

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11324

研究課題名(和文) 自然免疫応答を介した蝸牛内炎症の難聴発症における役割および病態の解明

研究課題名(英文) Analysis for the mechanism of sensorineural hearing loss caused by cochlear autoinflammation

研究代表者

中西 啓 (Nakanishi, Hiroshi)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：20444359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：NLRP3の機能獲得型変異により、NLRP3インフラマソームが活性化されInterleukin-1が分泌されることで、全身性自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群が発症することが知られている。我々は、NLRP3の機能獲得型変異が非症候群性遺伝性難聴も引き起こすことを明らかにし、その病態として、蝸牛局所でNLRP3インフラマソームが活性化されることを仮定した。この仮説を証明するために、野生型マウスを用いて実験をおこない、蝸牛内の組織マクロファージにおいてNLRP3インフラマソームが活性化されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蝸牛には組織マクロファージなどの免疫担当細胞は存在せず、難聴にも関与しないと考えられてきた。この研究は、蝸牛内に組織マクロファージが存在し、その細胞内に能動免疫の中心的役割を果たすNLRP3インフラマソームが存在すること、さらに蝸牛内炎症が難聴に関与することを明らかにした点で大変画期的であると思われる。この研究成果は英文誌に掲載された。

研究成果の概要(英文)：Gain of function mutations of NLRP3 induce the activation of NLRP3 inflammasome, resulting in the secretion of proinflammatory cytokine, interleukin-1 beta, to cause systemic inflammatory diseases, cryopyrin associated periodic syndromes. We revealed that a gain of function mutation of NLRP3 also cause non-syndromic hearing loss. We hypothesized that the hearing loss was caused by the activation of NLRP3 inflammasome mainly in the cochleae. We revealed that NLRP3 inflammasome was activated in tissue-resident macrophage-like cells in the wild type mouse cochleae, supporting the hypothesis.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：免疫応答 蝸牛 難聴

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、非症候群性常染色体優性遺伝性難聴家系 (DFNA34) の連鎖解析をおこない、本家系の難聴が *NLRP3* 遺伝子変異により生じていることを明らかにした。*NLRP3* は、NLRP3 蛋白質 (別名: Cryopyrin) をコードする遺伝子で、単球、マクロファージなどの自然免疫担当細胞に発現し、感染に対する防御応答を担う NLRP3 インフラマソームを構成する遺伝子の 1 つである。

NLRP3 は、細菌やウイルスなどの病原体により活性化され、アダプター蛋白質 ASC、およびエフェクター蛋白質 Pro-caspase-1 と結合して、NLRP3 インフラマソームと呼ばれる蛋白質複合体を形成する (図 1、文献 1)。NLRP3 インフラマソームが形成されると活性化型 Caspase-1 が産生され、炎症性サイトカインである Interleukin-1 β (IL-1 β) が細胞外に分泌されることにより炎症が惹起される。このように、NLRP3 インフラマソームは、細菌やウイルスなどの病原体に対する細胞内センサーとして機能しており、自然免疫担当細胞における炎症応答の中心的役割を果たしている。

NLRP3 の機能獲得型変異は、全身性自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin associated periodic syndrome: CAPS) を引き起こすことが知られている (文献 2)。CAPS は、NLRP3 の機能獲得型変異により NLRP3 インフラマソームが恒常的に活性化され、自然免疫担当細胞から IL-1 β が分泌されるために生じる。そのため CAPS 患者では、周期性発熱、蕁麻疹様の発疹、関節痛/関節炎、感音難聴などの特徴的な症状が現れる。さらに、CAPS 患者では、側頭部造影 FLAIR-MRI にて蝸牛に造影効果が認められることが知られており、蝸牛内炎症が難聴に関与していると推測されている (文献 3)。DFNA34 患者においても、側頭部造影 FLAIR-MRI にて蝸牛に造影効果が認められたため (図 2)、蝸牛内炎症が難聴に関与している可能性が高い。

我々は、蝸牛内炎症が生じた機序として、少なくとも下記の 2 つが関与していると考えた。

①: 全身に分布している単球で NLRP3 インフラマソームが活性化されて IL-1 β が分泌されることにより全身性炎症が惹起される。その一部症状として蝸牛内炎症が生じる。

