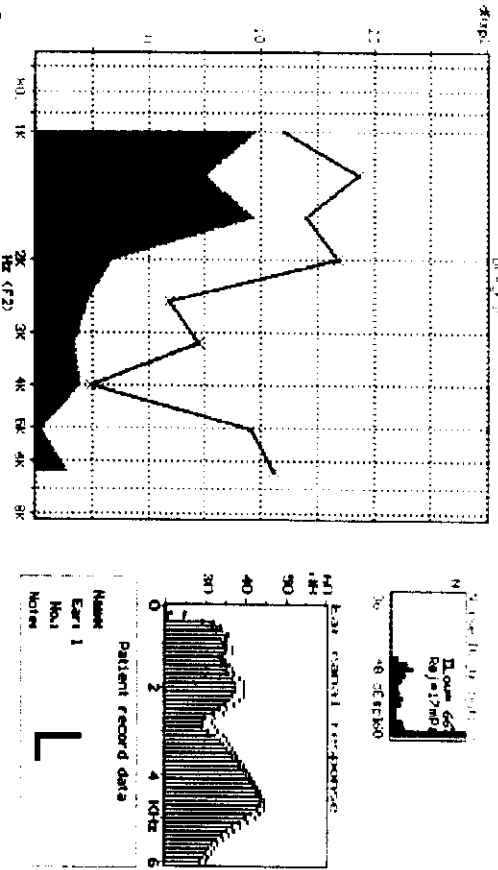


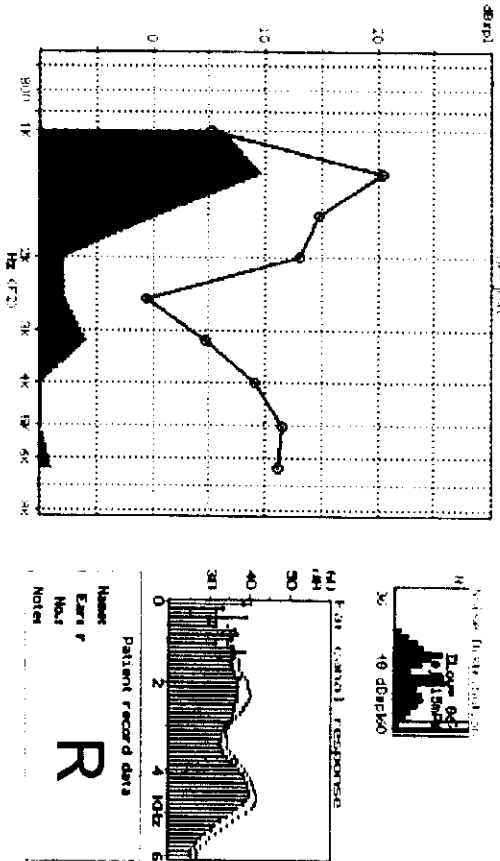
# Figure 4 Congenital fiber type disproportion (Patient #2)

DPOAE

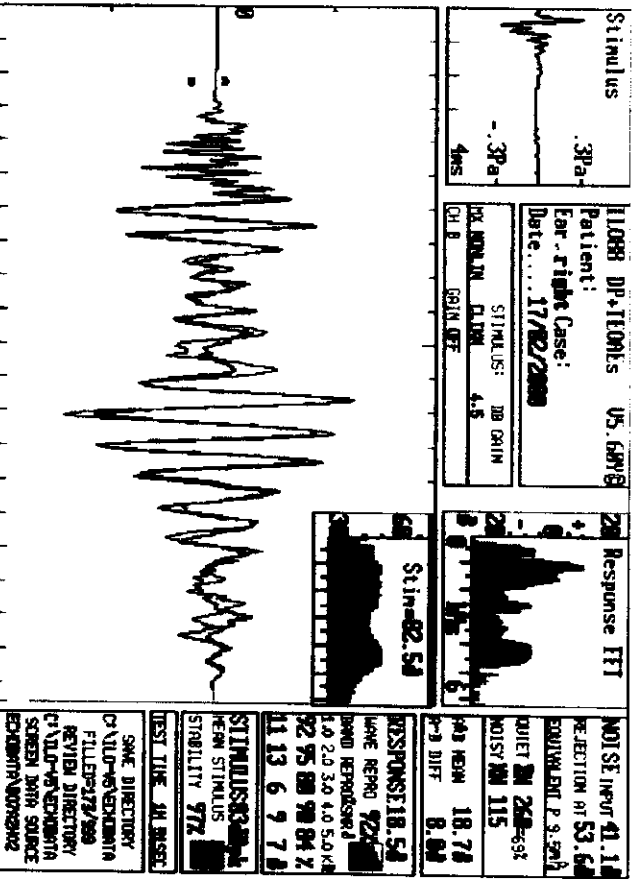
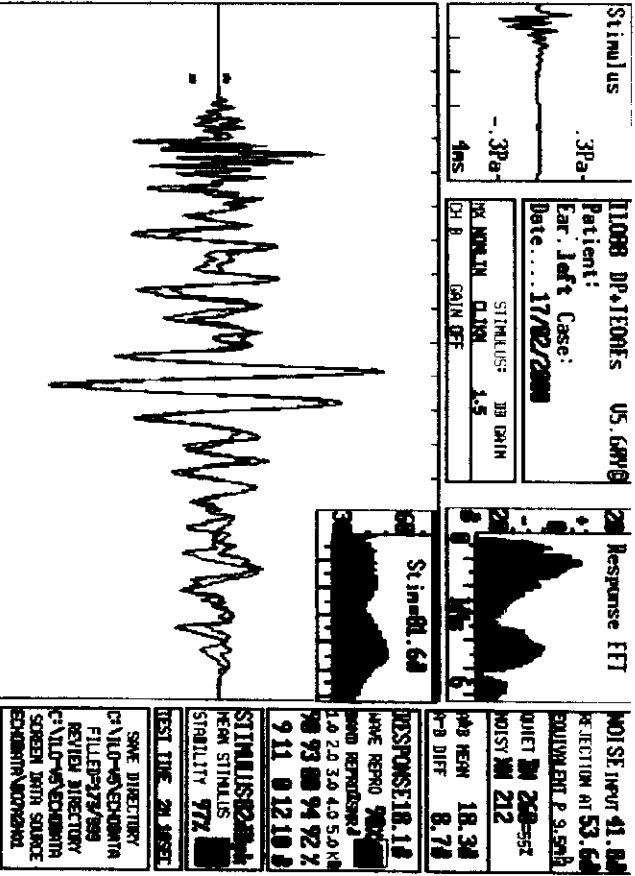
F21F2a1.221 F1a65\_Outamp1 F2a60\_Outamp1 Elapsed time 58Seconds  
 Recalled -> MIFIL001.098 Times:41 9 on 2/17/2000



