

麻酔から覚めるまで 3-5 時間待ったのち、ラットを自由行動できるプラスチックケージに戻し、音刺激前 (pre-acoustic stimulation phase: pre-AS) の海馬 EEG を 30 分間記録する。音刺激につづいて、音刺激後 (post-acoustic stimulation phase: post-AS) の海馬 EEG を 15 分間記録する。海馬 EEG 記録には、60 Hz high cut と 1.5 Hz low cut のフィルターを内蔵する前置アンプ (日本光電、EEG-6510) を用いた。

#### B-4. 組織学と c-myc 免疫組織化学

Post-AS phase の海馬 EEG を記録した後、ラットを 4% パラホルムアルデヒドで還流固定する。取り出した脳を 30% 蔗糖液に漬けて飽和し、マイクロームで 40 mm の輪状海馬切片にスライスする。得られた海馬切片に、avidin-biotin-peroxidase 法 (ABC Kit, Vector Lab.) を用いて c-myc 蛋白質に対する抗体 (1: 500, Santa Cruz Biotech, Inc.) による免疫組織化学染色を施す。抗体陽性細胞は、0.05% diaminobenzidine と 0.003% hydrogen peroxide を含む反応液に 5 分間インクベートすることにより可視化される (Saji et al., 1994; Saji et al., 1995; Ochiishi et al., 1999)。

#### B-5. cDNA を含む HVJ-リボソームの注入部位の特定

HVJ-リボソーム懸濁液作成に際して、0.6% WGA-HRP を含む BSS が希釈液として用いられた。このため、HVJ-リボソームの脳内注入と同時にその注入部位の組織細胞に吸収沈着した WGA-HRP は、注入部位を確認するためのマーカーの役割をはたす。実験後脳を還流固定し、脳から海馬切片を作成する。この海馬切片を 0.05% diaminobenzidine と 0.003% hydrogen peroxide を含む反応液に 5 分間インクベートすることにより注入部位に置かれた WGA-HRP マーカーを可視化することにより、HVJ-リボソームの注入部位の特定を行った (Saji et al., 2000)。

### C. 結果

#### c-1. 海馬歯状回とその周辺における GluR2Q の過剰発現

抗体を用いた免疫組織化学的実験において、myc 免疫反応性領域として可視化された GluR2Q 発現領域は、GluR2Q-myc 融合遺伝子 cDNA プラスミドを注入された片側海馬の背内側半分に分布していることが示された (図 1A、B)。GluR2Q の強い発現は、CA1 領域の多くの錐体神経細胞の細胞体とそれらの主樹状突起 (図 1C)、及び歯状回やヒーラスの介在神経細胞の細胞体に観察された (図 1D)。GluR2Q の中程度の発現は、むしろ CA1 の樹状突起領域 (stratum oriens, stratum radiatum) や歯状回の分子層に均一に広がっていた。この樹状突起領域における GluR2Q 発現の均一さは、神経細胞での発現に加えてグリア細胞のような非

神経細胞での GluR2Q 発現が関与していることを示している (図 1C, 1D)。

#### c-2. GluR2Q cDNA 注入ラットに見られた音刺激誘発性てんかん部分発作

片側歯状回とその近傍領域に GluR2Q cDNA を HVJ-リポソーム法により導入したラットは自発的にてんかん発作を発現することはないが、荒いタッチや急進なノイズ付加のような刺激に過敏である傾向がみられた。歯状回への GluR2Q cDNA の注入 2 日後、海馬領域に GluR2Q 発現をもつラットは、強い音刺激の付加につづいて *chewing*、*hiccupus*、*wet-dog shaking* といった発作以下のてんかん自動運動症状 (*automatisms*) の典型的な連鎖を示した。これら側頭葉てんかん発作の行動指標は、音刺激の最中あるいは刺激直後に明らかになった。対照群として歯状回に GFP cDNA の導入を受けた動物では、音刺激を付加してもこれらてんかん発作の *automatisms* は全く見られなかった。

