

| |
|--|
| 機関番号：32658 |
| 研究種目：基盤研究（B） |
| 研究期間：2008～2010 |
| 課題番号：20300147 |
| 研究課題名（和文） 分子間相互作用に基づく難聴発症機構解明のためのモデルマウスの樹立と応用 |
| 研究課題名（英文） Establishment and characterization of mouse models for hearing loss based on Molecular interaction |
| 研究代表者 吉川 欣亮（KIKKAWA Yoshiaki） 東京農業大学・生物産業学部・准教授 研究者番号：20280787 |

研究成果の概要（和文）：新規難聴モデルマウスの樹立およびそれを応用した難聴発症機構の解明を目指し、ポジショナルクローニングおよび分子間相互作用解析に基づき研究を実施した結果、以下の主要な成果を得た。1) 2種の難聴モデルマウスの発症原因遺伝子が共通して Myosin VI であることを明らかにした。2) 発現解析および蛋白質相互作用解析に基づき、4.1B および Gelsolin が感覚毛伸長に機能することを明らかにした。3) *Sans* および *Whrlin* の 2 重変異マウスの表現型から両者が有毛細胞上の感覚毛の平面細胞極性に機能することが示された。

研究成果の概要（英文）：To establish new mouse models for deafness and identify molecular mechanism of hearing impairment, we carried out positional cloning approach, expression analysis of the inner ear hair cells and protein-protein interaction studies among the deafness associated-proteins. 1) We identified that responsible gene of two new spontaneous mutants is myosin VI. 2) 4.1B and gelsolin may be members of the myosin XV-whirlin complex that is important for stereocilia maturation. 3) Phenotypic data of double homozygotes between *Sans* and *Whrlin* mutants suggest that the function of SANS interacts with WHRLIN and the interaction play regulation of planar cell polarity in stereocilia of the hair cells.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2008 年度 | 7,000,000 | 2,100,000 | 9,100,000 |
| 2009 年度 | 4,200,000 | 1,260,000 | 5,460,000 |
| 2010 年度 | 3,900,000 | 1,170,000 | 5,070,000 |
| 総計 | 15,100,000 | 4,530,000 | 19,630,000 |

研究分野：哺乳類遺伝学、実験動物学

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：育種遺伝、分子間相互作用、難聴、マウス、有毛細胞、Stereocilia

1. 研究開始当初の背景

我国には約 40 万人の耳疾患患者の存在が報告され、そのうち約 8 万人が難聴患者である（厚生労働省，2002）。この事実は、難聴が国民約 1,600 人に一人と、極めて高頻度で発症することを示している。難聴は外傷性、騒音性、薬剤性、ウイルス性など様々な要因で発症するが、この中で、遺伝性難聴を占め

る割合が高頻度であるのもこの疾患の特徴である。また、ヒトには 100 種を超える難聴原因遺伝子座が報告されているが、これらのうち、内耳有毛細胞の異常に起因する難聴は外科手術での聴力回復が極めて困難であり、重篤度も高く、遺伝学的解析によって有毛細胞異常に起因するヒト難聴の原因遺伝子は 20 種を超えるとの報告がある（Frolenkov *et*

a/2004; Eisen & Ryugo 2007)。

ヒト難聴遺伝子の同定には、動物モデル、とりわけ、聴覚に何らかの異常をもつ難聴モデルマウスの貢献度が極めて高い。実際、これまでに同定された有毛細胞異常を引き起こす遺伝子の半数以上はモデルマウスでの先行実験の結果に基づいて単離されたものである (Melissa *et al.* 2007)。我々のグループも3種の難聴モデルマウスから責任遺伝子の同定に成功している (Wakabayashi *et al.* 1998; Wada *et al.* 2001; Kikkawa *et al.* 2003; Mburu *et al.* 2003)。さらに我々のグループが発見した *Sans* および *Whrn* は分子間相互作用の中核をなす分子であり、これらはヒト難聴の遺伝子ネットワークの発見に大きく貢献している (Kikkawa *et al.* 2005; Adato *et al.* 2005)。