F21F2a1.221 F1a65\_Outamp1 F2a60\_Outamp1 Elapsed time 57Seconds  
 Recalled -> MIFIL002.098 Times:41:58 on 2/17/2000



TEOAE

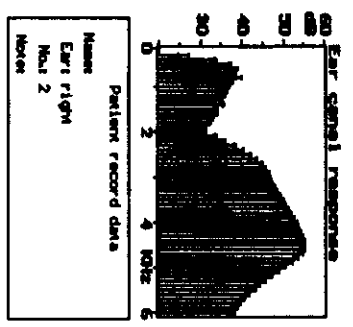
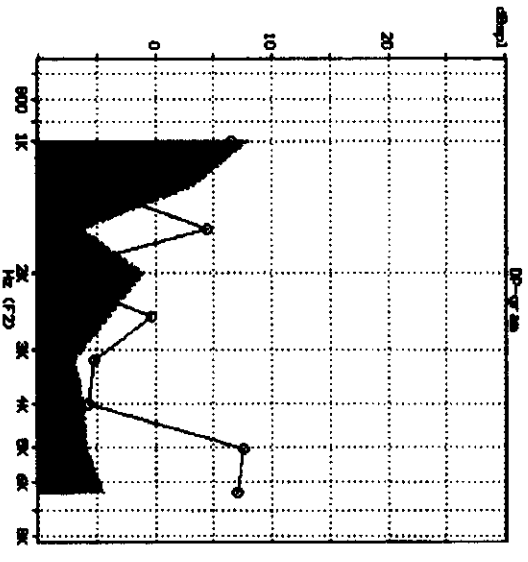


# 5 Nemaline myopathy (Patient #4)

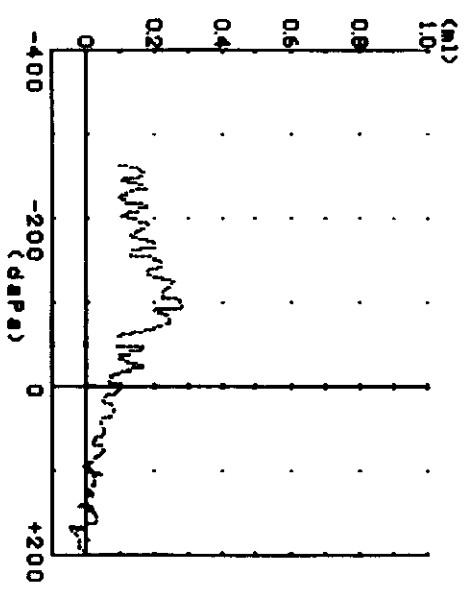
## DPOAE

F2:F1=1.223 F1=65.0dB SPL F2=60.0dB SPL Elapsed time = 00:00:00

Recalled -> 18104002.DPO Time=15:17 on 12/21/1999



## Tympanometry (Right ear)



## TEOAE

Stimulus

Response Waveform

Stimuli: 9.8

Response FTI

Patient: 11088 W+IDNBS US 68YR	
Ear: Right Case:	
Date: 21/12/1999	STIMULUS: 10 GR10
0.100000 0.100000	7.5
0.1 0.100000	7.5

TEST TIME: 20.88SEC

SHR DIRECTORY

C:\VLD\WSEVENDIR

FILLEN: 49.959

REVIEW DIRECTORY

C:\VLD\WSEVENDIR

SCREEN WITH SOURCE

EDMONT\ADWALD

POSTSTIM: 36.54

REJECTION AT 44.64

EQUIVALENT P: 3.401

QUIET 20 250-hz

WATER 100 303

400 HZ 3.84

500 HZ 3.36

RESTARTS: 1.00

TIME REMO: 39%

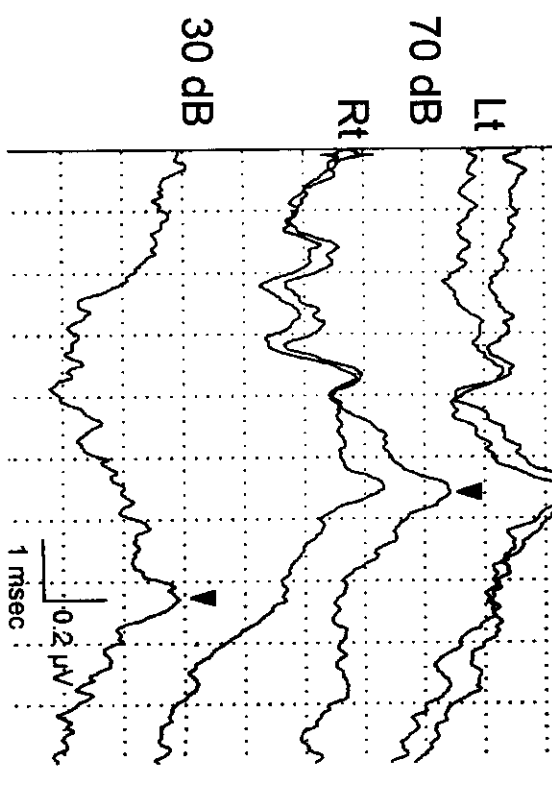
MAX RESPONSE: 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 kHz

