

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23300160

研究課題名(和文) ヒト加齢性難聴モデルマウスの遺伝的発症要因の網羅的スクリーニングとヒトへの応用

研究課題名(英文) Comprehensive screening of genetic factors by using mouse models of age-related hearing loss in human for clinical application

研究代表者

吉川 欣亮 (KIKKAWA, Yoshiaki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：20280787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では難聴の発症時期および重篤度の異なるヒト加齢性難聴モデルマウスの遺伝的背景に潜在する感受性・抵抗性効果の遺伝要因の同定を目的に遺伝学的解析を実施した。その結果、主として(1) DBA/2Jマウスの加齢性難聴感受性遺伝子座が第5番染色体上に複数存在すること、(2) NOD/Shiマウスの難聴が第1, 5, 6, 9および10番染色体に存在する遺伝子座の相加的效果で発症すること、および(3) C57BL/6Jマウスの加齢性難聴発症がMSM/Msマウスの第17番染色体由来のゲノム領域の導入により抑制され、その要因は導入されたLrrc30遺伝子の発現量効果によることを示唆するデータが得られた。

研究成果の概要(英文)：We performed quantitative trait locus (QTL) linkage analysis and comprehensive gene expression analysis to identify the susceptibility and resistance genes in the onset of age-related hearing loss (AHL) by using mouse models of human AHL. QTL linkage analysis showed that the multiple susceptibility loci on chromosome 5 were involved in early-onset AHL of the DBA/2J mice. QTL linkage analysis also suggested that the hearing loss in NOD/Shi mice developed owing to the effects of the susceptibility loci on chromosomes 1, 5, 6, 9, and 10. Moreover, AHL in the C57BL/6J mice was suppressed by transgenesis of AHL resistance MSM/Ms mice-derived genomic DNA, including the leucine-rich repeat containing 30 gene (Lrrc30) on chromosome 17; the suppression of AHL in C57BL/6J mice was caused by the increased Lrrc30 expression following the transgenesis. These findings on AHL-related loci and genes in mice might be useful in the genetic diagnosis of AHL in humans.

研究分野：実験動物学

キーワード：遺伝学 遺伝子 ゲノム 加齢性難聴 難聴モデルマウス QTL コンソミック系統 Lrrc30

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト社会において聴覚は外部とのコミュニケーションおよび社会活動を円滑に進めるための重要な機能であり、一生涯を通じてその機能を維持することが重要な課題である。我国において難聴者は30万人超と発表されているが、この統計値は身体障害者福祉法の定義に含まれる障害者数を示しており、軽度難聴、突発的難聴、さらに加齢に伴う聴覚機能の低下を含めると、実際には600万人超の国民が聴覚に何らかの異常をもつことが推定される。これらの患者数を将来にわたり減少させるためには、遺伝子診断による高リスク群同定、および難聴発症後の病状の将来予測のための遺伝子情報の収集が必須である。そのためには、難聴発症の原因となる責任遺伝子を同定し、さらに、責任遺伝子の機能解析による発症の分子機構を解明することが急務である。

難聴発症の責任遺伝子は、ゲノム情報の蓄積およびゲノム解析技術の進歩に伴い、数多く同定がなされてきた。しかし、そのほとんどは先天性難聴の責任遺伝子であり、加齢性・老人性難聴などの後天性難聴についての情報は極めて限られている状況である。また、これまでヒト難聴発症の原因遺伝子の同定にはヒト難聴モデルマウスが大きな役割を果たしてきたが [Brown et al. Nat Rev Genet 2008]、後天性難聴のモデルとなるマウスは極めて少ない。

