

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04065

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞と小型霊長類コモンマーモセットを用いた内耳性難聴の革新的治療法開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutics for the cochlear hearing impairments by using hiPSCs and common marmoset models

研究代表者

藤岡 正人 (FUJIOKA, Masato)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：70398626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトiPS細胞技術によるin vitroモデルと、小型霊長類コモンマーモセットを用いたin vivoモデルを両輪に、内耳性難聴に対する研究プラットフォームを樹立し、発生学的・細胞生物学的・幹細胞医学的な新しい知見を見出すと同時に、医用応用に向けたツールの確立を図った。胎生期および成体マーモセットと、iPS細胞由来内耳幹細胞・内耳細胞でのシングルセル網羅的遺伝子解析を横断的に行い、霊長類発生学の結果を細胞工学へつなげる手法を開発・探索している。この成果として、ヒトES/iPS細胞からの内耳幹細胞/前駆細胞/成熟細胞の誘導法について、異なる7手法を確立し、うち4法で特許出願した。

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蝸牛の障害で生じる。難聴で、65歳以上の30-40%が生活に支障を来し、認知症やうつ病の原因にもなる。内耳性難聴は原因が多彩で、老人性難聴、突発性難聴、メニエール病や遺伝性難聴などの多くの疾患が含まれるが、哺乳類成体の内耳感覚上皮や神経細胞は再生能を持たないために、一度固定した難聴は原因の如何にかかわらず難治性であり、根本的な治療法は未だ存在しない。本研究から、霊長類蝸牛感覚上皮の再生能を推測する遺伝学的記載がなされ、多くの新たな発生学的・細胞生物学的知見が提示されると同時に、新規治療法の多角的評価に応用可能な霊長類モデルを樹立せしめた。

研究成果の概要(英文)：We established a research platform for cochlear hearing loss using both in vitro models based on human iPS cell technology and in vivo models based on small non-human primate common marmosets, to discover new findings in embryology, cell biology and stem cell medicine. This platform has also been utilized for medical applications.

We are developing and exploring methods to link the results of primate embryology to cell engineering by performing comprehensive single-cell NGS-based genetic analysis in embryonic and adult marmosets and in iPS cell-derived inner ear stem cells and inner ear cells in a cross-sectional manner.

With the results, we have been further investing our 7 different methods for induction of inner ear stem/progenitor/mature cells from human ES/iPS cells.

研究分野：トランスレーショナルリサーチ、臨床遺伝学・分子遺伝学、疾患モデル研究、幹細胞生物学と再生医療応用

キーワード：内耳再生 耳科学 聴覚医学 霊長類研究

## 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。研究開始当初の統計では、本疾患の有病数は高度難聴(身障6級以上)で32万人(全身障認定の8.4%)、中等度難聴で補聴器を要する者で600万人とされ、世界的には65歳以上の30~40%が難聴で生活に支障を来していた(WHO調べ)。難聴はQOL低下のみならず、認知症やうつ病の原因としても知られ、特に中年期(45~65歳)の難聴は認知症発症の最大のリスクファクターである。内耳性難聴は原因が多彩で、老人性難聴、突発性難聴、メニエール病や遺伝性難聴などの多くの疾患が含まれるが、哺乳類成体の内耳感覚上皮や神経細胞は再生能を持たないために、一度固定した難聴は原因の如何にかかわらず難治性であり、根本的な治療法は未だ存在しない。

このような背景の中、本研究開始時において我々は 進行性難聴の病態解明を基盤とした難聴の進行抑制、形態形成期の細胞系譜決定因子を用いた内耳再生、ヒト iPS 細胞をソースとした細胞補充療法の3つの治療戦略を柱に10年来基礎研究を展開してきた。

