

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：34428

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06906

研究課題名(和文)内耳前庭有毛細胞のギャップ結合を介した平衡感覚機能障害発症の病態メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathological mechanism of the onset of equilibrium sensory dysfunction through gap junctions of inner ear vestibular hair cells

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、平衡感覚機能障害発症と前庭有毛細胞のギャップ結合の機能的役割の解明を通じて、平衡感覚機能障害発症の病態メカニズムを明らかにすることを目的とした。マウス内耳内へのギャップ結合阻害薬であるcarbenoxolone (CBX)処置は、前庭有毛細胞の形態異常を引き起こし、ギャップ結合機能を低下させた。抗酸化剤であるtempolおよびNACはCBX処置によるギャップ結合機能の低下を抑制する傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、平衡感覚には前庭におけるギャップ結合が重要な役割をもつことが明らかとなり、前庭有毛細胞のギャップ結合の機能的破綻が平衡感覚機能障害を発症することが示唆されたことは学術的に重要な意味をもつものである。また、平衡感覚機能障害に対して、抗酸化作用をもつ薬物が有効かつ効果的である可能性を見出したことは新たな治療薬開発において重要かつ社会的ニーズの高いものであり社会的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the pathological mechanism of the onset of equilibrium sensory dysfunction through the elucidation of the functional role of the onset of equilibrium sensory dysfunction and the gap junction of vestibular hair cells. Treatment with carbenoxolone (CBX), a gap junction inhibitor into the inner ear of mice, caused morphological abnormalities of vestibular hair cells and reduced gap junction function. Antioxidants tempol and NAC tended to suppress the decline in gap junction function due to CBX treatment.

研究分野：感覚器薬理学

キーワード：平衡感覚障害 内耳前庭 有毛細胞 ギャップ結合

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

内耳研究では、主に聴覚機能を担う蝸牛の障害については難聴研究が活発に行われている。一方、基礎的研究の側面からみても平衡感覚機能を担う前庭の障害については、内耳前庭が複雑な器官でアプローチがしにくい、疾患モデル動物が少ない、平衡感覚機能を担う有毛細胞の機能異常に関わる分子が明らかでないことから、その病態メカニズムはほとんど分かっていない。

内耳での聴覚及び平衡感覚は共に有毛細胞により受容され、その正常な機能維持には内耳内イオンバランスの安定化が重要である。ギャップ結合は細胞間連絡通路としてイオンバランスを安定化させる役割を持つ。すなわち、内耳組織内でのギャップ結合が聴覚及び平衡感覚機能に重要な役割を持つことが推察される。申請者がこれまでに進めてきた内耳研究において、強大音響曝露による聴覚機能障害に蝸牛外側壁でのギャップ結合の破綻が関与することを明らかにした。これに対して、平衡感覚機能に関わる前庭有毛細胞でのギャップ結合の詳細な役割は不明である。これまでに、carbenoxolone (CBX、ギャップ結合阻害剤)をマウス内耳内に局所投与すると平衡感覚機能の異常と共に前庭有毛細胞の減少及び感覚毛の形態が変化することを明らかにした。この現象が平衡感覚機能障害発症に関与する可能性は非常に高い。このような有毛細胞障害を起こすメカニズムを明らかにすることで、新たなターゲットとして治療薬・治療法の探索が可能になると期待される。

しかしながら、平衡感覚機能障害の発症原因が明らかとなっていないため、その治療には抗炎症及び血流促進などを目的とした薬物治療が行われるが、多くの場合、症状は改善せず、根本的な治療に至らないのが現状である。すなわち、平衡感覚機能障害の治療に対する臨床的なアプローチを実現するためには、平衡感覚機能障害の発症に重要な関わりをもつ分子や前庭有毛細胞の機能を明らかにして、その病態メカニズムを十分に理解することが必要である。本研究を通じて、新たに得られる重要な基礎的知見は、平衡感覚機能障害に対する新たな治療薬及び治療方法の開発に寄与することが期待できる。

### 2. 研究の目的

平衡感覚は、内耳にある前庭・半規管の有毛細胞が受容し、その機能維持にはギャップ結合が作り出す膜迷路内のイオンバランスが重要とされるが、不明な点が多いため平衡感覚障害の根本的な治療法が確立されていない。本研究は、平衡感覚機能障害発症と前庭有毛細胞のギャップ結合の機能的役割の解明を通じて、平衡感覚機能障害発症の病態メカニズムを明らかにすることを目的とし、得られた新しい知見から障害された有毛細胞の機能を予防・回復・維持させる有効な薬物を同定して、平衡感覚機能障害に対する有効かつ効果的な治療方法の確立を目指すものである。