一方、ヒト後天性難聴のモデルとして一部注目されていたのは汎用・実験用の近交系マウスである。マウスには400種を超える近交系が樹立されており、これらの近交系間は聴覚機能における多様な表現型を示すことが明らかとなっていた [Zheng et al. Hear Res 1999]。我々も本研究課題の予備実験として数系統の近交系マウスの聴力を経時的に測定した結果、難聴発症時期および重篤度が系統間で大きく異なり、それらのうち、特にDBA/2JおよびNOD/Shiが早発性難聴発症系統、C3H/HeNおよびC57BL/6Jが遅発性難聴発症系統、およびMSM/Ms系統が加齢性難聴抵抗性系統であることを明らかにし、さらにこれらの系統間交配実験によりこれらの近交系間の聴力差が遺伝的支配を受けていることを示唆するデータを得ていた。しかし、その聴力差の原因となる遺伝要因の実体が明らかとなったのは、多くの近交系マウスが保有するCadherin 23遺伝子 (*Cdh23*) の *ahl* 変異 [Cdh23<sup>ahl</sup>; Noben-Trauth et al. 2003 Nat Genet] およびDBA/2Jマウスの早発性難聴の原因となるFascin 2遺伝子 (*Fscn2*) の *ahl8* 変異 [Fscn2<sup>ahl8</sup>; Shin et al. 2010 J Neurosci] のみであった。

## 2. 研究の目的

本研究は加齢・老化に伴い発症する難聴の遺伝的要因を、汎用実験用マウスをモデルとして解明し、さらにそれらのモデルマウスと

しての有用性を評価することを目的に以下の2つのテーマを柱に立案した。

第一は、本研究は加齢性難聴発症に關与する感受性遺伝子を同定することである。そこでC57BL/6J、DBA/2JおよびNOD/shiの3系統の近交系をモデルとしてそれらの加齢性難聴発症の感受性遺伝子を同定することを目的とした。前述したように、これらの近交系うち、C57BL/6Jは*Cdh23*<sup>ahl</sup>変異、DBA/2Jが*Cdh23*<sup>ahl</sup>および*Fscn2*<sup>ahl8</sup>変異の効果によって遅発性難聴および早発性難聴を発症することが報告されていたが、我々の実験結果からは両系統の難聴発症はこれらの遺伝要因のみでは説明が困難であり、他の遺伝要因の感受性効果が両系統の難聴発症を修飾する可能性を見出していた。実際に、我々はその感受性(抵抗性)効果をもつ遺伝要因を第17番染色体上に*ahl3*遺伝子座としてマップしていた (Nemoto et al. 2004 BBRC)。また、NOD/Shi系統においては難聴発症原因遺伝子座、*ahl2*が報告されていたが (Johnson & Zheng, 2002 Genomics)、その原因遺伝子は未解明であった。すなわち、本研究が目指すものはこれら新規のマウス加齢性難聴発症の遺伝要因の実体を明らかにすることである。

第二に、本研究は加齢性難聴に対して抵抗性が高い系統であるMSM/Msのゲノム中に存在することが予想される抵抗性遺伝子の同定を目指すことである。そのために本研究ではMSM/Msと遅発性難聴発症系統であるC57BL/6J間のF<sub>2</sub>個体およびC57BL/6Jの遺伝的背景にMSM/Msの染色体を導入したコンソミック系統の聴力を経時的にモニターしながら長期的飼育を実施し、網羅的発現解析および両者間の遺伝子多型(SNP)を指標とした関連解析を実施し、後天性難聴抵抗性に關与する遺伝子の同定を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) マウス加齢性難聴発症の感受性遺伝子座の同定

### DBA/2J マウス

DBA/2Jマウスの早発性難聴発症感受性遺伝子座を同定するため、遅発性加齢性難聴系統であるC57BL/6Jマウスとの交配により戻し交配個体群を作製し、4-, 8-, 16-および32-kHzの音刺激による聴性脳幹反応(ABR)の測定、および全染色体上に設置した遺伝子マーカーを用いた遺伝子型判定を実施し、これらのデータに基づいた量的形質(QTL)連鎖解析を実施した。また、感受性遺伝子座の存在する染色体を置換したコンソミック系統を作製し、ABR測定を実施することによって同定した遺伝子座の効果を検証した。さらに、同定した遺伝子座近傍に存在する遺伝子の多型スクリーニングおよび発現解析によって候補遺伝子の絞り込みを行った。