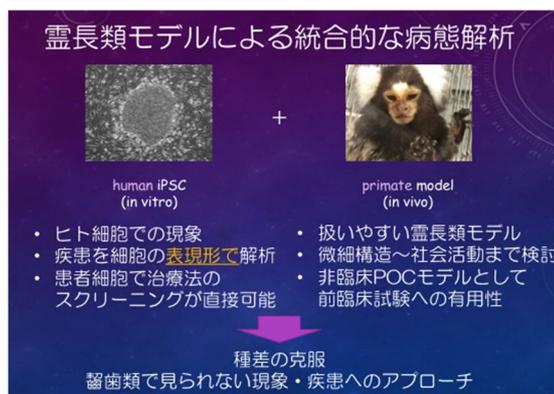
## 2. 研究の目的

本研究では当研究グループで開発した(1)ヒト疾患 iPS 細胞を用いた創薬研究の手法と(2)新世界サルのコモンマーモセットを用いた霊長類内耳研究、および(3)霊長類難聴モデルを駆使し、霊長類での内耳性難聴の病態生理および再生阻害機転を包括的に理解し、橋渡し研究を目指した創薬研究のシーズ探索から非臨床試験までを行うことを目的とした。

これにより、従来の齧歯類研究で治療法不在と言われ続けてきた慢性感音難聴に対する革新的治療法を創出し、齧歯類と霊長類の種差や、幹細胞医学の視点から発生学を見直すことによって、進行性難聴および慢性感音難聴に対する新規治療標的を探索し、有望なシーズで非臨床試験での POC を確立し、治療法不在の慢性感音難聴に対する革新的治療法を導出することを目指す。

## 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、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。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。



### 進行性難聴の病態解明を基盤とした、難聴の進行抑制治療開発にむけて

- 1) 霊長類蝸牛における責任遺伝子発現細胞の同定
- 2) 患者 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた疾患病態の検討
- 3) 既存薬ライブラリを用いた iPS 創薬研究による治療法の探索
- 4) 疾患 iPS 研究による Pendred 症候群/DFNB4(PDS)の病態研究
- 5) iPS 細胞技術を用いたコンパニオン診断法の開発

### 霊長類モデル研究を駆使した、内耳再生医療の開発にむけて

- 1) 霊長類難聴モデルにおける、Notch 情報伝達系阻害による内耳有毛細胞再生
- 2) iPS 細胞由来ヒト内耳細胞で選択した新規薬剤の霊長類難聴モデルにおける効果検討
- 3) 蝸牛感覚上皮における WNT 情報伝達系の種差の検討(霊長類と齧歯類で)
- 4) 傷害蝸牛における自発的再生能の加齢性変化
- 5) single-cell refseq を用いた、霊長類蝸牛感覚上皮の、亜急性期~慢性期における再生阻害因子の網羅的探索
- 6) iPS 細胞由来ヒト内耳前駆細胞からの選択的内有毛細胞分化誘導法

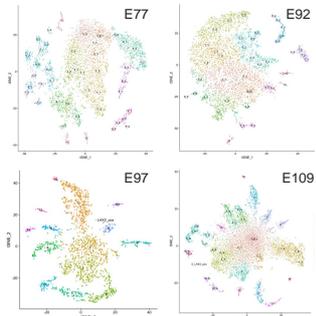
以下、研究結果について順不同で記していく。

#### 4. 研究成果

##### (1) 胎生期～成体の霊長類蝸牛における遺伝子発現の網羅的解析

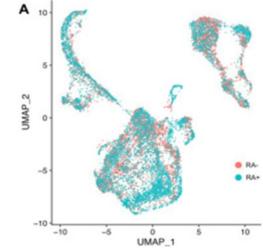
胎生期マーマセットの内耳を複数のタイミングで採取し、single-cell refSeq による網羅的遺伝子発現解析を行った。コロナ禍の影響で、本研究期間に pseudo-time course までの解析は間に合わず、引き続き基盤 A(21H04839)等のサポートの元で検討を進める。

右図) 胎生マーマセット内耳の網羅的遺伝子発現に関する経時変化(E77/92/97/109)



##### (2) ヒト iPS 細胞由来内耳幹細胞の分化誘導時における遺伝子発現に関する網羅的解析

ヒト iPS 細胞由来内耳細胞研究においても、当チームで過去に報告した3つの内耳前駆細胞誘導プロトコルについて、プロトコルの再現性と誘導効率をより高める手法を探索する目的で、(1)と同様の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内耳細胞誘導法(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マーカー (Pax2.Pax8)が同時に転写されている細胞集団を渉猟できず、一方のみを発現する細胞でもごく少数だった。更なる検討は要するものの、少なくともこの現象は、本誘導法で成熟細胞の誘導効率が低い原因の一つとして考えられ、細胞移植療法や iPS 細胞創薬などの医用応用に活用するには、誘導法の改善が必須と考えられた。



