

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293058

研究課題名(和文)難聴の病態理解に資する内耳体液環境の総合的基礎研究

研究課題名(英文)Analyses of the electrochemical properties in the unique extracellular solution of the inner ear and their possible involvement in pathological processes of deafness

研究代表者

日比野 浩(Hibino, Hiroshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70314317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：難聴は大きな社会的問題である。将来、この疾患を克服するため、本課題では音の受容器官である内耳蝸牛に焦点を当て、その中を満たす細胞外液「内リンパ液」の特殊な電位・イオン濃度の成立機序や機能的意義、水環境との関係を研究した。内リンパ液は血管条と呼ばれる上皮組織により保たれる。電気生理的測定・生化学実験・数理モデル解析により、血管条に発現するイオン輸送分子の働きを示し、内リンパ液環境の維持における役割を同定した。また、この組織に発現する輸送タンパク質を網羅的に同定した。本研究の成果は、難聴の病態生理の理解や治療法の開発に貢献すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Deafness provides a strong impact for human society. To overcome this disease in future, in this study we focused the cochlea of the inner ear. This organ is filled with an unusual extracellular fluid that exhibits a highly positive potential and a high $[K^+]$. We examined the mechanism underlying formation of these unique properties and their possible relevance to water movement. The endolymph is maintained by an epithelial tissue, stria vascularis. By using in vivo electrophysiological approaches, biochemical techniques and computational modeling, we showed functionality of several ion transport molecules in the stria and their roles in the maintenance of the endolymphatic properties. Moreover, we performed comprehensive analysis of membrane proteins of the stria and identified numerous ion transport molecules whose expression had not been reported in the tissue. These results may contribute to elucidation of pathological processes of deafness and development of the medical therapies.

研究分野：聴覚、薬理学、生理学

キーワード：内耳 イオン 水 電気生理 数理モデル

1. 研究開始当初の背景

我が国の難聴患者は一千万人を数える。その多くは、音の末梢受容器官である内耳蝸牛の障害に依る。本課題では、将来、難聴を克服するため、多角的手法を駆使し、理解が進んでいない内耳蝸牛の特殊体液「内リンパ液」の基礎研究を行った。

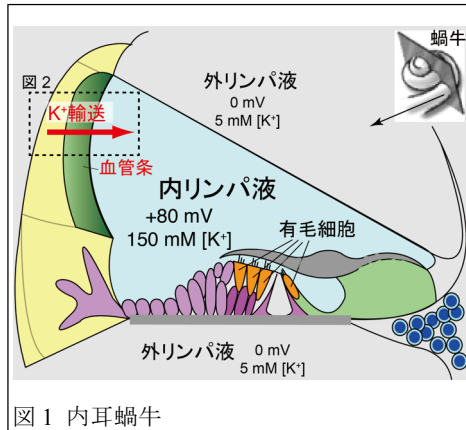


図1 内耳蝸牛

蝸牛(図1)は、2種類のリンパ液で満たされる。外リンパ液は、通常の細胞外液と同じイオン組成を示す。一方、内リンパ液は、150 mMの高K⁺濃度と、+80 mVの高電位を常に示す特異な外液である。この特殊環境は、聴覚の感覚細胞である有毛細胞の感度を大きく高めているため、聴覚に不可欠である。内リンパ液の高電位・高K⁺の成立については、この体液に接する上皮組織「血管条」が必須であり、さらに血管条の種々のK⁺輸送分子の共役により駆動される外リンパ液から内リンパ液へのK⁺の一方方向性輸送の重要性が指摘されてきた(図1)。研究代表者は、実験的手法と数理モデルにより、K⁺輸送に依存した内リンパ液高電位の成立機序の主軸を明らかにしてきた。

