

2013/710/A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

次世代拡散テンソルイメージング (DTI)
を用いた聴覚系描出法の確立と
その臨床応用研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤岡 正人

平成 26(2014)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

次世代拡散テンソルイメージング (DTI)
を用いた聴覚系描出法の確立と
その臨床応用研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

目 次

| | |
|----------------------------------------------------------|----|
| I. 総括研究報告 | |
| 次世代拡散テンソルイメージング (DTI) を用いた聴覚系描出法の確立と その臨床応用研究 | 1 |
| 藤岡 正人 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. DTIを用いたヒト固定側頭骨のMR-histologyに関する研究 | 3 |
| 岡野 ジェイムス洋尚、疋島 啓吾、藤岡 正人、大石 直樹 (資料) DTIによる内耳神経の神経線維走行追跡 | |
| 2. DTIを用いたヒト生体における側頭骨内神経の描出に関する研究 | 7 |
| 疋島 啓吾、藤岡 正人 (資料) DTIでのヒト生体における内耳道付近の描出例 | |
| 3. DTIを用いたヒト生体における聴覚中枢の描出に関する研究の展望 | 9 |
| 疋島 啓吾、神崎 晶、藤岡 正人 (資料) DTIによる内耳神経の神経線維走行追跡についての予備実験 | |
| 4. 小型霊長類コモンマーモセットの聴力測定 | 11 |
| 藤岡 正人 (資料) コモンマーモセットOAEの代表的測定結果 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 13 |

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総括）研究報告書

次世代拡散テンソルイメージング（DTI）を用いた聴覚系描出法の確立とその臨床応用研究

研究代表者 藤岡 正人 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 共同研究員

研究要旨

DTI を用いた聴覚系描出法の確立とその臨床応用に関する研究を行った。研究申請時のヒアリングでの指導に基づき、ヒト DTI については側頭骨の解析を中心に、固定標本と生体の双方を解析した。霊長類モデルとしてのマーモセット研究については橋渡し研究の基礎データ蓄積を進めた。固定側頭骨標本の画像は内耳道内神経の分離描出を含め、極めて高解像度で精細な画像を撮ることに成功し、側頭骨病理の領域に新しいアプローチを提示できるものと思われた。生体画像では予想外に側頭骨内での拡散強調信号が弱く、ヒト側頭骨特有の蜂巢構造などによる磁化率アーチファクトが予想された。他方聴覚伝導路の描出は良好であり、来年度以降の生体画像については聴覚中枢のコネクトーム解析にも焦点を当てていく方針とした。マーモセットについては聴覚検査の基礎データ収集を終え、来年度より具体的な検討に入る予定である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

藤岡 正人・慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 共同研究員

疋島 啓吾・実験動物中央研究所 研究員

神崎 晶・慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科 専任講師

大石 直樹・慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科 専任講師

岡野 ジェイムス洋尚・東京慈恵医科大学再生医療研究所 教授

な試みは渉猟し得ない。本研究では、当研究チームが小型霊長類コモンマーモセットを用いて過去 5 年間で蓄積した前臨床研究レベルのノウハウを応用し、ヒト聴覚神経回路ネットワークを描出することにある。これにより、内耳性難聴に対する内耳神経レベルでの治療介入（高度難聴患者への人工内耳挿入など）や後迷路神経疾患の診断にむけて、他臓器同様の、画像診断と生理検査を組合わせた、多角的な診断・予後判定法を樹立することを将来的な目標とする。

B. 研究方法

研究申請時のヒアリングでの指導に基づき、初年度では①ヒト固定標本と②生体画像については側頭骨に焦点を絞って解析し、その上で①の検討結果にのっとり、③ヒト生体画像での聴覚中枢ネットワークの解析を試みた。また、④霊長類疾患モデル（コモンマーモセット）については前臨床研究レベル疾患モデルの樹立を進めた。

固定御遺体の画像取得と解析には東京慈恵医科大学研究施設内にある 9.4T MRI (Bruker BioSpec®) を用い、撮像に際しての計測シーケンスを最適化した。ヒト生体画像の解析には 1.5T MRI (GE Signa®) を用い、撮像シーケンスの最適化を同様に行ってから撮像した。

A. 研究目的

多臓器で CT, MRI, 核医学的検査を生理検査と組み合わせた革新的な総合的診断法が開発・実用化されている中、聴覚系の神経解析は微細な構造と線維ネットワークが本質であるために画像診断手法が立ち後れている。このような中で、側頭骨の解析においては MRI の高磁場化などにより蝸牛血流や内リンパ水腫の描出が、聴覚中枢では核医学的手法や fMRI により聴性の脳活動の描出等が試みられているが、解像度的にも空間情報としても神経束レベルの大まかな局所解剖情報を得るのがやっつである聴覚系の神経回路そのものを描出しようという挑戦的

(倫理面への配慮)

生体画像については既にボランティアで撮像済みのデータを、被験者の同意の上で用いた。固定標本は東京慈恵医科大学解剖学講座のご協力のもと、医学教育・研究のために篤志でいただいた献体を用いた。

C. 研究結果

①ヒト固定側頭骨標本での検討

9.4T MRIでの解析で、極めて良好な解像度での内耳道内神経の分離描出と、その末梢までの追跡に成功した。他方、蝸牛内での神経走行(らせん神経節への神経進入様式やコルチ器での2型神経節細胞由来接線方向神経の描出)は解像度が不十分だった。

②ヒト生体画像での側頭骨、内耳道の解析
形態画像で確認される内耳神経領域のtrackingを検討したが、磁化率アーチファクトによって信号が消失しており、十分な解析は望めなかった。

③ヒト生体画像での聴覚中枢ネットワークの解析(予備実験)

