

令和 2 年 5 月 2 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04345

研究課題名(和文) ヒト遺伝性難聴を切り口とする、聴覚生理の網羅的解析

研究課題名(英文) The comprehensive analysis of human hereditary deafness

研究代表者

北尻 真一郎 (Kitajiri, Shin-ichiro)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

研究者番号：00532970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性難聴患者のゲノムサンプルと臨床データの収集を行い、細胞生物学的および生化学的な解析を進めた。それらのうち、以下の成果は論文として発表できた。DIA1はDIDドメインとDADドメインが結合することで自己抑制されるが、DIDドメインに変異があるとこの結合が弱まって恒常活性となり難聴を引き起こす。CLDN14変異はバリア機能の破綻により難聴を起こし、これには人工内耳が有効であった。OTOAはコピー数多型により難聴の原因となり、変異型Myosin VIIは微絨毛伸長不全を起こし、POLD1変異ではDNAの伸長が抑制されており、EphA2はペンドリンと結合して局在を規定する機能が明らかと出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難聴の有病率は全ての疾病の中で2番目に高く、日常生活に支障を来す障害の原因として成人発症の難聴がトップで、かつその負担は今後さらに増加すると見込まれている(WHO, 世界疾病調査)。しかし根本的治療法がなく、多くの患者が重いハンデを背負いその社会的損失は計り知れない。難聴の病態、さらに言えば聴覚受容の分子機構には不明な点が多く、これが治療法の開発を困難としている。本研究成果は内耳がいかに音を感じるのかを分子レベルで解明するものである。かつ各分子はヒト遺伝性難聴の原因遺伝子として同定したもので、これらの知見はヒトの難聴の病態に直接応用できるものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we collected and analyzed genome samples from human deafness pedigrees. The mutation of DID domain of DIAPH1 cause loss of autoinhibition leading to deafness. We identified the first CLDN14 mutation in east Asian population, and the cochlear implantation improved the hearing. The copy number variation of OTOA was significant cause of hearing loss. The myosin VI mutants inhibit the elongation of microvilli, and presumably, stereocilia. The mutation of POLD1 cause dysfunction of DNA polymerase. EphA2 binds to pendrin, the major cause of deafness, and define the localization of the complex.

研究分野：耳科学

キーワード：DIAPH1 CLDN14 OTOA MYO6 POLD1 EPHA2

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難聴はもっとも頻度の高い身体障害であるにも関わらず、その根本的治療法がない。内耳で音を受容する機構は分子レベルでは十分に解明されておらず、これが治療法開発の障害となっている。遺伝性難聴を引き起こす責任遺伝子は約 100 種あると言われており、かつ各遺伝子には多数の変異が報告されている。各責任遺伝子および変異によって難聴の病態は全く異なると考えられるが、その詳細は明らかにされておらず、病態に基づいた治療はなされていない。

2. 研究の目的

ヒト遺伝性難聴家系の臨床症状とゲノムサンプルを収集し、責任遺伝子および変異を同定する。その変異が難聴の原因となっている遺伝子産物の機能、および変異体がどのような機能異常を起こしているか、細胞生物学的および生化学的に解明する。これらにより、現状では補聴器・人工内耳による画一的な介入に限られている難聴に対して、病態に応じたテーラーメイドの治療法を供する礎とする。

3. 研究の方法

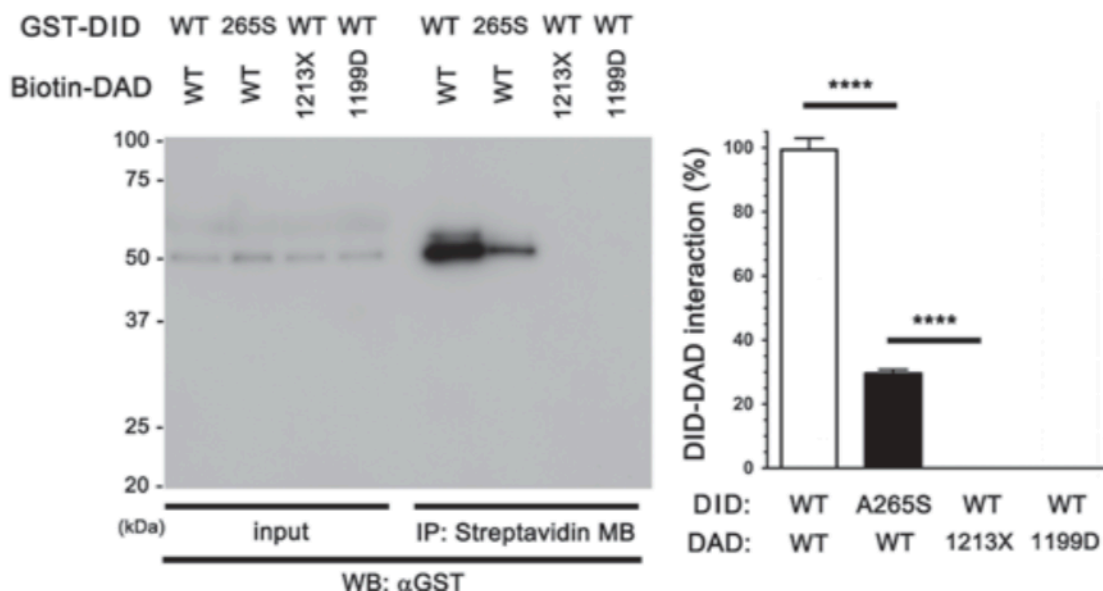
本研究では、日本全国の遺伝性難聴家系よりレジストリを構築し、遺伝子解析を行うとともに各家系の罹患患者の難聴の程度・進行度・随伴症状などと照らし合わせてその病因性を評価する。その遺伝子解析で同定された難聴遺伝子および変異がどのような症状を引き起こすかを知る。その上で、それぞれの遺伝子産物が内耳でどのような機能を果たしているか、変異の種類やそれが位置するドメインがどのような機能を持ち変異によってどう変化するのか、細胞生物学的および生化学的な解析を進める。

