

令和 5 年 2 月 14 日現在

機関番号：82643

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19626

研究課題名(和文)非症候群性難聴の新規原因遺伝子PDZD7の変異頻度、臨床像、分子病態の解明

研究課題名(英文)Elucidation of prevalence, clinical features and pathogenic mechanism of PDZD7 mutations which was identified as a novel gene causing nonsyndromic hearing loss

研究代表者

松永 達雄(Matsunaga, Tatsuo)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・聴覚・平衡覚研究部 部長

研究者番号：90245580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：原因不明の先天性を含む15歳以下で発症の両側性の非症候群性難聴患者334家系336人を解析し、PDZD7 遺伝子変異をホモまたは複合ヘテロで持つ家系を6家系7例見つけた。過去に見つかった2家系4例を含め、全ての症例で発症が4歳以下であった。また、8割の症例で難聴の程度が中等度であった。見つけた5変異のうち、3つが病的または病的の可能性が高かった。見出した変異について機能的蛋白複合体形成能を測定するため、3xflagタグおよびGFPタグを付加したPDZD7およびWHRNの発現ベクターを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、次世代シーケンサーの利用によって、一人の患者に多くの遺伝子変異が見つまっているが、エビデンスを基に変異の病的意義を明らかにすることは正しい病態の理解に重要である。今回我々はPDZD7という難聴遺伝子の変異の頻度・病的意義、さらには、典型的な症状、今後の進行の可能性を明らかにした。遺伝情報は、今のところ一生変えることのできない器質であり、患者本人だけでなく家族にも影響する。精度の高い情報により、難聴の原因を特定し、その病態を明らかにすることは、今後の病態の変化を予測し、それに対して医学的に備える一助となる。また、将来の治療法の開発に役立つとともに、難聴者と社会の相互理解にも役立つ。

研究成果の概要(英文)：We genetically analyzed 336 individuals in 334 families, registered as hearing-loss patients who have no other symptoms, with the onsets at 15 years old or under, and with unknown etiology after our routine analysis. Seven patients in 6 families had biallelic variants in PDZD7, a deafness gene. Including 4 patients in 2 families, which were previously detected, the patients exhibited that the onset was at 4 years of age or earlier. Most of the patients showed moderate-level of hearing loss. Variant curation revealed that the 3 variants among the 5 detected ones were pathogenic or likely pathogenic. We constructed expression vectors for green fluorescence protein- and/or 3xflag-tagged PDZD7 and WHRN, which is a protein associated with PDZD7. The vectors are used for in-vitro functional assays to elucidate deficiencies in formation of the protein complexes in the hearing-loss patients.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：非症候群性難聴 PDZD7 次世代シーケンサー PDZドメイン USH2複合体 アッシャー症候群

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々は理化学研究所統合生命医科学研究センターとの共同研究で、原因不明の難聴を 50 家系の全エクソーム解析を行い、原因が確定した 17 家系中の 2 家系で、新規の非症候群性難聴遺伝子 *PDZD7* 遺伝子を同定した。両家系とも常染色体劣性遺伝の家族歴を持つ非症候群性難聴で、高音漸傾型の中等度難聴が特徴であった。

これまで *PDZD7* 遺伝子は二遺伝子変異で Usher 症候群 (感音難聴と網膜色素変性症) Type 2 を発症すること、*USH2A* 遺伝子による Usher 症候群に本遺伝子変異が重複すると、視覚障害を早期発症することが知られていた。しかし、単一難聴遺伝子、非症候群性難聴の原因としては、初めての同定であった。同時期の 2015 年に米国の研究グループによる *PDZD7* 遺伝子を含む網羅的遺伝子解析により、本遺伝子を非症候群性難聴の単一原因遺伝子とする報告が出た (文献 1)。我々は日本人 2 家系で 3 種類のミスセンス変異を同定しており、「*PDZD7* 遺伝子変異が非症候群性難聴の比較的頻度の高い遺伝的原因である」という仮説を立て、本研究で検証する。

