

令和元年6月28日現在

機関番号：34428

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07982

研究課題名(和文) 感音難聴に対する新規難聴治療戦略の構築～細胞移植と薬物療法を併せた再生治療～

研究課題名(英文) Construction of new hearing loss treatment strategy for sensorineural hearing loss - Regenerative treatment combined with cell transplantation and drug therapy -

研究代表者

米山 雅紀 (Yoneyama, Masanori)

摂南大学・薬学部・准教授

研究者番号：00411710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：音響外傷性難聴マウスの蝸牛内では4-ヒドロキシノネナル(4HNE)付加蛋白質群が増加する事を見出した。そこで、難聴発症メカニズムにおける活性酸素種とそのシグナル分子の関与を解明する目的で、4-HNEの蝸牛内局所投与による聴覚機能障害について解析した。4-HNEの蝸牛内投与は聴力悪化を引き起こすが、その聴力悪化はカルパインインヒビターにより抑制された。すなわち、感音性難聴発症メカニズムの一部に4-HNE産生を介したカルパインの活性化が関与する可能性が示唆され、感音難聴の治療において、内耳内での脂質過酸化によるカルパイン活性を抑制することが新たな創薬・治療ターゲットとなりうる事が期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性的な騒音性難聴や加齢性難聴といった感音性難聴は、主に内耳蝸牛内の障害によって起こる聴覚機能障害であり、その発症メカニズムについてはほとんど解明されていないため、有効な治療薬も存在しない。本研究では感音性難聴の新規治療において、内耳内での脂質過酸化によるカルパイン活性を抑制することが新たな創薬・治療ターゲットとなりうる事が期待された。

研究成果の概要(英文)：There is evidence that the 4-hydroxynonenal (4-HNE)-adducted proteins increased in the cochlea during acoustic injury in the deafness model mouse. The purpose of this study was to elucidate the involvement of reactive oxygen species and its signal molecule in the mechanism underlying hearing loss, we evaluated auditory dysfunction following an intracochlear injection of 4-HNE. The auditory threshold markedly increased by 4-HNE. Additionally, a prior intracochlear injection of the calpain inhibitor significantly abolished this 4-HNE-induced hearing loss. Taken together, it was suggested that activation of calpain mediated by 4-HNE production may be involved at least in a part of the mechanism of sensorineural hearing loss. Therefore, it was expected that calpain activity due to lipid-peroxidation in the inner ear could become a novel drug discovery and/or treatment target in the treatment of sensory hearing loss.

研究分野：薬理学

キーワード：感音難聴 音響外傷性難聴 細胞間コミュニケーション 4HNE パーオキシナイトライト 一酸化窒素
聴覚機能 カルパイン

1. 研究開始当初の背景

現在、世界人口の5%に当たる約3億6千万人が難聴とされ、生まれてくる乳児の1000人に1人が先天性難聴を患っていると言われている (WHO, 2014)。難聴は、聴覚関連器官の障害部位により分類されており、外耳・中耳障害に起因する伝音難聴、内耳障害による感音難聴がある。感音難聴の原因となる聴覚神経障害は大きく3つの型に分けることができる。1つ目は抗生物質や抗がん剤の使用、過度の騒音環境、遺伝的要因等によって有毛細胞に障害がみられ、その影響はシナプスを超えて、その先にある聴神経まで障害されること、2つ目は有毛細胞が正常のまま、聴神経のみが障害されること、3つ目は有毛細胞と聴神経が共に障害されること、である。すなわち、感音難聴の病態メカニズム並びに治療メカニズムを *in vivo* で研究を行うためには、難聴モデル動物の作成が必須となる。申請者等は、有毛細胞に障害がみられる音響外傷性難聴マウスの作成に成功し一定の成果を上げている (Nagashima et al., 2011; Yamaguchi et al., 2014; 横山臨床薬理研究助成基金 2012)。また、申請者は、ウバイン (Na^+ , K^+ -ATPase 阻害薬) を内耳内に局所投与することで聴神経が選択的に障害される難聴モデルマウスの作成に成功している (未発表)。さらに、カルベノキソロン (CBX, Gap junction 阻害薬) 投与による難聴モデルマウスの作成に着手している。

