

20020667

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害研究事業

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

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成15(2003)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 ……3
喜多村 健 (東京医科歯科大学)

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 …11
川上 潔 (自治医科大学)
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 …13
石田 明允 (東京医科歯科大学)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 15

IV. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 19

I. 總 括 研 究 報 告

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 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、効率的なりハビリの開発を目的としている。ヒトの姿勢制御系を、椅子から立ち上がる動作で検討し、前庭障害者では、頭部と体幹の相対的な運動が視覚入力の有無にかかわらず健常者より有意に減少した。従って、前庭障害者は頭部を体幹に固定して起立動作を行い、視覚入力による代償はないと結論した。この結果から、平衡障害者は、頭部と体幹の軸をずらさないような姿勢維持で平衡機能の破綻が予防されると推定される。すなわち、平衡障害のリハビリ法として、起立動作時に、頭部と体幹の軸をずらさない姿勢を指導することか、有用と推測された。

ギャップ・シャンクシオンβ2 遺伝子変異が同定された低音障害型難聴を呈する家族性難聴症例で、*WFS1* 遺伝子変異の有無を検索し、両遺伝子変異の共同作用による低音障害型難聴の可能性が示唆された。前庭水管拡大症の症例で *SLC26A4* 遺伝子変異を新たに同定した。BO 症候群で我が国では未報告の *EYAI* 遺伝子変異を同定した。分子モーター遺伝子である *MYO7A* 変異の症例は、高率に前庭障害、自発眼振を呈した。脳神経節や耳胞の発生過程で特異的発現のみられる *Six1* 遺伝子を欠損したマウスは、内耳の形成がほとんど見られなかった。この内耳形成不全の原因は、耳胞におけるパターン形成異常が生じるためと推定した。内耳奇形動物である *Jackson shaker* マウスの内耳障害の原因遺伝子として、新しい細胞骨格遺伝子 (*Sans Scaffold protein containing ankyrin repeats and SAM domain* と命名) を同定し、マウスの進行性平衡障害と難聴の原因であり、ヒトでは *Usher* 症候群 1G の原因遺伝子と同定した。

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、効率的なりハビリの開発を目的としている。平衡障害によるハンディキャップを解消すると社会的な生産年齢の延長、生産性の向上が期待される。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。

B 研究方法

1 健常者、末梢前庭障害者、中枢神経疾患症例を対象にして、椅子から立ち上がる動作で姿勢制御を検討した。具体的には、センサーを被験者の背部と後頭部に装着し、自分の好みの速度で開眼と閉眼の条件にて、椅子より起立動作を行い、頭部の前方への移動距離、頭部、躯幹、重力 3 者の相互の角度変化を計測して姿勢コントロールを解析した。計測項目は、頭部と体幹の相対角度の最大値 (H-B)、地面に対する体幹角度の最大値 (B-G)、地面に対する頭の角度の最大値 (H-G) を選択した。

2 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 により増幅した。前庭障害を生じることが知られ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、*POU4F3* 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。上記の遺伝子変異が同定された症例において、詳細な聴覚ならびに平衡機能検査を施行した。

3 *Stx1* 遺伝子変異マウスの耳の発生過程における形態学的解析を行った。また、耳プラコートや耳胞における発生制御遺伝子群で、耳胞の各領域の特異化に重要であると考えられる遺伝子群、*Fgf3*, *Tbx1*, *Dlx5*, *Pax2*, *Otx1*, *Otx2*, *Eya1*, *Six4*, *Dach1*, *Dach2* などの耳胞における発現パターンを、*in situ* ハイブリダイ

ゼーション法にて精査した。

4 *Jackson shaker* マウスは、A/J 系統由来で染色体 11 番に変異遺伝子を持ち、回旋運動、頭部挙上運動、運動過多、難聴を呈し、内耳障害の実験動物モデルである。*Jackson* 研究所より供与されたこの変異遺伝子を持つ *C57BL/6J* のマウスを対象にして、聴覚と内耳形態を検討し、原因遺伝子を検索した。

(倫理面への配慮)

ゲノム DNA を採取する際には、対象症例からは、インフォームトコンセントを書面で得た後に採取した。インフォームドコンセントは、厚生労働省、文部科学省等から提唱された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したものである。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ている。

