

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 26 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591881

研究課題名（和文） 感覚細胞、神経血管系修復による加齢性内耳障害の予防、治療法開発の分子生物学的研究

研究課題名（英文） Molecular biological research for the protection and treatment of age related inner ear disorders by treatment of sensory cells including nervous and vascular systems

研究代表者

工田 昌也（TAKUMIDA MASAYA）

広島大学・病院・講師

研究者番号：00179590

研究成果の概要（和文）：

加齢性内耳障害の予防・治療を目的に、基礎的には TRP チャネル、アクアポリン、プロスタノイド受容体、エストロゲン受容体の内耳での分布、機能を明らかにし、加齢による変化と共に、抗酸化剤の効果を検討した。また、バゾプレッシン投与により内リンパ水腫とめまいを生じる新しい動物モデルを開発し、めまい発作の発症機序、ストレス、メラニンとの関係を解明した。臨床的には老人性難聴への抗酸化剤治療が治療に加えて予防にも有効性であることを示した。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of the present study is the prevention and treatment of age-related inner ear disorder. Basically, distributions and functions of TRP channel, aquaporin, prostanoid receptor and the estrogen receptor in the inner ear have been revealed. Changes of these proteins due to aging and efficacy of anti-oxidants have been also clarified. I have also developed a new animal model with endolymphatic hydrops and vertigo by the administration of vasopressin, and clarified the relationship between the pathogenesis of attacks of vertigo and stress or melanin. Clinically, I showed that antioxidant treatment is effective in the prevention as well as the treatment of age-related hearing loss

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：内耳、加齢、老人性難聴、抗酸化剤、TRP チャネル、klotho、めまい、マウス

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進む現在、加齢に関する研究は幅広い分野で行われており内耳についても例外ではない。内耳は聴覚、平衡覚を司り、その障害は臨床的には難聴、めまいを引き起こし、QOLの大きな低下をきたす。実際、聴力は加齢とともに低下し、その始まりは30歳代で、50歳代で急激に進行することが多く、環境騒音が多い地域では障害が早期に始まる事が知られている。老人性難聴の特徴は、(1)言葉の聞き取り能力が著しく低下し、(2)不快閾値と聴力閾値との幅が狭く、(3)高音漸減傾向がある、などであり、この結果、会話に苦痛を感じるが多くなる。しかしながら、老人性難聴に対する有効な治療法は確立していないために、社会から孤立しがちであり、高齢者のQOLを大きく阻害している。高齢化社会の到来とともに高齢者の割合が増加し、加齢による難聴は生理学的なものであることから難聴を有する人の割合は年々増加しており、このことは社会的にもまた医療経済学的にも大きな問題となっている。同様に、高齢者のめまいも年々増加傾向にあることは既に20年以上前から報告されており、医療機関を訪れる患者以外にめまいを経験している潜在的なめまい患者を含めるとおよそ30%もの高齢者がめまいを訴えていると推測されている。

加齢による内耳障害には、フリーラジカルが大きく関係していることが私を含めた研究により明らかとなった。そこで私は、臨床的検討として、これらの基礎的研究をもとに、世界で始めて老人性難聴に対する有効な治療を提唱した。具体的には抗酸化剤を使用してフリーラジカルの産生を制御することにより難聴の予防、治療を行なうというものであるが、この治療法は私が開発し、これまですでにシスプラチン難聴やメニエール病に対して有効性が認められているものである。この研究によりこれまで有効な治療法がなかった老人性難聴を治療する可能性が出てきた。現在のところ、動物実験レベルでは老人性難聴に対する治療法は色々と提唱されているが、実際に臨床応用をした報告は私の報告以外には認められず、現在行なっている治療法を実際の老人性難聴患者に応用することは今後の研究を進める上で必須のことと考えられる。

## 2. 研究の目的

加齢による内耳障害の原因についてはフリーラジカルのみで説明できるものではなく、ホルモン、プロスタグランジン、各種老化因子などが複雑に関与していると考えられるが、これらの因子を制御することにより内耳障害を軽減させる方法については

