

厚生科学研究研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢
制御とリハビリについて (H13-感覚器-006)

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成 14 (2002) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢制御とリハビリについて-----1
喜多村 健

II. 分担研究報告書

1. 分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢制御とリハビリについて----- 7
川上 潔
2. 分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢制御とリハビリについて----- 10
石田 明允

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 12

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 13

総括研究報告書

分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢制御とリハビリについて

主任研究者 喜多村 健 東京医科歯科大学教授

研究要旨 内耳前庭受容器障害の原因遺伝子に注目し、障害発症機構が分子レベルで解明された平衡障害者を対象にして、姿勢制御を解析して、平衡障害の予防、リハビリへの応用を目的とする。実験動物モデルでは内耳発生に関与する遺伝子機構を検討し、前庭病変を内耳発生の分子レベルにて解析する。

内耳障害の原因遺伝子として、母親が前庭病変を有し BO 症候群と考えられる症例で *EYAI* 遺伝子の変異の有無について遺伝子検索を行い、新たな遺伝子変異を同定した。ミトコンドリア遺伝子 3243 位での変異による内耳障害の側頭骨病理にて、前庭機能障害の原因が前庭感覚細胞の高度萎縮によると報告し、内耳組織内のミトコンドリア遺伝子変異の定量解析を行うために、内耳感覚細胞から抽出したミトコンドリア遺伝子の real time PCR を行った。

常染色体優性遺伝形式の難聴モデルと考えられる内耳奇形 *Zfc-02* マウスの行動異常と難聴について解析し、聴覚閾値はホモ接合体のほうがヘテロ接合体よりも高値であった。内耳発生に、転写因子である *Six1* 遺伝子に関与する事を遺伝子破壊マウスの作成により明らかにした。

姿勢制御を解析するために、健常者の直立姿勢の維持において ankle strategy と hip strategy が生じる条件を設定し、感覚フィードバックの特性の変化を定量的に調べた。

分担研究者

川上 潔 自治医科大学・教授

石田明允 東京医科歯科大学・教授

A. 研究目的

平衡障害は種々の病態で生じる高頻度の障害であり、高齢者においては、転倒・転落の大きな発症原因のひとつである。平衡には複雑な系が関与しているが、前庭受容器は平衡系の主要な感覚受容器である。本研究は、前庭受容器障害の原因遺伝子に注目し、障害発症機構が分子レベルで解明された平衡障害者を対象にして、姿勢制御を解析して、平衡障

害の予防、リハビリへの応用を目的とする。そのため、難聴を含めた内耳障害者を対象にして、難聴遺伝子の解析を行う。解析された遺伝子の中で、平衡障害を生じる遺伝子変異症例の姿勢制御を解析する。姿勢制御系としては、ankle strategy と hip strategy の二つの異なる姿勢制御系を対象にして姿勢制御のモデル化を行う。これらの解析データを基にして、転倒・転落予防の為の有効なりハビリの開発を行う。

実験動物モデルは、種々のヒト疾患の病態解明に大きな役割を有しているが、内耳奇形マウスも例外でない。内耳奇形マウスの遺伝子ならびに内

耳組織解析で、ヒト内耳病変の解明を行う。今回の研究では、未知の遺伝子変異による内耳奇形マウスと転写因子の *Six* 遺伝子のノックアウトマウスを対象にして、前庭病変を分子レベルにて解析する。