C 研究結果

1 姿勢制御における股関節と踝関節の関与を前庭機能障害例で解析し、前庭障害は股関節制御に関与しない点を明らかにした (*IEEE Trans NS & RE9* 145, 2001)。さらに、ヒトの姿勢制御系を、椅子から立ち上がる動作で検討し、片側末梢前庭疾患では正常に比して、開眼、閉眼を問わず H-B/B-G が有意に小となり、H-G が有意に大であった。両側末梢前庭疾患、中枢神経疾患でも同様の傾向が得られた。開眼時と閉眼時を比較すると、正常と片側末梢前庭疾患では H-B/B-G、H-G とともに差はなかったが、両側末梢前庭疾患では差がみられた。また閉眼時の両側末梢前庭疾患と正常では両パラメータとも有意な差があったか、開眼時には有意差はなかった。

2 ギャップ・シャンクシオン $\beta 2$ 遺伝子変異

か同定された低音障害型難聴を呈する家族性難聴症例で、*WFS1* 遺伝子変異の有無を検索し、両遺伝子変異の共同作用による低音障害型難聴の可能性が示唆された。前庭水管拡大症の症例で *SLC26A4* 遺伝子変異を新たに同定した。BO 症候群で我が国では未報告の *EYA1* 遺伝子変異を同定した。分子モーター遺伝子である *MYO7A* 変異の症例は、高率に前庭障害、自発眼振を呈した (*Laryngoscope* 112 292-297,2002)。

3 脳神経節や耳胞の発生過程で特異的発現のみられる *Six1* 遺伝子を欠損したマウスは、内耳の形成がほとんど見られなかった。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 または耳胞が形態的にはほぼ正常に形成されていたか、E12.5 では、内耳構造がほとんど消失していた。E9.5 や E10.5 の時期での耳胞におけるマーカー遺伝子を精査したところ、耳胞の背側で発現する *Dach1* や *Dlx5* の発現は腹側に広がり、一方、腹側で発現する *Otx1*、*Lfrg*、*Fgr3*、*Eya1* などの発現は消失ないし減弱していた。

4 *Jackson shaker* マウスの聴覚は、ホモ動物は、生後 14、21、30 日においていずれも聴性脳幹反応は記録されず、高度難聴であった。一方、ヘテロは、生後 14 日から 30 日まで良好な聴性脳幹反応が記録された。この実験動物の内耳障害の原因遺伝子として、新しい細胞骨格遺伝子 (*Sans* Scaffold protein containing ankyrin repeats and SAM domain と命名) を同定し、マウスの進行性平衡障害と難聴の原因であり、ヒトでは *Usher* 症候群 1G の原因遺伝子と同定した (*Hum Mol Genet* 2003,12 453-461)。

Sans は内・外有毛細胞とラセン神経節細胞に高度に発現していた。

D 考察

前庭障害者では、頭部と体幹の相対的な運動か視覚入力の有無にかかわらず健常者より有意に減少した。従って、前庭障害者は頭部を体幹に固定して起立動作を行い、視覚入力による代償はないと結論した (*J Vest Res* 11 220,2001/2002)。この結果から、平衡障害者は、頭部と体幹の軸をずらさないような姿勢維持で平衡機能の破綻が予防されると推定される。すなわち、平衡障害のリハビリ法として、起立動作時に、頭部と体幹の軸をずらさない姿勢を指導することが、有用と推測される。今後は、起立動作と歩行時に、頭部の動きを少なくした平衡訓練を指導して、臨床効果を検討する必要がある。

対象症例から、新規の難聴遺伝子の同定はされなかったが、低音障害型感音難聴症例の遺伝子検索で、新しい知見が想定された。低音障害型感音難聴は、めまい・平衡障害の代表的疾患であるメニエール病に特徴的にみられる難聴パターンである。したがって、これらの症例の難聴遺伝子検索が、メニエール病にみられる特異的な病態の解明に有意義と考えられる。

Six1 遺伝子欠損マウスにおける内耳形成不全の原因は、耳胞におけるパターン形成異常が生じることである。すなわち、本来内耳の各部分になるべき耳胞の領域が形成されず、内耳の大部分の構造が形成できなくなっていることが考えられた。従って *Six1* 遺伝子は耳胞におけるパターン形成に必須であることが示唆された。