### 3. 研究の方法

#### (1) ギャップ結合阻害薬を用いた平衡感覚機能障害発症モデルマウスの確立

マウス個体機能に対するギャップ結合阻害薬の影響を解析するため、4週齢 ddY 雄性マウスの内耳後半規管からギャップ結合阻害剤 carbenoxolone (CBX、60 mM)を 1 µL/min の速度で 5 µL 投与した。CBX 処置 1 日後および 7 日後に聴性脳幹反応を指標に聴力を測定した。同様に尾懸垂試験および Swim 試験を用いて平衡感覚機能について評価した。

#### (2) 平衡感覚機能の前庭有毛細胞におけるギャップ結合機能の役割解析

2-1 前庭有毛細胞におけるギャップ結合の構成：前庭卵形囊の有毛細胞におけるギャップ結合構成タンパク質であるコネクシンについて、前庭有毛細胞でのギャップ結合を構成するコネクシン各サブタイプ(コネクソン)の発現を免疫組織化学法により解析した。

2-2 前庭有毛細胞の形態変化：前庭有毛細胞に対するギャップ結合阻害薬の影響について、その形態学的変化を経時的に解析し、平衡感覚障害と有毛細胞の形態変化の空間および時間依存的な関係について、ファロイジン染色法により解析した。

2-3 前庭有毛細胞のギャップ結合機能：前庭有毛細胞の機能に対するギャップ結合阻害薬の影響について解析するため、光褪色後蛍光回復法(分子の動態を見る手法で、レーザーを組織の一部に集光し部分的に褪色させ、その後の蛍光回復を観察することで細胞間相互作用を評価できる)により平衡感覚機能障害発症モデルマウスにおける前庭有毛細胞のイオン輸送機能について解析した。

#### (3) 平衡感覚機能障害に対する有効かつ効果的な薬物の同定

障害された有毛細胞の機能を予防・回復・維持させるような薬物の探索するために、平衡感覚機能障害発症モデルマウスの個体機能に対する抗酸化剤である tempol および N-Acetyl-L-cysteine (NAC) の影響について、尾懸垂試験および Swim 試験を用いて解析した。さらに同モデル動物における前庭卵形囊のギャップ結合機能に対する tempol および NAC の影響について光褪色後蛍光回復法により解析した。

### 4. 研究成果

( 1 ) ギャップ結合阻害薬を用いた平衡感覚機能障害発症モデルマウスの確立

4週齢 ddY 雄性マウスに CBX 処置し聴性脳幹反応を測定したところ、処置 1 日後より 7 日後まで聴力悪化がみられた。一方、対照群では少なくとも処置 7 日後まで聴力変動はなかった。また、CBX 処置群において、平衡感覚を尾懸垂試験および Swim 試験で解析したところ、処置 1 日後以降で著しい異常な回転行動が観察された。内耳ギャップ結合の破綻は、前庭有毛細胞の形態変化に非依存的な平衡感覚障害を引き起こしたことから、ギャップ結合は前庭感覚の機能発現に必須であることが示唆された。

( 2 ) 平衡感覚機能の前庭有毛細胞におけるギャップ結合機能の役割解析

4週齢 ddY 雄性マウスの前庭卵形囊および球形囊について、ギャップ結合構成タンパク質であるコネクシン 26 および 30 の発現を免疫組織化学法により解析したところ、マウス前庭卵形囊および球形囊ではギャップ結合構成タンパク質であるコネクシン 26 および 30 の発現が認められた ( 図 1 )。