B. 研究方法

前庭障害を生じる遺伝子の同定には、原因不明の感音難聴症例、遺伝性非症候群性感音難聴家系の難聴者ならびに血縁者で協力が得られる症例を対象とした。対象症例からは、平成 13 年 3 月 29 日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号に遵守したインフォームドコンセントを書面で取得し、申請の研究内容は所属施設の倫理委員会からすでに承認を得ている。遺伝性難聴家系の遺伝形式を検討し、対象症例ならびに血縁者で本研究に協力が得られる全員から末梢血を採取し、DNA を抽出した。抽出したゲノム DNA を PCR により増幅し、PCR 産物をポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離し、画像解析装置によりマイクロサテライト多型を検出した。次いで DNA マーカーを用いて、連鎖検定のコンピュータ・プログラムを用いて、連鎖解析を行った。前庭障害を生じることが判明しているミトコンドリア遺伝子、ミオシン VIIA 遺伝子、*SLC26A4* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、転写因子について、当該遺伝子のエクソンを増幅して塩基配列を決定し遺伝子変異の有無を検索した。前庭障害が同定されているミトコンドリア遺伝子 3243 位の変異症例の前庭の側頭骨病理を検討した。さらに、ヒト側頭骨セロイジン包埋病理標本より Laser-captured microdissection(LCM)を用いて、側頭骨標本からの DNA 抽

出を試みた。PALM Laser-MicroBeam System(P.A.L.M., Wolfratshausen, Germany)を用い、内耳の細胞を採取し、Puregene DNA isolation kit (Gentra systems)を用いて DNA を抽出し、PCR 法によりミトコンドリア DNA を増幅、PCR 産物をアガロースゲル電気泳動、直接シーケンスを行った。ミオシン VIIA 遺伝子変異が既知の DFNA11 家系において、詳細な聴覚検査を施行した。

LacZ をレポーターとしたトランスジェニックマウス (Zfc-02) の 12 週齢の野生型とホモ接合体、8 週齢のヘテロ接合体を用い、聴覚閾値と内耳病理を検討した。方法はステンレス針電極を用い、鼻尖部に陽極、右耳後部に陰極、右大腿に接地電極を設置した。slope 0.1ms、duration 1ms、10kHz の tone pip を外耳孔 10cm 前方より 14.3Hz の頻度で与えた。刺激音圧は各周波数の持続音にて補正した。誘発電位を記録したマウスはただちにホルマリンで全身還流固定し、EDTA による脱灰、パラフィン包埋の過程の後、H-E 染色を行って光学顕微鏡で観察した。転写因子の *Six1* 遺伝子変異マウスの胎仔および成体について、同様の形態的観察、聴力検査を行った。また、BOR 症候群および白内障を発症する患者で同定された *EYAI* 遺伝子の変異をマウス *Eyal* 遺伝子に導入し、*Six* および *Dach* との相互作用や、転写活性化能について、検証した。実験動物を用いた研究は、それぞれ所属の実験動物センターの承認を得て施行された。

健常被験者にステッピングモータとゴムひもで上体と下肢を連続的にかつランダムに前後方向に引っ張る外乱を与えた。そして台の幅が前後方向に十分に広い場合と狭い場合

(11.5 cmと 8.5 cm) で直立姿勢を維持させた。1 試行は 60 秒として、上体と下肢の傾斜角を磁気センサで計測し、足関節モーメントと股関節モーメントを床反力計と足、膝および股関節の位置情報から計算した。上体と下肢の傾斜角を入力とし、足関節および股関節モーメントを出力とする感覚フィードバックの特性を検討した。

C. 研究結果

ヒト難聴遺伝子の検索で、母親が前庭病変を有し BO 症候群と考えられる症例で *EYAI* 遺伝子の変異の有無について遺伝子検索を行い、新たな遺伝子変異を同定した。内耳障害の原因遺伝子で最も高頻度にみられる *GJB2* 遺伝子変異は、110 家系を対象に検討し、13 家系 (12%) において遺伝子変異を認めた。ホモ接合、複合ヘテロ接合、ヘテロ接合による遺伝子変異は、それぞれ 1 家系、3 家系、9 家系であり、変異の中では 235delC が 61% と最多であった。ミトコンドリア遺伝子 3243 位での変異による内耳障害の側頭骨病理にて、前庭機能障害の原因が前庭感覚細胞の高度萎縮によると報告した。さらに、内耳組織内のミトコンドリア遺伝子の定量解析では、アガロースゲル電気泳動の結果 121bp のバンドが検出され、直接シーケンス法により PCR の目的部位であることを確認した。ミオシン VIIA 遺伝子変異による DFNA11 家系は、前庭機能低下が同定されており、経時的な聴覚検査では、全例が左右対称性の両側感音難聴を呈し、1 年に平均 0.2 から 2.1dB の聴覚閾値の悪化がみられた。ミオシン VIIA 遺伝子変異の表現型としては、DFNA11 家系は前庭ならびに蝸

