

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04839

研究課題名（和文）IoTセンシングとiPS細胞研究の融合による内耳障害の統合的理解と次世代型創薬

研究課題名（英文）Integrated understanding of inner ear disorders and next-generation drug discovery by combination of IoT sensing and iPSC-based medicine

研究代表者

藤岡 正人 (Fujioka, Masato)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：70398626

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,600,000円

研究成果の概要（和文）：既報の欠点を補うヒトES/iPS細胞からの改良内耳細胞分化誘導方法を複数樹立し、Ca<sup>2+</sup> imagingで神経活動をモニタする系を報告した。小型霊長類コモンマーモセットの内耳における遺伝子発現やその胎生期の変化を検討し、内耳における旧世界ザルと新世界ザルの差異（ひいてはマーモセットモデルの限界）についての分子遺伝学的知見を集積した。難聴マーモセットの行動学的変化のデータを蓄積した。自宅頭位動揺アプリ検査を確立しIoTセンシングの意義を探索した。GWASを含むinformatics解析から、加齢性難聴へのinflammagingの関与を示唆するデータを渉猟し、新規創薬標的としての可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感音難聴の多くは、音を受容し神経活動へと変換する内耳（蝸牛）の障害で生じる。本邦での有病率は補聴器を要する者で600万人とされ、65歳以上の30-40%が難聴で生活に支障を来している。難聴はQOL低下のみならず、気分障害や認知症発症のリスク因子でもあり、社会的損失は巨大である。本研究では、霊長類モデルとヒトiPS細胞研究、臨床試験でのIoTセンシングによる症例毎のビッグデータとを統合することで、ヒト内耳性難聴の病態を包括的に理解し、進行性難聴および慢性感音難聴に対する新規治療法を創出し続け、治療標的を鑑別する手法（難聴のエンドタイプング）を樹立することを最終目標に研究を進めた。

研究成果の概要（英文）：We have established a novel method for inducing inner ear cells from human ES/iPS cells to overcome the drawbacks of previous methods. Additionally, we developed a system to monitor physiological activity of differentiated cells via Ca<sup>2+</sup> imaging and reported our findings in an international journal. Concurrently, we advanced our research on gene expression and its changes during the embryonic period in the inner ear of the common marmoset, a small non-human primate. We also collected various molecular genetic insights into the differences between Old World and New World monkeys in the inner ear, highlighting the limitations of the marmoset model. Behavioral data on hearing-impaired marmosets were accumulated. Furthermore, we developed a home-based head position fluctuation testing app to examine its physiological significance. From GWAS and informatics, we obtained data suggesting the involvement of inflammaging in age-related hearing loss.

研究分野：耳科学・聴覚医学

キーワード：iPS細胞創薬 聴覚障害 橋渡し研究 霊長類研究 バイオインフォマティクス 内耳再生 耳科学 聴覚医学

## 1. 研究開始当初の背景

感音難聴の多くは、音を受容し神経活動へと変換する内耳(蝸牛)の障害で生じる。本邦での有病率は補聴器を要する者で600(～1240)万人とされ、65歳以上の30～40%が難聴で生活に支障を来している。難聴はQOL低下のみならず、気分障害や認知症発症のリスク因子でもあり、社会的損失は巨大である。内耳性難聴は原因が多彩であり、老人性難聴、突発性難聴、メニエール病や遺伝性難聴など多くの疾患が含まれるとされるが、原因の如何にかかわらず一度固定した難聴は非可逆で、科学的有効性のある治療法が未だ存在しない難治性疾患である。これは哺乳類成体の内耳感覚上皮や神経細胞が再生能を持たないためとされてきた。一方、側頭骨深部に位置するこの臓器は生検が事実上不可能で、細胞レベルでの病態を知ることも症例毎に病態を直接鑑別することも難しく、治療法創出もきわめて困難な症候である。

このような背景の中で我々の研究チームでは、小型霊長類コモンマーモセットを用いた内耳形態形成研究と 霊長類 *in vivo* 難聴モデル、ヒト疾患 *iPS* 研究、自宅連日内耳機能検査を用いたヘルスケアアプローチによるビッグデータ収集と解析、高齢者 GWAS 研究による“難聴体質”の遺伝学的原因探索とを統合した、ヒトを含む霊長類に特化した *in vivo/in vitro* 内耳研究プラットフォームを構築し、内耳有毛細胞再生(Neuron, 2013)と *iPS* 細胞創薬(Cell Rep, 2017)の2つのテーマで新規治療法を創出し、臨床試験(Phase I/IIa 試験)で有効性を示唆する臨床 PoC を取得してきた(Nat. Comm, 2024; Medicine, 2020)。