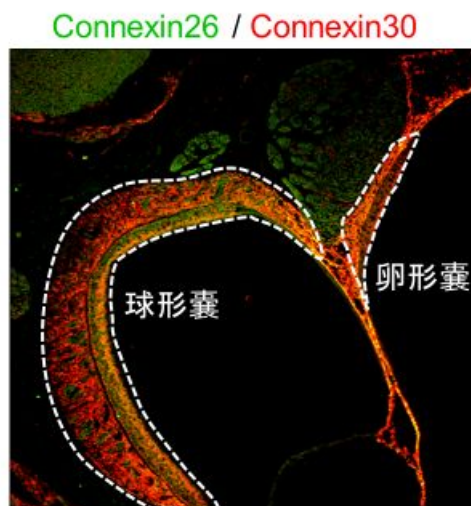


図.1 マウス前庭卵形囊および球形囊ではギャップ結合構成タンパク質であるコネクシン26および30の発現

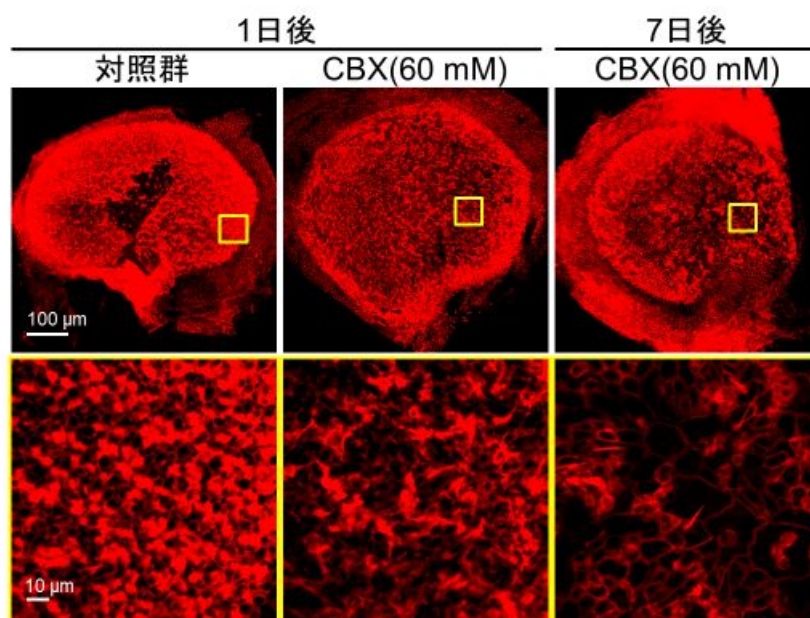


図.2 CBX処置後にファロイジン染色したマウス前庭卵形囊(有毛細胞)

続いて、4週齢 ddY 雄性マウスの内耳内に CBX を後半器官から局所投与し、平衡感覚機能障害モデルマウスを作成した。CBX 処置 1 日後に平衡感覚受容器細胞である前庭有毛細胞の障害をフ

ファロイジン染色法により検出した。ファロイジン染色の結果、CBX 処置 1 日後から明らかな前庭有毛細胞の形態異常が観察され、7 日後では前庭有毛細胞の著明な脱落が認められた（図 2）。

さらに、平衡感覚機能障害と有毛細胞のギャップ結合機能異常との関連性を明らかにするために、同モデルマウスでの前庭卵形嚢のギャップ結合機能に対するギャップ結合阻害薬の影響について、光褪色後蛍光回復法により解析したところ、対照群のマウス前庭卵形嚢では正常な蛍光の回復が認められた。しかしながら、CBX 処置により作成した平衡感覚機能障害モデルマウスでは、CBX 処置 1 日後の前庭卵形嚢においてレーザー照射による蛍光の回復は対照群と比べて有意に低かった（図 3）。

