

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09593

研究課題名（和文）胸腺移植を用いた細胞性免疫機能改変による老人性難聴予防とヒトへの応用

研究課題名（英文）Prevention of presbycusis by modifying cellular immune function using thymus transplantation and its application to humans

研究代表者

杉田 侑己（SUGITA, Yuki）

関西医科大学・医学部・研究医員

研究者番号：50786697

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：世界一の超高齢社会である本邦において、健康寿命を損なうおそれのある加齢性難聴の予防法確立は急務である。報告者は以前、早期加齢性難聴進行や胸腺萎縮を呈する老化促進モデルマウス SAMP1を用いて、若齢の同系マウス脾細胞を定期的に静脈注射することで加齢性難聴の進行が予防されることを明らかにした。今回、この現象がC57BL/6マウスを用いても認められるのかを検討したところ、C57BL/6マウスにおいても加齢性難聴をはじめ、有毛細胞数の減少やNF- $\kappa$ Bの上昇が予防された。したがって、若齢の同系マウス脾細胞を静脈注射による加齢性難聴の予防はSAMP1に特異的ではなく、将来的にヒトへの臨床応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、抗加齢医学への関心が高まってきているが、ヒトにおける研究では長期の年月がかかるなどの理由で研究が進まず、加齢性難聴の予防法は確立していない。報告者は老化促進モデルマウスを用いて加齢性難聴予防法を研究してきたが、他の動物でも同様の結果が得られるのであれば、将来的にヒトにおいても加齢性難聴が予防できるのではないかと考える。

研究成果の概要（英文）：In Japan, the world's most aged society, there is an urgent need to establish preventive methods for age-related hearing loss, which may impair healthy life expectancy. Using SAMP1, a mouse model of accelerated aging that exhibits early progression of age-related hearing loss and thymic atrophy, the reporter previously demonstrated that regular intravenous injection of splenocytes from young mice of the same strain prevented the progression of age-related hearing loss. In the present study, we examined whether this phenomenon was also observed in C57BL/6 mice, and found that C57BL/6 mice were also prevented from developing age-related hearing loss, as well as from having a decreased number of hair cells and elevated NF- $\kappa$ B levels. Therefore, the prevention of age-related hearing loss by intravenous injection of splenocytes from young mice of the same strain is not specific to SAMP1 and is expected to be clinically applicable to humans in the future.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：加齢性難聴 ナイーブT細胞 Inflammaging 有毛細胞 NF- $\kappa$ B oxi-inflamm-aging C57BL/6 EGFP

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 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦は世界一の超高齢社会であり、高齢者の割合は類を見ないスピードで上昇している。近年抗加齢への関心が高まっており、寿命の質が重視されるようになってきた。しかし、健康寿命を損なう可能性のある加齢性難聴の予防法は確立されていない。これまでに報告者は、早期に聴力低下、胸腺退縮を呈する老化促進モデルマウス SAMP1 を用いて、ナイーブ T 細胞を産生する同系胎児胸腺の移植により加齢性難聴の進行が予防されることを明らかにしてきた( )。さらに、ナイーブ T 細胞を多く含む、若齢の同系マウス脾細胞を定期的に静脈注射することでも、胎児胸腺の移植と有意差なく、加齢性難聴の進行が予防されることを明らかにした( )。加齢性難聴予防の機序を明らかにするとともに、これらの加齢性難聴の予防が SAMP1 に特異的でないという証明が、将来的にヒトへの臨床応用につながると期待される。

### 2. 研究の目的

これまでに報告者が示してきた、老化促進モデルマウス SAMP1 を用いた、胎児胸腺の移植や若齢リンパ球の静脈投与による加齢性難聴の進行予防が C57BL/6 マウスにおいても同様の結果が得られるのかを検討する。また、C57BL/6 マウスの全身の細胞に緑色蛍光タンパクが発現された eGFP (enhanced Green fluorescence protein) マウスを用いて、ホストに供給されたドナーリンパ球が内耳にどのように影響するのかを検討する。ナイーブ T 細胞を供給する全身免疫の改変が、加齢性難聴を予防する機序が明らかとなれば、より効率的に臨床応用につなげられる可能性がある。

