献での総症例数と有効と判定された症例数から有効割合を算出し、有効割合は、41%であった。以上から、ステロイド鼓室内投与の有効割合を40%と設定し、目標症例数を算出し、各群60例、合計120例とした。急性高度難聴に対する臨床試験の規模としては、大きなものであり、ランダム化対照試験の数がきわめて少ないことを考慮すると、本試験の臨床的意義は大きいと考えられる。また、試験治療、対照治療ともに、実際の臨床に即した無理のない治療スケジュールとなっており、実際の臨床へのフィードバックが可能な研究成果が得られることが期待できる。

本試験のもう一つの特徴は、多施設共同試験として行う点にある。すでに、京都大学では、倫理委員会の承認を得ており、財政面での体制を確立し、平成23年4月から登録開始予定である。他8施設でも、倫理委員会申請など準備が進んでおり、平成23年5-7月に、すべての施設で症例登録が可能となると

予測される。

臨床研究を進捗させると同時に、本治療法の科学的根拠をより強固なものにするための基礎的研究と適応拡大のための基礎的研究を並行して行った。過去のin vivoでの動物実験で、ゼラチンハイドロゲルによるIGF1の経正円窓膜投与が、音響外傷、内耳虚血による難聴に治療的効果を持つこと、有毛細胞が保護されることが明らかにされているが、IGF1が有毛細胞に対してどのような機序で保護効果を発現するのかは不明であった。そこで、本研究では、IGF1に関連する細胞内情報伝達系を調べるために、器官培養系による評価系を確立した。結果として、細胞生存および増殖を促進する細胞内情報伝達系であるAktおよびErkが活性化されていることが判明した。さらに、これらの細胞内情報伝達系阻害薬によりIGF1の効果がキャンセルされることを確認した。IGF1は、内耳の発生に関与していることが知られており、詳細なメカニズムも明らかにされつつある。さらに、ES細胞やiPS細胞から内耳への分化誘導を行う際にも、IGF1が用いられており、前庭感覚上皮では支持細胞の増殖を促進することも知られており、有毛細胞再生への応用も期待できる薬物といえる。IGF1単独での有毛細胞再生誘導は困難と考えるが、後述するγセクレターゼ阻害薬によるノッチ情報伝達系制御との併用などにより、哺乳類蝸牛における有毛細胞再生に応用できる可能性がある。今後、有毛細胞再生への応用といった観点からも、IGF1局所投与の応用研究を進めていきたい。

適応拡大のための基礎的研究として、前庭有毛細胞に対するIGF1の効果についての研究を行った。本研究でも、スクリーニング的な見地から、器官培養を用いた実験を行った。

結果、前庭有毛細胞に対しても高い保護効果を IGF1 が有することが示された。急性高度難聴では、高頻度で前庭障害によりめまいを合併するが、前庭障害の軽減にも IGF1 が有効である可能性が示唆されたといえる。また、メニエル病や前庭神経炎など末梢前庭障害によるめまい疾患にも、IGF1 局所投与が応用できる可能性が呈示されたといえる。前庭感覚上皮は、蝸牛感覚上皮に比較して、有毛細胞再生が誘導しやすいことが知られている。実際、いくつかの実験系では、有毛細胞再生が示されている。前庭感覚上皮についても、今後、有毛細胞再生の観点から、さらに研究開発を進捗させたいと考える。

2) PLGA パーティクルによるリドカイン内耳投与による耳鳴り治療

耳鳴りは、急性高度難聴など急性に発症する感音難聴にも合併するが、老人性難聴を中心とした慢性に進行する感音難聴の多くにも合併するが、有効性が確立された治療法は乏しく、臨床の現場で対応に最も苦慮する症候のひとつである。このような背景から、耳鳴り治療法開発に対する社会的ニーズはきわめて高いのが現状である。しかしながら、感音難聴治療と比較して、耳鳴り治療に対する研究開発は、世界的に見ても進捗は乏しいのが現状である。その理由として、耳鳴り自体の発生機序が明らかにされていないという大きな問題があるが、耳鳴りを評価する実験系が確立されていないことも大きな要因といえる。これまでの臨床での経験および過去の臨床研究から、耳鳴りに対する有効性が確認されている薬物は、きわめて少ない。この中で、多くの医師が実際に有効性を経験したことがある薬物が、局所麻酔薬であるリド