4. 研究成果

遺伝性難聴患者のリクルートは極めて順調に推移し、その数は1万家系にのぼった。これらを遺伝子解析の対象としたが、特に以下の分子に関して一定の成果を得た。

1) *DIAPH-1*

DIAPH-1 遺伝子によってコードされる分子 DIA1 にはアクチンを伸長させる働きがある。これにはN末側に DID ドメイン、C末側に DAD ドメインが存在する。これらが結合することにより自己抑制が働きその機能が制御され、DAD ドメインに変異(R1213X)があると恒常活性となって難聴の原因となることを我々は示した。さらに今回、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴家系から、DID ドメインの変異 (A265S) を初めて同定した。本家系の罹患者は、高音障害型で緩徐に進行する難聴を呈していた。プルダウンによる生化学実験にて、本変異があると野生型 DAD ドメインとの結合能が低下することを示した (下図)。



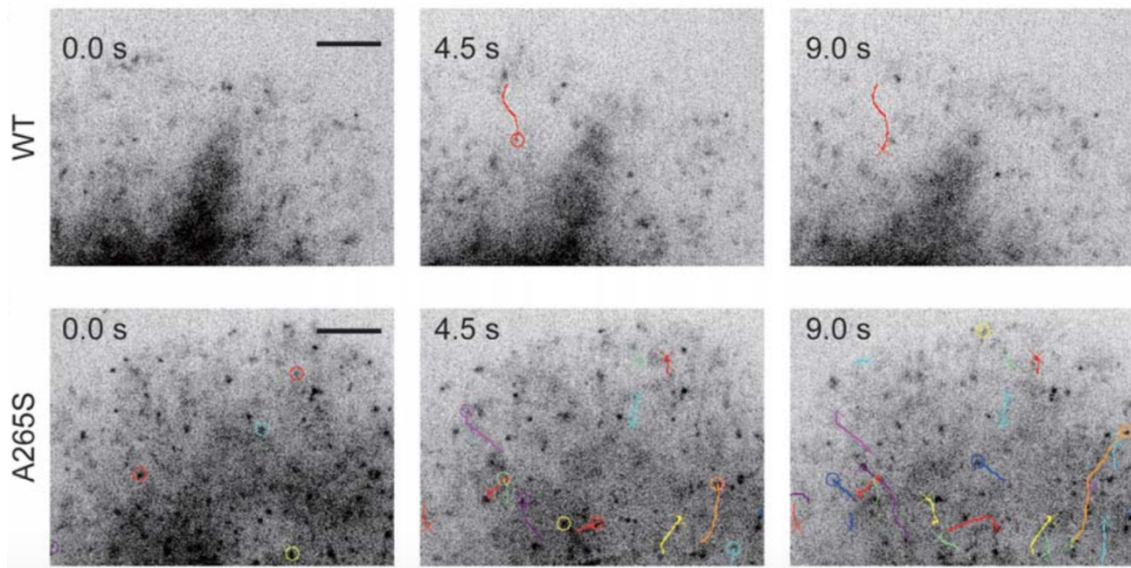
DID ドメインと DAD ドメインの結合能。

左：プルダウンのゲル写真。右から4レーン目、野生型 DID と野生型 DAD は強く結合し、濃いバンドを呈する。その右側、A265S 変異型 DID は野生型 DAD との結合が弱まっている (バンドが薄くなっている)。右端2レーンは DID-DAD 結合が強く抑制される変異型 DAD のコントロール。左4レーンはストレプトアビジンを加えないネガティブコントロール。

