

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 29 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390399

研究課題名(和文)聴覚受容体遺伝子の機能解析および難聴モデルマウスの作製

研究課題名(英文)Functional characterization of putative mechano-electrical transducer channel proteins using knockout mice.

研究代表者

鶴川 眞也 (UGAWA, SHINYA)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20326135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類機械刺激受容チャネルの有力候補である酸感受性イオンチャネルASIC1bがマウス蝸牛有毛細胞の感覚毛に発現していることを見出し、聴覚受容チャネルの候補遺伝子と考え、ノックアウト(KO)マウスを用いて解析を行った。KOマウス有毛細胞の形態は正常ながら、聴性脳幹反応検査にて軽度の聴力障害を認めた。歪成分耳音響放射も低下しており、外有毛細胞の聴覚受容チャネルに機能障害が生じていると予想された。また、ASIC1bと結合する新規サブユニットを同定し、ASIC1bと共発現させると、機械刺激に感受性を示すことがわかった。以上より、ASIC1bは聴覚受容チャネルの主要構成タンパク質であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether ASIC1b located at the ankle regions of stereocilia in mouse auditory hair cells contributes to normal auditory function, using ASIC1b knockout (KO) mice. Transmission electron microscopy demonstrated that the morphology of inner and outer hair cells of adult KO mice were normal. Patch-clamp experiments showed that immature inner and outer hair cells of wild-type mice generated large inward currents in response to acidic stimuli, and those currents were abolished in the presence of amiloride, an inhibitor of ASIC1b. Proton-induced ASIC-like currents were still detected in inner and outer hair cells of age-matched KO mice, suggesting that other ASIC subtypes also exist in mouse auditory hair cells. We are currently conducting ABR (auditory brainstem response) and DPOAE (distortion product otoacoustic emission) tests to evaluate peripheral auditory function in KO mice. Further experiments are needed to elucidate functional roles of ASIC1b in the stereocilia.

研究分野：耳科学

キーワード：酸感受性イオンチャネル メカノセンサー 有毛細胞 難聴 ノックアウトマウス ABR DPOAE ASIC1b

## 1. 研究開始当初の背景

蝸牛有毛細胞の感覚毛には、機械的に開閉される機械刺激電気変換イオンチャネル (mechano-electrical transduction (MET) チャネル) が存在し、鼓膜の振動に由来する機械刺激を電気信号に変換している。感覚毛 (不動毛) は背の高いものから低いものへと順序よく配列し、感覚毛が背の高い側へ屈曲すると機械刺激電流 (MET 電流) が惹起され、有毛細胞は脱分極する。この生理学的現象を説明するため、MET チャネルは感覚毛の先端付近に位置し、ヒモ状の構造物 (tip link) によって機械的に開閉されるというチップリンク仮説が立てられている (図1)。有毛細胞に生じる MET 電流は、アミロライド (利尿剤の一種) およびその誘導体で抑制されることが知られているが、MET チャネルの分子実体は不明であった (現在も不明)。

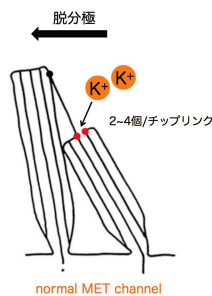


図1 チップリンク仮説 感覚毛の先端付近に、チップリンクによって機械的に開閉される MET チャネルが存在する。感覚毛が背の高い方へ傾くと、MET チャネルが活性化され、カリウムイオンが流入する。

われわれは、線虫の機械刺激 (触覚) 受容チャネル degenerin の哺乳類ホモログである酸感受性イオンチャネル (acid-sensing ion channel; ASIC) が MET チャネルと類似した薬理的性質を示すことに着目し、形態学的手法を用いて、サブタイプの一つである ASIC1b がマウス蝸牛有毛細胞の感覚毛に発現していることを見出した。酸感受性イオンチャネル ASIC は、細胞膜 2 回貫通型の陽イオンチャネルであり、哺乳類では ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3、ASIC4 の 6 つのサブタイプが存在している。ASIC は、いくつかのサブタイプを除いて、水素イオンによって活性化されるが、degenerin との構造上の相似性から、機械的にも開閉されることが想定されている。

