

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09920

研究課題名(和文) Tリンパ球分画接種による老人性難聴の予防法および予防機序の解明

研究課題名(英文) Establishment and analysis of preventive treatment for age-related hearing loss by transfer of T cell fractions

研究代表者

岩井 大 (Iwai, Hiroshi)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：10232638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：老人性難聴の罹患人口は増加の一途にあり、予防法の確立が急務である。今回報告者は、早期老化・老人性難聴モデルマウスSAMP1を用いて研究したところ、加齢とともに、CD4+Tリンパ球に属する抑制性Tリンパ球(Treg)とインターロイキン1受容体2型発現リンパ球(I1R2)が増加することを見いだした。そこで、これらの細胞の少ない若年期のリンパ球を採取・保存して、5か月例(難聴発症予定時期)前から定期的に静脈注射した。すると、難聴に加え、蝸牛の螺旋神経節の萎縮、血清中の一酸化窒素の低下が認められた。したがって、TregやI1R2を除いたCD4+Tリンパ球の接種が、老人性難聴を予防すると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

障害のない健康な寿命をより長く過ごすことは人類の願いである。しかし、その研究はまだまだ進歩が少なく、加齢性(老人性)難聴についてもまだ予防法が確立していない。こうした加齢研究の遅れの理由として、ヒトでは倫理の問題や長期の年月の必要性があげられる。そこで今回、モデルマウスを用いて研究した。その結果、加齢とともに増加するリンパ球であるTreg、および、I1R2に着目し、これらの細胞が少ない若年時のリンパ球を採取・保存し、難聴発症前後でこれを定期的に注射したところ難聴が予防された。したがって、将来は同様の方法がヒトにも活かされ、老人性難聴が予防できるようになるのではと考える。

研究成果の概要(英文)：The population affected by presbycusis is steadily increasing, and there is an urgent need to establish preventive measures. This time, we conducted a study using SAMP1, a murine model of accelerating senescence and age-related hearing loss (AHL). As a result, we have found that regulatory T lymphocytes (Treg) and interleukin-1 receptor type 2 expressing lymphocytes (I1R2) belonging to CD4+ T lymphocytes increase with aging. Therefore, CD4+ T lymphocytes from young donors, which contain few numbers of Treg and I1R2 were collected and stored and were injected periodically intravenously before and after 5 months when the mice generally start to show AHL. The results indicated that this treatment overcame AHL, the atrophy of the spiral ganglion in the cochlea, and a decrease in serum nitric oxide. Therefore, it is likely that inoculation of CD4+ T lymphocytes excluding Treg and I1R2 is effective clinically to prevent presbycusis.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：老人性難聴 抑制性Tリンパ球 インターロイキン1受容体2型発現リンパ球 一酸化窒素 螺旋神経節
有毛細胞 早期老化・老人性難聴モデルマウス CD4+Tリンパ球

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人口高齢化により老化関連疾患罹患人口も増加の一途にあるが、ヒトでの予防法はいまだ確立していない。老人性難聴においても同様であり、予防法の確立が急務である。これまでに報告者は、早期老化・老人性難聴モデルマウス SAMP1 を用いて研究し、CD4⁺T リンパ球に属するインターロイキン1受容体2型発現リンパ球 (I1R2) と制御性Tリンパ球 (Treg) とが、加齢とともに増加することを見いだした()。そこで、これらの細胞を除去したリンパ球分画を、5か月齢 (SAMP1 難聴発症予定時期) 前から定期的に静脈注射した。すると、難聴に加え、蝸牛の螺旋神経節の萎縮、血清中の一酸化窒素の低下が認められた。したがって、Treg や I1R2 を除いた CD4⁺T リンパ球の接種が酸化ストレスを軽減し、老人性難聴を予防すると考えられた。

なお、インターロイキン1受容体2型発現リンパ球 (I1R2、IL-1R2⁺CD4⁺T リンパ球) は、IL-1 受容体2型を発現して IL-1 をブロックするため、免疫応答を抑制し免疫機能障害を示す。制御性T細胞 (Treg、naturally occurring regulatory T リンパ球、CD25⁺Foxp3⁺CD4⁺、あるいは、FR4^{high}CD4⁺) は、老化した胸腺で多く産生され、全身に散布されて免疫機能を抑制し、組織の萎縮ももたらす。

2. 研究の目的

これまで報告者が示してきた「I1R2 と Treg を除いた CD4⁺T リンパ球分画」の接種による老人性難聴予防法をさらに発展させ、実際の臨床に応用できる難聴予防法を確立する。すなわち、I1R2 や Treg が少ない若いマウス (8か月齢) からリンパ球を採取し凍結保存する。つぎにこの細胞を、難聴の始まる前から後にかけて同系マウスに定期的に接種する。臨床では、患者の胸腺萎縮時期 (およそ20歳) より前にこの分画を採取・保存しておき、難聴発症確認時から自己に接種していくシステムである。この手法により、難聴進行が予防できるのかを検討し、老人性難聴の、ひいては老化・加齢の予防法解明の基盤を構築する。