右：プルダウンの定量評価。A265S 変異型 DID は野生型に比べて結合能が約 30%に低下している。

る。

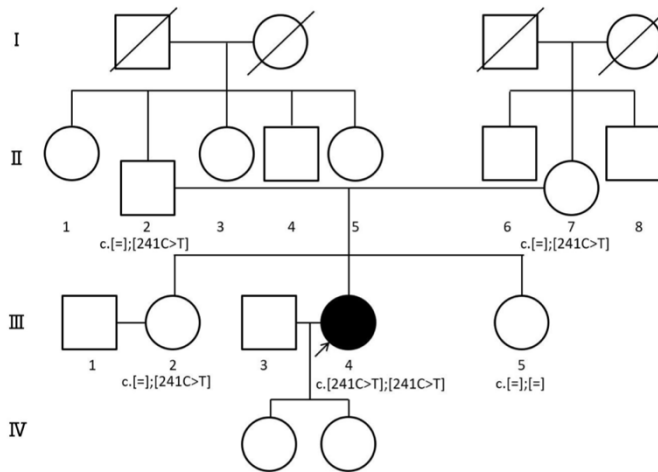
その結果、A265S 変異型 DIA1 は恒常活性となり、アクチン伸長が過剰となっていた。これが難聴の原因であろうと考えられた。



アクチン伸長動態の1分子イメージング。アクチン繊維の先端が黒点で表され、この移動 (=伸長) を色付き線で示した。DID ドメインが野生型 (上) に比べて、A263S 変異 (下) では伸長が更新するしている。

2) CLDN14

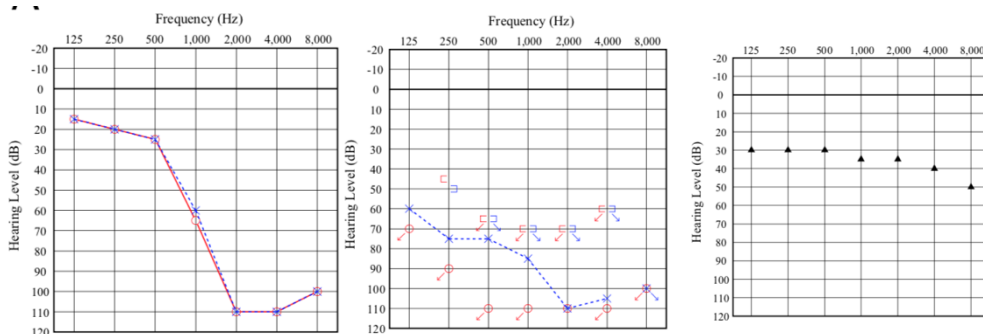
CLDN14 遺伝子は、タイト結合を構成する膜貫通蛋白クローディング 14 をコードする。我々は、タイト結合分子の変異によるバリアの破綻が難聴の原因となることを示してきた。CLDN14 変異による難聴は主に中東から報告されているが、その臨床像は十分に明らかにされてこなかった。今回我々は、東アジアからは初となる CLDN14 遺伝子変異を常染色体劣性遺伝家系の難聴者より見出した。



左) III-4 が難聴罹患者。両親 (II-2, II-7) がそれぞれ保因者。常染色体劣性遺伝形式をとる。

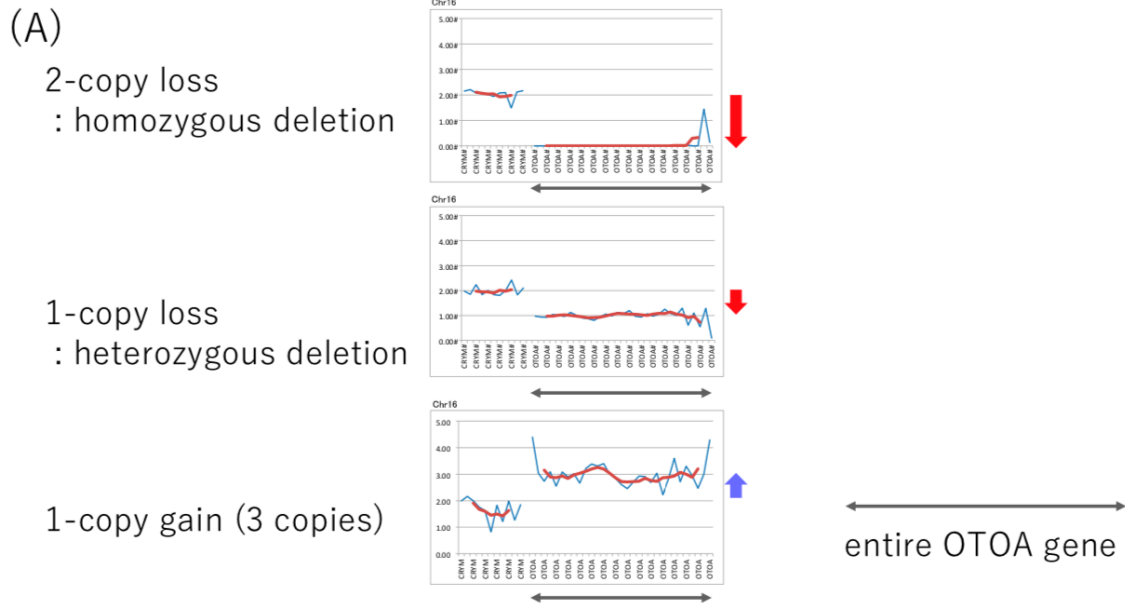
下) 罹患者の聴力図。左が 10 歳時、中央が 35 歳時。幼少時は高音急墜型難聴であったが、次第に進行し重度難聴となった。右、人工内耳装用効果。良好な効果を得ている。

