

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04062

研究課題名(和文) 先端遺伝子工学を駆使した変動性難聴モデル動物の確立とその応用

研究課題名(英文) Establishment and applications of model mice with fluctuated deafness by advanced gene-engineering methods

研究代表者

日比野 浩(Hibino, Hiroshi)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70314317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,600,000円

研究成果の概要(和文)：内耳性難聴は、人口の1割が苦しむ深刻な疾患である。発症や経過は、急激なもの、緩徐なもの、様々である。その中で、悪化と回復を反復する“変動性”難聴は、しばしば重症化し難治となる。本研究では、ヒト疾患への関与が指摘されている内耳蝸牛の上皮様組織「血管条」を標的として、「薬剤誘導性遺伝子制御法」と「光遺伝学技術」により、ゆっくりと難聴が進行する「緩徐進行型」難聴および、短時間で難聴の発症と回復を制御できる「急性発症型」難聴のモデルマウスを確立した。また、これら難聴モデルの疾患発症メカニズムを明らかにした。この成果は、変動性難聴の病態理解や治療法開発に貢献すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ヒトで見られる変動性難聴の症状を模倣する「緩徐進行型」難聴および「急性発症型」難聴の動物モデルを樹立した。これらのモデルは、内耳蝸牛の電気的環境を司る上皮様組織「血管条」の機能を、それぞれ薬物投与および光照射によって制御することで、聴力の悪化と回復を反復させることができる、これまでにない難聴モデルである。本研究の成果は、症状の反復によって難聴が重症化および難治化する機序の解明や、変動性難聴の治療・予防法開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Hearing loss induced by disorder of the cochlea of the inner ear affects ~10% of the global population and thus it provides a great clinical impact. The onset and progress are characterized by different time course sudden or slow type. Fluctuating type often becomes severe and irreversible deafness. To overcome this deafness type, in the present study we described two deaf animal models by genetic modifications targeting stria vascularis, an epithelial tissue that maintains unique ionic and electrical properties of the cochlea. The mouse line showed slowly progressing hearing loss in response to drug-induced knockdown of an ion transporter in the stria. The other line expressed a light-gated ion channel in the stria and exhibited sudden deafness by optogenetic stimulation. In both mouse types, hearing was recovered after cessation of the perturbation. We also revealed a mechanism underlying hearing loss in each model. This work may contribute to translational research for deafness.

研究分野：薬理学

キーワード：内耳 難聴 光遺伝学 薬剤誘導性遺伝子制御

1. 研究開始当初の背景

内耳性難聴は、人口の 1 割が苦しむ深刻な疾患である。発症や経過は、急激なもの、緩徐なもの、様々である。その中で、増悪寛解を反復する“変動性”難聴は、しばしば重症化し難治となる。従って、この種の可逆的な難聴の病態理解や治療法開発が切望されている。そのためには、内耳機能を可逆的に反復して制御することで、これら難聴の症状を模するモデル動物を使った基礎研究が必須である。しかし、従来法では、不可逆性や進行性の難聴動物の作製にはば留まっており、治療に結びつく研究は進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では、最先端の「薬剤誘導性遺伝子制御法」と「光遺伝学技術」により変動性難聴マウスを確立し、それを活用することとした。標的は、ヒト疾患への関与が指摘されている内耳の上皮様組織「血管条」とした。

聴覚を司る内耳蝸牛は、3 つの管腔からなる巻貝状の臓器である (図 1A, B)。中央の管は、+80 mV の高電位を常に示す特殊体液で満たされる (図 1C)。蝸牛では、感覚細胞が音の振動を電気信号へ変換し、脳へ伝える。特殊体液の高電位は、この変換機構を増幅することで聴覚を支えている。高電位は、血管条を横切る K^+ 方向性輸送 (図 1C 中央) により保たれる。ほ乳類の感覚細胞は、脱落すると再生しない (McGill et al., *Laryngoscope* 1976)。一方、血管条には、強大音などの障害に対し回復力がある。(Hirose et al., *J Assoc Res Otolaryngol* 2003)。以上より、可逆的な変動性難聴の標的として血管条が着目されていた。事実、重症化したメニエール病や突発性難聴のヒト剖検にて、血管条の変性が見られる (Merchant et al., *Otol Neurotol* 2005; Masutani et al., *ANL* 1992)。そこで、この組織の電気・イオン環境を“可逆的”に攪乱し、難聴の発症速度・持続時間・頻度を自在に操作する系を着想した。また、実験と、上皮イオン動態を再現する独自の数理モデルを共役させ、症状が重症化する要因・機序も理論的に示すことも計画した。さらに、既存薬の効果を評価し、より有効な投与方法を抽出することで、難聴の新たなトランスレーショナルリサーチを拓く成果を得ることも目的とした。