加えて、ヒト・マウス間における聴覚系器官の構造は極めて類似しており、有毛細胞および有毛細胞頂部に組織される感覚毛の形態も保存されていることから、モデルマウスはヒトにおいて困難であった詳細な病理学的解析においても重要な情報を与えており、感覚毛の詳細な病理学的分類の基盤となっている。また、このようなモデルマウスは有毛細胞、感覚毛の機能を分子生物学的に理解する上でも重要な役割を示している。すなわち、有毛細胞、感覚毛に異常を示す難聴モデルマウスから単離・同定された責任遺伝子は有毛細胞、感覚毛の形態形成に直接関与するものであり、責任遺伝子の発現解析、これを出発点とした分子間相互作用の解析によって有毛細胞、感覚毛で機能する分子および詳細なネットワーク解明が進められている (Kremer *et al.* 2006)。特に、難聴モデルマウスを用いた発現解析による相互作用分子の局在観察は、実際の分子間相互作用を *in vivo* で証明するために非常に重要な実験技術となっている。我々も難聴原因遺伝子である *Whirlin (Whrn)* および *Myosin XV (Myo15)* の突然変異体を用いて発現解析を行い、両遺伝子がコードする蛋白質間の相互作用、およびそれらと *MAGUK* 蛋白質である *p55*, *CASK* および *アクチン結合蛋白質* である *4.1* がネットワークを形成することを明らかにした (Kikkawa *et al.* 2005; Mburu *et al.* 2006)。

2. 研究の目的

本研究は大きく分けて2つの柱から成り立っている。その第1は、複数の難聴モデル、特に有毛細胞の不動毛異常に起因するマウス突然変異体からその原因となる遺伝子を単離・同定するものである。我々は3種の難聴・行動異常を示すマウス突然変異体を発見した。このうちの2種の難聴個体は遺伝性テストの結果、単一遺伝子の劣性突然変異であることが明らかとなった。また、BALB/cA

(BALB) に日本産野生マウスの近交系である MSM/Ms (MSM) の第5番染色体の部分領域 (20 Mb) を導入したコンジェニックマウス (BALB-Chr5^{MSM,20M}) 作製過程で感覚毛の形態異常に起因する難聴・行動異常を示す個体が単離された。しかしながら、このマウスはメンデル遺伝せず、難聴個体間の交配でも約10%程度の個体のみが難聴を発症した。さらに、他の日本産野生マウス由来の近交系との交配においては F₁ で難聴個体が単離されることが明らかとなり、これらの異常個体は BALB と MSM 間のゲノムの不適合性により難聴・行動異常を発症するものと推察された。加えて、汎用近交系である DBA/2J (D2) は早発性難聴のモデルマウスである。そこで、このような交雑群モデルを含む4種のマウス突然変異体から遺伝学的手法に基づき責任遺伝子を単離・同定することを目的とした。

さらに、我々はこれらの難聴モデルマウスを用い、難聴責任遺伝子と相互作用する分子の同定および分子間ネットワークを解明することを第2の柱とした。これを達成するため、我々は1) 上記の新規難聴モデルに加え、現在我々が保有する6種の難聴モデルマウスにおいて、これらのマウスの責任遺伝子と相互作用する可能性をもつ分子の発現解析を行い、野生型と難聴モデル間でその発現量および組織内での局在を観察するとともに、2) 難聴モデル間の交配による2重変異マウス作製し、野生型と難聴モデル間での表現型比較を行うことにより、分子間相互作用の実証を試みることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 難聴原因遺伝子の同定

単一劣性遺伝子変異マウスの表現型解析および発症原因遺伝子の同定

単一の劣性突然変異により難聴・行動異常を発症することが明らかとなった2種の突然変異体 (Rinshoken shaker/waltzer: *rsv*, および Kumamoto shaker/waltzer: *ksv*) の表現型解析は音刺激に対する聴性脳幹刺激反応 (Auditory Brainstem Response: ABR) 測定による聴力測定および内耳表現型を光学式顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察することにより行った。

また原因遺伝子同定のため両突然変体のホモ個体に日本産野生マウス由来の近交系である MSM および JF1 を交配し、得られた F₁ 個体に突然変異体を戻し交配して N₂ 個体を作製した。次に作製した N₂ 個体は行動異常の有無により表現型を判定後、DNA を抽出し、遺伝子型判定を行い、表現型と遺伝子型との連鎖解析を行った。