#### c-3. GluR2Q 発現をもつラットの海馬脳波に見られた音刺激誘発性てんかん発作波

無処置覚醒ラットは、4-7 Hz のシーター波を含む正常な海馬の脳波を示した (図 2A)。GluR2Q cDNA を導入されたラットの海馬脳波は、音刺激を付加がなければシーター波の消失と 20-30 Hz の速波の増加を示した。これは、*pre-AS phase* においては海馬神経細胞の興奮性が亢進していることを示唆している (図 2B、上段トレース)。GluR2Q cDNA を導入されたラットにおいて音刺激の付加は、海馬脳波上にてんかん発作波を誘発した (図 2B、下段トレース)。一方、GFP cDNA を導入されたラットにおいては、*pre-AS phase*、*post-AS phase* どちらにおいても海馬脳波の変化は全く見られなかった (図 2C)。このように、音刺激誘発性てんかん発作の発現は、GluR2Q 発現ラットだけに特異的に観察された。表 1 に示されるように、歯状回に GluR2Q 導入を受けたラットにおける音刺激によるてんかん発作の誘発率は 66.7 % (4/6) であり、一方歯状回に GFP 導入を受けたラットにおけるその誘発率は 0 % (0/4) であった。

#### c-4. GluR2Q cDNA 注入部位と音刺激によるてんかん発作の誘発率との相関

図 3 に示されるように、てんかん発作は GluR2Q cDNA 注入を歯状回顆粒細胞層に受けたラットか GluR2Q cDNA 注入を歯状回周辺領域に受けたラットのどちらかにおいて音刺激につづいて誘発されたが、てんかん発作の誘発に有効な注入部位は歯状回顆粒細胞層に多く見られる傾向があった。表 2 に示されるように、歯状回顆粒細胞層に GluR2Q cDNA 導入を受けたラットにおける音刺激によるてんかん発作の誘発率は 62.5 % (5/8) であったが、一方歯状回周辺領域に GluR2Q cDNA 導入を受けたラットにおけるそのてんかん発作の誘発率は 20 % (1/5) であった。

## D. 考察

### d-1. GluR2Q 過剰発現による海馬過剰興奮性の獲得とてんかん発作の発現

GluR2Q cDNA が HVJ-リポソーム法により歯状回とその周辺領域に導入されると、まず歯状回およびその周辺領域の GluR2Q 発現神経細胞が過剰興奮性を獲得し、この過剰興奮性の獲得が歯状回内ニューロンネットワークにてんかん原性を付与するかもしれないと予想された (Menini et al., 1980)。しかし、今実験においては予想に反して、歯状回およびその周辺領域に GluR2Q 過剰発現をもつてんかん動物は、自発的なてんかん発作の発現を示さなかった。Telfeian 等は、海馬全域にカイニン酸受容体サブユニット GluR6 を過剰発現させる処置がラットに自発的なてんかん発作の発現をもたらすことを報告している (Telfeian et al., Neurobiol. Disease, 2000)。ラット海馬での GluR6 発現と我々の歯状回での GluR2Q 発現との間のてんかん原性の強さにおけるこの違いは、異なるタイプのグルタミン酸受容体の強制発現から得られる過剰興奮性の程度の違いに起因するものかもしれない。また他の可能な解釈としては、てんかん原性の程度は遺伝子導入法の違いからくる導入効率の違いに依存するのかもしれない。受容体を強制発現させるのに、我々は HVJ-リポソーム遺伝子導入法を用いたのに対し、彼等はウィルスベクター (HSV) を用いた。HVJ-リポソームは非ウィルスベクターであり、その導入効率はおおよそ 30-35% でウィルスベクターの効率より低い (約 1/3) と考えられる (Kaneda et al., 1999)。このように歯状回への過剰興奮性の付与の程度が低いために、てんかん発作を誘導するのに歯状回への GluR2Q 過剰発現に加えて強度の音刺激を必要としたのかも知れない。Telfeian 等の結果とともに我々の今実験結果は、海馬に新たに形成された過剰興奮性サーキットがてんかん発作の発現の機序であることを強く示唆している。