では、感覚毛の ASIC1b はどのような刺激に応答しているのであろうか。感覚毛は、カリウムイオン濃度の高い内リンパ液に常時曝されている。内リンパ液の水素イオン濃度は厳密にコントロールされており、蝸牛における内リンパ管 (蝸牛管) の pH は 7.4 (中性) である。ASIC1b が開くためには、細胞外 pH が 6.4 よりも低くなる必要があることから、感覚毛の ASIC1b が水素イオンによって活性化されているとは考えにくい。これまでの解析から、ASIC1b は、少なくとも感覚

毛の基部 (感覚毛とクチクラ板が交差する箇所) には発現しているが、この部位は、感覚毛が屈曲した際に、最も直接的に外力を受けるところである。これらの事実より、われわれは、感覚毛基部の ASIC1b は感覚毛の屈曲に応じて機械的に開閉されていると考えた。さらに、ASIC1b は感覚毛の先端にも発現しており、基部と先端の両方で、MET チャネルとして機能していると仮説を立てた。

そこで、ASIC1b の聴覚における生理的役割について、ASIC1b ノックアウト (KO) マウスを使って解析を開始した。遺伝子操作により有毛細胞が変性・死滅してしまうと、難聴を来すことは当然であり、詳細な解析も困難になる。しかし、走査型電子顕微鏡を用いて観察した限りでは、KO マウスの有毛細胞に形態異常は認められず、パッチクランプ等の解析に十分に耐えられるようであった。本課題は、ASIC1b KO マウスで起こり得る聴力障害について、徹底的に解析を施すために開始したものである。

## 2. 研究の目的

我が国では、出生 1000 人に一人の割合で重度難聴児が生まれており、その半数近くは原因不明とされる。難聴の発症メカニズムを解明するためには、MET チャネル遺伝子の同定が必要不可欠である。また、分子レベルで明らかになれば、MET チャネルを標的とした創薬が開始となり、臨床応用可能な MET チャネルの活性調節剤が得られるかもしれない。さらに、前庭系の有毛細胞でも同一分子が MET チャネルとして機能していると予想され、平衡機能障害に関するわれわれの理解を深めるためにも、速やかに MET チャネル分子を単離する必要がある。

ASIC1b は、マウス蝸牛有毛細胞の感覚毛に発現する機械刺激感受性の陽イオンチャネルであり、MET チャネルの本体である可能性がある。また、ASIC チャネルは 3 量体を構成すると考えられており、有毛細胞には ASIC 遺伝子ファミリーに属する他のサブユニットが存在しているはずである。本研究の目的は、ASIC1b が MET チャネルであることを証明し、ASIC1b と複合体を構成するサブユニットを探索することであった。

## 3. 研究の方法

研究の目的を、(1) ASIC1b が MET チャネルであることの証明、(2) ASIC1b と複合体を構成するサブユニットの探索とに大別し、それぞれについて詳細な方法を記載する。(1) ASIC1b が MET チャネルであることの証明

ASIC1b が MET チャネル (あるいは、そのサブユニットの一つ) であることを証明するには、ASIC1b の感覚毛における局在が、MET チャネルの directional sensitivity (感覚毛が背の高い側へ屈曲した場合にのみ機械刺激電流が惹起されるという方向特性) に

適合すること、生後、MET チャンネルが電氣的に成熟していく経過と ASIC1b の出現および発現上昇パターンとがある程度一致していること、ASIC1b KO マウスに難聴所見が認められること、KO マウスの有毛細胞で記録できる MET 電流が減弱していること、強制発現させた ASIC1b が機械刺激によって活性化されること の少なくとも 5 項目が必要がある。そこで、それぞれに対して、以下の実験を行った。