### NOD/Shi マウス

感受性遺伝子座の同定は、C57BL/6Jマウスとの交配によって作製した戻し交配個体群

を用いて、同様の工程で候補遺伝子の絞り込みを行った。また、本マウスにおいては RNA-Seq 解析による発現変動比較解析も実施した。

#### C57BL/6J マウス

C57BL/6J の遅発性難聴発症の感受性原因遺伝子として同定した *ahl3* 遺伝子座の実体を明らかにするため、C57BL/6J-Chr17<sup>MSM/Ms</sup> コンソミックマウスの交配により *ahl3* 近傍領域を組換えたコンジェニックマウスを作製し、ABR 測定および走査型電子顕微鏡 (SEM) による内耳有毛細胞の感覚毛形態観察を実施した。次に、幼若期 (生後 3 日齢) および成熟期 (生後 3~4 ヶ月齢) の MSM/Ms の内耳由来 RNA の遺伝子発現量を RNA-Seq 解析および定量的 RT-PCR (qRT-PCR) により比較し、成熟期に発現量が増加する *ahl3* 近傍領域に存在する遺伝子群を同定後、それら候補遺伝子がコードする蛋白質の抗体を用いた内耳有毛細胞の免疫組織染色を行った。

一方、同定した *ahl3* 候補遺伝子の責任遺伝子としての検証は、候補遺伝子を含む大腸菌人工染色体 (BAC) を導入したトランスジェニックマウスの作製、ABR 測定および SEM 観察により行った。さらに、候補遺伝子の機能を明らかにするため、CRISPR/Cas9 システムを介したゲノム編集により、候補遺伝子変異体マウスを作製し、表現型解析を実施した。

#### (2) マウス加齢性難聴発症の抵抗性遺伝子座の同定

C57BL/6J-Chr#<sup>MSM/Ms</sup> コンソミック系統の表現型解析と遺伝子発現比較解析

前述した C57BL/6J-Chr17<sup>MSM/Ms</sup> コンソミックを除き、C57BL/6J マウスの第 1~第 19 番染色体を MSM/Ms 系統由来の染色体に置換したコンソミックマウスの ABR 測定を経時的に実施し、染色体置換により、加齢性難聴抵抗性を示したコンソミックマウスを選抜した。また、選抜したマウスにおいては内耳 RNA のマイクロアレイによる遺伝子発現比較解析を実施し、染色体置換による発現変動遺伝子を抽出した。

(C57BL/6J × MSM/Ms) F<sub>2</sub> マウスの表現型解析と遺伝子発現比較解析

(C57BL/6J × MSM/Ms) F<sub>2</sub> マウスを作製・長期飼育後 (1~2 年間) ABR 測定および遺伝子型判定を実施し、それらデータに基づく QTL 連鎖解析を実施した。また、ABR 測定に基づき、それら F<sub>2</sub> マウスを加齢性難聴発症群および非発症群に分類し、両個体群に属する個体の内耳 RNA を抽出し、マイクロアレイ解析による比較発現解析を実施した。

