

内耳薬物動態におけるヒアルロン酸の効果について

分担研究者：小川郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：神崎晶（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

内耳局所投与は、徐放されることで1回の投与でも長時間薬剤が放出されるような薬剤形態が求められている。ヒアルロン酸は徐放薬であることが報告されており、ヒアルロン酸を用いて鼓室内投与を行った。ヒアルロン酸の粘度を変えて鼓室内投与を行ったが、粘度が高まっても徐放効果が高まる傾向を認めたものの、粘度の条件間で有意な差を認めなかった。マウスの中耳は小さく、薬剤投与の徐放効果を観察するには困難かもしれないが、マウス内耳への投与においてヒアルロン酸は有用な徐放効果を認めなかった。

A 研究目的

異なる粘度のヒアルロン酸を用いることで、粘度の差による内耳薬物動態の違いを確認する。さらに drug delivery system(DDS)に徐放効果を有するヒアルロン酸がについて検討する。

B 研究方法

GFAP-Luc に以下3種類の薬剤（Luciferin とそれぞれ結合させたもの）を鼓室内投与し、IVIS® Imaging System を用い発光量（光子カウント）を定量することにより、内耳薬物動態をリアルタイムに測定した。

鼓室内投与法は経鼓膜法と耳後部切開法を用い鼓膜を損傷することなく中耳骨胞から注入する方法を用いた。

- ① Luciferin + 生理食塩水 (saline)
- ② Luciferin + 分子量 90 万ヒアルロン酸 1% (90-HA)
- ③ Luciferin + 分子量 290 万ヒアルロン酸 1% (290-HA)

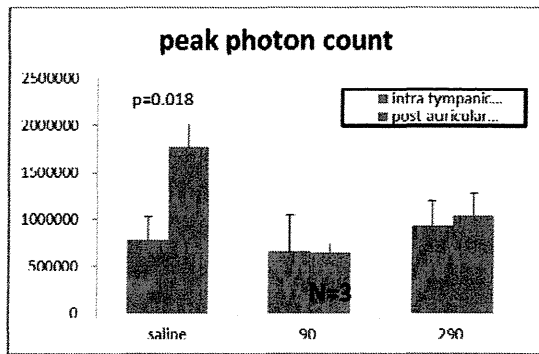
C 研究結果

- ・実験当初、経鼓膜投与を施行していたが、マウスの鼓膜は脆く、穿孔が大きくなり、特に粘調性の低い saline が外耳道方向に漏出した。
- ・耳後部切開法は漏出がなく正確に鼓室内に薬剤が留まっていた。

Peak photon count において、

- ・耳後部法の saline 群が突出していた。
- ・Saline 群における2つの投与方法群の間において有意差を認めた ($p=0.018$)。
- ・耳後部切開法において saline 群と 90-HA 群の二群間に有意差を認めた ($p=0.038$)。

- ・内耳薬液濃度半減期 (Half life) において、耳後部切開法の 290-HA 群において高値を示す傾向があった。(一元配置分散分析において、有意差は示さなかった。)

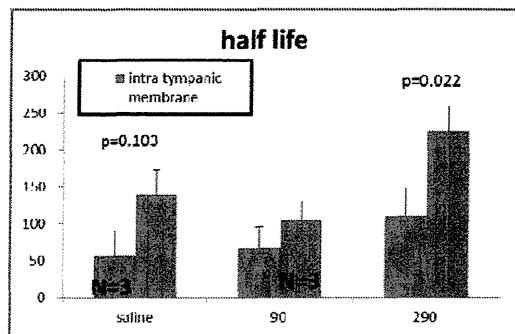


の徐放効果が示唆された。

- ヒアルロン酸の粘度差および投与方法によって薬物動態が異なると考えられた。
- 本実験形態を活用し、今後さらに検討を重ねていきたい。

F 健康危険情報

特になし



G 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

内耳 DDS におけるヒアルロン酸の徐放効果
 稲垣洋三、神崎晶、藤岡正人、大石直樹、小川郁、日本聴覚医学会（松本）25年10月24日

D 考察

- 本実験にて、薬剤の「らせん神経節」への到達におけるヒアルロン酸（290-HA 群）の徐放効果が示唆された。
- ヒアルロン酸の粘度差により薬物動態が異なっていたことから、粘度によって特有の内耳徐放効果が期待されると考えられた。