連鎖解析により明らかとなった候補領域からは *in Silico* スクリーニングにより候補遺伝子を抽出し、塩基配列による突然変異の

探索および RT-PCR、ノーザン解析、ウエスタン解析および発現解析を実施した。

ゲノム不適合性による難聴発症に関与する遺伝子の同定

BALB-Chr5^{MSM20M} に MSM を交配し F₂ マウスを作製し、行動異常の有無および 16 kHz の周波数の音刺激に対する ABR 測定により聴力閾値を決定し、遺伝子型判定後、全ゲノム相関解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) を行なった。

D2 マウスの早発性難聴原因遺伝子の同定

D2 マウスに MSM および C57BL/6J (B6) マウスを交配し、得られた F₁ 個体に D2 を戻し交配して N₂ 個体を作製した。作製した N₂ 個体は 13 週齢で 8, 16 kHz および 32 kHz の周波数の音刺激に対する ABR 測定により聴力閾値を決定し、遺伝子型判定後、GWAS を行なった。

(2) 発現解析に基づく難聴原因遺伝子間の分子間相互作用の解明とモデルマウス樹立

B6 および C3H 系統へ難聴原因遺伝子を導入したコンジェニックマウスの作製

我々が保有するモデルマウス 6 種の難聴モデルマウスのうち、*Whrn*^{vi}, *Myo15*^{sh2} を B6 へ、Cadherin 23 突然変異体 (*Cdh23*^v) を C3H へ戻し交配するとともに突然変異アレルの遺伝子型判定を行い、第 8 世代でホモ化した。

発現解析

遺伝的背景を均一化した難聴モデルマウス (*Sans*^{is}, *Whrn*^{vi}, *Myo15*^{sh2}, *Cdh23*^v, *rsv* および *ksv*) の内耳から RNA を抽出し、34 種の難聴との関連が予想された遺伝子について RT-PCR による発現解析を行った。また、16 種の難聴との関連が予想される遺伝子がコードする蛋白質についてそれぞれの特異的抗体を用いてウェスタンブロットおよび免疫染色による発現解析を行った。

分子間相互作用の解析

難聴モデルマウスにおいて発現量の差異および局在変化が認められた分子と難聴モデルマウスの原因遺伝子がコードする蛋白質間の相互作用を検証するため、*in vitro* Pull-down アッセイ、免疫沈降および免疫組織染色を行なった。

新規難聴モデルマウスの樹立

難聴モデルマウスの原因遺伝子と相互作用が示唆された分子の突然変異体の入手を試みた。また、相互作用が示唆された遺伝子のマウス突然変異体間を交配し、2 重変異マウスを作製した。得られた難聴モデルマウスは内耳表現型を光学式顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察した。

4. 研究成果

(1) 難聴原因遺伝子の同定

単一劣性遺伝子変異の表現型解析および発症原因遺伝子の同定

rsv 突然変異の表現型解析を行った結果、内耳有毛細胞の感覚毛異常が認められ、生体個体のほとんどの有毛細胞において感覚毛の欠失が検出された。また、残存している感覚毛の形態を観察した結果、*rsv* マウスの感覚毛は野生型に比べて巨大化しており、類似したマウス突然変異体の報告から感覚毛の巨大化は感覚毛間の融合による結果であることが推定された。そこで *rsv* マウスの感覚毛の表現型を発生初期～成熟期まで観察した結果、*rsv* マウスの感覚毛は胎生期および生後 0 日齢においては正常な形態が確認されたが、その後徐々に感覚毛間の融合し、生後 10 日齢ですべての細胞の感覚毛において融合が確認され、さらにその後、感覚毛の脱落が生じていた。この結果から *rsv* マウスの突然変異は感覚毛の形態維持に機能することが予想された (Mochizuki et al. 2010)。