Jackson shaker マウスで同定された *Sans* の機能は不明であるか、細胞骨格に関与し、有毛細胞の信号伝達に役割を有すると想定される。

さらに、前庭感覚細胞の感覚毛の異常が同定されており、前庭障害が感覚細胞の部分的障害で生じることか証明された。ヒトでは、Usher症候群 1 G の原因遺伝子でもあり、ヒトの難聴遺伝子としての臨床的意義ならひに内耳の機能解明に重要な研究成果である。

E 結論

片側末梢前庭疾患では正常に比較して、開眼、閉眼を問わず、頭の姿勢を空間に維持する機能低下がみられた。一方、両側末梢前庭疾患と正常では、視覚入力の前庭系の障害を補償していると考えられた。

Six1 遺伝子は内耳形成に不可欠な遺伝子で、耳胞におけるパターン形成を司ること、内耳の発生に必要な不可欠な遺伝子であることが結論された。内耳奇形実験動物モデルより、新しい遺伝子である *Sans* を同定した。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 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
- 2 Mizukawa Y, Nishizawa T, Nagao T, Kitamura K, Urushidani T Cellular distribution of parchorin, a chloride intracellular channel-related protein, in various tissues Am J Physiol Cell Physiol 282 C786-

C795,2002

- 3 Tsutsumi T, Ishida A, Fukuoka Y, Inaoka S, Kitamura K Contribution of vestibular apparatus to postural control during chair rise J Vest Res 11 220,2001/2002
- 4 高瀬由美, 古宇田寛子, 堤剛, 喜多村 健 air caloric検査における至適刺激条件について Equilibrium Res 61(4) 216-220,2002
- 5 野澤真理子, 野口佳裕, 堤剛, 岡村洋沖, 戸叶尚史, 喜多村 健 エアバッグによる音響外傷の一例 Audiology Japan 45 692-696,2002
- 6 Kikkawa Y, Shitara H, Wakana S, Kohara Y, Takada T, Okamoto M, Taya C, Kamiya K, Yoshikawa Y, Tokano H, Kitamura K, Shimizu K, Wakabayashi Y, Shiroishi T, Kominami R, Yonekawa H Mutations in a new scaffold protein Sans cause deafness in Jackson shaker mice Hum Mol Genet 12 453-461,2003
- 7 Sugawara K, Kitamura K, Ishida T, Sejima T Insertion of tympanic ventilation tubes as a treating modality for patients with Meniere's disease a short-and long-term follow-up study in seven cases Auris Nasus Larynx 30 25-28,2003
- 8 Tsutsumi T, Komatsuzaki A, Noguchi Y, Mitsuhashi M, Kitamura K Effects of visual input on galvanic body sway test of unilateral vestibular deficiency in patients with unilateral vestibular schwannoma Auris Nasus Larynx 30 35-40,2003
- 9 喜多村 健 神経耳科学 日本醫事新報 4060 37-42,2002
- 10 喜多村 健 難聴遺伝子 医学のあゆみ

200(13) 1218-1219, 2002 4 1

- 11 黒石川泰, 喜多村 健 遺伝子検査のためのインフォームトコンセント 日本耳鼻咽喉科学会会報 105 (7) 820-821,2002
- 12 喜多村 健 遺伝性難聴の概要 *Audiology Japan* 45(4) 283-288,2002
- 13 喜多村 健 耳鳴の発生機序と治療 総合臨牀 51(9) 2691-2692,2002
- 14 喜多村 健 「たかがめまい」の落とし穴 日経ビジネス 2002 9 30 P152

2 著書

- 1 喜多村 健 急性感音難聴 今日の治療指針2002 私はこう治療している p933-934 医学書院
- 2 喜多村 健, 玉川雄也 感音難聴と遺伝子異常 新臨床耳鼻咽喉科学 2巻一耳 256-262,2002 加我君孝, 市村恵一, 新美成二 編 中外医学社
- 3 黒石川泰, 喜多村 健 難聴の分子医学 老年医学 up date 2002 249-254 日本老年医学会雑誌編集委員会 編 Medical View社
- 4 Kitamura K Mitochondrial mutations affecting the temporal bone the REGISTRY 10(1) p6, Spring/Summer 2002
- 5 Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K Clinical Presentation of DFNA11(MYO7A) Genetic Hearing Impairment *Adv Otorhinolaryngol* 61 Karger, Basel, ,2002 ,pp79-84