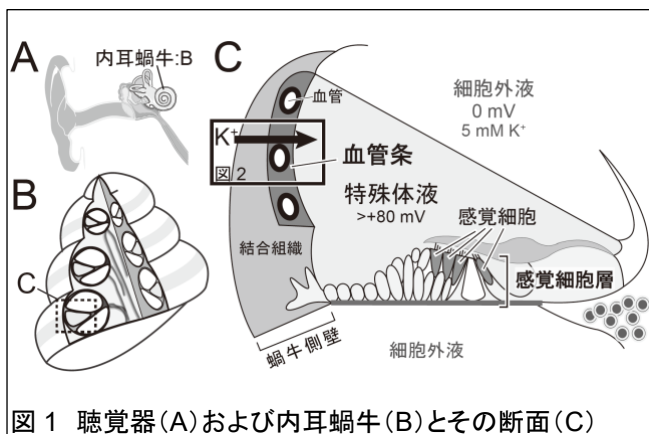


図 1 聴覚器(A)および内耳蝸牛(B)とその断面(C)

3. 研究の方法

従来の遺伝子改変技術や薬物投与方法では、不可逆的な事象に収束し、症状の増悪寛解を再現できない。そこで、2 つの先端遺伝子工学技術、「薬剤誘導性遺伝子制御法」と「光遺伝学技術」を活用した以下に示す 2 種の遺伝子改変マウスを用いて可逆性難聴モデルを作成した。

a) **NKCC1-DOX** マウス: ドキシサイクリン (DOX) の投与によって、血管条の K^+ 方向性輸送に必須な K^+ 輸送体、 $Na^+, K^+, 2Cl^-$ 共輸送体 (NKCC1) の発現を保持できるマウス。これまでの研究で DOX を与えて管理した雌マウスを交配し、胎生 0 日より DOX を中断し続けると、その仔は生後 14 日の時点で NKCC1 をほぼ完全に失い難聴を示すことを見出していた (Watabe T et al, *Sci Rep* 2017)。

b) **ChR2** マウス: 光刺激によって開口するカチオンチャネルであるチャンネルロドプシン 2 (ChR2) を血管条に発現するマウス。以前の申請者らの研究により、蝸牛への約 3 分間の光照射の間に、軽度~中程度の難聴が発生することが判明していた。光照射を止めて 5 分置くことで聴力は完全に回復した。6 回までの光照射と回復期間の繰り返しで難聴が再現される一方で、徐々に聴力悪化の程度は小さくなった。また、光照射時に血管条細胞の膜電位の変化による内耳特殊体液の電位降下が見られたことから、ChR2 活性化によるイオン流入が蝸牛の電気・イオン環境を破壊させることで難聴を引き起こしていることが示唆された (Sato MP et al, *Front Mol Neurosci* 2017)。

以上より、本課題において、NKCC1-DOX マウスは緩徐性発症型の、ChR2 マウスは急性発症型の可逆的な変動性難聴のモデルの候補として研究を進めた。

① “緩徐性” 発症型の変動性難聴動物の確立

NKCC1-DOX マウスは、胎生 0 日より DOX を中断すると、聴覚獲得前に NKCC1 の発現を失い、先天的な難聴を引き起こす (Watabe T et al, *Sci Rep* 2017)。そのため、胎生期から親マウスに DOX を投与し続け NKCC1 を発現させることで、聴覚を正常に獲得させた生後 3 週以降の成獣マウスを使った。このマウスに対して、様々な開始時期や期間で DOX 投与を中断し、定期的に聴力を脳波で評価することで、後天的な薬剤誘導難聴発症モデルを確立した。難聴発症後、DOX

を再開した。聴力が回復したのち、DOX を再度中断し、聴力変動が反復できるかを検討した。胎生期から DOX を抜かれ NKCC1 を欠損した動物では、血管条の K^+ 輸送が破綻し特殊体液の電位が低下していると予想される。この説を、特殊体液と血管条の電位・イオン環境を微小ガラス電極で測ることにより評価した。同時に、NKCC1 の発現変化や付随して起こる蝸牛の形態異常も組織切片を作成して確認した。

② “急性” 発症型の変動性難聴動物の確立

ChR2 マウスにおいて、蝸牛への短時間の光照射で反復性の難聴を引き起こすことができるが、繰り返し毎に徐々に悪化の程度は小さくなった (Sato MP et al, *Front Mol Neurosci* 2017)。また、蝸牛の電気・イオン環境の測定に、蝸牛骨に穴を開けて侵襲的に電極を刺入する方法を取っていたため、繰り返しの測定に難があった。そのため、非侵襲に蝸牛の電氣的活動・環境を測定する手法である蝸電図のマウスでの測定系を立ち上げた。この測定法では、麻酔下で露出させた蝸牛上に白金線を電極として設置し、音を与えた際の蝸牛電位の変化をとらえる。光照射時間とその間隔、回数を変え、難聴および蝸牛の電氣的活動の低下と回復との関係を調べた。