上述のような結果の一方、聴覚中枢の可視化は比較的良好であり、蝸牛神経核から中脳下丘、外側膝状体から聴放線を経て聴皮質まで追跡可能だった。

④小型霊長類コモンマーモセットを用いた前臨床研究レベル疾患モデルの樹立

複数のstrainで、耳音響反射(OAE)を検討した。2f1-f2の検出は良好だった。

D. 考察

初年度の検討で、これまで霊長類で検討してきた画像解析のヒトへの応用を一通り再検討した。①ヒト固定側頭骨標本での検討から9.4T MRIで固定御遺体における側頭骨内神経走行の詳細な解析が十分可能であることが判明し、特に内耳道内での4神経の分離描出に十分だった。この結果は側頭骨病理の分野に応用可能と思われ、新たな展開が期待できる。他方、蝸牛内での神経走行の解像度向上が課題であり、来年度はクライオプローブ(cryogenic probe)を用いた更なる解析を行う予定である。②ヒト生体画像でも側頭骨、内耳道の解析を行い、形態画像で確認される内耳神経領域のtrackingを検討したが、磁化率アーチファクトによって信号が消失しており十分な解

析は望めなかった。マーモセットでは比較的良好に描出されていたことを考えると、ヒト特有の側頭骨内の蜂巢構造が影響していることが容易に予想された。このハードルには現行の撮像技術のみで対応するのは難しく、全く新しい撮像法に関する基礎的検討を要するものと思われた。そこで同じ画像を用いて③ヒト生体画像での聴覚中枢ネットワークの解析を行ったところ、聴覚中枢の可視化は比較的良好であり、蝸牛神経核から中脳下丘、外側膝状体から聴放線を経て聴皮質まで追跡可能だった。来年度はコネクトーム解析の手法を用い、新規プログラムでの撮像でより詳細かつ正確な解析を予定している。④小型霊長類コモンマーモセットを用いた前臨床研究レベル疾患モデルの樹立においては複数のstrainで、耳音響反射(OAE)を検討した。2f1-f2の検出は良好で機能評価を含めた疾患モデルとしての有用性が確認された一方で、strain毎の正常値が大きく異なり、安定した結果を得るにはinbred colonyでの検討が必須と思われた。

E. 結論

9.4T MRIによりヒト固定側頭骨での神経描出走行に関して側頭骨病理で実用レベルの撮像方法を確立した。

来年度以降のヒト画像解析においては、固定側頭骨では蝸牛内の神経走行描出に、生体での画像解析は聴覚中枢の神経走行のtrackingに焦点を当てる。

霊長類モデルについてはひきつづき基礎的検討を固めている段階である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

DTIを用いたヒト固定側頭骨のMR-histologyに関する研究

分担研究者 岡野 ジェイムス洋尚 東京慈恵医科大学再生医療研究所 教授

分担研究者 藤岡 正人 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 共同研究員

分担研究者 疋島 啓吾 実験動物中央研究所 研究員

分担研究者 大石 直樹 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 専任講師

研究要旨： ヒト固定御遺体標本を 9.4T MRI で ex vivo で撮影し、DTI で神経走行の描出を試みた。T2 強調画像でライスネル膜は良好に描出され、正中階・鼓室階・前庭階が区別できた。らせん神経節、コルチ器も良好に描出された。DTI では内耳道内の 4 神経の良好な分離描出とその末梢までの追跡が可能だった。蝸牛内蝸牛神経線維走行の描出における解像度不足が来年度以降の課題と考えられた。

A. 研究目的

MRI の高磁場化によりこれまで描出不可能だった様々な構造が撮像可能になってきている。我々は拡散強調画像による神経描出 (Diffusion Tensor Tractography: DTT) を用いた聴覚系の神経回路ネットワークの描出に特化してきた。今回は特に側頭骨内の神経線維走行描出に焦点を当てて、固定御遺体を用いて解析を行った。

B. 研究方法

ヒト固定御遺体（カルボール液による経心灌流固定標本）から側頭骨を含む側頭部を摘出し、ex-vivo で解析した。撮像には 9.4T MRI (Bruker BioSpec®) を用い、撮像条件の最適化の後に画像を取得した。本検討は、東京慈恵医科大学解剖学講座との共同研究で、多大な助言とご厚意をいただいた。撮像は同大学地下動物実験施設内にある画像撮像施設を用いた。

（倫理面への配慮）

固定御遺体は東京慈恵医科大学解剖学講座のご協力のもと、医学教育・研究のために篤志でいただいた献体を用いた。この場を借りて深謝申し上げます。

C. 研究結果

9.4T MRI での解析で、十分に良好な解像度で側頭骨の各構造を描出し得ることができ、もっとも小さな構造のひとつである蝸牛管内のライスネル膜の描出されていた。DTT においては内耳道内神経の分離描出と、そ

の末梢までの追跡に成功した。他方蝸牛内での神経走行（らせん神経節への神経進入様式やコルチ器の 2 型神経節細胞由来接線方向神経の描出）は解像度が不足していた。

D. 考察

ヒト用 7T MRI の普及に伴い、側頭骨画像の 7T 画像が国内外で報告されつつある。我々は今回 9.4T MRI の側頭骨画像を撮像した。内耳道内での 4 神経の分離描出を含め、側頭骨の撮像には 9.4T で十分であり、この結果は側頭骨病理の分野に新たな応用展開が期待された。しかしながら、蝸牛内での神経走行の解析には解像度が不十分であった。他方、解剖学的構造の描出としては 9.4T MRI のみで蝸牛管内まで含めて十分であり、tonotopic な mapping は可能と思われる。来年度はクライオプローブ (cryogenic probe) を用い、音の各周波数に対応する神経線維が、蝸牛神経内でどの部分を走行するかについても含め、更なる解析を行う予定である。

E. 結論

9.4T MRI での検討によりヒト固定側頭骨の構造描出と神経描出走行に関し、側頭骨病理で実用レベルの撮像方法を得た。蝸牛内の神経走行描出が次年度の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