米国で報告された遺伝子欠損に相当する蛋白切断変異の家系では重度難聴であり、我々の同定した症例も含めたミスセンス変異 (蛋白非切断変異) では中等度難聴であった。*PDZD7* 遺伝子のミスセンス変異の病態についての研究はなく、どのような分子メカニズムで中等度難聴が発症しているかは不明である。*PDZD7* 遺伝子欠損マウスでは、stereocilia における *USH2* 複合体蛋白 (Usherin 蛋白、GPR98 蛋白、Whirlin 蛋白) の局在異常から stereocilia が変性して重度難聴になる (文献 2)。我々の同定した 3 変異は、すべて *PDZD7* 遺伝子の PDZ1 ドメイン (Usherin 蛋白との結合領域) のミスセンス変異であった。このため、我々は、本難聴の病態について「PDZ ドメインの変異の特徴により、*USH2* 複合体形成能の低下の度合いが異なり、難聴の程度と関連する」という仮説を立て、この点についても本研究で検証する。

### 2. 研究の目的

我々は、原因不明の難聴 50 家系の全エクソーム解析で、新規の非症候群性難聴遺伝子 *PDZD7* 遺伝子の変異 3 種類を 2 家系に同定した (図 1)。本遺伝子は遺伝性難聴の原因として頻度が高い Usher 症候群 Type 2 の発症との関係について報告があるが、非症候群性難聴の原因としての報告はなかった。本研究では、まず日本人の非症候群性難聴における *PDZD7* 遺伝子変異の頻度、種類、臨床像の特徴を解明する。また、日本人のミスセンス変異を持つ家系では全員が中等度難聴であったが、*PDZD7* 遺伝子欠損マウスと、後に米国で報告された蛋白切断変異を持つ家系では重度難聴であった。このため本研究では、「PDZ ドメインの変異の特徴により、*USH2* 複合体形成能の低下の度合いが異なり、難聴の程度と関連する」という仮説を、細胞実験で検証し、分子病態を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 1) 日本人難聴者における *PDZD7* 遺伝子変異の頻度と臨床像との関係の解明

当研究部に集積された難聴症例の DNA 検体と臨床情報を用いて、以下の検討をした。

**対象:** 原因不明の先天性あるいは 15 歳以下で発症の両側性の非症候群性難聴患者 100 人

**遺伝子解析:** 患者及び家族より末梢血 DNA を、*PDZD7* 遺伝子の全エクソン領域を含む難聴遺伝子のエクソーム用パネルを用いて、次世代シーケンシング解析を行った。得られたバリエーションより、公的一般人バリエーションデータベースに登録されている高頻度のバリエーション (海外データベースのバリエーションは Minor Allele Frequency (MAF) > 0.5%、日本人データベースのバリエーションは MAF > 1%) を除き、エクソンとその両側 10 塩基以内に位置するバリエーションを抽出した。*PDZD7* は常染色体劣性遺伝形式をとるため、各検体に 2 つ以上バリエーションがある場合には、病的変異候補とし、本人・両親・兄弟の検体をサンガー法シーケンシングで解析・確認した。変異の病的意義は、申請者自ら作成に参画した難聴用 ACMG ガイドライン (文献 3) を用いて判定した。

**臨床像の検討:** *PDZD7* 遺伝子変異が同定された症例で、下記の臨床データを収集、検討した。

- ・年齢、性、妊娠・出産時の難聴の発症要因あるいは危険因子
- ・難聴の発症時期、程度、経過、合併症、家族歴、各種検査データ

**データ解析:** 日本人非症候群性難聴での本遺伝子変異の頻度と臨床的特徴を解析した。

#### 2) 日本人難聴者で同定された *PDZD7* 遺伝子変異による難聴の分子病態の解明

日本人で同定されたミスセンス変異 3 種類について個別に細胞実験で評価する。

**細胞への遺伝子導入と発現:**

ヒト *PDZD7* 遺伝子の変異体および野生型 (正常コントロール) *USH2A* 遺伝子、*GPR98* 遺伝子、*WHRN* 遺伝子を、HEK293 細胞へ目的に応じた組み合わせで導入、共発現する。

以下の測定を、異なるタグ抗体を用いた Pull-down assay と Western blot で行う。

*PDZD7* 蛋白と Usherin 蛋白および *GPR98* 蛋白の結合:

変異が *PDZD7* 蛋白と Usherin 蛋白の結合に与える影響を、変異体および野生型の *PDZD7* 蛋白と Usherin 蛋白 (および *GPR98* 蛋白) を共発現させた 2 群の細胞溶解液で検討する。