次に *rsv* 突然変異の染色体マッピングを行なった結果、*rsv* 突然変異は第 9 番染色体の約 4.8 Mb に存在することが明らかとなった。この領域には 22 種の蛋白質をコードする遺伝子が含まれており、特にヒト非症候群性難聴 (DFNA22 および DFNB37) および難聴モデルマウス的一种である Snell's waltzer (*Myo6*^{sv}) の原因遺伝子である Myosin VI (*Myo6*) が存在していた。また、*Myo6*^{sv} マウスの有毛細胞の感覚毛は *rsv* マウスと同様に融合・巨大化していた (Self et al. 1999)。さらに、*rsv* マウスにおける *Myo6* の RNA の発現量は大きく減少しており、MYO6 蛋白質の発現は欠損していた (Mochizuki et al. 2010)。

表現型解析、突然変異のマッピングおよび発現解析の結果から *rsv* 突然変異は *Myo6* に存在する可能性が強く示唆された。そこで *rsv* マウスの *Myo6* のコード配列の塩基配列を決定し、野生型と比較した。しかし、*rsv* において野生型との差異は認められず、さらに、5'、3'非翻訳領域、およびプロモーター領域にも変異は検出されなかった。

一方、本研究において原因遺伝子の同定を目指した *ksv* マウスの表現型を観察した結果、有毛細胞の感覚毛の表現型は *Myo6*^{sv} および *rsv* マウスの表現型と極めて類似していた。そこで、*ksv* マウスの *Myo6* のコード配列の塩基配列を決定した結果、*Myo6* の翻訳開始部位から 1,381 番目の塩基にグアニンからアデニンへの塩基置換が検出され、この変異により 461 番目のアミノ酸がグルタミン酸からリジンへ置換していることが推定された。この結果を踏まえ、*ksv* マウスの原因遺伝子も *Myo6* であることを予想し、*rsv* と *ksv* マウス間を交配し、同座性テストを行なった結果、両者の F₁ 個体はすべて行動異常および難聴を発症したことから *rsv* と *ksv* マウスともに *Myo6* の突然変異体である可能性が強く示された。

本研究において原因遺伝子の探索を行な

った2種のマウス突然変異体は偶然にも *Myo6* に生じた突然変異により行動異常および難聴を発症することが推定された。*Myo6* の突然変異体はこれまで5種のアレルが報告されているが、本研究において同定した *ksv* 突然変異は既存のアレルとは異なるものであり、今後の表現型解析および発現解析により、*Myo6* の分子生物学的機能を解明するための新たなモデル動物となる可能性も考えられた。また、本研究において *rsv* マウスの突然変異部位は検出できなかったが、*Myo6* の発現量の減少からその突然変異は *Myo6* の発現調節領域に存在する可能性も考えられ、内耳有毛細胞における *Myo6* の発現調節機構を解明するための有用なモデルとなる可能性も考えられた。この変異部位同定のために次世代シーケンサーを用いてリシーケンスを行い、SNP解析を行ったが、*Myo6* 遺伝子およびその近傍領域に *rsv* 特異的な SNP は検出されていない。今後は調節領域の挿入・欠失変異および逆位の可能性も視野に入れ突然変異部位の同定を目指す。

ゲノム不適合性による難聴発症に関与する遺伝子の同定

ゲノム不適合性による難聴発症に関連する遺伝子座を同定するため、BALB-Chr5^{MSM_20M} および MSM 間の F₂ マウスを作製し、GWAS を行った結果、5番染色体の5 Mb までそのゲノム不適合性に関連する領域を限定した。一方、この現象を再現するため、新たに BALB に MSM の5番染色体を導入したコンソミックマウスを作製した。さらにコンソミックと BALB との交配によりコンジェニックマウスを作製し、表現型を観察した結果、コンソミック、コンジェニックともに行動異常および難聴発症を示す個体は得られなかった。この結果からゲノム不適合を示した BALB 系統には新たな突然変異が生じた可能性が示唆され、この突然変異と MSM の5番染色体の5 Mb 内の遺伝子または染色体領域が不適合を起こすことにより行動異常および難聴を発症することが推定された。