3. 研究の方法

早期老化・老人性難聴モデルの SAMP1 を6群に分ける。まず、2ヶ月齢 SAMP1 (ドナー) から脾リンパ球を採取する (臨床では末梢血リンパ球に相当する)。ジメチルスルホキシド (DMSO) とともに凍結して一旦保存する。SAMP1 は一般に5ヶ月齢で難聴が始まるので、SAMP1 (ホスト、各群10匹) の4か月齢から1.5ヶ月ごとに5回、上記の細胞を解凍し静脈接種する (1×10^6 個/匹) (Fr 群)。凍結しない脾リンパ球の接種群 (Lc 群) や生食の接種群 (Sa 群) も作製する。また、ホスト SAMP1 の4・8ヶ月齢において、同系胎児胸腺移植 (胸腺半葉を腎被膜下に移植) の群 (Th 群) を作製する。なお、報告者はこれまでの研究で、この胸腺移植は加齢性難聴を予防すること、また、開腹のみ行うシャム手術ではこの予防効果がないことを報告している ()。これらのホストの12ヶ月齢において、また、コントロール (無処置) の2ヶ月齢 (2mo 群)、5ヶ月齢 (5mo 群) の群において、聴力検査 (聴性脳幹反応、ABR。クリック刺激、および、4・12・36Hz の純音)、脾リンパ球におけるTリンパ球分裂能検査 (MTT assay)、および、T1R2・Treg の CD4⁺T リンパ球分画内存在比率の検索 (フローサイトメトリー)、血清一酸化窒素 (nitric oxide, NO)、蝸牛 (有毛感覚細胞・螺旋神経節細胞など) の病理組織学的・免疫化学的検査を行う。

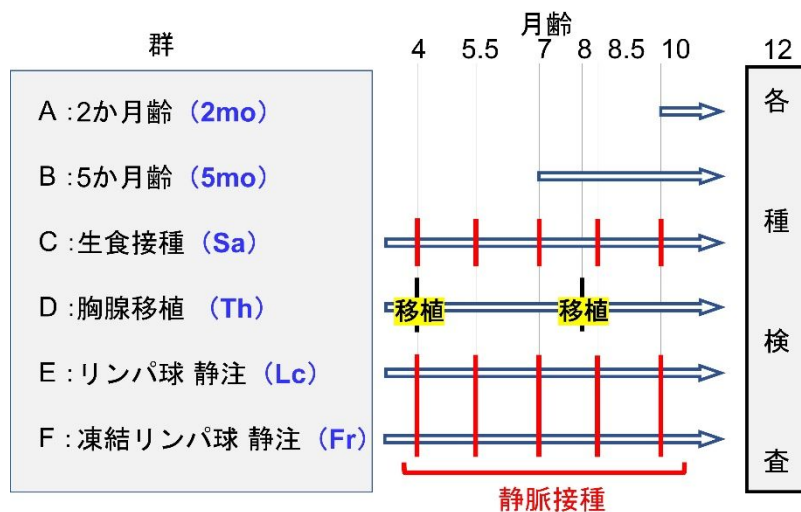


図 1. 実験プロトコール

SAMP1 を 6 群に分け (1 群 10 匹) このうち 4 群には 1.5 カ月に毎 5 回、生食や脾リンパ球を静脈接種した。脾リンパ球のドナー (syngenic) として 2 か月齢 SAMP1 を用いた。

4. 研究成果

(1) SAMP1 はおよそ 5 ヶ月齢で両側感音難聴が明らかとなり、その後加齢とともに閾値が増加するとされる。このマウスの CD4⁺T リンパ球内に占める I1R2・Treg 占有率は、生食接種の 12 ヶ月齢群 (Sa 群) において上昇したが、ポジティブコントロール群の胎児胸腺移植群 (Th 群) や 2 ヶ月齢 SAMP1 をドナーとする脾リンパ球接種群 (Lc 群) で増加は軽度を押さえられていた。これは、一旦凍結・保存され、解凍されたリンパ球の接種群 (Fr 群) でも同様であった (図 2)。

