

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04348

研究課題名(和文) ゲノム編集技術によるiPS細胞由来内耳細胞のギャップ結合修復

研究課題名(英文) Restoration of inner ear gap junction with iPS derived model cell and genome editing

研究代表者

池田 勝久 (Ikeda, Katsuhisa)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：70159614

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では遺伝性難聴に対するiPS細胞やゲノム編集技術を用いた蝸牛ギャップ結合の修復と内耳細胞治療を行い、これまで皆無であった遺伝性難聴の根本的治療法の開発を行った。日本人に典型的なGJB2変異を持つ遺伝性難聴患者からのiPS細胞の樹立と分化誘導を行い疾患モデル細胞が得られた。さらにGJB2-V371変異を持つゲノム編集マウスの開発、同疾患のための改変型アデノ随伴ウイルスベクターの開発を行い、GJB2変異型難聴の根本的治療法開発への応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題はこれまでの当グループの研究成果をさらに発展させ、新たな疾患モデル細胞、疾患モデル動物、遺伝子治療ベクター等を開発することにより、根本的治療の存在しなかった遺伝性難聴への遺伝子治療と細胞治療が応用可能であることを示す結果が得られた。ギャップ結合の障害は加齢性難聴の進行に関与することが我々の論文で示されたが、加齢性難聴は認知症のリスクファクターとして最も重要な疾患であることが近年明らかとなり、本課題の成果が認知症分野へも貢献する社会的意義の高い治療法開発であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mutation of the Gap Junction Beta 2 gene (GJB2) is the most frequent cause of hereditary deafness worldwide and accounts for up to 50% of non-syndromic sensorineural hearing loss. In this study, we examined various adeno associated virus (AAV) serotypes to develop the effective gene therapy for GJB2 related hearing loss. For the disease modeling, we developed a novel strategy to differentiate induced pluripotent stem (iPS) cells into functional CX26-GJP-forming cells that exhibit physiological properties typical of the developing cochlea. To establish the disease model cells from the patients, we generated human iPS cells from the patients with Japanese and East Asian typical GJB2 mutations. As animal models for these typical GJB2 mutations, CRISPR/Cas9 based genome editing were used to establish the mouse model such as GJB2-V371 mutant mouse. These model cells, vectors and animal models will enable us to develop the drugs and gene therapy vectors for GJB2 related hearing loss.

研究分野：細胞生物学

キーワード：遺伝性難聴 iPS細胞 ギャップ結合 GJB2

## 1. 研究開始当初の背景

遺伝性難聴は約 1,600 出生に 1 人と高頻度に発症し聴覚と言語発育の著しい障害を引き起こす極めて高度な QOL の低下をもたらす。特にコネキシン(Cx)26 をコードする *GJB2* 遺伝子の変異は日本人における遺伝性難聴の 20~30% を占めており世界中でも最も高頻度に出現する難聴原因遺伝子であることが示されてきた。既に 60 以上の遺伝性難聴原因遺伝子が同定されており、最終的には 100 以上の難聴遺伝子の関与が推察されている。我々はヒト非症候性遺伝性難聴因子 *Pou3f4*(*Brn4*) の遺伝子欠損マウスの作成に初めて成功しこの機能解析を報告した (Minowa, Ikeda, *Science* 1999)。この研究はヒト非症候性遺伝性難聴である *DFN3* の一因が蝸牛線維細胞の変性にあることが証明されただけでなく、内リンパ電位の形成に線維細胞が不可欠であるという新しい病態機構を解明した。さらに申請者らは患者病態を再現した新規 Cx26 欠損マウスを開発し、Cx26 優性阻害変異マウスの分子的共通点を探索した。その結果「ギャップ結合複合体崩壊」という全く新しい生化学病態を発見した。(Kamiya & Ikeda, *J Clin Invest*, 2014) これにより新規薬剤開発や再生医療法開発のための全く新しい病態指標が示された。さらに申請者らは Cx26 欠損マウスへのアデノ随伴ウイルスを用いた *GJB2* 遺伝子治療により同マウスの聴力を有意に改善させることに成功した (Iizuka, Kamiya & Minowa, Ikeda, *Hum Mol Genet*, 2015)。そして、申請者らは iPS 細胞から Cx26 ギャップ結合複合体を形成する内耳感覚上皮を製造することに成功した (特許出願済/Fukunaga&Kamiya, *Stem Cell Reports* 2016)。これらの成果により、世界で最も典型的である *GJB2* 変異型遺伝性難聴を標的とした根本的治療法開発への道が大きく広がった。