*PDZD7* 蛋白のホモ二量体形成:

変異が *PDZD7* 蛋白のホモ二量体形成に与える影響を、変異体のみ、または野生型の *PDZD7*



変異の特徴と難聴の程度との関係を、過去に報告された14症例(文献1, 4, 5)の聴力を本研究と同じ方法で再計算し、合計25症例として考察したところ、切断変異を含む8症例のうち高度難聴が1例(12.5%)に対し、ミスセンス変異のみの17症例のうち高度難聴は2例(11.7%)と、これまでのところ差が見られていない。

表 2. PDZD7 変異とその病的意義

変異	病的意義*
ミスセンス 1	Pathogenic (病的)
ミスセンス 2	Likely pathogenic (病的の可能性が高い)
ミスセンス 3	Uncertain significance (病的意義不明)
ミスセンス 4	Uncertain significance (病的意義不明)
フレームシフト	Pathogenic (病的)

\*<sup>1</sup>ClinGen Hearing Loss Working Group のガイドライン (文献 1)、アミノ酸変異の病原性を判定するコンピュータ予測のスコア (文献 6)、Loss of function 変異の判定法 (文献 7) に従い判定した

## 2) 日本人難聴者で同定された PDZD7 遺伝子変異による難聴の分子病態の解明

当研究部で同定された日本人難聴者における PDZD7 遺伝子変異による難聴の分子病態を解明するため、まず、PDZD7 の cDNA および Usher 複合体の構成蛋白の cDNA を、Green fluorescence Protein (GFP) および 3xflag タグ蛋白との融合蛋白として発現するベクターの構築を行った。ヒト PDZD7 の全長の cDNA は、現在のところ入手不可能なため、今回得られた変異がほぼ全て入っている PDZD7 short form の cDNA を用いて発現ベクターを構築した(図 2)。その結果、GFP および 3xflag タグ蛋白との融合蛋白として発現するベクターを構築することができた(図 3)。また、Usher 複合体を構成する蛋白の 1 つである Whirlin の GFP との融合蛋白の発現ベクターも構築した。今後、これらに患者の変異を導入し、細胞内で発現させたのち、タグ抗体を用いた Pull-down assay と Western blot を行うことによって、複合体形成における患者変異の影響とその病態メカニズムの解明を行う。

図2. 発現ベクターに用いたPDZD7 cDNA

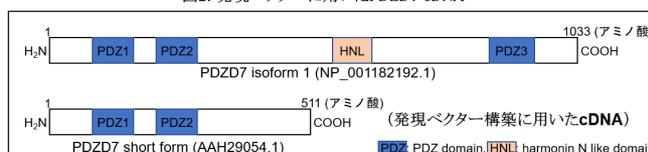
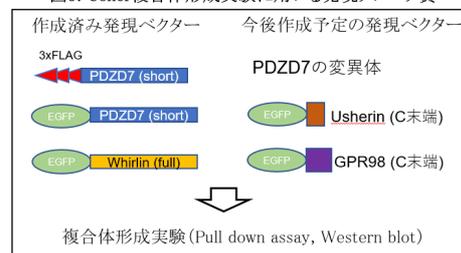


図3. Usher複合体形成実験に用いる発現タンパク質



### <引用文献>

Booth et al. PDZD7 and hearing loss: More than just a modifier. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:2957-65. doi: 10.1002/ajmg.a.37274.

Zou et al. Deletion of PDZD7 disrupts the Usher syndrome type 2 protein complex in cochlear hair cells and causes hearing loss in mice. *Hum Mol Genet*. 2014;23:2374-90. doi: 10.1093/hmg/ddt629.

Oza et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat*. 2018;39:1593-1613. doi: 10.1002/humu.23630.

Schneider et al. Homozygous disruption of PDZD7 by reciprocal translocation in a consanguineous family: a new member of the Usher syndrome protein interactome causing congenital hearing impairment. *Hum Mol Genet*. 2009;18:655-66. doi: 10.1093/hmg/ddn395.

Guan et al. Novel recessive PDZD7 biallelic mutations in two Chinese families with non-syndromic hearing loss. *Am J Med Genet A*. 2018;176:99-106. doi: 10.1002/ajmg.a.38477.