3 学会発表

- 1 Kitamura K Mutation of the *EYAI* gene in

patients with branchio-oto syndrome
Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum
Amicitiae Sacrum Aug 25-28,2002
Noordwijk

- 2 Kitamura K Localization of cyclo-oxygenase in the nasal epithelium of guinea pig Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum Aug 25-28,2002 Noordwijk
- 3 Tsutsumi T, Ishida A, Fukuoka Y, Inaoka S, Kitamura K Contribution of vestibular apparatus to postural control during chair rise Barany Society XXII Regular Meeting Sep 26-29, 2002 Seattle

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

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 自治医科大学分子病態治療研究センター 教授

研究要旨 *Six1* 遺伝子欠損マウスでの内耳発生異常の機序を解析した。耳胞のパターン形成が異常となり、それ以降の発生プログラムが正常に進行しなくなることが内耳発生異常の原因と考えられた。

A 研究目的

Six 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* 遺伝子欠損マウスを作成し、耳の発生異常に至る機序の解析を行った。

B 研究方法

Six1 遺伝子変異マウスの耳の発生過程における形態学的解析を行った。また、耳プラコードや耳胞における発生制御遺伝子群の発現を *in situ* ハイブリダイゼーション法によって精査した。

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* 遺伝子を欠損したマウスは、内耳の形成がほとんど見られなかった。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 までは耳胞が形態的にはほぼ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。E9.5 や E10.5 の時期での耳胞におけるマーカー遺伝子を精査したところ、耳胞の背側で発現する *Dach1* や *Dlx5* の発現は腹側に広がり、一方、腹側で発現する *Otx1*、*Lfrg*、*Fgr3*、*Eya1* などの発現は消失ないし減弱していた。

D 考察

Six1 遺伝子欠損マウスにおける内耳形成不全の原因は、耳胞におけるパターン形成異常が生じることである。すなわち、本来内耳の各部分になるべき耳胞の領域が形成されず、内耳の大部分の構造が形成できなくなっていることが考えられた。従って *Six1* 遺伝子は耳胞におけるパターン形成に必須であることが示唆された。

E 結論

Six1 遺伝子は内耳形成に不可欠な遺伝子である。耳胞におけるパターン形成を司ることで、内耳の発生に必要な不可欠な遺伝子であることが結論された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Ozaki, H, Watanabe, Y, Ikeda, K and Kawakami, K (2002) 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
- 2 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 11, 1045-1058
- 3 Ikeda, K, Watanabe, Y, Ohto, H and Kawakami, K (2002) Molecular interaction and synergistic activation of a promoter by *Six*, *Eya* and *Dach* proteins mediated through CBP Mol Cell Biol 22, 6759-6766
- 4 Foucherousse, F, Durand, M, Lopez, S, Suel, L, Demignon, J, Thornton, C, Ozaki, H, Kawakami, K, Barbet, P, Beckmann, JS, Maire, P (2002) *Six* and *Eya* expression during human somitogenesis and *MyoD* gene family activation J Muscle Res Cell Motil 22, 255-264
- 5 Ikeda, K, Onaka, T, Yamakado, M, Nakai, J, Ishikawa, T, Taketo, M M and Kawakami, K (2003) Degeneration of the amygdala/piriform cortex and enhanced fear/anxiety behaviors in sodium pump $\alpha 2$ subunit (*Atpla2*) defective mice J Neurosci, in press

2 学会発表

- 1 **Kawakami, K.**, Ikeda, K., Watanabe, Y
Synergistic activation by Six, Eya and Dach
is mediated through DNA binding of Dach
and recruitment of CBP 2002 FASEB
Summer Research Conferences, Vermont,
June 28- July 3, 2002
- 2 **Kawakami, K.**, Ikeda, K., Watanabe,
Y Synergistic activation of a promoter by
Six, Eya and Dach proteins ACT-VII,
Kuala Lumpur, July23-27, 2002 (Abstracts
p 19)
- 3 尾仲達史、池田啓子、**川上潔** Na,K-
ATPase $\alpha 2$ サブユニット遺伝子欠損ヘテ
ロマウスにおける不整脈。生理学研究所
研究会「興奮性組織のイオン調律性制御
メカニズム」、岡崎、2002年8月1-2日
(抄録集 p 3)
- 4 池田啓子、尾仲達史、山門誠、中井淳一、
石川智夫、武藤誠、**川上潔** Na,K-ATPase
 $\alpha 2$ サブユニット遺伝子は Amygdala の
発生と情動行動に関与する。生理学研究
所研究会「興奮性組織のイオン調律性制
御メカニズム」、岡崎、2002年8月1-2
日 (抄録集 p 4)
- 5 Ikeda, K, **Kawakami, K** Molecular basis of
synergistic activation by Six, Eya and Dach
proteins The 2002 Meeting on Dynamic
Organization of Nuclear Function, New
York, September 18-22, 2002 (Abstracts
p 117)