ヒト iPS 細胞から内耳前駆細胞を誘導する際の、レチノイン酸の効果に関する網羅的遺伝子発現解析 (Saeki T et al, 2022)

##### (3) 改善プロトコル：新規のヒト ES/iPS 細胞からの内耳幹細胞の分化誘導法(右：本手法は日経新聞で大きく取り上げられた)

(2)と並行して進めていた内耳前駆細胞誘導法の改善について、これまでの誘導法とは大きく異なる2つの新手法を確立し、報告した(Kurihara S et al, 2022, Saeki T et al, 2022)。前者では電気生理学的にも成熟した細胞を確認し、後者では網羅的解析遺伝子発現解析で前駆細胞、成熟途中細胞、また感覚上皮や血管条、神経節など蝸牛内の複数の細胞系譜の前駆細胞を大量に含むことを見出した。今後は、昨年までに樹立した難聴患者由来疾患 iPS 細胞を用い、これらの新規誘導法も活用して研究を進める。

**オルガノイド**

**Tech ワード**

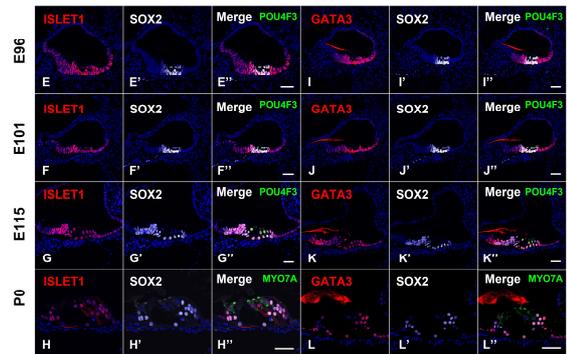
**病の臓器再現、創薬促す**

**コロナ後遺症の解明も**

iPS細胞から作った内耳のオルガノイド。聴覚の機能から奪われている聴覚失聴者の早期治療に役立てられる。

##### (4) 胎生期霊長類蝸牛における遺伝子発現の時空間的解析

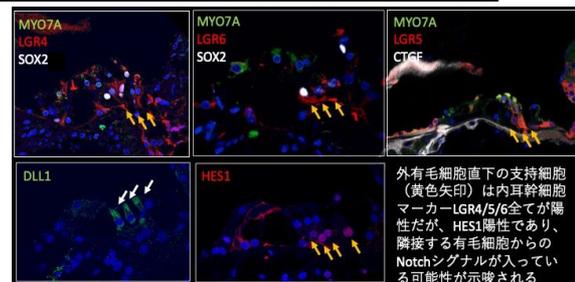
霊長類モデルとしてコモンマーマセットを用い、さまざまな遺伝子の発現パターンを検討した。有毛細胞や神経節細胞では齧歯類との種差を多くは認めない一方、支持細胞では大きな差を認めた。末梢聴器としての機能-構造相関の観点から重要な細胞における遺伝子発現パターンは比較的厳格に種を超えて保存される一方、比較的シンプルな構造や機能に関わる細胞では、機能維持レベルでの保存にとどまっていることが示唆された。本研究結果を踏まえ、今後当研究室では「系統発生における遺伝学的厳格性」という新機軸で、深掘りをしていく予定である。



胎生期の霊長類内耳における免疫組織学的染色

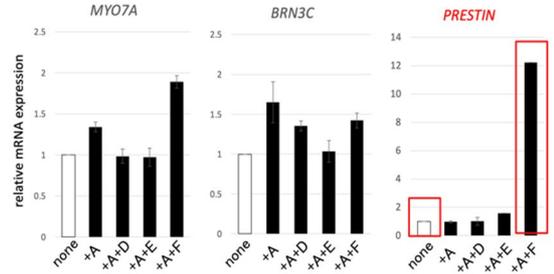
##### (5) 内耳再生医療に向けた霊長類蝸牛感覚上皮の形態形成関連/幹細胞関連因子の発現探索