牛機能とも中等度であり、dominant negative effect による表現型と推定された。

Zfc-02 は野生型、ヘテロ接合体、ホモ接合体の順に聴力レベルの低下が認められた。H-E による解析においてはラセン神経節細胞数が、聴覚レベルに対応するように減少していた。脳神経節や耳胞の発生過程で特異的発現のみられる *Six1* 遺伝子破壊マウスのホモ個体は生直後に死亡した。ホモマウスは内耳の形成がほとんど見られなかった。ヘテロマウスは正常に成育し、聴力についても異常がみられなかった。内耳形成の異常が生じる時期を特定するために、ホモ個体の胚を調べたところ、E11.5 では耳胞が正常に形成されていたが、E12.5 では、内耳構造がほとんど消失していた。*EYAI* の変異のうち S454P と L472R 及び R307X は *Six*、*Dach* や G 蛋白質との相互作用に欠損がみられた。

台が十分に広い場合には ankle strategy のみが、狭い場合にはこれに加えて hip strategy が見られた。すなわち前者の場合には、上体と下肢の運動はほぼ同一であり、足関節モーメントの方が股関節モーメントよりも大であった。後者の場合には上体の動きのほうが下肢に比べて大きくなり、股関節モーメントも増大した。下肢および上体角度から足関節モーメントまでの伝達関数を C1、C2 とし、股関節モーメントまでのそれを C3、C4 とすると、hip strategy の増加につれて C2、C3、C4 のゲインは増加し C1 のそれは減少した。また C3 の符号は負であった。

D. 考察

難聴遺伝子の *EYAI* 遺伝子が前庭

障害の原因となりうることを示した。前庭障害の原因となるミトコンドリア遺伝子を、ヒト側頭骨セロイジン包埋側頭骨標本から細胞レベルでの抽出が可能であった。この成果から、ミトコンドリア DNA 異常による遺伝性難聴の細胞レベルでの解析が可能であると考えられた。*Six1* 遺伝子の遺伝子破壊マウスに内耳形成不全がみられたことから、内耳の形成に *Six1* 遺伝子が必要不可欠であり、*Eya1* との協同作用が耳の形成には重要であると示唆された。*Eya* ドメインに存在する多くの点突然変異のうち、*Six* および *Dach* との相互作用が欠損しているものが同定された。これらの成果は、分子機能の変異による耳の形成異常機構を解析する糸口になることが期待される。

健常被験者の姿勢制御検討の結果は、Runge らによる台の急な後方への変位外乱を与えた場合に、その速度が小さいときは足関節、股関節には伸展モーメントが働くが、速度が大きくなると股関節には屈曲モーメントが働くという報告と一致するものである。また、姿勢制御における hip strategy には、前庭受容器よりは体性感覚が大きな役割を占めていると判明した。