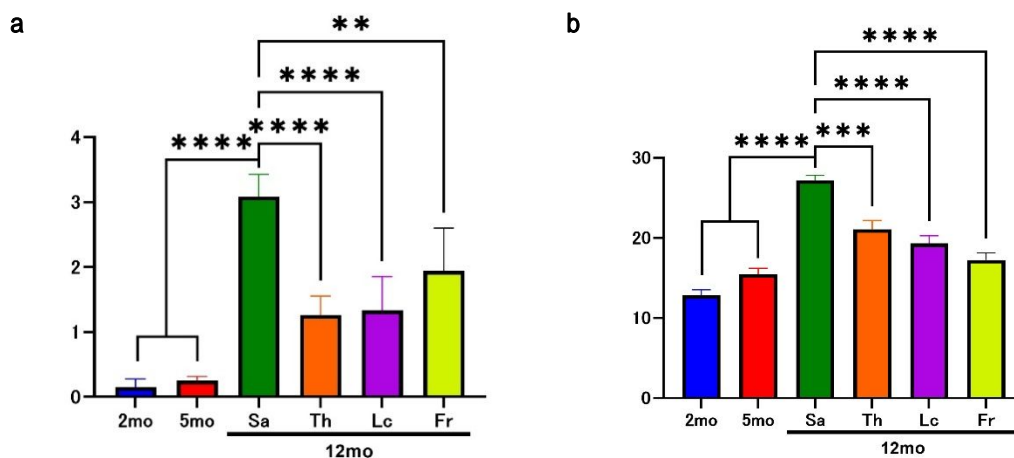


図 2. リンパ球接種の加齢性 I1R2・Treg 増加への抑制効果 (フローサイトメトリー)

脾 CD4⁺T リンパ球で。a) I1R2 (CD121b⁺CD4⁺)、および、b) Treg (FR4⁺highCD4⁺) を検索したところ、Sa 群で増加したこれらの細胞は、2 か月齢ドナーからの定期的リンパ球接種により有意に低下していた。

(2) 内外有毛細胞密度 (図 6) は今回のリンパ球接種によって明らかな変化を認めなかったが、T リンパ球分裂能検査 (図 3)、聴力検査 (ABR、図 4)、螺旋神経節密度 (図 5)、血清一酸化炭素濃度 (図 7) においてはいずれも、12 か月齢の Sa 群で見られるリンパ球分裂能低下 (図 3)、難聴 (図 4)、螺旋神経節萎縮 (図 5)、血清一酸化炭素濃度上昇 (図 7) は、実験群で抑制され、5 か月齢の 5mo 群と有意差を認めなかった。また、実験群の 3 群ではいずれのアッセイにおいても有意差を認めず、今回の焦点である凍結・保存・解凍リンパ球の接種は、難聴進行予防に十分な効果を示すことが示された。

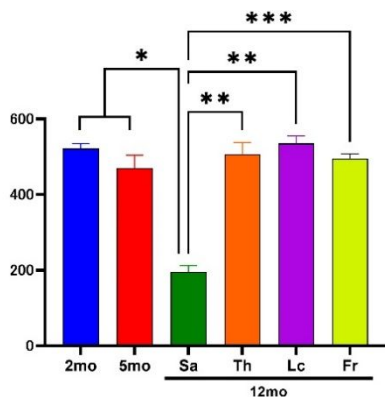


図 3 . リンパ球接種による、加齢性リンパ球機能低下への予防効果 (T リンパ球分裂能検査。Concanavalin A を用いた MTT assay)

12 か月齢の Sa 群において有意に分裂能の低下が認められた。一方、同じ 12 か月齢の実験群 (Th、Lc、Fr) では 5mo と同等の値を示し、リンパ球分裂能が維持されていた。

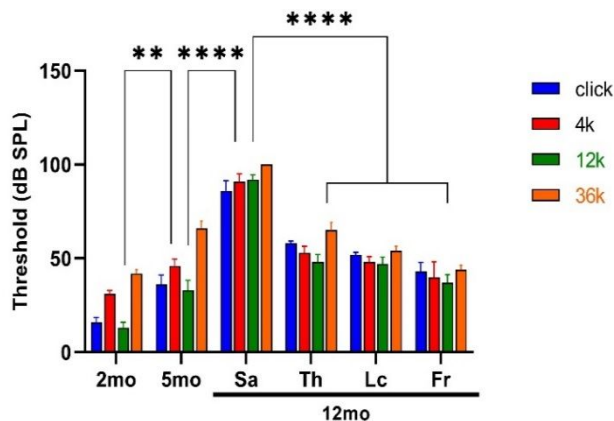


図 4 . リンパ球接種の加齢性聴覚機能低下への予防効果 (聴性脳幹反応、ABR。Click、純音 4、12、36 kHz)

2mo 群、5mo 群、12mo(Sa) 群において、有意に加齢性難聴の進行が認められた。一方、同じ 12 か月齢の実験群 (Th、Lc、Fr) は有意に難聴の進行が抑制されて 5mo 群と同等の聴力を保っていた。