### 3. 研究の方法

あらかじめ、ドナーの 2 か月齢 C57BL/6 マウスおよび 2 か月齢 eGFP マウスから脾細胞を採取し、ジメチルスルホキシドとともに凍結保存した。次にホストの C57BL/6 を 5 群に分けた。無処置の 2 か月齢の群 (2mo B6)、12 か月齢の群を 4 群作製し、無処置の群、(12mo B6)、4 か月齢、8 か月齢において、eGFP マウスの胎児胸腺をホストの腎被膜下に移植した群 (Th)、4 か月齢から 1.5 か月ごとにあらかじめ凍結保存しておいたリンパ球を解凍後、尾静脈より注射した群 (Lc)、開腹のみ行うシャム手術と生食注射を行った、ネガティブコントロールの群 (Ct) とした。また、eGFP マウスにおいて、無処置の 2 か月齢 (2mo eGFP)、12 か月齢 (12mo eGFP) も作製した (図 1)。これらのマウスが 2 か月齢または 12 か月齢になった時点で、聴力検査として、click 音、8kHz、16kHz、32kHz における聴性脳幹反応 (ABR) を行い、その後蝸牛の組織学的検討、蝸牛や肝臓、脳の qPCR による遺伝子の定量解析を行った。

## プロトコール

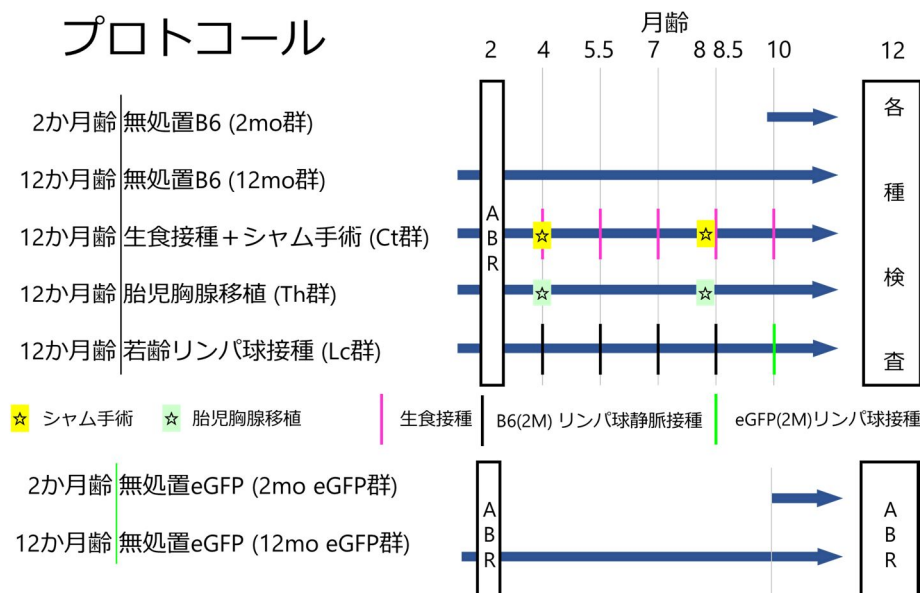


図 1. プロトコール

C57BL/6 を 5 群、eGFP マウスを 2 群にわけた。eGFP マウスは ABR のみ行った。

#### 4. 研究成果

(1) C57BL/6 マウスおよび eGFP マウスにおいて、加齢による聴力の低下を認めた(図 2-a)。一方で、実験群である Th 群、Lc 群は難聴の進行が予防され、2mo B6 群と有意差のない聴力を保っていた(図 2-b)。