ASIC1b の局在・・・ASIC1b を認識する抗 ASIC1 抗体を用いて免疫組織化学を行い、感覚毛における詳細な発現部位を決定した。観察には、共焦点レーザー顕微鏡、超解像顕微鏡、透過型電子顕微鏡を用いた。

ASIC1b の出現と成熟・・・マウス有毛細胞の電気生理学的特性は、出生直後の幼若型から 10 日前後で成熟型へと変化する。特に MET チャンネルは、生後 2 日目 (postnatal day 2: P2) に蝸牛の基底回転に出現し、その発現領域は、時間の経過と共に頂回転方向へ拡大し、P4 には頂回転の先端に達する。そこで、ASIC1b も同様の経過をたどるかどうかが、抗 ASIC1 抗体を用いて、免疫組織化学を行った。

ASIC1b の聴力測定・・・4、8、12 週齢の野生型マウスと KO マウス、さらにヘテロマウスを対象に聴性脳幹反応 ABR (auditory brainstem response) 検査を行った。刺激音として、周波数 8、16、32 kHz のトーンピップを用いた。

MET 電流の解析・・・野生型、ホモ、ヘテロの各遺伝子型マウスから蝸牛を摘出し、チャンバー上に固定した。次に、外有毛細胞の感覚毛をジェット水流を使って屈曲させ、その際に惹起される MET 電流を、パッチクランプ法を用いて記録した。また、内・外、両有毛細胞の成熟度を評価するため、電位依存性のカリウム電流も記録した。

別のアプローチとして、歪成分耳音響放射 DPOAEs (distortion product otoacoustic emissions) を測定し、外有毛細胞の機能を評価した。この検査は、外有毛細胞の発達が正常な場合に限り、MET チャンネルの機能 (イオン透過性の程度) を反映している。

ASIC1b の機械刺激感受性・・・ASIC1b を CHO-K1 細胞に強制発現させ、チャンバー上に固定した。次に、機械刺激として、灌流速度を変化させることで細胞にずり応力を加え、あるいはガラス棒を用いて細胞を直接押し、その際に惹起される電流を、パッチクランプ法を用いて記録した。また、同様の実験を、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて行った。

(2) ASIC1b と複合体を構成するサブユニ

ットの探索

サブタイプの種類を明らかにするために、まず、メッセンジャー RNA レベルで検索を行った。さらに、可能性の高いサブタイプに関して、ノックインマウスの作出を開始した。ASIC4 については、UC Davis の Knockout Mouse Project (KOMP) Repository からレポーターマウスを購入し、 $\beta$ -gal 染色にて分布を検討した。として、以下に記す。

野生型マウスの蝸牛を取りだし、チャンバー上に固定した。次に、パッチクランプ電極を用いて有毛細胞の内容物を回収した。細胞数個程度から得られた内容物を集め、逆転写酵素 superscript III を用いて cDNA を合成し、それらをテンプレートとして、RT-PCR を行った。ASIC の全てのサブタイプについて検討を行い、得られた PCR 産物の特異性については、DNA シークエンスにより確認した。PCR プライマーは、ゲノム上でイントロンを挟むように設計した。これにより、メッセンジャー RNA 由来の PCR 産物とゲノム由来のものを区別することができる。

の実験で検出されたサブタイプについて、免疫組織化学法を用いて同定を試みた。同時に、各サブタイプ (ASIC1a、ASIC1b、ASIC3) と蛍光物質とを融合させたノックインマウスの作出を開始した。得られるマウスの ASIC タンパク質は、あらかじめ蛍光物質で標識されているので、直接顕微鏡で観察することによって、あるいは蛍光物質に対する免疫組織化学を行うことによって、細胞下レベルで検出することができる。ASIC4 に関しては、既述の通り、レポーターマウスを使って、その発現と分布とを検討した。