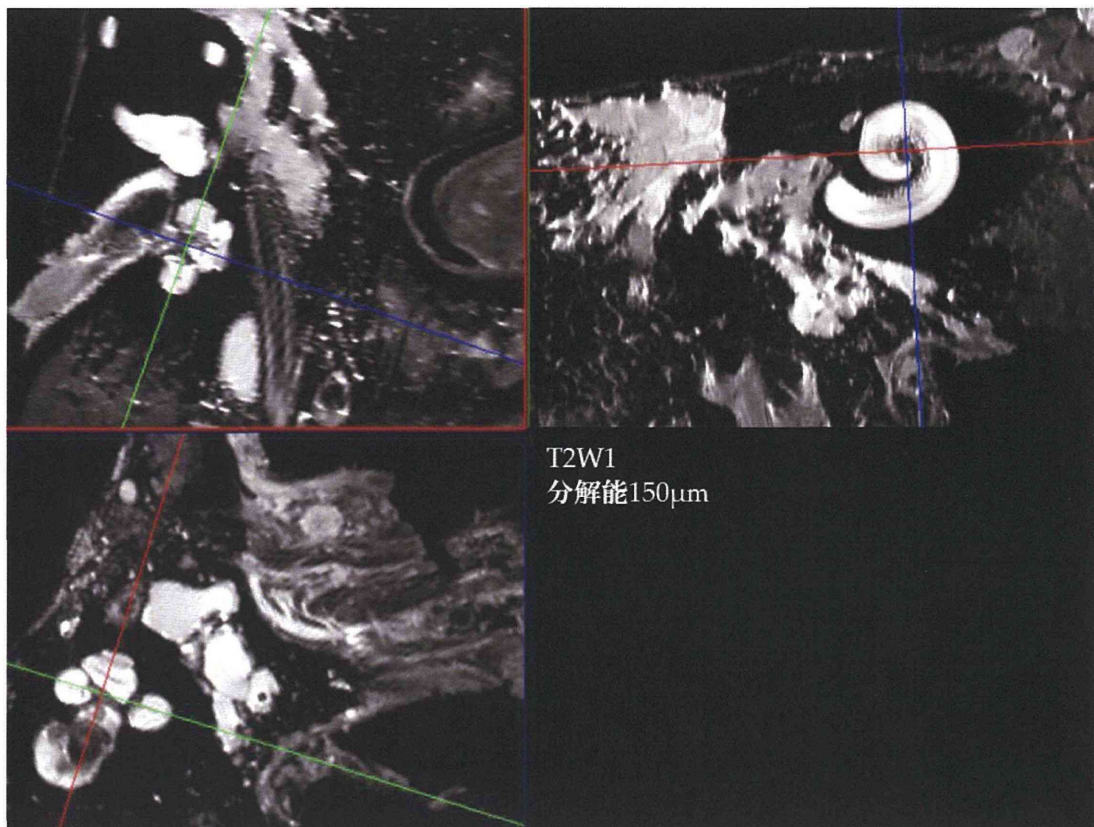


図1：T2強調画像による側頭骨内構造の描出

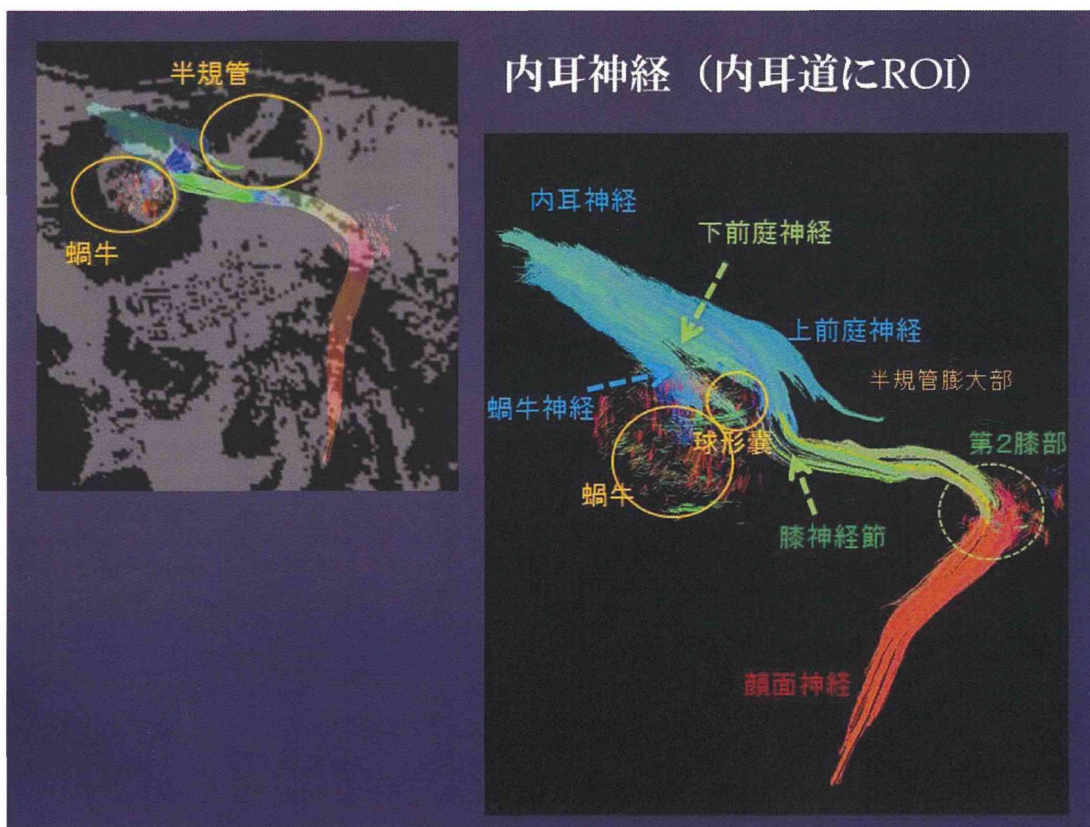


図2：内耳道底を通過する線維走行の追跡により4神経を描出し得た

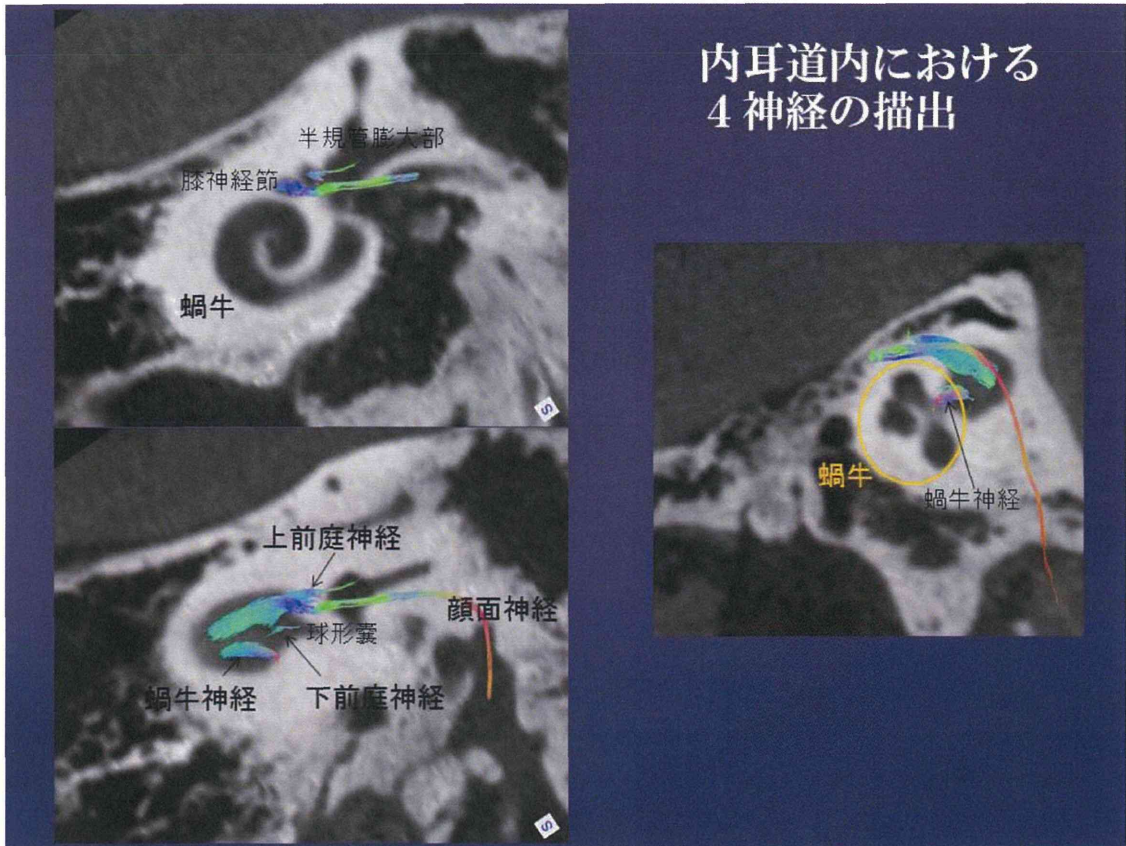


図3：各神経の末梢までの描出（CTとの重ね合わせ像）