## 4. 研究成果

#### (1) マウス加齢性難聴発症の感受性遺伝子座の同定

DBA/2J マウスの周波数音域特異的難聴感受性遺伝子座の同定

第一に、作製した (DBA/2J × B6J) F<sub>1</sub> マウ

スの ABR 測定を実施した結果、その閾値は 8-および 16-kHz において C57BL/6J と、32-kHz において DBA/2J と類似していた [発表論文]。また、戻し交配個体において 8-および 16-kHz の ABR 閾値は正規分布に近く、32-kHz においては、すべての個体が高度および重度難聴を発症していた。この結果から、DBA/2J の 8-および 16-kHz における早発性難聴は QTL によって支配されており、さらに 32-kHz においては優性の QTL の効果が示唆された。次に QTL 連鎖解析を実施した結果、DBA/2J の難聴発症にはこれまで報告されているように第 11 番染色体上の *Fscn2<sup>ahl8</sup>* 領域 [Johnson et al. 2008 Genomics] に LOD スコア 5.02 および 8.84 と強い感受性効果が検出されたが、16-kHz の聴力においては、第 5 番染色体上の 50.3~54.5, 64.6~119.9 および 119.9~137 Mb の 3 領域に統計的に有意な 2.80~3.91 の LOD スコアが検出され (図 1)、高周波特異的な聴力に作用する新規 QTL の存在が示唆された。また、32-kHz の聴力においては *Fscn2<sup>ahl8</sup>* の効果は検出されず、超音波周波数においては *Cdh23<sup>ahl</sup>* に加えて優性効果をもつ QTL(s) の効果が予想された。これらの解析から、DBA/2J マウスの早発性難聴は、その遺伝的背景に存在する周波数特異的な聴力機能に作用する遺伝子群、およびそれら遺伝子における系統特異的な変異によって支配されていることが示唆された。次に、同定した第 5 番染色体上の遺伝子座近傍の遺伝子群のうち、これまで難聴および聴覚機能との関連が示唆されている遺伝子について DBA/2J 特異的遺伝子多型および発現変動を調査した。しかし、既存の難聴および聴覚機能関連遺伝子においては、DBA/2J 特異的多型および発現変動遺伝子は認められず、この結果から本研究で同定した QTL の責任遺伝子はこれまで聴覚系における機能未解明の遺伝子であることが推察された [発表論文]。加えて、本研究では DBA/2J の第 5 番染色体を導入したコンソミックを作製し、表現型を解析した。その結果、生後 6 ヶ月齢において 16-kHz の音刺激に対する聴力が有意に悪化することが明らかになり、本研究で同定した第 5 番染色体の難聴感受性効果を実証することに成功した。

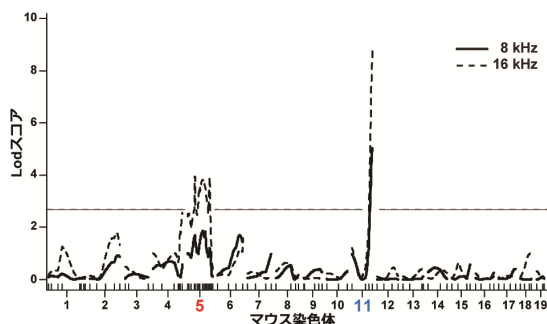


図 1. QTL 連鎖解析に基づいた DBA/2J マウスの難聴感受性遺伝子座の同定。縦軸は LOD スコア (難聴発症と連鎖する値)、横軸はマウス染色体上に設置したマーカーの位置を示している。図中の横線は難聴発症との関連が統計的に有意な値を示している。



