

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成16(2004)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
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	
喜多村 健（東京医科歯科大学）	3
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	
川上 潔（自治医科大学）	11
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	
石田 明允（東京医科歯科大学）	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷	21

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 本研究の目標は、難聴の発症機構が難聴遺伝子の研究で解明されつつある現状から、前庭受容器障害の原因遺伝子に注目し、前庭病変による平衡障害発症のメカニズムを分子細胞レベルで解明することである。さらに、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、平衡障害の予防、効率的なリハビリの開発を目的とした。得られた成果は、平衡障害を主徴とする前庭水管拡大症の原因遺伝子として、*SLC26A4* 遺伝子以外に *ATP6B1* が関与することを同定した。側頭骨の病理標本スライド 1 枚上にて、前庭感覚細胞からミトコンドリア DNA を抽出して、ミトコンドリア遺伝子 3243 変異を定量解析した。椅子からの起立動作において、*ATP6B1* 遺伝子変異による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。姿勢制御において、直立姿勢を維持するときの足関節の硬さと姿勢の安定性の関係を実験とシミュレーションで検討した。その結果、姿勢を維持するのが困難な状況ほど足関節は硬くなり、このことは突発的な動きに対する姿勢の不安定性を増大させると判明した。*six1* 遺伝子は、内耳全体の発生制御に関与していると証明した。*Jackson shaker* マウスの原因遺伝子として、新しい細胞裏打ちタンパクをコードする遺伝子(*Sans*)を同定・命名した。

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

研究目的

A. 研究目的

我が国の平成 14 年 10 月 1 日の人口構成で、65 歳以上の老年人口は 2400 万人強であり、高齢者にみられる感覚器障害の予防、治療は、我が国の厚生事業において課題のひとつとなる。感覚器障害のなかで、難聴は高齢者に高頻度に見られる障害である。近年の分子遺伝学研究的進展により、難聴の原因遺伝子が 30 以上同定され、内耳障害による難聴発症機構が分子細胞レベルにて

解明されつつある。一方、多くの高齢者が平衡障害を訴え、転倒・転落の大きな発症原因のひとつとなっている。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。本研究の目標は、難聴の発症機構が難聴遺伝子の研究で解明されつつある現状から、前庭受容器障害の原因遺伝子に注目し、前庭病変による平衡障害発症のメカニズムを分子細胞レベルで解明することである。さらに、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、平衡障害の予防、効率的なリハビリの開発を目的とした。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した。

B. 研究方法

前庭受容器障害による平衡障害の発症機構を分子遺伝学的に解明するために、331家系の非症候群性遺伝性難聴者を対象にして、難聴遺伝子の解析を行った。解析対象とした遺伝子は、ミトコンドリア遺伝子、ミオシンVIIA 遺伝子、*SLC26A4* 遺伝子、*POU3F4* 遺伝子、*EYA1* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*ATP6B1* 遺伝子である。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。

細胞内の遺伝子変異と機能を詳細に解析するために、ミトコンドリア遺伝子 3243 変異のヒト側頭骨組織標本を用いて、Laser Capture Micro Dissection と TaqMan PCR による細胞レベルでの遺伝子変異の同定を検討した。

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。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、地面に対する体幹角度の最大値、地面に対する頭の角度の最大値を選択した。

姿勢制御における足関節の硬さと姿勢の安定性の関係を実験とシミュレーションで調べた。被験者が起立し任意波形で水平加振できる床反力計を製作して、健常者 3 名を対象とした。開眼と閉眼の 2 条件で、予

測できないようにランダムな時点で前後方向の一定振幅の動きを与えて足関節モーメントを計測した。

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で、耳胞の各部域の特異化に重要であると考えられる遺伝子群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。

Jackson shaker マウスは、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、内耳平衡障害の実験動物モデルである。こ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、インフォームド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た。

C. 研究結果

①平衡障害を主徴とする前庭水管拡大症の原因遺伝子として、*SLC26A4* 遺伝子以外に *ATP6B1* が関与することを同定した。

②側頭骨の病理標本スライド 1 枚上にて、前庭感覚細胞からミトコンドリア DNA を抽出して、ミトコンドリア遺伝子 3243 変異を定量解析した。

③椅子からの起立動作において、*ATP6B1* 遺伝子変異による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。