しかし、内リンパ液環境に深く関わるとされる個々のK⁺輸送分子の実際の働きは、十分に明らかにされていなかった。また、代表者らの数理モデルや過去の知見では、血管条のK⁺輸送へ他のイオン輸送が共役することも示唆されていた。さらに、蝸牛のpH恒常性が破綻すると難聴になるため、K⁺輸送との関連が指摘されていた。このようなイオン輸送の実態は不明であった。一般に、イオン運搬は浸透圧勾配を生み、水移動を伴う。内リンパ液には、生体高分子ヒアルロン酸が含まれる。これはイオンと結合して構造変化を惹起し、保水量を変化させる。よって、血管条のイオン輸送は、複雑な経路を介して内リンパ液の容量の調節に関わる可能性があるが、その観点からはあまり見られていなかった。これらの未解決事項は、内耳疾患を理解する上でも極めて重要である。

2. 研究の目的

以上をふまえ、本研究では、内リンパ液や血管条のK⁺動態を支えるシステムと分子基盤の解析を進め、それらと内リンパ液の電位・イオン環境との相関を総合的に理解し、水運搬との関係を考察することを目的とした。

3. 研究の方法

①電気生理実験

動物を用いた電気生理実験に関しては、事前に動物実験計画書を作成の上、新潟大学の動物実験委員会に提出し、内容の承認を得た。「動物の保護及び管理の法律」「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」を遵守して実験を遂行した。動物には十分な麻酔を投与し、痛覚や角膜への刺激で反応がないことを確認してから、内耳を開放した。電気生理実験中は、麻酔を1時間ごとに加え、心拍数をモニターしながら深度を保った。

電位とK⁺濃度を同時に測定できるK⁺微小電極を作製の上、蝸牛に挿入し(Nin et al., PNAS 2008)、種々の条件下で血管条や内リンパ液の環境の変化を観察した。

実験データの理論的解析については、代表者らが以前に開発した数理モデル(Nin et al., PNAS 2012)を活用した。

②イオンコンダクタンス顕微鏡(SICM)

SICMは、電気化学的な方法により、非接触で生細胞の表面を高解像度で観察する手法である。4.研究成果の②に方法を記載した。

③質量分析法

ラットの蝸牛から血管条のみを細い針を用いて分離し、超遠心機により膜分画を抽出した。尿素などの試薬で処理したのち、標本をLC-MS/MS法で解析した。

④ヒアルロン酸測定

炭素を基とした微小電極を作製し、試験管内でヒアルロン酸濃度の電気化学的測定を試みた。

4. 研究成果

①血管条の新規イオン輸送系の同定

内リンパ液環境を維持する血管条は、内・外二層の上皮層からなる。図2に示す通り、各層の頂上膜・基底膜には、種々のK⁺輸送分子が局在し、外リンパ液から内リンパ液へのK⁺一方方向性輸送を担っている。本研究では、未解明であった外層基底膜の輸送系を解析した。この膜には、組織学的にNa⁺,K⁺-ATPaseやNa⁺,K⁺,2Cl⁻共輸送体(NKCC)の発現が報告されているが、