カインである。リドカインの静脈内投与は、一時的であるが、明確に耳鳴り抑制に有効である症例が少なからず存在する。しかしながら、その作用機序は全く不明である。リドカインの静脈内投与で得られるリドカインの血液濃度は、心臓のプルキンエ細胞においてナトリウムチャンネルをブロックする濃度より、かなり低く、内耳および中枢でナトリウムチャンネルがブロックされている可能性はきわめて低い。過去には、リドカインの内耳局所投与での耳鳴り抑制の報告もなされている。しかしながら、高濃度のリドカイン投与は、激しいめまいを誘導するため、広く臨床で用いられるには至っていない。また、静脈内投与、局所投与ともに、耳鳴りが抑制されている時間は短く、これも広く用いられない要因のひとつとなっている。このような背景から、われわれはリドカインを内耳に徐放することにより、比較的長期間耳鳴りを抑制することが可能ではないかと考え、内耳へのリドカイン徐放という研究テーマに取り組むこととした。

これまでに、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクルを作製し、*in vitro* での徐放特性解析を行い、モルモットを用いた *in vivo* 実験により、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクルの正円窓膜上投与により、蝸牛外リンパへのリドカイン徐放が可能であること、聴覚系には一時的な抑制効果を示すこと、眼振など平衡障害を示唆する所見が認められないこと、中耳炎や内耳傷害など有害事象を示唆する所見が認められないことを確認した。未公表であるが、ラットにおいても同様の所見が認められることを確認している。これらの所見は、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクル局所投与の安全性、徐放システムとしての有効性を示すが、耳鳴り

抑制効果については不明であり、臨床試験を行うためには、この点が解決すべき課題といえる。理想的には、耳鳴り行動動物モデルを用い、行動学的に耳鳴り抑制を示すことが望まれるが、行動モデル作製のためのシステムには、多大な投資が必要となる。また、行動モデル作製のための動物トレーニングには数ヶ月を要する。したがって、行動学的な効果検証の前段階として、有効性が期待できることを確認し、投与量や投与時期など詳細な条件を至適化することが必要となる。同時に、リドカインの蝸牛での作用機序を解明することも重要な課題であり、ある程度メカニズムを明確にすることにより、耳鳴り抑制のための条件も絞り込みやすくなる。このような観点から、リドカインの蝸牛における神経伝達物質に対する効果に着目した実験を行うこととした。蝸牛内有毛細胞の自発放電の増加、あるいは制御機能の障害が、末梢内耳に起因する耳鳴りの原因と考えられていることから、内有毛細胞の遠心性神経終末とその神経伝達物質とされる GABA に注目した。

まず、これまでにドイツ・チュービンゲン大学で開発されている耳鳴り行動モデルラットと同じ音響曝露条件、同じストレイン、週齢を用い、同モデルの蝸牛における GABA_A 受容体の発現変化を評価したところ、正常のラットでは発現が認められる内ラセン束での発現が消失していることが判明した。組織学的には、内有毛細胞は残存しており、音響外傷にともない脳幹から内有毛細胞への遠心性入力に変化が生じていることが示唆された。音響外傷後にリドカイン含有 PLGA マイクロパーティクルを局所投与することにより、同部での GABA_A 受容体の発現が保持されたことから、リドカインの内有毛細胞神経終末への何らかの効果が、内ラセン束での

GABA_A 受容体維持に関与したことが推察される。一般に、強大音響曝露後には、内有毛細胞から過量の興奮性アミノ酸放出が起こり、求心性神経終末の変性が誘導されることが知られている。最近では、ラセン神経節細胞の傷害が惹起される場合があることも明らかにされている。リドカインは、興奮性アミノ酸である NMDA 受容体に対する効果を有することが報告されており、音響外傷に伴う興奮性アミノ酸毒性に伴う遠心性神経終末の 2 次的変性を修飾している可能性が想起される。内有毛細胞神経終末に対するリドカインの効果については、形態学的、電気生理学的にさらに踏み込んだ研究が必要と考えられる。一方で、今回の結果は、リドカインの内耳徐放により、聴覚中枢神経系に何らかの影響を与えたと理解することができる。したがって、脳機能検査を用いて、リドカイン含有 PLGA マイクロパーティクル局所投与による聴覚中枢の変化を解析することが可能かもしれない。薬物の全身投与では、中枢神経系の広い範囲に影響が及び、聴覚系に特異的な変化を抽出することが困難となるが、内耳局所への徐放であれば、他の中枢神経系への影響は限られており、聴覚中枢系への影響を調べる目的に合致した実験システムとなる可能性が想起された。平成 21 年度の行った脳磁図を用いた方法を含め、functional MRI などを用いた脳機能画像検査を用いることにより、動物およびヒトでのリドカイン含有 PLGA マイクロパーティクル局所投与による聴覚中枢の変化を解析することにより、迅速かつ低侵襲に耳鳴り抑制効果メカニズムの解析が行えると同時に、臨床応用に向けた研究開発を進捗させることができる。