ほとんど解明されていない。今回の研究ではフリーラジカルに加えて各種ホルモンやプロスタグランジン受容体、アクアポリンの内耳での局在と機能を解明することを手始めに、これらの因子を制御することで内耳障害、特に加齢による障害の予防、治療法の開発を目的とした。加えて、新しいめまい、難聴モデルを開発し、加齢性内耳障害の今後の検討に役立てることも目的とした。

また、臨床的には老人性難聴に対する抗酸化剤の有用性をより詳細に明らかにすることを目的に、抗酸化剤の長期投与についての検討も行った。

## 3. 研究の方法

(1) マウス内耳でのklotho、SOD、TRPチャンネル、エストロゲンレセプター(ER)、プロスタノイドレセプター(PR)、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase、アクアポリン(AQP)の局在

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢(体重約20g)を使用した。動物はネブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 $\mu$ mの厚さで凍結切片を作製、klotho、SOD、各種TRP、ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、DP、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、TP、COX1、COX2、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase $\alpha$ 、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase $\beta$ 、AQP0-12、V2Rに対する抗体を用いて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。

(2) 老齢動物におけるklotho、TRPV5、TRPV6、ERの変化

実験にはCBA/Jマウス、24月齢(体重約30g)を使用した。動物はネブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 $\mu$ mの厚さで凍結切片を作製、抗klotho抗体、抗TRPV5抗体、抗TRPV6抗体、抗ER $\alpha$ 抗体、抗ER $\beta$ 抗体を用いて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察し若年動物と比較した。

(3) アスタキサンチン(AST)の前庭感覚細胞障害軽減作用

実験にはプライエル反射正常の成熟、有色モルモット(体重250-300g)を使用した。動物はネブタールによる深麻酔下に断頭、末梢前庭器を摘出し、一部は機械的方法により単離有毛細胞を作製した。最初に摘出卵形囊、半規管ならびに単離有毛細胞に10 $\mu$ M DAF-2DA、20 $\mu$ M DHTMRosにより20分間のloadingを行い、1mM ゲンタマイシン(GM)

の負荷による NO、ROS の産生、加えて 10  $\mu$ M AST による NO、ROS の産生の抑制能を検討した。次に、AST の感覚細胞障害予防効果を GM による感覚細胞死を指標に LIVE/DEAD system を使用し検討した。実際には摘出卵形囊、半規管、単離有毛細胞を HBSS 中にて培養し、10  $\mu$ M AST による 2mg/ml GM 負荷後の感覚細胞の生存率に及ぼす影響を検討した。

#### (4) バゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

実験にはプライエル反射正常、8 週齢の CBA/J マウスならびに ICR マウスを使用した。動物は 3 群に分け、1 群は CBA/J マウスにバゾプレッシン (VP) 50  $\mu$ g/kg (体重) を 1 日 1 回、5 日間連日皮下投与、2 群は CBA/J マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、14 日間連日皮下投与、3 群は ICR マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、14 日間連日皮下投与した。これらの動物は薬剤の最終投与終了 1 日後に深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTA で脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン (JB-4<sup>®</sup>) にて包埋、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

#### (5) 臨床的検討：老人性難聴に対する抗酸化剤の長期治療効果

年齢 70 歳以上で鼓膜正常、聴力に影響を及ぼすような疾患の既往がなく、加齢による他に明らかな原因の認められない感音難聴を有する症例を対象とした。薬物治療群 (治療群) は難聴の薬物療法を希望し、インフォームドコンセントにより患者からの同意が得られたもの、男性 3 例 (6 耳)、女性 9 例 (18 耳)、計 12 例 (24 耳) で 1 年以上、薬剤の服用を続けた症例を対象とした。年齢は 72~90 歳 (平均 80.7 歳)、投与薬としては ATP、ベタヒスチンなどに加えて、抗酸化剤として、レバミピド 300mg/日、ビタミン C600mg/日、 $\alpha$ -リポ酸 60mg/日などが投与されていた。対照群 (経過観察群) の選択は同時期に治療を希望せず、経過観察のみを行い、1 年以上の間隔を置いて聴力の経過を追えた症例、男性 5 例 (10 耳)、女性 10 例 (20 耳)、計 15 例 (30 耳)、年齢は 70~86 歳 (平均 75.6 歳) を対象とした。