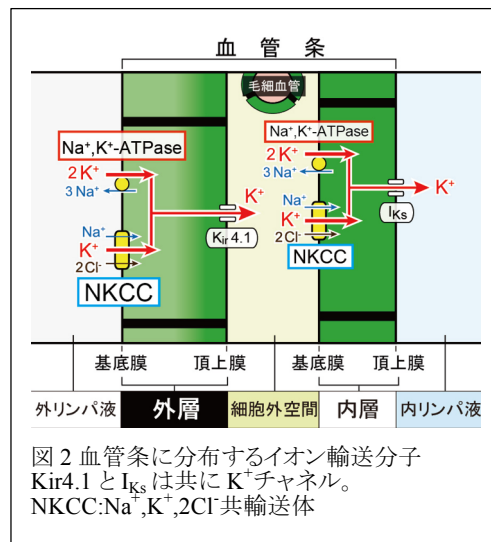
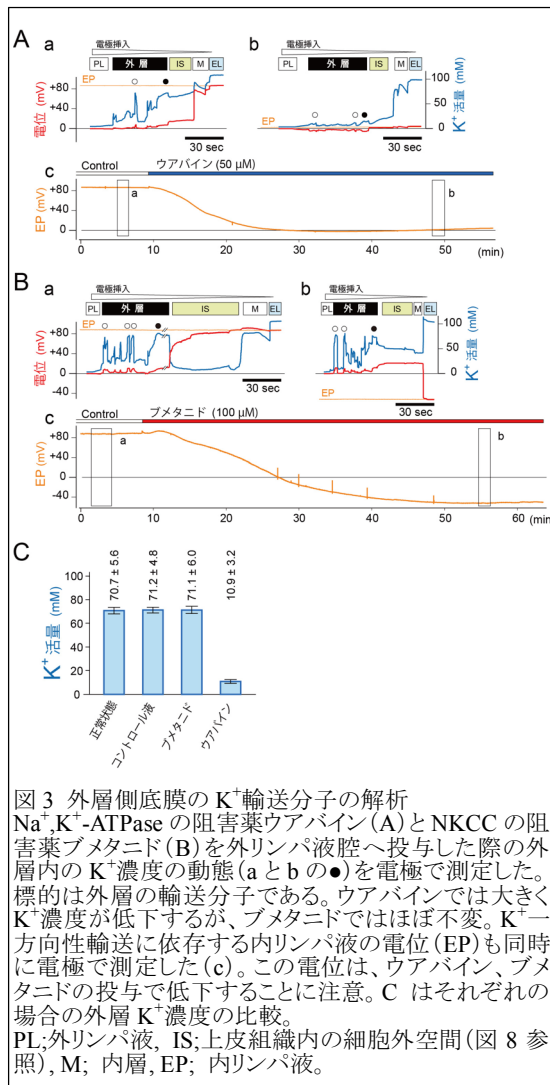


図2 血管条に分布するイオン輸送分子
Kir4.1とI_{ks}は共にK⁺チャネル。
NKCC:Na⁺,K⁺,2Cl⁻共輸送体

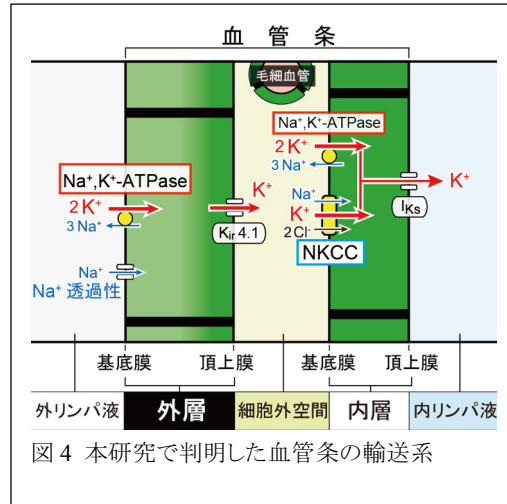
これらが実際に生体内でどのように機能しているかは謎であった。そこで、モルモット蝸牛を対象に、 K^+ 濃度と電位を同時測定可能な K^+ 微小電極を用いて電気生理実験を施行した。

最初に、外層の基底膜が面する外リンパ液に Na^+, K^+ -ATPase の阻害薬であるウアバインを灌流すると、外層内部の K^+ 濃度が著明に低下した(図3)(Adachi et al., *J Physiol* 2013/業績 8)。それに呼応して内リンパ液電位も減少した。以上より、 Na^+, K^+ -ATPase は生体内で K^+ を輸送し、外層の K^+ 濃度を保つことで内リンパ液環境に重要な役割を果たすことが判明した。同様に NKCC が機能していれば、それを阻害した際にウアバインの灌流時と似た結果が得られるはずである。しかし、NKCC の阻害薬であるブメタニドを灌流しても、外層のイオン環境、そして内リンパ液電位は変わらなかった。従って、外層側基底膜の K^+ 一方向性輸送としては、 Na^+, K^+ -ATPase が主に関与しており、NKCC は殆ど貢献していないことが示された(Yoshida et al., *Pflugers Arch* 2015/業績 5)。



