

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253081

研究課題名(和文)聴覚・平衡機能の加齢による障害の機序の解明と治療戦略の確立

研究課題名(英文)Elucidation of mechanisms of the development of auditory and balance disorders associated with aging and establishment of the treatment strategy against them

研究代表者

山嵜 達也 (Yamasoba, Tatsuya)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60251302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,900,000円

研究成果の概要(和文)：体内の抗酸化物質Mn-SODが半減すると加齢により蝸牛の酸化ストレスが増悪し、音響外傷が増悪した。二酸化ゲルマニウム投与で蝸牛組織変性が生じ、ミトコンドリア機能が低下したが、タウリン等の投与により障害が抑えられた。ゲンタシンによる半規管の有毛細胞障害は支持細胞分裂により部分再生し、TrkB agonist投与により有毛細胞がより再生し機能も回復した。内耳不死化細胞は酸化ストレスでミトコンドリアの変性が生じ、膜電位が低下し、ミトコンドリアのfusion/fission機構や呼吸能が障害された。蝸牛有毛細胞にオートファジ機構が存在し、機能しない場合には進行性の有毛細胞障害が生じた。

研究成果の概要(英文)：When endogenous antioxidant MnSOD was reduced to half, oxidation stress of the cochlea was exacerbated by aging and acoustic trauma aggravated it. When GeO₂ was given to mice, cochlear tissue showed marked degeneration with decrease of mitochondrial function. This damage was ameliorated by antioxidant. When gentamycin was injected into the middle ear, hair cell(HC) in semicircular canal showed marked degeneration and showed partial recovery due to regeneration via cell division of the supporting cells. When TrkB agonist was given, HC showed significant recovery and synapse and afferent fibers were better preserved. When immortalized inner ear cells were exposed to oxidation stress, mitochondria were degenerated, mitochondrial membrane potential decreased, mitochondrial fusion/fission was impaired, and respiratory capacity was affected. We found that the cochlear HC, possess autophagy function. When Atg5 was knock out in the cochlear HC, these cells exhibited progressive degeneration.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：神経科学 老化 難聴 酸化ストレス ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

老化の原因にはいくつかの説があるが、酸化ストレス説とミトコンドリア機能障害説の二つが主に考えられている。蝸牛では加齢により酸化ストレスが増加し、内在性 free radical scavenger の superoxide dismutase (SOD) などが減少すること、Cu/Zn SOD の欠失マウスでは難聴が加速して進行することが示されている。我々は C57BL/6 マウスの蝸牛内では酸化ストレスによる DNA damage が増加する事、内在性 free radical scavenger の catalase を過剰発現した mCAT マウスでは老人性難聴が抑えられる事、ミトコンドリア内に生じる free radical を target とする scavenger (CoQ10 など) は老人性難聴を予防しうる事などを報告してきた。ミトコンドリア障害については、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の老化に特徴的な欠失が老人性難聴のヒト側頭骨で増加する事、ラットでもこの欠失が老化蝸牛で増加して酸化ストレスと相関する事が示されている。我々は DBA/2J マウスの蝸牛を網羅的遺伝子解析し、老化に伴って聴覚やミトコンドリア機能に関する遺伝子が発現低下し、アポトーシスに関する遺伝子の発現亢進があること、mtDNA の変異が蓄積するマウス (POLG マウス) では蝸牛の apoptosis により早期から進行性難聴を来すことを報告し、またカロリー制限により C57BL/6 マウス蝸牛でのミトコンドリア機能低下が抑制されて老人性難聴が抑えられる事、酸化ストレスによる *Bak* 発現亢進が apoptosis を引き起こして老人性難聴が生じる事を報告した。我々のこれまでの研究成果と、ヒトにおける遺伝子多型や疫学データをもとに、発症機序について仮説を立てるに至ったが、この発症機序は *Ahl* 遺伝子異常をもつ C57BL/6 マウスを用いたものがほとんどであり、異なる strain のマウスでも同様の機序が確認される必要があり、また発症を修飾する因子 (騒音暴露既往、動脈硬化・高脂血症・糖尿病・高血圧等) の影響についても検討が必要である。加齢に伴う平衡機能障害に至っては、前庭・半規管感覚上皮、前庭神経節、前庭神経核細胞の数の減少などの基礎データが報告されているだけであり、その障害メカニズムについてはまったく研究がなされていない。有毛細胞は哺乳類蝸牛では障害後には再生しないが、前庭ではわずかに、半規管では一定の割合で再生のみられることが知られている。ヒト前庭・半規管の再生能と加齢の関係性を調べ、さらに再生を誘導させることは重要な研究課題である。