D2 マウスの早発性難聴原因遺伝子の同定

D2 および MSM 間の N₂ 個体を用いた QTL 解析を行った結果、すべての周波数に対する聴力においてこれまで報告されている B6 など多くの近交系マウスの加齢性難聴の原因である *Cdh23* の *ah11* 変異 (Noben-Trauth *et al.*, 2003) 近傍にのみ極めて高い Lod スコアが検出された。しかし、D2 が約1ヶ月齢から聴力が低下するのに対し、B6 の同程度の聴力低下は約10ヶ月齢から生じることが明らかとなった。そこで D2 および B6 間の N₂ 個体を作製し、*Cdh23* の *ah11* 変異アレルを固定し、QTL 解析を行った結果、第11番染色体末端部に高い Lod スコアが検出されたが、同様の結果が同時期に他のグループから報告され、アクチン

架橋蛋白質である *Fascin 2* が D2 の早発性難聴の主要原因であることが示された (Shin *et al.*, 2010)。しかしながら、我々の結果においては、5番染色体上にも統計的に有意な値を大きく超える QTL が複数検出され (図1)、特にそのうちの 하나가 NOD/shi (NOD) の早発性難聴の原因遺伝子座である *ah12* とオーバーラップしていた。そこで D2 および NOD を交配し、同座性テストを行なった結果、両者の F₁ 個体も約1ヶ月齢で聴力低下を示した。また *ah12* 領域は第5番染色体の約40 Mb の領域に存在することが明らかとなり、この領域のゲノム配列を両系統間で比較した結果、その配列は両系統間で高度に保存されており、さらにこの領域内に存在する既存の難聴原因遺伝子で両系統特異的に保存されている SNP を同定した。現在この SNP を D2 難聴発症に関与する3つ目の遺伝子であると想定し、解析を進めている。

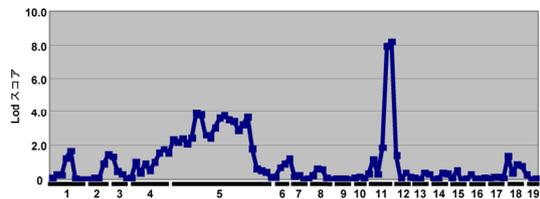


図1. GWASによるD2の早発性難聴の発症に関与する遺伝子座の同定

(2) 発現解析に基づく難聴原因遺伝子間の分子間相互作用の解明とモデルマウス樹立
発現解析および分子間相互作用の解析

遺伝的背景を均一化した難聴モデル間で難聴遺伝子の発現解析を行った結果、*Wher^{wi}* マウスにおいてアクチン結合蛋白質である 4.1B、アクチンキャッピング蛋白質である Gelsolin (GSN) および難聴原因遺伝子がコードするスカフォールド蛋白質である SANS、*Myo15^{sh2}* マウスにおいて 4.1B および GSN、*Sans^{is}* マウスにおいて WHRN の発現または局在異常を示すことが明らかとなった。

4.1B の発現は感覚毛の伸長期において先端部に局在しており、*Wher^{wi}* および *Myo15^{sh2}* マウスにおいてその発現が欠損していた (Okumura *et al.*, 2010)。また、GSN の発現は有毛細胞のクチクラプレートおよび感覚毛基底部に発現し、*Wher^{wi}* および *Myo15^{sh2}* マウスにおいては野生型とは異なる局在および発現パターンを示し、感覚毛形成初期においては Kinocilia に発現し、さらに生後8日齢でその発現は有毛細胞から消失した (Mburu *et al.*, 2010)。4.1B および GSN は以前我々が同定した WHRN 結合蛋白質である p55 (Mburu *et al.*, 2006) と結合することが明らかとなっており、発現解析の結果から両者が感覚毛伸長に機能する WHRN-MYO15 蛋白質ネットワークに属する可能性が予想された。

一方、*js* マウスおよびヒト症候群性難聴 I 型 Usher 症候群の原因遺伝子がコードする蛋

白質である SANS 蛋白質(Kikkawa *et al.* 2003)の発現は感覚毛の先端部および感覚毛間をつなぐ Tip-link に局在しており、この発現が *Whn^{si}* マウスにおいて欠損していることが明らかとなった。また、WHRN の感覚毛における発現も SANS と極めて類似しており(Kikkawa *et al.* 2005) この発現も *Sans^{si}* マウスにおいて欠損していた。また、両蛋白質は免疫沈降および Pull-down アッセイにより結合することが示された。