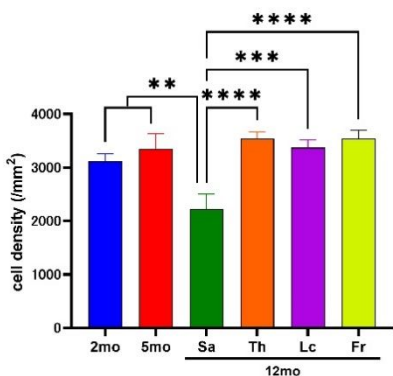


図 5 . リンパ球接種の螺旋神経節細胞萎縮への予防効果 (蝸牛の螺旋神経節細胞密度。病理組織学的検査、HE 染色)

Sa (12mo) 群において、2mo 群や 5mo 群と比して有意な細胞密度低下、すなわち萎縮が認められた。一方、同じ 12 か月齢の実験群 (Th、Lc、Fr) の細胞密度は有意に保たれており、5mo 群と有意差を認めなかった。

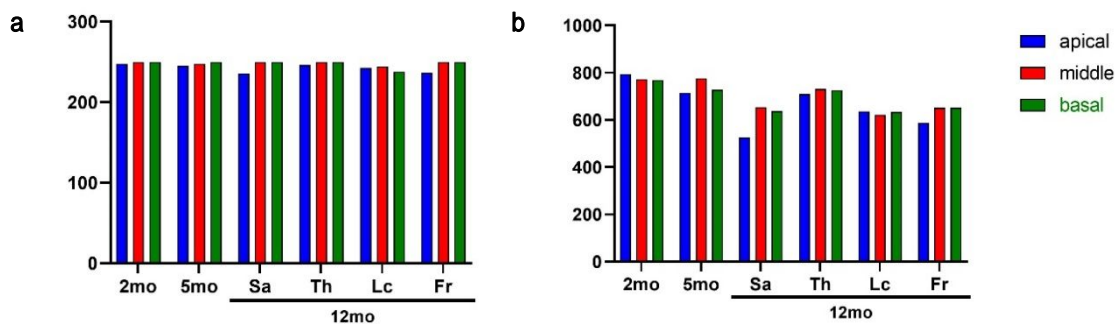


図 6 . リンパ球接種の有無で有毛細胞密度に変化を認めず (免疫蛍光染色、Texas Red-X phalloidin)

a) 内有毛細胞 (IHCs) と b) 外有毛細胞 (OHCs) を分けて細胞数をカウントした。Sa 群は他群と比して外有毛細胞数の低下を認めるものの、その他の値で有意差を認めなかった。

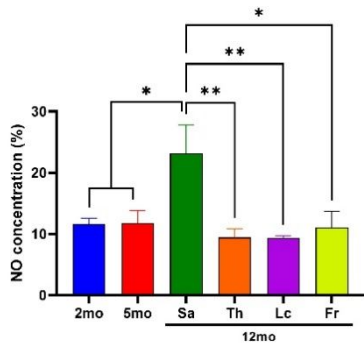


図7. リンパ球接種の血清一酸化窒素濃度抑制効果 (nitric oxide assay)

Sa (12mo) 群において、2mo 群や5mo 群と比して有意な血清 NO 濃度上昇が認められた。一方、同じ12か月齢の実験群 (Th、Lc、Fr) の濃度は5mo 群と有意差を認めず、Sa 群に比し有意に NO 産生が抑えられていた。

(3) IL1R2・Treg は免疫機能を抑制するが、これらの少ない CD4⁺T リンパ球分画接種により T リンパ球機能が維持された (図3)。したがって、今回の実験のリンパ球接種は細胞性 (T リンパ球生) 免疫若返り処置であり、これが老人性難聴を予防する可能性が考えられる。Yousefzadeh らも () マウスを用いた実験において、血液細胞の移入によって老化を操作できることを示した。すなわち、免疫老化を起こさせると (DNA 修復タンパクをコードする Ercc1 を選択的に欠失させ、内因性 DNA 損傷が増加した造血幹細胞を移入) 固形器官の老化も進行し、一方、野生型若年マウスからの造血幹細胞の移入ではこの老化が軽減した。最近、慢性関節リウマチや乾癬、アレルギー性疾患に対し、およそ月1回の注射による生物学的製剤治療が普及してきた。したがって、1.5 か月毎に自己リンパ球を接種する老化予防法は、実際の医療現場でも受け入れられる治療と考える。