感覚上皮の中での遺伝子発現について、幹細胞医学・再生医療への応用を念頭に、蝸牛感覚上皮における、NOTCH 関連分子、WNT 関連分子の発現パターンを特に詳細に検討した。WNT 関連遺伝子の発現には大きな種差があり、例えば蝸牛幹細胞マーカーと言われる LGR5 が、齧歯類と異なり霊長類では成体でも保存されていることを見出した。



**(6) ヒト ES/iPS 細胞からの外有毛細胞選択的分化誘導法の樹立**

(5)での遺伝子発現情報を踏まえて、有毛細胞の中でも選択的に外有毛細胞を誘導する手法を開発し、特許出願を行った(特願 2020-100055,56)。non-canonical WNT シグナルの受容体の発現パターンから、位置情報に伴う細胞の運命決定に体内でよく使われる Frizzled 遺伝子に注目し、複数の Frizzled 阻害剤、アゴニスト抗体(Fc)について添加条件を検討し、抗 Frizzled 10 抗体によって外有毛細胞マーカーの発現が亢進することを見出した。この結果は、内耳研究の研究基盤技術としても、社会実装に向けた細胞療法の基礎的研究としても、価値ある第一歩であると考えている。



様々な Frizzled 関連剤の細胞系譜へ与える影響

**(7) 霊長類 in vivo 難聴モデルにおける行動科学的变化・脳構造変化の長期コホート観察**

霊長類難聴モデル研究では、マーマセットの社会言語活動に注目し、難聴モデル個体の行動や社会性の変化と、並行して生じる脳内ネットワークの構造変化について検討し、クロスモーダル領域を中心とした多くの知見を見出すことに成功した(Hirabayashi et al, in preparation)。本モデルは、その創薬応用について国内外の製薬企業から依頼を受けており、今後社会実装に向けたシステム構築を行っていく。

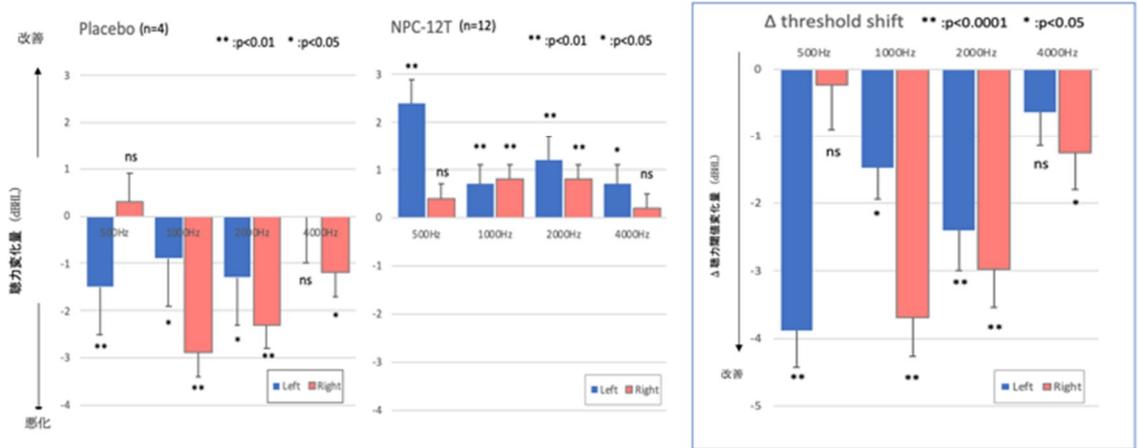
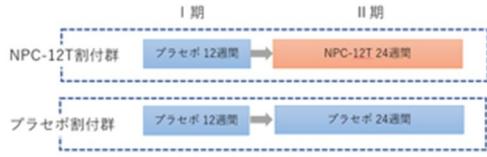
小型霊長類コモンマーマセットを用いた難聴モデル

**(8) iPS 細胞創薬による内耳性難聴治療法の創出: Pendred 症候群への低用量シロリムス療法**

本邦 4000 人の希少常染色体劣性遺伝疾患で、治療法の存在しない変動性進行性内耳障害である Pendred 症候群/DFNB4 に対して、iPS 細胞創薬のアプローチで既存薬の中から治療薬候補を同定し、企業・AMED・PMDA との産学官連携のアプローチで医師主導治験を行った。16 名(12 名実薬、4 名偽薬)を対象とした本試験は 2022/01 に PMDA に治験終了届を提出し、良好な interim result で終わることができた。社会実装に向けて現在本結果の解析と並行し次相試験を計画中である。