0.1-1-4-5 Hz 0

STIMULUS: 20.88

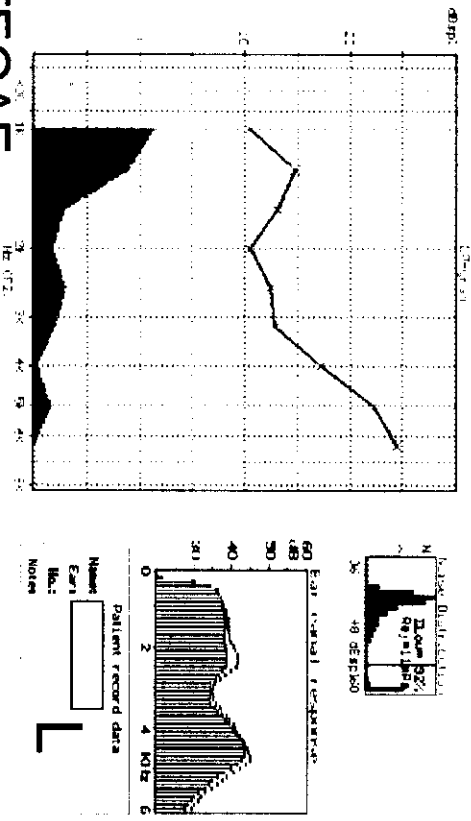
STIMULUS STABILITY: 80%

## ABR



# DPOAE [X]6 Myoclonus epilepsy with ragged red fibers (Patient #3)

F2:F3:1.221 F3:65.0dB SPL F2:60.0dB SPL elapsed time 60mins  
 Recorded -> 0000001.000 Times 30:09 on 2/4/2000



TEOAE

Stimulus

3Pa  
-3Pa  
4ms

Response Waveform

EI Help

Stim-82.28

Patient: IL088 DP+TONES US.6876  
 Ear: Left Case:  
 Date: 04/02/2000

STIMULUS: DB GAIN  
 CH B GAIN OFF

NOISE INPUT 37.84  
 REJECTION at 58.28  
 EQUIVALENT P 6.8dB

QUIET IN 268-932  
 NOISE IN 18  
 400 HZM 17.98  
 F-2 DIFF 4.64

RESPONSE 17.94  
 HAVE REPRD 95%  
 BAND REPRD 94.4  
 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 kHz  
 95.98 94.92 77.7%  
 13.18 12.11 5.8

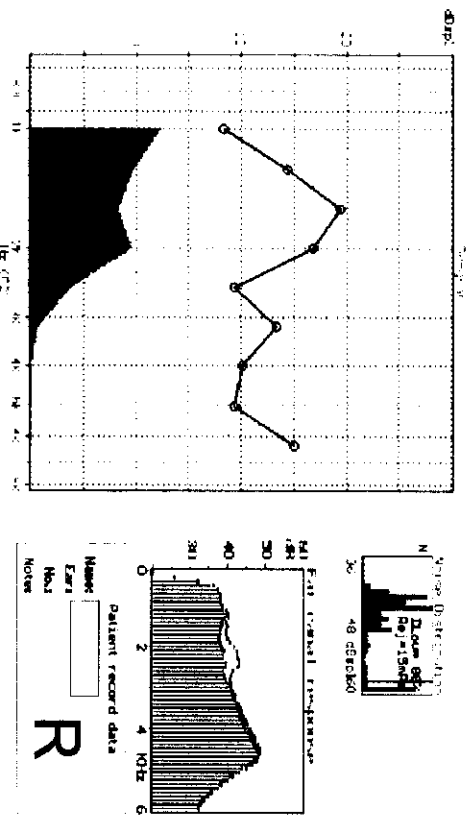
STIMULUS STABILITY

TEST TIME: JM.48561

SAVE DIRECTORY  
 C:\VLD-NEWBORNA  
 FILES\97\7\989

REVIEW DIRECTORY  
 C:\VLD-NEWBORNA  
 SCREEN DATA SOURCE  
 SCREEN\AVR00002

F2:F3:1.221 F3:65.0dB SPL F2:60.0dB SPL elapsed time 60mins



R

Stimulus

3Pa  
-3Pa  
4ms

Response Waveform

EI Help

Stim-81.98

Patient: IL088 DP+TONES US.6876  
 Ear: Right Case:  
 Date: 04/02/2000

STIMULUS: DB GAIN  
 CH B GAIN OFF

NOISE INPUT 36.14  
 REJECTION at 51.74  
 EQUIVALENT P 7.7dB

QUIET IN 268-932  
 NOISE IN 19  
 400 HZM 18.84  
 F-2 DIFF 2.94

RESPONSE 18.98  
 HAVE REPRD 97%  
 BAND REPRD 94.4  
 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 kHz  
 98.99 95.87 88.7%  
 18.21 13.9.2.8