## 2. 研究の目的

本研究では霊長類疾患モデルと疾患特異的 *iPS* 細胞研究、そして臨床試験での IoT センシングによる症例毎のビッグデータとを統合することで、ヒト内耳性難聴の病態生理を包括的に理解し、進行性難聴および慢性感音難聴に対する新規治療法を創出し続け、治療標的を鑑別する手法(難聴のエンドタイピング)を樹立することを最終的な目標に研究を進めた。霊長類モデルが有用性を示唆するシーズにおける非臨床試験での POC データと、臨床試験による個々人からのビッグデータを比較・統合し、個々人の内耳細胞の特性を評価する手法を創出し、治療法不在の慢性感音難聴に対する革新的診断法・治療法を導出する足掛かりを作ることを目指した。

## 3. 研究の方法

研究代表者の藤岡は、長年のモデル研究を経て、内耳感覚上皮での齧歯類と霊長類の種差に注目するに至り、「霊長類での病態解明」に向け、米 Harvard 大留学より帰国した2009年以降、小型霊長類コモンマーモセットを用いた *in vivo* モデル研究と、ヒト *iPS* 細胞由来内耳細胞を用いた *in vitro* 研究を、チームを構成して確立してきた。この研究成果として2つのシーズで早期探索型臨床試験を終了するまで達成し、これらの試験で得た経験や知識、トランスレーショナル研究において臨床サイドが必要な基礎研究についての鳥瞰的視野を元に、直近の数年には、自宅連日検査と、全ゲノムコホート研究に焦点を当てて研究を進めてきていた。

本研究では、これらのツールを駆使して、以下の項目につき検討をした。

### I. 霊長類モデルを用いた、蝸牛感覚上皮における再生能の再評価と再生阻害因子の探索

- I- 蝸牛感覚上皮の形態形成シグナル研究(支持細胞の種差に焦点を当てて)(細谷:慶大)
- I- 霊長類成体蝸牛感覚上皮の幹細胞性と傷害蝸牛における形態形成シグナルの変化(細谷:慶大/藤岡:慶大 北里大/水足:防大/栗原,小島,岡野 J:慈大)

### II. ヒト *iPS* 細胞創薬のアプローチによる、進行性難聴のメカニズム解明と治療法創出

- II- 霊長類蝸牛における責任遺伝子発現細胞の同定(細谷:慶大、藤岡:慶大 北里大)
- II- 遺伝性両側進行性難聴を標的とした患者由来 *iPS* 細胞創薬研究(岡野:慶大、藤岡:慶大 北里大)

### III. IoT センシング技術による連日内耳機能評価と GWAS および、*iPS* 細胞由来内耳細胞での表現形の比較を統合した“難聴体質”の探索～難聴のエンドタイプ解析への挑戦～

- III- 自宅連日内耳機能検査を用いた IoT センシング技術によるビッグデータ収集と解析システム(藤岡:慶大 北里大/研究協力者:山野邊, 悴田, 大橋)
- III- 連日内耳機能検査のパターンと難聴体質を規定する SNPs の紐付け

## 4. 研究成果

### (1)

内耳 iPS 細胞研究では、当チームで過去に特許出願した 3 件の細胞誘導プロトコルについて、その再現性と効率をより高める目的で、同様に網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、オリジナルプロトタイプの誘導法（日本国特許 6218152; Hosoya et al, Cell Rep）では、耳包に相当する内耳幹細胞のマーカの中でも内耳感覚上皮に必須とされる転写因子の Pax2 と Pax8 が同時に転写されている細胞集団を渉猟できなかった。今後も更なる検討を要するものの、少なくとも、本誘導法で成熟内耳細胞への分化誘導効率が著しく低い、または再現性が低い原因のひとつと考えられ、細胞移植や疾患 iPS 細胞創薬などへの医用応用に活用するには、誘導法そのものの改善が必須と考えられた。