E 結論

- 内耳 drug delivery system (DDS) の確立を目的に、ヒアルロン酸の滞流性、徐放性に着目した。
- IVIS® Imaging System と *GFAP-Luc* を用いて、ヒアルロン酸の徐放効果による内耳薬物動態の違いについて実験を進めている。
- 本実験にて、薬剤の「らせん神経節」への到達におけるヒアルロン酸（290-HA 群）

H 知的財産権の出願・登録状況

特になし

VI. 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

研究代表者 (小川 郁)

Okamoto Y, Mutai H, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda S, Morimoto N, Sakamoto H, Ogahara N, Takagi A, Taiji H, Kaga K, Ogawa K, Matsunaga T. Subgroups of enlarged vestibular aqueduct in relation to SLC26A4 mutations and hearing loss. *Laryngoscope*. 2013 Sep 18. doi: 10.1002/lary.24368. [Epub ahead of print]

Mizutani K, Michikawa T, Saito H, Okamoto Y, Enomoto C, Takebayashi T, Ogawa K, Nishiwaki Y. Age-related hearing loss and the factors determining continued usage of hearing aids among elderly community-dwelling residents. *PLoS One* 2013; 8(9): e73622.

Sano H, Okamoto M, Ohhashi K, Ino T, Iwasaki S, Ogawa K. Self-reported symptoms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2013; 34(8): 1405-10.

Takiguchi Y, Sun GW, Ogawa K, Matsunaga T. Long-lasting changes in the cochlear K⁺ recycling structures after acute energy failure. *Neurosci Res* 2013; 77(1-2): 33-41.

Watabe T, Matsunaga T, Namba K, Mutai H, Inoue Y, Ogawa K. Moderate hearing loss associated with a novel KCNQ4 non-truncating mutation located near the N-terminus of the pore helix. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 432(3): 475-9.

研究分担者 (喜多村 健)

○Kimura Y, Kubo S, Koda H, Shigemoto K, Sawabe M, Kitamura K. RNA analysis of inner ear cells from formalin fixed paraffin embedded (FFPE) archival human temporal bone section using laser microdissection. A technical report. *Hear Res* 2013; 302: 26-31.

○Nishio A, Noguchi Y, Sato T, Naruse T, Kimura A, Takagi A, Kitamura K. A DFNA5 mutation found in Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss. *Ann Hum Genet* (in press).

○本田圭司、野口佳裕、加藤智史、奥野秀次、喜多村 健. 網羅的解析により診断された耳小骨奇形を合併したミトコンドリア 3243 変異例. *Otol Jpn* 2013; 23: 227-32.

○野口佳裕、伊藤卓、川島慶之、西尾綾子、本田圭司、喜多村 健. 前庭水管拡大症を伴う SLC26A4、ATP6V1B1、SIX1 変異例の聴平衡覚所見の検討. *Equilibrium Res* 2013; 72: 97-106.

研究分担者 (宇佐美真一)

Yano T, Nishio SY, Usami S. The Deafness Gene Study Consortium. Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet* 2014. doi: 10.1038/jhg.2013.128

Iwasaki S, Sano H, Nishio S, Takumi Y, Okamoto M, Usami S, Ogawa K. Hearing handicap in adults with unilateral deafness and bilateral hearing loss. *Otol Neurotol* 2013; 34(4): 644-9.

Naito T, Nishio SY, Iwasa Y, Yano T, Kumakawa K, Abe S, Ishikawa K, Kojima H, Namba A, Oshikawa C, Usami S. Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: genotype-phenotype correlations and a founder mutation. *PLoS One* 2013; 8(5): e63231.

Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Kanda Y, Kumakawa K, Abe S, Naito Y, Nagai K, Usami S. OTOF mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients. *BMC Med Genet* 2013; 14(1): 95.

研究分担者 (岡本牧人)

○Sano H, Okamoto M, Ohhashi K, Ino T, Iwasaki S, Ogawa K. Self-reported symptoms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2013; 34(8): 1405-10.