3) 新規治療法のシーズ開発研究

平成 22 年度には、3 つの将来の臨床応用を

見据えた基礎的な開発研究を行った。臨床試験には、多大な労力と資金が必要となる。これらの研究が臨床研究へと進むためには、科学的なインパクトだけでなく、臨床的な重要性、そして医療経済的に見た魅力も必要な要素となる。シーズ開発研究と位置づけられる3つの研究では、すでに臨床で広く使われているが、効果に疑問があるプロスタグランディン製剤を進化させた新規薬物であるプロスタグランディンE受容体特異的作動薬(EP4作動薬)、最も広く臨床で使用されているステロイドの効果を高めるためにドラッグデリバリーシステムによる修飾を加えた薬物(ステルス型ナノパーティクル封入ベタメサゾン)、これまで不可能であった内耳有毛細胞再生を可能とする化合物(γ セクレターゼ阻害薬)を用いた。前2者は、適応となる病態、安全性が明確となれば、臨床応用は直ちに可能と考えられる薬物であり、EP4作動薬については、他分野で臨床試験がすでに実施されている。医療経済的な面、すなわち、将来的に商品化が見込めれば、臨床試験のステージに早期に進むことが期待できる。 γ セクレターゼ阻害薬については、臨床試験へのハードルは高いが、有毛細胞再生というこれまでに全くない作用機序をもつことから、効果の安定性、適応が明確になれば、臨床応用への道筋はつくことが期待できる。

EP4作動薬に関する研究では、音響外傷による難聴に対する治療的効果、すでに臨床で使われているプロスタグランディンE1製剤に対する優位性が示されており、将来的には保険適応を目指した臨床試験が可能なステージに到達しているといえる。科学的な見地からも、聴覚機能におけるEP4の役割も明確にされつつあり、今後、臨床試験に向けた前臨床試験を行える段階にあるといえる。次年

度には、トランスレーショナル研究として継続、発展することが期待できる。現在の所、適切な正円窓窩への局所投与が可能であれば、有効性が期待できるといえるが、薬物徐放システムを応用することにより、さらに効果が高まるのか、安全性の面でのメリットはどうかを含めた検討が必要と考える。

ステルス型ナノパーティクル封入ベタメサゾン研究については、本薬物の急性高度難聴治療薬としての有用性を示す結果が得られたが、通常ステロイド全身投与における内耳における薬物動態を示したという点でも、基礎的、臨床的見地から、重要な知見が得られたといえる。今回の結果は、急性高度難聴に対するステロイド全身投与の位置づけ、適応について、一石を投じるものといえる。急性高度難聴治療については、米国でステロイド内服とステロイド鼓室内投与の有効性を比較する臨床試験が行われており、第一選択治療として、全身投与なのか局所投与なのか、といった問題が、今後一層論じられることになると予想される。局所投与は、全身的な副作用を回避できるという点、内耳に高濃度の薬物を移行させることができるという点で有利であるが、鼓室、特に正円窓窩の解剖学的な個体差の問題や投与手技の問題がある。全身投与では、個人差の問題は小さくなるが、副作用のリスクは大きな問題といえる。ステルス型ナノパーティクル封入ベタメサゾンについては、他疾患での有効性などが示され、ステロイドの徐放製剤としての価値が認識されれば、臨床の場に供されることが想定される。この段階で、今回の実験結果を踏まえ、新しいステロイド全身投与治療として、システムティックに臨床試験を行っていきたいと考えている。

γ セクレターゼ阻害薬内耳徐放による内

耳有毛細胞再生については、現在のところ、基礎的研究開発の段階にあるが、機能的回復の可能性も呈示され、今後の発展が期待できる状況になりつつある。有毛細胞新生の効率をさらに高めると同時に有毛細胞新生が実際に誘導されていることを確実に示すことが、次の課題となる。このためには、さらに実験系をリファインすると同時に、 γ セクレターゼ阻害薬投与前に、傷害された蝸牛感覚上皮でのノッチ情報伝達系の一時的な活性化を有効に誘導することが必要となるかもしれない。ノッチ情報伝達系の一時的な活性化については、一旦実験系を器官培養系に戻しての解析が、研究進捗に有効なストラテジーと考えられる。また、臨床応用を考慮した場合、埋め込み型ポンプではなく、侵襲が低いドラッグデリバリーシステムの応用を考えなければならない。今後の見通しとしては、有毛細胞新生の効率化、投与薬物の決定、投与薬物に応じたドラッグデリバリーシステムの応用、そして、ドラッグデリバリーシステムを用いた γ セクレターゼ阻害薬内耳の有効性、安全性の検証という段階が必要となると考えられる。また、therapeutic time windowに関する研究も不可欠であり、難聴発症後、どのタイミングまで有効性が期待できるのかを解析することも重要な課題になると考えられる。