#### 4. 研究成果 について

ASIC1a と ASIC1b とは、互いに N 末端配列のみが異なる N-terminal splice variant の関係にある。ASIC1b の局在を細胞下のレベルで明らかにするためには、ASIC1b に特異的な N 末端側のアミノ酸配列を認識する抗体が必要である。われわれは、そのような抗体の作製を試みたが、上手くいかなかった。一方で、C 末端を認識する良質の抗体は既に得られていた。ただし、この抗 ASIC1 抗体は ASIC1a と ASIC1b の両者を認識するので、得られたシグナルがどちらのチャンネルタンパク質を反映しているのか、区別する必要があった。われわれは、野生型マウスの感覚毛で観察された免疫陽性反応は、ASIC1b KO マウスでは消失していたことから、ほとんどのシグナルは ASIC1b 由来であると判断した。

そこで、生後 6 日齢 (P6)、P7、P60、P75 の野生型マウスから蝸牛を摘出し、抗 ASIC1 抗体を用いて免疫組織化学を施行した。その結果、以前の報告と同様に<sup>1)</sup>、内・外、両有毛細胞において、感覚毛の基部、ちょうど感

覚毛とクチクラ板とが交差する部位に ASIC1b の免疫陽性反応を認めた。超解像顕微鏡を用いて、さらに詳細に陽性シグナルを観察したところ、ASIC1b チャンネルは感覚毛の abneural side (ラセン靱帯に向かう側) であり、蝸牛軸のある側とは正反対に当たる) に偏って存在していた (図 2)。

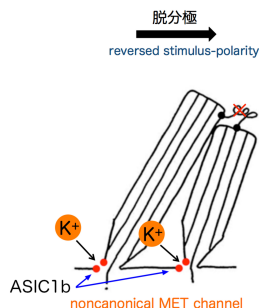


図 2 感覚毛における ASIC1b の局在 ASIC1b は感覚毛の根元において、abneural side (ラセン靱帯に向かう側) に位置する。この場所は、非古典的 MET チャンネルの発現部位と完全に一致する。

一般に、MET チャンネルは感覚毛の先端付近に位置し、チップリンクによって機械的に開閉されると考えられている。実際に、感覚毛が背の高い側へ屈曲して生じる通常の (非病態下の) MET 電流は、チップリンクを破壊すると消失してしまう。ところが、昨年度、チップリンク破壊後でも、感覚毛をさらに大きく屈曲させると、通常よりも大きな MET 電流が観察されることがわかった。面白いことに、この電流の大部分は、通常の MET 電流とは異なり、感覚毛が背の低い側へ屈曲する際に記録される。しかもその活性化には、感覚毛同士をつなぐリンク様の構造物を一切必要としない。これらの知見から、感覚毛基部の abneural side に MET チャンネルが存在し、感覚毛が背の低い側へ傾くと、その時生じる細胞膜からの伸展刺激によって MET チャンネルが開閉すると考えられる。この予想される MET チャンネルの局在部位こそ、まさに ASIC1b が発現している箇所であり、チップリンク非存在下で、ASIC1b は MET チャンネルとして機能していると思われた。

チップリンクを破壊したときに記録される MET 電流は、通常とは逆の方向特性を持つことから、reverse-polarity 電流と呼ばれている。この ASIC1b に起因するであろう電流は、チップリンク存在下ではほとんど記録されず、その生理的意義は不明である。しかし、チップリンクによって制御される MET チャンネル (古典的 MET チャンネル) と reverse-polarity 電流を引き起こす MET チャンネル (非古典的 MET チャンネル) の薬理特性は極めて類似しており、現在、非古典的 MET チャンネルは古典的 MET チャンネルの前駆体と考えられている。おそらく、TMC1 などの何らかの因子が非古典的 MET チャンネルを感覚毛の先端へ輸送し、チップリンクと正しく複合体を作らせることで、非古典的