②: 蝸牛内に組織マクロファージが存在し、その細胞内で NLRP3 インフラマソームが活性化されて IL-1 β が分泌される。その結果として蝸牛局所に炎症が惹起される。

蝸牛には免疫担当細胞は存在しないとされてきたため (文献 4)、CAPS においては主に①の機序により蝸牛内炎症が惹起されると推察されてきた。しかし、DFNA34 患者においては難聴以外の症状は認められないので、①の機序により蝸牛内炎症が惹起されているとは考えにくく、②の機序の関与が強く疑われた。そこで我々は、②の機序を証明するために、これまでに下記の 2 つのことを明らかにした。

a. マウス蝸牛に組織マクロファージが存在する。

b. 組織マクロファージ内に、NLRP3 インフラマソームを構成している蛋白質 (NLRP3、ASC、Pro-caspase-1、IL-1 β) が発現している。

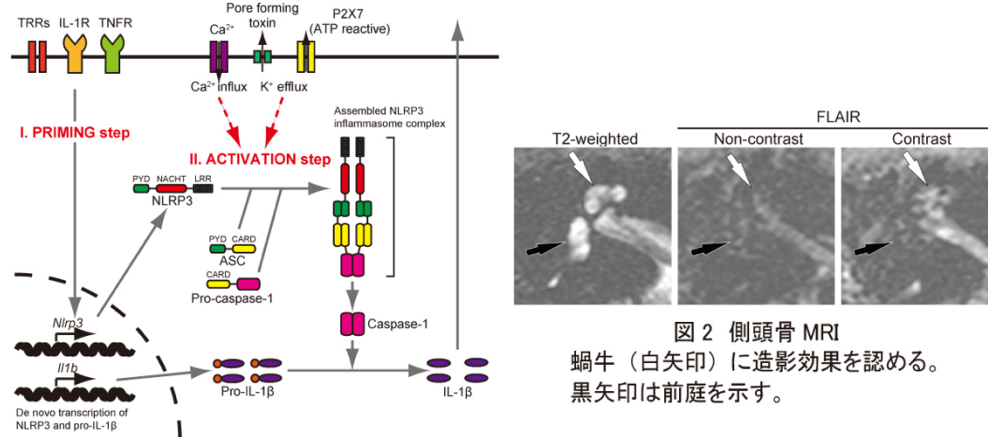


図 1 NLRP3 インフラマソーム

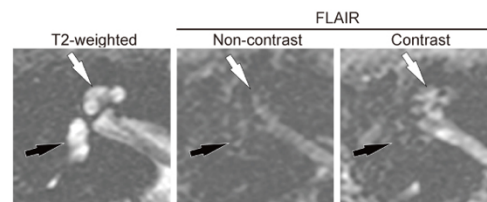


図 2 側頭骨 MRI
蝸牛 (白矢印) に造影効果を認める。
黒矢印は前庭を示す。

2. 研究の目的

上記の研究成果をもとにさらに研究を進め、②を証明するために下記の (1)、(2) を評価することが本研究の目的である。

- (1) マウス蝸牛において NLRP3 インフラマソームが活性化される。
- (2) NLRP3 インフラマソームが活性化される細胞は組織マクロファージである。

3. 研究の方法

(1) マウス蝸牛において NLRP3 インフラマソームが活性化される。

NLRP3 インフラマソームは、細菌やウイルスなどの病原体により活性化され、IL-1 β の分泌を惹起することにより炎症反応を引き起こす。NLRP3 インフラマソームの活性化は厳重にコントロールされており、活性化には次に示すような 2 段階のステップが必要である (図 1 参照)。

ステップ 1: Toll-like receptor (TLR)、IL-1 receptor (IL-1R)、Tumor necrosis factor receptor (TNFR) にリガンドが結合することで、NLRP3 および IL-1 β の発現が亢進する。