## NOD/Shi マウスの難聴感受性遺伝子座の同定

NOD/Shi の先天性難聴の遺伝解析を実施するため、(NOD/Shi × C57BL/6J) F<sub>1</sub> 個体およびその F<sub>1</sub> に NOD/Shi を交配した戻し交配分離個体を作製した。F<sub>1</sub> マウスの聴力測定を行った結果、F<sub>1</sub> マウスは 4 および 8-kHz において C57BL/6J と類似した聴力閾値を示したが、16-kHz においては C57BL/6J と NOD/Shi の両系統と有意差が認められ、さらに、32-kHz においては NOD/Shi と類似した聴力閾値を示した。また、戻し交配個体を用いて聴力測定を行った結果、4-kHz において二項分布に近い分布、8-kHz においては低～高レベルの ABR 閾値に渡って分布を示し、16-kHz においては正常聴力個体が存在するものの 52.0% の個体が重度難聴を発症しており、さらに、32-kHz においては 80.4% の個体が NOD/Shi に重度難聴を発症していた。これらの結果から、NOD/Shi マウスの難聴発症は、周波数特異的に効果の大きさが異なる QTL が存在し、さらに 16 および 32-kHz の難聴発症には優性効果をもつ QTL が関与することが強く示唆された。次に、戻し交配個体の遺伝子型を判定し、ほぼすべての個体が重度難聴を発症した 32-kHz を除き、QTL 連鎖解析を行った。その結果、4-kHz において第 5、9 および 10 番染色体、8-kHz において第 1、5 および 6 番染色体、さらに 16-kHz においては第 1、5、6 および 7 番染色体に統計的に有意な LOD スコアが検出された (図 2)。特に、第 5 番染色体上の 4.2~35.6 および 35.6~64.6 Mb の領域にはすべての周波数において LOD スコア 3.40、5.08 および 4.83 の効果の強い QTL が認められ、既存の *ahl2* 遺伝子座が存在する領域においては、8-kHz で LOD スコア 4.03 の値が検出された。しかし、4.2~35.6 および 35.6~64.6 Mb の領域ではそれぞれ 5.08 および 4.83 とより効果の強い QTL の存在を示唆する LOD スコアが検出され、NOD/Shi マウスの難聴発症主要遺伝子座として報告されている *ahl2* 遺伝子座のみの効果では説明できず、NOD/Shi マウスの難聴発症の原因は第 5 番染色体上の複数の QTL と他の染色体上に存在する QTL の相加的効果であることが予想された。加えて、DBA/2J マウスおよび NOD/Shi マウスの遺伝解析によって同定された第 5 番染色体上の 50.3~64.6 Mb 領域の QTL はオーバーラップしており (図 1 および 2)、両系統に共通する早期難聴発症に関与するアレルが存在することも予想された。現在、NOD/Shi マウスの第 5 番染色体を C57BL/6J マウスに導入したコンソミックマウスの作製を行っており、染色体置換による難聴感受性効果の検証を行っている。

また、NOD/Shi マウスの早発型加齢性難聴に関与する遺伝子を同定するため、RNA-Seq 解析を実施した結果、複数の発現変動遺伝子が抽出され、それらのうち、QTL 連鎖解析によって同定した第 5 番染色体の遺伝子座近傍

の a disintegrin and metallopeptidase domain 22 遺伝子 (*adam22*) が C57BL/6J マウスと比較し、NOD/Shi マウスで有意な発現変動が認められ、内耳有毛細胞の指示細胞である外指節細胞に局在し、NOD/Shi マウスにおいてその発現が減少していることが明らかとなった。現在、他の QTL 近傍の発現変動遺伝子とともに詳細な発現解析を行っている。

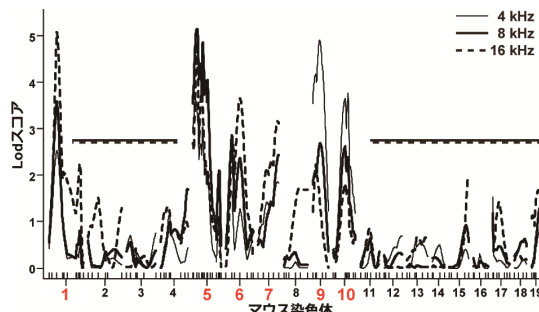


図 2. QTL 連鎖解析に基づいた NOD/Shi マウスの難聴感受性遺伝子座の同定。図 1 同様に図中の横線は難聴発症との関連が統計的に有意な値を示している。