4. 研究成果

1) “緩徐性” 発症型の変動性難聴動物の確立および難聴発症機序の解析

NKCC1-DOX マウスにおいて、聴覚が成熟した生後 3 週から DOX 投与を中断することで、NKCC1 の転写抑制を誘導した。このマウスについて、聴性脳幹反応によって聴力を測定した結果、中断開始から 5 0 日余りの間は、ほぼ正常だった聴力が、その後日数経過とともに徐々に低下する進行性難聴の症状を示した (図 2 A)。一方で、DOX の影響を受けない同腹のコントロールマウスでは、聴力の変化は見られなかった。また、聴力と密接に関連する内耳蝸牛の特殊体液の電位を電気生理学的手法で測定すると、難聴の進行と合わせて低下する結果が得られた (図 2 B)。さらに、免疫組織学的手法で、蝸牛組織における NKCC1 の発現を調べると、DOX 投与中断によって徐々に低下し、1 ヶ月後にはコントロールマウスと比べて約 50% まで低下した。この状態は、DOX を投与しないことで 4 ヶ月以上継続した (図 2 C)。

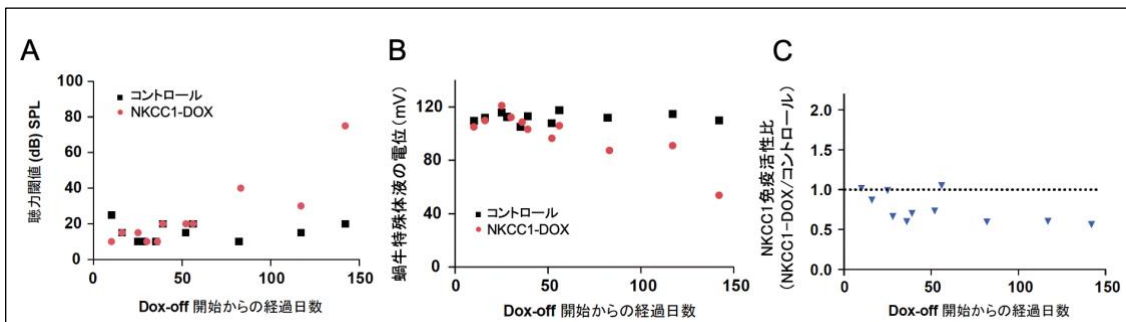


図2 DOX 投与中断(Dox-off)後の聴力閾値(A)、蝸牛特殊体液の電位(EP、B)、NKCC1-DOX マウスとコントロールマウスの血管条における NKCC1 の免疫活性比(C)の時間経過

さらに、NKCC1-DOX マウスにおいて難聴の可逆性を調べた (図 3)。生後 3 週から DOX 投与を 3 ヶ月間中断し、進行性の難聴症状を呈したマウスに対して、DOX を再度投与することで、1 ヶ月後には聴力がほぼ正常域に戻ることが確認された。その後、再度 DOX 投与を中断することで、再び進行的に聴力が低下する様子が見られた。以上より、NKCC1-DOX マウスは、ヒトの長期的な変動性難聴を模倣するモデル動物として有用であることが示唆された。また、DOX 投与中断による難聴が発症している間も、蝸牛組織の明視野像を見る限り、変性や萎縮が見られなかった。従って、難聴の原因は、NKCC1 の発現低下による血管条のイオン輸送機構の機能低下にあると考えられる。ここで、NKCC1 の発現低下は、DOX 投与中断から約 1 ヶ月で顕著に見られたものの、難聴発症や蝸牛特殊体液の電位低下が見られるには 2 ヶ月以上かかった。この時間ずれは、NKCC1 の発現低下に対して何らかの代償機構が働いていることを示唆する。NKCC1 と同様、血管条の K^+ 輸送に重要な分子である Na^+, K^+ -ATPase の蝸牛側壁における発現を免疫染色で評価した結果、NKCC1 の減少に従って発現量が増加する傾向が見られた。このことから、NKCC1 の発現低下による蝸牛機能への影響は、一時的には他の K^+ 輸送分子による代償機構によって抑えられるが、1 ヶ月以上その状態が持続することで、蝸牛内のイオン・電氣的環境が徐々に崩れ、緩徐発症型難聴を引き起こすと考えられる。