○ Satoshi Iwasaki, Hajime Sano, Shinya Nishio, Yutaka Takumi, Makito kamoto, Shin-ichi Usami, Kaoru Ogawa: Hearing Handicap in Adults With Unilateral Deafness and Bilateral Hearing

- Loss. *Otology&Neurotology*. 34(4)644-649. 2013. 6
- Nakayama, M., Katada, C., Mikami, T., Okamoto, M., Koizumi, W., Tanabe, s., Miyamoto, S., Okamoto, T., Seino, Y., Kano, K.: A clinical study of transoral pharyngectomy to treat superficial hypopharyngeal cancers. *Jpn J Clin Oncol*, 43(8): 782-787, 2013.
- Nakayama, M., Okamoto, M., Hayakawa, K., Miyamoto, S., Ishiyama, H., Komori, S., Okamoto, T., Seino, Y., Kano, K. Soda, I., Sekiguchi, A., Kawakami, S.: Clinical outcomes of 849 laryngeal cancers treated in the past 40 years: Are we succeeding? *Jpn J Clin Oncol*, 2013 e-publication.
- Hiroshi Nagai, Koichiro Nishiyama, Yutomo Seino, Yu Kobayashi, Yasuhiko Tabata, Makito Okamoto: Fascia implantation with fibroblast growth factor on vocal fold paralysis. *Am. J otolaryngol*. 34 (4) 331-336, 2013.
- 岡本牧人、佐野 肇、天川久子、大谷真美、野崎祐子、山城留美子、坂井かおる、笹岡政子、中山明仁: 大学病院における医療秘書の有用性に関する研究—電子カルテ化における対応—. *北里医学*. 43 (1) 51-59. 2013. 6.
- 鈴木恵子、岡本牧人、鈴木牧彦、佐野 肇、原 由紀、井上理絵、大沼幸恵: 難聴者におけるコミュニケーションストラテジー —『きこえについての質問紙2002』の回答に表れた傾向—. *Audiology Japan*. 56(3)226-233. 2013. 5
- 正来 隆、岡本牧人: 一目でわかる咽頭表在がんアトラス—軟口蓋の表在癌①—中外医学社. 142-143. 2013. 8.
- 永井浩巳、西山耕一郎、清野由輩、田畑泰彦、岡本牧人: 発声・嚥下筋に関する研究. *喉頭* 25 (2) . 2013. 12
- 正来隆、松葉宏起、大原卓哉、加納孝一、細野浩史、堀口利之、岡本牧人: 気道異物症例の臨床的検討(2005年~2012年). *日本気管食道科学会会報*, 64(4);271-275, 2013.

研究分担者 (宇佐美真一)

- Yano T, Nishio SY, Usami S. the Deafness Gene Study Consortium. Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet* in press 2014. doi: 10.1038/jhg.2013.128.
- Iwasaki S, Sano H, Nishio S, Takumi Y, Okamoto M, Usami S, Ogawa K. Hearing handicap in adults with unilateral deafness and bilateral hearing loss. *Otol Neurotol*. 34(4):644-9. 2013
- Naito T, Nishio SY, Iwasa Y, Yano T, Kumakawa K, Abe S, Ishikawa K, Kojima H, Namba A, Oshikawa O, Usami S. Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: genotype-phenotype correlations and a founder mutation. *PLoS One*. 8(5):e63231. 2013
- Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Kanda Y, Kumakawa K, Abe S, Naito Y, Nagai K, Usami S. OTOF mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients. *BMC Med Genet*. 14(1):95. 2013

研究分担者 (暁 清文)

- Okada M, Kawaguchi AT, Hakuba N, Hyodo J, Hato N, Gyo K. Liposome-encapsulated hemoglobin alleviates hearing loss after transient cochlear ischemia: an experimental study in the gerbil. *Neurosci Lett* 2013 Oct 11;553:176-80. doi:10.1016/j.neulet.2013.08.043. Epub 2013 Aug 27. PubMed PMID: 23994393.
- Terashita T, Saito S, Nabeka H, Hato N, Wakisaka H, Shimokawa T, Kobayashi N, Gyo K, Matsuda S. Prosaposin-derived peptide alleviates ischaemia-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2013 May;133(5):462-8. doi: 10.3109/00016489.2012.750430. Epub 2012 Dec 7. PubMed PMID: 23216090.

研究分担者 (佐藤宏昭)

Nakasato T, Nakayama T, Kikuchi K, Ehara S, Ohtsuka H, Fukuda K, Sato H. Spontaneous temporomandibular joint herniation into the external auditory canal through a persistent foramen tympanicum (Huschke): radiographic features. *J Comput Assist Tomo* 2013; 37(1): 111-113.