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 東京医科歯科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

研究要旨 椅子からの立ち上がり動作を対象に、姿勢制御における前庭系の役割を、正常例と疾患例の比較により調べた。

A 研究目的

前庭疾患が日常動作にどのように影響するかは、まだ不明な部分が多い。ここでは椅子からの立ち上がりという、日常よく使われる動作を対象にして、種々の程度の前庭疾患例や中枢神経疾患例について動作分析を行い、姿勢制御における前庭系の役割を調べた。

B 研究方法

被験者は正常 24 名、疾患 37 名で疾患例の内訳は片側末梢前庭疾患 22 例、両側末梢前庭疾患 6 例、中枢神経疾患 9 例である。

被験者は椅子に座った状態から、好みの速度で立ち上がる。この動作における体幹と頭部の矢状面での角度と変位を磁気センサ (Polhemus, USA) で計測した。実験は開眼と閉眼で各 1 回、行った。計測項目は次のとおりである。

頭部と体幹の相対角の最大値 (H-B)、
地面に対する体幹角の最大値 (B-G)、
地面に対する頭の角の最大値 (H-G)、

C 研究結果

片側末梢前庭疾患では正常に比して、開眼、閉眼を問わず H-B/B-G が有意に小となり H-G が有意に大であった。両側末梢前庭疾患、中枢神経疾患でも同様の傾向が得られた。

開眼時と閉眼時を比較すると、正常と片側末梢前庭疾患では H-B/B-G, H-G ともに差は無かったか、両側末梢前庭疾患では差があった。また閉眼時の両側末梢前庭疾患と正常では両パラメータとも有意な差があったか、開眼時には有意差は無かった。

D 考察

動作中の指標を固定するためには頭はなるべく空間で動かないほうがよい。すなわち H-G が小で、H-B/B-G が大であることが望ま

しい。実際、正常は疾患に比して、そのような結果が得られた。開眼時に両側末梢前庭疾患と正常で有意差が無く、閉眼時に有意差が出たことは、視覚入力か前庭系の補償をしているためと考えられる。片側末梢前庭疾患では、前庭系に障害があるものの、ある程度の機能が残存しているため視覚入力の影響が小さいと推定される。

E 結論

片側末梢前庭疾患では正常に比して、開眼、閉眼を問わず H-B/B-G が有意に小となり H-G が有意に大であった。これは頭の姿勢を空間に維持する機能の減少を表している。一方、閉眼時の両側末梢前庭疾患と正常では両パラメータとも有意な差があったか、開眼時には有意差は無かった。これは視覚入力か前庭系の障害を補償している結果と考えられる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

1) T Nagata, A.Ishida, Y.Fukuoka and H Minamitani Role of visualfeedback in upright posture control J Robotics & Mechatronics 2001,13 594-9

2 著書

1) 石田明允, 他 姿勢調節 身体運動のハイオメカニクス コロナ社, 2002 年

3 学会発表

1) 福岡 豊,石田明允 直立姿勢制御における感覚の役割 電子情報通信学会 2002 年総合大会, 東京,2002 年 3 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 2 報- 第 17 回生体生理工学シンポジウム, 札幌, 2002 年 9 月

3) Tsutsumi T, Ishida A, Fukuoka Y, Inaoka H, Kitamura K Contribution of vestibular apparatus to postural control during chair rise 22nd Barany Society Meeting, Seattle, Sept 2002

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

[雑誌]

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 VIIA mutation Laryngoscope 112 292-297,2002

Mizukawa Y, Nishizawa T, Nagao T, Kitamura K, Urushidani T Cellular distribution of parchorin a chloride intracellular channel-related protein, in various tissues Am J Physiol Cell Physiol 282 C786-C795,2002

Tsutsumi T, Ishida A, Fukuoka Y, Inaoka S, Kitamura K Contribution of vestibular apparatus to postural control during chair rise J Vest Res 11 220,2001/2002