#### d-2. 側頭葉てんかんの誘発における海馬歯状回の特異的役割

今研究において、我々は側頭葉てんかんの誘発に有効であった GluR2Q cDNA 導入部位が海馬の歯状回顆粒細胞層に集中することを示した。海馬の過剰興奮性の獲得に結びつく歯状回の生理学的病理学的変化が、側頭葉てんかんの自発性発作の発症に寄与する可能性を示唆する多くの証拠がこれまでに挙げられてきた。抑制性介在ニューロンの消失に起因する脱抑制、GABA-A 受容体サブユニットの発現変化、歯状回顆粒細胞の異常な神経発生、あるいは歯状回相反回路の再構成をもたらす mossy fibers の発芽現象などは、領域特異的過剰興奮性と結びつくかもしれない (Blumcke et al., 2000; Coulter, 2000; Eslapez et al., 1999; Okazaki et al., 1999; Ptkannen et al., 2000; Sloviter, 1999)。けれども、これまで歯状回細胞が高感受性グルタミン酸受容体の強制発現により過剰興奮性を獲得すると、てんかん発作が誘導されるかどうかを直接的に検討した研究はなかった。今実験において、我々は正電荷型 HVJ-リポソームの局所注入法を用いて、海馬全域ではなく、歯状回とその近傍に局限した領域に人為的に過剰興奮性を与えた。それゆえ、この報告が AMPA 受容体の強制発現による歯状回での直接的な過剰興奮性の獲得がてんかん発作を誘導しうることを示したはじめてのものである。この結果から、我々は歯状回は海馬内興奮伝搬の制御機構をもち (Saji et al., 2000)、それゆえこの

歯状回興奮伝搬制御機構が異常亢進状態になることが側頭葉てんかん発作の発症に決定的な役割を果たしている」と結論した。

#### d-3. 側頭葉てんかんの誘発における感情的ショックとしての音刺激

てんかん動物モデルにおいて様々な刺激がてんかん発作の誘発に利用できる。特に、DBA/2J マウス(Lieblich et al., 1965)、遺伝的てんかん性ラット (GEPR) (Consroe et al., 1979; Vergnes et al., 1987)、NER ラット (Noda et al., 1998) と PTU ラット (Van Middlesworth et al., 1980) のような遺伝性てんかん原性をもつげっ歯類モデルにおいて、音誘発性発作 (AGS) の発症にとっての責任領域は聴覚入力の中継部位 (下丘) であると考えられてきた。けれども、今実験において神経細胞の過剰興奮性に起因するてんかん原性は、下丘ではなく、GluR2Q 強制発現をもった海馬歯状回に形成された。この研究において用いられた音刺激の音圧レベルが正常動物を驚愕させるに十分な強さであったので、この音刺激は海馬に過剰興奮性をもつ GluR2Q cDNA 注入動物に恐怖のような強度の感情ショックとして作用し、側頭葉てんかん部分発作の発症を誘導したものと考えられる。

#### E. 結論

今研究報告は、AMPA 受容体の強制発現による海馬歯状回への過剰興奮性の付与が側頭葉てんかん部分発作の発現の病理学的機序であることを直接的に示したはじめてのものである。この結果から、我々は歯状回は海馬内興奮伝搬の制御機構をもち、それゆえこの歯状回における興奮伝搬制御機構が異常亢進状態になることが側頭葉てんかん発作の発症に決定的な役割を果たしている」と結論した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Saji M, Kobayashi S, Ohno K, Sekino Y. Interruption of supramammillo-hippocampal afferents prevents the genesis and spread of limbic seizures in the hippocampus via a disinhibition mechanism. *Neuroscience* 97:437-445, 2000

##### 2. 学会発表

Saji M, Anzai T, Yamada N, Tsuzuki K, Iwakuma M, Kaneda Y, Ozawa S. Overexpression of Ca<sup>2+</sup> permeable AMPA receptor increases the vulnerability of hippocampal pyramidal

cell against transient ischemia. *Neurosci Res Suppl* 24: S65, 2000

Suzuki N, Ogura T, Kobayashi S, Kaneda Y, Saji M. The septal knockdown of synapsin I attenuated the hippocampal pyramidal neuron death caused by kainate-induced limbic seizure. *Neurosci Res Suppl* 24: S90, 2000