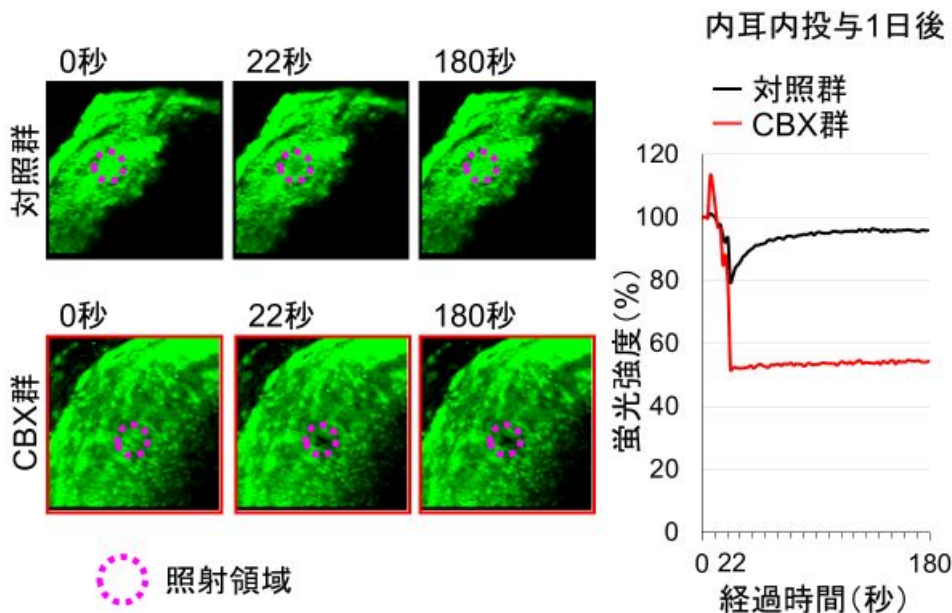


図.3 CBX処置1日後の前庭卵形嚢におけるギャップ結合機能

すなわち、CBX 処置による平衡感覚機能障害モデルマウスでは内耳前庭卵形嚢のギャップ結合機能が低下することが明らかとなり、前庭卵形嚢におけるギャップ結合機能と平衡感覚障害には強い関りがあることが示唆された。

### ( 3 ) 平衡感覚機能障害に対する有効かつ効果的な薬物の同定

4 週齢 ddY 雄性マウスの内耳内に CBX を後半器官から局所投与し、平衡感覚機能障害モデルマウスを作成し、同モデルマウスに抗酸化薬である tempol および NAC を腹腔内投与し、前庭卵形嚢のギャップ結合機能と個体機能（平衡感覚機能）に対する tempol および NAC の影響について解析した。光褪色後蛍光回復法の結果、tempol および NAC 処置はモデルマウス由来の前庭でのレーザー照射による蛍光の回復を対照群と比べて有意ではないものの促進させる傾向が認められた。一方、同モデルマウスの個体機能を評価するために尾懸垂試験を行ったところ、tempol および NAC 処置はいずれも平衡感覚異常を改善させなかった。すなわち、抗酸化薬である tempol あるいは NAC が CBX 処置による平衡感覚機能障害モデルマウスのギャップ結合機能の低下を抑制することが推察された。すなわち、平衡感覚機能障害が抗酸化作用をもつ薬物処置によって改善する可能性が示唆された。

以上のことから、本研究ではギャップ結合阻害剤である CBX をマウス内耳内に局所投与すると、マウスの平衡感覚機能障害を誘発し、かつ前庭有毛細胞の減少とその形態に異常がみられることを見出した。このことは、平衡感覚機能に前庭有毛細胞の形態維持が重要であることを示唆するものである。また、本研究で構築した平衡感覚障害モデル動物において、抗酸化作用をもつ薬物が同モデル動物の前庭有毛細胞の機能を改善させる可能性が示唆されたことから、平衡感覚障害の発症には前庭での酸化還元状態の破綻が関与することが推察された。すなわち平衡感覚障害の治療において、抗酸化作用をもつ薬物を指標に本研究結果が新規治療薬の開発を含む有効な治療方法の確立に寄与することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Pham HTN, Tran HN, Nguyen PT, Le XT, Nguyen KM, Phan SV, Yoneyama M, Ogita K, Yamaguchi T, Folk WR, Yamaguchi M, Matsumoto K	4. 巻 21
2. 論文標題 Bacopa monnieri (L.) Wettst. Extract Improves Memory Performance via Promotion of Neurogenesis in the Hippocampal Dentate Gyrus of Adolescent Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093365	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 Yasuyuki Fujimoto, Nobuyuki Kuramoto, Masanori Yoneyama, Yasu-Taka Azuma	4. 巻 14
2. 論文標題 Interleukin-19 as an immunoregulatory cytokine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 191-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874467213666200424151528	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 米山雅紀	4. 巻 35
2. 論文標題 騒音刺激に対する蝸牛内オートファジーによる保護システム(A preventive system of autophagy in the cochlea to noise exposure)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 58-61
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 米山雅紀	4. 巻 35
2. 論文標題 ニューロン変性後の成体脳ニューロン新生活活性化因子 (Adult neurogenesis-activating factors after neurodegeneration)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 93-96
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 Pham HTN, Phan SV, Tran HN, Phi XT, Le XT, Nguyen KM, Fujiwara H, Yoneyama M, Ogita K, Yamaguchi T, Matsumoto K	4. 巻 42
2. 論文標題 Bacopa monnieri (L.) Ameliorates Cognitive Deficits Caused in a Trimethyltin-Induced Neurotoxicity Model Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1384-1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00288	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 Yoneyama Masanori, Ogita Kiyokazu	4. 巻 139
2. 論文標題 Adult Neurogenesis-activating Signals as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 853-859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00173-2.	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 Norito Nishiyama, Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita	4. 巻 42
2. 論文標題 Disruption of gap junction-mediated intercellular communication in the spiral ligament causes hearing and outer hair cell loss in the cochlea of mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 73-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00559	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 Yusuke Onaka, Shota Wada, Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama and Kiyokazu Ogita	4. 巻 3
2. 論文標題 Preventive effect of olanzapine on trimethyltin neurotoxicity in mice: Evaluation of hippocampal neuronal loss, microglial activation, and cognitive dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Global Drug and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/GDT.1000156	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