らせん神経節細胞密度の加齢による低下は有意差は認めないものの低下傾向であり、実験群では低下が抑制されていた(図 3)。

蝸牛内を観察したところ、eGFP 群では全ての細胞に GFP 蛍光をみとめたが、Th 群、Lc 群において、ドナーリンパ球の浸潤は認められなかった(図 4)。

また、加齢による有毛細胞の減少(図 5)、NF- $\kappa$ B の上昇(図 6)は実験群では抑制され、2mo B6 群と有意差を認めなかった。

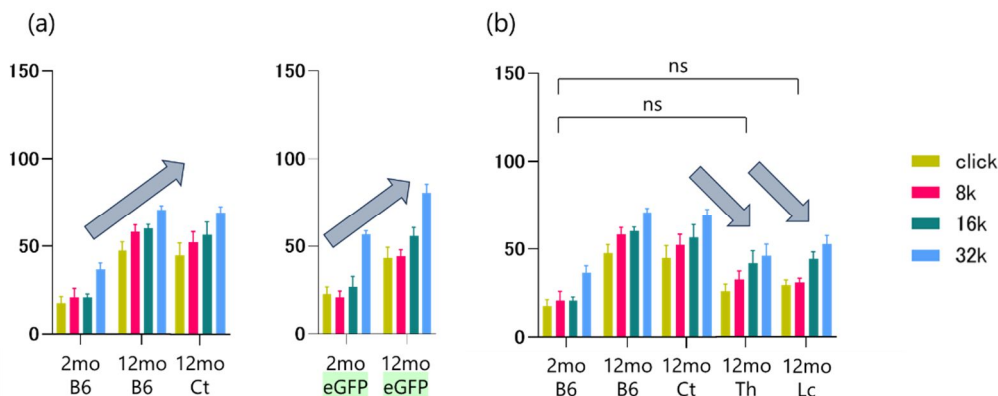


図 2. 加齢性難聴の進行と胸腺移植、脾細胞注射による難聴の予防効果

B6 マウス、eGFP マウスいずれも 2 か月齢から 12 か月齢(無処置群)にかけて加齢により有意に聴力の低下を認めた(a)。一部例外はあるが、実験群である Th 群、Lc 群は処置により難聴の進行が予防され、2mo B6 群と有意差のない聴力を保っていた(b)。(p<0.05)

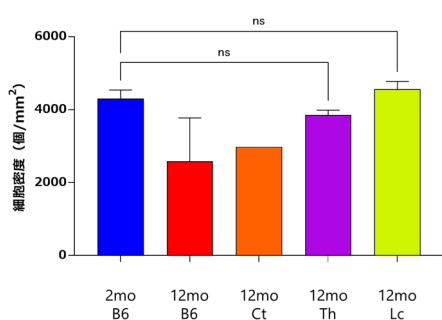


図 3 加齢によるらせん神経節の萎縮への予防効果

らせん神経節の細胞密度は、有意差はないものの、加齢による低下傾向があり、実験群である Th 群、Lc 群は 2mo B6 群と有意差なく低下が抑制された。

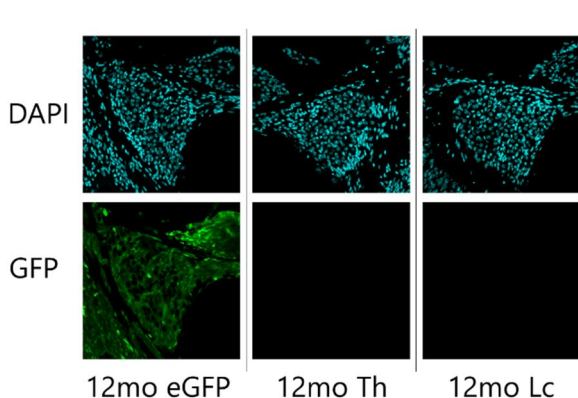


図 4 蝸牛内へドナーリンパ球は浸潤せず

胸腺移植、脾細胞注射により eGFP リンパ球が供給された Th 群と Lc 群において、内耳の GFP 蛍光を観察したところ、ドナー(eGFP)リンパ球の蝸牛への浸潤は認められなかった。らせん神経節の蛍光を示す。