そこで本科研事業においては、上述の解析と並行して、これまでの誘導法を改善した 3 つの新手法を確立し、幹細胞領域の国際誌に報告した（Kurihara et al, 2022, Saeki et al, 2022, Okura et al, 2023）。これらの手法により電気生理学的にも成熟した細胞を確認し、カルシウムイメージングでリアルタイムモニタリングする系を樹立し、網羅的遺伝子発現解析では、内耳細胞の前駆細胞および成熟途中の細胞に相当する遺伝子発現プロファイルを有する細胞集団を見出した。さらに、前述の Hosoya らの手法における再現性の低さと重要な転写因子プロファイル不全についてを補い、医用応用やスクリーニングに実用可能なレベルの分化誘導法を樹立した。

### (2)

霊長類難聴モデル研究では、研究室内の複数の事業に共通する基盤的知識の蓄積を目的として、胎生期マーマセットの内耳を複数のタイミングで採取し、single-cell refSeq による網羅的遺伝子発現解析を行ってきた。本研究ではこの基盤情報を元に、霊長類 in vivo モデル研究とヒト iPS 細胞研究の統合的 in silico 解析を進めた。

研究チームでの過去の内耳 iPS 細胞誘導プロトコル 3 法（Hosoya ら 2017, Kurihara ら 2022, Saeki ら 2022）に加えての改良法を報告し（Okura ら 2023）、の多段階分化誘導における段階毎のサンプルでシングルセル網羅的遺伝子発現解析を行い、これを昨年度に構築した胎生期マーマセット内耳発現データベースと比較検討した。から血球系の細胞系譜を除き、遺伝子発現クラスターの経時的变化を抽出して in vitro の 3 法との差分を検討し、感覚上皮への分化誘導には Wnt シグナルや TGF-beta シグナルが一部不足していること等を見出した。

### (3)

成体マーマセット難聴モデル研究（慈大チーム：岡野(J), 小島両教授）では、難聴個体における行動変化や社会性の変化、脳内ネットワーク構造とストレスホルモンの変化を投稿準備中である（Hirabayashi M et al）。また、Notch 情報伝達系阻害剤の音響外傷内耳への治療効果機序について最終データを取得し、論文化を進めている。

### (4)

IoT センシングによる連日自宅検査についてはデータ取得携帯アプリを確立し、臨床試験の準備を進めた。頭位動揺と（院内汎用医療機器である）重心動揺の同時取得・比較を行い、自宅頭位動揺測定でも院内測定と同様の生体量が取得可能なことと、その平衡生物物理学的意義とを海外誌に報告した（Yamanobe Y ら 2023）。

### (5)

難聴体質を予測する全ゲノム解析については imputation 法を併用し複数の聴力関連 SNP 候補を見出すとともに、聴力関連 SNPs についての informatics 解析から、inflammaging の重要性を見出し、共同研究ベースでの外部対照研究を開始する準備を進めた。既報の難聴遺伝子に関連する領域については、iPS 細胞創薬研究と並行し、治療効果量推定のための遺伝子改変マウスを作成中である。まずは、遺伝子改変マウスによる候補遺伝子の in vivo での加齢性難聴の評価をすべく、C57BL6 マウスの若年発症型進行性難聴の原因 SNP を修復したマウスを導入し聴覚基礎データを取得した。