Ioannidis et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet*. 2016;99:877-885. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.016.

Abou Tayoun et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat*. 2018 Nov;39(11):1517-1524. doi:10.1002/humu.23626.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 DiStefano MT, Hemphill SE, Oza AM, Siegert RK, Grant AR, Hughes MY, Cushman BJ, Azaiez H, Booth KT, Chapin A, Duzkale H, Matsunaga T, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene?disease pairs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2239 ~ 2247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41436-019-0487-0	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 Shen J, Oza AM, Del Castillo I, Duzkale H, Matsunaga T, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2442 ~ 2452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41436-019-0535-9	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 Wasano K, Takahashi S, Rosenberg SK, Kojima T, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K, Homma K*.	4. 巻 41
2. 論文標題 Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Mutation.	6. 最初と最後の頁 316-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Vision.	6. 最初と最後の頁 559-573
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto N , Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, Matsunaga T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Clinical Profiles of DFNA11 at Diverse Stages of Development and Aging in a Large Family Identified by Linkage Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Otol Neurotol.	6. 最初と最後の頁 e663-e673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000002604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Genet.	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008643	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 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝.	4. 巻 122
2. 論文標題 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報.	6. 最初と最後の頁 1118-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3950/jibi inkoka.122.1118	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永達雄	4. 巻 35
2. 論文標題 視覚聴覚二重障害の診療.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1377-1378
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永達雄	4. 巻 35
2. 論文標題 遺伝情報をどう管理し、活用するか 耳科領域	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1452-1454
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K.	4. 巻 92
2. 論文標題 A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Horm Res Paediatr.	6. 最初と最後の頁 56-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495800	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oza AM, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 1593 ~ 1613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23630	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 松永達雄	4. 巻 82
2. 論文標題 先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 公衆衛生	6. 最初と最後の頁 468-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1401208910	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永 達雄	4. 巻 90
2. 論文標題 特集 知っておきたい遺伝学的検査と遺伝外来ABC 遺伝学的診療の進め方	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 598 ~ 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411201774	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永達雄	4. 巻 28
2. 論文標題 臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otol Jpn	6. 最初と最後の頁 65-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11289/otoljpn.28.65	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永達雄	4. 巻 60
2. 論文標題 ゲノム医療(遺伝子医療)の今 希少疾患・難病の遺伝カウンセリング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 保健の科学	6. 最初と最後の頁 677-681
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永達雄	4. 巻 122
2. 論文標題 「第119回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 16-21
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yoshihama K, Ozawa H, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K.
2. 発表標題 Carotid Body Tumor Occurred with SDHA Germline Variants, Three Japanese Cases.
3. 学会等名 AAO-HNSF (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲野敦子、有本友季子、船越うらら、松永達雄.
2. 発表標題 劣性遺伝が疑われた難聴同胞症例の検討.