(4) 老人性難聴には内耳局所の因子 (遺伝子、強大音暴露) とともに、全身の環境因子 (酸化ストレス、運動、食物摂取、免疫老化や慢性炎症など) が関与する (、)。この中で運動・食物摂取制限・抗酸化物質内服は、酸化ストレスを抑制するとされるものの、免疫機能との関連性は明確にされていない。報告者は以前、食物摂取制限が T リンパ球の IL-2 受容体の発現を亢進させ免疫機能を賦活させることを報告した ()。免疫若返りによって酸化ストレスが抑制され老人性難聴予防に至るのか、酸化ストレス抑制が免疫機能亢進・老人性難聴予防につながるのかは、今後の検討課題である。また、今回の若年ドナーのリンパ球の保存と定期的接種は、難聴予防に焦点を絞ったが、広く老化関連疾患の予防に向け今後一層発展すべき分野と考える。

<引用文献>

- Iwai H, Inaba M. Fetal thymus graft prevents age related - hearing loss and up regulation of the IL-1 receptor type II gene in CD4⁺ T cells. J Neuroimmunol 250, 1-8, 2012
- Iwai H, Inaba M. Fetal thymus graft enables recovery from age-related hearing loss and expansion of CD4-positive T cells expressing IL-1 receptor type 2 and regulatory T cells. Immunity Ageing 12-26, 2015, DOI: 10.1186/s12979-015-0053-9
- Yousefzadeh MJ, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. Nature 594, 100-105, 2021
- Christensen, K, Frederiksen H, Hoffman HJ. Genetic and environmental influences on self-reported reduced hearing in the old and oldest old. J Am Geriatr Soc 49, 1512-1517, 2001
- Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and primary results from an audiometric study of male twins. Ear Hear 18, 114-120, 1997
- Iwai H, Fernandes G. Immunological functions in food-restricted rats: enhancement of expression of high-affinity interleukin-2 receptors on splenic T cells. Immunol Lett 23, 125-133, 1989

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 37件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 岩井 大, Bui Van Dan, 三谷 彰俊, 尹 泰貴, 鈴木 健介, 澤田 俊輔, 小林 良樹, 神田 晃, 稲葉 宗夫	4. 巻 34
2. 論文標題 慢性炎症の原因除去と免疫若返りによる老人性難聴予防	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 50-52
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 Iwai H., Inaba M., Van D. B., Suzuki K., Sakagami T., Yun Y., Kobayashi Y., Kanda A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Prevention of Hearing Loss by Alteration of the Systemic Immune System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Aging Research	6. 最初と最後の頁 29 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/aar.2019.82003	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 三谷 彰俊, 岩井 大, 三輪 徹, 福井 英人, 杉田 侑己, 八木 正夫, 日高 浩史, 鈴鹿 有子	4. 巻 64
2. 論文標題 臨床応用を目指した全身免疫機能改善による加齢性難聴の予防と機序の解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AUDIOLOGY JAPAN	6. 最初と最後の頁 448 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4295/audiology.64.448	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 Iwai Hiroshi, Inaba Muneo, Van Bui Dan, Suzuki Kensuke, Sakagami Tomofumi, Yun Yasutaka, Mitani Akitoshi, Kobayashi Yoshiki, Kanda Akira	4. 巻 357
2. 論文標題 Treg and IL-1 receptor type 2-expressing CD4+ T cell-deleted CD4+ T cell fraction prevents the progression of age-related hearing loss in a mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577628 ~ 577628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577628	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 Kusafuka Kimihide, Sato Yoko, Nakatani Eiji, Baba Satoshi, Maeda Matsuyoshi, Yamanegi Koji, Ueda Kaori, Inagaki Hiroshi, Otsuki Yoshiro, Kuroda Naoto, Suzuki Kensuke, Iwai Hiroshi, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 The implicated clinical factors for outcomes in 304 patients with salivary duct carcinoma: Multi institutional retrospective analysis in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.27034	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 Noda Yuri, Ohe Chisato, Ishida Mitsuki, Okano Kimiaki, Sando Kaori, Hada Naoya, Ebisu Yusuke, Fujisawa Takuo, Yagi Masao, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 22
2. 論文標題 Useful diagnostic histogenetic features of ectopic odontogenic ghost cell tumours	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	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) 10.1186/s12903-022-02169-3	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 Noda Yuri, Ishida Mitsuki, Ueno Yasuhiro, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 22
2. 論文標題 Novel pathological predictive factors for extranodal extension in oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study based on tumor budding, desmoplastic reaction, tumor-infiltrating lymphocytes, and depth of invasion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-022-09393-8	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 Nakano Satsuki, Okumura Yoshihide, Murase Takayuki, Nagao Toshitaka, Kusafuka Kimihide, Urano Makoto, Yamamoto Hidetaka, Kano Satoshi, Tsukahara Kiyooki, Okami Kenji, Kawakita Daisuke, Nagao Toru, Hanai Nobuhiro, Iwai Hiroshi, Kawata Ryo, Tada Yuichiro, Nibu Ken Ichi, Inagaki Hiroshi	4. 巻 80
2. 論文標題 Salivary mucoepidermoid carcinoma: histological variants, grading systems, <i>CRTC1/3 MAML2</i> fusions, and clinicopathological features	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 729 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14586	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 Takada Yohei, Takada Tomoko, Takayasu Sachie, Ogino Yuhei, Higashiyama Yuka, Fukui Kenta, Sakamoto Daiki, Asako Mikiya, Iwai Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Metastasis of Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma to the Nasal Septum after 17 years: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521978	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 Matsuda Masaya, Tanaka Yoshiyuki, Shimora Hayato, Takemoto Naoki, Nomura Miku, Terakawa Ryogo, Hashimoto Kennosuke, Sakae Harumi, Kanda Akira, Iwai Hiroshi, Kitatani Kazuyuki, Nabe Takeshi	4. 巻 916
2. 論文標題 Pathogenic changes in group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in a steroid-insensitive asthma model of mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174732 ~ 174732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174732	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 Suzuki Kensuke, Harada Hiroshi, Takeda Masayuki, Ohe Chisato, Uemura Yoshiko, Kawahara Akihiko, Sawada Shunsuke, Kanda Akira, Sengupta Bhaswati, Iwai Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinicopathological investigation of secretory carcinoma cases including a successful treatment outcome using entrectinib for high-grade transformation: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	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) 10.1186/s12920-022-01155-6	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 -