#### (倫理面への配慮)

動物実験に際しては広島大学動物実験等規則に従い、同委員会の承認 (承認番号 A06-149) を受けて行なった。また、臨床研究に関しては、一般的に治療に使用されている薬剤を使用し、研究の目的、予想される結果、利益について患者に十分説明し同意を得た上で行なった。

## 4. 研究成果

(1) マウス内耳での klotho、SOD、TRP チャネル、ER、PR、H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase、AQP の局在  
①klotho、SOD、TRP チャネル

今回の研究によりマウス内耳では老化遺伝子である klotho 蛋白が血管条、前庭暗細胞とともに感覚細胞に存在し、内リンパの恒常性の維持や感覚細胞障害の軽減に働いていることが明らかとなった。また、SOD は内耳の広範な部位に存在しており、フリーラジカルによる内耳障害の抑制に働いていると考えられた。

今回の研究から内耳には全ての TRP チャネルが発現し様々な機能に関連していることが推察された。その主な役割として、TRPV については TRPV1-3 が感覚細胞の興奮伝達、TRPV4 (TRPV2) が内耳での水、イオンの恒常性の維持や感覚細胞での浸透圧受容、TRPV5、6 が内耳での Ca<sup>2+</sup> の再吸収に関与し、TRPM については TRPM3、6、7 が水分や内リンパの恒常性の維持、TRPM2-4、6-8 が感覚細胞の受容機構、TRPM2、7 が細胞障害、TRPM8、TRPA1 は特に感覚細胞からの神経伝達に関与すると考えられた。また、TRPC については TRPC3 が外有毛細胞の運動性に関与することも報告されており、TRPC1-7 の殆どが似た分布形式をとることから内耳での感覚細胞の興奮伝達に関与することが推察された。TRPML については TRPML3 の異常が難聴や前庭機能障害を引き起こすこと、TRPML1、TRPML2 の分布が TRPML3 と同一であることから、主として TRPML3 が感覚細胞の発生、興奮伝達、内耳での水、イオンの恒常性の維持に TRPML1、TRPML2 と共同して働くと考えられた。TRPP に関しては TRPP3 が内耳での内リンパの恒常性の維持に関与すると思われた。

さらに今回の結果から内耳では感覚細胞を始めとして様々な領域で複数の TRP チャネルが発現しており、ひとつが欠損したとしても大きな機能障害が生じないようにしているという機構の存在が示唆された。

#### ②エストロゲンレセプター

内耳で ER $\alpha$ 、ER $\beta$  はそれぞれ蝸牛血管条、内外有毛細胞、蝸牛神経節、前庭神経節、前庭暗細胞、内リンパ囊に発現を認めた。血管条辺縁細胞と外有毛細胞では ER $\alpha$  の発現はわずかであった。

#### ③マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

蝸牛では、血管条全体に EP<sub>2</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、COX1、基底細胞領域で DP、EP<sub>1</sub>、EP<sub>3</sub>、コルチ器感覚細胞に DP、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、COX1、支持細胞に EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、TP、COX1、蝸牛神経節では EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、IP、COX1 が

神経節細胞全体、EP<sub>2</sub>、TP、COX2 が神経節細胞細胞質にFP が神経節細胞核に認められた。

前庭器では前庭感覚細胞にEP<sub>2</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、TP、COX1、感覚細胞表面にEP<sub>1</sub>、EP<sub>3</sub>、暗細胞にEP<sub>2</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、COX1、上皮下の神経ではEP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、COX1、前庭神経節ではEP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、TP、COX1 が神経節細胞に認められた。

内リンパ嚢では上皮細胞でEP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、IP、COX1の発現が認められた。

内耳に存在するPRとしてはEP<sub>1</sub>、EP<sub>4</sub>、FPが蝸牛に、FPが半規管、内リンパ管に存在することがすでに報告され、その機能についてはFPが正常聴力の維持に関与し、EP<sub>4</sub>は内耳障害軽減作用を有することが示唆されている。今回、8種類のPRのすべてが程度の差はあれ内耳のいずれかの部分に存在することが明らかとなり、これらのPRが内耳機能に強く関連していることが推察された。このうちEP<sub>4</sub>についてはEP<sub>4</sub>が抗アポトーシス、抗炎症、抗興奮毒性作用を持つことや、内耳でEP<sub>4</sub> 作動薬が急性感音難聴を予防することも報告されており、内耳障害に対するPGE<sub>1</sub>の効果の一部はこれにより説明できると考えられた。これらの所見は突発性難聴に対するPGI<sub>2</sub>の効果や、メニエール病に対するPGI<sub>2</sub>やPGF<sub>2α</sub>の効果にも当てはまり、内耳障害に対するPGの効果は内耳に存在するPRを介して生じると考えられた。