## C57BL/6J の遅発性難聴感受性遺伝子座 *ahl3* の候補遺伝子 *Lrrc30* の同定

*ahl3* 遺伝子座近傍を組換えた第 17 番染色体のコンジェニックマウスの聴覚の表現型を評価した結果、*ahl3* 遺伝子座を 17 番染色体の E1.1 領域の約 6.5 Mb の領域に限定した。次に、幼若期および成熟期の内耳 RNA の RNA-Seq 解析を実施し、両者の発現量を比較した結果、我々は限定した *ahl3* 領域内に存在する 51 種の遺伝子のうち、leucine rich repeat containing 30 遺伝子 (*Lrrc30*) が成熟期の内耳において発現量増加を示すことを明らかにした。そこで第一に我々は胎齢 15.5、16.5、17.5、生後 0、3、6、8、15、20、30、50、70 および 90 日齢のマウスの蝸牛より RNA を抽出し、RT-PCR による *Lrrc30* の経時的な遺伝子発現解析を行った。その結果、*Lrrc30* の発現は生後 6 日齢から認められ、加齢に伴う発現量上昇を示唆するバンドパターンが検出された。また、1、4、8、10 および 12 ヶ月齢における C57BL/6J および MSM/Ms 間の蝸牛 RNA の遺伝子発現量を定量的 RT-PCR により定量した結果、調査した全ての月齢において MSM/Ms で *Lrrc30* が高発現しており、その発現量は 1、4、8、10 ヶ月齢で約 4 倍、12 ヶ月齢で約 8 倍高いことが明らかとなった (図 3A)。次に、超解像レーザー顕微鏡を用いて、蝸牛における LRRC30 蛋白質の発現・局在を調査した結果、LRRC30 は図 3B に示すように、成熟後の蝸牛有毛細胞感覚毛間を繋ぐ link 近傍においても局在し、C57BL/6J マウスの加齢性難聴発症の主要な原因であり、link の主要コンポーネントである CDH23 と一部な共同存在していた。*Cdh23<sup>ahl</sup>* による CDH23 の発現減少は C57BL/6J マウスの link の張力の脆弱化の原因となることが推察されており [発表論文

および図書]、LRRC30 の成熟後の link における発現量増加が CDH23 の発現減少を捕捉する可能性も予想された。

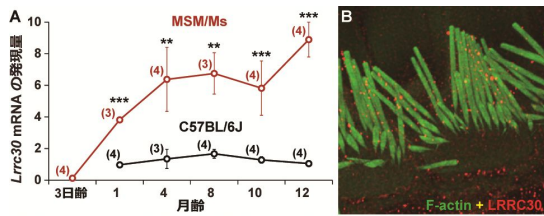


図 3. *Lrrc30* の内耳有毛細胞における発現パターン。(A) MSM/Ms および C57BL/6J マウス間の加齢に伴う *Lrrc30* 遺伝子の mRNA 量の発現変動比較。\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。(B) 内耳有毛細胞における LRRC 蛋白質の局在。

次に、発現解析の結果を実証するため、我々は *Lrrc30* を含む MSM/Ms 由来の BAC クローンを C57BL/6J に導入したトランスジェニック (Tg) マウスを作製し、ABR 測定を実施した。その結果、Tg マウスの加齢性難聴抑制効果は C57BL/6J-Chr17<sup>MSM/Ms</sup> コンソミック系統に比べ弱く、遺伝率の低下が認められたが、C57BL/6J の加齢性難聴発症を有意に抑制された。加えて、ゲノム編集によって *Lrrc30* 変異体のアレルシリーズを作製し、表現型を解析した結果、現在までにロイシンリッチリピート内の 3 アミノ酸が欠損したアレルにおいて僅かではあるが野生型との聴力差が検出され、今後欠損アレルも含め、より詳細な表現型を調査したいと考えている。

## (2) マウス加齢性難聴発症の抵抗性遺伝子座の同定

C57BL/6J-Chr#<sup>MSM/Ms</sup> コンソミック系統の表現型解析と遺伝子発現比較解析

C57BL/6J-Chr#<sup>MSM/Ms</sup> コンソミック系統の経時的聴力測定を行った結果、1, 8 および 12C (12 番染色体のセントロメア ~ 70.7 Mb を MSM/Ms 由来の染色体に置換) 染色体のコンソミック系統において加齢性難聴抵抗性を示すことが明らかとなった。そこで、それらのうち C57BL/6J-Chr12C<sup>MSM/Ms</sup> マウスにおいて、コンジェニックマッピングを実施した結果、約 36 Mb の領域内に関連遺伝子座の存在を示唆するデータが得られた。さらに、C57BL/6J, MSM/Ms, C57BL/6J-Chr12C<sup>MSM/Ms</sup> ホモ、および C57BL/6J-Chr12C<sup>B6J/MSM</sup> ヘテロマウスの蝸牛 RNA の遺伝子発現変動を調査した結果、図 4 に示すように QTL を検出した領域内に存在する様々な遺伝子において発現変動が検出された。これらの発現変動遺伝子の中には聴覚器官での発現および難聴との関連が報告されている遺伝子も含まれており、今後より詳細な AHL 抵抗性との関連を解析していきたいと考えている。