また、研究代表者等は、音響外傷性難聴モデルマウスの聴覚神経機能障害の発症メカニズムに内耳蝸牛内の 4-hydroxynonenal (4HNE) の発現上昇に伴う Na^+ - K^+ -ATPase 活性低下および Gap junction 結合タンパク質であるコネキシンの発現低下がみられることを明らかにした (1, 2)。また、同部位において、ニトロチロシン化タンパク質群の増加も観察された。音響外傷時に蝸牛内では、過剰な一酸化窒素 (NO) あるいはその反応生成物であるパーオキシナイトライト (ONOO^-) が発生していると考えられる。さらに、これら分子の発現低下が抗酸化剤である tempol、L-NAME および calpain 阻害薬により有意に抑制されることを明らかにした。これらの成果は、感音難聴に対して新規薬物治療の可能性を示唆するものだが、脳性聴感反応 (ABR) を指標に音響外傷性難聴モデルマウスに対する tempol、L-NAME および calpain 阻害薬投与による聴覚機能の回復を評価したところ、一定の回復効果はみられるものの臨床的意義のあるものではなかった。すなわち、感音難聴の治療を考えたとき、難聴発症の病態メカニズムを十分に理解することが非常に重要である。一方、感音難聴の治療を考えたとき、非侵襲的な薬物療法が最も好ましく最初に検討するべきであることは言うまでもない。しかし、現時点では、薬物療法では不十分で、他の方法を比べると、聴神経機能再生を目指した細胞移植がより効果的である

可能性が高く、新規難聴治療方法として着目されている。

2. 研究の目的

本研究目的は、感音難聴発症の病態メカニズムの解明と新規難聴治療の開発に寄与することである。そこで、本研究では難聴の発症メカニズムにおける 4-HNE および NO の関与を解明する目的で、4-HNE あるいは NOC18 (NO 発生剤) および SIN-1 (ONOO⁻ 発生剤) の内耳蝸牛内局所投与による内耳障害および聴覚機能障害について解析し、感音難聴発症に関わる重要な分子を明らかにする。また、併せて、異なる種類の難聴モデルマウスに聴神経細胞へ分化誘導させたマウス embryonic stem cell (mES) 細胞を移植し、聴神経機能を再生させマウス個体の聴力回復を試みることで新規難聴治療メカニズムの構築を目指す。すなわち、本研究により得られた知見は、難聴に対する新たな治療方法の開発に寄与するものである。

3. 研究の方法

4HNE 内耳内投与の影響

感音難聴モデルの一つである音響外傷性難聴モデルマウスの作成に成功しており、同モデルマウスの蝸牛内外側壁らせん靭帯において、酸化ストレス産物 4-hydroxynonenal (4-HNE) 付加タンパク質群が増加することを見出した。本研究では、難聴発症メカニズムにおける 4-HNE の関与を解明する目的で、4-HNE の内耳蝸牛内局所投与による内耳障害および聴覚機能障害を解析した。

ddY 系雄性マウスの蝸牛内正円窓上部に 4-HNE を 1 時間留置し、蝸牛内に浸透させた。4-HNE 処理直後、処理後 1、5 時間、あるいは、4-HNE 処理後 1、2、7 日での各周波数 (4、12、20 kHz) について聴性脳幹反応 (ABR) を指標に聴力を測定した。さらに、4-HNE 処理後 7 日に有毛細胞を取り出し、ファロイジン染色を、11 日の内耳蝸牛切片について、ヘマトキシリン染色により組織学的変化を解析した。また、光退色後蛍光回復法 (FRAP assay) により、4-HNE 処理したマウスの蝸牛外側壁の細胞間コミュニケーション機能について解析した。続いて、4HNE 処理後 1、5 および 24 時間後に蝸牛外側壁を切り出し、細胞抽出液を調整した。得られた細胞抽出液を用いて、細胞間コミュニケーション蛋白質の 1 つであるコネキシン 30 の発現について、イムノプロットング法により解析した。さらに、4HNE による聴力悪化に対する PD150606 (カルパインインヒビター) の影響を検討するために 4HNE 処理前に PD150606 を正円窓上部に 30 分間留置し、蝸牛内に浸透させた。次いで、正円窓上部から PD150606 を除去したのち、4HNE を 1 時間留置し蝸牛内に浸透させ、1 時間後の聴力について、ABR を指標に測定した。