E. 結論

内耳前庭障害を呈する難聴遺伝子の新しい変異を同定した。ミトコンドリア遺伝子 3243 位での変異により前庭感覚細胞の萎縮が生じる点が明確になった。内耳発生に転写因子の *Six1* 遺伝子が深く関与していると判明した。姿勢制御における hip strategy には、前庭受容器よりは体性感覚が大きな役割を占めていると判明した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozaki H, Watanabe Y, Takahashi K, Kitamura K, Tanaka A, Urase K, Momoi T, Sudo K, Sakagami J, Asano M, Iwakura Y, Kawakami K: *Six4*, a putative *myogenin* gene regulator, is not essential for mouse embryonal development. *Mol Cell Biol* 21:3343-3350,2001
2. Kamiya K, Takahashi K, Kitamura K, Momoi T, Yoshikawa Y: Mitosis and apoptosis in postnatal auditory system of the C3H/He strain. *Brain Res* 901:296-302, 2001
3. Fukuda S, Kuroda T, Chida E, Shimizu R, Usami S, Koda E, Abe S, Namba A, Kitamura K, Inuyama Y: A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations. *Auris Nasus Larynx* 28:S7-S11, 2001
4. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K: Phenotype of DFNA11: A nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VII A mutation. *Laryngoscope* 112:292-297,2002
5. 喜多村 健: 遺伝子解析. 耳喉頭頸 73(6): 339-344,2001
6. 黒石川泰, 喜多村 健: 難聴の分子医学. 日本老年医学会雑誌 38 (3): 277-280, 2001
7. 喜多村 健: めまいの発生機序. *BRAIN MEDICAL* 13(2): 53-58, 2001
8. 喜多村 健: 序 ~21 世紀のめまい診療~. 医薬ジャーナル 37(9)107-114,2001
9. Ozaki H, Watanabe Y, Ikeda K, Kawakami K: Impaired interactions between mouse *Eya1* harboring mutations found in patients with branchio-oto-renal syndrome and *Six*,

Dach and G proteins. J. Hum. Genet. 47:107-116,2002

10. Sato S, Nakamura M, Cho D, H, Tapscott S, J, Ozaki H, Kawakami K: Identification of transcriptional targets for Six5: Implication for the pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. Hum. Mol. Genet. (in press)

11. 永田隆信, 石田明允, 福岡 豊, 南谷晴之. 直立姿勢制御における視覚系の役割. 医用電子と生体工 39: 95-101, 2001

12. Fukuoka Y, Nagata T, Ishida A, Minamitani H: Characteristics of somatosensory feedback in postural control during standing. IEEE Trans. NS & RE. 9:145-152,2001

2. 学会発表

1. 黒石川泰, 野口佳裕, 喜多村 健: 難聴遺伝子診断のためのインフォームドコンセントーミレニアムプロジェクト等の答申を受けてー. 厚生省特定疾患対策研究事業 前庭機能異常調査研究班、急性高度難聴調査研究班 平成12年度合同総会 2001年1月14日 東京

2. 戸叶尚史, 岡村洋沖, 喜多村 健, 野瀬俊明: 内耳奇形マウス (Zfc-02) の聴覚・行動異常について. 厚生省特定疾患対策研究事業 前庭機能異常調査研究班、急性高度難聴調査研究班 平成12年度合同総会 2001年1月14日 東京

3. 黒石川泰, 野口佳裕, 喜多村 健: 感音難聴遺伝子検査のためのインフォームドコンセント. 第102回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2001年5月19日 福岡

4. 石川浩太郎, 玉川雄也, 市村恵一, 喜多村 健, 岩崎聡, 星野知之, 大柿徹: GJB2遺伝子変異の遺伝子型のみから難聴の程度予測は困難. 第102

回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2001年5月19日 福岡

5. 喜多村 健, 野口佳裕, 岡村洋沖: 難聴遺伝子の解析による内耳聴覚・前庭の分子機構. 平成13年度科学研究費補助金(特定C)ゲノム4領域 2001年度合同班会議. 2001年8月22日 神戸

6. 喜多村 健: 遺伝性難聴の概要. 第46回日本聴覚医学会総会・学術講演会 臨床セミナー 2001年10月4日 盛岡

7. 戸叶尚史, 野瀬俊明, 岡村洋沖, 瀧口賀隆, 喜多村 健: 内耳奇形マウス (Zfc-02) における難聴と行動異常の解析. 第11回日本耳科学会総会・学術講演会 2001年10月12日 神戸

8. 八島隆敏, 野口佳裕, 喜多村 健: EYA1遺伝子異常を認めたBOR症候群の1例.