外層の基底膜の膜電位は、外リンパ液に比して常に+7 mV の正電位を示している。これは、平衡状態で-90 ~ -50 mVを示す一般の細胞とは大きく異なる点であり、聴覚に必須な内リンパ

液の高電位や K^+ 輸送の成立に重要であると指摘されていた。しかし、正電位を保つメカニズムは全く不明であった。代表者らは、内リンパ液や血管条の電気・化学的環境を再現する独自の数理モデル(Nin et al., *PNAS* 2012)を駆使し、上記①の結果も活用して、 Na^+ 透過性とそのメカニズムの中核であることをシミュレーションした。それを実証するため、外リンパ液に低 Na^+ 濃度の人工体液を灌流し、外層の膜電位の変化を K^+ 微小電極で観察した。すると、数理モデルで得られた通り、外層基底膜と内リンパ液の電位が著明に低下した。外リンパ液の K^+ や Cl^- の濃度を変えても、低 Na^+ の場合ほど大きな変化は

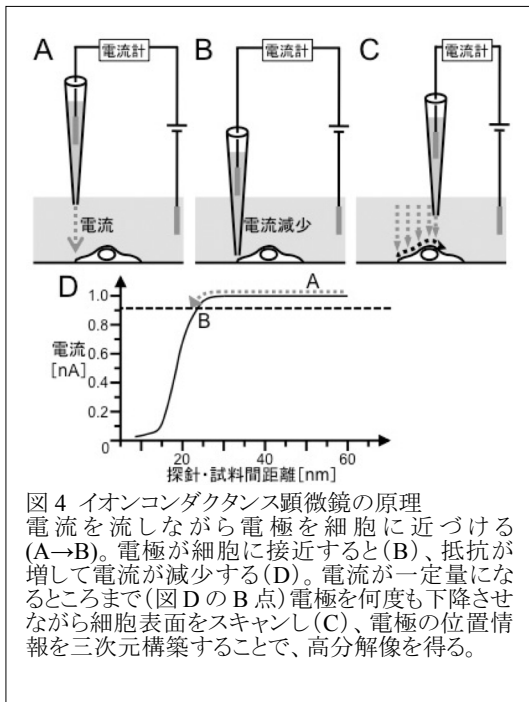


得られなかった。したがって、 Na^+ 透過性が外層基底膜の特殊電位環境に深く関わり、内リンパ液電位にも重要であることが判明した。

以上の実験で明らかになった K^+ 輸送を司るイオン輸送系を図4に示す。これは、長年、不明であった内リンパ液環境の維持機構の理解を大きく進めるもので、極めて意義深い成果である。また、前述の通りイオン輸送は水輸送と共役すると考えるため、内耳の水動態のメカニズムにも新たな知見を与える結果と位置付けられる。

②イオンコンダクタンス顕微鏡(SICM)の開発
内リンパ液環境や K^+ 輸送に重要な Na^+ 透過性をさらに単離細胞で電気生理学的に検討し、その分子実態を検討することは極めて重要であるが、この膜を構成する細胞は複雑な形態を示すため、判別が難しい。それを可能とするため、生きた細胞の細胞膜の形状をサブマイクロレベルの分解能で可視化する「イオンコンダクタンス顕微鏡(SICM)」の開発に尽力した。

SICMは、図6のように、電流を流しながら電極を細胞に近づけると(A→B)、抵抗が増して電流が減少する(D)現象を利用することで、従来の光学顕微鏡では実現できなかった繊細な画像の取得を可能とする。すでに本研究の開始時には、その基礎部分が構築されていた。本研究では、Z スキャナーの大幅な改良により、凹凸の大きい標本の観察が向上した。さらに調整を進め、イオン微小電極などの別の実験系を搭載すれば、外層の細胞の同定を大きく展開させる。