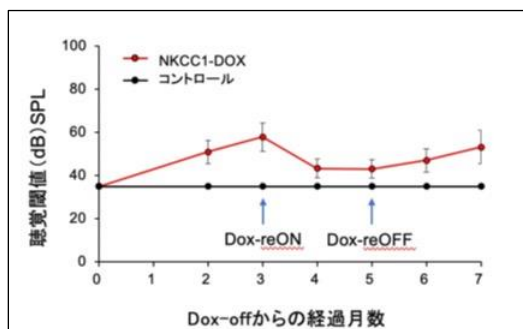
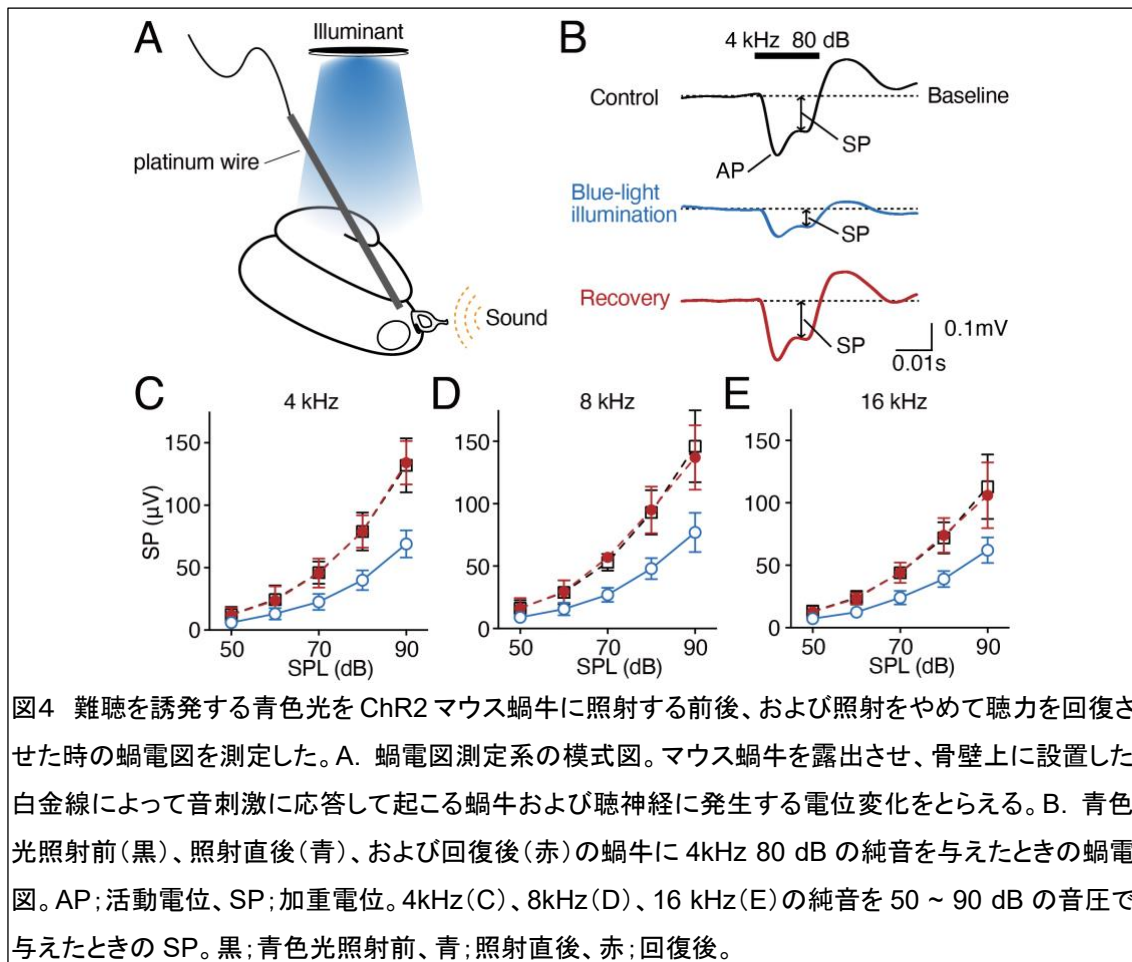


図3 DOX 投与中断(Dox-off)、投与再開(Dox-reON)および投与再中断(Dox-reOFF)後の聴力閾値の時間経過

2) “急性”発症型の変動性難聴動物の確立および難聴発症機序の解明

光照射によって蝸牛のイオン輸送機能が低下し、急性難聴を呈する ChR2 マウスにおいて、難聴誘導時の蝸牛機能を蝸電図測定によって評価した。これは、内耳の心電図に相当するもので、古くからメニエール病をはじめとした変動性難聴の診断に使われている。音を与えると発生する蝸電図の波形は、聴覚を司る内耳蝸牛の構成要素の働きを示すいくつかの成分からなる。その成分の一つである加重電位 (Summating potential; SP) の振幅が、光照射に呼応して顕著に変化した (図4)。光照射を中断すると、直ちに元のレベルまで回復した。音を 4 kHz、8 kHz、16 kHz と変化させても、類似の結果が得られた。このマウスでは、ChR2 が血管条に発現する一方で有毛細胞にはほとんどないことから、光照射によるイオン流入によって、血管条のイオン環境が可逆的に変化することが、難聴発症の要因として考えられる。また、光照射時間を変えて測定したところ、音に対する蝸牛の電気応答が、1 分程度の非常に短時間の光照射で減弱すること、光照射を中断すると 2 分以内に蝸牛機能が回復することを明らかにした。この条件では、3 分の光照射で難聴を誘導した以前の研究 (Sato MP et al, *Front Mol Neurosci* 2017) に比べて、より安定的に障害と回復を繰り返すことができた。実際に、同一蝸牛において、15 回の同程度の難聴誘導と完全な回復を反復することができた。これらのことから、ChR2 マウスは急性かつ反復性の難聴を模倣するモデル動物として活用できることが示唆された。