図4：蝸牛内への神経走行の描出に関しては、DTIの解像度が不十分と思われた。

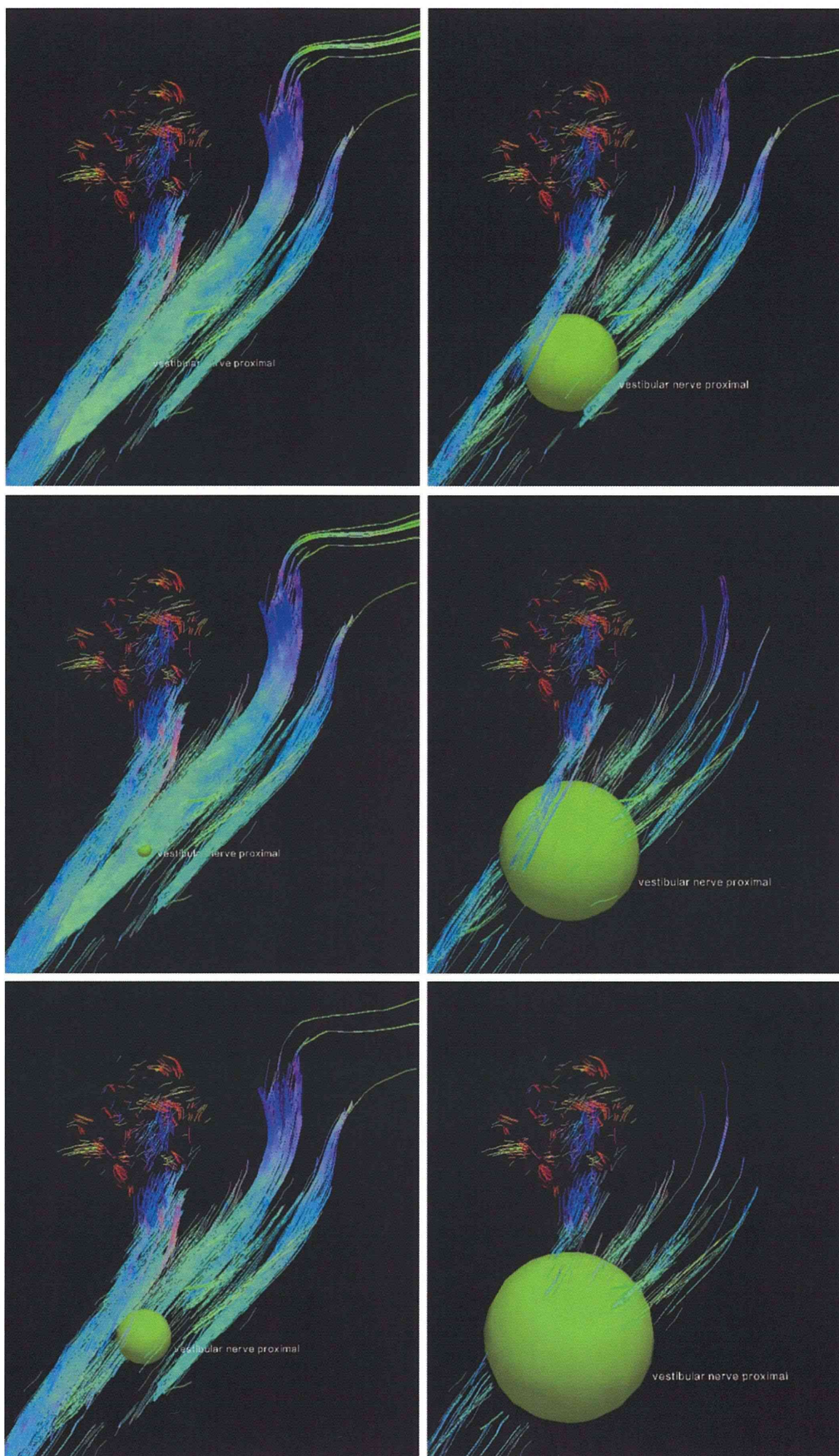


図5：内耳道内前庭神経に球形状の領域を置き、この領域を通過する線維走行のみを消去するアルゴリズムを設定してから、球の半径を徐々に大きくすると、蝸牛神経の線維はまず中回転から消失するが、最初は基底回転は影響を受けないことが判る