CLDN14 難聴の経過と人工内耳効果を検証した初めての報告である。



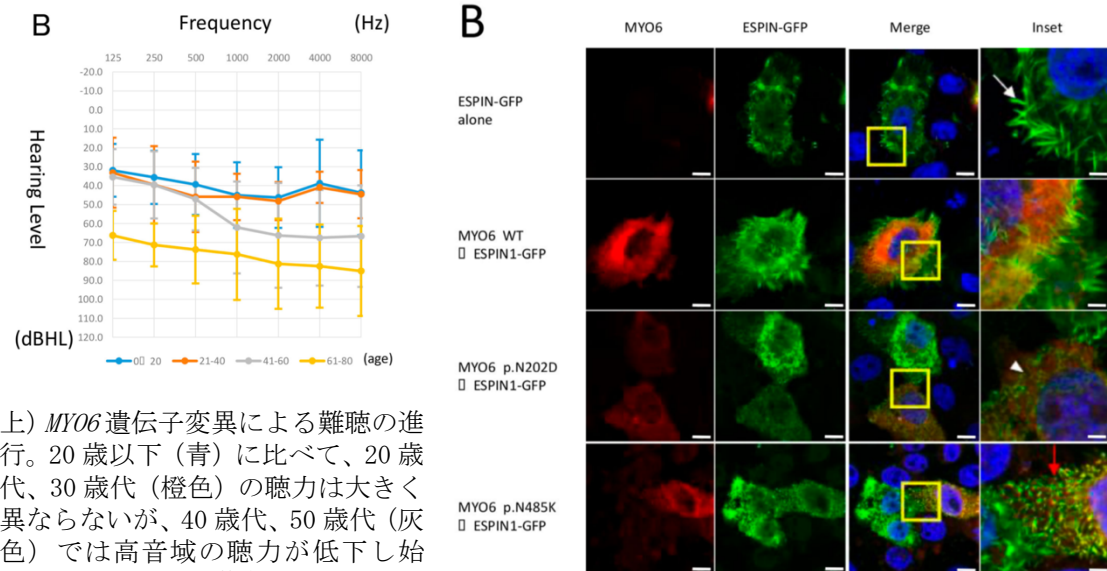
3) *OTOA* 遺伝子

OTOA 遺伝子は、内耳有毛細胞の不動毛に接する外膜を固定する otoancorin をコードする。今回我々は、常染色体劣性遺伝 2262 家系から 14 の *OTOA* 遺伝子コピー数多型 (CNV) を同定した。CNV とは、1kbp を超える欠損/挿入/重複である。今回、我々が検証できた 2262 家系の解析により、難聴の原因となる CNV は STRC 遺伝子に次いで *OTOA* 遺伝子が多いことが示された。



4) *MYO6* 遺伝子

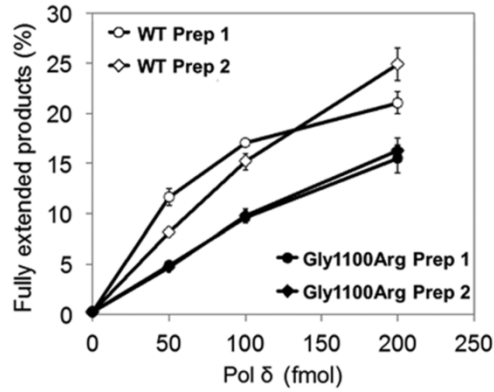
MYO6 遺伝子は Myosin VI をコードする。Myosin VI は内耳不動毛の根元に局在し、この部位へ複数の分子を局在させる働きがあると考えられているが、それがどのような機能を果たすのかは不明な点が多い。今回我々は 8074 の日本人難聴家系を解析し、33 家系から 27 種の変異を同定した。そのうち 22 種は新規変異である。これらのうち先天発症は 1 種のみで他は後天性、さらにそれらの難聴の進行は 40 歳以降に速度を増すという特徴があった。これは Myosin VI が内耳の形態形成ではなく維持や変性への耐性に関与することを示唆する。