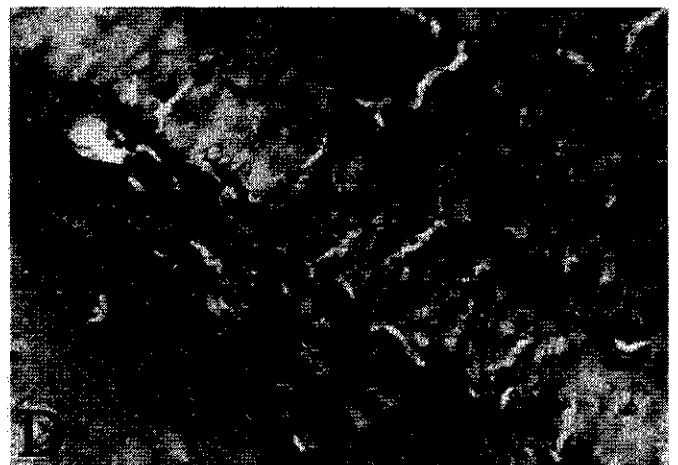
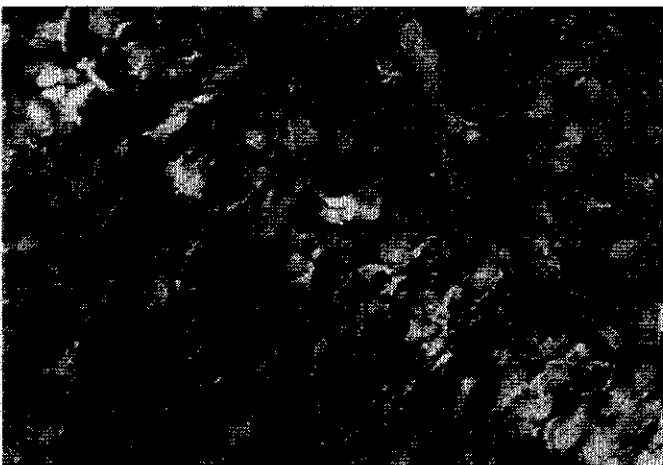
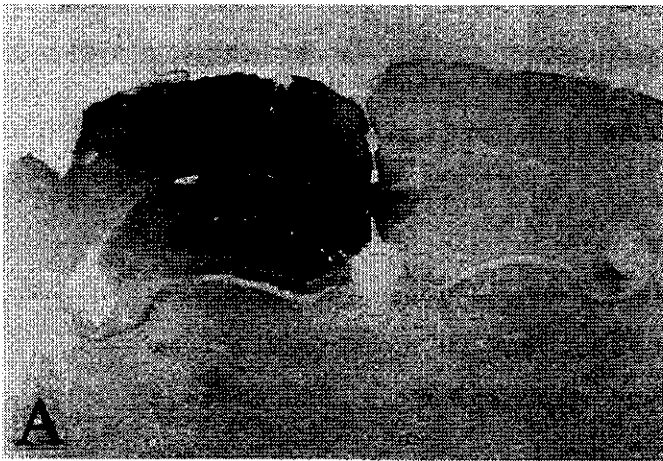
Kobayashi S, Ogata M, Ogura T, Anzai T, Inada K, Noda K, Kaneda Y, and Saji M. Synaptotagmin I hypothalamic knockdown completely prevents hippocampal neuron damage following intra-amygdala kainate induced status epilepticus. *Soc Neurosci Abst* 26: 1007, 2000

Suzuki N, Nakamura M, Yamada N, Tsuzuki K, Akita H, Kaneda Y, Ozawa S and Saji M. Over-expression of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in rat dentate gyrus by HVJ-liposome-mediated gene transfer provides sensory stimulus-induced epileptogenicity. *Soc Neurosci Abst* 26:909, 2000

佐治真理、小林静香、中村 彩、山田伸明、都築啓介、金田安史、小澤濤司. HVJ-リボソーム遺伝子導入法による Ca 透過型 AMPA レセプター(Glu R2Q)過剰発現は海馬歯状回に強度のてんかん原性を与える. 第9回海馬と高次機能学会 抄録 15, 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



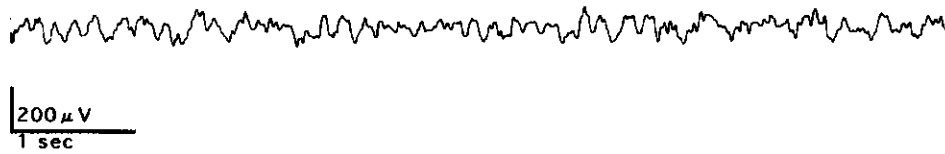
**Fig. 1. Expression of GluR2Q-myc fusion gene in the hippocampus**

A: Distribution of c-Myc immunoreactivity in the hippocampus implicating expression of GluR2Q receptors in the cDNA plasmid transferred cells. The spread of expression of GluR2Q-myc fusion gene from the cDNA injected-DG covered a dorsomedial half of the hippocampal hemisphere.