1. 著者名 AOYAMA JUN, KUWAHARA TATSU, SANO DAISUKE, FUJISAWA TAKUO, TOKUHISA MOTOHIKO, SHIMIZU MINAKI, SAKAGAMI TOMOFUMI, ICHIKAWA YASUSHI, IWAI HIROSHI, ORIDATE NOBUHIKO	4. 巻 1
2. 論文標題 Combination of Performance Status and Lymphocyte-monocyte Ratio as a Novel Prognostic Marker for Patients With Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 353 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10047	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 Ito Hiroko, Ishida Mitsuaki, Ebisu Yusuke, Okano Kimiaki, Sandoh Kaori, Noda Yuri, Miyasaka Chika, Fujisawa Takuo, Yagi Masao, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Utility of an immunocytochemical analysis for <scp>pan Trk</scp> in the cytodiagnosis of secretory carcinoma of the salivary gland	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	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) 10.1002/dc.24750	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 Okano Kimiaki, Ishida Mitsuaki, Sandoh Kaori, Ito Hiroko, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Review of the cytological features of olfactory neuroblastoma: A retrospective single center study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	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) 10.1002/dc.24728	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 Hamada Satoko, Kobayashi Yoshiki, Sakamoto Daiki, Shimamura Akihiro, Kuroda Kazumichi, Kawachi Risaki, Kanda Akira, Asako Mikiya, Gotoh Minoru, Okubo Kimihiro, Tomoda Koichi, Iwai Hiroshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Long-term sublingual immunotherapy provides better effects for patients with Japanese cedar pollinosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 646 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.01.003	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 Kobayashi Yoshiki, Kanda Akira, Bui Dan Van, Yun Yasutaka, Nguyen Linh Manh, Chu Hanh Hong, Mitani Akitoshi, Suzuki Kensuke, Asako Mikiya, Iwai Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Omalizumab Restores Response to Corticosteroids in Patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis and Severe Asthma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 787 ~ 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9070787	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 Hidaka Hiroshi, Tarasawa Kunio, Fujimori Kenji, Obara Taku, Fushimi Kiyohide, Sakagami Tomofumi, Yagi Masao, Iwai Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Identification of risk factors for mortality and delayed oral dietary intake in patients with open drainage due to deep neck infections: Nationwide study using a Japanese inpatient database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2002 ~ 2012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.26660	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 Kanda Akira, Yun Yasutaka, Van Bui Dan, Nguyen Linh Manh, Kobayashi Yoshiki, Suzuki Kensuke, Mitani Akitoshi, Sawada Shunsuke, Hamada Satoko, Asako Mikiya, Iwai Hiroshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Corrigendum to "The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions" [Allergol Int 70 (2021) 9?18]	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 277 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2021.01.002	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 Kanda Akira, Yun Yasutaka, Bui Dan Van, Nguyen Linh Manh, Kobayashi Yoshiki, Suzuki Kensuke, Mitani Akitoshi, Sawada Shunsuke, Hamada Satoko, Asako Mikiya, Iwai Hiroshi	4. 巻 70
2. 論文標題 The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 9 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.11.001	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 Suzuki Kensuke, Iwai Hiroshi, Utsunomiya Keita, Kono Yumiko, Kobayashi Yoshiki, Van Bui Dan, Sawada Shunsuke, Yun Yasutaka, Mitani Akitoshi, Kondo Naoyuki, Katano Tayo, Tanigawa Noboru, Akama Tomoya, Kanda Akira	4. 巻 398