3) その他

当初、実験と独自の数理モデルを共役させ、症状が重症化する要因・機序を理論的に示す研究や既存薬の効果を評価する研究を計画した。前者に関しては、上述の通り実験結果により、かなり詳細に要因や機序を考察することができた。後者に関しては、期間の終盤に申請者とその研究室の異動があり、動物の飼育を一旦閉じる必要があったため、実行できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Zhang Qi, Ota Takeru, Yoshida Takamasa, Ino Daisuke, Sato Mitsuo P., Doi Katsumi, Horii Arata, Nin Fumiaki, Hibino Hiroshi	4. 巻 599
2. 論文標題 Electrochemical properties of the non excitable tissue stria vascularis of the mammalian cochlea are sensitive to sounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 4497 ~ 4516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP281981	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 Sawamura Seishiro, Ogata Genki, Asai Kai, Razvina Olga, Ota Takeru, Zhang Qi, Madhurantakam Sasya, Akiyama Koei, Ino Daisuke, Kanzaki Sho, Saiki Takuro, Matsumoto Yoshifumi, Moriyama Masato, Saijo Yasuo, Horii Arata, Einaga Yasuaki, Hibino Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Analysis of Pharmacokinetics in the Cochlea of the Inner Ear	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.633505	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 Inaba Hiroyoshi, Kai Ryota, Namba Hisaaki, Sotoyama Hidekazu, Jodo Eiichi, Nin Fumiaki, Hibino Hiroshi, Yabe Hirooki, Eifuku Satoshi, Horii Arata, Nawa Hiroyuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Perinatal Epidermal Growth Factor Signal Perturbation Results in the Series of Abnormal Auditory Oscillations and Responses Relevant to Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin Open	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schizbullopen/sgaa070	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 Nin Fumiaki, Choi Samuel, Ota Takeru, Qi Zhang, Hibino Hiroshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Optimization of spectral-domain optical coherence tomography with a supercontinuum source for in vivo motion detection of low reflective outer hair cells in guinea pig cochleae	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Optical Review	6. 最初と最後の頁 239 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10043-021-00654-8	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 -

1. 著者名 Ota Takeru, Nin Fumiaki, Choi Samuel, Muramatsu Shogo, Sawamura Seishiro, Ogata Genki, Sato Mitsuo P., Doi Katsumi, Doi Kentaro, Tsuji Tetsuro, Kawano Satoyuki, Reichenbach Tobias, Hibino Hiroshi	4. 巻 472
2. 論文標題 Characterisation of the static offset in the travelling wave in the cochlear basal turn	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 625 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-020-02373-6	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 Asai Kai, Yamamoto Takashi, Nagashima Shinichi, Ogata Genki, Hibino Hiroshi, Einaga Yasuaki	4. 巻 145
2. 論文標題 An electrochemical aptamer-based sensor prepared by utilizing the strong interaction between a DNA aptamer and diamond	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 544 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9an01976f	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 Choi Samuel, Nin Fumiaki, Ota Takeru, Sato Kouhei, Muramatsu Shogo, Hibino Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo tomographic visualization of intracochlear vibration using a supercontinuum multifrequency-swept optical coherence microscope	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 3317 ~ 3317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.10.003317	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 Uchida Shinichi, Asai Yoshiyuki, Kariya Yoshiaki, Tsumoto Kunichika, Hibino Hiroshi, Honma Masashi, Abe Takeshi, Nin Fumiaki, Kurata Yasutaka, Furutani Kazuharu, Suzuki Hiroshi, Kitano Hiroaki, Inoue Ryuji, Kurachi Yoshihisa	4. 巻 69
2. 論文標題 Integrative and theoretical research on the architecture of a biological system and its disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 433 ~ 451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00667-8	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 -

1. 著者名 Nonomura Yoriko, Sawamura Seishiro, Hanzawa Ken, Nishikaze Takashi, Sekiya Sadanori, Higuchi Taiga, Nin Fumiaki, Uetsuka Satoru, Inohara Hidenori, Okuda Shujiro, Miyoshi Eiji, Horii Arata, Takahashi Sugata, Natsuka Shunji, Hibino Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterisation of N-glycans in the epithelial-like tissue of the rat cochlea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38079-0	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 Hanawa Ai, Asai Kai, Ogata Genki, Hibino Hiroshi, Einaga Yasuaki	4. 巻 271
2. 論文標題 Electrochemical measurement of lamotrigine using boron-doped diamond electrodes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Electrochimica Acta	6. 最初と最後の頁 35 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.electacta.2018.03.112	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 -