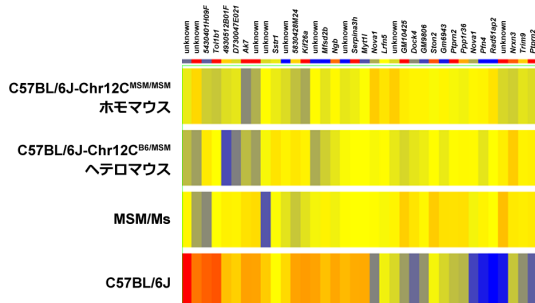


図 4. B6J, MSM, C57BL/6J-Chr12C<sup>B6J/MSM</sup> および -Chr12C<sup>MSM/Ms</sup> マウス間の 12 番染色体上の遺伝子発現比較。

## (C57BL/6J × MSM/Ms) F<sub>2</sub> マウスの表現型解析と遺伝子発現比較解析

(C57BL/6J × MSM/Ms) F<sub>2</sub> マウスを作製し、現在長期飼育後の個体の ABR 測定、遺伝子型判定および RNA 抽出が進行中である。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 3 件)

Suzuki S, Ishikawa M, Ueda T, Ohshiba Y, Miyasaka Y, Okumura K, Yokohama M, Taya C, Matsuoka K, Kikkawa Y: Quantitative trait loci on chromosome 5 for susceptibility to frequency-specific effects on hearing in DBA/2J mice. *Exp Anim*, 64:241-251, 2015 (査読有)

DOI: <http://doi.org/10.1538/expanim.14-0110>

Miyasaka Y, Suzuki S, Ohshiba Y, Watanabe K, Sagara Y, Yasuda SP, Matsuoka K, Shitara H, Yonekawa H, Kominami R, Kikkawa Y: Compound heterozygosity of the functionally null *Cdh23<sup>v-ugt</sup>* and hypomorphic *Cdh23<sup>ahl</sup>* alleles leads to early-onset progressive hearing loss in mice. *Exp Anim*, 62, 333-346, 2013 (査読有)

DOI: <http://doi.org/10.1538/expanim.62.333>

Kikkawa Y, Seki Y, Okumura K, Ohshiba Y, Miyasaka Y, Suzuki S, Ozaki M, Matsuoka K, Noguchi Y, Yonekawa H: Advantages of a mouse model for human hearing impairment. *Exp Anim*, 61, 85-98, 2012 (査読有)

DOI: <http://doi.org/10.1538/expanim.61.85>

(学会発表)(計 15 件)

宮坂勇輝：マウス成熟内耳における *Lrrc30* の高発現と加齢性難聴抑制効果の関連を探る！第 62 回日本実験動物学会総会・2015.6.30, 京都テルサ(京都府・京都市)  
宮坂勇輝：ロイシンリッチリピート蛋白質 LRRC30 の発現はマウスの加齢性難聴発症を抑制する!? 第 37 回日本分子生物学会年会・2014.11. 27, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Suzuki S: Major susceptibility gene (s) on chromosome 10 for congenital hearing loss in NOD/Shi mice. Inner Ear Biology Workshop 2014. November 2, 2014, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan

鈴木沙理：NOD/Shi マウスの先天性難聴発症に関連する第 10 番染色体上の主要発症遺伝子座・日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 .2014. 5. 16, 札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

Miyasaka Y: Compound heterozygosity of the functionally null *Cdh23<sup>v-ugt</sup>* and hypomorphic *Cdh23<sup>ahl</sup>* alleles leads to early-onset progressive Hearing Loss in Mice. 27th International Mammalian Genome Conference. September 16, 2013, Colegio Fonseca, Salamanca, Spain