STIMULUS STABILITY

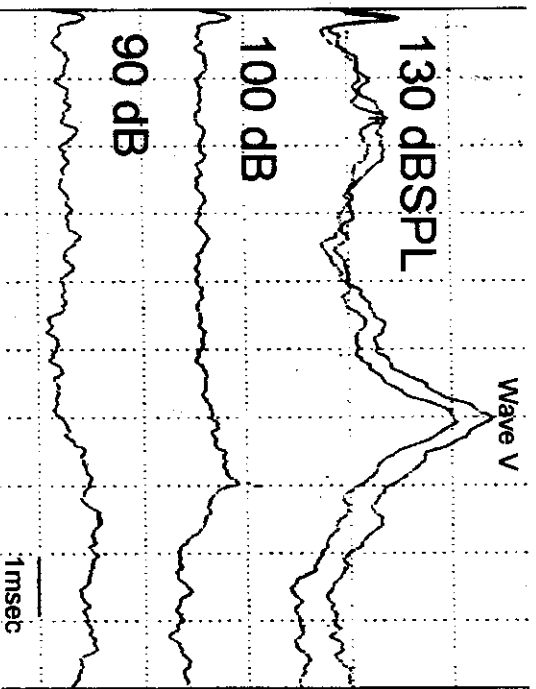
TEST TIME: JM.48561

SAVE DIRECTORY  
 C:\VLD-NEWBORNA  
 FILES\97\7\989

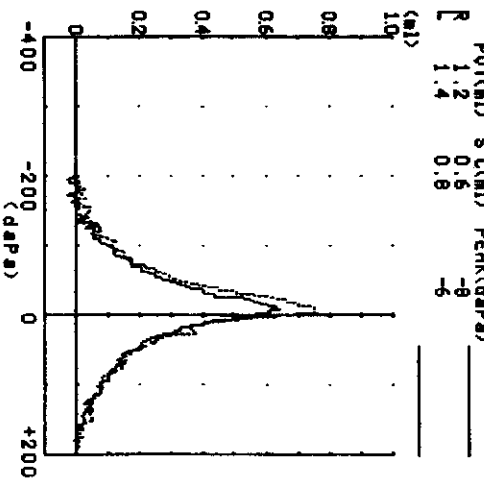
REVIEW DIRECTORY  
 C:\VLD-NEWBORNA  
 SCREEN DATA SOURCE  
 SCREEN\AVR00002

图 7 MELAS (Female, 16 years old)