## 2. 研究の目的

本研究では Cx26 と *Brn4* の遺伝子変異マウスモデルへ、iPS 細胞由来内耳へのゲノム編集によるギャップ結合の修復と内耳細胞治療を行い、以下の研究項目によりこれまで皆無であった遺伝性難聴の根本的治療法の開発を目指す。1) 遺伝性難聴モデルマウスの調整・管理、2) 内耳組織・血液細胞の再プログラム化による変異型 iPS 細胞の作製、3) 内耳線維細胞・支持細胞への分化誘導、4) ゲノム編集技術とウイルスベクターによる変異型 iPS 細胞の遺伝子修復、5) iPS 細胞の細胞品質管理と評価、6) 変異マウスモデル内耳への細胞移植、7) iPS 細胞治療による内耳機能・形態の評価を行う。本研究では Cx26 変異による遺伝性難聴患者と等価のコンディショナル・ノックアウトマウスモデルを用いて、Cx26 変異型 iPS 細胞を樹立した。次に、iPS 細胞を Cx26 変異の標的である内耳支持細胞と線維細胞に分化誘導する。さらに近年新規に開発されたゲノム編集技術を駆使して正常型ギャップ結合複合体を持つ内耳細胞を作成する。これらを *Gjb2* 変異マウスの内耳に移植して変性した内耳の機能と形態を正常化せしめる根本的治療法を開発することを目指す。

## 3. 研究の方法

本研究ではこれまで開発してきた以下の研究ツール・手法を複合的に組み合わせ、遺伝性難聴の最適治療戦略を検討する。

### iPS 細胞の樹立と内耳細胞への分化誘導

iPS/ES 細胞から内耳有毛細胞/神経細胞への分化誘導法は複数報告されている (Oshima et al. *Cell*, 2010; Chen et al. *Nature*, 2012) が、Cx26 を発現するギャップ結合構成細胞の分化誘導法はこれまで報告されていない。iPS 細胞の分化誘導法は、ES 細胞から内耳有毛細胞への分化誘導方法 (Kohler et al., 2013) に内耳由来フィーダー細胞等を用いた独自の改変を加えて行うこととする。上記分化誘導後に定量 PCR での Cx26 発現量による条件の選抜、その後の分離培養において内耳同様のギャップ結合プラークを構築することに成功しており、最適条件を確立させる。

### ゲノム編集技術による iPS 由来内耳細胞の遺伝子修復

分化誘導した iPS 由来内耳細胞に Cas9 を発現するプラスミドと gRNA を発現するプラスミド、ターゲットプラスミドを遺伝子導入する。Cx26 変異難聴モデルでギャップ結合プラークであるタンパク質の複合体が劇的に分断される発症機構 (Kamiya, *J Clin invest*, 2014) を指標として適切に遺伝子修復されたクローンを選抜する。本研究では CRISPR / Cas9 system (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR associated proteins) を利用して変異型 *GJB2* 遺伝子のゲノム編集により *GJB2* 変異マウスのギャップ結合複合体を正常に修復する。*Gjb2* および *Pou3f4* 変異難聴モデル動物のゲノム上の *Gjb2* および *Pou3f4* 領域に正常遺伝子をノックインする手法 (GeneCopoeia 社 CRISPR-Cas9 ノックインキット) を用いる。適切な効果 (ギャップ結合複合体の形成とその正常機能) が得られた細胞クローンを単離培養する。