第11回日本耳科学会総会・学術講演会 2001年10月13日 神戸

9. 野口佳裕, 八島隆敏, 喜多村 健, 石川浩太郎: 関東地方におけるGJB2遺伝子変異について. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 前庭機能異常調査研究班、急性高度難聴調査研究班 平成13年度合同総会 2001年12月23日 東京

10. 八島隆敏, 野口佳裕, 喜多村 健: EYA1遺伝子変異を認めたBO症候群例. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 前庭機能異常調査研究班、急性高度難聴調査研究班 平成13年度合同総会 2001年12月23日 東京

11. Tokano H, Noce T, Kitamura K, Okamura H: A new transgenic mouse with abnormal behavior. The Molecular Biology of Hearing and Deafness. Oct. 4-7, 2001 Washington

12. Noguchi Y, Yashima T, Kitamura

K : Mutations in the *GJB2* gene among nonsyndromic deafness. The Molecular Biology of Hearing and Deafness. Oct. 4-7, 2001 Washington

13. **Kitamura K** : Mitochondrial mutations affecting the temporal bone. ARO 25TH Midwinter Research Meeting. January 27-31, 2002 St. Petersburg Beach

14. Ikeda, K., Yamakado, M., **Kawakami, K.** : Implication of developmental role of sodium pump. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (Develop. Growth Differ. 43(Suppl.) S76)

15. **Kawakami, K.**, Ohto, H., Ikeda, K. : Molecular function of mouse Dachshund protein. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (Develop. Growth Differ. 43(Suppl.) S89)

16. Ozaki, H., Watanabe, Y., Asano, M., Iwakura, Y., **Kawakami, K.** : Analysis of homeobox gene Six4-deficient mice. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (Develop. Growth Differ. 43(Suppl.) S98)

17. Sato, S., Bergstrom, D. A., Tapscott, S. J., **Kawakami, K.** : Transcriptional targets of Six homeodomain proteins. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (Develop. Growth Differ. 43(Suppl.) S95)

18. **Kawakami, K.**, Ikeda, K., Ohto, H. and Watanabe, Y. : Molecular Interaction and synergistic activation by Six, Eya and Dach. The 2001 Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription, New York, August 29-September 2, 2001. (Abstracts p.140)

19. **Kawakami, K.**, Ozaki, H., Tapscott, S. J., Sato, S., Ikeda, K. : Involvement of SIX5 in DM pathogenesis. The 3rd International Myotonic Dystrophy

japanese with autosomal dominant Conference, Kyoto, October 9-11, 2001. (Abstracts p.35)

20. Sato, S., Nakamura, M., Bergstrom, D. A., Tapscott, S. J., Tomarev, S., Ibaraki, N., **Kawakami, K.** : Transcriptional targets of SIX5. The 3rd International Myotonic Dystrophy Conference, Kyoto, October 9-11, 2001. (Abstracts p.36)

21. 尾崎秀徳、渡辺陽子、池田啓子、川上潔 : BOR 症候群の原因となる EYA1 変異タンパク質の解析。第 24 回日本分子生物学会年会、横浜、2001 年 12 月 9~12 日。(講演要旨集 p.472)

22. **Kawakami, K.**, Ikeda, K., Watanabe, Y., Ohto, H. : Molecular interaction and synergistic activation by Six, Eya and Dach. : 第 24 回日本分子生物学会年会、横浜、2001 年 12 月 9~12 日。(講演要旨集 p.641)

23. 下条智貴, 今井祥二, **石田明允**, 南谷晴之. 床からの立ち上がり動作の分析. 福祉工学シンポジウム, 東京, 2001 年 8 月.

24. 藤沢 昇, **石田明允**, 稲岡秀検, 福岡 豊, 南谷晴之. Strategy に対応した姿勢制御系の変化. 第 16 回生体生理工学シンポジウム, 相模原, 2001 年 8 月.