新規難聴モデルマウスの樹立

発現解析および蛋白質相互作用解析により WHRN-MYO15 蛋白質ネットワークのメンバーであることが示唆された *Gsn* の KO マウスの表現型解析を行った。その結果、*Gsn^{-/-}* マウスの有毛細胞のほとんどは正常な形態を示したが、蝸牛頂回転部の感覚毛において変性が認められた(Mburu *et al.* 2010) しかし、*Gsn^{-/-}* マウスは ABR 解析により野生型マウスと同程度の聴力をもつことが明らかになり、蝸牛頂回転部の感覚毛の機能を解明する上で有用なモデルとなると考えられた。

また、相互作用することが明らかとなった難聴原因遺伝子がコードする 2 種の蛋白質、SANS および WHRN の突然変異体間の 2 重変異体を作製した(*Sans^{si}, Whrn^{si}*)。このマウスは両者の表現型を併せ持つ感覚毛形態も認められたが、両者とは異なり、感覚毛の極性異常を示した。すなわち脊椎動物において感覚毛は Kinocilia の細胞表面の移動に伴い、Lateral 側に形成され、*Sans^{si}* および *Whrn^{si}* マウスも同様であったが、両者の 2 重変異体においては逆の極性を示し、Medial 側に形成された(図 2)。有毛細胞は細胞表面の極性(planar cell polarity: PCP)を研究するための数少ないモデルとなっており、本研究で我々が作製した *Sans^{si}, Whrn^{si}* 2 重変異体は PCP シグナリングに機能する分子の同定に有用なツールになると考えられ、現在マイクロアレイ解析により、2 重変異体で発現変動を示す分子の探索を行っている。

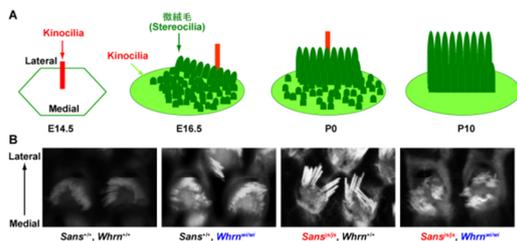


図 2 *Sans* および *Whrn* の 2 重変異体は有毛細胞表面の感覚毛 (stereocilia) の極性異常を示す。(A) 有毛細胞表面の感覚毛極性の決定モデル。感覚毛の極性決定は有毛細胞の骨格形成後、その中央部での Kinocilia 形成によりスタートする。その後 kinocilia は Lateral 側に異動し、クチクラプレート上に出現した微絨毛はその極性に従って移動する。その後 kinocilia は消失し、感覚毛の伸長し成熟する。(B) 生後 10 日齢の野生型 (*Sans^{si}, Whrn^{si}*)、*Whrn* 変異体 (*Sans^{si}, Whrn^{si/2}*)、*Sans* 変異体 (*Sans^{si/2}, Whrn^{si}*) および *Sans-Whrn2* 重変異体 (*Sans^{si/2}, Whrn^{si/2}*) の内耳有毛細胞 (外有毛細胞) の表現型。

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 3 件)

Okumura, K., Mochizuki, E., Yokohama, M., Yamakawa, H., Shitara, H., Mburu, P., Yonekawa, H., Brown, S.D.M. and Kikkawa, Y.: Protein 4.1 expression in the developing hair cells of the mouse inner ear. *Brain Res.*, 査読有, 1307, 53-62, 2010.

Mochizuki, E., Okumura, K., Ishikawa, M., Yoshimoto, S., Yamaguchi, J., Seki, Y., Wada, K., Yokohama, M., Ushiki, T., Tokano, H., Ishii, R., Shitara, H., Taya, C., Kitamura, K., Yonekawa, H. and Kikkawa, Y.: Phenotypic and expression analysis of a novel spontaneous Myosin VI null mutant mouse. *Exp. Anim.*, 査読有, 59, 57-71, 2010.

Mburu, P., Romero, M., Hilton, H., Parker, A., Townsend, S., Kikkawa, Y. and Brown S.D.M.: Gelsolin plays a role in the actin polymerization complex of hair cell stereocilia. *PLoS One*, 査読有, 5, e11627, 2010.