〔学会発表〕 計67件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 太田 岳, 崔 森悦, 任 書晃, 日比野 浩
2. 発表標題 内耳感覚上皮帯に生じる直流動作の検出とその起源
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田 岳, 崔 森悦, 任 書晃, 日比野 浩
2. 発表標題 音を受容する内耳蝸牛の感覚上皮に生じるナノ振動の計測と分析
3. 学会等名 日本物理学会 第77回年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 感覚研究の新時代と未来医療
3. 学会等名 次世代医療技術研究会 令和3年度 第4回情報交換会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田 岳, 日比野 浩
2. 発表標題 音刺激により内耳蝸牛の感覚上皮に生じる直流的な動作の成立機序
3. 学会等名 日本生理学会 第113回近畿生理学談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 異分野連携による内耳基礎研究と難聴治療への展望
3. 学会等名 第66回日本聴覚医学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎 拓朗, 崔 森悦, 吉水 海斗, 鈴木 孝昌, 塩田 達俊, 日比野 浩
2. 発表標題 光コムを用いた位相変調干渉顕微鏡によるフルフィールド断層計測
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan (OPJ) 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崔 森悦, 太田 岳, 日比野 浩, 鈴木 孝昌, 塩田 達俊
2. 発表標題 広帯域GHz光コムを用いた高速断層振動計測
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan (OPJ) 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉水 海斗, 太田 岳, 任 書晃, 日比野 浩, 鈴木 孝昌, 崔 森悦
2. 発表標題 低コヒーレンス・ヘテロダイン干渉顕微鏡を用いた3次元断層振動計測
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan (OPJ) 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田 岳, 張 奇, 任 書晃, 日比野 浩
2. 発表標題 微小な音を受容する内耳蝸牛の仕組みと働き
3. 学会等名 2021年生理学研究所研究会 細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 異分野連携による内耳聴覚研究とその展開
3. 学会等名 第11回Osaka Basic Science Seminar in Dermatology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 内耳の異分野融合研究とその展開
3. 学会等名 第42回大阪耳疾患セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 異分野連携による内耳聴覚研究とその展開
3. 学会等名 第124回岡山県医用工学研究会オンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 張 奇、太田 岳、吉田 崇正、佐藤 満雄、土井 勝美、堀井 新、任 書晃、日比野 浩
2. 発表標題 音に呼応する哺乳類内耳蝸牛の上皮様組織、血管条の電気化学的性質
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田 岳、任 書晃、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 内耳感覚上皮ナノ振動の計測とその制御機構の解析
3. 学会等名 2020（令和2）年度生理研研究会 生体コモンスペース研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崔 森悦、村松 正吾、任 書晃、太田 岳、日比野 浩
2. 発表標題 高速度カメラを用いたフルフィールドOCT顕微鏡と内耳振動可視化
3. 学会等名 情報センシング研究会 (IST) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崔 森悦、大和田 悠斗、鈴木 孝昌、田中 洋介、日比野 浩
2. 発表標題 周波数間隔可変広帯域光コムを用いた高速断層振動計測法
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 任 書晃、太田 岳、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 内耳の感覚上皮帯を構成する外有毛細胞のナノ動態の同定
3. 学会等名 中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 任 書晃、太田 岳、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 モルモット基底回転における外有毛細胞のin vivoナノ振動動態計測
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崔 森悦、大和田 悠斗、鈴木 孝昌、田中 洋介、日比野 浩
2. 発表標題 周波数間隔可変広帯域光コムを用いた高速干渉計測法
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉水 海斗、崔 森悦、太田 岳、任 書晃、日比野 浩
2. 発表標題 多波長走査型OCMの広視野一括振動計測の性能評価と測定感度の向上
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日比野 浩、太田 岳、崔 森悦、任 書晃
2. 発表標題 内耳ナノ振動の受容・応答機構の解析
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 日比野 浩、太田 岳、崔 森悦、任 書晃
2. 発表標題 改良型振動計による内耳ナノ動作の測定と解析
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 次世代の医療に資する内耳の異分野融合研究
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日比野 浩、緒方 元気、浅井 開、楠原 洋之、栄長 泰明
2. 発表標題 薬物の濃度と作用を生体内の局所でリアルタイム計測する新技術
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 任 書晃、太田 岳、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 改良型イメージング振動計測装置による内耳感覚上皮帯のナノ振動の深度分布
3. 学会等名 生体コモンスペース研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方 元気、浅井 開、澤村 晴志朗、楠原 洋之、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 針状ダイヤモンド電極による局所薬物動態の生体内実時間マイクロセンシングシステム
3. 学会等名 NEURO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田 岳、任 書晃、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 音に呼応する内耳感覚上皮帯の非典型的な動きとその分析
3. 学会等名 NEURO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崔 森悦、村松 正吾、太田 岳、任 書晃、鈴木 孝昌、日比野 浩
2. 発表標題 多波長走査型光コヒーレンス顕微鏡とスパースモデリングによる内耳感覚上皮帯ボリュームデータの3次元画像復元
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比野 浩、太田 岳、崔 森悦、任 書晃
2. 発表標題 改良型光学振動計による内耳ナノ振動の解析 シンポジウム「メカノバイオロジー研究の新展開 - “力” による生命現象制御の理解深化に向けて - 」
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 任 書晃、太田 岳、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 内耳感覚上皮帯を構成する外有毛細胞のナノ振動動態の同定
3. 学会等名 生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 任 書晃、太田 岳、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 内耳の感覚上皮帯を構成する有毛細胞のナノ動態の同定
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村 晴志朗、緒方 元気、浅井 開、渡邊 航太、ラズピナ オリガ、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた複数薬物のリアルタイム定量
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張 奇、任 書晃、吉田 崇正、太田 岳、日比野 浩
2. 発表標題 Contribution of noncitable epithelial tissue in the inner ear to an electrical response used for clinical diagnosis of hearing disorders.
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方 元気、齋木 琢郎、澤村 晴志朗、ラズピナ オリガ、渡邊 航太、加藤 理都、浅井 開、花輪 藍、西條 康夫、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた分子標的薬の血漿濃度の迅速な測定
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村 晴志朗、緒方 元気、浅井 開、桑原 沙耶香、加藤 理都、ラズピナ オリガ、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた複数薬物のリアルタイム定量システム
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 任 書晃、太田 岳、崔 森悦、日比野 浩
2. 発表標題 内耳の感覚上皮帯を構成する外有毛細胞のナノ動態の同定
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花輪 藍、緒方 元気、浅井 開、加藤 理都、澤村 晴志朗、日比野 浩、栄長 泰明
2. 発表標題 針状ダイヤモンドセンサによるメチルコバラミンの生体内リアルタイム測定
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 異分野連携による内耳聴覚研究
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーN4 感覚のサイエンス～豊かな社会の実現に向けて～