福田宏治、佐藤宏昭：音響外傷。耳鼻咽喉科領域の外傷 MB ENT 155 : 23-28、2013

○佐藤宏昭：急性感音難聴。特集 局所副腎皮質ステロイドの正しい使い方 耳喉頭頸 85 (9) : 664-669, 2013

○村豪兼、岩崎 聡、熊川孝三、小林有美子、佐藤宏昭、福島邦博、福岡久邦、塚田景太、工 穰、宇佐美真一：Usher症候群タイプ1の原因遺伝子と前庭機能評価についての検討。 *Equilibrium Res* 72:467-471, 2013

○Sato H, Kawagishi K: Labyrinthine artery detection in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Dec 31. [Epub ahead of print]

研究分担者 (福田 諭)

○Morita S, Nakamaru Y, Obara N, Masuya M, Fukuda S: Characteristics and prognosis of hearing loss associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Audiol Neurootol* 2013; 19(1): 49-56.

Obara N, Kamiya H, Fukuda S: Serotonergic modulation of inhibitory synaptic transmission in mouse inferior colliculus. *Biomedical Research*, in press, 2013

○Homma A, Sakashita T, Yoshida D, Onimaru R, Tsuchiya K, Suzuki F, Yasuda K, Hatakeyama H, Furusawa J, Mizumachi T, Kano S, Inamura N, Taki S, Shirato H, Fukuda S: Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* [Epub ahead of print], 2013

Mizumachi T, Kano S, Sakashita T, Hatakeyama H, Suzuki S, Homma A, Oridate N, Fukuda S: Improved survival of Japanese patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 18: 824-828, 2013

Nakamaru Y, Takagi D, Fukuda S: Prediction of the Attachment Site of Sinonasal Inverted Papillomas by Preoperative Imaging. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, in press, 2013

Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S: The incidence of late neck recurrence in N0 maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Epub ahead of print], 2013

Sakashita T, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S: Regional control after concomitant chemoradiotherapy without planned neck dissection in node-positive head and neck squamous cell carcinomas. *Auris Nasus Larynx* 40: 211-215, 2013

Suzuki M, Nakamaru Y, Akazawa S, Mizumachi T, Maeda M, Takagi D, Hatanaka KC, Fukuda S: Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Laryngoscope* 123: 829-834, 2013

Takei T, Shiga T, Morimoto Y, Takeuchi W, Umegaki K, Matsuzaki K, Okamoto S, Magota K, Hara T, Fukuda S, Tamaki N: A novel PET scanner with semiconductor detectors may improve diagnostic accuracy in the metastatic survey of head and neck cancer patients. *Ann Nucl Med* 27: 17-24, 2013

○葛西聡子、武市紀人、小原修幸、西澤典子、玉重詠子、福田 諭：人工内耳装幼児の構音-母音のフォルマント周波数に関する検討。 *Audiology Japan* 56: 298-305, 2013

水町貴諭、畠山博充、加納里志、坂下智博、鈴木清護、本間明宏、折館伸彦、福田 諭：中咽頭扁

平上皮癌症例における HPV 感染と p16 の発現に関する検討. 頭頸部癌 39: 334-338, 2013
水町貴諭, 加納里志, 本間明宏, 折館伸彦, 福田 諭: 中咽頭癌症例における HPV 感染と転移リンパ節の検討. 口咽科 26: 161-166, 2013
工藤絵梨果, 西澤典子, 折館伸彦, 目須田康, 葛西聡子, 菊地誠志, 武井麻子, 福田 諭: パーキンソン病の嚥下機能評価 - 定量的評価における DSS の有効性の検討 -. 音声言語医学 54: 179-185, 2013
古田 康, 福田 諭: 特集: 痛みの性状からわかる耳鼻咽喉科疾患 II 各論「4. First bite syndrome」. ENTONI 153: 67-73, 2013

研究分担者 (中島 務)