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細谷誠、藤岡正人、野口勝、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、大石直樹、神崎晶、松永達雄、小川郁.
2. 発表標題 当院における難聴遺伝外来の現況とこころみ.
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和佐野浩一郎、松永達雄.
2. 発表標題 エクソン上の点変異に伴うペンドリンのスプライシング異常に関する検討.
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、細谷誠、和左野浩一郎、南修司郎、加我君孝.
2. 発表標題 ClinGen Hearing Loss Working Groupによる難聴遺伝子バリエーション評価のガイドライン.
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口勝、藤岡正人、大石直樹、吉浜圭祐、松永達雄、務台英樹、奈良清光、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、小川郁.
2. 発表標題 当院の神経線維腫症2型症例におけるNF2遺伝子の分子遺伝学的検討.
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡正人、細谷誠、西山崇経、野口勝、鈴木成尚、矢部はる奈、吉浜圭祐、松永達雄、宇佐美真一、小川郁.
2. 発表標題 遺伝性難聴Pendred症候群/DFNB4の難聴・めまいに対する新規療法の医師主導治験.
3. 学会等名 第14回日本小児耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口勝、藤岡正人、松永達雄、大石直樹、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、戸田正博、田村亮太、小川郁.
2. 発表標題 当院の神経線維腫症2型症例におけるNF2遺伝子の分子遺伝学的検討.
3. 学会等名 第28回日本聴神経腫瘍研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本陽介、和佐野浩一郎、奈良清光、南修司郎、務台英樹、松永達雄.
2. 発表標題 極めて希少な遺伝子の病原性パリアントが原因として疑われた難聴の1家系.
3. 学会等名 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永達雄、奈良清光、務台英樹、細谷誠、小川郁、加我君孝.
2. 発表標題 国際研究チームによる164難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価.
3. 学会等名 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲野敦子、有本友季子、松永達雄.
2. 発表標題 前庭水管拡大症例の検討
3. 学会等名 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口勝、藤岡正人、大石直樹、奈良清光、務台英樹、長谷部夏希、松崎佐栄子、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、松永達雄、小川郁.
2. 発表標題 神経線維腫症2型を呈する日本人症例におけるNF2遺伝子変異と臨床像の関係.
3. 学会等名 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡正人、大石直樹、長谷部夏希、野口勝、松永達雄、小澤宏之、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、北村充、小川郁.
2. 発表標題 当院における神経線維腫症II型に対する試み 稀少難治性遺伝性疾患として .
3. 学会等名 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山澤 一樹、井上 毅信、酒見 好弘、中嶋 敏紀、山下 博徳、河野 一樹、藤田 秀樹、榎本 啓典、中林 一彦、秦 健一郎、中嶋 萌子、松永 達雄、松原 圭子、鏡 雅代
2. 発表標題 ZNF597:TSS-DMRの低メチル化に伴い胎児発育遅延を呈した1例：新規インプリンティング異常症の発見
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、和佐野浩一郎、南修司郎、加我君孝.
2. 発表標題 病的意義不明GJB2遺伝子バリエントの解釈への国際共同研究による挑戦と成果.
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎泰士、和佐野浩一郎、高橋優宏、務台英樹、奈良清光、松永達雄.
2. 発表標題 NLRP3遺伝子解析によりvariantを同定したクリオピリン関連周期熱症候群症例の長期聴力経過の検討.
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永達雄.
2. 発表標題 アルポート症候群の難聴について
3. 学会等名 第2回神奈川県慢性腎臓病治療研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsunaga T, Mutai H, Nara K, Wasano K, Minami S, Koga K.
2. 発表標題 Elucidation of Genetic Background and Phenotypic Features in Patients with Hereditary Hearing Loss to Improve Diagnosis and Care.
3. 学会等名 Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Noguchi M, Fujioka M, Oishi N, Mutai H, Nara K, Matsunaga T, Ogawa K, Wasano K.
2. 発表標題 Investigation the effects of exonic and intronic variants of NF2 on pre-mRNA splicing.
3. 学会等名 Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wasano K, Kojima T, Takahashi S, Mutai H, Matsunaga T, Homma K.
2. 発表標題 Investigating the effects of exonic single nucleotide variants of SLC26A4 on pre-mRNA splicing.
3. 学会等名 Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山澤 一樹、井上 毅信、酒見 好弘、中嶋 敏紀、山下 博徳、河野 一樹、藤田 秀樹、榎本 啓典、中林 一彦、秦 健一郎、中嶋 萌子、松永 達雄、中村 明枝、松原 圭子、鏡 雅代.
2. 発表標題 ZNF597:TSS-DMRの低メチル化に伴い胎児発育遅延を呈した1例.
3. 学会等名 第42回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsunaga T, Nara K, Inoue S, Yamamoto N, Minami S, Kaga K, Mutai H
2. 発表標題 Identification of novel candidate deafness genes by whole exome sequencing in patients with hearing loss.
3. 学会等名 Corlas Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松永達雄
2. 発表標題 難聴のゲノム医療
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会 シンポジウム(2)ゲノム医療新時代:耳鼻咽喉科臨床への応用.
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松永達雄	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 遺伝性難聴の診断の進歩 In: 山岨達也 編集. 医学のあゆみBOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス	

〔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	奈良 清光  (Nara Kiyomitsu)  (40260327)	独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・聴覚・平衡覚研究部・研究員    (82643)	
研究分担者	務台 英樹  (Mutai Hideki)  (60415891)	独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・その他部局等・研究員    (82643)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関