研究代表者の異動により、研究室引越期間とその後の立ち上げ期間を要し、研究代表者が過去に科研費で購入した機器についても再度科研費で購入しなおす必要になったことから、研究が全体的に遅れている。また、IoT センシング研究はセンシングの信号処理に関する技術的困難から研究が遅れた。一方でそれ以外についてはほぼ予定通りの進捗であり、上述のよう、新規性・進歩性の高い知見を得るとともに、新規の特許出願や論文などの成果を挙げることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Okura Shota, Ishii Honoka, Suzuki Ayano, Saegusa Chika, Fujiki Ko, Sugano Kenshi, Suzuki Noriomi, Saeki Tsubasa, Matsuzaki Saeko, Ozawa Hiroyuki, Fujioka Masato, Hosoya Makoto, Okano Hideyuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Generation of two induced pluripotent stem cell lines from individuals without auditory disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 103017 ~ 103017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2023.103017	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 Oishi Naoki, Noguchi Masaru, Fujioka Masato, Nara Kiyomitsu, Wasano Koichiro, Mutai Hideki, Kawakita Rie, Tamura Ryota, Karatsu Kosuke, Morimoto Yukina, Toda Masahiro, Ozawa Hiroyuki, Matsunaga Tatsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Correlation between genotype and phenotype with special attention to hearing in 14 Japanese cases of NF2-related schwannomatosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-33812-w	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 Tsuzuki Nobuyoshi, Namba Kazunori, Saegusa Chika, Mutai Hideki, Nishiyama Takanori, Oishi Naoki, Matsunaga Tatsuo, Fujioka Masato, Ozawa Hiroyuki	4. 巻 803
2. 論文標題 Apoptosis of type I spiral ganglion neuron cells in Otof-mutant mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137178 ~ 137178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2023.137178	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 Yamanobe Yoshiharu, Fujioka Masato, Ohashi Masanao, Ozawa Hiroyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Potential Usefulness of Tracking Head Movement via a Wearable Device for Equilibrium Function Testing at Home	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Systems	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10916-022-01874-4	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 Kurihara Sho, Tei Masayoshi, Hata Junichi, Mori Eri, Fujioka Masato, Matsuwaki Yoshinori, Otori Nobuyoshi, Kojima Hiromi, Okano Hiroataka James	4. 巻 5
2. 論文標題 Author Correction: MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04220-z	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 Kurihara Sho, Tei Masayoshi, Hata Junichi, Mori Eri, Fujioka Masato, Matsuwaki Yoshinori, Otori Nobuyoshi, Kojima Hiromi, Okano Hiroataka James	4. 巻 5
2. 論文標題 MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03794-y	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 Saeki Tsubasa, Yoshimatsu Sho, Ishikawa Mitsuru, Hon Chung-Chau, Koya Ikuko, Shibata Shinsuke, Hosoya Makoto, Saegusa Chika, Ogawa Kaoru, Shin Jay W., Fujioka Masato, Okano Hideyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Critical roles of FGF, RA, and WNT signalling in the development of the human otic placode and subsequent lineages in a dish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 165 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.04.008	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 Hosoya Makoto, Fujioka Masato, Okahara Junko, Yoshimatsu Sho, Okano Hideyuki, Ozawa Hiroyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Early development of the cochlea of the common marmoset, a non-human primate model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Development	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13064-022-00162-8	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 Kurihara Sho, Fujioka Masato, Hirabayashi Motoki, Yoshida Tomohiko, Hosoya Makoto, Nagase Masashi, Kato Fusao, Ogawa Kaoru, Okano Hideyuki, Kojima Hiromi, Okano Hirotaka James	4. 巻 11
2. 論文標題 Otic Organoids Containing Spiral Ganglion Neuron-like Cells Derived from Human-induced Pluripotent Stem Cells as a Model of Drug-induced Neuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 282 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stcltm/szab023	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 Yoshida Alyssa, Hosoya Makoto, Kanzaki Sho, Fujioka Masato, Ozawa Hiroyuki	4. 巻 142
2. 論文標題 Transcanal endoscopic ear surgery for management of ossicular malformation: clinical outcomes of 17 cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 154 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2022.2039406	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 Ogawa Shigeki, Hosoya Makoto, Fujioka Masato, Ogawa Kaoru	4. 巻 18