○Naganawa S, Suzuki K, Nakamichi R, Bokura K, Yoshida T, Sone M, Homann G, Nakashima T, Ikeda M. Semi-quantification of endolymphatic size on MR Imaging after intravenous injection of single-dose gadodiamide: Comparison between two types of processing strategies. Magn Reson Med Sci 2013;12(4):261-9.
Nakamichi R, Yamazaki M, Ikeda M, Isoda H, Kawai H, Sone M, Nakashima T, Naganawa S. Establishing normal diameter range of the cochlear and facial nerves with 3D-CISS at 3T. Magn Reson Med Sci 2013;12(4):241-7.
Sone M, Yoshida T, Otake H, Kato K, Teranishi M, Naganawa S, Nakashima T. Evaluation vascular activity in otosclerosis by laser Doppler flowmetry: Comparison with computed tomographic densitometry. Otol Neurotol 2013; 34(9): 1559-1563.
○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Estimation of perilymph enhancement after intratympanic administration of Gd-DTPA by fast T₁-mapping with a dual flip angle 3D spoiled gradient echo sequence. Magn Reson Med Sci 2013; 12(3): 223-8.
Sugimoto S, Teranishi M, Fukunaga Y, Yoshida T, Sugiura S, Uchida Y, Osio Y, Nakashima T. Contributing factors to hearing of diabetic patients in an in-hospital education program. Acta Otolaryngol 2013; 133(11): 1165-1172.
Sone M, Kato T, Nakashima T. Current concepts of otitis media in adults as a reflex-related disease. Otol Neurotol 2013; 34(6): 1013-7.
○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Three dimensional visualization of endolymphatic hydrops after intravenous administration of single-dose gadodiamide at 1.5T. Magn Reson Med Sci 2013;12(2): 147-51.
○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops in Meniere's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide at 1.5T. Magn Reson Med Sci 2013;12(2): 137-4.
Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops in Meniere's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide at 1.5T. Magn Reson Med Sci 2013; 12(2): 137-4.
Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Nato K, Otake H, Yoshida T, Sano R, Sugiura S, Ando F, Shimotake H, Nakashima T. Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductases and the risk of meniere's disease. J Neurogenet 2013; 27(1-2): 5-10.
Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of Meniere's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: DROPS image. Magn Reson Med Sci 2013; 12(1): 63-8.
○Yoshida T, Teranishi M, Kato M, Otake H, Kato K, Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T. Endolymphatic hydrops in patients with tinnitus as the major symptom. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013; 270(12): 3034-8.
○Noshio T, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando S, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato

K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T. Poly morphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Meniere's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 2013; 92(10) : 541-6.

Iida T, Teranishi M, Yoshida T, Otake H, Sone M, Kato M, Shimono M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T. Magnetic resonance imaging of the inner ear after both intratympanic and intravenous gadolinium injections. *Acta Otolaryngol* 2013; 133(2): 123-9.

○Iida T, Teranishi M, Yoshida T, Otake H, Sone M, Kato M, Shimono M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T. Magnetic resonance imaging of the inner ear after both intratympanic and intravenous gadolinium injections. *Acta Otolaryngol*. 2013 May;133(5):434-8.

○Shimono M, Teranishi M, Yoshida T, Kato M, Sano R, Otake H, Kato K, Sone M, Ohmiya N, Naganawa S, Nakashima T. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013 Sep;34(7):1241-6.

○中島 務(名古屋大学 医学部耳鼻咽喉科), 安江 穂【耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域疾患の最新疫学】 難聴・耳鳴の疫学耳鼻咽喉科・頭頸部外科(0914-3491)85巻13号 Page1038-1044(2013. 12)

○杉浦 彩子(国立長寿医療研究センター 耳鼻咽喉科), 内田 育恵, 寺西 正明, 中島 務(働き盛り)におこる難聴 突発性難聴と遺伝子多型 日本職業・災害医学会会誌(1345-2592)61巻6号 Page351-355(2013. 11)

○加藤 健(名古屋大学 大学院医学研究科耳鼻咽喉科学教室), 曾根 三千彦, 寺西 正明, 吉田 忠雄, 大竹 宏直, 中島 務, 長縄 慎二 聴を合併したMPO-ANCA関連血管炎患者の3D-FLAIR MR画像評価 本耳鼻咽喉科学会会報(0030-6622)116巻11号 Page1192-1199(2013. 11)

吉田 忠雄(名古屋大学 大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学講座耳鼻咽喉科), 中島 務 リンパ水腫 メニエール病とその周辺疾患 耳鼻咽喉科臨床(0032-6313)106巻10号 Page861-870(2013. 10)