**有効性評価**

対象: 安全性解析対象症例  
ポータブル連日聴力検査で有意な聴力改善 (線形混合効果モデルによる)



**Pendred 症候群/DFNB4 に対する、低用量シロリムス療法 (NPC-12T: ノーベルファーマ(株)) の医師主導治験による有効性評価 (PENDLRA/KCTR-D012 試験/ 治験責任医師: 藤岡 正人)**  
本開発研究では、iPS 細胞創薬のアプローチで治療薬の同定と最小有効濃度の推定がなされた。iPS 細胞創薬研究からの治験としては本邦 2 件目。線形混合モデルを用いた自宅連日聴力検査結果についての事後解析から、半年の投薬期間で、少ない症例数ながらも統計学的有意差を持って推定聴力閾値の改善が見出された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hosoya M, Fujioka M, Murayama AY, Okano H, Ogawa K.	4. 巻 288
2. 論文標題 The common marmoset as suitable non-human alternative for the analysis of primate cochlear development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS J.	6. 最初と最後の頁 325-353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/febs.15341	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 Fujioka, Masato; Akiyama, Takumi; Hosoya, Makoto; Kikuchi, Kayoko; Fujiki, Yuto; Saito, Yasuko; Yoshihama, Keisuke; Ozawa, Hiroyuki; Tsukada, Keita; Nishio, Shin-ya; Usami, Shin-ichi; Matsunaga, Tatsuo; Hasegawa, Tomonobu; Sato, Yasunori; Ogawa, Kaoru	4. 巻 -
2. 論文標題 A protocol for a Phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/ DFNB4.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	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） 10.1097/MD.00000000000019763	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 Saeki Tsubasa, Hosoya Makoto, Shibata Shinsuke, Okano Hideyuki, Fujioka Masato, Ogawa Kaoru	4. 巻 717
2. 論文標題 Distribution of tight junctions in the primate cochlear lateral wall	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134686 ~ 134686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2019.134686	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 Cheng Yen-Fu, Chan Yen-Hui, Hu Chin-Ju, Lu Ying-Chang, Saeki Tsubasa, Hosoya Makoto, Saegusa Chika, Fujioka Masato, Okano Hideyuki, Weng Shih-Ming, Hsu Chuan-Jen, Chang Kuo-Hsuan, Wu Chen-Chi	4. 巻 40
2. 論文標題 Generation of a human iPS cell line (CGMH.SLC26A4919-2) from a Pendred syndrome patient carrying SLC26A4 c.919-2A>G splice-site mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 101524 ~ 101524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scr.2019.101524	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 Ideura Michie, Nishio Shin-ya, Fujioka M, Usami SI, 他37名	4. 巻 9
2. 論文標題 Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-47141-4	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, Fujioka Masato, Hata Junichi, Yoshida Tomohiko, Hirabayashi Motoki, Yamamoto Yutaka, Ogawa Kaoru, Kojima Hiromi, Okano Hirotaka James	4. 巻 13
2. 論文標題 Anatomical and Surgical Evaluation of the Common Marmoset as an Animal Model in Hearing Research	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	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) 10.3389/fnana.2019.00060	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 藤岡 正人	4. 巻 30巻1号
2. 論文標題 幹細胞生物学と霊長類モデルを用いた内耳性難聴の治療法開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 11-18
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 藤岡 正人	4. 巻 29巻2号
2. 論文標題 幹細胞生物学を応用した内耳性難聴治療法の開発研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 125-130
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 Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K.	4. 巻 17;10
2. 論文標題 Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSC cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 54-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2018.11.001.	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 佐伯翼, 藤岡正人, 岡野栄之	4. 巻 50巻6号
2. 論文標題 【脳タンパク質老化と認知症制御】 iPSC及びマーマーモセットモデルを用いたPendred症候群のヒト特異的病態の解明と治療法開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 315-318
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 M, Fujioka M, Okahara J, Yoshimatsu S, Okano H, Ozawa H.	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 Dev	6. 最初と最後の頁 6-27
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 S, Fujioka M, Hirabayashi M, Yoshida T, Hosoya M, Nagase M, Kato F, Ogawa K, Okano H, Kojima H, Okano HJ.	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 Transl Med	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 Hosoya M, Fujioka M, Murayama AY, Ozawa H, Okano H, Ogawa K.	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 Dev Neurobiol	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 M, Fujioka M, Murayama A, Ogawa K, Okano H, Ozawa H	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 1082-1096
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 M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T	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 110840-110845
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 Saeki T, Yoshimatsu S, Ishikawa M, Hon CC, Koya I, Shibata S, Hosoya M, Saegusa C, Ogawa K, Shin JW, Fujioka M, Okano H.	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 Regen Ther.	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 -