MET チャンネルは古典的 MET チャンネルとして機能するようになるのであろう。

その場合、ASIC1b が非古典的 MET チャンネルであるならば、ASIC1b の免疫反応は、感覚毛の先端付近にも認められるはずである。しかしながら、抗 ASIC1 抗体を用いた免疫組織化学では、感覚毛の基部でしか検出できなかった。その原因として、チップリンク 1 本当たりの MET チャンネルの個数は 3 個程度と極めて少なく、通常の形態学的手法では検出が難しいことが挙げられる。したがって、ASIC1b は感覚毛の先端付近にも発現しているが、検出できないだけだと考えられる。

について

ASIC1b 免疫陽性反応は、P1 まで認められなかった。P2 になると、蝸牛の基底回転に分布する内・外、両有毛細胞に陽性反応が出現した。その発現領域は、時間の経過と共に頂回転方向へ拡大し、P4 には頂側端の有毛細胞に到達した。免疫 (発現) 強度は P7 まで一様に上昇したことから、この時期までは ASIC1b の発現レベルが上昇していると考えられた。この ASIC1b の発現上昇パターンは、有毛細胞で記録されている MET 電流の成熟経過と非常によく相関するものであり、ASIC1b が (古典的) MET チャンネルである可能性が強く示唆された。

について

ABR の結果、4、8、12 週齢の ASIC1b KO マウスに約 20dB の軽度難聴を認めた。さらに、KO マウスの聴覚器に形態異常は認められず、非進行性の感音性難聴と考えられた。これらの所見から、ASIC1b は正常聴力の獲得に必須の分子であると断定できた。ただし、ASIC1b はラセン神経節のニューロンにも発現しているため、難聴の原因が有毛細胞にあるのか、ラセン神経節にあるのか、この方法ではわからない。そこで、DPOAEs で判断することにした (参照)。

について

パッチクランプ法にて内・外、両有毛細胞の電位依存性カリウム電流を調べたところ、KO マウスに異常は認められず、正常に成熟していると考えられた。

ASIC1b は水素イオンによって活性化される。そこで、感覚毛における ASIC1b の発現を機能的に証明するため、両有毛細胞の水素イオンに対する応答を調べた。未成熟 (P6 まで) の野生型マウス両有毛細胞に pH 5.0 の酸性溶液を投与したところ、一過性の内向き電流が記録され、この反応は ASIC の阻害剤であるアミロライドで抑制された。次に、未成熟の KO マウス両有毛細胞に水素イオンを投与したところ、内向き電流は大幅に減弱していたものの、完全には消失していなかった。つまり、1b 以外のサブタイプも両有毛細胞に発現していることが示唆された。

ASIC1b は成獣でも発現しているため、成熟 (P20 以上) した野生型マウスの両有毛細胞に同じ水素イオン刺激 (pH 5.0) を加え、その応答を調べた。ところが、ASIC1b が発現しているにもかかわらず、内向き電流が全く観察されなかった。この結果は、成熟した有毛細胞の ASIC1b は、水素イオン以外の何らかの刺激によって活性化されることを示唆しており、ASIC1b が機械的に開閉されているという仮説と矛盾しないものである。

そこで、ジェット水流 (40 Hz で方向を逆転させる) を用いて KO マウス外有毛細胞の感覚毛を屈曲させ、惹起される MET 電流を計測した。ASIC1b の古典的 MET チャネルおよび非古典的 MET チャネルへの関与を考慮し、チップリンク存在下と非存在下の両環境下で調べた。しかし、チップリンクの有無にかかわらず、KO マウスにも MET 電流は残っていた。電流の大きさを野生型マウスのもものと比較したが、細胞間でのばらつきが大きく、一定の傾向は見出せなかった。