#### ④H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase の内耳での局在

H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase α の発現は、蝸牛では蝸牛外側壁ラセン靭帯下部でⅡ型とⅣ型の線維細胞の存在する部位と血管条辺縁細胞、蝸牛神経節細胞に認められた。前庭器では半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞、上皮下の神経線維、暗細胞下部、移行上皮、前庭神経節細胞細胞質に発現が認められた。内リンパ嚢では上皮細胞に発現が認められた。

H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase β の発現はH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase α とほぼ一致していた。

#### ⑤AQP の前庭器での局在

今回の検討ではAQP0-12のすべてが前庭器のいずれかの部位に発現していた。半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞にはV2R、AQP0-3、5、9-12、が発現し、AQP2、11は蓋板に強く認められた。支持細胞にはAQP4、6-8、12が認められ、上皮化の神経ではAQP0-2、5、7、9-12が発現し、基底膜ではAQP4、6が認められた。前庭神経節細胞ではすべてのAQPとV2Rが発現しており、神経線維にはAQP0、1、3、5-9、12、V2Rが認められた。暗細胞ではすべてのAQPとV2Rが認められた。内リンパ嚢では上皮細胞にV2R、AQP0、2-4、6-12、基底膜にAQP1、6、8、9の発現が認められた。

AQPは腎臓では水の再吸収に関与し、内耳でも水代謝に関連することが示唆されているが、感覚細胞ではAQP0-3、5、9-12が認めら

れ、これまでの報告を合わせると、AQP0は感覚細胞の活動性の調節、AQP2は前庭器での神経伝達、AQP9は感覚細胞のエネルギー代謝に関係していることなどが考えられた。支持細胞ではAQP4、6-8、12が認められ、AQP4は水、イオンの恒常性の維持し、支持細胞のK<sup>+</sup>の上昇を相殺、AQP6は酸塩基平衡の維持、AQP7は内リンパでのK<sup>+</sup>代謝の調節、AQP8はAQP4と共同して水分代謝の調節を行うなどの機能が示唆された。前庭神経節のAQPも神経伝達機構に関与していることが考えられ、特にAQP1、2は前庭での神経伝達、AQP9は前庭神経節細胞のエネルギー代謝や細胞容積の調節に関与していると思われた。一方、暗細胞でもすべてのAQPが認められたが、同様に内リンパの産生を行い、形態学的にも類似している血管条でAQP0-3、6、7、9、11が認められていることを考えると、暗細胞での内リンパの産生に関して、AQP2、3は水分輸送、AQP6は水とイオンの輸送や細胞内水分調節、AQP7は水分輸送経路のexocytosisに関与し、AQP9は細胞の内リンパ腔側での水分輸送に関与することなどが考えられた。内リンパ嚢ではAQP5以外のすべてのAQPが認められたが、内リンパの吸収に関して、AQP2-4、6-8は水分輸送に、AQP9は様々な代謝産物の移動に、AQP1、6、8、9は基底膜での水分輸送に関係することなどが示唆された。

#### (2) 老齢動物におけるklotho、TRPV5、TRPV6、ERの変化

老齢動物では血管条、暗細胞、感覚細胞で認められたklothoの発現、TRPV5、TRPV6の内耳での発現が低下しており、加齢によるSOD、klotho蛋白の発現の低下が酸化ストレスに対する抵抗性を減弱させ感覚細胞障害を引き起こすと共に内リンパの恒常性の破綻を引き起こすと考えられた。さらにklothoの低下はTRPV5、TRPV6の発現の低下を誘導し内耳でのCa<sup>2+</sup>代謝の障害を引き起こし感覚細胞興奮伝達の障害や難聴、めまいを起こすと考えられた。