iPS 由来内耳細胞への遺伝子導入を目指したウイルスベクターの開発

上記ゲノム編集の補足効果を目的として、申請者らの遺伝子治療実験 (Iizuka, Hum Mol Genet, 2015) で成功しているアデノ随伴ウイルス(AAV)による遺伝子治療ベクターを作製し、上記 iPS 由来内耳細胞に濃縮精製したウイルスを感染させる。これにより変異マウス由来細胞のギャップ結合複合体を正常に修復する。

#### 4. 研究成果

遺伝性難聴患者の聴力解析、遺伝子解析による典型的 GJB2 変異型難聴患者の選抜と iPS 細胞の樹立

遺伝性難聴患者の聴力解析、遺伝子解析により、日本人に典型的な GJB2 変異型難聴患者を選抜した。それらの血液サンプルから T 細胞を初期化し、日本人で第 1-3 位のアレル頻度を持つ変異、GJB2、235delC、V37I、G45E+Y136X 変異を持つ遺伝性難聴患者の iPS 細胞を樹立した。これらの細胞の未分化マーカー遺伝子の発現、核型解析によって、疾患モデル細胞のために十分な多能性等の品質を持つことが確認し新たな生物資材として論文発表を行った (Fukunaga et al., Stem Cell Research, 2020, 43, 101674)。

同論文は V37I 変異の患者からの iPS 細胞の樹立と多能性解析であるが、同様に GJB2、235delC 変異、G45E+Y136X 変異においても解析を進め、論文投稿中である。

疾患モデルマウスの開発では、マウス GJB2 難聴モデルとしてヒト病原性有害多型と同一変異を持つ以上の 3 系統を樹立し、表現型解析を実施し、治療対象のモデルとして用いるための基盤構築を行った。GJB2-V37I 変異をターゲットとし、標準系統である C57BL/6N 背景のマウス受精卵にエレクトロポレーション法でゲノム編集を行い、ファウンダー世代(F0)のマウスを取得した。得られたマウスの次世代を取得してヘテロ点変異マウスを樹立し、解析に用いる計画である。

マウス ES 細胞からの GJB2 変異型難聴モデル細胞の開発

新たな疾患モデル細胞をして、マウス ES 細胞の分化誘導によるギャップ結合形成細胞シートの作製を行った。ES 細胞から効率の良い内耳疾患モデル細胞を開発するため 3 次元培養の最適条件を同定した。本研究では BMP4 に由来した CX26 の発現 (mRNA および small vesicle) を制御する因子が同定された。同成果は、GJB2 変異型遺伝性難聴に対する根本的な治療法の開発において、薬剤スクリーニングや再生治療、病態解明に必要な細胞を大量かつ効率的に作製するうえで有用なツールになることが期待される。同内容は既に論文を作成し投稿中である (Fukunaga et al., Submitted)。

ヒト iPS 細胞からコネキシン 26 ギャップ結合構築細胞への分化誘導と GJB2 変異型難聴疾患モデル細胞の開発

本研究では、ヒト iPS 細胞から CX26 ギャップ結合を構築する細胞 (iCX26GJC) への分化誘導法の開発、および GJB2 変異型難聴患者由来の iPS 細胞から疾患モデル細胞を作製し病態を再現することを目的とした。ヒト iPS 細胞の 3 次元培養により、GJB2 および GJB6 を高発現する培養条件が見いだされた。本邦の GJB2 変異型難聴において最も患者数の多い 235delC の変異を持つ患者から樹立した iPS 細胞を用いて、CX26 ギャップ結合構築細胞を作製し、機能性を調べた。その結果、患者由来モデル細胞は健全な細胞由来のモデル細胞に比べ優位な機能低下を示し、GJB2 変異型難聴の病態である “ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションの低下” を再現した。これらの成果は、GJB2 変異型遺伝性難聴に対する変異毎の病態解明、根本的な治療法の開発、薬剤スクリーニング等への応用が期待される。(Fukunaga et al., 投稿準備中)