③血管条イオン輸送分子の網羅的解析

血管条において、 K^+ 以外の輸送に関わるイオンチャネルやトランスポーターの分子基盤の解明は不十分であった。そこで、血管条のみを単離し、質量分析法により、この組織の膜分画に発現する輸送分子を網羅的に解析した(Uetsuka et al., *Eur J Neurosci* 2015/業績 4)。検出した3,236個のタンパク質の中で、膜に分布するものは1,807個であった。Ingenuity Knowledge Baseと呼ばれるタンパク質データベースと文献検索を介して、そのうちの511個が細胞を取り囲む「形質膜」に埋め込まれたものであると判断された。この形質膜タンパク質は、25個のチャネルと79個のトランスポーターを含んでいたが、それぞれ16個と62個は今まで蝸牛の上皮組織に発現の報告がない分子であった。 H^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} を運搬する多彩な輸送分子が新たに見出された。特に H^+ や Ca^{2+} は、いくつかの K^+ 輸送分子の機能を調節する役割があり、血管条の K^+ 一方向性輸送に重要であると考えられた。同定した分子の中で、複数種のpH制御性 Na^+ 、 HCO_3^- 共輸送体を見出した。その中の1種類は、組織学的に外層基底膜での分布が確認され、 K^+ 輸送系に深く関わる可能性が示唆された。この血管条のタンパク質ライブラリーは、かつてない情報基盤であり、内リンパ液環境および K^+ 輸送、そしてこれに共役すると考えられる水運搬の制御機構の解明を分子レベルにおいて大きく展開させると期待される。

さらに、血管条のタンパク質ライブラリーを活用して、新しい難聴遺伝子候補を解析した。遺伝性難聴には、大凡の染色体上の位置である遺伝子座は判明しているが原因遺伝子までは同定されていないものが数多くある。今回のタンパク質のデータを、この遺伝子座に照合させることにより難聴遺伝子候補を割り出した。その結果、16個の遺伝子座から19個の新しい難聴遺伝子

候補を見出した(表)。このデータは原因遺伝子の同定を効率化する大変有用な情報と考えられる。

遺伝子名	染色体	ヒト難聴遺伝子座
ABCG2	4	DFNA24
ATP1A2	1	DFNA7, DFNA49
ATP1A4	1	DFNA7, DFNA49
ATP11C	X	DFNX5
CLCN3	4	DFNA24
CLCNKA	1	DFNB96
KCNQ1	11	DFNA32
PKD2	4	DFNA24
RHCG	15	DFNA30
SLC3A2	11	DFNA59
SLC4A2	7	DFNB13
SLC4A7	3	USH2B
SLC4A10	2	DFNA16, DFNB27
SLC7A8	14	DFNA53
SLC9A6	X	DFNX5
SLC22A17	14	DFNA53
SLC27A1	19	DFNA21
SLC29A1	6	DFNA21
SLC39A7	6	DFNA21, DFNA31

④ヒアルロン酸の測定系の構築

内リンパ液にはヒアルロン酸が含有されている。この生体高分子はイオン環境によって高次構造を変化させ、その結果、保水量も増減する。したがって、水の動態にも深く関わると想定された。内リンパ液のヒアルロン酸量は正確には不明であり、生体内で測定することが望ましい。その基礎技術の開発に着手した。炭素を原料として作製した微小電極により、試験管内で、電気化学的にヒアルロン酸濃度が測定できる目処が立った。今後、改良と最適化を進めていけば、生体内での測定が可能になると期待される。

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 14 件)