上) *MYO6* 遺伝子変異による難聴の進行。20 歳以下 (青) に比べて、20 歳代、30 歳代 (橙色) の聴力は大きく異なるが、40 歳代、50 歳代 (灰色) では高音域の聴力が低下し始め、60 歳代以上 (黄色) では全周波数が低下している。

右上) 変異型 Myosin VI による微絨毛伸長の抑制。LLC-PK1-CL4 細胞に ESPIN を導入すると微絨毛が伸長し (最上段、白矢印)、これは不動毛のモデルとして用いられる。野生型 Myosin VI を導入してもこの伸長は阻害されないが (二段目)、変異型 Myosin VI を導入すると十分に伸長しなくなる (下二段、白矢頭)。しかし Myosin VI の根元への局在は保たれており (赤矢印)、難聴を起こす機序としては運動能よりもカーゴ等との協働能の障害が示唆された。

5) *POLD1* 遺伝子

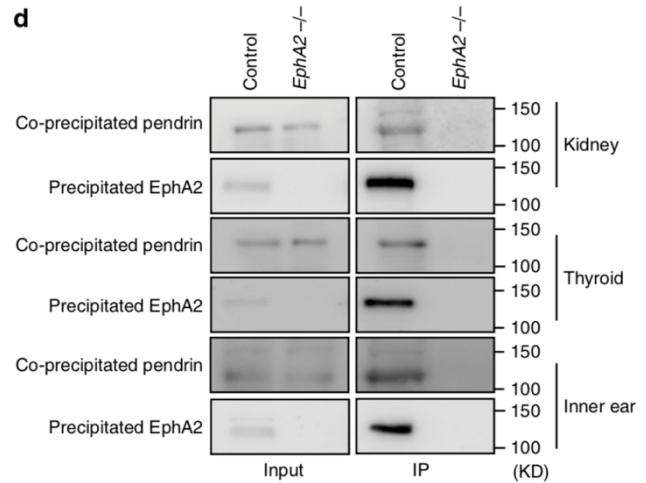


POLD1 は DNA ポリメラーゼの触媒サブユニットをコードする遺伝子である。この遺伝子の点突然変異をヒト難聴家系から見出した。この変異型サブユニット (Gly1100Arg) は DNA 伸長能の低下をきたしていた。

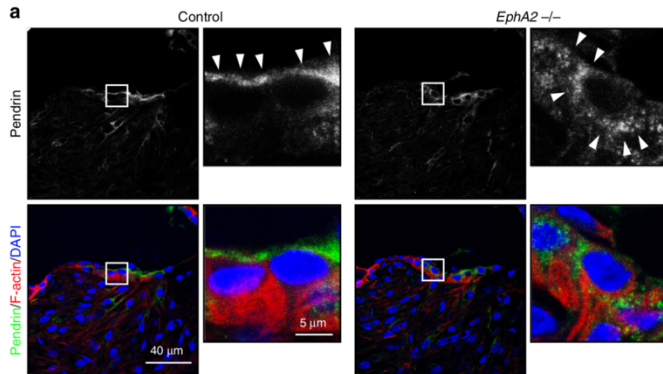
6) *EPHA2* 遺伝子

前庭水管拡張は難聴者によく見られる奇形であり、その原因として *SLC26A4* のホモ変異が知られている。一方、前庭水管拡張症でも *SLC26A4* のヘテロ変異のみを伴う症例も多々あり、他の因子の存在が示唆されていた。今回我々は、前庭水管拡張を伴う難聴患者で *SLC26A4* のヘテロ変異を持つ患者から *EPHA2* 遺伝子のミスセンス変異を同定した。

EPHA2 遺伝子産物である EphA2 が、*SLC26A4* 遺伝子産物であるペンドリン (トランスポーター) と複合体を形成していた (右図)。: *EphA2*^{-/-} は KO マウスでネガティブコントロール。「Control」が野生型マウス、下の 2 段が内耳サンプル。EphA2 抗体により、ペンドリンが免疫沈降している。