2. 研究の目的

1) 老化に伴い蝸牛・前庭・半規管で発現変化する遺伝子、カロリー制限、タンパク質制限、

運動で変化が抑制される遺伝子を調べる。

2) 遺伝子改変マウスを用い、老化に伴う蝸牛・前庭・半規管の組織的・機能的変化について調べる。

3) ミトコンドリア機能異常モデル動物を用いて、難聴の発現機序と酸化ストレスの関係および水素水・CoQ10・タウリンなど抗酸化物質の効果を調べる。

4) ゲンタマイシン (GM) 内耳投与による前庭・半規管有毛細胞障害後の再生能を調べ、加齢による影響を調べる。またこの再生が分裂を介したものが、形質転換なのか調べる。さらに神経再生・賦活因子を投与し、有毛細胞の再生を誘導する。

5) 内耳不死化細胞を用いて、酸化ストレスによるミトコンドリア機能への影響を調べる。

6) 細胞の恒常性に重要なオートファジーの蝸牛有毛細胞への影響を調べる。

3. 研究の方法

1) C57BL/6 マウスにおいて、カロリー制限、タンパク質摂取制限、運動で聴力変化が抑制されるか検討した。2カ月と15カ月において内耳 (蝸牛・前庭・半規管) の組織を調べ、さらに遺伝子発現を調べる方針とした。

2) 遺伝子改変マウスとして Mn-SOD ヘテロマウス、glutathione reductase KO マウスの老化に伴う蝸牛・前庭・半規管の組織学的・機能的変化について調べた。

3) 二酸化ゲルマニウム (0.15%) を CBA マウスに摂取させ、難聴の進行を経時的に ABR で調べ、難聴の確定した時点で断頭し、蝸牛の組織変化と遺伝子発現変化を調べた。予防実験としては水素水、CoQ10、タウリンを投与した群と非投与群 (薬剤コントロール) に分けて調べた。水素水は水素の抜けない特殊なボトルで自由摂取とし、CoQ10 及びタウリンは飲料水に混入し、毎日 30mg/kg、300mg/kg 摂取するように調整した。

4) モルモット中耳に GM を投与して前庭・半規管の有毛細胞を障害した後の再生能を解析し、加齢による影響を調べた。この再生が細胞分裂を介したものが、BrdU、Ki67 による免疫染色、Musashi1 とミオシン等の多重免疫染色を用いて調べた。さらに神経栄養因子 BDNF を主なりガンドとする TrkB 受容体の作動薬 (TrkB agonist) を食餌に混ぜて投与し、有毛細胞再生を誘導した。

5) HEI-OC1 細胞株 (蝸牛より分離された上皮細胞の不死化細胞) は Professor F. Kalinec (UCLA) より供与された。培養は、10% CO₂、33度で行い、3日から4日毎に継代を行った。細胞生存率解析では、細胞を Dulbecco's PBS で洗浄し、0.05w/v% トリプシン、0.53mM EDTA 1分間で剥離し、DPBS に懸濁した後、0.4% トリパンブルーで 1:1 に希釈し、TC10