ステップ 2: NLRP3 および IL-1 β の発現が亢進した細胞において、Ca²⁺の流入や K⁺の流出 (ATP

作動性のイオンチャネル型受容体 P2X7 による) により、NLRP3 が活性化され、ASC および Pro-caspase-1 と複合体を形成する。複合体が形成されると活性化型 Caspase-1 が産生され、IL-1 β が細胞から分泌される。

この 2 段階のステップにより IL-1 β が分泌される現象は、NLRP3 インフラマソームに特異的であるため、目的とする細胞内で NLRP3 インフラマソームが活性化されるか評価するために応用されている。本研究では、野生型マウスより蝸牛組織を分離・培養し、ステップ 1 を誘導するためにリポ多糖 (LPS) を加えて 6~24 時間培養し、さらにステップ 2 を誘導するために ATP を加えて 1 時間培養して、培養液中の IL-1 β の濃度を測定する (LPS+ATP)。

(2) NLRP3 インフラマソームが活性化される細胞は組織マクロファージである。

この実験では、マクロファージの表面抗原である Cx3cr1 が GFP に置換されているトランスジェニックマウス (*Cx3cr1^{GFP}*) を用いる。このマウスでは、マクロファージ内に GFP が発現するためマクロファージが緑色蛍光を発する。NLRP3 インフラマソームが活性化される細胞を同定するため、*Cx3Cr1^{GFP}* マウスから蝸牛組織を分離・培養し、ステップ 1 を誘導するために LPS を加えて 6~24 時間培養する。NLRP3 に対する特異性の高い抗体がないため、IL-1 β に対する抗体で蝸牛組織を染色し、NLRP3 インフラマソームが活性化される細胞を同定する。

4. 研究成果

(1) マウス蝸牛において NLRP3 インフラマソームが活性化される。

野生型マウスより蝸牛組織を分離・培養し、最初のステップを誘導するために LPS を加えて 6~24 時間培養し、さらに次のステップを誘導するために ATP を加えて 1 時間培養して、培養液中の IL-1 β の濃度を測定した (LPS+ATP)。LPS+ATP を加えて培養した培養液中の IL-1 β の濃度は、LPS や ATP を加えずに培養した培養液や、LPS のみを加えて培養した培養液よりも、有意に高かった (図 3A)。この結果より、マウス蝸牛では、NLRP3 インフラマソームが活性化されると思われた。さらに、蝸牛組織を、基底膜、外側板、蝸牛軸に分けて培養し、培養液中の IL-1 β の濃度を測定した。その結果、基底膜、外側板、蝸牛軸の全てにおいて、LPS+ATP を加えて培養した培養液中の IL-1 β の濃度は、LPS や ATP を加えずに培養した培養液や、LPS のみを加えて培養した培養液よりも、有意に高かった (図 3B)。この結果より、基底膜、外側板、蝸牛軸のどの部位でも、NLRP3 インフラマソームが活性化されると思われた。

(2) NLRP3 インフラマソームが活性化される細胞は組織マクロファージである。

Cx3Cr1^{GFP} マウスより蝸牛組織を分離・培養し、最初のステップを誘導するために LPS を加えて 6~24 時間培養し、IL-1 β に対する抗体で蝸牛組織を染色した。その結果、LPS を加えて培養した蝸牛組織では、一部の組織マクロファージが抗 IL-1 β 抗体で染色され、これらの細胞内で NLRP3 インフラマソームが活性化されていると思われた (図 4)。