この EphA2 が欠損すると (KO マウス) ペンドリンが膜に局在しなくなり (右図、矢頭)、EphA2 はペンドリンの局在を規定していることが示された。



以上 1) ~ 6) で例示したように、本課題は最終年に多くの論文発表へと結びついた。年度が変わって 4 月にも 2 報報告している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Takehiro Iki, Michihiro Tanaka, Shin-ichiro Kitajiri, Tomoko Kita, Yuri Kawasaki, Akifumi Mizukoshi, Wataru Fujibuchi, Takayuki Nakagawa, Tatsutoshi Nakahata, Juichi Ito, Koichi Omori, Megumu K. Saito	4. 巻 12
2. 論文標題 Microarray analyses of otospheres derived from the cochlea in the inner ear identify putative transcription factors that regulate the characteristics of otospheres.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0179901
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuta Seki, Yuki Miyasaka, Sari Suzuki, Kenta Wada, Shumpei P. Yasuda, Kunie Matsuoka, Yasuhiro Ohshiba, Kentaro Endo, Rie Ishii, Hiroshi Shitara, Shin-ichiro Kitajiri, Naomi Nakagata, Hirohide Takebayashi, Yoshiaki Kikkawa	4. 巻 12
2. 論文標題 A Novel Splice Site Mutation of Myosin VI in Mice Leads to Stereociliary Fusion Caused by Disruption of Actin Networks in the Apical Region of Inner Ear Hair Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0183477
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katsuno T, Belyantseva IA, Cartagena-Rivera AX, Ohta K, Crump SM, Petralia RS, Ono K, Tona R, Imtiaz A, Rehman A, Kiyonari H, Kaneko M, Wang YX, Abe T, Ikeya M, Fenollar-Ferrer C, Riordan GP, Wilson EA, Fitzgerald TS, Segawa K, Omori K, Ito J, Frolenkov GI, Friedman TB, Kitajiri SI.	4. 巻 4
2. 論文標題 TRIOBP-5 sculpts stereocilia rootlets and stiffens supporting cells enabling hearing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Invest Insight.	6. 最初と最後の頁 pii: 128561
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomohiro Kitano, Shin-ichiro Kitajiri, Shin-ya Nishio and Shin-ichi Usami	4. 巻 20
2. 論文標題 Detailed Clinical Features of Deafness Caused by a Claudin-14 Variant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 pii: E4579.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms	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 Kenjiro Sugiyama, Hideaki Moteki, Shin-ichiro Kitajiri, Tomohiro Kitano, Shin-ya Nishio, Tomomi Yamaguchi, Keiko Wakui, Satoko Abe, Akiko Ozaki, Remi Motegi, Hirooki Matsui, Masato Teraoka, Yumiko Kobayashi, Tomoki Kosho, Shin-ichi Usami	4. 巻 10
2. 論文標題 Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 pii: E715
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bong Jik Kim, Takehiko Ueyama, Takushi Miyoshi, Seungmin lee, Jin Hee Han, Hye-rim Park, ah reum Kim, Jayoung Oh, Min Young Kim, Yong Seok Kang, Doo Yi Oh, Jiwon Yun, Sang Mee Hwang, nayoung K D Kim, Woong-Yang Park, Shin-ichiro Kitajiri, Byung Yoon Choi	4. 巻 56
2. 論文標題 Differential disruption of autoinhibition and defect in assembly of cytoskeleton during cell division decide the fate of human DIAPH1-related cytoskeletopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics.	6. 最初と最後の頁 818-827
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shin-ichiro Oka, Timothy F. Day, Shin-ya Nishio, Hideaki Moteki, Maiko Miyagawa, Shinya Morita, Shuji Izumi, Tetsuo Ikezono, Satoko Abe, Jun Nakayama, Misako Hyogo, Nobuhiko Okamoto, Natsumi Uehara, Chie Oshikawa, Shin-ichiro Kitajiri, Shin-ichi Usami	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Characteristics and In Vitro Analysis of MYO6 Variants Causing Late-Onset Progressive Hearing Loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 pii: E273
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Doo-Yi Oh*, Yoshihiro Matsumoto*, Shin-ichiro Kitajiri*, Nayoung K.D. Kim*, Min Young Kim, Ah Reum Kim, Mingyu Lee, Chung Lee, Alan E. Tomkinson, Tatsuya Katsuno, So Young Kim, Hyun-Woo Shin, Jin Hee Han, Seungmin Lee, Woong-Yang Park, Byung Yoon Choi	4. 巻 41
2. 論文標題 POLD1 variants leading to reduced polymerase activity can cause hearing loss without syndromic features	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 913-920