① 英文論文

- (1) Miyasaka Y, Suzuki S, Yoshimoto S, Shitara H, Ohshiba Y, Okumura K, Seki Y, Tokano H, Kitamura K, Takada T, Shiroishi T, Hibino H, Kominami R, Yonekawa H, Kikkawa Y (2016). Heterozygous mutation of *Ush1g/Sans* in mice causes early-onset progressive hearing loss, which is recovered by reconstituting the strain-specific mutation in *Cdh23*. *Hum Mol Genet*, in press. doi:10.1093/hmg/ddw078 (査読有)
- (2) Choi S, Maruyama Y, Suzuki T, Nin F, Hibino H, Sasaki O (2015). Wide-field heterodyne interferometric vibrometry for two-dimensional surface vibration measurement. *Opt Commun* 356C:343-349.

- doi:10.1016/j.optcom.2015.08.016 (査読有)
- (3) Choi S, Watanabe T, Suzuki T, Nin F, Hibino H, Sasaki O (2015). Multifrequency swept common-path en-face OCT for wide-field measurement of interior surface vibrations in thick biological tissues. *Opt Express* 23(16):21078-21089. doi:10.1364/OE.23.021078 (査読有)
- (4) Uetsuka S*, Ogata G*, Nagamori S*#, Isozumi N, Nin F, Yoshida T, Komune S, Kitahara T, Kikkawa Y, Inohara H, Kanai Y, Hibino H# (2015). Molecular architecture of the stria vascularis membrane transport system, which is essential for physiological functions of the mammalian cochlea. *Eur J Neurosci* 42(3):1984-2002. [*: equal contributors, #: equal corresponding authors] doi:10.1111/ejn.12973 (査読有)
- (5) Yoshida T, Nin F, Ogata G, Uetsuka S, Kitahara T, Inohara H, Akazawa K, Kommune S, Kurachi Y, Hibino H (2015). NKCCs in the fibrocytes of the spiral ligament are silent on the unidirectional K⁺-transport that controls the electrochemical properties in the mammalian cochlea. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 467(7):1577-1589. doi: 10.1007/s00424-014-1597-9 (査読有)
- (6) Fujita A, Inanobe A, Hibino H, Nielsen S, Ottersen OP, Kurachi Y (2015). Clustering of Kir4.1 at specialized compartments of the lateral membrane in ependymal cells of rat brain. *Cell Tissue Res* 359(2):627-634. doi:10.1007/s00441-014-2030-6 (査読有)
- (7) Yamaguchi S, Tanimoto A, Otsuguro K-I, Hibino H, Ito S (2014). Negatively-charged amino acids near and in transient receptor potential (TRP) domain of TRPM4 are one determinant of its Ca²⁺ sensitivity. *J Biol Chem* 289(51):35265-35282. doi: 10.1074/jbc.M114.606087 (査読有)