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

DTIを用いたヒト生体における側頭骨内神経の描出に関する研究

分担研究者 疋島 啓吾 実験動物中央研究所 研究員

代表研究者 藤岡 正人 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 共同研究員

研究要旨 ヒト生体ボランティア健常人の頭部を DTI 向けにパラメータを調整した 1.5T MR 臨床機で撮影し、その内耳神経における描出を試みたが、解析に十分な拡散強調画像を得ることができなかった。磁化率アーチファクトがその原因と思われる、原理的に現況臨床機での内耳神経描出は困難で、この部位の撮影には MR 機器のハードウェア面を含めた基礎的検討が今後要せられると思われる。

A. 研究目的

臨床的に蝸牛神経の解析には従来より電気生理学的検査に頼ることが大きかったが、近年 MRI の高磁場化や多列 CT の進歩による画像解析でのアプローチが国内外で試みられている。本研究ではなるべく低磁場で臨床に即した早期臨床応用を目標として、1.5T MRI での側頭骨内神経の描出を試みた。

B. 研究方法

健常人女性の頭部を 1.5T MR (Signa Horizon LX ver. 9.0) で撮像し、その画像を解析した。DTI による神経走行の解析を念頭に条件を検討し、以下の条件での撮像結果を解析に用いた。

TE/TR: 97.3/10000 msec, FOV:240 mm, matrix: 128x128, slice thickness: 4mm, slice No: 33, b-value: 1000 sec/mm², MPG No: 42 axes

（倫理面への配慮）

画像撮像とその解析に際しては予め被験者の同意のもとで行った。

C. 研究結果

形態画像で確認される内耳神経領域の tracking を検討したが、磁化率アーチファクトによって信号が消失していた。

D. 考察

今回の検討結果では数年での臨床応用を念頭に、高磁場化している現況の中では比較的 low 臨床応用されている 1.5T MR 臨床機を用いたが、この条件では側頭骨内の神経走行の抽出は困難だった。ヒト内耳道周囲は骨、水（脳脊髄液）、脂肪（側頭骨髄質）、空気（乳突蜂巣や天蓋の蜂巣）が散在しており、磁化率アーチファクトが極めて高いことが予想される。DTI の原理を考えるとこの技術的ハードルは理論的に高磁場化のみでは対応できないことが予想され、全く別の観点から、ハードウェアを含めた MR 機器そのものの改造を含めた基礎的アプローチが必要であることが予想された。

E. 結論

1.5T 臨床機 MRI を用いて内耳神経の描出を試みたが、解析に十分な拡散強調シグナルを得ることができなかった。ハードウェア面を含めた基礎的アプローチが要するものと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

なし

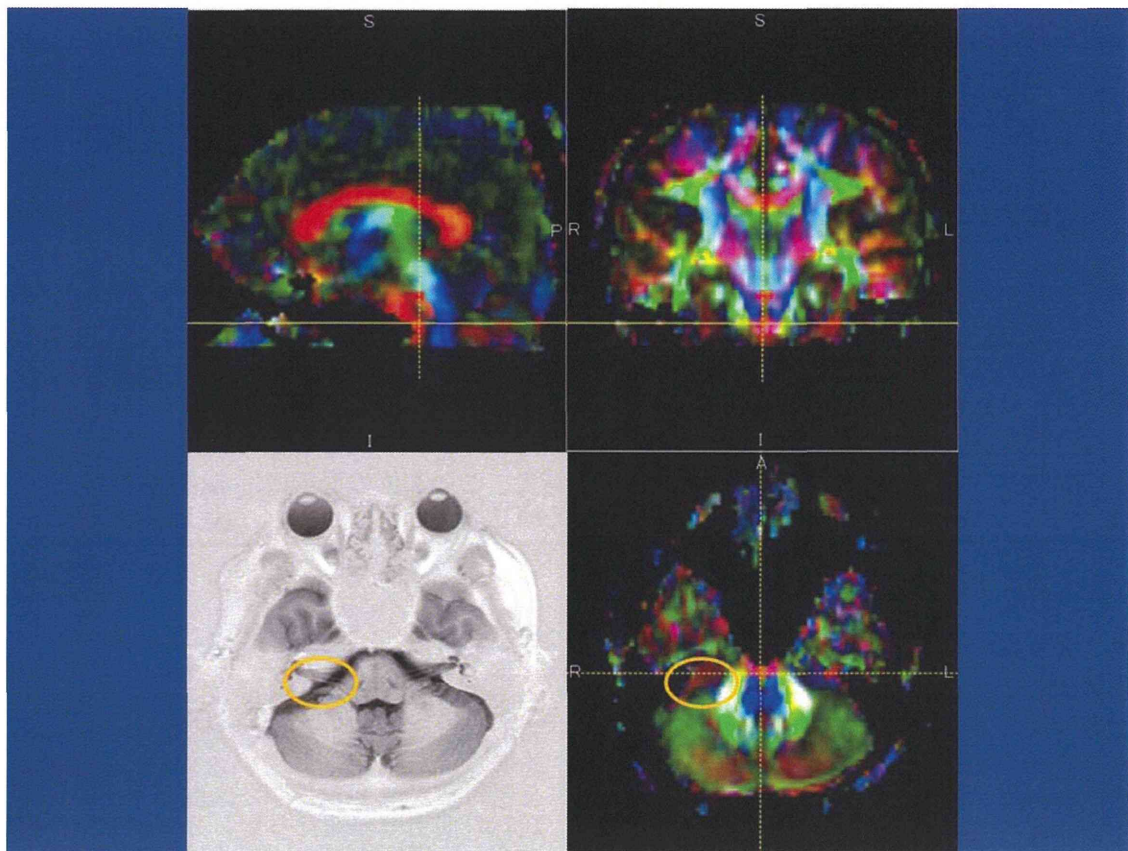


図6：内耳道内での拡散強調シグナル（図中黄色丸印）

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

DTIを用いたヒト生体における聴覚中枢の描出に関する研究の展望

分担研究者 疋島 啓吾 実験動物中央研究所 研究員

研究代表者 藤岡 正人 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 共同研究員

分担研究者 神崎 晶 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 専任講師

研究要旨

ヒト生体ボランティア健常人の頭部を簡易な DTI 向けにパラメータを調整した 1.5T MR 臨床機で撮影し、その聴覚中枢の描出を試みたところ、中脳レベルでの ROI の設定によって、蝸牛神経核から中脳下丘、外側膝状体から聴放線を経て聴皮質まで追跡可能だった。本結果に基づき、来年度以降は拡散テンソル画像に特化した撮像法で、聴覚系全体をより精細かつ正確に解析することを予定する。