〔学会発表〕 計41件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 山口太郎、尾中勇祐、米山雅紀
2. 発表標題 騒音曝露による内毛細胞のシナプス損失における蝸牛マクロファージの関与
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾中勇祐、田中優衣、中島由紀典、山口太郎、米山雅紀、新谷紀人、橋本均
2. 発表標題 SSRIは腫瘍切除マウスにおける海馬ミクログリアの形態変化の抑制を伴う持続する社会性低下を改善する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 オートファジーは海馬歯状回神経細胞障害後の神経系幹・前駆細胞の分化制御に関与する
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 祝泷太郎、尾中勇祐、樋口美紀、山口太郎、米山雅紀、荻田喜代一
2. 発表標題 幼若期のシクロホスファミド急性投与による成熟期の脳機能変化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 太郎、昌原杏子、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 レスベラトロール投与は反復騒音曝露による聴覚障害を軽減する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西垣友紀子、山口太郎、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 強大音響曝露による蝸牛構成細胞死および聴覚障害におけるp38 MAPKの関与
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤麻由香、米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田 喜代一
2. 発表標題 オートファジー阻害薬は騒音刺激による聴力損失を悪化させる
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 騒音刺激に対する蝸牛内オートファジーの保護的役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 尾中勇祐、新谷紀人、吾郷由希夫、中澤敬信、米山雅紀、山口太郎、橋本均、荻田喜代一
2. 発表標題 腫瘍切除後に認められるうつ様行動におけるプロスタノイドシグナルの関与
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口太郎、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 蝸牛マクロファージの活性化は内有毛細胞 蝸牛神経間のシナプス数を減少させる
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤麻由香、米山雅紀、中野美穂、山口太郎、尾中勇祐、荻田 喜代一
2. 発表標題 オートファジー阻害薬は音響曝露による聴覚障害の感受性を増強する
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口太郎、谷千咲、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 反復騒音曝露後の内有毛細胞 蝸牛神経間のシナプス数減少における蝸牛内マクロファージの関与
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中優衣、尾中勇祐、新谷紀人、吾郷由希夫、中澤敬信、米山雅紀、山口太郎、橋本 均、荻田 喜代一
2. 発表標題 腫瘍切除マウスの海馬におけるミクログリアの形態学的変化
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田美海、米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田 喜代一
2. 発表標題 成体脳海馬歯状回ニューロン変性後のニューロン新生活活性化におけるperoxynitriteの関与
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野美穂、米山雅紀、佐藤麻由香、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 騒音誘発性聴覚障害における蝸牛内オートファジーによる防御機構の関与
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 成体脳海馬歯状回ニューロン変性後のニューロン新生におけるRho kinaseの関与
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Yoneyama, Yoshimi Ikeda, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 Regulation of proliferative activity by peroxynitrite in the newly generated cells after neuronal degeneration in the hippocampus
3. 学会等名 2019 ISN-ASN Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口太郎、谷千咲、米山雅紀、尾中勇祐、荻田 喜代一
2. 発表標題 蝸牛内マクロファージの活性化は内有毛細胞 蝸牛神経間シナプスを減少させる
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米山 雅紀、中野美穂、佐藤麻由香、山口 太郎、尾中勇祐、荻田 喜代一
2. 発表標題 騒音性難聴における蝸牛内オートファジーの保護的役割
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾中勇祐、田中優衣、新谷紀人、吾郷由希夫、中澤敬信、米山雅紀、山口太郎、荻田喜代一、橋本 均
2. 発表標題 腫瘍切除後に持続する情動障害へのシクロオキシゲナーゼ-1の選択的関与
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 成体海馬歯状回ニューロン変性後のニューロン新生にオートファジーの関与の可能性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾中勇祐、和田翔汰、米山雅紀、山口太郎、荻田喜代一
2. 発表標題 トリメチルスズの神経毒性に対するオランザピンの保護作用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口太郎、三羽尚子、岡秀樹、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 反復騒音曝露誘発性聴覚障害に対するコンドロイチン硫酸の効果
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今在家優衣、山口太郎、原田里佳子、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 強大音響曝露に伴う蝸牛構成細胞の脱落におけるp38 MAPKの関与
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 昌原杏子、山口太郎、橋本優美、三羽尚子、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 反復騒音曝露誘発性聴覚障害に対するレスベラトロールの内耳保護効果
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷千咲、山口太郎、橋本優美、三羽尚子、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 反復騒音曝露による内毛細胞 聴神経間シナプスの減少における蝸牛内マクロファージの関与