25. Nagata T, **Ishida A**, Fukuoka Y and Minamitani H. Role of visual feedback in human upright posture control. 23rd IEEE EMBS Conf. Istanbul, Oct. 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生省科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢制御とリハビリについて

分担研究者 川上 潔 自治医科大学教授

研究要旨 内耳発生に Six1 遺伝子が関与する事を遺伝子破壊マウスの作成により明らかにした。BOR 症候群患者でみつかると Eya1 蛋白質の変異による分子機能の欠陥を解析した。

A 研究目的

Six 遺伝子および Eya 遺伝子の耳の発生における役割とその分子機能を明らかにする為に、Six1 遺伝子破壊マウスの作成解析と、Eya1 遺伝子の変異による Eya1 蛋白質の機能の異常を明らかにする。

B 研究方法

Six1 遺伝子変異マウスの胎仔および成体について、形態的観察、聴力検査を行った。また、BOR 症候群および白内障を発症する患者で同定された EYA1 遺伝子の変異をマウス Eya1 遺伝子に導入し、Six および Dach との相互作用や、転写活性化能について、検証した。

C 研究成果

脳神経節や耳胞の発生過程で特異的発現のみられる Six1 遺伝子破壊マウスはホモ個体は生直後に死亡した。ホモマウスは内耳の形成がほとんど見られなかった。ヘテロマウスは正常に成育し、聴力についても異常がみられなかった。内耳形成の異常が生じる時期を特定するために、ホモ個体の胚を調べたところ、E11.5 では耳胞が正常に形成されていたが、E12.5 では、内耳構造がほとんど消失していた。

EYA1 の変異のうち S454P と L472R 及び R307X は Six、Dach や G 蛋白質との相互作用に欠損がみられた。

D 考察

Six1 遺伝子の遺伝子破壊マウスに内耳形成不全がみられたことから、内耳の形成に Six1 遺伝子が必要不可欠であり、Eya1 との協同作用が耳の形成には重要であると示唆された。Eya ドメインに存在する多くの点突然変異のうち、Six および Dach との相互作用が欠損しているものが同定された。分子機能の変異による、耳の形成異常が生じる機構を解析する糸口になることが期待される。

E 結論

Six1 遺伝子は内耳形成に不可欠な遺伝子である。Eya1 タンパク質が、Six や Dach と相互作用することが耳の形成に必須であると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1.Ozaki, H., Watanabe, Y., Takahashi, K., Kitamura, K., Tanaka, A., Urase, K.,

Momoi, T., Sudo, K., Sakagami, J., Asano, M., Iwakura, Y. and Kawakami, K. (2001). Six4, a putative myogenin gene regulator, is not essential for mouse embryonal development. *Mol. Cell. Biol.* 21, 3343-3350.

2. Ozaki, H., Watanabe, Y., Ikeda, K. and Kawakami, K. (2002) Impaired interactions between mouse Eyal harboring mutations found in patients with branchio-oto-renal syndrome and Six, Dach and G proteins. *J. Hum. Genet.* 47,107-116.

3. Sato, S., Nakamura, M., Cho, D. H., Tapscott, S. J., Ozaki, H. and Kawakami, K. (2002) Identification of transcriptional targets for Six5: Implication for the pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. *Hum. Mol. Genet.* (in press.)

2. 学会発表

1. Ikeda, K., Yamakado, M., Kawakami, K. : Implication of developmental role of sodium pump. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (*Develop. Growth Differ.* 43(Suppl.) S76)

2. Kawakami, K., Ohto, H., Ikeda, K. : Molecular function of mouse Dachshund protein. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (*Develop. Growth Differ.* 43(Suppl.) S89)

3. Ozaki, H., Watanabe, Y., Asano, M., Iwakura, Y., Kawakami, K. : Analysis of homeobox gene Six4-deficient mice. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (*Develop. Growth Differ.* 43(Suppl.) S98)

4. Sato, S., Bergstrom, D. A., Tapscott, S. J., Kawakami, K. : Transcriptional targets of Six homeodomain proteins. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto, July 8-12, 2001. (*Develop. Growth Differ.* 43(Suppl.) S95)

5. Kawakami, K., Ikeda, K., Ohto, H. and Watanabe, Y. : Molecular Interaction and synergistic activation by Six, Eya and Dach. The 2001 Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription, New York, August 29-September 2, 2001. (Abstracts p.140)