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Li M, Nishio SY, Naruse C, Riddell M, Sapski S, Katsuno T, Hikita T, Mizapourshafiyi F, Smith FM, Cooper LT, Lee MG, Asano M, Boettger T, Krueger M, Wietelmann A, Graumann J, Day BW, Boyd AW, Offermanns S, Kitajiri SI, Usami SI, Nakayama M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Digenic inheritance of mutations in EPHA2 and SLC26A4 in Pendred syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1343
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Hiroe Ohnishi, Shin-ichiro Kitajiri, Xiangxin Lou, Akiko Taura, Mirei Taniguchi, Fumi Ebisu, Tatsunori Sakamoto, Norio Yamamoto, Juichi Ito, Koichi Omori, Takayuki Nakagawa
2. 発表標題 An Attempt to Establish In Vitro Model Using TRIOBP KO Induced Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 1st International Symposium on Inner Ear Therapies, November 01-03, 2017. Marrakech, Morocco (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北尻真一郎、二之湯弦、西尾信哉、三好拓志、鳥居紘子、西村幸司、菅原一真、坂田英明、Dean Thumkeo、坂口博史、渡邊直樹、宇佐美真一、齋藤尚亮、上山健彦
2. 発表標題 遺伝性難聴DFNA1の原因遺伝子DIAPH1と、その変異による難聴発症メカニズムの解明
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会. 2017年11月15日(水)~18日(土)、神戸
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北尻真一郎、伊藤壽一
2. 発表標題 不動毛の「根」の低形成と難聴
3. 学会等名 第27回日本耳科学会. 2017年 11月22日(水)~24日(金)、横浜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuya Katsuno, Keisuke Ohta, Makoto Ikeya, Kazuya Ono, Koichi Omori, Juichi Ito, Shin-ichiro Kitajiri
2. 発表標題 内耳感覚毛の「根」の形成および維持におけるTRIOBPアイソフォームの役割
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会（2017年度生命科学系学会合同年次大会）. 2017年12月6日～9日、神戸ポートアイランド
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroe Ohnishi, Shin-ichiro Kitajiri, Xiangxin Lou, Akiko Taura, Mirei Taniguchi, Fumi Ebisu, Tatsunori Sakamoto, Norio Yamamoto, Juichi Ito, Koichi Omori, Takayuki Nakagawa
2. 発表標題 Making tool for analysis of TRIOBP function using induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 ARO The 41st Annual MidWinter Meeting. February 9-14, 2018. USA, San Diego, California (Manchester Grand Hyatt Hotel) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoko Kita, Raj K Ladher, Shin-ichi Usami, Shin-ichiro Kitajiri
2. 発表標題 Regulation of the localization of molecules in hair cell stereocilia by TRIOBP
3. 学会等名 ARO The 41st Annual MidWinter Meeting. February 9-14, 2018. USA, San Diego, California (Manchester Grand Hyatt Hotel) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin-ichiro Kitajiri, Tomoko Kita, Raj K Ladher, Shin-ichi Usami
2. 発表標題 TRIOBP Regulates of the localization of molecules in the inner ear hair cell
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of 51st JSDB and 70th JSCB, 2018年6月5日（火）～8日（金），タワーホール船堀
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜多知子、伊木健浩、水越彬文、宇佐美真一、北尻真一郎
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いたミトコンドリア1555変異難聴の病態解明
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会・学術講演会、2018年10月3日(水)～6日(土)、大阪国際会議場(グランキューブ大阪)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀龍介、児嶋剛、岡上雄介、藤村真太郎、鹿子島大貴、田口敦士、北尻真一郎、庄司和彦
2. 発表標題 アプミ骨奇形の1家系の臨床調査
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会・学術講演会、2018年10月3日(水)～6日(土)、大阪国際会議場(グランキューブ大阪)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩佐陽一郎、北尻真一郎、西尾信哉、吉村豪兼、宇佐美真一
2. 発表標題 OTOF遺伝子p.R1172Q変異による難聴発症機序の解析
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2018年10月17日(水曜日)～19日(金曜日)、神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮嶋宏樹、茂木英明、北尻真一郎、西尾信哉、村田考啓、池園哲郎、武田英彦、阿部聡子、岩崎聡、高橋優宏、内藤泰、山崎博司、神田幸彦、宇佐美真一
2. 発表標題 ACTG1遺伝子変異による難聴症例の検討
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2018年10月17日(水曜日)～19日(金曜日)、神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山美菜子、山田勇磨、喜多知子、宇佐美真一、北尻真一郎、原島秀吉
2. 発表標題 治療用RNA搭載ナノカプセルを用いた疾患細胞ミトコンドリア遺伝子治療戦略の検証
3. 学会等名 第146回日本薬学会北海道支部例会、2019年5月18日、札幌コンベンションセンター、札幌市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山 美菜子、山田 勇磨、喜多 知子、北尻 真一郎、宇佐美 真一、原島 秀吉