高齢マウスではER α、ER βともに発現が低下していた。このことは高齢者の前庭機能の悪化と関連していると考えられた。

#### (3) AST の前庭感覚細胞障害軽減作用

GM刺激による前庭感覚細胞でのNO、ROSの産生、前庭感覚細胞の生存率の低下はASTにより有意に抑制され、GM投与2時間後の時点で比較するとGM投与で51±8.0%に低下した前庭感覚細胞生存率がAST投与により81±13.0%と有意に軽減された(p<0.0)これらのことからASTが感覚細胞障害の予防の新しい治療薬になる可能性が示唆された。

#### (4) VP投与による新しいメニエール病モデ

## ル動物の開発

VP の 5 日間連続皮下投与を行なった CBA/J マウスでは蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認めた。前庭器では卵形囊、球形囊では内リンパ水腫はほとんど認められなかったが、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは拡大しており、上皮細胞の丈は低くなり、LIS は縮小していた。

VP の 14 日間連続投与を行なった CBA/J マウスでは 5 日間投与動物との比較で殆ど差は認められず、内リンパ水腫の程度にも有意差は認められなかった。

VP の 2 週間連続投与を行なった ICR マウスでは蝸牛に中等度の内リンパ水腫の発現を認め、CBA/J マウスよりも有意に内リンパ水腫の程度が強く、ライスネル膜の folding も軽度であった。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管では内リンパ腔の拡大が認められ、CBA/J マウスとの比較ではその程度は卵形囊では有意に大きく、球形囊では大きい傾向が認められ、半規管では差は認められなかった。内リンパ囊の内リンパ腔の大きさは CBA/J マウスよりも拡大していた。

我々はメニエール病モデル動物の作成において、内リンパの分泌過剰を起こす方法に VP を用いているが、VP は単独でも内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病の患者でも血中 VP 濃度が上昇していることは良く知られている。しかしながら VP により形成された内リンパ水腫は比較的小さく、内リンパ囊、管閉塞モデルで認められるような高度の内リンパ水腫は形成されなかった。この理由を明らかにするために、VP の投与期間を延長したモデルを作成したが、内リンパ水腫の程度が極端に増大することはなく、高度の内リンパ水腫の発現には VP の増加だけでは不十分で内リンパ囊の閉塞、機能不全などの吸収障害、あるいは更に長期間の VP 投与が必要であると考えられた。また、今回、マウスの種差に関して有色動物に比較してアルビノ動物では内リンパ水腫の程度が強いことが明らかとなった。この理由として、音響外傷やアミノ配糖体による内耳障害はアルビノ動物で強く認められ、内耳でのメラニンがフリーラジカルによる障害を軽減している可能性があると考えられている。実際、フリーラジカルの制御により内リンパ水腫の形成が抑制されることが明らかになっており、VP による内リンパ水腫の形成にもメラニンが保護的に働いていることが考えられた。

### (5) 臨床的検討

観察期間は治療群では 12~35 月、平均 17.3 月であり、経過観察群では 14~92 月、平均 47.1 月であった。観察開始時の平均年齢は治療群 80.7 歳、経過観察群 75.6 歳で投与群の

ほうが高齢であったが、全周波数平均聴力は治療群平均 49.8dB、経過観察群平均 46.4dB と差は認められなかった。観察終了時には平均年齢は治療群 82.0 歳、経過観察群 80.0 歳で有意差はなく、平均聴力は投与群平均 46.8dB、経過観察群平均 56.0dB と投与群のほうが有意に聴力良好であった。聴力の変化の程度の比較では、全周波数平均で治療群では平均 -2.06 dB/年、経過観察群では平均 2.87 dB/年と有意の差が認められた。治療群で薬剤投与前のオーゾグラムと投与後のオーゾグラムを各周波数別に比較し、10dB 以上の改善があったものを改善、10~-10dB を不変、10dB 以上悪化したものを悪化、とすると最終観察時での改善率はそれぞれ 125Hz で 25%、250Hz で 38%、500Hz で 25%、1kHz で 13%、2kHz で 17%、4kHz で 38%、8kHz で 24%であり、各周波数別の聴力レベルの比較では 2kHz と 8kHz の高周波数で有意な聴力閾値の改善を認めたが、他の周波数では有意な差は認めず、以前行った 3 カ月以内の成績と比較すると改善率は低くなっていた。