E. 結論

急性高度難聴症例に対する生体吸収性徐放ゲルを用いた IGF1 内耳投与による感音難聴治療に関する臨床的研究を行い、第 I - II 相臨床試験「急性高度難聴症例に対する生体吸収性徐放ゲルを用いたリコンビナント・ヒ

ト・インスリン様細胞成長因子 1 内耳投与による感音難聴治療の検討」(UMIN000000936)の統計学的解析から、本治療法の安全性、有効性が示唆された。本臨床試験の結果に基づき、本治療法の有効性を検証するための臨床試験：急性高度難聴患者に対する生体吸収性徐放ゲルを用いたリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子 1 の内耳投与による感音難聴治療のランダム化対照試験 (UMIN000004366) のプロトコルデザインを行い、京都大学倫理委員会の承認を得た。また、IGF1 の蝸牛有毛細胞に対する効果波源機序に関する解析を行い、細胞生存および増殖を促進する細胞内情報伝達系である Akt および Erk が活性化されていることを明らかとした。また、IGF1 が前庭有毛細胞に対しても高い保護効果を持つことを明らかにした。PLGA パーティクルによるリドカイン内耳投与による耳鳴り治療に関する研究では、リドカイン局所投与による耳鳴り抑制のメカニズムに GABA_A 受容体発現の修飾が関与していることが示唆された。新規治療法のシーズ開発に関する研究として、すでに臨床で広く使われているが、効果に疑問があるプロスタグランジン製剤を進化させた新規薬物であるプロスタグランジン E 受容体特異的作動薬 (EP4 作動薬)、最も広く臨床で使用されているステロイドの効果を高めるためにドラッグデリバリーシステムによる修飾を加えた薬物 (ステルス型ナノパーティクル封入ベタメサゾン)、これまで不可能であった内耳有毛細胞再生を可能とする化合物 (γ セクレタ

一ゼ阻害薬)を用いた研究を行い、感音難聴治療への有効性を示す結果が得られ、今後の臨床応用に向けた進捗が期待できることが示された。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

著書

なし

論文

1. Nakagawa T, Ito J. Local drug delivery to the inner ear using biodegradable materials. *Therapeutic Delivery* in-print
2. Nakagawa T. Roles of prostaglandin E2 in the cochlea. *Hear Res* in-print
3. Yoshida A, Kitajiri S, Nakagawa T, Hashido K, Inaoka T, Ito J. Adipose tissue-derived stromal cells protect hair cells from aminoglycoside. *Laryngoscope* in-print
4. Angunsri N, Taura A, Nakagawa T, Hayashi Y, Kitajiri S, Omi E, Ishikawa K, Ito J. Insulin-like growth factor 1 protects vestibular hair cells from aminoglycosides. *Neuroreport* 22:38-43,

2011

5. Horie RT, Sakamoto T, Nakagawa T, Ishihara T, Higaki M, Ito J. Stealth-nanoparticle strategy for enhancing the efficacy of steroids in mice with noise-induced hearing loss. *Nanomedicine (London)* 5:1331-1340, 2010.
6. Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, Kikkawa YS, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ono K, Yamamoto M, Tabata Y, Teramukai S, Tanaka S, Tada H, Onodera R, Yonezawa A, Inui K, Ito J. Topical insulin-like growth factor-1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. *BMC Med* 8:76, 2010.
7. Sakamoto T, Nakagawa T, Horie RT, Hiraumi H, Yamamoto N, Kikkawa YS, Ito J. Inner ear drug delivery system from the clinical point of view. *Acta otolaryngol* 130: 101-104, 2010.
8. Okano T, Nakagawa T, Ito J. Distribution of bone marrow-derived cells in the vestibular end organs and the endolymphatic sac. *Acta otolaryngol* 130: 88-94, 2010.
9. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. Multivariate analysis of hearing outcomes in patients with idiopathic

- sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl.* Nov 2010(563):24-28.
10. Hato, N., Hyodo, J., Takeda, S., Takagi, D., Okada, M., Hakuba, N., Gyo, K. Local hypothermia in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 37 (5), pp. 626-630, 2010.
 11. Cao, F., Hata, R., Zhu, P., Takeda, S., Yoshida, T., Hakuba, N., Sakanaka, M., Gyo, K. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils. *BMC Neuroscience*, 11, art. no. 115, 2010.
 12. Gyo, K. Treatment of acute sensorineural hearing loss - A variant of the elderly. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (Tokyo), 82 (1), pp. 33-39, 2010.
 13. Tanaka S, Tabuchi K, Hoshino T, Murashita H, Tsuji S, Hara A: Protective effects of exogenous GM-1 ganglioside on acoustic injury of the mouse cochlea. *Neuroscience Lett* 2010;473:237-241.
 14. Ohgami N, Ida-Eto M, Shimotake T, Sakashita N, Sone M, Nakashima T, Tabuchi K, Hoshino T, Shimada A, Tsuzuki T, Yamamoto M, Sobue G, Jijiwa M, Asai N, Hara A, Takahashi M, Kato M. c-Ret-mediated hearing loss in mice with Hirschsprung disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:13051-6
 15. Tabuchi K, Nishimura B, Tanaka S, Hayashi K, Hirose Y, Hara A. Ischemia-reperfusion injury of the cochlea: Pharmacological strategies for cochlear protection and implications of glutamate and reactive oxygen species. *Curr Neuropharmacol* 8:128-134, 2010
 16. Nishimura B, Tabuchi K, Nakamagoe M, Hara A. The influences of sphingolipid metabolites on gentamicin-induced hair cell loss of the rat cochlea. *Neuroscience Lett* 2010;485:1-5
 17. Kakehata S, Sasaki A, Futai K, Kitani R, Shinkawa H. Daily-short term intratympanic dexamethasone treatment alone as an initial or salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol* 2011; 16: 191-197.
 18. 君付隆, 松本希, 柴田修明, 玉江昭裕, 大橋充, 梅野好啓, 野口敦子, 堀切一葉, 小宗静男 TRT 後の MCL・UCL 検査の変化 耳鼻と臨床(0447-7227)56 巻 4 号 Page145-150
 19. Kimitsuki T, Komune N, Noda T, Takaiwa K, Ohashi M, Komune S. Property of IK_n in inner hair cells isolated from guinea-pig cochlea. *Hear Res* 261: 57-62, 2010.
 20. Kimitsuki T, Komune N, Noda T, Takaiwa

- K, Ohashi M, Komune S. Effect of hydrogen peroxide on potassium currents in inner hair cells isolated from guinea-pig cochlea. *Neuroreport* 21(16):1045-1049, 2010.
21. 熊川孝三:一側性耳硬化症は手術するのか? *JOHNS* 26:1045-1049, 2010.
22. 熊川孝三、武田英彦、射場恵 熊谷文愛、中富浩文、臼井雅昭、関要次郎、内藤泰: 聴性脳幹インプラント *JOHNS* 26:833-837, 2010.
23. 菊地正弘、内藤 泰: fMRI (functional MRI: 磁気共鳴機能画像法) 前庭情報と空間識の皮質処理機構 - fMRIによる知見-. *Equilibrium Res* 69: 66-75, 2010.
24. 山崎博司、内藤 泰、藤原敬三、菊地正弘、十名洋介、金沢佑治、栗原理紗: 抗菌薬動脈注射が奏功した頭蓋底骨髄炎合併悪性外耳道炎の2例. *日耳鼻* 113:851-855, 2010.
25. 内藤 泰: 人工内耳と高次脳機能. *Cochlear Implantation and Higher Brain Function. コミュニケーション障害学* 27(3):189-194, 2010.
- 学会発表
1. 中川隆之 内耳 DDS を用いた IGF1 投与による突発性難聴治療 鼓室内投与により感音難聴は治せるか? 第20回日本耳科学会 松山 2010年10月7日
2. Nakagawa T, Sakamoto T, Kikkawa YS, Hiraumi H, Yamamoto N, Tabata Y, Teramukai S, Tanaka S, Inui K, Ito J. Clinical efficacy and safety of topical IGF1 application using gelatin hydrogels for sudden sensorineural hearing loss. 34th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Baltimore, MA, USA, Feb. 21, 2011
3. Nakagawa T, Sakamoto T, Kikkawa YS, Hiraumi H, Yamamoto N, Tabata Y, Teramukai S, Inui KI, Ito J. Topical application of IGF1 for the treatment of inner ear disorders. The 26th Barany Society Meeting. Reykjavik, Iceland, August 18-21, 2010.
4. Nakagawa T, Inaoka T, Shintaku H, Kawano S, Wada H, Kumakawa K, Naito Y, Sakamoto T, Ito J. Bionic cochlear epithelium: a new concept for totally implantable hearing device. 11th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies. Stockholm, Sweden June 30 - July 3, 2010.
5. Ito J. Development of a novel therapeutic method for sensorineural hearing loss. *CORLAS Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum* 2010. Budapest, Hungary. Aug 23,