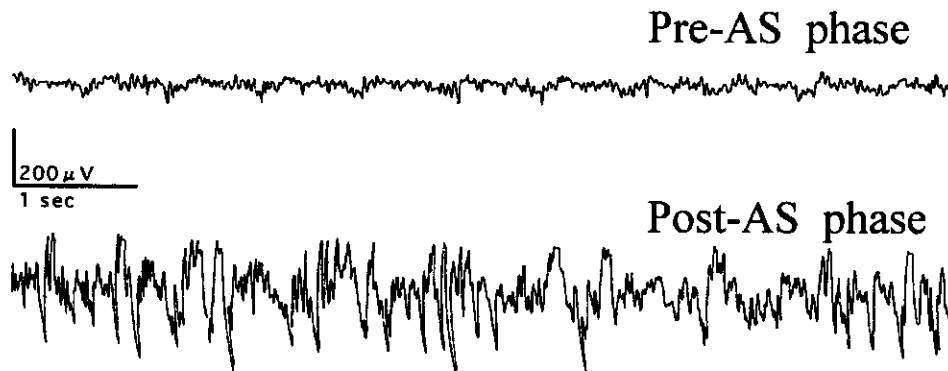
B: Enlarged view of myc-positive area in the right hippocampus in A.

C,D: Enlarged view of myc-positive neurons in the pyramidal layer of CA1 (C), and the granule layer of DG (D) in B.