A. 研究目的

多臓器で CT, MRI, 核医学的検査を生理検査と組み合わせた革新的な総合的診断法が開発・実用化されている中、聴覚系の神経解析は微細な構造と線維ネットワークが本質であるために画像診断手法が立ち後れている。聴覚中枢に関しては fMRI, resting-state fMRI を用いた MRI 画像解析が多く試みられており、また Ca イメージングも手がけられている。本研究では前述のヒト生体での内耳道 DTI に続き、聴覚中枢についても検討した。

B. 研究方法

健常人女性の頭部を 1.5T MR (Signa Horizon LX ver. 9.0) で撮像し、その画像を解析した。DTI による神経走行の解析を念頭に条件を検討し、以下の条件での撮像結果を解析に用いた。

TE/TR: 97.3/10000 msec, FOV: 240 mm, matrix: 128x128, slice thickness: 4mm, slice No: 33, b-value: 1000 sec/mm², MPG No: 42 axes

(倫理面への配慮)

画像撮像とその解析に際しては予め被験者の同意のもとで行った。

C. 研究結果

聴覚中枢の神経連絡の可視化は比較的良好であり、蝸牛神経核から中脳下丘、外側膝状体から聴放線を経て聴皮質まで追跡可能だった。

D. 考察

本年度は内耳道を含めた側頭骨での画像取得に焦点を当てていたが、中枢について期待の持てるデータを得ることが出来た。来年度はコネクトーム解析の手法を用い、MR 臨床機において専用の撮像アルゴリズムをプログラムし、撮像でより詳細かつ正確な解析を予定したい。

E. 結論

撮像条件の最適化はまだ行っていないものの、臨床実機 1.5T で比較的良好な描出に成功した。来年度はできれば 3T MRI を用い、神経回路描出に最適化した条件で検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