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taro Yamaguchi, Yumi Hashimoto, Naoko Mitsuba, Masanori Yoneyama, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 感音難聴発症における蝸牛内マクロファージの関与の可能性
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norito Nishiyama, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 らせん靱帯でのギャップ結合細胞間コミュニケーションの破綻は蝸牛外有毛細胞脱落を引き起こす
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Onaka, Kotaro Iwai, Miki Higuchi, Taro Yamaguchi, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 若年時のシクロホスファミドの急性適応は成体海馬ニューロン新生を抑制する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Yoneyama, Yoshimi Ikeda, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 成体マウス脳海馬歯状回顆粒細胞脱落後の神経系幹・前駆細胞の増殖促進におけるパーオキシナイトライトの関与の可能性
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口太郎、原田里佳子、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 強大音響曝露はp38 MAPKの活性化を介して聴覚障害を引き起こす
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masanori Yoneyama, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 Connexin43-mediated gap junctional intercellular communication is involved in proliferation of neural stem/progenitor cells following granule cell loss in the hippocampal dentate gyrus
3. 学会等名 15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田里佳子、山口太郎、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 内耳蝸牛らせん靭帯線維細胞障害を伴う聴覚障害におけるp38MAPKの関与
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本優美、山口太郎、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 反復騒音暴露誘発性聴覚障害におけるcyclooxygenase-2の関与 蝸牛の内毛細胞におけるシナプスの解析
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口太郎、橋本優美、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 騒音暴露誘発性聴覚障害における内毛細胞 - らせん神経節細胞間シナプスの減少にはcyclooxygenase-2およびミクログリア様マクロファージが関与する
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米山雅紀、山口太郎、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 コネキシン43ギャップ結合細胞間コミュニケーションは海馬歯状回神経細胞障害後の神経系幹・前駆細胞の増殖制御に関与する
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masanori Yoneyama, Taro Yamaguchi, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 Activation of protease-activated receptor 1 causes Rho kinase pathway-dependent suppression of proliferation of neural progenitor cells generated in injured hippocampal dentate gyrus
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Onaka, Shota Wada, Masanori Yoneyama, Taro Yamaguchi, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 Effect of olanzapine on trimethyltin-induced cognitive dysfunction and neurodegeneration
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taro Yamaguchi, Naoko Mitsuba, Masanori Yoneyama, Yusuke Onaka, Kiyokazu Ogita
2. 発表標題 Preventive effect of chrologenic acid on permanent hearing loss induced by repeated exposure to noise
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾中勇祐、田中優衣、新谷紀人、吾郷由希夫、中澤敬信、米山雅紀、山口太郎、荻田喜代一、橋本均
2. 発表標題 腫瘍切除後に持続する脳機能障害へのプロスタグランジンD2合成系の関与
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 山口太郎、橋本優美、三羽尚子、米山雅紀、尾中勇祐、荻田喜代一
2. 発表標題 騒音誘発性聴覚障害におけるcyclooxygenase-2の関与
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

摂南大学薬学部薬理学研究室 <a href="http://www.setsunan.ac.jp/~p-yakuri/">http://www.setsunan.ac.jp/~p-yakuri/</a> 摂南大学薬学部薬理学研究室 <a href="http://www.setsunan.ac.jp/~p-yakuri/index.html">http://www.setsunan.ac.jp/~p-yakuri/index.html</a>
--

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	山口 太郎  (Yamaguchi Taro)  (30710701)	摂南大学・薬学部・講師    (34428)	

	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
連携研究者	荻田 喜代一  (Ogita Kiyokazu)  (90169219)	摂南大学・薬学部・教授    (34428)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------