KO マウスにおける MET 電流の減弱を明らかにするため、別のアプローチとして、歪成分耳音響放射 DPOAEs を調べた。外有毛細胞は、(古典的) MET チャネルの活性化を介した陽イオンの流入と、それに伴う膜電位の変化に応じて、細胞体が伸縮するという性質がある。その際、刺激音には存在しない周波数成分の音が生成される。このユニークな性質を利用して、外有毛細胞の機能を調べる検査が DPOAE 検査である。外有毛細胞が伸縮するためにはプレスチンと呼ばれるモータータンパク質が必要である。われわれは、免疫組織化学法を用いて、プレスチンが KO マウスの外有毛細胞で正常に発現していることを確認し、その上で、検査を施行した。その結果、8-16 kHz の刺激音に対して、軽度の DP 低下が認められ、外有毛細胞の MET チャネルに何らかの障害が起こっていると考えられた。この所見は、ASIC1b が古典的 MET チャネルとして機能していることを示唆するものである。また、KO マウスでは、少なくとも有毛細胞の機能障害が難聴の発症に関与していると考えられた。

#### について

CHO-K1 細胞とアフリカツメガエル卵母細胞に ASIC1b を強制発現させ、灌流液の流速を変えることで機械刺激 (ずり応力) を加えたが、有意な電氣的応答は得られなかった。また、ガラス棒を使って、直接、細胞に機械刺激を加えたが、やはり無反応であった。以上より、ASIC1b は、単独ではメカノセンサーとして機能しないと考えられた。

#### について

P0、P7、P30 の野生型マウスから蝸牛を摘出し、両有毛細胞からメッセンジャー RNA を含んだ内容物を回収した。cDNA を合成し、RT-PCR 法を用いて ASIC サブタイプの検索

を行ったところ、すべてのサンプルにおいて、全 ASIC サブタイプが検出された。

#### について

上記 の手法は、偽陽性が多い。そこで、形態学的な証拠を求め、各サブタイプに対する市販抗体をすべて用意して、免疫組織化学を行ったが、良好な結果は得られなかった。また、抗体の作製も試みたが、良い抗体は得られなかった。結局、免疫組織化学に適する抗体は、従来より使ってきた抗 ASIC1 抗体しか存在せず、この抗体も ASIC1a と ASIC1b とを区別できるわけではない。そこで、各 ASIC サブタイプと蛍光タンパク質とを融合させたノックインマウスの作出を開始した。ASIC1a は赤色蛍光物質の TagRFP-T で、ASIC1b は青色蛍光物質の mTagBFP2 で、ASIC3 は緑色蛍光物質の EGFP で標識することにした。これらのマウスについては、現在、作出中である。

ASIC4 に関しては、異なるアプローチを行った。文献上、ASIC4 は、水素イオン非感受性のサブタイプとされる。したがって、チャネルとしての特性は、よくわかっていない。そこで、われわれは、ASIC4 をアフリカツメガエル卵母細胞に強制発現させ、電気生理学的解析を行った。その結果、ASIC4 は、水素イオンによって活性化されるのではなく、常時、陽イオンを細胞内へ流入させるリーク型 (漏れ型) チャネルであることがわかった (阻害剤がないと確実な証明は難しいので、現在、スクリーニング中である)。さらに重要なことは、リーク型チャネルは、はじめからチャネルが開いているので、細胞膜からの伸展刺激に応じて容易に電流量が変化するという、すなわち機械刺激に感受性を示すということである。このことは、単独では機械刺激で活性化されない ASIC サブタイプも、ASIC4 と複合体を形成することで機械刺激感受性を獲得できるという特筆すべき可能性を意味している。

そこで、内耳における ASIC4 の局在を調べるため、ASIC4 レポーターマウスを作出した。β-gal 染色にて内耳における ASIC4 メッセンジャー RNA の分布を検討したところ、蝸牛、卵形嚢、球形嚢、膨大部稜の有毛細胞に強い発色反応を認めた。ASIC1b は蝸牛のみならず、前庭系の有毛細胞にも発現しているので、ASIC1b と ASIC4 は、内耳全体にわたり、有毛細胞の感覚毛において複合体を形成していると思われた。ASIC4 の細胞内局在を明らかにするためには、特異的な抗体が必要である。われわれは、3種類の抗体を作製したが、どれも機能しなかった。ASIC4 に関しても、ノックインマウスの作出が必要と思われ、現在、準備を始めている。