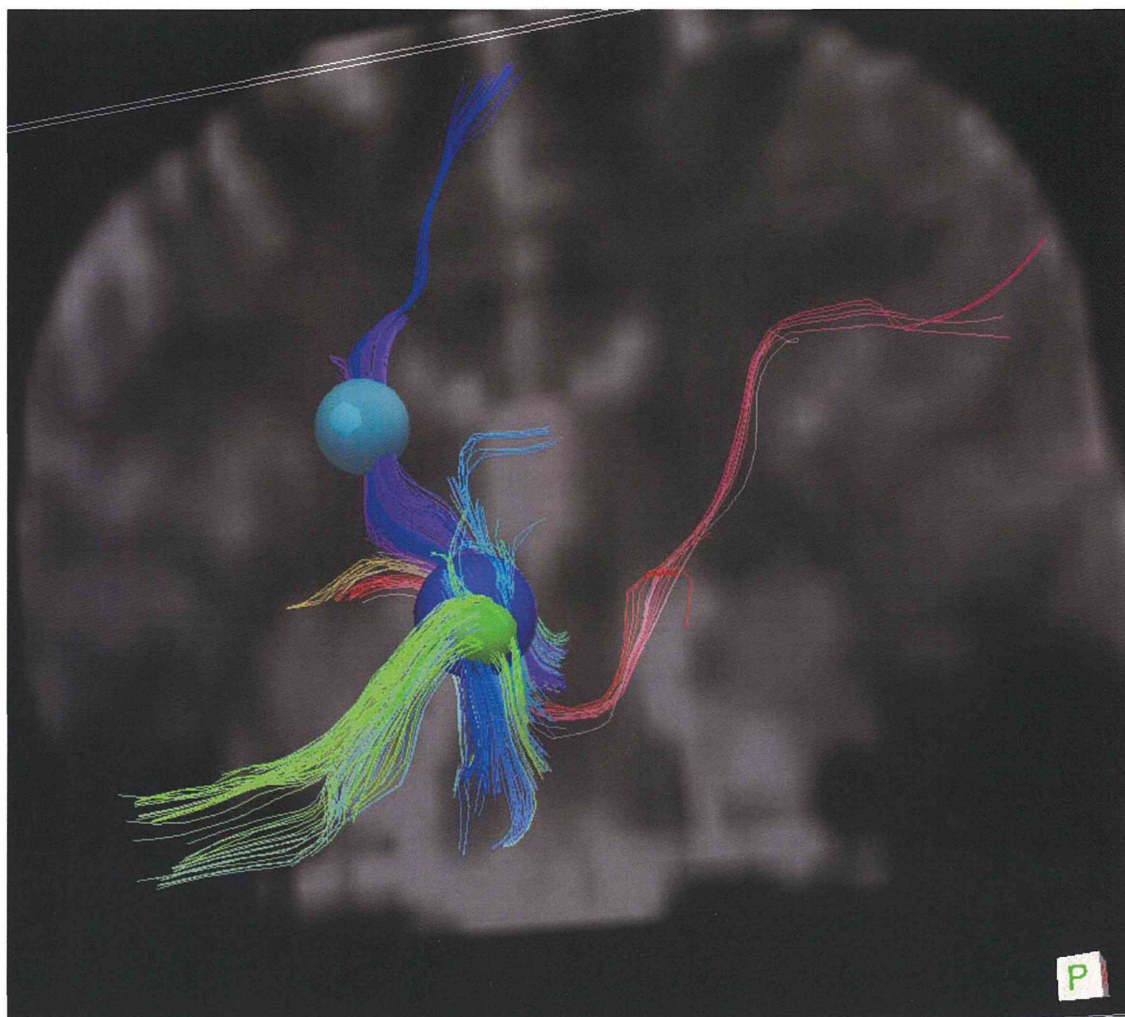


図7：1.5T MRI での健常人 MRI における DTI（予備実験）

中脳下丘を含む領域に青色球形 ROI を、外側膝状体を含む領域に水色球形 ROI を設定し、いずれか一方を通過し長距離に走行する線維のみを抽出した。

同側の下丘～外側膝状体への神経走行（青色）のほか、交叉後に側頭葉聴皮質付近まで走行する神経線維連絡（ピンク）が描出されている。

この予備データを基盤として、来年度は撮像アルゴリズムや計測シーケンスを最適化し、コネクトームに最適化したより繊細かつ正確な神経走行追跡を試みる。

小型霊長類コモンマーモセットの聴力測定

研究代表者 藤岡 正人 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 共同研究員

研究要旨

コモンマーモセット(*Callithrix jacchus*) は小型で温和な扱いやすい霊長類であり、かつ遺伝子改変動物が作成可能な実験動物である。本研究では聴覚系の前臨床研究ツールとして、コモンマーモセットの疾患モデル樹立を目指している。

A. 研究目的

橋渡し研究がますます重要視される今日において、聴覚系の臨床研究ではその解析ツールが依然として不十分である。この現況において我々の研究グループでは数年来、小型霊長類であるコモンマーモセットを用いた耳科学・聴覚研究を推進している。今回はその基礎的検討として、マーモセットの聴覚測定の基礎データ収集を行ったが、とくにさまざまな条件で安定して耳音響反射(OAE)を測定できるかを検討した。

B. 研究方法

さまざまな条件での測定差を検討すべく、異なった条件のマーモセットを用意して検討した。検討に際しては簡便な *mimosa acoustics* のシステムを用い、以下のパラメータにつき検討した

- (1) 性差 (オス、メス)
- (2) 年齢差 (4ヶ月齢～3歳)
- (3) 測定場所
- (4) 麻酔 (全身麻酔、局所麻酔；麻酔深度)
- (5) 固定条件 (head holder 固定、固定なし)
- (6) 提示周波数と音圧 (6kHz～16kHz)
- (7) 測定者 (耳鼻科医師、動物技官の2名)

検討した個体 (n=6) は以下

【実中研・川崎で測定】

- ①CM489 4ヶ月オス inbred (クレア)
- ②CM490 4ヶ月メス inbred (クレア)

【慶大・信濃町で測定】

- ③B2 2才 オス 雑種 (奄美大島)
- ④レン 2才 オス 雑種 (奄美大島)
- ⑤トリ 2才 メス 雑種 (奄美大島)
- ⑥アマ 3才 メス 雑種 (奄美大島)

このうち④に関しては head holder で頭部を完全に固定して測定した

C. 研究結果

6kHz前後からDPOAEを検出し得たが、12kHz付近が最も大きな振幅の2f1-f2を安定して得ることができた。同一耳での複数回検討での再現性は比較的良好であった。検討した範囲では野生のマーモセットのほうがinbredのコロニーよりも同一音提示での比較で2f1-f2振幅が大きい傾向にあった。なお、head holderは不要であり、外耳道内へのプローブ挿入で体動を生じない程度の浅麻酔で十分だった。
(末尾に代表的なDP-gramを供覧する。)

D. 考察

実験動物として考えたとき、異なる測定者で、異なるバックグラウンドの動物において同等の結果が得られることは、傷害モデルや治療などの介入実験の前提条件として必須であり、逆にこの部分が安定しないと後々に無用なnを要することとなる。今回の検討結果から以下の考察をする。

①個体について

性別、月齢を問わずマーモセットで安定して再現性のある波形を得ることができた。

②他方、野生のマーモセットでは、日本クレアのinbredコロニーより2f1-f2が明らかに大きく、strain差については留意する必要があるものと思われた。

③測定方法、測定手技

測定手技はヒト新生児OAEとほぼ同様の手技と方法で施行可能であり、全くの初心者への指導も通常のヒトOAE測定時と大差がなかった。筋肉注射による浅麻酔のみで、head holderなどの固定を行わなくても十分測定ができた。

④測定周波数は6～16kHzの測定を試みた範囲内では常に問題なく測定できた。12～16k

Hzと比較的高音域でもヒトと比べて十分な $2f_1-f_2$ が得られたことから、OAEの測定としては高音にあたるこの周波数帯での測定のほうが、マーモセットにおいては生理的であることが推定された。

今回はさまざまな環境、条件で多くのnを検討することを念頭に、持ち運び可能で簡便なmimosa acousticsの新生児聴覚スクリーニングOAEシステムを用いたが、得られた結果から、高音域も含めた幅広い周波数帯で安定して測定できるシステムが望ましいと思われた。現在当研究グループでは齧歯類聴覚測定において米国ハーバード大と同等の動物用OAE/ABRシステムを導入しており、来年度よりマーモセット用に新規にもう1台導入予定である。

E. 結論

マーモセット聴覚測定にOAEは簡便で秀でた手法と思われた。他方障害モデルなどにおいてはstrainの固定、できればinbred colonyでの測定が望ましいと思われ、費用も含めて個体数の確保が実験モデルとしての課題と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