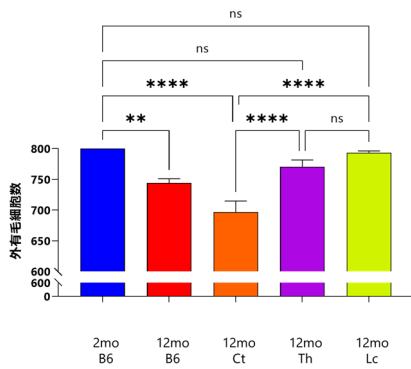


図5 加齢による有毛細胞数減少への予防効果

有毛細胞数は加齢により有意に減少したが、実験群である Th 群、Lc 群は Ct 群と比して有意に有毛残存数の減少が予防され、2mo 群と有意差を認めなかった。

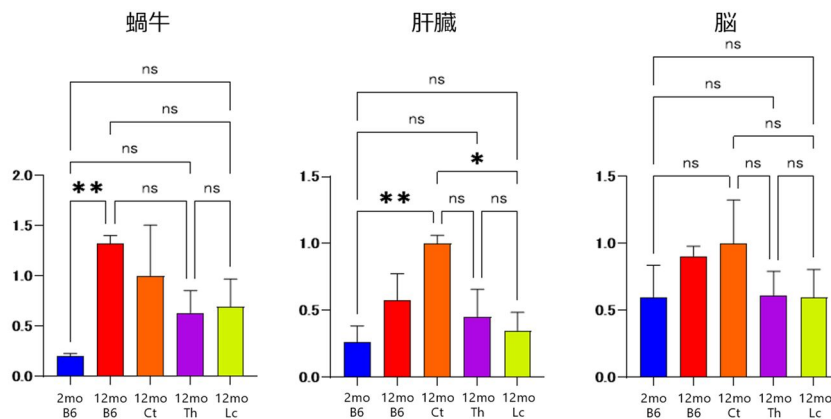


図6 NF- B の加齢による上昇への予防効果

NF- B は細胞老化と炎症経路における役割を通して、老化の重要な制御因子であり ( Songkiatisak P, et al., 2022 )

NF- B は加齢により上昇し、免疫若返り処置により実験群は Ct 群と比して全てにおいて有意差は認めないものの上昇が抑制されており、2mo 群と有意差を認めなかった。

(2) 今回、C57BL/6 マウスを用いて、胎児胸腺の移植と若齢の同系マウス脾細胞の定期的な注射により、加齢性難聴の進行が予防されることを明らかにした ( 図 2 )。また、組織学的検討では、加齢による、らせん神経節細胞密度の低下傾向、有毛細胞数の減少を認め、胎児胸腺の移植や若齢の同系マウス脾細胞移植によりそれらの低下、減少は予防された ( 図 3、図 5 )。SAMP1 では蝸牛内にドナーリンパ球が浸潤していないことを HE 染色で見ていた ( ) が、今回免疫蛍光染色でより明らかとなった ( 図 4 )。すなわち、胎児胸腺の移植や若齢の同系マウス脾細胞の定期的な注射による加齢性難聴の進行予防法は、今回、C57BL/6 マウスにおいても認められ、SAMP1 に特異的な現象ではないことが明らかとなった。さらに、SAMP1 では検討していなかった、慢性炎症の加齢による遷延も改善されることを示すことができた ( 図 6 )。

(3) 胸腺はナイーブ T 細胞を産生する臓器であり、胎児胸腺の移植を行うことでナイーブ T 細胞が供給される。一方で、若齢マウスの血液にはナイーブ T 細胞が多く含まれており、これを注射することでナイーブ T 細胞を供給することができる。実際、胸腺移植を行った Th 群と、若齢マウスの脾細胞を注射した Lc 群との間で、聴力検査をはじめ、有意差を認めなかったため若齢マウスのリンパ球投与は、胎児胸腺の移植と同等の効果があると考えられる。近年、老化に免疫が深く関わっていることが周知されるようになってきており、Yousefzadeh らも、若齢マウスのリンパ球移入により固形臓器の老化が予防されることを報告している ( )。De la Fuente らが、酸化ストレスと、慢性炎症、免疫老化の悪循環を oxi-inflamm-aging と提唱した ( )。そこで、ナイーブ T 細胞の供給がどのように作用して加齢性難聴の進行予防につながるのか、oxi-inflamm-aging の観点から以下の機序 ( 図 7 ) を考察した。