Automated Cell Counterで細胞数及び細胞生存率を計測した。ミトコンドリア膜電位は、JC-1 (Biotium, USA) を用いて計測した(この蛍光色素は、ミトコンドリア内膜に特異的に集積し、膜電位が高い時には複合体となって赤い蛍光を発し、膜電位が低い時には単量体となって緑の蛍光を発する)。ミトコンドリア形態解析では、TMRE(Biotium, USA)も用いた。共焦点顕微鏡での解析では、HEI-OCI 細胞株をglass-bottom dish (Greiner, Germany) で培養し、プレートリーダーでの解析と同じ条件でH2O2 に曝露し、画像はA1R(ニコン ,日本) で撮影した。TMRE または Mito Tracker Orange の撮影では561.4nm 半導体レーザーを用いた。画像解析では、NIS-Element(ニコン)、ImageJ、Fiji、Skeletonize3D、AnalyzeSkeletonを使用した。構造化照明顕微鏡での解析は共焦点顕微鏡での撮影と同様の条件で細胞株をTMRE にて染色し、電子増倍型CCD カメラを用いて撮影し、解析を行った。酸素消費速度及び細胞外酸性化速度の計測はXF24 Extracellular Flux Analyzer (Sea- horse Bioscience) にて計測した。測定は下記の順に薬剤を添加して行った。

(1) 薬剤非添加時のベースライン速度

(2) 2.5 μ Mオリゴマイシンを添加しATP 合成酵素及びOXPHOSを停止した際

(3) 1.25 μ M FCCP を添加し脱共役下での最大速度

(4) 0.625 μ M アンチマイシン A を添加し complex I を阻害した際

(5) 0.625 μ M ロテノン

(6) オートファジーについてはオートファゴソームの形成をモニターすることが可能である green fluorescence protein (GFP) -labelled microtubule-associated protein 1 light chain 3b (LC3)

トランスジェニックマウス(GFP-LC3 マウス) を作成し、5 日齢の蝸牛を摘出し器官培養を行い、リソソームプロテアーゼ阻害剤 (pepstatin A と E64d) を投与して非投与群と比較した。さらに POU domain, class 4, transcription factor 3 (Pou4f3)-Cre トランスジェニックマウス(Pou4f3-Cre マウス) と floxed Atg5 マウスを用いて、Cre-loxp システムによる蝸牛有毛細胞にてオートファジーが欠損するコンディショナルノックアウトマウスを複製し、機能と組織を解析した。

7) 遺伝子発現については DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析と定量的 RT-PCR を用いた。聴覚・平衡機能については聴性脳幹反応(ABR)、歪耳音響放射(DPOAE)、温度眼振、ロータロッドテスト等で評価した。組織については、内耳では蝸牛・前庭・半規管の有毛細胞、血管条、ラセン神経節、前庭神経節の組織評価を行い酸化ストレスや

apoptosis については免疫染色などでも評価した。

4. 研究成果

1) C57BL/6 マウスにカロリー制限した場合には加齢による難聴が抑えられ、以前の結果を再確認できた。運動群およびタンパク質摂取制限群では体重増加の抑制など一定の効果が見られたが、難聴の軽減効果は乏しく有意差が得られなかった。組織学的にも有意な結果が得られず、遺伝子検査はサンプル作成にとどまっている。なお同時に嗅神経も標本作成しており、こちらは有意な結果が出ている。

2) Mn-SOD ヘテロマウスでは組織学的に酸化ストレスの痕跡が増悪したが、加齢に伴う難聴の増悪は見られなかった。組織学的にも有毛細胞、ラセン神経節、血管条の変性に差がなかった。一方、急性障害の音響外傷を与えた場合には Mn-SOD ヘテロマウスで難聴が増悪し、有毛細胞障害の悪化など組織学的にもその結果が確認された。glutathione reductase KO マウスでは 15 か月齢まで観察したが、明らかな難聴の増悪は見られず、組織学的にも確認された。しかし glutathione reductase を siRNA でノックダウンすると過酸化水素によるマウス蝸牛培養細胞障害が増加し、ミトコンドリアの呼吸率が低下した。