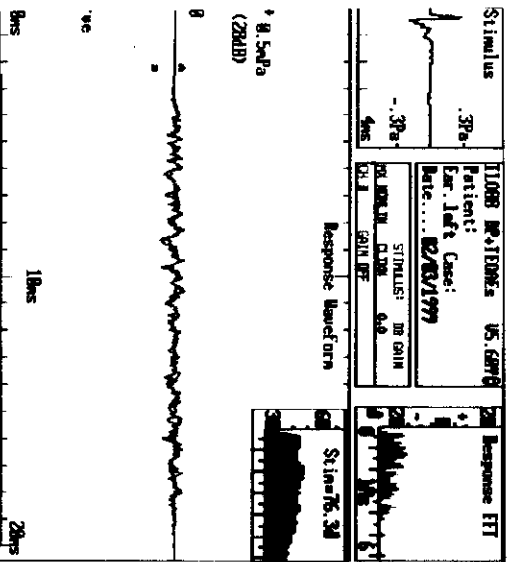
ABR



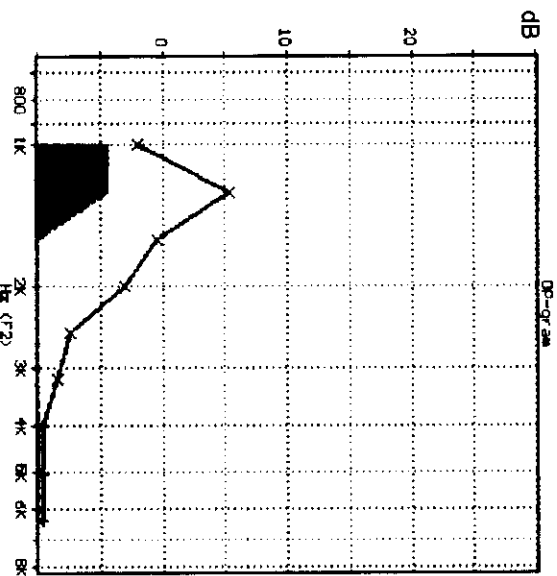
Tympanogram



EOAE

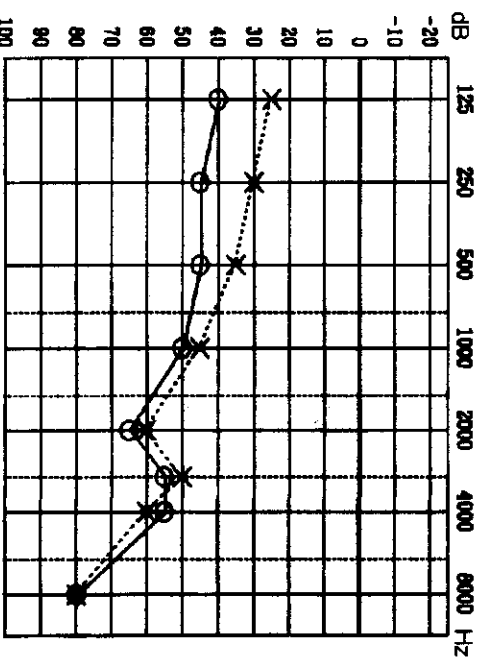


DPOAE

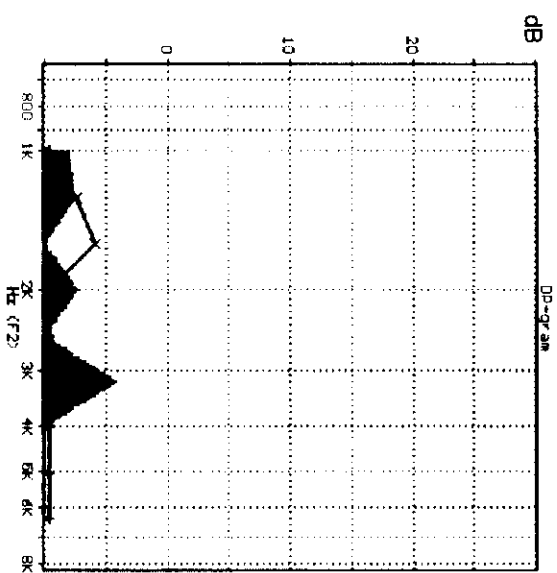


Mother

Pure tone audiometry



DPOAE



## Ⅱ. 分担研究報告

### 3. 遺伝性難聴bvの原因遺伝子クローニングに関する研究

難波栄二

厚生科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)  
分担研究報告書

遺伝性難聴 bv の原因遺伝子クローニングに関する研究

分担研究者 難波 栄二 鳥取大学遺伝子実験施設 助教授

研究要旨

遺伝性難聴モデルマウス Bronx waltzer mouse の原因遺伝子に関する研究を行った。bv 領域の遺伝子情報は未だ明らかになっていなかったため、相同領域と考えられるヒト 22 番染色体領域を中心に検討した。約 100 万塩基対に上る情報を検討したが、候補遺伝子を挙げることはできなかった。また、bv マウスに特異的な発現を示す遺伝子を単離する目的で脳を材料に Differential Display 法を行った。30 通りのプライマーの組み合わせで発現の差のあるバンドが 70 以上も発見され、マウスの遺伝的バックグラウンドが均一でないと考えられた。

A. 目的

選択的内有毛細胞障害が生後早期に生じる Bronx waltzer mouse (bv) の原因遺伝子を解明し、その病態を検討することは、ヒトの難聴の病態を明らかにするとともに難聴患者の遺伝子診断に大きく貢献すると考えられる。本研究課題では、すでに報告されている連鎖解析の結果などをもとに候補遺伝子アプローチなどの方法により、原因遺伝子を単離することが目的である。連鎖解析の報告 (Bussoli TJ et al. 1997) により、bv 遺伝子の染色体上の位置はマウス染色体の 5 番であることが明らかになっているので、本年度はこの情報をもとに研究を進めてゆく。また、これと平行して遺伝子発現に異常をきたしていると考えられる臓器から mRNA を単離し、Differential display 法を用いて発現に異常のある遺伝子を単離する。単離された遺伝子は直接の目的遺伝子とは限らないが、病態の解明には重要な情報となり、候補遺伝子を選択する場合にも大きく役立つと考えられる。

B. 研究方法

材料: bv/bv マウスとその対照の正常マウスを用いた。ゲノム DNA はマウスの肝臓から分離し、全 RNA はマウスの脳から分離した。

1、遺伝情報の検索と候補遺伝子の検討  
マウスの 5q とその領域と相同的な領域と考えられるヒト 22q11、12q22 などの領域の DNA 塩基配列、遺伝子 (cDNA)、EST などの情報を収集し解析した。これらの情報収集にはインターネット上の Mouse Genome Informatics のホームページ (<http://www.informatics.jax.org/>) ならびに National Center for Biotechnology Information のホームページ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) を利用した。

2、bv 特異的発現遺伝子の検討

蛍光 Differential display 法 (Yoshikawa et al, 1998) で特異的な遺伝子発現を検討した。プライマーは 216 通りのうち 30 通りの組み合わせで解析を行った。発現に差のあるバンドは再増幅し、ダイレクトシーケンシング法で塩基配列を決定した。この塩基配列はインターネットを利用して BLAST

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) サーチを行い、遺伝子データベースと照合した。

(倫理面への配慮:対象マウスは処置や処分の配慮を注意深く行い、麻酔処置により疼痛を緩和し、苦痛を与えない方法によって臓器を摘出した。)

## C. 研究結果

### 1、遺伝情報の検索と候補遺伝子の検討

bv 周辺のマウスゲノムのマップを作成したところ、bv 領域の塩基配列データや EST (Expressed Sequence Tag) 情報は未だ公開されていなかった。もっとも近傍のマーカーは D5Bir19 と考えられた。ヒトとの相同マップを検討したところ、この領域はヒト 12 番か 22 番染色体に位置することが判明した。さらに今回はヒト 22q11-13 領域の情報について検討した。この領域塩基配列データ約 100 万塩基対 (BAC 相当で 12 断片分) の情報を得た。この中の遺伝子領域を検討したが、マウス 5 番に相当する遺伝子は発見できず、候補遺伝子として明らかかなものを得ることはできなかった。

### 2、bv 特異的発現遺伝子の検討

今回の検討で bv 特異的な発現バンドを 71 同定した。このうち 11 バンドの塩基配列を決定した。BLAST サーチを行った結果、6 種類の塩基配列は未知であり、5 種類は既知の遺伝子とホモロジーが高いと考えられた。

## D. 考察

### 1、遺伝情報の検索と候補遺伝子の検討

ゲノムプロジェクトが進行しており、ヒトのみならずマウスのゲノム塩基配列が明らかになってきているが、bv 領域の情報は未だ得られていない。そこで、今回はヒトとの相同マップからヒト 22 番染色体領域を候補に検討を進めた。約 100 万塩基対領域

の遺伝子の中にマウス 5 番に位置する候補遺伝子を挙げることはできなかった。最近、ヒト 12 番染色体上の DFNA25 遺伝子が bv 遺伝子と相同ではないかとの報告がなされた (Greene et al. 2001)。しかしながら、DFNA25 遺伝子は未だ単離されておらず、今後の検討が必要である。

### 2、bv 特異的発現遺伝子の検討

今回の検討では非常に多くの発現に差のあるバンドが観察された。我々の従来の純系マウスでの検討では、これほど多くのバンドが観察されたことはなく、遺伝的バックグラウンドが不均一なものであると考えられた。DNA チップなどの最新の方法を利用するとしても、遺伝的バックグラウンドを均一にする必要がある。

## E. 結論

マウス 5 番染色体と相同領域と考えられるヒト 22 番染色体領域を中心にインターネット上に公開されているゲノムプロジェクト情報から候補遺伝子を検討した。約 100 万塩基対に上る情報を検討したが、候補遺伝子を挙げることはできなかった。今後さらに詳細な検討が必要である。

## 文献

1. Bussoli T, J. et al. Mamm Genome 1997 Oct; 8(10): 714-7.
2. Yoshikawa Y. et al. Anal Biochem 1998; 256: 82-91.
3. Greene C, C. et al. Am J Hum Genet 2001 68: 254-60.