6. Kawakami, K., Ozaki, H., Tapscott, S. J., Sato, S., Ikeda, K. : Involvement of SIX5 in DM pathogenesis. The 3rd International Myotonic Dystrophy Conference, Kyoto, October 9-11, 2001. (Abstracts p.35)

7. Sato, S., Nakamura, M., Bergstrom, D. A., Tapscott, S. J., Tomarev, S., Ibaraki, N., Kawakami, K. : Transcriptional targets of SIX5. The 3rd International Myotonic Dystrophy Conference, Kyoto, October 9-11, 2001. (Abstracts p.36)

8. 尾崎秀徳、渡辺陽子、池田啓子、川上潔 : BOR 症候群の原因となる EYA1 変異タンパク質の解析。第 24 回日本分子生物学会年会、横浜、2001 年 12 月 9~12 日。(講演要旨集 p.472)

9. Kawakami, K., Ikeda, K., Watanabe, Y., Ohto, H. : Molecular interaction and synergistic activation by Six, Eya and Dach. : 第 24 回日本分子生物学会年会、横浜、2001 年 12 月 9~12 日。(講演要旨集 p.641)

H 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

厚生省科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

分子細胞レベルの前庭病変による平衡障害の姿勢制御とリハビリについて

分担研究者 石田明允 東京医科歯科大学教授

研究要旨 直立姿勢の維持において ankle strategy と hip strategy が生じる条件を設定し、感覚フィードバックの特性の変化を定量的に調べた。

A 研究目的

直立姿勢の維持調節において ankle strategy と hip strategy の二つの異なる方策が存在することが知られている。この二つの方策における各感覚器の役割を生体工学的な観点から解析して、姿勢制御系のモデル化に資する。

B 研究方法

健常被験者にステッピングモータとゴムひもで上体と下肢を連続的にかつランダムに前後方向に引っ張る外乱を与えた。そして台の幅が前後方向に十分に広い場合と狭い場合（11.5 cmと 8.5 cm）に直立姿勢を維持させた。1 試行は 60 s として、上体と下肢の傾斜角を磁気センサで計測し、足関節モーメントと股関節モーメントを床反力計と足、膝および股関節の位置情報から計算した。

上体と下肢の傾斜角を入力とし、足関節および股関節モーメントを出力とする感覚フィードバックの特性を同定した。

C 研究成果

台が十分に広い場合には ankle strategy のみが、狭い場合にはこれに加えて hip strategy が見られた。すなわち前者の場合には、上体と下肢の運動はほぼ同一であり、足関節モーメント

の方が股関節モーメントよりも大であった。後者の場合には上体の動きのほうが下肢に比べて大きくなり、股関節モーメントも増大した。

下肢および上体角度から足関節モーメントまでの伝達関数を $C1, C2$ とし、股関節モーメントまでのそれを $C3, C4$ とすると、hip strategy の増加につれて $C2, C3, C4$ のゲインは増加し $C1$ のそれは減少した。また $C3$ の符号は負であった。

D 考察

Runge らは台の急な後方への変位外乱を与えた場合に、その速度が小さいときは足関節、股関節には伸展モーメントが働くが、速度が大きくなると股関節には屈曲モーメントが働くことを報告した。この現象は $C3$ が負であることにより合理的に説明できる。

上に述べた各伝達関数のゲイン変化は股関節角度の情報に対する重みの増加で合理的に説明できる。すなわち hip strategy は主として体性感覚の情報により生成される。

Nashner らは両側前庭障害では hip strategy を遂行することができなかったという実験結果より、hip strategy には前庭機能が必須と結論した。しかしその後、Runge らが異なる条件では両側前庭障害でも hip strategy を遂行で

きることを示し前庭機能は必須ではないと結論した。

本研究で得られた hip strategy における体性感覚の重要性を示す結果は Runge らの説を支持するものである。

E 結論

hip strategy は主として体性感覚の情報の重みの増加により遂行される。しかし前庭障害患者が、ある条件では hip strategy を取れなかったという報告があることから、前庭の役割についてはさらに検討を要する。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1. 永田隆信,石田明允,福岡 豊,南谷晴之. 直立姿勢制御における視覚系の役割. 医用電子と生体工学 2001;39:95-101.