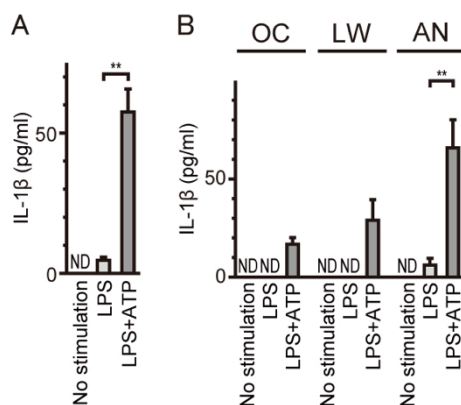


図 3 LPS+ATP で刺激した際の IL-1 β 濃度

- A: 蝸牛組織を培養した際の IL-1 β 濃度
- B: 基底膜 (OC)、外側板 (LW)、蝸牛軸 (AN) に分けて培養した際の IL-1 β 濃度

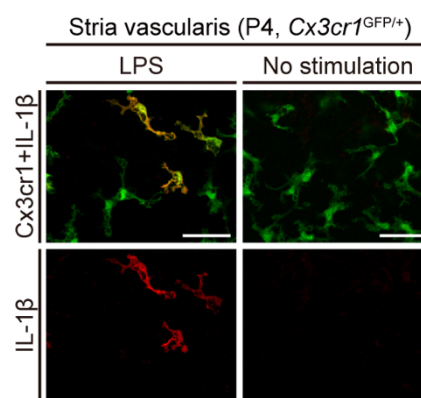


図 4 抗 IL- β 抗体での染色像

LPS で刺激した蝸牛組織を抗 IL-1 β 抗体で染色したところ一部の組織マクロファージ (Cx3cr1 発現細胞) が染色された。

<引用文献>

1. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci*, 68, 765-783, 2011
2. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*, 65, 223-244, 2014
3. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*, 64, 2375-2386, 2012
4. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*, 11, 723-237, 2011