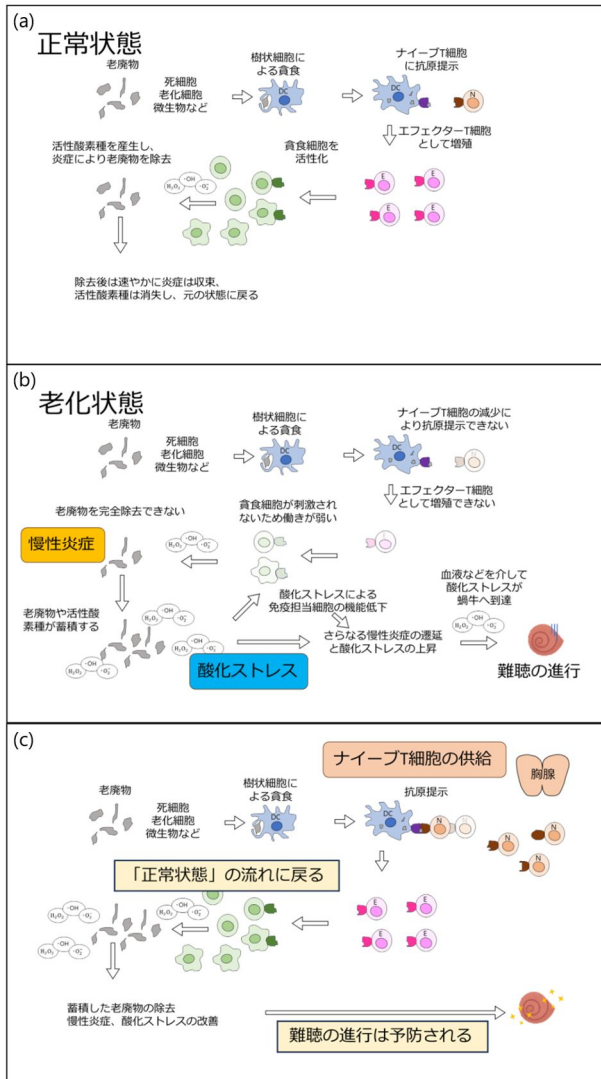


図 7 ナイーブ T 細胞供給による加齢性難聴予防の機序

正常な状態では、組織中の病原微生物や死細胞などの老廃物は樹状細胞により貪食される。樹状細胞からナイーブ T 細胞に抗原提示され、ナイーブ T 細胞はエフェクター T 細胞として増殖し、貪食細胞を活性化させる。貪食細胞が活性酸素種を産生し、老廃物を除去する。その後、炎症は収束、活性酸素種は消失し、元の状態に戻る (a)。しかし、老化によりナイーブ T 細胞が減少すると、樹状細胞が抗原提示できず、エフェクター T 細胞の増殖や貪食細胞の活性化ができない。そうすると老廃物を完全除去できず、慢性炎症が遷延する。蓄積する老廃物を除去するために活性酸素種がさらに産生され、酸化ストレスが引き起こされる。酸化ストレスは免疫担当細胞の機能低下を起こすため、さらなる慢性炎症の遷延、そして酸化ストレスの上昇を引き起こす。全身に蓄積された酸化ストレスが血液などの液性因子を介して蝸牛に到達し、難聴を引き起こす (b)。ここで胸腺移植や若齢マウスのリンパ球接種を行うことでナイーブ T 細胞が供給されると「正常状態」の流れに戻る。慢性炎症と酸化ストレスの悪循環は解消され、難聴の進行が予防される (c)。

(4) ナイーブ T 細胞の供給による加齢性難聴の予防が SAMP1 のみに起こることではないのであれば、ヒトにおいても同様の結果が得られる可能性がある。しかし、ヒトにおいて、同じことを行うためには、胸腺が退縮する前の時点で胸腺組織を採取、あるいは大量のリンパ球を採取し、加齢性難聴の進行が始まるまで数十年間保管しておかなければならない。その点をどのように解決していくかが今後の課題である。一方で、加齢性難聴が予防される機序が少しずつ明らかとなってきたが、全身免疫改変の効果は蝸牛だけでなく、全身の固形臓器に及んでいる可能性がある。今後、加齢性難聴だけでなく、全身の老化関連疾患の予防にも発展させられると考える。

<引用文献>

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. *Immun Ageing*. 12-26, 2015.