NOC18 および SIN-1 内耳内投与の影響

これまでに強大音響曝露によって誘発される聴覚機能障害では、マウス内耳内でチロシンニトロ化タンパク質群が増加することを見出している。次に、感音難聴発症メカニズムにおける一酸化窒素(NO)の関与を解明する目的で、NOC-18(NO発生剤)およびSIN-1(ONOO⁻発生剤)の内耳蝸牛内局所投与による内耳聴覚機能障害について解析した。

ddY系雄性マウスの蝸牛内正円窓にNOC-18およびSIN-1を1時間留置し、蝸牛内に浸透させた。NOC-18およびSIN-1処理後1、5時間、1、2、7日での各周波数(4、12、20kHz)について聴性脳幹反応(ABR)を指標に聴力を測定した。次に、NOC-18およびSIN-1処理7日目に有毛細胞を摘出しファロイジン染色を行った。また、同日の内耳蝸牛切片を作成し、ヘマトキシリン染色により組織学的変化を解析した。さらに、SIN-1処理1時間後のマウス蝸牛外側壁細胞間コミュニケーション機能について、光退色後蛍光回復法(FRAP assay)により解析した。

聴覚機能障害モデルマウスに対する細胞移植細胞による聴力回復効果の評価

マウスにウワバイン処置し、らせん神経節を脱落させた聴覚神経障害難聴モデルマウスを作製した。続いて、*in vitro*で神経細胞に分化誘導し、聴神経への分化が期待できるGFP発現マウスES細胞を難聴モデルマウスの聴神経へ内耳迷路の破綻を回避するため小脳橋角部脳槽から移植した。

聴神経障害難聴モデルマウスに対する移植細胞の聴神経機能再生効果について、経口免疫染色法により聴覚神経系の形態学的変化を解析した。さらに、ABR法により聴覚機能の回復を解析した。

4. 研究成果

4HNE 内耳内投与の影響

ABRによる聴力測定の結果、4-HNE処理群では濃度依存的に聴力が悪化した。その聴力の悪化は処理後1日に比べ7日では有意に回復した。しかしながら、ファロイジン染色の結果、有毛細胞に形態学的変化は認められなかった。さらに、ヘマトキシリン染色を行ったところ、組織学的変化は認められなかった。また、4-HNEは処理後1時間以内に聴力悪化を引き起こし、同経過後にFRAP assayを行ったところ、4-HNE処理マウスのらせん靭帯では、レーザー照射後に蛍光強度の回復は全くみられなかった。また、イムノプロットング法の結果、4HNE処理24時間後ではマウス蝸牛外側壁においてコネキシン30の発現が対照群に比べて有意に減少した。また、ABR測定の結果、PD150606の前処理は、4HNEによる聴力悪化を有意に抑制した。以上の結果から、4-HNEは、蝸牛外側壁の細胞間コミュニケーションの破綻を引き起こし、その聴力悪化はカルパインインヒビターにより抑制されることが明らかとなった。すなわち、感音性

難聴の発症メカニズムの一部に4-HNE産生を介したカルパインの活性化が関与する可能性が示唆された。

NOC18 および SIN-1 内耳内投与の影響

聴力測定の結果、NOC-18およびSIN-1処理群では聴力の悪化が確認できた。しかしながら、ファロイジン染色では、有毛細胞に形態学的変化は認められなかった。また、ヘマトキシリン染色においても組織学的変化は認められなかった。さらに、SIN-1処理は1時間以内に聴力悪化を引き起こすが、同時間経過後のらせん靭帯においてFRAP assayを行ったところ、レーザー照射後に蛍光強度の回復がみられた。以上の結果から、NOおよびその生成物は内耳内の組織学的および機能的変化を起こすことなく聴力を悪化させることが明らかとなった。すなわち、内耳内のNO産生が感音性難聴の発症メカニズムの一部に関与する可能性が示唆され、感音難聴の治療において、内耳内NOシグナルが新たな創薬・治療ターゲットとなりうる事が期待された。

聴覚機能障害モデルマウスに対する細胞移植細胞による聴力回復効果の評価

GFP発現マウスES細胞を小脳橋角部脳槽からマウス聴神経部分へ投与し、抗GFP抗体を用いて、作成したマウス蝸牛切片について免疫組織化学法により解析したところ、聴神経においてGFP陽性細胞の生着が認められ、Tuj-1(神経細胞マーカー)に対する抗体に陽性であった。また、細胞を移植したマウスの聴力をABRで測定したところ、対照群に比べて、有意な聴覚閾値の低下が認められた。すなわち、感音難聴の治療において、ES細胞を利用した細胞移植療法が新たな新規感音性難聴の治療方法となりうる可能性が示唆された。