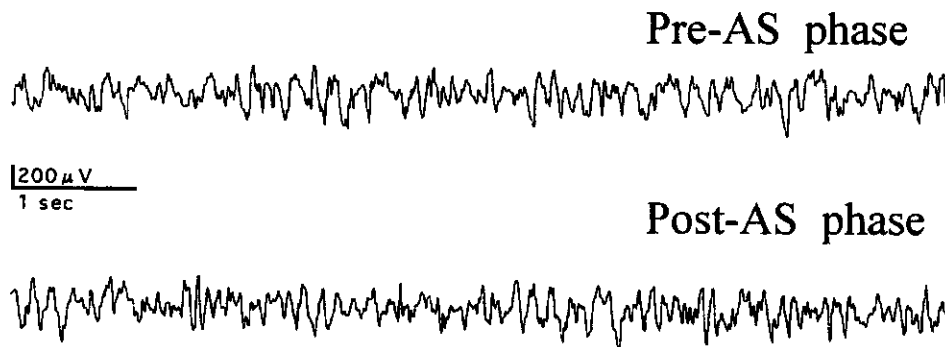
## A Untreated control



## B GluR2Q cDNA



## C GFP cDNA

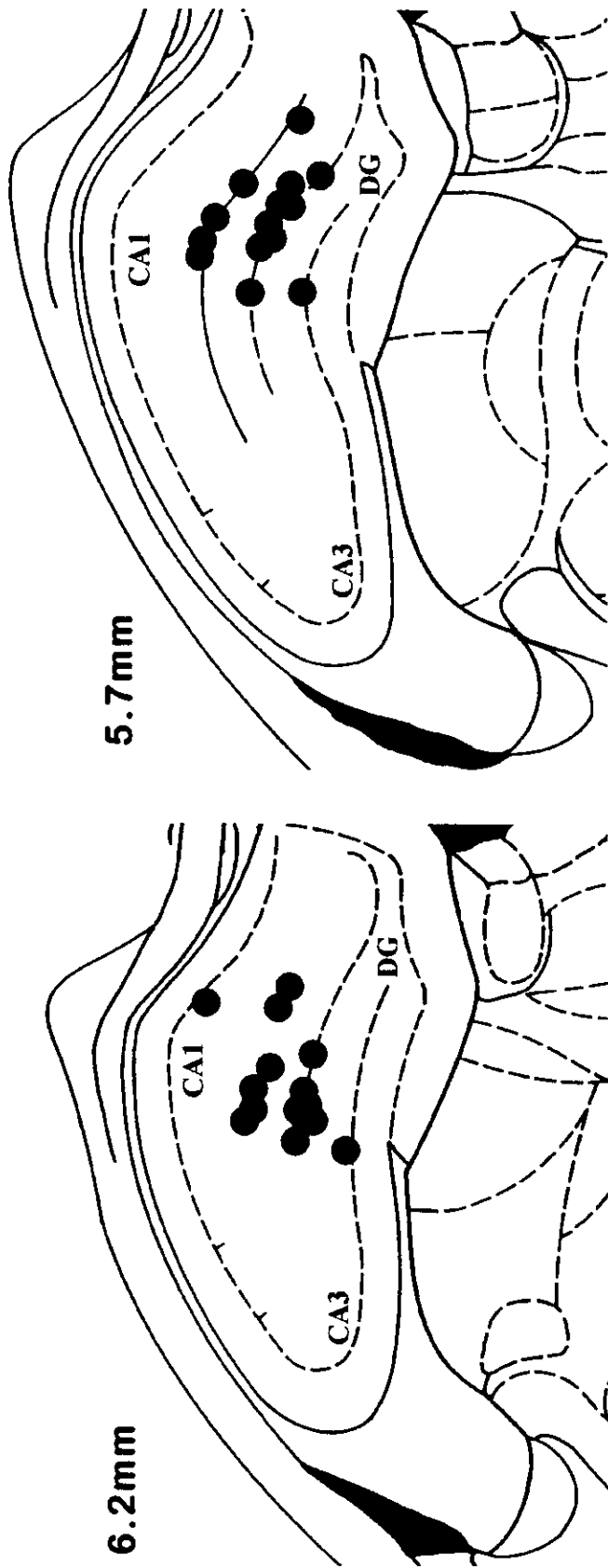


**Fig. 2. Typical traces of hippocampal EEG activity from the rats with or without injection of cDNA plasmid to the DG in pre- and post-acoustic stimulation phase**

**A:** EEG recording from the untreated control rat, which showed normal activity including theta-waves.

**B:** EEG recording from the rat with prior injection of GluR2Q cDNA that showed loss of theta-waves and marked increase of fast waves in a pre-acoustic stimulation phase and epileptic seizure discharges in a post-acoustic stimulation phase.

**C:** EEG recording from the rat with prior injection of GFP cDNA which showed no remarkable change of activity in both pre- and post- acoustic stimulation phase.



**Fig. 3. Diagrammatic sections demonstrating the sites of GluR2Q cDNA injection in the DG and its surrounding area of the rats that received acoustic stimulation (AS) 2days after the injection.**

The red circles indicate the 12 sites of 6 rats, which exhibited the AS-induced seizure, while the blue circles indicate the 17 sites of 7 rats which was not affected by application of acoustic stimulation.



**Table 1. Specific effect of GluR2Q cDNA injection on the induction of epileptic seizure by acoustic stimulation (AS).**

Epileptic seizure that induced by acoustic stimulation was observed specifically in the rats with GluR2Q cDNA injection.

epileptic seizure discharges	treatment	
	GluR2Q+AS (n=6)	GFP+AS (n=4)
(+)	4	0
(-)	2	4
induction rate of epileptic seizure	<b>66.7%</b>	<b>0.0%</b>

**Table 2. Correlation between the site of GluR2Q cDNA injection and the induction of epileptic seizure by acoustic stimulation.**

The induction rate of epileptic seizure was high when the GluR2Q cDNA was injected to the granule cell layer of DG.

epileptic seizure discharges	injection site	
	granule layer of DG	surrounding area of DG
(+)	5	1
(-)	3	4
induction rate of epileptic seizure	<b>62.5%</b>	<b>20.0%</b>