2. Fukuoka Y, Nagata T, Ishida A and Minamitani H. Characteristics of somatosensory feedback in postural control during standing. IEEE Trans. NS & RE. 2001;9:145-153.

2. 学会発表

1. 下条智貴,今井祥二, 石田明允, 南谷晴之. 床からの立ち上がり動作の分析. 福祉工学シンポジウム, 東京,2001年8月.

2. 藤沢 昇, 石田明允, 稲岡秀検, 福岡 豊, 南谷晴之. Strategy に対応した姿勢制御系の変化. 第16回生体生理工学シンポジウム, 相模原,2001年8月

3. Nagata T, Ishida A, Fukuoka Y and Minamitani H. Role of visual feedback in

human upright posture control. 23rd IEEE EMBS Conf. Istanbul, Oct. 2001.

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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	巻号	ページ	出版年
Ozaki H, Watanabe Y, Takahashi K, <u>Kitamura K</u> , Tanaka A, Urase K, Momoi T, Sudo K, Sakagami J, Asano M, Iwakura Y, <u>Kawakami K</u>	Six4 , a putative <i>myogenin</i> gene regulator , is not essential for mouse embryonal development	Mol Cell Biol	21	3343-3350	2001
Kamiya K, Takahashi K, <u>Kitamura K</u> , Momoi T, Yoshikawa Y	Mitosis and apoptosis in postnatal auditory system of the C3H/He strain	Brain Res.	901	296-302	2001
Fukuda S, Kuroda T, Chida E, Shimizu R, Usami S, Koda E, Abe S, Namba A, <u>Kitamura K</u> , Inuyama Y	A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations	Auris Nasus Larynx	28	S7-S11	2001
Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, <u>Kitamura K</u> , Makino S, Tsuru T, Ichimura K	Phenotype of DFNA11:A nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation	Laryngoscope	112	292-297	2002
喜多村 健	遺伝子解析	耳喉頭頸	73(6)	339-344	2001
黒石川泰, 喜多村 健	難聴の分子医学	日本老年医学会雑誌	38 (3)	277-280	2001
喜多村 健	めまいの発生機序	BRAIN MEDICAL	13(2)	53-58	2001
喜多村 健	序 ～21世紀のめまい診療～	医薬ジャーナル	37(9)	107-114	2001
Ozaki H, Watanabe Y, Ikeda K, <u>Kawakami K</u>	Impaired interactions between mouse Eya1 harboring mutations found in patients with branchio-oto-renal syndrome and Six, Dach and G proteins	J. Hum. Genet.	47	107-116	2002
Sato S, Nakamura M, Cho D, H, Tapscott S. J, Ozaki H, <u>Kawakami K</u> .	Identification of transcriptional targets for Six5: Implication for the pathogenesis of myotonic dystrophy type 1	Hum. Mol. Genet.	(in press)		
永田隆信, 石田明允, 福岡豊, 南谷晴之	直立姿勢制御における視覚系の役割	医用電子と生体工	39	95-101	2001
Fukuoka Y, Nagata T, <u>Ishida A</u> , Minamitani H	Characteristics of somatosensory feedback in postural control during standing.	IEEE Trans. NS & RE.	9	145-152	2001

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	ページ
<u>喜多村 健</u> , 野口佳裕, 黒石川泰, 玉川雄也, 高橋克昌	遺伝性難聴	(総編集) 野村恭也, 小松崎篤, 本庄巖 (担当編集) 星野知之	21世紀 耳鼻咽喉科領域の臨床5 内耳・内耳道	中山書店	東京	2001	218-228

「研究成果の刊行に関する一覧表」に記載した別刷り

20010773

以降は雑誌/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。