<引用文献>

1. Reiko Nagashima et al., (2010) Mechanism underlying the protective effect of tempol and Nω-nitro-L-arginine methyl ester on acoustic injury: possible involvement of c-Jun N-terminal kinase pathway and connexin26 in the cochlear spiral ligament. *Journal of Pharmacological Sciences* 114:50-62

2. Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama, et al., (2015) Involvement of calpain in 4-hydroxynonenal-induced disruption of gap junction-mediated intercellular communication among fibrocytes in primary cultures derived from the cochlear spiral ligament. *Journal of Pharmacological Sciences* 129:127-134

5. 主な発表文等(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita, Taro Yamaguchi and Yusuke Onaka (2017) Glycine transporter-1 regulates the proliferation of neural stem/progenitor cells derived from the embryonic mouse hippocampus. *Global Drugs and Therapeutics* 2(5):1-5. doi: 10.15761/GDT.1000S1007 査読有
2. Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama, Yusuke Onaka, Atsushi Imaizumi, Kiyokazu Ogita (2017) Preventive effect of curcumin and its highly bioavailable preparation on hearing loss induced by single or repeated exposure to noise: A comparative and mechanistic study. *Journal of Pharmacological Sciences* 134:225-233. doi: 10.1016/j.jphs.2017.07.003 査読有
3. Taro Yamaguchi, Kiyokazu Ogita, Masanori Yoneyama and Yusuke Onaka (2017) Stress is irrelevant to the onset and exacerbation of sensorineural hearing loss: Evaluation using various types of stress models in mice. *Global Drugs and Therapeutics* 2(5):1-6. doi: 10.15761/GDT.1000S1003 査読有
4. Masanori Yoneyama, Shigeru Hasebe, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka and Kiyokazu Ogita (2017) Melatonin suppresses neuronal regeneration following neuronal degeneration in the hippocampal dentate gyrus. *Global Drugs and Therapeutics* 2(4):1-4. doi: 10.15761/GDT.1000131 査読有
5. Yamaguchi Taro, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita (2017) Calpain inhibitor alleviates permanent hearing loss induced by intense noise by preventing disruption of gap junction-mediated intercellular communication in the cochlear spiral ligament. *European journal of pharmacology* 803:187-194. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.058. 査読有
6. Masayuki Tanaka, Masanori Yoneyama, Tatsuo Shiba, Taro Yamaguchi, Kiyokazu Ogita (2016) Protease-activated receptor-1 negatively regulates proliferation of neural stem/progenitor cells derived from the hippocampal dentate gyrus of the adult mouse. *Journal of Pharmacological Sciences* 131:162-71. doi: 10.1016/j.jphs.2016.05.005. 査読有
7. Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama, Eiichi Hinoi, Kiyokazu Ogita (2015) Involvement of calpain in 4-hydroxynonenal-induced disruption of gap junction-mediated intercellular communication among fibrocytes in primary cultures derived from the cochlear spiral ligament. *Journal of Pharmacological*

Sciences 129:127-134 doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.005. 査読有

〔学会発表〕(計38件)

1. 米山雅紀, 荻田喜代一 (2017) シンポジウム S42「体性幹細胞の機能制御による疾患治療の新たな展望」ニューロン変性疾患の治療標的としての成体脳ニューロン新生活活性化シグナル。日本薬学会第138年会、2018年3月25-28日、金沢
2. 西山徳人, 山口太郎, 藤本頼門, 米山雅紀, 尾中勇祐, 荻田喜代一 (2017) 蝸牛外側壁のギャップ結合機能の破綻は蝸牛有毛細胞死を引き起こすか? 日本薬学会第138年会、2018年3月25-28日、金沢
3. 山口太郎, 原田里佳子, 米山雅紀, 尾中勇祐, 荻田喜代一 (2017) 強大音響曝露に伴うらせん靭帯線維細胞死におけるMAPK経路の関与。日本薬学会第138年会、2018年3月25-28日、金沢
4. 山口太郎, 尾中勇祐, 米山雅紀, 荻田喜代一 (2017) シンポジウム「感覚器疾患とその薬物治療の最前線」新規感音難聴治療薬としてのカルパイン阻害薬の有効性。第19回応用薬理学シンポジウム、2017年9月15-16日、東京
5. 米山雅紀, 山口太郎, 尾中勇祐, 荻田喜代一 (2017) プロテアーゼ活性化受容体1は、Rho kinase経路を介して成体マウス海馬歯状回由来神経系幹・前駆細胞の増殖を負に制御する。第60回神経学会大会、2017年9月7-9日、仙台
6. Masanori Yoneyama, Michiru Takenaka, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita (2017) Regulation of proliferative activity by protease-activated receptor 1 in neural stem/progenitor cells generated after neuronal degeneration in the hippocampal dentate gyrus of adult mice. 26th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry and European Society for Neurochemistry, 20-24 August 2017, Paris, France
7. 米山雅紀, 山口太郎, 尾中勇祐, 荻田喜代一 (2017) 成体マウス海馬歯状回神経細胞障害後に出現する神経系幹・前駆細胞の増殖におけるプロテアーゼ活性化受容体1の役割。第40回神経学会大会、2017年7月20-23日、千葉
8. 山口太郎, 三羽尚子, 米山雅紀, 尾中勇祐, 荻田喜代一 (2017) 不可逆的聴力損失に対するクロロゲン酸の効果。第131回日本薬理学会近畿部会、2017年6月30日、名古屋
9. 三羽尚子, 山口太郎, 山田彩加, 米山雅紀, 尾中勇祐, 荻田喜代一 (2016) 騒音反復曝露による永久的聴力損失に対す