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Saji M, Kobayashi S, Ohno K and Sekino Y	Interruption of supramammillo-hippocampal afferents prevents the genesis and spread of limbic seizures in the hippocampus via a disinhibition mechanism	Neuroscience	97	437-445	2000
Ikeda K, Urakami K, Arai H, Wada K, Wakutani Y, Ji Y, Adachi Y, Okada A, Kowa H, Sasaki H, Ohno K, Ohtsuka Y, Isikawa Y, Nakashima K	The expression of presenilin 1 mRNA in skin fibroblasts and brains from sporadic Alzheimer's disease	Dementia	11	245-250	2000
Yamamoto T, Ninomiya H, Matsumoto M, Ohta Y, Nanba E, Tsutsumi Y, Yamakawa K, Millat G, Vanier MT, Pentchev PG, and Ohno K	Genotype-phenotype relationship of Niemann-Pick disease type C: a possible correlation between clinical onsets and levels of NPC1 protein in isolated skin fibroblasts	J Med Genet	37	707-711	2000
Pipo JR, Yamamoto T, Takeda H, Maegawa S, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K, Takeshita K	Two novel serine repeat length polymorphisms (1043insS and 1043insSS) at exon 23 of the TSC1 gene	Human Mutation	16	375	2000
Okamoto Y, Ninomiya H, Miwa S and Masaki T	Cholesterol oxidation switches the internalization pathway of endothelin receptor type A from caveolae to clathrin-coated pits in Chinese hamster ovary cells	J Biol Chem	275	6439-6446	2000
Chikumi H, Yamamoto T, Ohta Y, Nanba E, Nagata K, Ninomiya H, Narasaki K, Katoh T, Hisatome I, Ono K, Tanaka Y, Kuroda H and Ohgi S	Fibrillin gene (FBN1) mutations in Japanese patients with Marfan syndrome	J Hum Genet	45	115-118	2000
Nagata K, Yamamoto T, Chikumi H, Ikeda T, Yamamoto H, Hashimoto K, Yoneda K, Nanba E, Ninomiya H and Ishitobi K	A novel interstitial deletion of KAL1 in a Japanese family with Kallmann syndrome	J Hum Genet	45	237-240	2000
Kurachi Y, Oka A, Mizuguchi M, Ohkoshi Y, Sasaki M, Itoh M, Hayashi M, Goto Y, Takashima S	Rapid immunologic diagnosis of classical late-infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis	Neurology		1676-1680	2000
Yamanouchi H, Mizuguchi M, Oka A, Takashima S, Becker L E, Eguchi M, Nakazato Y	Enhanced GAP-43 expression in cortical dysplasia	NeuroReport	11	1815-1819	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Saito Y, Mizuguchi M, Oka A, Takashima S	Fukutin protein is expressed in neurons of the normal developing human brain but is reduced in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy brain	Ann Neurol	47	756-764	2000
Oka A, Takashima S, Abe M, Araki R, Takeshita K	Expression of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit and Ku80 in developing human brains: implication of DNA-repair in neurogenesis	Neurosci Lett	292	167-170	2000
Ohara S, Tsuyuzaki J, Hayashi R, Iwahashi T, Nakajima T, Maruyama T, Tokuda T, Nonaka I	Motor neuron loss in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: chance co-occurrence of causally related?	J Neurol	247	386-388	2000
Ohara S, Takahashi H, Kato M, Nakamura T, Tsukada M	Transganglionic gracile response following limb amputation in man.	Acta Neuropathologica	100	469-474	2000
Ishikawa S, Ishikawa M, Tokuda T, Yoshida K, Wakui K, Matsuwa S, Ohara S, Sekijima Y, Hidaka E, Fukushima Y, Shigeta H, Komatsu K, Ikeda S	Japanese family with an autosomal dominant chromosomal instability syndrome: A new neurodegenerative disease?	Am J Med Genet	94	265-270	2000
Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Plurad SB, Parvin CA, Ohara S	Effect of IGF- I and neurotrophin- 3 on gracile neuroaxonal dystrophy in diabetic and aging rats	Brain Research	876	88- 94	2000
Kato M, Nanba E, Akaboshi S, Shiihara T, Ito A, Honma T, Tsuburaya K, and Hayasaka K	Sonic hedgehog signal peptide mutation in a patient with holoprosencephaly	Ann Neurol	47	514-516	2000
Imai J, Ieiri I, Mamiya K, Miyahara S, Furuumi H, Nanba E, Yamane M, Fukumaki Y, Ninomiya H, Tashiro N, Otsubo K, and Higuchi S	Polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene in Japanese epileptic patients: genetic analysis of the CYP2C9 locus	Pharmacogenetics	10	85- 89	2000
Ikebuchi M, Yamamoto T, Chikumi H, Tanaka Y, Nanba E, Kuroda H, and Ohgi S	The Arg1075His substitution in the FBN1 gene is clinically innocent for Marfan syndrome	Hum Mut	15	298	2000
Saito Y, Kawai M, Inoue K, Sasaki R, Arai H, Nanba E, Kuzuhara S, Ihara Y, Kanazawa I, and Murayama S	Widespread expression of synuclein and tau immunoreactivity in Hallervorden-Spatz syndrome with protracted clinical course	J Neurol Sci	177	48-59	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Tanaka Y, Suzuki Y, Shimozawa N, Nanba E, and Kondo N	Congenital myotonic dystrophy: report of paternal transmission	Brain Dev	22	132-134	2000