④足関節の硬さが増大するに従い、パルス状加速度に反応する足関節モーメントの振幅が増大した。

⑤*six1* 遺伝子は、内耳全体の発生制御に関与していると証明した。

⑥*Jackson shaker* マウスの原因遺伝子として、新しい細胞裏打ちタンパクをコードする遺伝子(*Sans*)を同定・命名した。

D. 考察

前庭病変による平衡障害を分子細胞レベルで検討する課題については、前庭水管拡大症が、*SLC26A4* 遺伝子変異のみならず、*ATP6B1* 遺伝子変異による内リンパ pH の homeostasis の障害によっても生じる点を、世界で初めて明らかにした。さらに、当該症例を対象にして、椅子から立ち上がる動作で姿勢制御を検討すると、前庭障害者に特徴的な姿勢コントロールを示した。また、姿勢を維持するのが困難な状況ほど足関節は硬くなるが、このことは突発的な動きに対する姿勢の不安定性が増大すると推測された。

前庭水管拡大症は、最も頻度の多い内耳奇形で、反復性めまい発作を主徴とする疾患である。従来同定されていた本疾患の原因遺伝子は *SLC26A4* 遺伝子であり、この遺伝子変異により前庭水管拡大症が生じ、平衡障害が発症すると考えられていた。今回の研究により、*ATP6B1* 遺伝子変異においても、H⁺-ATPase 障害による水素イオンの分泌障害がめまい発症の分子機構のひとつであると判明した。

ヒト側頭骨組織標本で、Laser Capture

Micro Dissection と TaqMan PCR を用いて、世界で初めて細胞レベルでの遺伝子変異を同定した。

ホメオボックス遺伝子の *six1* 遺伝子が、内耳発生の初期において形態形成を制御し、内耳全体の発生に関わっている点を、初めて明瞭にした。

Jackson shaker マウスの原因遺伝子の *sans* は、感覚毛の障害で平衡障害を呈すると想定され、平衡障害の分子メカニズムが明らかとなった。さらに、ヒトの Usher 症候群の原因遺伝子でもあると判明した。*Sans* 遺伝子と同様に細胞骨格に関連する遺伝子のミオシン VIIA 遺伝子、*cadherin23* 遺伝子、*protocadherin15* 遺伝子も内耳平衡障害を呈する奇形マウスならびに Usher 症候群の原因遺伝子である。これらの遺伝子が、感覚毛の発達、成熟、感覚細胞の信号伝達に、相互に関与していると考えられ、前庭感覚器の分子メカニズムの一端が明らかとなった。

E. 結論

ATP6B1 遺伝子がコードする H⁺-ATPase の障害による水素イオンの分泌障害と前庭水管拡大が、めまい発症の分子機構のひとつであると同定し、この症例の椅子から立ち上がる動作は、頭部を体幹に固定する前庭障害に特徴的な姿勢コントロールを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yashima T, Noguchi Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Kitamura K: A Mutation of the *EYAI* gene in patients with Branchio-oto syndrome. *Acta Otolaryngologica* 123 : 279-282, 2003
2. 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
3. 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
4. Tsutsumi T, Kobayashi M, Koda H, Kitamura K : Clinical characteristics of audio-vestibular impairment in Meniere's disease : Does vestibular function deteriorate in accordance with cochlear function ? *Acta Otolaryngol* 123 : 396-400 ,2003
5. Takahashi K, Merchant SN, Miyazawa T, Yamaguchi T, McKenna MJ, Kouda H, Iino Y, Someya T, Tamagawa Y, Takiyama Y, Nakano I, Saito K, Boyer P, Kitamura K : Temporal bone histopathological and quantitative analysis of mitochondrial DNA in MELAS. *Laryngoscope* 113 :1362-1368,2003
6. Maehara H, Okamura H, Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S, Kitamura K : Expression of CLC-KB gene promoter in the mouse cochlea. *Neuro Report* 14(12):1571-1573,2003
7. Noguchi Y, Yashima T, Ito T, Sumi T, Tsuzuku T, Kitamura K. Audiovestibular findings in patients with mitochondrial A1555G mutation. *Laryngoscope* 114:344-348,2004
8. Tsutsumi T, Inaoka H, Fukuoka Y, Ishida A, Kitamura K: Contribution of the vestibular apparatus to postural control when rising from a chair. *Acta Otolaryngol* 123:1054-1059,2003
9. Ozaki H, Nakamura K, Funahashi J, Ikeda K, Yamada G, Tokano H, Okamura H, Kitamura K, Muto S, Kotaki H, Sudo K, Horai R, Iwakura Y, Kawakami K: Six1 controls patterning of the mouse otic vesicle. *Development* 131:551-562,2004
10. Noguchi Y, Nishida H, Tokano H, Kawashima Y, Kitamura

K: Comparison of acute low-tone sensorineural hearing loss versus Meniere's disease by electrocochleography. Ann Otol Rhinol Laryngol 113(3):194-199,2004