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
1. Tsukamoto H, Yamamoto T, Nishigaki T,

- Sakai N, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K, Inui K, Okada S.: SSCP analysis by RT-PCR for the prenatal diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Prenat Diagn* 21: 55-57, 2001
2. Kato M, Nanba E, Akaboshi S, Shihara 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
  3. 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
  4. 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
  5. Pipo JR, Yamamoto T, Takeda H, Maegawa S, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K, and Takeshita K. Two novel serine repeat length polymorphisms (1043insS and 1043insSS) at exon 23 of the TSC1 gene *Hum Mut* 16: 375, 2000
  6. 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
  7. Tanaka Y, Suzuki Y, Shimozawa N, Nanba E, and Kondo N: Congenital myotonic dystrophy: report of paternal transmission. *Brain Dev* 22: 132-134, 2000
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし





## Ⅱ. 分担研究報告

### 4. 幼弱蝸牛器官への細胞治療法開発に関する研究

桜川 宣男

厚生科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)  
分担研究報告書

幼弱蝸牛器官への細胞治療法開発に関する研究

分担研究者 桜川 宣男  
国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第5部 部長

研究要旨

細胞をカプセルに入れて患者の免疫系から遮断する“カプセル臓器”は遺伝子治療の一方法として臨床応用が考えられている。ヒト羊膜不死化細胞を用いたカプセル臓器を用い難聴が合併するムコ多糖症VII型(MPS VII型)への治療応用を目的として基礎実験を行った。その結果、羊膜細胞から分泌されるライソゾーム酵素が半透膜を通過することが証明された。とくに MPS VII型の欠損酵素である $\beta$ -glucuronidase( $\beta$ -glu)は、透過性は最も高かった。そして $\beta$ -glu cDNA を導入したヒト羊膜不死化細胞を封入したカプセルとMPS VII型の皮膚線維芽細胞との共培養により $\beta$ -glu 活性が正常化した。今後は MPS VII型モデルマウスに投与し、難聴改善条件を探る in vivo 実験を行う予定である。

A. 研究目的

ムコ多糖症VII型(MPS VII)はライソゾーム酵素である $\beta$ -glucuronidase( $\beta$ -glu)の欠損による先天代謝異常の一症候群である。欠損酵素の補充により臨床症状の改善が期待できることから、種々の治療法が研究されてきた。一方、ヒト羊膜細胞は種々のライソゾーム酵素を産生、分泌することが知られており、先天代謝異常症候群への臨床応用が期待されている。今回分担研究者らは、 $\beta$ -glu cDNA 遺伝子を導入したヒト羊膜不死化細胞を用いてカプセル化を行い、その in vitro における細胞生物学的性状について検討した。

B. 研究方法

羊膜細胞の調整:インフォームドコンセントを施行した母親の帝王切開分娩により

得た胎盤より羊膜細胞を分離・培養した。Origin-defective SV40 T- antigen をヒト羊膜細胞に導入して、不死化細胞を樹立した。

$\beta$ -glu cDNA の遺伝子導入:アデノウイルスをベクターとしてヒト羊膜不死化に $\beta$ -glu cDNA の遺伝子導入を行った。

細胞のカプセル化:高分子半透膜製(ポリスルホン)の中空糸内腔に、0.19%のI型コラーゲン(Cell matrix I-A, 新田ゼラチン)と10% FGS が入ったRPMI 1640 培地に懸濁したヒト羊膜不死化細胞 $5 \times 10^5$ 個を封入し、中空糸両端をレジンで閉じてカプセルを作成した。

酵素活性測定:ヒト羊膜不死化細胞の細胞内、培養上清中における酵素活性を $\beta$ -glu,  $\beta$ -galactosidase,  $\alpha$ -galactosidase,  $\beta$ -glucosidase,  $\alpha$ -glucosidase, および hexosaminidase, N-Ac-glucosaminidase,

arylsulfatase A について検討した。またカプセル化細胞の培養上清いずれにおいても同様の酵素活性を検討した。

#### C. 研究結果

ヒト羊膜不死化細胞の細胞内および培養上清において、方法で述べた各種のライゾーム酵素活性が認められた。 $\beta$ -glucuronidase (β-glu) cDNA の遺伝子導入を行ったヒト羊膜不死化細胞からは、細胞内および細胞上清いずれにおいても、高濃度のβ-glu 活性が認められ、キャプセル化した場合にも、同様な高濃度のβ-glu 活性が培養上清に認められた。

#### D. 考察

ヒト羊膜不死化細胞におけるβ-glu 産生分泌能が証明された。本酵素活性はキャプセル化してからも保持され、遺伝子導入によって、さらに高い産生分泌能を獲得することが証明された。細胞をキャプセル化することで、移植に伴う免疫学的問題が解決され、長期の安定した欠損酵素供給が期待できる。現在、ムコ多糖症Ⅶ型マウスを用いたキャプセル化細胞移植研究を検討中である。