2. 論文標題 Complete Removal of Stage II Congenital Cholesteatoma Destroying Temporomandibular Joints Using Transcanal Endoscopic Ear Surgery With a Mirror Technique: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of International Advanced Otology	6. 最初と最後の頁 88 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/iao.2022.9145	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 Asama Youji, Furutani Akiko, Fujioka Masato, Ozawa Hiroyuki, Takei Satoshi, Shibata Shigenobu, Ogawa Kaoru	4. 巻 17
2. 論文標題 Analysis of conductive olfactory dysfunction using computational fluid dynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 262579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262579	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 栗原 渉, 平林 源希, 藤岡 正人, 細谷 誠, 小島 博己	4. 巻 125
2. 論文標題 ヒトiPS細胞由来内耳オルガノイドを用いたシスプラチン障害モデルの解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報	6. 最初と最後の頁 730-730
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 藤岡 正人, 細谷 誠, 奈良 利光, 守本 倫子, 阪本 浩一, 大津 雅秀, 仲野 敦子, 有本 友季子, 増田 佐和子, 杉内 智子, 益田 慎, 森田 訓子, 小川 郁, 加我 君孝, 松永 達雄	4. 巻 125
2. 論文標題 同一家族の同胞間におけるGJB2変異難聴の聴力レベル差について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報	6. 最初と最後の頁 1037-1038
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 Hosoya Makoto, Fujioka Masato, Murayama Ayako Y., Ogawa Kaoru, Okano Hideyuki, Ozawa Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Dynamic Spatiotemporal Expression Changes in Connexins of the Developing Primate 's Cochlea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12071082	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 Hosoya Makoto, Fujioka Masato, Murayama Ayako Y, Ozawa Hiroyuki, Okano Hideyuki, Ogawa Kaoru	4. 巻 81
2. 論文標題 Neuronal development in the cochlea of a nonhuman primate model, the common marmoset	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Neurobiology	6. 最初と最後の頁 905 ~ 938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dneu.22850	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 Hosoya Makoto, Fujioka Masato, Nara Kiyomitsu, Morimoto Noriko, Masuda Sawako, Sugiuchi Tomoko, Katsunuma Sayaka, Takagi Akira, Morita Noriko, Ogawa Kaoru, Kaga Kimitaka, Matsunaga Tatsuo	4. 巻 149
2. 論文標題 Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	6. 最初と最後の頁 110840 ~ 110840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijporl.2021.110840	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 栗原 渉、岡野ジェイムス洋尚、藤岡正人	4. 巻 37-2
2. 論文標題 小型霊長類コモンマーモセットを用いた聴覚研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 91-93
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 藤岡正人、西山結美、秋山琢己	4. 巻 31-4
2. 論文標題 あたらしい創薬のかたち作り：疾患動物モデルを用いない非臨床POC研究（iPS細胞創薬）（テーマ：Pendred症候群の治療）	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 425-434
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 藤岡 正人, 細谷 誠	4. 巻 124-10
2. 論文標題 iPS細胞創薬の実際 Pendred症候群に対するシロリムス少量療法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報	6. 最初と最後の頁 1331-1340
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 藤岡 正人, 山野 義晴, 細谷 誠	4. 巻 258
2. 論文標題 【耳鳴・難聴への効果的アプローチ】感音難聴治療の近未来	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 63-68
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 藤岡正人	4. 巻 4月号
2. 論文標題 未来からの提言 Medical Frontline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊 JMS(ジャパン・メディカル・ソサエティ)	6. 最初と最後の頁 -
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 Hosoya Makoto, Fujioka Masato, Okano Hideyuki, Ozawa Hiroyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Mapping of Notch signaling in the developing organ of Corti in common marmosets	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 1188886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2023.1188886	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36件(うち招待講演 15件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 内耳領域における iPSC 細胞技術を用いたモデル研究と創薬 iPSC-based drug discovery and development for the hearing disorder
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 “聴こえ”にまつわる耳寄りな話：難聴の原因・予防から最新の治療まで
3. 学会等名 東京三田倶楽部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 内耳障害に対するiPS細胞創薬:Pendred症候群に対するシロリムス療法の第I/II相医師主導治験（PENDLRA試験）
3. 学会等名 日本再生医療学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT FOR THE HEARING LOSS USING PATIENT-DERIVED IPSCS: A PHASE I/IIA CLINICAL TRIAL FOR PENDRED SYNDROME/DFNB4
3. 学会等名 7th East Asian Symposium on Otology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 Drug Discovery and Development of Inner Ear Disorders with hiPSCs: A Phase I/IIa Double-Blind Study of Low dose Sirolimus Therapy for Pendred Syndrome
3. 学会等名 2022 Team Science Award Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 Primate models and Remote clinical trials: Strategy and Tactics for minding species gaps in between rodents and human
3. 学会等名 2nd. Inner Ear Therapeutics Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motoki Hirabayashi, Sho Kurihara, Junichi Hata, Daisuke Yoshimaru, Masato Fujioka, Yutaka Yamamoto, Hiromi Kojimi, Hirotaka James
2. 発表標題 Analysis of interregional connectivity using MRI images of a common marmoset model of hearing loss