ギャップ結合障害による新たな難聴メカニズムの解明 ~ 加齢性難聴におけるギャップ結合の解析 ~

高齢化社会において増え続ける重要な疾患の 1 つである加齢性難聴は、これまで様々な病態解析が行われてきており、外有毛細胞の脱落や血管条の萎縮などが原因として指摘されている。しかし、初期の聴力低下時にはこれらの病態は見られず、加齢性難聴の発症に関わる病態変化は未だ不明である。我々は、加齢性難聴の初期の病態変化として、遺伝性難聴で最も頻度の高い GJB2 変異型難聴の発症要因の一つとして当グループで発見された蝸牛ギャップ結合プラークの破綻 (Kamiya et al. J Clin Invest. 2014) が関与しているという仮説を立て、加齢性難聴における初期の病態解明を行った。

経時的な聴力モニタリングの結果、20kHz と 40kHz において、32 週齢前後から急激な聴力の悪化を認めた。この結果から 32 週齢前後における初期の聴力低下に関わる病態変化を解析した。内耳の支持細胞における GJP の形態は、若齢マウスが直線状の平板構造を呈するのに対し、老齢マウスでは蝸牛 GJP の劇的な崩壊を認め、蝸牛 GJP の長さは老齢マウスにおいて優位に短縮していた。崩壊している蝸牛 GJP の周囲には、脂質ラフトがびまん性に沈着していた。また この時

期において、外有毛細胞の脱落に関しては両者において有意差を認めなかった。qPCR の結果、GJB2 および GJB6 の発現量に有意差を認めず、ウエスタンブロット法の結果、CX26 および CX30 は、老齢モデルにおいて有意に減少を認めた。さらに、LLPS(Liquid-liquid phase separation) 法の結果、CX30 は明らかな変化を示さない一方で、CX26 は加齢に伴い疎水性へ転換することが明らかになった。

難聴が進行する初期段階において蝸牛 GJP の崩壊を認めたが、この時点で外有毛細胞の脱落は認めなかった。このことから、加齢による外有毛細胞の脱落よりも初期の病態変化として、蝸牛 GJP の崩壊が認められることが示唆された。また加齢に伴い CX26 および CX30 が減少していることが示されたが、その遺伝子発現量に有意差を認めなかった。このことから、CX26 および CX30 の減少は、発現量の低下でなく、加齢による蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊が原因であると示唆された。さらに、今回示された加齢に伴う CX26 の疎水化により、蝸牛 GJP が脂質と癒合しやすくなることで蝸牛 GJP の崩壊が引き起こると予想している。蝸牛 GJP の崩壊が難聴を引き起こすメカニズムに関しては、支持細胞間の GJP が崩壊することで蝸牛の振幅機構が低下することが一因と考えている。この成果は Nature 系列誌 Experimental & Molecular Medicine に掲載された。

Degradation and modification of cochlear gap junction proteins in the early development of age-related hearing loss.

Shori Tajima, Keiko Danzaki, Katsuhisa Ikeda, Kazusaku Kamiya

Experimental and Molecular Medicine, 2020 ;52(1):166-175.