老人性難聴に対する抗酸化剤の効果はヒトにおいては短期間では効果があるとする報告と、予防効果は認められないとする報告の両方が認められる。今回の結果では、平均 17.3 月という比較的短期間であったが難聴の進行を抑制できることが示された。しかし、今回の検討はあくまで retrospective な検討であり、真に抗酸化剤を含めた薬物の老人性難聴に対する効果を検討するためには大規模な前向き研究が必要であると考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(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 9 件)

1. Takumida M, Takumida H, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M: Localization of aquaporins in the mouse vestibular endorgans. Acta Otolaryngol in press. (査読有り)
2. 工田昌也、平川勝洋: 老人性難聴の薬物療法の長期治療. Otol Jpn 22:505, 2012. (査読無し)
3. 工田昌也、平川勝洋: アスタキサンチンによる前庭感覚細胞障害の軽減. 頭頸部自律神経 26:28-31, 2012. (査読無し)
4. Takumida M, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M: Localization of aquaporins 1, 2, and 3 and vasopressin type 2 receptor in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol 132: 807-813, 2012. (査読有り)
5. Takumida M, Anniko M: Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol 131:142-148, 2011.

(査読有り)

6. 工田昌也 : 薬剤による高齢者のふらつき. MB ENT 125:22-27, 2011. (査読無し)
7. Takumida M, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol 130:196-203, 2010. (査読有り)
8. Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M: Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol 130:204-214, 2010. (査読有り)
9. 工田昌也 : めまいに対する薬物カクテル療法. MB ENT 120:1-7, 2010. (査読無し)

[学会発表] (計 10 件)

1. 工田昌也、平川勝洋 : 老人性難聴の薬物療法の長期治療効果. 第 22 回日本耳科学会. 10 月 5 日、2012 年、名古屋
2. 工田昌也、平川勝洋 : マウス前庭器におけるアクアポリンの発現. 第 71 回日本めまい平衡医学会. 11 月 28 日、2012 年、東京
3. 工田昌也 : めまい薬の上手な使い方. 第 130 回広島市薬剤師生涯教育研修会. 8 月 5 日、2012 年、広島
4. 工田昌也 : メニエール病の治療—基礎的研究をもとにして. 第 103 回大阪府耳鼻咽喉科医会講習会. 10 月 27 日、2012 年、大阪
5. 工田昌也 : 難聴に対するアスタキサンチンの可能性. AstaReal Symposium2012. 平成 24 年 2 月 19 日、京都
6. 工田昌也、平川勝洋 : ラタノプロストによる内リンパ水腫の軽減効果. 第 70 回日本めまい平衡医学会. 平成 23 年 11 月 18 日、千葉
7. 工田昌也 : アスタキサンチンによる前庭感覚細胞障害の軽減作用. 第 29 回頭頸部自律神経研究会. 平成 23 年 8 月 27 日、大阪
8. 工田昌也 : 基礎研究から見たメニエール病の病態と治療. 第 12 回京滋めまいカンファレンス、特別公演. 10 月 22 日、2011 年、京都
9. 工田昌也、平川勝洋 : バゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発. 第 69 回日本めまい平衡医学会. 平成 22 年 11 月 19 日、京都
10. 工田昌也 : 教育セミナー : 内耳感覚細胞障害の病態. 第 20 回日本耳科学会. 平成 22 年 10 月 7 日、松山

[図書] (計 1 件)

1. 工田昌也 : 高齢者のめまい. 肥塚 泉 編、 “知りたい” めまい “知っておきたい” めまい薬物治療、全日本出版協会、東京、 pp49-57, 2012

[その他]

ホームページ等

広島大学研究成果情報発信ポータルひまわり

<http://hutdb.hiroshima-u.ac.jp/members/view/464/ja>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

工田 昌也 (TAKUMIDA MASAYA)

広島大学・病院・講師

研究者番号 : 00179590

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :

### (4) 研究協力者

平川 勝洋 (HIRAKAWA KATSUHIRO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号 : 30144843