高瀬由美, 古宇田寛子, 堤剛, 喜多村 健 air caloric検査における至適刺激条件について Equilibrium Res 61(4) 216-220,2002

野澤真理子, 野口佳裕, 堤剛, 岡村洋冲, 戸叶尚史, 喜多村 健 エアバッグによる音響外傷の一例 Audiology Japan 45 692-696,2002

Kikkawa Y, Shitara H, Wakana S, Kohara Y, Takada T, Okamoto M, Taya C, Kamiya K, Yoshikawa Y, Tokano H, Kitamura K, Shimizu K, Wakabayashi Y, Shiroishi T, Kominami R, Yonekawa H Mutations in a new scaffold protein Sans cause deafness in Jackson shaker mice Hum Mol Genet 12 453-461,2003

Sugawara K, Kitamura K, Ishida T, Sejima T Insertion of tympanic ventilation tubes as a treating modality for patients with Meniere's disease a short-and long-term follow-up study in seven cases Auris Nasus Larynx 30 25-28,2003

Tsutsumi T, Komatsuzaki A, Noguchi Y, Mitsuhashi M, Kitamura K Effects of visual input on galvanic body sway test of unilateral vestibular deficiency in patients with unilateral vestibular schwannoma Auris Nasus Larynx 30 35- 40,2003

喜多村 健 神経耳科学 日本醫事新報 4060 37-42,2002

喜多村 健 難聴遺伝子 医学のあゆみ200(13) 1218-1219, 2002 4 1

黒石川泰, 喜多村 健 遺伝子検査のためのインフォームドコンセント 日本耳鼻咽喉科学会会報 105 (7) 820-821,2002

喜多村 健 遺伝性難聴の概要 Audiology Japan 45(4) 283-288,2002

喜多村 健 耳鳴の発生機序と治療 総合臨床 51(9) 2691-2692,2002

喜多村 健 「たかかめまい」の落とし穴 日経ビジネス 2002 9 30 P152

Ozaki, H, Watanabe, Y, Ikeda, K and Kawakami, K. (2002) 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

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 11, 1045-1058

Ikeda, K, Watanabe, Y, Ohto, H and Kawakami, K. (2002) Molecular interaction and synergistic activation of a promoter by Six, Eya and Dach proteins mediated through CBP Mol Cell Biol 22, 6759-6766

Fougerousse, F, Durand, M, Lopez, S, Suel, L, Demignon, J, Thornton, C, Ozaki, H, Kawakami, K., Barbet, P, Beckmann, JS, Maire, P (2002) Six and Eya expression during human somitogenesis and MyoD gene family activation J Muscle Res Cell Motil 223, 255-264

Ikeda, K, Onaka, T, Yamakado, M, Nakai, J, Ishikawa, T, Taketo, M M and Kawakami, K. (2003) Degeneration of the amygdala/piriform cortex and enhanced fear/anxiety behaviors in sodium pump $\alpha 2$ subunit (Atp1a2) defective mice J Neurosci, (in press)

T Nagata, A.Ishida, Y Fukuoka and H Minamitani Role of visual feedback in upright posture control J Robotics & Mechatronics 2001,13 594-9

[書籍]

喜多村 健 急性感音難聴 今日の治療指針2002 私はこう治療している p933-934 医学書院

喜多村 健, 玉川雄也・感音難聴と遺伝子異常 新臨床耳鼻咽喉科学 2巻一耳 256-262,2002 加我君孝, 市村恵一, 新美成二 編 中外医学社

黒石川泰, 喜多村 健 難聴の分子医学 老年医学 up date 2002 249-254 日本老年医学会雑誌編集委員会 編 Medical View社

Kitamura K Mitochondrial mutations affecting the temporal bone the REGISTRY 10(1) p6, Spring/Summer 2002

Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K Clinical Presentation of DFNA11(MYO7A) Genetic Hearing Impairment Adv Otorhinolaryngol 61 Karger, Basel, 2002, pp79-84

Takahashi K, Saumil N M, Iino Y, Joseph B N Jr, Kitamura K Otopathology in MELAS syndrome the REGISTRY 10(2) 1-5, Winter 2002/2003

石田明允, 他 姿勢調節 身体運動のハイオメカニクス コロナ社, 2002年

20020667

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 17－P 18の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。