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nakanishi H, Prakash P, Ito T, Kim HJ, Harrow D, Roux I, Hosokawa S, Griffith AJ.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic hearing loss associated with autoinflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.00141. eCollection 2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ideura M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Miyagawa M, Sato T, Kobayashi Y, Ohyama K, Oda K, Matsui T, Ito T, Suzumura H, Nagai K, Izumi S, Nishiyama N, Komori M, Kumakawa K, Takeda H, Kishimoto Y, Iwasaki S, Furutate S, Ishikawa K, Fujioka M, Nakanishi H, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11976
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-47141-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Umehara T, Hosokawa S, Kita JY, Takahashi G, Okamura J, Nakanishi H, Hosokawa K, Kyou K, Hayashi Y, Mineta H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Risk factors and prognostic factors of hearing impairment in neonatal intensive care unit-treated infants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Audiol Neurootol	6. 最初と最後の頁 84-89
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000500316	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 Yamatodani T, Misawa K, Endo S, Nakanishi H, Hosokawa S, Mineta H.	4. 巻 15
2. 論文標題 An ameloblastoma in the middle ear.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Int Adv Otol	6. 最初と最後の頁 173-176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5152/iao.2019.5433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 中西啓, 水田邦博, 星野知之, 遠藤志織, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸.	4. 巻 91
2. 論文標題 当院で経験した中耳放線菌症3例の検討.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳喉頭頸	6. 最初と最後の頁 483-488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11477/mf.1411202104	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 中西啓, 水田邦博, 峯田周幸.	4. 巻 35
2. 論文標題 小児・成人・高齢者、それぞれの耳管.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 411-414
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 中西啓, 水田邦博, 峯田周幸.	4. 巻 35
2. 論文標題 慢性鼓膜縁に対する処置.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 112-114
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 Nakanishi H, Kurima K, Pan B, Wangemann P, Fitzgerald TS, Geleoc GS, Holt JR, Griffith AJ.	4. 巻 14
2. 論文標題 Tmc2 expression partially restores auditory function in a mouse model of DFNB7/B11 deafness caused by loss of Tmc1 function.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29709-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸.	4. 巻 111
2. 論文標題 診断に難渋した中耳放線菌症例.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻臨床	6. 最初と最後の頁 669-674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirin.111.669	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 中西啓, 水田邦博, 峯田周幸.	4. 巻 35
2. 論文標題 慢性鼓膜縁に対する処置.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 112-114
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 Endo S, Mizuta K, Yamatodani T, Nakanishi H, Hosokawa K, Misawa K, Hosokawa S, Mineta H.	4. 巻 45
2. 論文標題 A case of improved hearing with cochlear implantation in Gaucher disease type 1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 603-607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2017.05.013.	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 Hosokawa S, Hosokawa K, Takahashi G, Sugiyama K, Nakanishi H, Takebayashi S, Mineta H.	4. 巻 233
2. 論文標題 Hyperbaric oxygen therapy as concurrent treatment with systemic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a comparison of three different steroid treatments.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Audiol Neurotol	6. 最初と最後の頁 145-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493083.	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 Nakanishi H, Kawashima Y, Kurima K, Chae JJ, Ross AM, Pinto-Patarroyo G, Patel SK, Muskett JA, Ratay JS, Chattaraj P, Park YH, Grevich S, Brewer CC, Hoa M, Kim HJ, Butman JA, Broderick L, Hoffman HM, Aksentijevich I, Kastner DL, Goldbach- Mansky R, Griffith AJ.	4. 巻 114
2. 論文標題 NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34 responsive to anakinra therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 E7766-E7775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1702946114.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakanishi H, Kawashima Y, Kurima K, Muskett JA, Kim HJ, Brewer CC, Griffith AJ.	4. 巻 39
2. 論文標題 Gradual symmetric progression of DFNA34 hearing loss caused by an NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otol Neurotol	6. 最初と最後の頁 e181-e185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000001715.	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 中西啓, 遠藤 志織, 大和谷 崇, 峯田 周幸.	4. 巻 110
2. 論文標題 EYA1遺伝子変異によるBranchio-Oto症候群例.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 耳鼻臨床	6. 最初と最後の頁 629-635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirin.110.629	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 中西啓, 岩崎聡, 遠藤志織, 大和谷崇, 水田邦博, 峯田周幸.	4. 巻 60
2. 論文標題 当院におけるアッシャー症候群タイプ1の臨床所見の検討.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Audiol Jpn	6. 最初と最後の頁 484 -491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4295/audiology.60.484	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 Yamatodani T, Mizuta K, Endo S, Nakanishi H, Takahashi G, Misawa K, Hosokawa S, Mineta H.	4. 巻 1
2. 論文標題 Clinical analysis of secondary acquired cholesteatoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Gen Intern Med	6. 最初と最後の頁 10-14
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 中西啓, 峯田周幸.
2. 発表標題 マウス蝸牛有毛細胞におけるTmc1 とTmc2 の機能解析.
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西啓, 峯田周幸.
2. 発表標題 当院における先天性耳小骨形態異常症例の検討.
3. 学会等名 第14回小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西啓, 峯田周幸.
2. 発表標題 マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討.
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakanishi H, Mineta H, Griffith AJ.
2. 発表標題 NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西啓, 峯田周幸.
2. 発表標題 PAX3遺伝子変異にて発症したWaardenburg症候群例.
3. 学会等名 第13回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西啓, 川島慶之, 峯田周幸.
2. 発表標題 非症候群性難聴DFNA34の原因遺伝子同定および病態解.
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakanishi H, Mineta H, Griffith AJ.
2. 発表標題 NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西啓, 峯田周幸.
2. 発表標題 小兒難聴: 原因と言語発達への影響.
3. 学会等名 第184回日耳鼻神奈川県地方部会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西啓, 峯田周幸.
2. 発表標題 小兒難聴: 原因と言語発達への影響.
3. 学会等名 静岡県耳鼻咽喉科医会学術講演 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakanishi H, Kurima K, Pan B, Wangemann, P; Fitzgerald TS, Holt JR, Griffith AJ.
2. 発表標題 Transgenic Tmc2 expression partially rescues auditory function in a mouse model of DFNB7/B11 deafness.
3. 学会等名 ARO 41st Annual MidWinter Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西啓, 泉智沙子, 遠藤志織, 大和谷崇, 峯田周幸.
2. 発表標題 結核性中耳炎例.
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 峯田周幸.
2. 発表標題 Branchio-Oto症候群例.
3. 学会等名 第12回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 峯田周幸.
2. 発表標題 TECTA遺伝子変異により発症した非症候群性難聴家系における聴力像の検討.
3. 学会等名 第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西啓, 水田邦博, 遠藤志織, 大和谷崇, 峯田周幸.
2. 発表標題 当院で経験した中耳放線菌症2症例の検討.
3. 学会等名 第27回日本耳科学会総会・学術講演
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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