#### E. 結論

ヒト羊膜不死化細胞を封入したカプセル細胞を、聴覚障害を伴うムコ多糖症モデルマウスに脳内移植する治療法の基礎実験を行った。MPS Ⅶ型の皮膚線維芽細胞を用いた培養実験において、その酵素欠損を補充する効果を確認した。モデル動物を用いた実験に期待がもてることが判明した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Elwan M, Sakuragawa N: Characterization of [<sup>3</sup>H] mazindol binding sites in cultured monkey amniotic epithelial cells. *Neurosci Lett* 279: 37-40, 2000.
2. Ohsugi K, Kobayashi K, Itoh K, sakuraga H, Sakuragawa N: Enzymatic corrections for cells derived from Fabry disease patients by a recombinant adenovirus vector. *J Hum Genet* 45:1-5, 2000.
3. Sakuragawa N, Enosawa S, Ishii T, Thangavel R, Tashiro T, Oluyama T, Suzuki S: Human amniotic epithelial cells are promising transgene carriers for allogeneic cell transplantation into liver. *J Hum Genet* 45: 171-176, 2000.
4. Kakishita K, Elwan MA, Nakao N, Itakura T, Sakuragawa N: Human amniotic epithelial cells produce dopamine and survive after implantation into the striatum of a rat model of Parkinson's disease: A potential source of donor for transplantation therapy. *Exp Neurol* 165: 27-34, 2000.
5. Uchida S, Inanaga Y, Kobaysshi M, Hurukawa S, Araie M, Sakuragawa N: Neurotrophic function of conditioned medium from human amniotic epithelial cells. *J Neurosci Res* 62: 585-590, 2000.
6. Kosuga M, Takahashi S, Sasaki K, Enosawa S, Li Xi-K, Okuyama S, Fujino M, Suzuki S, Yamada M, Matsuo N, Sakuragawa N, Okuyama T: Phenotype correction in murine mucopolysaccharidosis Type VII by transplantation of human amniotic epithelial cells after adenovirus-mediated gene transfer. *Cell Transplant* 9: 687-692,

- 2000.
7. Terada S, Matsuura K, Enosawa S, Miki M, Hoshika A, Suzuki S, Sakuragawa N: Inducing proliferation of human amniotic epithelial (HAE) cells for cell therapy, *Cell Transplant* 9: 701-704, 2000.
  8. Sakuragawa N, Elwan MA, Uchida S, Fujii T, Kawashima K: Non-neuronal neurotransmitters and neurotrophic factors in amniotic epithelial cells: Expression and function in humans and monkey. *Jpn J Pharmacol.* 85: 20-23, 2000.
  9. Kosuga M, Sasaki K, Li X-K, Ohkawa H, Ogino I, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Kamat Y, Azuma N, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T: Engraftment of genetically-engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage multiple areas of the brain in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Mol Therapy* 3: 139-148, 2001.
  10. Matsuura K, Terada S, Koyano S, Miyajima T, Hoshika A, Sakuragawa N: Synthesis and release of erythropoietin by human amniotic epithelial cells. *J Tokyo Med Univ.* in press.

## 2. 学会発表

1. Kosuga M, Okuyama T, Ohkawa H, Ogino I, Arai H, Matsuo N, Sakuragawa N: Long-term morphological normalization in the whole brain of the mice with mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) by local intra-cerebral engraftment of gene-transduced amniotic epithelial cells. VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, UK, 13-17, 2000
2. 仲間秀幸、大杉圭子、大槻泰介、伊達勲、奥山虎之、桜川宣男: 遺伝子導入キヤプセル化細胞によるムコ多糖症VIIマウ

スの治療研究。第9回細胞療法研究会。松本、4/20-21,2001

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 付

ムコ多糖症 VII 型のモデルマウスへのアデノウイルス投与による治療研究

研究協力者 奥山虎之 国立小児病院 小児医療研究センター

## 研究方法

1) アデノウイルスベクターの作成: ヒトベータグルクロニダーゼを CAG プロモーター (ニワトリのベータアクチンプロモーターにサイトメガロウイルスのエンハンサーを結合させたもの) (Miyazaki et al, 1989) の制御下で発現するアデノウイルスベクター AxCAhGUS を齋藤らの開発した COS-TPC 法により作成した (Miyake et al. 1996)。アデノウイルスのゲノム全長を含むコスミド pAxCAwt の Swa I サイトにヒトベータグルクロニダーゼ cDNA をクローニングし、CAG プロモーターの制御下でベータグルクロニダーゼ遺伝子を発現するのに必要なユニットをアデノウイルス遺伝子の E1 領域と置き換えたコスミド pAxCAhGUS を作成した。末端蛋白の付いたアデノウイルス DNA を *Eco* T22I で処理した後、293 細胞に pAxCAhGUS とともにトランスフェクションし、相同組換えの原理により、アデノウイルス AxCAhGUS を得た (Kosuga et al. 2000)。

2) アデノウイルスの新生仔マウスへの全身

投与:B6/MPSVII マウスは、ライソゾームの酵素であるベータグルクロニダーゼを先天的に欠損しているムコ多糖症 VII 型のモデルマウスである(Birkenmeier et al. 1989)。成長障害、特有の顔貌、肝脾腫、緑内障、角膜混濁、網膜変性、混合性難聴などヒトのムコ多糖症と共通の表現型を有することから、本症だけでなく種々のリソゾーム病の新規治療法に関する開発研究に幅広く用いられている。これまでに、酵素補充療法(Sands et al. 1999)、遺伝子治療(Kosuga et al. 2000,)、細胞移植療法(Kosuga et al. 2001)などの治療結果が報告されている。B6/MPSVII マウスのヘテロ接合体のかけあわせにより誕生した新生仔マウスの生後 24 時間以内に  $1 \times 10^7$  pfu の AxCAhGUS (ウイルス溶液にして約 100  $\mu$ l) を浅側頭静脈から静脈注射し、週齢の等しい正常および MPSVII マウスと比較検討した。