- (8) Adachi N*, Yoshida T*, Nin F, Ogata G, Yamaguchi S, Suzuki T, Komune S, Hisa Y, Hibino H#, Kurachi Y# (2013). The mechanism underlying maintenance of the endocochlear potential by the K⁺-transport system in the fibrocytes of the inner ear. *J Physiol* 591(Pt 18):4459-4472. [*: equal contributors, #: equal corresponding authors] doi:10.1113/jphysiol.2013.258046 (査読有)
- ② 和文論文
- (9) 任 書晃, 吉田 崇正, 村上 慎吾, 上塚 学, 緒方 元気, 倉智 嘉久, 日比野 浩. (2016) 多階層イオン輸送モデルによる内耳蝸牛のイオン・電位環境の統合的理解. 日本薬理学雑誌 147: 80-83. (査読無)
- (10) 任 書晃, 緒方 元気, 日比野 浩. (2015) 聴覚障害に対する次世代の薬物治療戦略. *ファルマシア* 51(12):1143-1147. (査読有)
- (11) 任 書晃, 日比野 浩. (2014) 神経細胞の生理. *JOHNS* 30(10):1409-1412. (査読無)
- (12) 日比野 浩, 任 書晃, 倉智 嘉久. (2014) 聴覚受容の分子機構と数理モデル. *脳* 21 17(3): 9(271)-15(277). (査読無)
- (13) 日比野 浩, 任 書晃, 倉智 嘉久. (2013) 内耳機能を支えるチャンネル・トランスポーター群の共役機構. *脳* 21 16(3): 34(286)-39(291). (査読無)
- (14) 日比野 浩. (2013) 聴覚はどのようにして起こるか. *新潟医学会雑誌* 127(9):461-465. (査読無)
- [学会発表] (計 17件)
- (1) 日比野 浩. 光遺伝学を駆使した新たな難聴モデル動物の作成とその解析 シンポジウム「感覚薬理学の新たな展開:QOLを高める内耳研究の最前線」:第 89 回 日本薬理学会年会 平成 28 年 3 月 9 日(水)~11 日(金)、発表 11 日(金)、パシフィコ横浜、横浜市・神奈川県
- (2) 緒方 元気, 任 書晃, 石井 雄也, 浅井 開, 佐野 大和, 吉田 崇正, 楠原 洋之, 高井 まどか, 栄長 泰明, 日比野 浩. ダイヤモンド微小電極を駆使した局所薬物動態の生体内リアルタイム測定 シンポジウム「異分野連携による次世代型薬理学の推進」:第 89 回 日本薬理学会年会 平成 28 年 3 月 9 日(水)~11 日(金)、発表 9 日(水)、パシフィコ横浜、横浜市・神奈川県
- (3) Mitsuo P. Sato, Fumiaki Nin, Taiga Higuchi, Satoru Uetsuka, Takamasa Yoshida, Masatsugu Masuda, Takahisa Watabe, Sho Kanzaki, Kaoru Ogawa, Katsumi Doi, Hirohide Takebayashi, Kenji Tanaka, Hiroshi Hibino. Transient induction of deafness by optogenesis targeting the endocochlear potential in the inner ear. Poster session: Association for Research in Otolaryngology 39th MidWinter Meeting February 20 ~ 24, 2016. San Diego, California, USA.
- (4) Mitsuo P Sato, Fumiaki Nin, Taiga Higuchi, Satoru Uetsuka, Takamasa Yoshida, Sizuo Komune, Hidenori Inohara, Katsumi Doi, Hirohide Takebayashi, Kenji Tanaka, Hiroshi Hibino. Transient induction of deafness by optogenesis targeting the endocochlear potential in the inner ear. Poster : Inner ear biology 2015. September 12 ~ 15, 2015. Universita' Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
- (5) 上塚 学, 緒方 元気, 永森 收志, 五十棲 規嘉, 吉田 崇正, 任 書晃, 北原 紘, 吉川 欣晃, 猪原 秀典, 金井 好克, 日比野 浩. 内耳の特殊体液の恒常性が立脚する上皮イオン輸送の分子構築の解析 ポスター発表:日本プロテオーム学会 2015 年会 平成 27 年 7 月 23 日(木)~24 日(金)、発