- るクロロゲン酸の予防的効果。日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24 - 27 日、仙台
10. 山口太郎、西山徳人、藤本頼門、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一 (2016) 蝸牛外側壁のギャップ結合機能の破綻は音受容細胞である有毛細胞を障害する。日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24 - 27 日、仙台
 11. 山口太郎、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一 (2016) 騒音の反復曝露による永久的聴力損失に対するクルクミンの予防的効果。第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 - 17 日、長崎
 12. 米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一 (2016) 成体海馬歯状回ニューロン障害後に現れる神経系幹・前駆細胞の増殖におけるコネキシン 43 の機能的役割。第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 - 17 日、長崎
 13. Masanori Yoneyama, Hiroki Mochida, Taro Yamaguchi, Kiyokazu Ogita (2016) Functional role of connexin43-mediated gap junctional intercellular communication in proliferation of neural stem/progenitor cells generated after neuronal degeneration in the hippocampal dentate gyrus of adult mouse. 第 59 回日本神経化学会、2016 年 9 月 8-10 日、福岡
 14. 山口太郎、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 新規感音難聴治療薬としてのカルパイン阻害薬の有用性。生体機能と創薬シンポジウム 2016、2016 年 8 月 25-26 日、仙台
 15. 藤本頼門、山口太郎、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 内耳ギャップ結合阻害は聴覚障害および平衡感覚障害を惹起させる。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016、2016 年 8 月 24 日、仙台
 16. 西山徳人、山口太郎、藤本頼門、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 酸化ストレス誘発性蝸牛内毛細胞障害におけるギャップ結合の関与。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016、2016 年 8 月 24 日、仙台
 17. 米山雅紀、土屋侑子、山口太郎、荻田喜代一 (2016) 4-hydroxynonenal 誘発性聴覚障害には蝸牛外側壁の細胞間コミュニケーションの破綻が関与する。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016、2016 年 8 月 24 日、仙台
 18. 山口太郎、西山徳人、藤本頼門、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 蝸牛内毛細胞死における酸化ストレス代謝物及びギャップ結合の役割。第 18 回応用薬理学シンポジウム、2016 年 8 月 5 - 6 日、名古屋
 19. 山田彩加、山口太郎、三羽尚子、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 感音難聴予防薬としてのクルクミンの有用性。第 18 回応用薬理学シンポジウム、2016 年 8 月 5 - 6 日、名古屋
 20. 増田陽介、山口太郎、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 音響外傷性難聴におけるカルパインの関与。第 18 回応用薬理学シンポジウム、2016 年 8 月 5 - 6 日、名古屋
 21. 田中雅幸、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) トロンピン受容体による Rho シグナルを介した海馬歯状回由来培養神経系幹・前駆細胞の増殖抑制。第 18 回応用薬理学シンポジウム、2016 年 8 月 5 - 6 日、名古屋
 22. 米山雅紀、土屋侑子、山口太郎、荻田喜代一 (2016) 生体内脂質過酸化物質 4-hydroxynonenal は蝸牛外側壁のギャップ結合の破綻により聴力を悪化させる。第 18 回応用薬理学シンポジウム、2016 年 8 月 5 - 6 日、名古屋
 23. 山口太郎、山田彩加、松川友美、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) クルクミンは進行性感音難聴を予防する。第 129 回日本薬理学会近畿部会、2016 年 6 月 24 日、広島
 24. 米山雅紀、竹中美千瑠、田中雅幸、山邑真二郎、荻田喜代一 (2016) 海馬歯状回ニューロン死後のニューロン新生に対するトロンピンの影響。日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26 - 29 日、横浜
 25. 土屋侑子、米山雅紀、山口太郎、荻田喜代一 (2016) 酸化ストレス産物 4-hydroxynonenal は蝸牛外側壁の細胞間コミュニケーションの破綻による聴覚障害を発症する。日本薬学会第 136 年会、2015 年 3 月 26 - 29 日、横浜
 26. 持田浩希、米山雅紀、山口太郎、荻田喜代一 (2016) 成体海馬歯状回顆粒細胞障害後の神経新生における Connexin43 の役割。日本薬学会第 136 年会、2015 年 3 月 26 - 29 日、横浜
 27. 松川友美、山口太郎、山田彩加、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) 騒音性難聴に対するクルクミンの予防・治療効果。日本薬学会第 136 年会、2015 年 3 月 26 - 29 日、横浜
 28. 藤本頼門、山口太郎、田中仁美、米山雅紀、荻田喜代一 (2016) ギャップ結合阻害は内耳前庭機能を障害する。日本薬学会第 136 年会、2015 年 3 月 26 - 29 日、横浜
 29. 米山雅紀、荻田喜代一 (2016) *Acanthopanax gracilistylus* および *Bacopa monnieri* は、成体マウス海馬歯状回での内在性神経新生を促進する。第 89 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月 9 - 11 日、横浜
 30. 田中雅幸、山邑真二郎、竹中美千瑠、米山雅紀、荻田喜代一 (2015) トロンピン