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋木 琢郎、緒方 元気、加藤 理都、ラズピナ オリガ、澤村 晴志朗、松本 吉史、花輪 藍、浅井 開、栄長 泰明、西條 康夫、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた血漿中分子標的薬濃度の迅速な測定法
3. 学会等名 第93回日本薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ラズピナ オリガ、齋木 琢郎、緒方 元気、澤村 晴志朗、加藤 理都、花輪 藍、浅井 開、西條 康夫、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサによる血漿中バンコマイシンの迅速測定
3. 学会等名 第93回日本薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤村 晴志朗、緒方 元気、桑原 沙耶香、加藤 理都、浅井 開、ラズピナ オリガ、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた複数薬物のリアルタイム同時定量
3. 学会等名 第93回日本薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 元気、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 針状ダイヤモンド電極を駆使した生体内薬物センシングシステム
3. 学会等名 第93回日本薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 任 書晃、崔 森悦、太田 岳、日比野 浩
2. 発表標題 高解像光コヒーレンストモグラフィを用いた蝸牛有毛細胞のナノ振動動態計測
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 耳と聴こえのサイエンス
3. 学会等名 新潟大学 市民公開講座 - 今、新潟大学で注目されている先端研究を紹介します！ -
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Choi S, Nin F, Ota T, and Hibino H
2. 発表標題 In-vivo tomographic visualization of intracochlear vibration using supercontinuum multifrequency-swept optical coherence microscope
3. 学会等名 OPIC2019 The 8th Advanced Laser and Photon Sources (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田祐太, 藤井元暉, 村松正吾, 崔森悦, 小野峻佑, 太田岳, 任書晃, 日比野浩
2. 発表標題 3次元非分離冗長重複変換によるOCTボリュームデータ復元
3. 学会等名 電子情報通信学会信号処理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Choi S, Nin F, Ota T, Sato K, and Hibino H
2. 発表標題 Intracochlear vibration measurement using supercontinuum multifrequency-swept optical coherence microscope
3. 学会等名 Optical Design and Fabrication (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 基礎研究者から見る感音難聴医療の現状と展開
3. 学会等名 第5回 耳鳴・難聴研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 次世代の医療に資する内耳の異分野融合研究
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nin F, Ota T, Choi S, Hibino H
2. 発表標題 In vivo nano-scale vibrometry in apical-basal ends of contractile outer hair cells in the mammalian cochlea by supercontinuum source spectral-domain OCT
3. 学会等名 Photonics West 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Choi S, Nin F, Ota T, Hibino H
2. 発表標題 Multifrequency-swept optical coherence microscopy for full-field in-vivo intracochlear vibration measurement
3. 学会等名 Photonics West 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 元気、浅井 開、佐野 大和、高井 まどか、楠原 洋之、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 生体内局所の薬物の濃度と作用の変動を同時計測するマイクロセンシングシステムの創出
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ai Hanawa, Kai Asai, Genki Ogata, Hiroshi Hibino, Yasuaki Einaga
2. 発表標題 Electrochemical measurement of lamotrigine using boron-doped diamond electrodes.
3. 学会等名 69th Annual Meeting of the International Society for Electrochemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方 元気、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 内耳蝸牛を標的にした針状ダイヤモンドセンサによる薬物動態のin vivoリアルタイム測定
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 任 書晃、崔 森悦、太田 岳、日比野 浩
2. 発表標題 内耳の感覚上皮ナノ振動の3次元計測を志向した光干渉顕微鏡の創製
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics.
3. 学会等名 49th NIPS International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Hibino
2. 発表標題 Physiology of the mammalian cochlea: nanoscale vibrations and mechano-electrical transduction.
3. 学会等名 All-Russian educational research conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Genki Ogata, Kai Asai, Seishiro Sawamura, Hiroyuki Kusuhara, Yasuaki Einaga, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics.
3. 学会等名 International Symposium on Diamond Electrochemistry 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Genki Ogata, Kai, Asai, Yamato Sano, Seishiro Sawamura, Madoka Takai, Hiroyuki Kusahara, Yasuaki Einaga, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics.
3. 学会等名 The 9th BRL International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics.
3. 学会等名 Memorial International symposium for Yoshihisa Kurachi retirement. 'Logic of Life: ion channel structure, function and physiology' (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村 晴志朗、ラズピナ オリガ、緒方 元気、渡邊 航太、浅井 開、花輪 藍、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサによる血漿中の分子標的薬イマチニブの迅速測定
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 緒方 元気、浅井 開、佐野 大和、澤村 晴志朗、高井 まどか、楠原 洋之、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 針状ダイヤモンド微小電極を駆使した生体内薬物センシングシステムの創出
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 Seishiro Sawamura, Yoriko Nonomura, Fumiaki Nin, Arata Horii, Sugata Takahashi, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 Proteomic analysis of the transport system in a connective tissue of the mammalian cochlea.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Genki Ogata, Kai, Asai, Seishiro Sawamura, Madoka Takai, Hiroyuki Kusuvara, Yasuaki Einaga, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time detection of local drug kinetics and local physiological activity.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Hibino, Takeru Ota, Samuel Choi, Fumiaki Nin
2. 発表標題 Analysis of nanoscale vibrations in the inner ear by advanced vibrometries.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 みみよりのサイエンス
3. 学会等名 市民公開講座 サイエンス宿
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比野 浩
2. 発表標題 サイエンスプログラム - 科学にふれる春休み -
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 太田 岳、日比野 浩	4. 発行年 2022年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 102
3. 書名 BIO Clinica 2022年 2月号 感覚器の基礎と臨床	