3) 二酸化ゲルマニウム投与によるミトコンドリア慢性障害マウスモデルでは、血管条の変性、有毛細胞の軽度脱落、ラセン神経節細胞の減少が見られ、DNA マイクロアレイで apoptosis や inflammation などに関する遺伝子発現の増加、エネルギー代謝、聴覚、DNA 修復などに関する遺伝子発現の低下を、定量的 RT-PCR でミトコンドリア呼吸鎖複合体の代表的遺伝子発現の低下を確認した。タウリン、CoQ10、水素水を投与したところ、この順に聴力低下、組織の変性が抑えられることを見出した。C57BL/6 マウスをコントロールとし、Taurin transporter KO マウス、COX7RP KO マウスにおいて聴覚障害が加速するか検討したが、ABR および温度眼振検査での計時的評価で有意な差は見られなかった。

4) モルモット中耳に GM を投与することで半規管膨大部の有毛細胞がほぼすべて細胞死を起こすが、type I 細胞の 10% 以下、type II 細胞の約半数が再生すること、これが支持細胞からの形質転換ではなく、支持細胞が分裂して生じることを確認した。TrkB agonist を食餌に混ぜて障害直後から与えると、有毛細胞の再生が特に type I 細胞でも認められ、細胞直下のシナプスや求心性神経の変性予防・再生誘導も得られ、温度眼振も回復した。

5) HEI-OCI 細胞を用い、有毛細胞のミトコンドリア機能の評価ができるシステムを構築した。過酸化水素を添加すると細胞死は起こらないが増殖能が低下し、ミトコンドリア

の変性やオートファジーが生じた。膜電位を計測すると過酸化水素曝露群で低下し、また FCCP 投与による膜電位低下も過酸化水素前処理細胞で悪化した。ミトコンドリアの fusion/fission 機構も障害され、また最大呼吸能も障害された。同様の評価機能を P3 マウスの蝸牛感覚上皮培養でも構築し、解析を継続している。

6) GFP-LC3 マウスを用い、リソソームプロテアーゼ阻害薬により、蝸牛有毛細胞にもオートファジーが存在することを確認した。Cre-loxp システムによる蝸牛有毛細胞にて Atg5 が発現しないコンディショナルノックアウトマウスではコルチ器が成熟する前には異常がないが、その後進行性の有毛細胞障害が生じ p14 で高度難聴になることを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Kamogashira T, Hayashi K, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T. Functionally and morphologically damaged mitochondria observed in auditory cells under senescence-inducing stress. *npj Aging and Mechanisms of Disease* 2017;3: 2.
2. Tuerdi A, Kinoshita M, Kamogashira T, Fujimoto C, Iwasaki S, Shimizu T, Yamasoba T. Manganese superoxide dismutase influences the extent of noise-induced hearing loss in mice. *Neurosci Lett.* 2017;642:123-128.
3. Iwasaki S, Karino S, Kamogashira T, Togo F, Fujimoto C, Yamamoto Y, Yamasoba T. Effect of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation on Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials to Bone-Conducted Vibration. *Front Neurol.* 2017;8:26. eCollection 2017.
4. Umezawa K, Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y. Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics. *Nature Chemistry.* 2017;9:279-286.
5. Fujimoto C, Iwasaki S, Urata S, Morishita H, Sakamaki Y, Fujioka M, Kondo K, Mizushima N, Yamasoba T. Autophagy is essential for hearing in mice. *Cell Death Dis.* 2017;8(5):e2780
6. Fujimoto C, Yamamoto Y, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Uemura Y, Togo F, Yamasoba T, Iwasaki S. Noisy galvanic vestibular stimulation induces a sustained improvement in body balance in elderly adults. *Sci Rep.* 2016;6:37575.
7. Ochi A, Yamasoba T, Furukawa S. Contributions of Coding Efficiency of Temporal-Structure and Level Information to Lateralization Performance in Young and Early-Elderly Listeners. *Adv Exp Med Biol.* 2016;894:19-28.
8. Suzuki M, Sakamoto T, Kashio A, Yamasoba T. Age-related morphological changes in the basement membrane in the stria vascularis of C57BL/6 mice. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:57-62
9. 山岨達也. 感覚器領域の機能評価と加齢変化に対するサプリメントの効果 *FOOD STYLE* 21 食品化学新聞社 48-51,2015
10. 山岨達也: 老人性難聴. 疫学、病態、治療戦略. 都耳鼻会報 146:34-38,2015
11. Fujimoto C, Egami N, Demura S, Yamasoba T, Iwasaki S. The effect of aging on the center-of-pressure power spectrum in foam posturography. *Neuroscience Letter.* 2015;585:92-7
12. Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive Oxygen species, apoptosis and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *BioMed Research International.* 2015:617207
13. Yamasoba T. Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss. Josef Miller, Colleen G. Le Prell, Leonard Rybak (eds) *Free Radicals in ENT Pathology. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice.* 2015, pp 335-349.
14. Sakamoto T, Yamasoba T. Current concepts of the mechanisms in age-related hearing loss. *Clinical & Experimental Pathology* 2015; 5: 250
15. Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014, Article ID 582849
16. Iwasaki S, Yamasoba T. Dizziness in the elderly: aging of the peripheral vestibular system. *Aging & disease* 2014;6:38-47.
17. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugasawa K, Yamasoba T, Iwasaki S. Postural stability in vestibular neuritis: Age, disease duration and residual vestibular function. *Laryngoscope.* 2014;124:974-979
18. Iwasaki S, Yamamoto Y, Togo F, Kinoshita M, Yoshifuji Y, Fujimoto C, Yamasoba T. Noisy vestibular stimulation improves body balance in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2014;82:969-975.
19. Ochi A, Yamasoba T, Furukawa S. Factors that account for inter-individual variability of lateralization performance revealed by correlations of performance among multiple psychoacoustical tasks. *Frontier in Neuroscience.* 2014 3;8:27.