- 2010.
6. Ito J. Regeneration medicine for inner ear diseases. XVth Anniversary Symposium in Audiological Medicine. Krakow, Poland. Sep 21, 2010.
 7. Ito J. Regeneration therapy for the inner ear diseases. AAO-HNS 2010 Annual Meeting & OTO EXPO. MA U.S.A. Sep 28, 2010.
 8. 伊藤壽一. 感音難聴に対する新規治療開発. 第106回日本耳鼻咽喉科学会福島県地方部会学術講演会及び第113回福島県耳鼻咽喉科医会. 平成22年4月11日. 福島.
 9. 伊藤壽一. 感音難聴に対する新しい治療法. 第39回補聴器勉強会. 平成22年5月30日. 大阪.
 10. 伊藤壽一. ワークショップ: インテリジェント DDS 素材「DDS を利用した難聴と耳鳴りの治療」. 第26回日本 DDS 学会学術集会. 平成22年6月18日. 大阪.
 11. Sakamoto T, Horie RT, Adachi T, et al. Possibility and Reality of Treatment of Tinnitus Using Local Lidocaine Application via Inner Ear DDS. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, Satellite Symposium. Kyoto, Japan. Nov 14-17, 2010
 12. 坂本達則, 田畑泰彦, 富山直樹, 岡村昇, 橋充弘, Knipper Marlies, Ruttiger Lukas, 桧垣恵, 石原務, 堀江理恵, 松本昌宏, 中川隆之, 伊藤壽一. ナノテクノロジーを用いた DDS による耳鳴の克服. 新しい医療機器研究. 平成22年2月24日. 東京.
 13. 山本典生, 伊藤壽一. Notch シグナル操作による 生後哺乳類蝸牛での有毛細胞誘導. 第9回日本再生医療学会総会. 平成22年3月1日. 広島.
 14. 山本典生, 吉田充裕, 中川隆之, 伊藤壽一. マウス蝸牛における Sept4 タンパク質発現および機能の解析. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 平成22年5月18日-22日. 仙台.
 15. 山本典生, 濱口清海, 中川隆之, 伊藤壽一. Parkin ノックアウトマウスの聴覚に関する検討. 第20回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成22年10月7日-9日. 松山
 16. Horie RT, Nakagawa T, Sakamoto T, Singer W, Ruttiger L, Knipper M, Ito J. Mechanism of Tinnitus: Immunohistological findings for GABA in the Rat cochlea. 6th International symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders. Kyoto, Japan. Nov 15-17, 2010.
 17. 堀江理恵, 吉川 弥生, 中川 隆之, 伊藤 壽一. 水素は活性酸素を保護する. 第28回頭頸部自律神経研究会. 平成22年9月11日. 大阪.
 18. Hamaguchi K, Nakagawa T, Yamamoto N, Ito J. One of prostaglandin E (PGE)

- receptor is involved with maintenance of hearing and its agonist has protective effect against noise trauma in mice. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders. Kyoto, Japan. Nov 15-17, 2010.
19. 浜口清海, 堀龍介, 中川隆之, 山本典生, 伊藤壽一. マウスにおけるプロスタグランディンE受容体の蝸牛内での発現とその選択的作動薬を用いた血管内皮増殖因子の誘導. 第28回頭頸部自律神経研究会. 平成22年9月11日. 大阪.
 20. 浜口清海, 堀龍介, 中川隆之, 山本典生, 伊藤壽一. PGE受容体とマウスにおける内耳保護効果および聴覚維持に関する検討. 第20回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成22年10月7日-9日. 松山.
 21. Nishimura K, Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. Comprehensive analysis of gene expression patterns in mouse cochlear lateral walls. The 6th International Symposium on Meniere's Disease & Inner Ear Disorders. Kyoto, Japan. Nov 15-17, 2010.
 22. Yoshida A, Norio Y, Takayuki N, Juichi I. The Expression Pattern and the function of Septins in the mouse cochlea. The 47th Inner Ear Biology Workshop 2010. Prague, Czech Republic. Aug 29-Sep 1, 2010.
 23. Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. Insulin-like growth factor-1(IGF-1) protects mouse cochlear hair cell from aminoglycoside ex vivo. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders. Kyoto, Japan. Nov 15-17, 2010.
 24. 林 裕史, 山本典生, 中川隆之, 伊藤壽一. インスリン様細胞成長因子1(IGF-1)による蝸牛有毛細胞生存促進効果. 第9回日本再生医療学会総会. 平成22年3月18日-19日. 広島.
 25. 林 裕史, 山本典生, 中川隆之, 伊藤壽一. インスリン様細胞成長因子1(IGF-1)による蝸牛有毛細胞生存促進効果. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 平成22年5月18日-22日. 仙台.
 26. 林 裕史, 山本典生, 中川隆之, 伊藤壽一. インスリン様細胞成長因子1(IGF-1)による蝸牛有毛細胞生存促進効果. 第20回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成22年10月7日-9日.
 27. Uemaetomari I, Tabuchi K, Nakamagoe M, Tanaka S, Hoshino T, Hara A: Protective effect of estradiol on acoustic injury of the mouse. 31th ARO Midwinter Meeting, Baltimore USA, 2月21日、2011
 28. Tabuchi K, Nakamagoe M, Uemaetomari I, Nishimura B, Hayashi K, Hoshino T,