2. 論文標題 Combination therapy with lenvatinib and radiation significantly inhibits thyroid cancer growth by uptake of tyrosine kinase inhibitor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112390 ~ 112390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112390	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 Miyata Eri, Miyamoto Makoto, Shiromoto Osamu, Kobayashi Yoshiki, Yagi Masao, Kitawaki Tomoki, Kawaura Takayuki, Tomoda Koichi, Iwai Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Early voice therapy for unilateral vocal fold paralysis improves subglottal pressure and glottal closure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 102727 ~ 102727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjoto.2020.102727	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 Okumura Yoshihide, Nakano Satsuki, Murase Takayuki, Ueda Kaori, Kawakita Daisuke, Nagao Toshitaka, Kusafuka Kimihide, Urano Makoto, Yamamoto Hidetaka, Kano Satoshi, Tsukahara Kiyooki, Okami Kenji, Nagao Toru, Hanai Nobuhiro, Iwai Hiroshi, Kawata Ryo, Tada Yuichiro, Nibu Ken Ichi, Inagaki Hiroshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognostic impact of <i>CRTC1/3 MAML2</i> fusions in salivary gland mucoepidermoid carcinoma: A multiinstitutional retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4195 ~ 4204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14632	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 Ito Hiroko, Ishida Mitsuaki, Miyasaka Chika, Okano Kimiaki, Sandoh Kaori, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 48
2. 論文標題 Prominent oncocytic metaplasia in pleomorphic adenoma: A potential diagnostic pitfall	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	6. 最初と最後の頁 765 ~ 768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dc.24443	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 Yun Yasutaka, Kanda Akira, Kobayashi Yoshiki, Van Bui Dan, Suzuki Kensuke, Sawada Shunsuke, Baba Kazuyasu, Yagi Masao, Asako Mikiya, Okazaki Haruka, Ikeda Hiroki, Kawamura Shigeki, Nakamura Akihiko, Dombrowicz David, Tomoda Koichi, Iwai Hiroshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Increased CD69 expression on activated eosinophils in eosinophilic chronic rhinosinusitis correlates with clinical findings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 232 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.11.002	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 Kiyohara T., Tanimura H., Miyamoto M., Shijimaya T., Nagano N., Nakamaru S., Makimura K., Iwai H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Two cases of BRAF mutated, bulbar conjunctival melanoma, and review of the published literature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 207 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14060	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 Kobayashi Yoshiki, Kanda Akira, Yun Yasutaka, Bui Dan Van, Suzuki Kensuke, Sawada Shunsuke, Asako Mikiya, Iwai Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Reduced Local Response to Corticosteroids in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 326 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10020326	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 Okano Kimiaki, Ishida Mitsuaki, Sandoh Kaori, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 48
2. 論文標題 Cytological features of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands: A diagnostic challenge	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	6. 最初と最後の頁 149 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dc.24333	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 Kanda Akira, Yasutaka Yun, Van Bui Dan, Suzuki Kensuke, Sawada Shunsuke, Kobayashi Yoshiki, Asako Mikiya, Iwai Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Multiple Biological Aspects of Eosinophils in Host Defense, Eosinophil-Associated Diseases, Immunoregulation, and Homeostasis: Is Their Role Beneficial, Detrimental, Regulator, or Bystander?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 20 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00892	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 SANO DAISUKE, FUJISAWA TAKUO, TOKUHISA MOTOHIKO, SHIMIZU MINAKI, SAKAGAMI TOMOFUMI, HATANO TAKASHI, NISHIMURA GOSHI, ICHIKAWA YASUSHI, IWAI HIROSHI, ORIDATE NOBUHIKO	4. 巻 39
2. 論文標題 Real-world Treatment Outcomes of the EXTREME Regimen as First-line Therapy for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Multi-center Retrospective Cohort Study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6819 ~ 6827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13898	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 Kojima Yuka, Kawaoka Yumi, Sawada Shunsuke, Hayashida Saki, Okuyama Kohei, Yutori Hirokazu, Kawakita Akiko, Ishida Suguru, Soutome Sakiko, Yanamoto Souichi, Umeda Masahiro, Iwai Hiroshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical significance of periosteal reaction as a predictive factor for treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 913 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-00994-1	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 Ishida Mitsuaki, Okano Kimiaki, Sandoh Kaori, Ebisu Yusuke, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Cytological features of