〔学会発表〕(計 37 件)

1. 尾形エリカ、赤松裕介、樫尾明憲、狩野章太郎、岩崎真一、山岨達也. 高齢期の人工内耳装用後初期の聴取能改善経過に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会 2016.10.20-21 盛岡グランドホテル(岩手県盛岡市)
2. 山岨達也. 【特別講演】老人性難聴の特徴と予防・治療. 東京都港区医師会学術講演会 2016.9.16 港区医師会館(東京都港区)
3. Yamasoba T. Functional and Morphological Recovery from GM-induced Vestibular Damage by TrkB agonist. 2016 Annual CORLAS Meeting 2016.8.31 Bordeaux (France)
4. 山岨達也. 【会長講演】加齢に伴う聴覚障

害と機序・予防・治療戦略. 第 16 回日本抗加齢医学会 2016.6.9-11 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

5. 榎尾明憲, 山岨達也. シンポジウム:「目を守る, のどを鍛える」「嚙下を鍛える」酸化ゲルマニウム投与によるミトコンドリア障害モデルマウスの難聴とその予防. 第 16 回日本抗加齢医学会 2016.6.9-11 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

6. 藤本千里, 岩崎真一, 鴨頭輝, 木下淳, 江上直也, 山岨達也. 経皮的ノイズ前庭電気刺激が健常者の立位体平衡機能に及ぼす影響. 第 16 回日本抗加齢医学会 2016.6.9-11 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

7. Aynur Turdi, 木下淳, 藤本千里, 岩崎真一, 山岨達也. 騒音暴露による内耳酸化ストレスが MnSOD ヘテロ欠損マウスの聴覚に及ぼす影響. 第 16 回日本抗加齢医学会 2016.6.9-11 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

8. Fujimoto C, Iwasaki S, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Uemura Y, Togo F, Yamamoto Y, Yamasoba T. Effect of noisy galvanic vestibular stimulation on gait performance in patients with bilateral vestibulopathy. 29th Barany Society Meeting 2016.6.5-8 Seoul (Korea)

9. 山岨達也. 【講演】老人性難聴の疫学・病態・対応. 静岡県耳鼻咽喉科医会学術講演会 2016.6.4 ホテルアソシア静岡(静岡県静岡市)