1. 著者名 崔 森悦, 日比野 浩	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本出版制作センター	5. 総ページ数 118
3. 書名 月刊JETI 2021年6月号	

1. 著者名 崔 森悦、任 書晃、太田 岳、佐藤 洸平、村松 正吾、日比野 浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本光学会	5. 総ページ数 250
3. 書名 光学	

1. 著者名 太田 岳、任 書晃、崔 森悦、土井 謙太郎、川野 聡恭、日比野 浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 219
3. 書名 実験医学	

1. 著者名 任 書晃、太田 岳、日比野 浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 128
3. 書名 JOHNS36巻1号 感音難聴治療のための聴覚生理の新知見	

1. 著者名 澤村 晴志朗、緒方 元気、栄長 泰明、日比野 浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 60
3. 書名 Medical Science Digest 2020年 2月号てんかん治療に資する薬物計測系の開発	

1. 著者名 日比野 浩、太田 岳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 大阪市立科学館	5. 総ページ数 28
3. 書名 月刊うちゅう 2020年1月号 音ってどうやって聴こえるの？	

1. 著者名 太田 岳、任 書晃、日比野 浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 120
3. 書名 Clinical Neuroscience Vol.37 (19年) 12月号 内耳感覚上皮帯のナノ振動	

1. 著者名 澤村 晴志朗、任 書晃、日比野 浩	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 Clinical Neuroscience 神経系のトランスポーターupdate -トランスポーターの基礎「カリウム」-	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 難聴の予防および/または治療用医薬組成物	発明者 永田 龍、日比野 浩、森 泰生、澤村 晴志朗、任 書晃	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-193880	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 測定システムおよび測定方法	発明者 崔 森悦、日比野 浩、任 書晃、太田 岳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-200889	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	澤村 晴志朗 (Sawamura Seishiro) (10781974)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	増田 正次 (Masuda Masatsugu) (20317225)	杏林大学・医学部・准教授 (32610)	

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	田中 謙二 (Tanaka Kenji) (30329700)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
研究分担者	神崎 晶 (Kanzaki Sho) (50286556)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	
研究分担者	崔 森悦 (Choi Samuel) (60568418)	新潟大学・自然科学系・准教授 (13101)	
研究分担者	任 書晃 (Nin Fumiaki) (80644905)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	
研究分担者	永森 收志 (Nagamori Shushi) (90467572)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (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