2. 発表標題 ミトコンドリア病患者細胞を標的とした治療用rRNA送達によるミトコンドリア遺伝子治療戦略の検証
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会、2019年7月10日（水）～7月12日（金）、ホテル阪急エキスポパーク、吹田市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minako Maruyama,1 Yuma Yamada,1 Tomoko Kita,2 Shin-ichiro Kitajiri,3 Shin-ichi Usami,3 Hideyoshi Harashima 1,*
2. 発表標題 Development of ribosomal RNA-loaded nano device for mitochondrial delivery to achieve mitochondrial deafness related gene therapy
3. 学会等名 Liposome Research Days, 2019年9月15日～18日、Hokkaido University Conference Hall、札幌市（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尻真一郎、Timothy Day、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一
2. 発表標題 ヒト遺伝性難聴より見出したMYO6遺伝子変異の細胞学的解析
3. 学会等名 第29回 日本耳科学会 総会・学術講演会、2019年10月10日（木）～10月12日（土）、山形テルサ、山形市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北野友裕、北尻真一郎、西尾信哉、宇佐美真一
2. 発表標題 日本人で初めて見出された CLDN14 変異による難聴症例
3. 学会等名 第29回 日本耳科学会 総会・学術講演会、2019年10月10日(木)～10月12日(土)、山形テルサ、山形市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山 健二郎(Kenjiro Sugiyama)、北野 友裕(Tomohiro Kitano)、西尾 信哉(Shin-ya Nishio)、北尻 真一郎(Shin-ichiro Kitajiri)、茂木 英明(Hideaki Moteki)、宇佐美 真一(Shin-ichi Usami)
2. 発表標題 CNVs スクリーニングにより見出された OTOA 遺伝子変異による難聴 5 症例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会、2019年11月6日(水)～9日(土)、長崎ブリックホール、長崎市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮嶋 宏樹(Hiroki Miyajima)、茂木 英明(Hideaki Moteki)、Timothy Day、西尾 信哉(Shin-ya Nishio)、北尻 真一郎(Shin-ichiro Kitajiri)、宇佐美 真一(Shin-ichi Usami)
2. 発表標題 ACTG1変異による難聴症例の臨床像と変異型 アクチンの細胞内局在 (Clinical Features of patients in ACTG1 mutations and Intracellular localization of mutant -actins)
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会、2019年11月6日(水)～9日(土)、長崎ブリックホール、長崎市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Day Timothy, 岡 晋一郎, 宮嶋宏樹, 北尻真一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一
2. 発表標題 Molecular investigations of deafness-related genes ACTG1 and MYO6 in vitro
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2019年11月6日(水曜日)～8日(金曜日)、大阪国際会議場
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝野, Belyantseva, Cartagena-Rivera, 太田, Crump, Petralia, 小野, 十名, Imtiaz, Rehman, 清成, 金子, Wang, 阿部, 池谷, Fenollar-Ferrer, Riordan, Wilson, Fitzgerald, 瀬川, 大森, 伊藤, Frolenkov, Friedman, 北尻
2. 発表標題 内耳有毛細胞の感覚毛の根の形成および聴覚におけるアクチン束化タンパク質TRIOBPの役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会、2019年12月3日(火)~6日(金)、福岡国際会議場、福岡市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Kitano, Shin-ichiro Kitajiri, Shin-ya Nishio, Shin-ichi Usami
2. 発表標題 Clinical Features of Deafness Caused by a Novel CLDN14 Variant
3. 学会等名 ARO The 43rd Annual MidWinter Meeting. January 25-29, 2020. USA, San Jose, California (San Jose McEnergy Convention Center) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Belyantseva, Katsuno, Cartagena-Rivera, Ohta, Petralia, Ono, Tona, Imtiaz, Kiyonari, Fitzgerald, Abe, Ikeya, Ferrer, Segawa, Omori, Ito, Frolenkov, Kitajiri, Friedman
2. 発表標題 Role of TRIOBP-5 in Stereocilia Rootlet Formation and Implications for Presbycusis and Gene Therapy
3. 学会等名 ARO The 43rd Annual MidWinter Meeting. January 25-29, 2020. USA, San Jose, California (San Jose McEnergy Convention Center) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Timothy F. Day, Shin-ichiro Kitajiri, Shin-ichiro Oka, Hideaki Moteki, Shin-ya Nishio, Shin-ichi Usami
2. 発表標題 Identification of Hearing-loss Associated Mutations in MYO6 and In Vitro Functional Analysis
3. 学会等名 ARO The 43rd Annual MidWinter Meeting. January 25-29, 2020. USA, San Jose, California (San Jose McEnergy Convention Center) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	宇佐美 真一 (Usami Shin-ichi) (10184996)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	喜多 知子(嶋知子) (Kita Tomoko) (20362519)	京都大学・医学研究科・研究員 (14301)	
研究分担者	西尾 信哉 (Nishio Shin-ya) (70467166)	信州大学・医学部・特任講師 (13601)	
研究分担者	大西 弘恵 (Ohnishi Hiroe) (50397634)	京都大学・医学研究科・研究員 (14301)	削除：2017年10月13日