吉田 忠雄(名古屋大学 大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学講座耳鼻咽喉科), 加藤 正大, 大竹 宏直, 加藤 健, 寺西 正明, 片山 直美, 中島 務 側性メニエール病におけるMRIによる両側内リンパ腔サイズの評価

Equilibrium Research(0385-5716)72巻4号 Page247-253(2013. 08) Nakashima T, Naganawa S: Imaging of endolymphatic hydrops *rancesco, M. D. PhD. Dispenza(eds.) extbook of vertigo: Diagnosis and Management* aypee Brothers Medical Publishers, pp.94-107, 2013

Nakashima T, Mukaida T, Yoshida T, Teranishi m, Sone M, Naganawa S: Evaluation of endolymphatic hydrops on magnetic resonance imaging in patients with otosclerosis *aruo Takahashi (eds.) Cholesteatoma and Ear Surgery* ugler Publications. pp.25-28, 2013

研究分担者 (山嵜達也)

今井直子, 熊川孝三, 安達のどか, 浅沼聡, 大橋博文, 坂田英明, 山嵜達也, 宇佐美真一. JB2 変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討. *小児耳* 34 (3) : 352-359. 2013

鴨頭輝, 狩野章太郎, 山嵜達也. 視床-正常機能各論 聴覚. *Clinical Neuroscience* 31 : 66-67. 2013

Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T. Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology. *Cell and Tissue Research* 2013; 351: 15-27.

Sugasawa K, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Inoue A, Egami N, Ushio M, Chihara Y, Yamasoba T. Diagnostic usefulness of multifrequency tympanometry for Ménière's disease. *Audiol Neurootol* 2013; 18: 152-160.

Kagoya R, Shinogami M, Kohno M, Yamasoba T. Distortion-product otoacoustic emission tests evaluate cochlear function and differentiate cochlear and vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 267-271.

Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40: 510-3.
Kakigi A, Takubo Y, Egami N, Kashio A, Ushio M, Sakamoto T, Yamashita S, Yamasoba T. Evaluation of the internal structure of normal and pathological guinea pig cochleae using optical coherence tomography. *Audiol Neurootol* 2013; 18: 335-343.
Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M, Yamasoba T. Morphological and functional changes in a new animal model of Ménière's disease. *Laboratory Investigation* 2013; 93: 1001-11
Kinoshita M, Sakamoto T, Kashio A, Shimizu T, Yamasoba T. Age-related hearing loss in Mn-SOD heterozygous knockout mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* in press_

研究分担者 (原 晃)

Nakayama M, Tabuchi K, Hoshino T, Nakamagoe M, Nishimura B, Hara A. The influence of sphingosine-1-phosphate receptor antagonists on gentamicin-induced hair cell loss of the rat cochlea. *Neurosci Lett* doi. 10.1016/j.neulet.2013.12.063.

研究分担者 (福島邦博)

Maeda Y, Fukushima K, Omichi R, Kariya S, Nishizaki K. Time courses of changes in phospho- and total- MAP kinases in the cochlea after intense noise exposure. *PLoS One* 2013; 8(3):e58775. doi: 10.1371/journal.pone.0058775. Epub 2013 Mar 6.
Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40(4): 422-4.

研究協力者 (池園哲郎)

池園哲郎 外リンパ瘻 福井次矢「今日の治療指針」医学書院 2014. 1354-1355.
Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. *Auris Nasus Larynx*. 40(4) 422-4. 2013.
杉崎 一樹, 小泉 康雄, 岩村 美生, 荒木 隆一郎, 加瀬 康弘, 池園 哲郎, 八木 聡明 頭部傾斜時の眼球運動の3次元解析 埼玉医科大学雑誌 39(2):121-129 2013. 03
池園 哲郎, 【検査結果をどう読むか?】 平衡覚領域の検査 圧刺激検査 JOHNS 29(9):1547-1550 2013. 09
池園 哲郎, 難治性めまいへのアプローチ 外リンパ瘻 診断基準の改定と臨床所見の特徴 *Equilibrium Research* 72(4):215-221 2013. 08
池園 哲郎, 【耳鼻咽喉科領域の外傷】 外傷性外リンパ瘻 *ENTONI* 155:17-22 2013. 07
池園哲郎 外リンパ瘻 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 85(5):242-247, 2013. 4

知的所有権の出願・取得状況
特になし