3. 学会等名 Neuro2022- 日本神経科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 権 英祥、山野遼 義晴、藤岡 正人
2. 発表標題 Pythonを用いた眼振運動追跡プログラムの検討
3. 学会等名 耳鼻臨, 広島
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 幹細胞技術を用いた内耳性難聴に対する治療法の開発
3. 学会等名 成育医療センターセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 幹細胞医学を用いた感音難聴の治療薬創出：iPS細胞創薬から内耳再生まで
3. 学会等名 神奈川地方部会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡正人, 三枝智香
2. 発表標題 内耳血管条辺縁細胞の製造方法, 薬剤の評価方法, 及び薬剤評価用細胞培養物
3. 学会等名 BioJapan, 横浜
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 “加齢性難聴”のマルチモーダル研究
3. 学会等名 第32回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平林 源希, 栗原 涉, 新村 一, 吉村 豪兼, 細谷 誠, 藤岡 正人
2. 発表標題 小型霊長類難聴モデルと超高磁場MRIで明らかにする難聴が及ぼす脳の変化 common marmosetのVBM・VBA解析
3. 学会等名 第32回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗原 涉, 平林 源希, 新村 一, 藤岡 正人, 細谷 誠, 山本 裕, 小島 博己
2. 発表標題 小型霊長類を用いた音響外傷性難聴モデルの作製とその行動科学的解析
3. 学会等名 第32回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築 伸佳, 難波 一徳, 藤岡 正人, 三枝 智香, 細谷 誠, 西山 崇経, 松永 達雄, 小澤 宏之
2. 発表標題 Otof遺伝子変異マウスにおけるらせん神経節細胞のアポトーシス
3. 学会等名 第32回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山野 遼義晴, 藤岡正人
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスによる頭部動揺検査による自宅平衡機能検査の可能性
3. 学会等名 第81回めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 Cutting edge of the development of drugs for the deafness in 2022: What is the clinically meaningful improvement?
3. 学会等名 the 4th World Congress on Endoscopic Ear Surgery Innovations in Ear Surgery and Hearing Therapeutics（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 Let's start with 3 hand (double handed) TEES!!: How to set-up, learn and educate
3. 学会等名 the 4th World Congress on Endoscopic Ear Surgery Innovations in Ear Surgery and Hearing Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 “聴こえ”にまつわる耳寄りな話：難聴の原因・予防から最新の治療まで
3. 学会等名 東京三田倶楽部，東京（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 内耳領域におけるiPS細胞技術を用いたモデル研究と創薬
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長尾和右、三枝知香、高山吉永、亀山孝三、藤岡正人
2. 発表標題 PTCH1-null induced pluripotent stem cells exclusively differentiate into immature ectodermal cells with large areas of medulloblastoma-like tissue
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平林 源希, 栗原 涉, 野武 幸子, 力武 聖月, 藤岡 正人, 山本 裕, 小島 博己
2. 発表標題 コモンマーマセットの難聴モデルにおける脳Voxel Based Analysisおよび行動解析
3. 学会等名 第66回日本聴覚医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川 郁, 新田 清一, 藤岡 正人, 細谷 誠, 松崎 佐栄子
2. 発表標題 耳科学におけるベンチャー企業の動向 日本初の耳科関連ベンチャー企業「株式会社オトリンク(Otolink Inc.)」
3. 学会等名 第31回日本耳科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 利奈, 栗原 勲, 小林 佐紀子, 宮下 和季, 横田 健一, 杉田 絵里那, 日鼻 瑛, 藤岡 正人, 伊藤 裕
2. 発表標題 一過性にFT3高値を呈したPendred症候群の一例
3. 学会等名 第64回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山野遼義晴, 藤岡正人, 吉浜圭介, 細谷誠, 小川郁, 松永達雄
2. 発表標題 慶應義塾大学臨床遺伝学センター難聴遺伝外来の動向  難聴における臨床遺伝学
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡 正人、山野遼 義晴、吉浜 圭祐、細谷 誠、三枝 智香、小澤 宏之、小崎 健次郎、松永 達雄
2. 発表標題 Clinical audiology in our facility for the hereditary hearing loss: From clinics to basic research and backwards 当院の難聴遺伝外来における基礎・臨床一体型研究
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会 第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡 正人、細谷 誠、山野遼 義晴
2. 発表標題 Pendred症候群/DFNB4に対する、オートファジー促進を作用機序としたシロリムス少量療法の単施設二重盲検並行群間比較第I/IIa相医師主導治験 (PENDLRA試験)
3. 学会等名 第2回シロリムス新作用研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山野遼義晴、藤岡正人、西山結美
2. 発表標題 低用量シロリムス療法における有害事象：Pendred症候群/DFNB4を対象に
3. 学会等名 第2回シロリムス新作用研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 内耳障害に対するiPS細胞創薬：Pendred症候群に対するシロリムス療法の第I/II相医師主導治験 (PENDLRA試験) iPSC-based drug discovery and development for hearing and balance disorder
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三枝智香、細谷誠、藤岡正人、小澤宏之
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞からの血管系縁細胞分化誘導系の検討
3. 学会等名 第31回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chika Saegusa、Hiroyuki Ozawa、Hideyuki Okano、Masato Fujioka
2. 発表標題 INDUCED MARGINAL CELLS OF INNER EAR FROM HUMAN IPS CELLS AS THE DISEASE MODELS FOR HEARING LOSS
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT FOR THE HEARING LOSS USING PATIENT-DERIVED IPSCS: A PHASE I/IIA CLINICAL TRIAL FOR PENDRED SYNDROME/DFNB4
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 iPS細胞創薬の実際：Pendred症候群の病態解析とシロリムス少量療法の創出
3. 学会等名 第64回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山野邊 義晴、藤岡 正人
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスによる頭部動揺検査と重心動揺検査の相関
3. 学会等名 第83回 日本めまい平衡医学会 学術講演会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 加齢性難聴と蝸牛外側壁のinflammaging：外有毛細胞死の前におきること
3. 学会等名 第4回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 藤岡 正人、三枝知香
2. 発表標題 ヒトiPS細胞技術を用いた血管条を標的とした創薬
3. 学会等名 BioJapan 2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 藤岡正人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 2
3. 書名 ミトコンドリア病 診療マニュアル 2023: ミトコンドリア難聴 CQ: どのような難聴に対してミトコンドリア関連遺伝子の検査を行うべきか？	