basal cell adenocarcinoma of the salivary glands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	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) 10.1002/dc.24178	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 Bui Dan Van, Kanda Akira, Kobayashi Yoshiki, Sakata Yoshiko, Kono Yumiko, Kamakura Yoshiyuki, Jinno Takao, Yun Yasutaka, Suzuki Kensuke, Sawada Shunsuke, Asako Mikiya, Nakamura Akihiko, Dombrowicz David, Utsunomiya Keita, Noboru Tanigawa, Tomoda Koichi, Iwai Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A Novel Approach for Investigating Upper Airway Hyperresponsiveness Using Micro-CT in Eosinophilic Upper Airway Inflammation such as Allergic Rhinitis Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 252 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9070252	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 Kobayashi Yoshiki, Konno Yasunori, Kanda Akira, Yamada Yoshiyuki, Yasuba Hirotaka, Sakata Yoshiko, Fukuchi Mineyo, Tomoda Koichi, Iwai Hiroshi, Ueki Shigeharu	4. 巻 49
2. 論文標題 Critical role of CCL4 in eosinophil recruitment into the airway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 853 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13382	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 Okano Kimiaki, Arimoto Tomoko, Ishida Mitsuaki, Sandoh Kaori, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 47
2. 論文標題 Collagenous crystalloids in pleomorphic adenoma of the parotid gland	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	6. 最初と最後の頁 612 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dc.24149	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 Fujisawa Takuo, Tsuta Koji, Yanagimoto Hiroaki, Yagi Masao, Suzuki Kensuke, Nishikawa Kenji, Takahashi Masaru, Okada Hisatake, Nakano Yasushi, Iwai Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Quantitative immunohistochemical assay with novel digital immunostaining for comparisons of PD?L1 antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	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) 10.3892/mco.2019.1801	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 Kanda Akira, Kobayashi Yoshiki, Asako Mikiya, Tomoda Koichi, Kawauchi Hideyuki, Iwai Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Regulation of Interaction between the Upper and Lower Airways in United Airway Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 27 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medsci7020027	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 Kanda Akira, Kondo Kenji, Hosaka Naoki, Kobayashi Yoshiki, Van Bui Dan, Yun Yasutaka, Suzuki Kensuke, Sawada Shunsuke, Asako Mikiya, Nakamura Akihiko, Tomoda Koichi, Sakata Yoshiko, Tsuta Koji, Dombrowicz David, Kawauchi Hideyuki, Fujieda Shigeharu, Iwai Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Eosinophilic Upper Airway Inflammation in a Murine Model Using an Adoptive Transfer System Induces Hyposmia and Epithelial Layer Injury with Convex Lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 22 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medsci7020022	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩井 大, 三谷 彰俊, 福井 英人, 鈴鹿 有子, 日高 浩史
2. 発表標題 加齢性聴覚障害を予防するリンパ球の検討
3. 学会等名 Audiology Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩井 大
2. 発表標題 慢性炎症と免疫老化の回避による老人性難聴予防
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩井 大
2. 発表標題 慢性炎症の原因除去と免疫若返りによる老人性難聴予防
3. 学会等名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三谷 彰俊, 岩井 大, 三輪 徹, 八木 正夫, 日高 浩史, 鈴木 健介, 神田 晃
2. 発表標題 若年時に採取された凍結自己リンパ球を用いた加齢性難聴の予防-老人性難聴モデルマウスを用いた検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩井 大, 三谷 彰俊, 福井 英人, 鈴鹿 有子, 日高 浩史
2. 発表標題 加齢性聴覚障害を予防するリンパ球の検討
3. 学会等名 Audiology Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三谷 彰俊
2. 発表標題 免疫からみる難聴発生機序とその対-細胞性(Tリンパ球性)免疫機能改善による加齢性難聴予防の可能性
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三谷 彰俊, 岩井 大, 三輪 徹, 福井 英人, 杉田 侑己, 八木 正夫, 日高 浩史, 鈴鹿 有子
2. 発表標題 臨床応用を目指した全身免疫機能改善による加齢性難聴の予防と機序の解明
3. 学会等名 Audiology Japan
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究紹介04 関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座ホームページ http://www7.kmu.ac.jp/ent/research/04.html 研究紹介04 関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座ホームページ http://www7.kmu.ac.jp/ent/research/04.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	小林 良樹 (KOBAYASHI Yoshiki) (10375298)	関西医科大学・医学部・講師 (34417)	
研究分担者	尹 泰貴 (YUN Yasutaka) (60620755)	関西医科大学・医学部・助教 (34417)	
研究分担者	稲葉 宗夫 (INABA Muneo) (70115947)	関西医科大学・医学部・非常勤講師 (34417)	
研究分担者	神田 晃 (KANDA Akira) (70375244)	関西医科大学・医学部・准教授 (34417)	

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
---------	---------