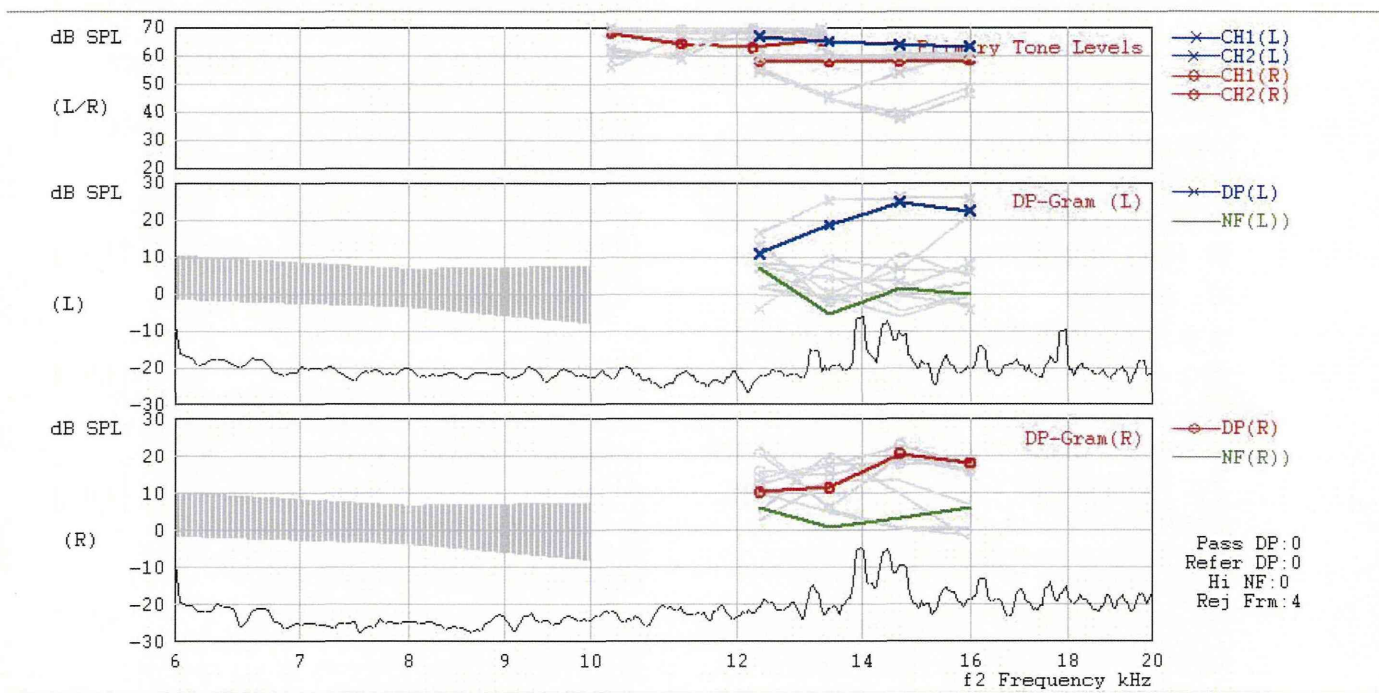


図8：代表的なマーモセット OAE 波形

アマ（3歳メス）、head holder なし、筋注による浅麻酔下で検査施行。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版年 | ページ |
|----------------------------------|-------------|------|------|---------|
| 青木茂樹、阿部修、増谷佳孝、高原太郎（分担：疋島啓吾、八木一夫） | これでわかる拡散MRI | 秀潤社 | 2013 | 116-117 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------|---------|------|
| Mizutari K, Fujioka M, Hosoya M, Bramhall N, Okano HJ, Okano H, Edge AS. | Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma. | Neuron | 9;77(1) | 58-69 | 2013 |
| Fujiyoshi K, Konomi T, Yamada M, Hikishima K, Tsuji O, Komaki Y, Momoshima S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H | Diffusion tensor imaging and tractography of the spinal cord: From experimental studies to clinical application. | Exp Neurol | 242 | 74-82 | 2013 |
| 高木岳彦, 藤吉兼浩, 疋島啓吾, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也 | 末梢神経麻痺における最新のMRIについて | Bone Joint Nerve | 3巻2号 | 187-194 | 2013 |
| Hikishima K, Sawada K, Murayama AY, Komaki Y, Kawai K, Sato N, Inoue T, Itoh T, Momoshima S, Iriki A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H | Atlas of the developing brain of the marmoset monkey constructed using magnetic resonance histology | Neuroscience | 230 | 102-103 | 2013 |
| Sawada K, Hikishima K, Murayama AY, Okano HJ, Sasaki E, Okano H | Fetal sulcation and gyrification in common marmosets (Callithrix jacchus) obtained by ex vivo magnetic resonance imaging | Neuroscience | 257 | 158-174 | 2014 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|--|------|
| Yamada I, Hiki shima K, Miyas aka N, Kawano T, Tokairin Y, Ito E, Kobayas hi D, Eishi Y, Okano H | Esophageal Carcino ma: Evaluation with Diffusion-Tensor M R Imaging and Trac tography Ex Vivo | Radiology | | | 2014 |
| Yamada I, Hiki shima K, Miyas aka N, Tokairin Y, Kawano T, Ito E, Kobayas hi D, Eishi Y, Okano H, Shib uya H | Diffusion-Tensor MR Imaging and Tracto graphy of the Esoph ageal Wall Ex Vivo | J Magn Res on Imaging | | | 2014 |

学会発表、シンポジウム等

| 発表者氏名 | 演題名 | 学会名 | 場所 | 日付 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|------------|
| 水足 邦雄(慶応 義塾大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸 部外科), 藤岡 正 人, 細谷 誠, 小 川 郁 | Notch情報伝達系阻害 による蝸牛有毛細胞の 機能的再生 | 第23回日本耳科学科総 会・学術講演会 | 宮崎県宮崎市 山崎町浜山 | 2013.11.24 |
| Kunio Mizutari, Masato Fujioka, Makoto Hosoya, Naomi Braemhall, Hirotaaka James Okano, Hideyuki Okano, Albert S Edge | Notch inhibition ind uces cochlear hair ce ll regeneration and r ecovery of hearing af ter acoustic trauma | Politze Society Meeti ng | Susesi Hotel, Antalya, Tu rkey | 2013.11.14 |
| 藤岡 正人 | 内耳再生医療研究の最 先端～有毛細胞再生か ら疾患特異的iPS細胞 まで～ | 金沢市医師会 第38回 学術セミナー | 金沢市 | 2013.08.24 |
| Makoto Hosoya, Kunio Mizutari, Masato Fujioka, Naomi Braemhall, Hirotaaka James Okano, Hideyuki Okano, Albert Edge, Kaoru Ogawa | Notch inhibition ind uces cochlear hair ce ll regeneration and r ecovery of hearing af ter acoustic traum a. | Molecular Biology of Hearing and Deafne ss | Stanford Uni v. Palo Alto, CA, USA | 2013.06.24 |