Miyasaka Y: Characterisation of contrastive

phenotypes of hearing in Japanese wild mice-derived inbred strains MSM/Ms and JF1/Ms. 9th Molecular Biology of Hearing & Deafness Conference, June 24, 2013, Stanford School of Medicine, California, USA

鈴木沙理: NOD/Shi マウスの先天性難聴発症責任遺伝子の同定. 第 60 回日本実験動物学会総会. 2013. 5. 15, つくば国際会議場  
宮坂勇輝: B6-MSM コンソミック系統を基盤とした加齢性難聴発症関連遺伝子座 *ahl3* の特定. 第 60 回日本実験動物学会総会. 2013. 5. 15, つくば国際会議場 (茨城県・つくば市)

Kikkawa Y: Genetic variations influencing hearing ability in 6 inbred mouse strains. 26th International Mammalian Genome Conference. October 22, 2012, St. Pete Beach, Florida, USA

Suzuki S: Multiple QTLs associated with age-related hearing loss in DBA/2J mice. 26th International Mammalian Genome Conference. October 23, 2012, St. Pete Beach, Florida, USA

宮坂勇輝: マウス加齢性難聴における MSM/Ms アレルの効果. 日本実験動物科学・技術九州 2012. 2012. 5. 25, 別府国際コンベンションセンター (大分県・別府市)

Suzuki S: Genetic interaction in hearing abilities of inbred mice. 第 34 回日本分子生物学会年会, 2011. 12. 14, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

吉川欣亮: 近交系マウスの遺伝的背景に潜む視聴覚機能修飾因子. 日本遺伝学会第 83 回大会ワークショップ. 2011. 9. 22, 京都大学 (京都府・京都市)

宮坂勇輝: 日本産野生マウス由来 MSM/Ms の加齢性難聴抵抗遺伝子座 *ahl3* の同定. 日本遺伝学会第 83 回大会. 2011. 9. 22, 京都大学 (京都府・京都市)

鈴木沙理: 遺伝的背景の差異によるマウス近交系の聴力特性の差異. 第 58 回日本実験動物学会総会. 2011. 5. 25, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)

#### [図書] (計 1 件)

Kikkawa Y and Miyasaka Y: Genetic modifiers of hearing loss in mice: The case of phenotypic modification in homozygous *Cdh23<sup>ahl</sup>* age-related hearing loss. Genetics of Deafness, 'Monographs in Human Genetics' (Edited by: B. Vona & T. Haaf), Karger Publishers, Basel, Switzerland, in press (査読有)

#### [その他]

##### (1) ホームページ

<http://www.igakuken.or.jp/mammal/>

##### (2) 本研究課題に関する受賞歴

Award for The Most Excellent Paper of The Year on 2013 (雑誌論文 に対して), May 15,

2014.

平成 25 年度若手優秀発表賞 (学会発表 に対して), 第 60 回日本実験動物学会総会, 平成 25 年 5 月 16 日.

Young Scientist Awards (学会発表 に対して), 26th International Mammalian Genome Conference. October 25, 2012.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

吉川 欣亮 (KIKKAWA, Yoshiaki)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・プロジェクトリーダー  
研究者番号: 20280787

##### (2) 研究分担者

設楽 浩志 (SHITARA, Hiroshi)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・基盤技術研究センター・主任基盤技術研究職員  
研究者番号: 90321885

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

和田 健太 (WADA, Kenta)  
東京農業大学・生物産業学部・助教  
研究者番号: 20508113

##### (3) 研究協力者

鈴木 沙理 (SUZUKI, Sari)  
東京農業大学大学院・生物産業学研究科・博士後期課程

宮坂 勇輝 (MIYASAKA, Yuki)  
新潟大学大学院・医歯学総合研究科・博士後期課程

小原 央 (OBARA, Yo)  
筑波大学大学院・生命環境科学研究科・博士前期課程