10. Yamasoba T. 【Invited Lecture】Age-Related Hearing Loss: Epidemiology, Possible Mechanistic Pathways, and Interventions. The 100th Scientific Congress of the Taiwan Otolaryngological Society 2016.5.21-22 Kaohsiung (Taiwan)

11. 藤本千里, 岩崎真一, 鴨頭輝, 木下淳, 江上直也, 山岨達也. 経皮的ノイズ前庭電気刺激による長期的な静的体平衡機能改善効果. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2016.5.19-21 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

12. 西嶋大宣, 近藤健二, 野村務, 山岨達也. 上鼻道の開放は嗅裂気流を増加させる - Computational Fluid Dynamics を用いた検討 -. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2016.5.19-21 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

13. 木下淳, 藤本千里, 柿木章伸, 岩崎真一, 山岨達也. TrkB 受容体作動薬の経口投与による前庭障害治療. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2016.5.19-21 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

14. 岩崎真一, 藤本千里, 木下淳, 江上直也, 鴨頭輝, 牛尾宗貴, 菅澤恵子, 山岨達也. 経皮的ノイズ前庭電気刺激が歩行に及ぼす影響: 両側前庭障害症例の検討. 第 117 回日本

耳鼻咽喉科学会総会 2016.5.19-21 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

15. Aynur Turdi, Kinoshita M, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T. Mn-SOD affects Noise Induced Hearing Loss. ARO 39th midwinter research meeting 2016.2.20-24 San Diego (USA)

16. Kashio A, Yasuhara K, Kamogashira T, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Supplementation of three antioxidants ameliorates cochlear damage induced by chronic application of germanium dioxide. ARO 39th midwinter research meeting 2016.2.20-24 San Diego (USA)

17. Fujimoto C, Iwasaki S, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Uemura Y, Togo F, Yamamoto Y, Yamasoba T. Noisy galvanic vestibular stimulation provides sustained improvement of body balance. ARO 39th midwinter research meeting 2016.2.20-24 San Diego (USA)

18. Kinoshita M, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T. Therapeutic potential of TrkB agonist for gentamicin-induced hair cell loss in the guinea pig crista ampullaris. ARO 39th midwinter research meeting 2016.2.20-24 San Diego (USA)

19. Aynur Turdi, Kinoshita M, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T. Mn-SOD affects Noise Induced Hearing Loss. 13th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2015.12.3-4 学術総合センター(東京都千代田区)

20. 岩崎真一, 藤本千里, 木下淳, 江上直也, 鴨頭輝, 西敏子, 菅澤恵子, 山岨達也. 経皮的ノイズ前庭電気刺激が歩行に及ぼす影響の検討. 第 74 回日本めまい平衡医学会 2015.11.25-27 長良川国際会議場, 岐阜都ホテル(岐阜県岐阜市)

21. Yamasoba T. The effect of mitochondrial damage on hearing loss. Gwangju Otology & Neurotology Symposium 2015.11.1 Gwangju (Korea)

22. 坂田阿希, 榎尾明憲, 狩野章太郎, 柿木章伸, 尾形エリカ, 赤松裕介, 山岨達也. 難聴患者における次世代シークエンサーによるエクソーム解析. 第 60 回日本聴覚医学会 2015.10.21-23 京王プラザホテル(東京都新宿区)

23. Iwasaki S, Kamogashira T, Karino S, Fujimoto C, Yamasoba T. Effect of noisy galvanic vestibular stimulation on ocular vestibular evoked myogenic potential to bone-conducted vibration. CORLAS Annual Meeting 2015.8.23-26 San Francisco (USA)

24. Yamasoba T, Kashio A, Yamada C, Kamogashira T, Fujimoto C, Someya S. Prevention of cochlear damage due to GeO₂-induced mitochondrial dysfunction by antioxidants. CORLAS Annual Meeting 2015.8.23-26 San Francisco (USA)