[学会発表](計 17 件)

望月英志: マウス内耳有毛細胞発生過程における Myosin VI の機能. 日本実験動物科学技術 2008, 2008. 5. 15, 仙台国際センター

奥村和弘: 内耳感覚毛形成異常マウスを用いた 4.1 タンパク質の免疫組織化学的解析. 日本実験動物科学技術 2008, 2008. 5. 15, 仙台国際センター

奥村和弘: 内耳感覚毛形成に關与するスカフォールド蛋白質 SANS および Whirlin の相互作用. BMB2008, 2008. 12. 10, 神戸ポートアイランド

望月英志: 脊椎動物の内耳形成時における非筋肉性ミオシン蛋白質の機能. BMB2008, 2008. 12. 10, 神戸ポートアイランド

石川昌志: 近交系マウス DBA/2J の加齢に伴う難聴発症原因遺伝子のマッピング. BMB2008, 2008. 12. 10, 神戸ポートアイランド

植田卓也: 加齢性難聴の原因となるカドヘリン 23 多型と相互作用する QTLs. 第 56 回日本実験動物学会総会, 2009. 5. 15, 大宮ソニックホール

奥村和弘: JF1 マウスの聴力および聴覚組織形態の個体差. 第 56 回日本実験動物学会総会, 2009. 5. 15, 大宮ソニックホール

吉川欣亮: 脊椎動物の内耳有毛細胞における Myosin VI の発現分布. 日本遺伝学会第 81 回大会, 2009. 9. 17, 信州大学

Kikkawa, Y.: Significant correlation between hearing defect and double

hetero-/homozygosity for mouse mutant in WHIRLIN and SANS. 23rd International Mammalian Genome Conference, November 2, 2009, La Jolla, California

Suzuki, S.: Mapping of quantitative trait loci for early onset hearing loss in DBA/2J mice. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009. 12. 10, パシフィコ横浜

Okumura, K.: Whirlin and Sans functions in planar cell polarity regulation at the apical surface of inner ear hair cells. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009. 12. 11, パシフィコ横浜

吉川欣亮: マウスを用いた加齢性難聴の遺伝学的解析. 国立遺伝学研究所研究会「Mouse Forward Genetics の新潮流」, 2010. 4. 23, 国立遺伝学研究所

鈴木沙理: 近交系マウス DBA2/J の早発性難聴に関与する *Cdh23* と相互作用する修飾遺伝子の同定. 第 57 回日本実験動物学会総会, 2010. 5. 13, 京都テルサ

尾崎真央: 新規自然発症ミオシン VI 欠損マウスの表現型および発現解析. 日本遺伝学会第 82 回大会, 2010. 9. 20, 北海道大学

鈴木沙理: マウスの早発性難聴発症に関する第 5 番染色体上の複数の感受性遺伝子. 日本遺伝学会第 82 回大会, 2010. 9. 20, 北海道大学

吉川欣亮: *Sans* および *Whirlin* の 2 重変異マウスは内耳感覚毛表面の感覚毛極性異常を示す. 日本遺伝学会第 82 回大会, 2010. 9. 20, 北海道大学

Mburu, P.: Gelsolin plays a role in the actin polymerization complex of hair cell stereocilia. 24th International Mammalian Genome Conference, October 19, 2010, Heraklion, Crete, Greece

[図書] (計 1 件)

吉川欣亮・鈴木沙理・野口佳裕; 感覚器 聴覚; 脳・神経系; 疾患モデルマウス: 臓器・疾患別解析・実験法; 生命科学研究所の戦略: 疾患モデルマウスと表現型; 中山書店・東京・印刷中

[その他]

ホームページ等

<http://nodai.cc-town.net/laboratory/single.php?id=115>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 欣亮 (KIKKAWA Yoshiaki)
東京農業大学・生物産業学部・准教授
研究者番号: 20280787

(2) 研究分担者

設楽 浩志 (SHITARA Hiroshi)
(財) 東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・研究員
研究者番号: 90321885

野口 佳裕 (NOGUCHI Yoshihiro)
東京医科歯科大学・医学部付属病院・講師
研究者番号: 50282752

(3) 連携研究者

無

(4) 研究協力者

Steve Brown
英国 MRC・Mammalian Genetics Unit・教授

奥村和弘
東京農業大学大学院・博士後期課程