Mitani A, Iwai H, Inaba M, et al. Inoculation of lymphocytes from young mice prevents progression of age-related hearing loss in a senescence-associated mouse model. *Exp Gerontol*, Jun 15;177:112184, 2023.

Yousefzadeh MJ, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*, 594, 100-105, 2021.

De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des*. 15(26), 3003-3026, 2009.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

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 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 Sawada Shunsuke, Kojima Yuka, Yasui Hiroki, Kirihigashi Mako, Yun Yasutaka, Hayashida Saki, Rokutanda Satoshi, Soutome Sakiko, Yanamoto Souichi, Umeda Masahiro, Iwai Hiroshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Treatment and outcome of maxillary sinusitis associated with maxillary medication-related osteonecrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 408 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.01.012	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 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 Ito Hiroko, Ishida Mitsuaki, Ebisu Yusuke, Okano Kimiaki, Sandoh Kaori, Noda Yuri, Miyasaka Chika, Fujisawa Takuo, Yagi Masao, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 49
2. 論文標題 Utility of an immunocytochemical analysis for <sc>pan Trk</sc> 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 E329-E335
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 49
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 E301-E306
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 Soutome Sakiko, Otsuru Mitsunobu, Hayashida Saki, Murata Maho, Yanamoto Souichi, Sawada Shunsuke, Kojima Yuka, Funahara Madoka, Iwai Hiroshi, Umeda Masahiro, Saito Toshiyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96480-8	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 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 Soutome Sakiko, Otsuru Mitsunobu, Hayashida Saki, Yanamoto Souichi, Sasaki Miho, Takagi Yukinori, Sumi Misa, Kojima Yuka, Sawada Shunsuke, Iwai Hiroshi, Umeda Masahiro, Saito Toshiyuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Periosteal reaction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): clinical significance and changes during conservative therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 6361 ~ 6368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-021-06214-9	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 Nakano Satsuki, Okumura Yoshihide, Murase Takayuki, Nagao Toshitaka, Kusafuka Kimihide, Urano Makoto, Yamamoto Hidetaka, Kano Satoshi, Tsukahara Kiyoaki, 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 Noda Yuri, Ishida Mitsuaki, 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 402
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 Sakamoto Yuki, Oyama Gohei, Umeda Masahiro, Funahara Madoka, Soutome Sakiko, Nakamura Wataru, Kojima Yuka, Iwai Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Effect of decreased tongue pressure on dysphagia and survival rate in elderly people requiring long-term care	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 856 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jds.2021.09.031	査読の有無 無
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 Mitsuaki, Yamaka Ryosuke, Ueno Yasuhiro, Sakagami Tomofumi, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 23
2. 論文標題 MMP14 expression levels accurately predict the presence of extranodal extensions in oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-023-10595-x	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 Mitani Akitoshi, Iwai Hiroshi, Inaba Muneo, Van Bui Dan, Miwa Toru, Nguyen Linh Manh, Hanh Chu Hong, Sakagami Tomofumi, Suzuki Kensuke, Kobayashi Yoshiki, Yun Yasutaka, Sugita Yuuki, Kanda Akira	4. 巻 177
2. 論文標題 Inoculation of lymphocytes from young mice prevents progression of age-related hearing loss in a senescence-associated mouse model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 112184 ~ 112184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2023.112184	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 三谷 彰俊, 岩井 大	4. 巻 33(3)
2. 論文標題 【老年性難聴の予防-基礎研究から見えてくるもの】Oxi-Inflamm-Agingから考える聴覚老化予防の検討	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 137 ~ 146