## 結果

1) 酵素活性の定量と病理組織による治療効果の評価: 生後 24 時間以内に AxCAhGUS を投与したマウス(約 35 匹)のうち、PCR-RFLP 法による遺伝子型の判定により 6 匹が疾患を有するホモ接合体 MPSVII マウスであることが明らかとなった。このうち生後 30 日で 3 匹を屠殺し各臓器のヒトベータグルクロニダーゼ活性を測定し、週齢の等しい正常マウスの活性と比較したところ、脳を含む調べたすべての臓器(肝、脾、腎、肺、心、脳)で正常活性の 10-500%の活性を認めた。また、肝、脾、脳の病理組織所見では、ライソゾームの腫大

による特徴的な空胞変性がほぼ完全に消失していることが確認された。

## 参考文献

- Miyazaki J. et al. (1989) *Gene* 79: 269-277  
Miyake S et al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 1320-1324  
Kosuga M et al. (2000) *Mol. Ther.* 1: 406-413  
Birkenmeier E. H. et al. (1989) *J Clin Invest.* 83:1258-1266  
Sands M et al. (1994) *J Clin Invest.* 99: 1596-1605  
Kosuga M. et al. (2001) *Mol. Ther* 3: 139-148

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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	頁
稲垣真澄	子どもの言語発達	加我牧子	小児のことばの障害	医歯薬出版	東京	2000	31-51

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Kon K, Inagaki M, Kaga M	Developmental changes of distortion product and transient evoked otoacoustic emissions in different age groups.	Brain & Development	22	41-46	2000
Maegaki Y, Akaboshi S, Inagaki M, Takeshita K	Unilateral involuntary movement associated with streptococcal infection: Neurophysiological investigation.	Neuropediatrics	31	70-74	2000
Kon K, Inagaki M, Kaga M, Sasaki M, Hanaoka S	Otoacoustic emission in patients with neurological disorder who have auditory brainstem response abnormality.	Brain & Development	22	327-335	2000



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Tsukamoto H, Yamamoto T, Nishigaki T, Sakai N, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K, Inui K, Okada S	SSCP analysis by RT-PCR for the prenatal diagnosis of Niemann-Pick disease type C.	Prenatal Diagnosis	21	55-57	2001
Kato M, Nanba E, Akaboshi S, Shiihara T, Ito A, Honma T, Tsuburaya K, Hayasaka K	Sonic hedgehog signal peptide mutation in a patient with holoprosencephaly.	Annals of Neurology	47	514-516	2000
Ikebuchi M, Yamamoto T, Chikumi H, Tanaka Y, Nanba E, Kuroda H, Ohgi S	The Arg1075His substitution in the FBN1 gene is clinically innocent for Marfan syndrome.	Human Mutation	15	298	2000
Nagata K, Yamamoto T, Chikumi H, Ikeda T, Yamamoto H, Hashimoto K, Yoneda K, Nanba E, Ninomiya H, Ishitobi K	A novel interstitial deletion of KAL1 in a Japanese family with Kallmann syndrome.	J Human Genetics	45	237-240	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
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.	Hum Mutation	16	375	2000
Saito Y, Kawai M, Inoue K, Sasaki R, Arai H, Nanba E, Kuzuhara S, Ihara Y, Kanazawa I, Murayama S	Widespread expression of synuclein and tau immunoreactivity in Hallervorden-Spatz syndrome with protracted clinical course.	J Neurological Sciences	177	48-59	2000
Tanaka Y, Suzuki Y, Shimozawa N, Nanba E, Kondo N	Congenital myotonic dystrophy: report of paternal transmission.	Brain & Development	22	132-134	2000
Elwan M, Sakuragawa N	Characterization of [ <sup>3</sup> H] mazindol binding sites in cultured monkey amniotic epithelial cells.	Neuroscil Lett	279	37-40	2000
Ohsugi K, Kobayashi K, Itoh K, sakuraga H, Sakuragawa N	Enzymatic corrections for cells derived from Fabry disease patients by a recombinant adenovirus vector.	J Hum Genet	45	1-5	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Kakishita K, Elwan MA, Nakao N, Itakura T, Sakuragawa N	Human amniotic epithelial cells produce Dopamine and survive after implantation into the striatum of a rat model of Parkinson's disease:A potential source of donor for transplantation therapy	Exp Neurol	165	27-34	2000
Uchida S, Inanaga Y, Kobaysshi M, Hুরুkawa S, Araie M, Sakuragawa N	Neurotrophic function of conditioned medium from human amniotic epithelial cells.	J Neurosci Res	62	585-5 90	2000
Kosuga M, Takahashi S, Sasaki K, Enosawa S, Li Xi-K, Okuyama S, Fujino M, Suzuki S, Yamada M, Matsuo N, Sakuragawa N, Okuyama T	Phenotype correction in murine mucopolysaccharidosis Type VII by transplantation of human amniotic epithelial cells after adenovirus-mediated gene transfer.	Cell Transplant	9	687-6 92	2000
Terada S, Matsuura K, Enosawa S, Miki M, Hoshika A, Suzuki S, Sakuragawa N	Inducing proliferation of human amniotic epithelial (HAE) cells for cell therapy.	Cell Transplant	9	701-7 04	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Sakuragawa N, Elwan MA, Uchida S, Fujii T, Kawashima K	Non-neuronal neurotransmitters and neurotrophic factors in amniotic epithelial cells: Expression and function in humans and monkey.	Jpn J Pharmacol	85	20-23	2000
Kosuga M , Sasaki K, Li X-K, Ohkawa H, Ogino I, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Kamat Y, Azuma N, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T	Engraftment of genetically-engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage multiple areas of the brain in mucopolysaccharidosis type VII mice.	Mol Therapy	3	139-148	2001