#### (3) おわりに

MET チャネルは感覚毛の先端付近に存在するという生理学の定説があり、感覚毛の基

部で同定された ASIC1b が MET チャネルの本体である可能性を指摘しても、あまり理解は得られなかった。感覚毛の先端付近に MET チャネルが存在することは、生理学的に極めて理にかなっている。問題は、その発現量が極めて少ないことであり、従来の形態学的手法で検出できるとは思えない。感覚毛基部の MET チャネルは、チップリンクがある限り、ほとんど機能しない。したがって、ASIC1b が機械刺激受容チャネルであり、かつ感覚毛の基部のみに存在しているとしたら、KO マウスに難聴が発症するはずがない。総合的に考えると、ASIC1b は、感覚毛の先端付近にも発現しており、(古典的) MET チャネルとして機能していると考えるのが妥当であろう。今後、有毛細胞における ASIC1b と ASIC4 との相互作用を中心に、解析を進めていく必要がある。

#### <引用文献>

Ugawa S, et al. Neuroreport 17:1235-9 (2006). PMID: 16951561  
Marcotti W, et al. J Neurosci 34 :5505-14 (2014). PMID: 24741041  
Kim KX, et al. J Gen Physiol 142 :493-505 (2013). PMID: 24127526  
Kurima K, et al. Cell Rep 12:1606-17 (2015). PMID: 26321635

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計 1 件)

鵜川 眞也、Clinical Neuroscience、内耳有毛細胞における酸感受性イオンチャネル ASIC1b の発現と機能、査読無、29 巻、1353-1356 (2011)。

#### [学会発表](計 5 件)

鵜川 眞也、内耳有毛細胞における酸感受性イオンチャネル ASIC1b の発現と機能、第 74 回日本解剖学会中部支部学術集会、2014 年 10 月 12 日、金沢大学医学部(金沢)

鵜川 眞也、内耳有毛細胞における酸感受性イオンチャネル ASIC1b の発現と機能、第 57 回日本神経化学学会大会(招待講演)、2014 年 10 月 1 日、奈良県新公会堂(奈良)

鵜川 眞也、内耳有毛細胞における酸感受性イオンチャネル ASIC1b の発現と機能、第 40 回大阪めまい研究会(招待講演)、2012 年 10 月 7 日、阪急ターミナルスクウェア(大阪)

鵜川 眞也、内耳メカノセンサーチャネルの分子実体は?、第 22 回日本耳科学会総会学術講演会(招待講演)、2012 年 10 月 4 日、名古屋国際会議場(名古屋)  
鵜川 眞也、内耳有毛細胞における酸感

受性イオンチャネル ASIC1b の発現と機能、第 115 回札幌耳鼻咽喉科医会学術研修会(招待講演)、2012 年 8 月 4 日、京王プラザホテル(札幌)

#### [図書](計 0 件)

#### [産業財産権] 出願状況(計 0 件)

#### 取得状況(計 0 件)

#### [その他]

平成 27 年 10 月 1 日現在、本研究で得られた知見の一部を海外学術誌に投稿中。掲載後、ホームページ(作成中)上で公開予定。  
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/anat2.dir/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

鵜川 眞也(UGAWA, Shinya)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 20326135

##### (2)研究分担者

喜多村 健(KITAMURA, Ken)  
東京医科歯科大学・その他部局等・教授  
研究者番号: 90010470

野口 佳裕(NOGUUCHI, Yoshihiro)  
信州大学・医学部・教授  
研究者番号: 50282752

村上 信五(MURAKAMI, Shingo)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 80157750

植田 高史(UEDA, Takashi)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 90244540

梶田 健二(KAJITA, Kenji)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号: 80381820

佐久間 英輔(SAKUMA, Eisuke)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 90295585

##### (3)連携研究者

該当者なし

##### (4)研究協力者

Dr. Corne Kros  
University of Sussex, UK