25. 山岨達也. 老人性難聴～臨床所見、疫学、発症機序、対策～. 千葉市医師会学術講演会 2015.6.17 千葉市総合保健医療センター(千葉県千葉市)
26. Kashio A, Yamasoba T. Age-related hearing loss: its mechanism and prevention. 第13回アジアオセアニア耳鼻咽喉科学会 2013.3.19-22 Taipei (Taiwan)
27. Fujimoto C, Egami N, Yamasoba T, Iwasaki S. The effect of a on the center-of-pressure power spectrum in foam posturography. 第13回アジアオセアニア耳鼻咽喉科学会 2013.3.19-22 Taipei (Taiwan)
28. 山岨達也. 【特別講演】老人性難聴：聴覚所見、発症機序、予防と治療. 日耳鼻茨城県地方部会研修会 2014.12.7 つくば国際会議場(茨城県つくば市)
29. 坂田阿希, 櫻尾明憲, 松本有, 狩野章太郎, 柿本章伸, 尾形エリカ, 赤松裕介, 山岨達也. 難聴患者の次世代シークエンサーによる遺伝子変異エクソーム解析. 第59回日本聴覚医学会 2014.11.27-28 海峡メッセ下関(山口県下関市)
30. 山岨達也. 【ランチョンセミナー】加齢に伴う聴覚障害. 第59回日本聴覚医学会 2014.11.27-28 海峡メッセ下関(山口県下関市)
31. 藤本千里, 岩崎真一, 鴨頭輝, 木下淳, 水島昇, 山岨達也. 内耳有毛細胞におけるオートファジーの役割. 第8回オートファジー研究会 2014.11.9-11 シャトレーゼガトーキングダム サッポロ(北海道札幌市)
32. 山岨達也. 【特別講演】老人性難聴の疫学、病態、予防戦略. 東京都耳鼻咽喉科医会学術講演会 2014.10.18 霞山会館(東京都千代田区)
33. 岩崎真一, 狩野章太郎, 鴨頭輝, 木下淳, 藤本千里, 山岨達也. 経皮的ノイズ前庭電気刺激が前庭誘発眼筋電位(oVEMP)に及ぼす影響. 第24回日本耳科学会 2014.10.15-18 朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
34. 山岨達也. 高齢者の聴力障害の特徴と治療. 東大医師会市民公開講座 2014.6.9 文京シビックホール(東京都文京区)
35. 内山美智子, 狩野章太郎, 尾形エリカ, 赤松裕介, 櫻尾明憲, 松本有, 坂本幸士, 柿本章伸, 岩崎真一, 山岨達也. 当科における高齢難聴者の人工内耳埋込み術後の聴取成績について. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会 2014.5.14-17 ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市)
36. 藤本千里, 岩崎真一, 鴨頭輝, 木下淳, 江上直也, 菅澤恵子, 山岨達也. 末梢前庭障害患者におけるラバー負荷重心動揺検査のパワースペクトル解析. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会 2014.5.14-17 ヒルト

- ン福岡シーホーク(福岡県福岡市)
37. 狩野章太郎, 山岨達也. 両耳間位相の知覚への注意の影響. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会 2014.5.14-17 ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

1. 名称: 生物試料の透明化方法
発明者: 山岨達也, 岡部繁男, 浦田真次, 吉川弥生, 松本有, 藤本千里

権利者: 国立大学法人東京大学

種類: 特許

番号: 案件番号 16-0364-001

出願番号 JP2016-178127

出願年月日: 2016年9月13日

国内・国外の別: 国内

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山岨 達也 (YAMASOBA, Tatsuya)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 60251302

(2) 研究分担者

岩崎 真一 (IWASAKI, Shinichi)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 10359606

櫻尾 明憲 (KASHIO, Akinori)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20451809

藤本 千里 (FUJIMOTO, Chisato)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60581882

松本 有 (MATSUMOTO, Yu)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 80548553

柿本 章伸 (KAKIGI, Akinobu)
神戸大学・医学部・教授
研究者番号: 60243820