- Nakayama M, Hara A: The protective effects of estradiol against gentamicin ototoxicity. 31th ARO Midwinter Meeting, Baltimore USA, 2月22日、2011
29. 西村 文吾、田渕 経司、中馬越真理子、原 晃：ゲンタマイシン耳毒性に対するセラミドの影響 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(仙台)、5月21日、2010
30. 中馬越真理子、田渕 経司、廣瀬 由紀、西村 文吾、星野 朝文、原 晃：ゲンタマイシン蝸牛有毛細胞障害に対するニューロステロイドの影響第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(仙台)、5月21日、2010
31. 上前泊 功、田渕 経司、星野 朝文、廣瀬 由紀、田中 秀峰、村下 秀和、原 晃：音響外傷におけるカルシウムイオン関連物質の関与について 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(仙台)、5月21日、2010
32. 星野 朝文、田渕 経司、原 晃：加齢マウスにおける抗酸化酵素遺伝子量の変化 日本聴覚医学会第4回アンチエイジング研究会(東京)、7月2日、2010
33. 上前泊 功、田渕 経司、原 晃：音響性聴器障害におけるカルシウム関連タンパクの影響 第10回耳鳴りと難聴の研究会(東京)、7月3日、2010
34. 星野 朝文、田渕 経司、原 晃：転写因子 GATA2 ノックダウンマウスにおける音響放射に関する検討 日本聴覚医学会第5回 ERA・OAE 研究会(東京)、7月4日、2010
35. 田渕 経司、及川 慶子、星野 朝文、中馬越真理子、原 晃：蝸牛音響障害における p38MAPK 及び sequestosomel の影響 第20回日本耳科学会総会学術講演会(愛媛)、10月8日、2010
36. 中馬越真理子、田渕 経司、廣瀬 由紀、星野 朝文、西村 文吾、原 晃：ゲンタマイシン蝸牛有毛細胞障害に対するデヒドロエピアンドロステロンの保護効果機序についての検討 第20回日本耳科学会総会学術講演会(愛媛)、10月8日、2010
37. 西村 文吾、田渕 経司、中馬越真理子、原 晃：Aldose reductase inhibitor fidarestat によるゲンタマイシン耳毒性に対する保護効果 第20回日本耳科学会総会学術講演会(愛媛)、10月8日、2010
38. 小山みな子、大橋充、松本希、君付隆、小宗静男 当科で行った耳小骨連鎖術後の聴力改善度にもたらす因子についての検討 日本耳鼻咽喉科学会 2010/5/22
39. 大橋充、松本希、君付隆、小宗静男 ハイスピードカメラを用いたアブミ骨振動の動き解析 日本耳科学会 2010/10/9
40. 柴田修明、玉江昭裕、松本希、堀切一葉、築地宏樹、君付隆、小宗静男 当科における成人人工内耳埋め込み症例の