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Yoshiki, Chu Hanh Hong, Bui Dan Van, Yun Yasutaka, Nguyen Linh Manh, Mitani Akitoshi, Suzuki Kensuke, Asako Mikiya, Kanda Akira, Iwai Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 The Neutralization of the Eosinophil Peroxidase Antibody Accelerates Eosinophilic Mucin Decomposition	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2746 ~ 2746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12232746	査読の有無 無
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, Shimamura Akihiro, Iwai Hiroshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Identification of Risk Factors for Mortality and Prolonged Hospitalization in Patients Treated With Surgical Drainage for Otogenic Intracranial Complications: A Nationwide Study Using a Japanese Inpatient Database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000004038	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 Noda Yuri, Sakagami Tomofumi, Suzuki Kensuke, Fujisawa Takuo, Yagi Masao, Iwai Hiroshi, Tsuta Koji	4. 巻 252
2. 論文標題 Direct specimen collection during routine operation improves nucleic acid quality in genetic analysis samples for head and neck tumors: A retrospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 154943 ~ 154943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2023.154943	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 Nguyen Linh Manh, Kanda Akira, Kamioka Yuji, Tokuhiro Keizo, Kobayashi Yoshiki, Yun Yasutaka, Bui Dan Van, Chu Hanh Hong, Le Nhi Kieu Thi, Suzuki Kensuke, Mitani Akitoshi, Shimamura Akihiro, Fukui Kenta, Dombrowicz David, Iwai Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Mouse eosinophil associated ribonuclease 2 exacerbates the allergic response	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Allergy	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) 10.1111/all.16061	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, Nguyen Linh Manh, Kanda Akira, Chu Hanh Hong, Thi Le Nhi Kieu, Yun Yasutaka, Kobayashi Yoshiki, Suzuki Kensuke, Mitani Akitoshi, Shimamura Akihiro, Fukui Kenta, Sawada Shunsuke, Dombrowicz David, Iwai Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 CD69 Signaling in Eosinophils Induces IL-10 Production and Apoptosis via the Erk1/2 and JNK Pathways, Respectively	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 360 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom14030360	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 Ikoma Tatsuki, Matsumoto Toshihiko, Boku Shogen, Motoki Yusuke, Kinoshita Hidefumi, Kosaka Hisashi, Kaibori Masaki, Inoue Kentaro, Sekimoto Mitsugu, Fujisawa Takuo, Iwai Hiroshi, Naganuma Makoto, Tanizaki Hideaki, Hisamatsu Yoji, Okada Hidetaka, Kurata Takayasu	4. 巻 73
2. 論文標題 Safety of immune checkpoint inhibitors in patients aged over 80 years: a retrospective cohort study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-024-03707-4	査読の有無 無
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 三谷彰俊、杉田侑己、岩井大
2. 発表標題 T細胞機能改善による加齢性難聴予防 -臨床応用を目指して-
3. 学会等名 第32回日本耳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三谷 彰俊、岩井 大、福井 英人、日高 浩史
2. 発表標題 C57BL/6マウスを用いた免疫若返り処置による加齢性難聴の予防
3. 学会等名 第32回日本耳科学会
4. 発表年 2022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 第122回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三谷彰俊
2. 発表標題 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 第1回日本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、日高浩史、鈴鹿有子、福井英人、杉田侑己、八木正夫
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 第66回日本聴覚医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三谷彰俊、岩井大、Nguyen Manh Linh, Le Thi Kieu Nhi, 嶋村晃宏、福井研太、尹泰貴、鈴木健介、小林良樹、神田晃
2. 発表標題 naive T 細胞供給による加齢性難聴の予防と機序の解明
3. 学会等名 第40回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三谷彰俊、岩井大
2. 発表標題 C57BL/6 マウスを用いた胸腺移植による加齢性難聴予防の検討
3. 学会等名 第33回日本耳科学会
4. 発表年 2023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>

#### 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	岩井 大  (IWAI Hiroshi)  (10232638)	関西医科大学・医学部・教授   (34417)	
研究分担者	小林 良樹  (KOBAYASHI Yoshiki)  (10375298)	関西医科大学・医学部・准教授   (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・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
---------	---------