- 受容体による海馬歯状回由来神経系前駆細胞の増殖抑制。第 128 回日本薬理学会近畿部会、2015 年 11 月 20 日、大阪
31. 山口太郎、松川友美、山田彩加、米山雅紀、荻田喜代一 (2015) 新規難聴モデルとしての騒音性難聴モデル動物 - 急性音響外傷モデルとの比較 - 。第 128 回日本薬理学会近畿部会、2015 年 11 月 20 日、大阪
 32. 米山雅紀、土屋侑子、山口太郎、荻田喜代一 (2015) 難聴発症メカニズムにおける 4-hydroxynonenal の関与。第 128 回日本薬理学会近畿部会、2015 年 11 月 20 日、大阪
 33. 米山雅紀、荻田喜代一 (2015) 成体マウス海馬歯状回由来神経系幹・前駆細胞の増殖におけるプロテアーゼ活性化受容体 1 の役割。第 58 回日本神経化学学会大会、2015 年 9 月 11 日 - 13 日、大宮
 34. 土屋侑子、米山雅紀、山口太郎、荻田喜代一 (2015) 4-hydroxynonenal による難聴モデル動物の開発。生体機能と創薬シンポジウム 2015、2015 年 8 月 27 - 28 日、千葉
 35. Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita (2015) Regulation of proliferation by nitric oxide in neural stem/progenitor cells generated after granule cell loss in the adult hippocampal dentate gyrus. 25th Biennial Meeting of the ISN, August 23-27, Cairns, Australia.
 36. Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita (2015) Disruption of ion-trafficking system in the cochlear spiral ligament fibrocytes prior to permanent hearing loss induced by intense noise. 25th Biennial Meeting of the ISN, August 23-27, Cairns, Australia.
 37. Shinjiro Yamamura, Masayuki Tanaka, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita (2015) Regulation of proliferative activity by Protease-activated receptor-1 in neural stem/progenitor cells derived from the adult hippocampal dentate gyrus. 25th Biennial Meeting of the ISN, August 23-27, Cairns, Australia.
 38. 米山雅紀、荻田喜代一 (2015) 一酸化窒素は、成体海馬歯状回の顆粒細胞脱落后に出現する神経系幹・前駆細胞の増殖を促進する。第 38 回日本神経科学大会、7 月 28-31 日、神戸

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.setsunan.ac.jp/~p-yakuri/>

<http://www.setsunan.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米山 雅紀 (YONEYAMA, Masanori)

摂南大学・薬学部・准教授

研究者番号：00411710

(2) 研究分担者

山口 太郎 (Yamaguchi, Taro)

摂南大学・薬学部・助教

研究者番号：30710701

(3) 連携研究者

荻田 喜代一 (Ogita, Kiyokazu)

摂南大学・薬学部・教授

研究者番号：90169219