1. 著者名 藤岡正人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 5
3. 書名 プラクティス耳鼻咽喉科の臨床(5) iPS細胞創薬の現状	

1. 著者名 藤岡 正人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 iPS細胞創薬の現状	5. 総ページ数 5
3. 書名 難聴・耳鳴診断ハンドブック	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 Methods for Producing Inner Ear Stria Vascularis Marginal Cells, Methods for Evaluating Drugs, and Cell Cultures for Drug Evaluation	発明者 三枝智香, 藤岡正人, 岡野栄之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP/2022/033140	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 内耳前駆細胞の製造方法、内耳有毛細胞の製造方法、薬剤の評価方法、及び内耳細胞分化誘導用組成物	発明者 佐伯 翼、藤岡 正 人、細谷 誠、岡野 栄之、松崎 佐栄子	権利者 学校法人慶應義 塾
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/021862	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 内耳有毛細胞の製造方法、薬剤の評価方法、及び細胞分化誘導用組成物	発明者 佐伯 翼、藤岡 正 人、細谷 誠、岡野 栄之、松崎 佐栄子	権利者 学校法人慶應義 塾
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/021863	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 内耳血管条辺縁細胞の製造方法、薬剤の評価方法、及び薬剤評価用細胞培養物	発明者 三枝智香、藤岡正 人、岡野栄之	権利者 学校法人慶應義 塾
産業財産権の種類、番号 特許、特願2015-98423	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

北里大学医学部分子遺伝学  
<https://www.med.kitasato-u.ac.jp/lab/molgen/index.html>

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	岡野 栄之  (Okano Hideyuki)  (60160694)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授    (32612)	
研究分担者	水足 邦雄  (Mizutari Kunio)  (40338140)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院耳鼻咽喉科)・講師    (82406)	
研究分担者	岡野 ジェイムス洋尚  (Okano James Hirotaka)  (90338020)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授    (32651)	
研究分担者	小島 博己  (Kojima Hiromi)  (60234762)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授    (32651)	
研究分担者	細谷 誠  (Hosoya Makoto)  (30645445)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教    (32612)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	栗原 涉  (Kurihara Sho)  (90826926)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教    (32651)	

## 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1件

国際研究集会 AAV-based gene therapy: Rising Stars Meet-up in Kitasato	開催年 2023年～2023年
--	--------------------

## 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
---------	---------