2020年2月28日 順天堂大学プレスリリース

老人性難聴の進行に関わるメカニズムを解明

～内耳で働く“ギャップ結合”が老化により劣化していく～

(2020年3月9日 日本経済新聞 他)

アデノ随伴ウイルス (AAV) による蝸牛ギャップ結合の修復

これまで AAV を用いたギャップ結合修復と聴力回復が試みられてきたが、本課題では GJB2 変異型難聴に特化した高効率ベクターの開発を行い、標的である蝸牛ギャップ結合形成細胞への感染実験を行った。

AAV の感染指向性を制御するカプシド DNA の配列を各血清型の感染率から推測し、最適な改変型ウイルスベクターの開発を目的とした。GJB2 変異型難聴標的細胞への最適ベクターとして AAV 血清型 (AAV1, 2, 3, 6, 7, 8, 9) と改変型 AAV ベクター (AAV-DJ, DJ/8, ANC80-L65) に GFP、CX26 遺伝子を搭載した各種ベクターを作製し、CX26KO マウスの蝸牛感覚上皮器官培養等を用いた選抜を行った。蝸牛ギャップ結合形成細胞への感染効率が他細胞に比して高い血清型、改変ベクターをカプシド DNA 配列から絞り込み、その特定 DNA 領域の組み換え合成により新規改変型 AAV ベクターを開発した。開発した改変型 AAV の 1 つは有毛細胞への感染効率は低いにもかかわらずコルチ器の蝸牛支持細胞のようなギャップ結合形成細胞に高い感染効率を持つことが示された。

本研究ではゲノム編集技術等を活用した遺伝子変異マウスモデルへ iPS 細胞由来内耳へのギャップ結合の修復と内耳細胞治療、遺伝子治療を行い、これまで皆無であった遺伝性難聴の根本的治療法の開発を目指した研究を行った。GJB2 変異型難聴の原因となる蝸牛ギャップ結合形成細胞への分化誘導法に改良を加え、簡便で大量生産ができる新たな方法の開発を行った。同時に日本人に典型的な GJB2 変異を持つ遺伝性難聴患者からの iPS 細胞の樹立と分化誘導を行い、疾患モデル細胞を得た。これらを用いた分化誘導実験を行い Connexin26 と Connexin30 を高発現するギャップ結合形成細胞が得られた。同細胞は高いギャップ結合機能を有し、疾患モデル細胞として活用できる。これらを本課題で開発した改変型 AAV ベクターやゲノム編集技術を組み合わせ、内耳への細胞治療法開発を進めることにより GJB2 変異型難聴への根本的治療法の開発が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Inoshita A, Kasai T, Matsuoka R, Sata N, Shiroshita N, Kawana F, Kato M, Ikeda K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Age-stratified sex differences in polysomnographic findings and pharyngeal morphology among children with obstructive sleep apnea.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Dis.	6. 最初と最後の頁 6702-6710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2018.11.09.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda K, Ito S, Hibiya R, Homma H, Ono N, Okada H, Kidokoro Y, Shiozawa A, Kusunoki T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Postoperative Management of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Impact of High-Dose Corticosteroid Nasal Spray.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Arch Otorhinolaryngol.	6. 最初と最後の頁 101-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0038-1668515.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamori A, Izawa K, Kaitani A, Ando T, Okamoto Y, Maehara A, Tanabe A, Nagamine M, Yamada H, Uchida S, Uchida K, Isobe M, Hatayama T, Watanabe D, Ando T, Ide T, Matsuzawa M, Maeda K, Nakano N, Tamura N, Ikeda K, Ebihara N, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitaoura J.	4. 巻 143
2. 論文標題 Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving Mrgprb2/MRGPRX2-mediated mast cell activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1231-1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.10.034.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa H, Toyoda Y, Albrecht T, Tsukamoto M, Praetorius M, Ishikawa T, Kamiya K, Kusunoki T, Ikeda K, Sertel S.	4. 巻 114
2. 論文標題 Are human ATP-binding cassette transporter C11 and earwax associated with the incidence of cholesteatoma?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Hypotheses	6. 最初と最後の頁 19-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mehy.2018.02.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Anzai T, Saito T, Tsuyama S, Toh M, Ikeda K, Ito S.	4. 巻 12
2. 論文標題 A Case of Glomangiopericytoma at the Nasal Septum.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Head Neck Pathol	6. 最初と最後の頁 572-575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12105-017-0870-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tajima S, Yamauchi K, Higo R, Ikeda K.	4. 巻 45