〔学会発表〕 計51件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 細谷誠
2. 発表標題 ヒトiPS細胞と小型霊長類コモンマーモセットを用いた内耳性難聴治療法開発
3. 学会等名 第30回日本医学会総会 2019 中部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原 渉、藤岡 正人、平林 源希、小川 郁、山本 裕、小島 博己
2. 発表標題 小型霊長類コモンマーモセット側頭骨の解剖学的解析による内耳薬剤投与経路の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細谷誠
2. 発表標題 ヒトiPS細胞と霊長類モデル動物を用いた内耳疾患病態生理解明と治療法開発
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細谷誠
2. 発表標題 当院における難聴遺伝外来の現況とところみ
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎佐栄子、藤岡 正人、細谷 誠、小川 郁
2. 発表標題 EYA4遺伝子変異4症例から樹立したiPS細胞由来内耳細胞と難聴の表現型についての検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山野邊 義晴, 藤岡 正人, 西山 崇経, 野口 勝, 鈴木 成尚, 細谷 誠, 矢部 はる奈, 吉浜 圭祐, 勝沼 紗矢香, 鈴木 法臣, 野口 佳裕, 川島 慶之, 藤川 太郎, 神崎 晶, 大石 直樹, 小川 郁
2. 発表標題 自宅連日検査によるペンドレッド症候群の聴力変化の記録とその解析検討
3. 学会等名 第120回 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡正人・細谷誠・西山崇経・野口勝・鈴木成尚・矢部はる奈・吉浜圭祐・松永達雄・宇佐美真一・小川郁
2. 発表標題 遺伝性難聴Pendred症候群/DFNB4の難聴・めまいに対する新規療法の医師主導治験
3. 学会等名 第14回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡正人, 悴田かおり, 山野邊義晴, 小川郁
2. 発表標題 コンパクトタイプオーディオメータとタブレット端末を用いた4G回線経由連日自宅聴力検査測定システムの構築
3. 学会等名 第81回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Hosoya
2. 発表標題 Comprehensive analyses of gene expressions in the developing primate cochlea: basic analyses toward inner ear regeneration in human
3. 学会等名 World Congress on Endoscopic Ear Surgery 3.0 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 幹細胞生物学と霊長類動物モデルを応用した内耳性難聴治療法の開発研究
3. 学会等名 金沢医師会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来蝸牛オルガノイドの構築
3. 学会等名 第40回炎症再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubasa Saeki, Makoto Hosoya, Masato Fujioka, Kaoru Ogawa, Hideyuki Okano
2. 発表標題 Differentiation of human induced pluripotent stem cells into cochlear hair cells
3. 学会等名 NEURO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡正人・武内 俊樹・黒川 友哉・阿部 圭悟・長倉 晃
2. 発表標題 "新しい治療"を創り出す：産学官の"現場"の若手たち
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎佐栄子・藤岡正人・細谷誠・小川郁
2. 発表標題 EYA4遺伝子変異4症例から樹立したiPS細胞由来内耳細胞のストレス脆弱性の検討
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 Regeneration of auditory hair cells as a therapeutic for sensorineural hearing loss
3. 学会等名 第29回耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 幹細胞医学・再生医療の実用化研究：創薬の立場から
3. 学会等名 第29回耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡 正人
2. 発表標題 幹細胞生物学と霊長類モデルを用いた内耳性難聴の治療法開発 第2回日本耳科学会賞受賞者講演
3. 学会等名 第29回耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯翼, 細谷誠, 藤岡正人, 三枝智香, 小川郁
2. 発表標題 化合物を用いたヒトiPS細胞から内耳蝸牛感覚上皮への分化誘導条件の検討
3. 学会等名 第29回耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三枝智香, 細谷誠, 藤岡正人, 佐伯 翼, 小川郁
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確立
3. 学会等名 第29回耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 悴田かおり, 藤岡正人・上間裕二・山野邊義晴・國弘幸伸・小川郁
2. 発表標題 眼鏡型ウェアラブル動揺測定(JINS MEME)と重心動揺計の同時測定における比較検討
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会演題登録
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Makoto Hosoya,Masato Fujioka, Kaoru Ogawa
2 . 発表標題 Comprehensive analyses of gene expressions in the developing primate cochlea
3 . 学会等名 56th. Inner Ear Biology Workshop ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tsubasa Saeki,Makoto Hosoya, Masato Fujioka, Kaoru Ogawa, Hideyuki Okano
2 . 発表標題 Selective induction of cochlear hair cells from human induced pluripotent stem cells