- 術中 NRT と聴取成績 日本聴覚医学会
2010/11/11
41. 玉江昭裕, 柴田修明, 松本希, 大橋充, 君付隆, 野口敦子, 堀切一葉, 築地宏樹, 小宗静男 当科における成人人工内耳埋め込み症例の機種別聴取成績 日本聴覚医学会 2010/11/11
42. 君付隆, 松本希, 柴田修明, 玉江昭裕, 大橋充, 野口敦子, 堀切一葉, 小宗静男 語音明瞭度と純音聴力検査閾値の比較 日本聴覚医学会 2010/11/12
43. 梅野好啓, 君付隆, 小宗静男 聴神経腫瘍とその他の小脳橋角部腫瘍における聴覚検査所見の比較 日本聴覚医学会 2010/11/12
44. 梅野好啓, 久保和彦, 小宗静男 聴神経腫瘍とその他の小脳橋角部腫瘍における神経耳科学的検査所見の比較(第2報) 日本めまい平衡医学会 2010/11/18
45. 久保和彦, 小宗静男 耳硬化症における術後前庭機能の推移 日本めまい平衡医学会 2010/11/19
46. 吉田崇正, 久保和彦, 梅野好啓, 土橋奈々, 小宗静男 メニエール病診断における Multifrequency admittanceometry の有用性 G 幅と純音聴力に関する検討 日本めまい平衡医学会 2010/11/19
47. Kozo KUMAKAWA , Hidehiko Takeda 1, Megumi Iba , Fumiai Kumagai , Masataka Ohta , Makoto Tateno : Linguistic issues in candidacy criteria of electric acoustic stimulation method. 第4回 Consensus in audiology implants June 16-21, 2010 Parma, Italy
48. Kozo Kumakawa , Hidemi Miyazaki , Chiaki Sakamoto, Takuji Koike :Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: An analysis using computational structures technology 第4回 Consensus in audiology implants June 16-21, 2010 Parma, Italy
49. 眞岩智道 三澤建 河村さやか 加藤央 藤野睦子 武田英彦 熊川孝三 難聴を伴った骨パジェット病の一例 第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日~22日 仙台
50. 大多和 優里、武田 英彦、加藤 央、熊川 孝三 人工内耳術後顔面神経刺激をきたし、反対側に再埋め込み術を施行した2症例 第20回日本耳科学会 2010年10月7~9日 松山
51. 加藤 央、大多和優里、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三 神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較 第20回日本耳科学会 2010年10月7~9日 松山
52. 内藤武彦、宇佐美真一、熊川孝三 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する実態調査と臨床象 第20回日本耳科学会 2010年10月7~9日 松山
53. 熊川孝三, 武田英彦, 射場恵, 熊谷文愛, 小池卓二 残存聴力の保存を目指す人工内耳電極埋め込み術: ヒト蝸牛モデルを

- 用いた基底板振動シミュレーション 第 55 回聴覚医学会 2010 年 11 月 11~12 日 奈良
54. 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三同時マスクングを利用した音声処理方式 MP300 を用いて聴取能を評価した人工内耳一症例 第 55 回聴覚医学会 2010 年 11 月 11~12 日 奈良
55. 吉田有子、田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦、浅野公子 田中の言語発達障害児検査法(改訂版)でみた小学校に在籍する人工内耳装用児のコミュニケーション能力について. 第 55 回聴覚医学会 2010 年 11 月 11~12 日 奈良
56. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Fujiki N, Ito J, Moroto S, Manabe T, Yamamoto R: Cochlear implantation in a child with CHARGE syndrome: diagnostic and surgical implications. COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM AMICITIAE SACRUM. BUDAPEST, HUNGARY 22-25 AUGUST 2010.
57. Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kurihara R, Kishimoto I : Inner Ear Disorders Observed in ANCA-associated Vasculitis. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, Kyoto, Japan, November 14 to 17, 2010.
58. 栗原理紗、篠原尚吾、内藤 泰、藤原敬三、菊地正弘、十名洋介、山崎博司、金沢佑治: 顎変形症の手術で発見された多発性内分泌腺腫症 2B 型(MEN2B)の一例. 第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会、2010. 7. 2-3. 倉敷市.
59. 山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、十名洋介、金沢佑治、栗原理紗: ステロイド依存性の両側混合性難聴を初発症状とした ANCA 関連血管炎の 3 例. 第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会、2010. 7. 2-3. 倉敷市
60. 内藤 泰: 人工内耳手術の実際と困難例における留意点. 第 20 回日本耳科学会、教育講演. 2010. 10. 7-9、愛媛県
61. 金沢佑治、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、山崎博司、栗原理紗: 当科で最近 6 年間に手術を行った中耳奇形症例の検討. 第 20 回日本耳科学会、2010. 10. 7-9、愛媛県
62. 藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗: 乳突腔充填術の検討. 第 20 回日本耳科学会、2010. 10. 7-9、愛媛県
63. 山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平: 小児内耳・内耳道奇形症例における人工内耳手術の検討. 第 20 回日本耳科学会、2010. 10. 7-9、愛媛県
64. 栗原理紗、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、岸本逸平: スキータードリルを用いたアブリ骨手術の検討. 第 20 回日本耳科