Sinya K, Shimada A, Ito T, Umemura T, Tanaka H, Takada A, Kida H, Morita T, Otsuki K	Avian influenza virus intranasally inoculated infects the central nervous system of mice through the general visceral afferent nerve	Arch Virol	145	187-191	2000
Ito T and Kawaoka Y	Host range barrier of influenza A viruses	Vet Microbiol	74	71-75	2000
Okazaki K, Takada A, Ito T, Imai M, Takakuwa H, Hatta M, Ozaki H, Tanizaki T, Nagano T, Ninomiya A, Demenev VA, Tyaptirganov MM, Yamnikova SS, Lvov DK, and Kida H	Precursor genes of pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia	Arch Virol	145	885-893	2000
Hatta M, Asano Y, Masunaga K, Ito T, Okazaki K, Toyoda T, Kawaoka Y, Ishihama A, Kida H	Epitope mapping of the influenza A virus RNA polymerase PA using monoclonal antibodies	Arch Virol	145	957-964	2000
Shortridge K F, Gao P, Guan Y, Ito T, Kawaoka Y, Markwell D, Takada A, and Webster RG	Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and Hong Kong SAR perspective	Vet Microbiol	74	141-147	2000
Shirota, K., Katoh, H., Ito, T., and Otsuki, K	Salmonella contamination in commercial layer feed in Japan	J Vet Med Sci	62	789-791	2000
Hatta M, Asano Y, Masunaga K, Ito T, Okazaki K, Toyoda T, Kawaoka Y, Ishihama A, Kida H	Mapping of functional domains on the influenza A virus RNA polymerase PB2 molecule using monoclonal antibodies	Arch Virol	145	1947-1961	2000
Ito T	Interspecies transmission and receptor recognition of influenza A viruses	Microbiol Immunol	44	423-430	2000
Watabe K, Ohashi T, Sakamoto T, Kawazoe Y, Takeshima T, Oyanagi K, Inoue K, Eto Y, Kim SU	Rescue of lesioned adult rat spinal motoneurons by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor	J Neurosci Res	60	511-519	2000
Sakamoto T, Watabe K, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Inoue K, Eto Y	Adenoviral vector-mediated GDNF gene transfer prevents death of adult facial motoneurons	NeuroReport	11	1857-1860	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Horie M, Miyashita T, Watabe K, Takeda Y, Kawamura K, H. Kawano H	Immunohistochemical localization of substance P receptors in the midline glia of the developing rat medulla oblongata with special reference to the formation of raphe nuclei	Dev Brain Res	121	197-220	2000
Yagi T, Jikihara I, Fukumura M, Watabe K, Ohashi T, Eto Y, Hara M, Maeda M	Rescue of ischemic brain injury by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor after transient global ischemia in gerbils	Brain Res	885	273-282	2000
Yamamoto T, Akaboshi S, Ninomiya H and Nanba E	DEFECT 11 syndrome associated with agenesis of corpus callosum	J Med Genet	38	E5	2001
Sawamura N, Gong J-S, Garver WS, Ninomiya H, Ohno K, Yanagisawa K, Michikawa M	Site-specific phosphorylation of tau accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C model mice	J Biol Chem		in press	
Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, Hashimoto T	Hemiballism with hyperglycemia and striatal T1-MRI hyperintensity: An autopsy report	Mov Disord		in press	
Murakami K, Horikawa K, Ito T, and Otsuki K	Environmental survey of Salmonella and comparison of genotypic character with human isolates in western Japan	Epidemiol Infect		in press	
Shirota K, Katoh H, Murase T, Ito T, and Otsuki K	Monitoring of layer-feed and eggs for Salmonellae in eastern Japan between 1993 and 1998	J Food Protect		in press	
Ito T, Goto H, Yamamoto E, Tanaka H, Takeuchi M, Kuwayama M, Kawaoka Y, and Otsuki K	Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chickens	J Virol		in press	
Watabe K, Sakamoto T, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Takeshima T, Inoue K, Eto Y, Kim	Adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor to injured adult motoneurons	Human Cell		in press	
Abe K, Namikawa K, Honma M, Iwata T, Matsuoka I, Watabe K, Chiba S, Kiyama H	Inhibition of Ras-ERK signaling promotes CNTF expression in Schwann cells	J Neurochem		in press	

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年
Watabe K, Sakamoto T, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Takeshima T, Inoue K, Eto Y, Kim SU	Adenoviral GDNF gene therapy for injured adult motoneurons	Abe K	International Symposium on Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Excerpta Medica International Congress Series	Elsevier	Amster- dam	in press

20000451

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。