3 . 学会等名 56th. Inner Ear Biology Workshop ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Saeko Matsuzaki, Makoto Hosoya, Masato Fujioka, Kaoru Ogawa
2 . 発表標題 Examination of EYA4 gene mutation related hearing loss using the common marmoset (Callithrix jacchus) cochlea and patient-derived induced pluripotent stem cell (iPS cells)
3 . 学会等名 56th Inner Ear Biology Workshop ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Makoto Hosoya,Masato Fujioka, Kaoru Ogawa
2 . 発表標題 Cochlear development of a Non-Human primate model animal, Common Marmoset
3 . 学会等名 ARO 43rd. Annual MidWinter Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsubasa Saeki, Makoto Hosoya, Masato Fujioka, Kaoru Ogawa, Hideyuki Okano
2. 発表標題 Selective and super-selective induction of cochlear hair cells from human iPS cells
3. 学会等名 ARO Abstract Confirmation 43rd MidWinter Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 慢性感音難聴への挑戦：iPS 創薬 シンポジウム
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山野遼義晴, 山野遼義晴, 藤岡正人, 悴田かおり, 細谷 誠, 長谷部夏希, 鈴木成尚, 西山崇経, 野口 勝, 勝沼紗矢香, 鈴木法臣, 南 修司郎, 神崎 晶, 大石直樹, 小川 郁
2. 発表標題 自宅連日検査による Pendred 症候群の臨床像の探索と解析
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H.
2. 発表標題 Cochlear cell modeling using iPSCs unveils a degenerative phenotype and suggests treatments for hereditary hearing loss
3. 学会等名 European Academy of Otolology and Neurotology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Fujioka, Tomohiko Yoshida, Makoto Hosoya, Kaoru Ogawa, Hiromi Kojima
2. 発表標題 Highly Efficient, Well-reproducible Cochlear Organoids Derived from Human Induced Pluripotent Cells: A Candidate Method of the Drug Development for Spiral Ganglion Neuron
3. 学会等名 European Academy of Otology and Neurotology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 疾患iPS細胞を用いた難聴の創薬研究 動物モデル不在の病気へのチャレンジ
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細谷 誠, 芝田 晋介, 小川 郁, 藤岡 正人, 岡野 栄之
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来内耳蝸牛外らせん溝細胞におけるPENDRIN相互作用因子の同定
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Fujioka, Tamohiko Yashida, ShoKurihara, Makoto Koizumi, Makoto Hosaya, Hirotaka James Okano, Hiromi Kojima, Kunio Mizutari, Kaoru Ogawa, Albert Edge
2. 発表標題 Topical administration of a gamma-secretase inhibitor LY411575 into the round window niche ameliorates permanent threshold shift in a noise-induced hearing loss model of a non-human primate, the common marmoset
3. 学会等名 55th Inner Ear Biology Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Fujioka・Tsubasa Saeki・Kaoru Ogawa
2. 発表標題 Low-dose rapamycin therapy proposed by an in vitro chronic disorder model of Pendred Syndrome using disease specific iPSC cells
3. 学会等名 55th Inner Ear Biology Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Fujioka
2. 発表標題 Bridging rodent experiments to human clinical trials in gene therapy: non-human primate models and a novel DDS for rAAV mediated- gene transfe
3. 学会等名 International Symposium for Gene Tehrapy and Inherited Diseases (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木成尚、佐伯翼、藤岡正人、細谷誠、三枝智香、神崎晶、大石直樹、西山崇経、野口勝、小川郁
2. 発表標題 コモンマーモセット蝸牛におけるミトコンドリアの観察
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 三枝智佳・細谷誠・佐伯翼・藤岡正人・小川郁
2. 発表標題 低用量ラバマイシン経口投与はマウス蝸牛外らせん溝細胞においてオートファジーを誘導する
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 藤岡正人
2. 発表標題 幹細胞生物学を応用した内耳性難聴治療法の開発研究
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 細谷誠、藤岡正人、小川郁