- 表 24 日(金)、くまもと森都心プラザ、熊本市・熊本県
- (6) Hiroshi Hibino. Development of new analytical systems by collaboration with engineers for promoting basic research of inner ear. Invited speaker: Round-Table (Symposium) “Frontier of Medical Technology in the otorhinolaryngology”. 30th Politzer Society Meeting. July 1-3, 2015. Toki Messe, Niigata, Niigata, Japan.
- (7) 日比野 浩、任 書晃、村上 慎吾、倉智 嘉久 聴覚に必須の内リンパ液高電位は内耳上皮を介した K^+ 方向性輸送により成立する 招待講演:シンポジウム「細胞極性形成の分子メカニズムとその生理的機能 — 極性分布するトランスポーターの機能から」:第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会 第 92 回日本生理学会大会 合同大会 平成 27 年 3 月 21 日(土)~23 日(月)、発表 22 日(日)、神戸国際会議場、神戸市・兵庫県
- (8) 任 書晃、吉田 崇正、村上 慎吾、緒方 元気、倉智 嘉久、日比野 浩. 内耳の多階層イオン輸送モデルによる耳毒性の発生機序の統合的理解 シンポジウム:「生体機能の多階層的理解と創薬研究への応用」第 88 回日本薬理学会年会 平成 27 年 3 月 18(水)~20 日(金)、発表 20 日、名古屋国際会議場、名古屋市・愛知県
- (9) Hiroshi Hibino, Fumiaki Nin, Shingo Murakami, Yoshihisa Kurachi. The physiological architecture and function of the cochlear K^+ -transport essential for hearing. Invited speaker: “International symposium on ion channels, transporters and small molecules as key regulators of homeostatic systems” in the 88th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society. March 17 ~ 20, 2015. Presentation March 20. Nagoya Congress Center, Nagoya, Aichi, Japan.
- (10) Hiroshi Hibino. Molecular and physiological architecture of the mammalian cochlea in the inner ear. Special lecture: “Interdisciplinary issues of pulmonology, otolaryngology, allergology”. November 20 – 21, 2014. Krasnoyarsk State Medical School, Krasnoyarsk, Russia.
- (11) 日比野 浩. 内耳のふしぎな仕組みと働き 招待講演:日本耳鼻咽喉科学会香川県地方部会 平成 26 年 11 月 13 日(木)~14 日(金)、発表 13 日(木)、JR ホテルクレメント高松、高松市・香川県
- (12) 日比野 浩. 音振動を電子信号に変換する内耳蝸牛の仕組み 特別講演 第 6 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム 平成 26 年 10 月 20 日(月)~22 日(水)、発表 21 日(火)、くにびきメッセ、松江市・島根県
- (13) 任 書晃、日比野 浩. 蝸牛 K^+ 循環を支える血管条イオン輸送システムの新知見 教育セミナー 内耳研究最前線 1 口頭発表: 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 平成 26 年 10 月 15 日(水)~18 日(土)、発表 15 日(水)、朱鷺メッセ、新潟市・新潟県
- (14) 日比野 浩 聴覚の不思議 招待特別講演:大阪人工内耳フォーラム 2014 平成 26 年 8 月 23 日(土):スイスホテル南海大阪、大阪市・大阪府(市民公開講座)
- (15) 日比野 浩 Introduction of hair cell function. 招待講演:シンポジウム「Frontline of molecular physiology of hair cells in the inner ear」第 91 回日本生理学会 平成 26 年 3 月 16 日(日)~18 日(火)、発表 17 日(月)鹿児島大学郡元キャンパス、鹿児島市・鹿児島県
- (16) Fumiaki Nin, Hiroshi Hibino, Shingo Murakami, Yoshihisa Kurachi. Computational model of a circulation current that controls electrochemical properties in the mammalian cochlea. Poster presentation. XXXVII International Congress of Physiological Sciences. July 22 ~ 26, 2013. International Congress Center, Birmingham, UK.
- (17) 日比野 浩 臨床医にわかる内耳基礎の知識—聴覚はどのようにして起こるか?— 招待講演(教育講演):第 75 回耳鼻咽喉科臨床学会 平成 25 年 7 月 11 日(木)~12 日(金)、発表 11 日(木)、神戸国際会議場、神戸市・兵庫県
〔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〕
ホームページ等
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/ph2/welcome.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
日比野 浩 (HIBINO, Hiroshi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 70314317
- (2) 研究分担者
中島 真人 (NAKAJIMA, Masato)
新潟大学・医歯学総合病院・特任助教
研究者番号: 80644905
任 書晃 (NIN, Fumiaki)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 60588250
- (3) 連携研究者
山内 健 (YAMAUCHI, Takeshi)
新潟大学・自然科学系・教授
研究者番号: 90262477