2. 論文標題 A case of ectopic salivary gland of the larynx.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 633-636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2017.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷 和作	4. 巻 36
2. 論文標題 内耳と免疫-内耳基礎研究の新展開を求めて- 内耳ケモカイン発現を応用した内耳組織への多能性幹細胞誘導法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科免疫アレルギー	6. 最初と最後の頁 65-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷 和作	4. 巻 28
2. 論文標題 蝸牛ギャップ結合を標的とした遺伝性難聴の創薬と治療法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otolology Japan	6. 最初と最後の頁 79-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukunaga Ichiro, Fujimoto Ayumi, Hatakeyama Kaori, Kurebayashi Nagomi, Ikeda Katsuhisa, Kamiya Kazusaku	4. 巻 51
2. 論文標題 Generation of Functional CX26?Gap Junction Plaque Forming Cells with Spontaneous Ca2+ Transients via a Gap Junction Characteristic of Developing Cochlea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Protocols in Stem Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpsc.100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukunaga Ichiro, Shiga Takahiro, Chen Cheng, Oe Yoko, Danzaki Keiko, Ohta Sayaka, Matsuoka Rina, Anzai Takashi, Hibiya-Motegi Remi, Tajima Shori, Ikeda Katsuhisa, Akamatsu Wado, Kamiya Kazusaku	4. 巻 43
2. 論文標題 Generation of the induced pluripotent stem cell (hiPSC) line (JUFMD0i004-A) from a patient with hearing loss carrying GJB2 (p.V37I) mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 101674 ~ 101674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2019.101674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tajima Shori, Danzaki Keiko, Ikeda Katsuhisa, Kamiya Kazusaku	4. 巻 52
2. 論文標題 Degradation and modification of cochlear gap junction proteins in the early development of age-related hearing loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 166 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-020-0377-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 神谷和作
2. 発表標題 内耳ギャップジャンクションを標的としたiPS細胞からの遺伝性難聴モデル細胞と内耳細胞治療法の開発
3. 学会等名 日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 和作
2. 発表標題 Drug Screening and AAV Gene Therapy for GJB2 Related Hearing Loss with iPS cells.
3. 学会等名 ARO midwinter meeting 2019, San Jose, CA, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷 和作
2. 発表標題 Disease modelling and drug screening for GJB2 related hearing loss with iPS cells.
3. 学会等名 Inner Ear Biology 2019, Padua, Italy (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 神谷 和作	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 97-100
3. 書名 解説/特集】難聴を治す-2020年版 感音難聴と遺伝子治療 JOHNS耳鼻咽喉科・頭頸部外科	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ギャップ結合機能制御剤のスクリーニング方法	発明者 神谷 和作	権利者 学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、2019-149966	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

2020年2月28日 順天堂大学プレスリリース  
 老人性難聴の進行に関わるメカニズムを解明  
 ~内耳で働く“ギャップ結合”が老化により劣化していく~  
 (2020年3月9日 日本経済新聞 他)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	美野輪 治  (Minowa Osamu)  (00181967)	順天堂大学・医学部・准教授   (32620)	
研究分担者	井下 綾子  (Inoshita Ayako)  (00514762)	順天堂大学・医学部・准教授   (32620)	
研究分担者	神谷 和作  (Kamiya Kazusaku)  (10374159)	順天堂大学・医学部・准教授   (32620)	
研究分担者	安齋 崇  (Anzai Takashi)  (20624852)	順天堂大学・医学部・助教   (32620)	
研究分担者	赤松 和土  (Akamatsu Wado)  (60338184)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授   (32620)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	飯塚 崇 (Iizuka Takashi) (40372932)	順天堂大学・医学部・非常勤助教  (32620)	
研究分担者	城所 淑信 (Kidokoro Yoshinobu) (60514487)	順天堂大学・医学部・助手  (32620)	