2. 発表標題 ヒトiPS細胞の内耳病態研究への応用と未来への展望～その長所・短所と位置付け～
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 細谷誠、佐伯翼、三枝智香、藤岡正人、小川郁
2. 発表標題 CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集による遺伝性難聴DFNA5特異的iPS細胞作成と病態生理解析 CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集による遺伝性難聴DFNA5特異的iPS細胞作成と病態生理解析
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 佐伯翼、細谷誠、三枝智香、藤岡正人、小川郁
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来内耳蝸牛外らせん溝細胞におけるPENDRIN相互作用因子の同定
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 三枝智香、細谷誠、佐伯翼、藤岡正人、小川郁
2. 発表標題 低用量ラバマイシン経口投与はマウス蝸牛外らせん溝細胞においてオートファジーを誘導する
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 Hosoya M, Fujioka M, Matsunaga T, Ogawa K
2. 発表標題 In vitro modeling of hereditary hearing loss with human iPSC technology: Cellular pathology and drug discovery
3. 学会等名 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO Experience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡正人、細谷誠、佐伯翼、三枝智香、廣井有香、岡野栄之、小川郁
2. 発表標題 遺伝性難聴Pendred症候群/DFNB4に対する疾患iPS創薬研究
3. 学会等名 第63回日本人類遺伝学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松崎佐栄子、藤岡正人、吉浜佳祐、野口勝、大石直樹、神崎晶、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、西尾信哉、山田浩之、阿部聡子、宇佐美真一、松永達雄、小川 郁
2. 発表標題 EYA4遺伝子変異難聴4症例の聴力像とその経過
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細谷 誠, 藤岡正人, 小川 郁
2. 発表標題 小型霊長類コモンマーモセット内耳発生の解析: 霊長類有毛細胞への再生医学的アプローチの基礎的知見として
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 幹細胞生物学を応用した内耳性難聴の研究
3. 学会等名 ディレグラWebセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 iPS創薬の実際: 感音難聴の治療法開発
3. 学会等名 第17回ENT病診連携カンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐伯翼、藤岡正人、芝田晋介、細谷誠、小川郁、岡野栄之
2. 発表標題 マーモセット蝸牛外らせん溝細胞における細胞間結合の組織学的検討
3. 学会等名 第8回日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口勝、藤岡正人
2. 発表標題 コモンマーモセット蝸牛における老人性難聴遺伝子RAP1A、XKR4の発現パターン
3. 学会等名 第8回日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡正人
2. 発表標題 幹細胞医学を応用した内耳再生医療創薬
3. 学会等名 神戸再生医療勉強会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯翼、細谷誠、芝田晋介、小川郁、藤岡正人、岡野栄之
2. 発表標題 疾患 iPS 細胞でのプロテオミクスが明らかにした Pendred 症候群の新規病態メカニズム
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤岡正人, 細谷誠	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 128
3. 書名 JOHNS Vol.36 No.1(202 特集:難聴を治すー2020年版)	

〔出願〕 計5件

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、特願2020-100055	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

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、特願2020-100056	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

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

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 METHOD FOR PRODUCING ACOUSTIC TRAUMA DEAFNESS MODER ANIMAL, AND ACOUSTIC TRAUMA DEAFNESS MODEL ANIMAL PRODUCED BY TYE SAME	発明者 藤岡 正人、岡野洋尚、小島 博己、栗原 涉、吉田 知彦	権利者 学校法人慶應義塾、学校法人慈恵大学
産業財産権の種類、番号 特許、US11,147,248B2	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔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	小川 郁 (OGAWA Kaoru) (00169179)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授  (32612)	
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)	
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 栄之 (OKANO Hideyuki) (60160694)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授  (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	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)	

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