2. 学会発表

1. 堤剛, 稲岡秀検, 福岡豊, 石田明允, 喜多村 健: 立ち上がり動作に対する前庭系の寄与. 第12回耳鼻咽喉科リハビリテーション医学研究会 2003年4月12日 東京
2. 古宇田寛子, 木村百合香, 飯野ゆき子, 喜多村 健: レーザーキャプチャーマイクロダイセクションとTaqMan PCRによる側頭骨組織からの難聴遺伝子解析. 第13回日本耳科学会総会・学術講演会 2003年10月16日 東京
3. 八島隆敏, 野口佳裕, 畑中章生, 伊藤卓, 加藤智史, 喜多村 健: 低音障害型感音難聴におけるWFS1遺伝子変異. 第13回日本耳科学会総会・学術講演会 2003年10月17日 東京
4. 伊藤卓, 根岸達郎, 八島隆敏, 野口佳裕, 喜多村 健: EYA1遺伝子変異が同定されたBO症候群の1家系. 第13回日本耳科学会総会・学術講演会 2003年10月17日 東京
5. 戸叶尚史, 川島慶之, 尾崎秀徳, 川上潔, 喜多村 健: Six1ノック

アウトマウスにおける内耳の形成について. 第13回日本耳科学会総会・学術講演会 2003年10月17日 東京

6. 喜多村 健: 分子細胞レベルの前庭病変における姿勢制御とリハビリについて. 平成15年度厚生労働科学研究 感覚器障害研究成果発表会 (研究者向け) 2004年1月16日 東京
7. 鷹合 秀輝, 喜多村 健, 高橋 智幸: AMPA受容体は聴覚路のシナプス前部にも存在する (中間報告) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 急性高度難聴に関する調査研究 平成15年度第二回研究報告会 2004年2月7日 東京
8. 八島隆敏, 野口佳裕, 堤 剛, 古宇田寛子, 喜多村 健: 感音難聴を伴う遠位尿管アシドーシス症例の遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 急性高度難聴に関する調査研究 平成15年度第二回研究報告会 2004年2月7日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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* 欠損マウスでの内耳発生異常の機序を解析した。*Six1* 欠損マウスでは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で、および耳胞での細胞増殖の低下とアポトーシスの昂進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* 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 欠損マウスの耳の発生過程における形態学的解析を行った。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。BrdU のとり込みと、TUNNEL 法で、細胞増殖とアポトーシスを測定した。

C. 研究結果

Six1 遺伝子を欠損したマウスは、蝸牛と三半規管および前庭がなく、三半規管の前駆構造である canal plate にと留まっており、さらに内リンパ管が肥大した内耳が生じた。内耳形成異常は、E10.5 で耳胞からの内リンパ管の突出が大きくなったことに始まる。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*, *Emx3* や *Dlx5* の発現は腹側に広がり、一方、腹側で発現する *Otx1* や *Otx2* の発現は消失して

いた。また、耳胞での細胞増殖は著しく低下し、アポトーシスの昂進も見られた。

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。さらに耳胞細胞の増殖制御にも重要であった。

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と細胞増殖を制御することで、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. Ikeda, K., Onaka, T., Yamakado, M., Nakai, J., Ishikawa, T., Taketo, M. M. and Kawakami, K. Degeneration of the amygdala/piriform cortex and enhanced fear/anxiety behaviors in sodium pump $\alpha 2$ subunit (Atp1a2) defective mice. *J. Neurosci*, in press. *J. Neurosci.* 23; 4667-4676: 2003.
 2. Ozaki, H., Nakamura, K., Funahashi, J., Ikeda, K., Yamada, G., Tokano, H., Okamura, H., Kitamura, K., Muto, S., Kotaki, H., Horai, T., Sudo, K., Iwakura, Y., and Kawakami, K. Six1 controls patterning of the mouse otic vesicle. *Development*, 131; 551-562: 2004
 3. Isenovic, E.R., Jacobs, D.B., Kedees, M.H., Sha, Q., Milivojevic, N., Kawakami, K., Gick, G. and Sowers, J.R. Ang II Regulation of the Na⁺ Pump Involves the PI3K and p42/44 MAPK Signaling Pathways in VSMC. *Endocrinology*, 145; 1151-60: 2004.
 4. Coletta, R. D., Christensen, K., Reichenberger, K. J., Lamb, J., Micomonaco, D., Huang, L., Wolf, D.M., Müller-Tidow, C., Golub, T.R., Kawakami, K. and Ford, H.L. The Six1 homeoprotein stimulates tumorigenesis via reactivation of the germ line and embryonic specific cyclin A1. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, in press
2. 学会発表
1. 舟橋淳一、川上潔：感覚器形成プログラム解明へのアプローチ。日本発生生物学会第36回大会、札幌、2003年6月11-13日。（発表要旨集：p.40）。
 2. 尾崎秀徳、岩倉洋一郎、川上潔：内耳形成における Six 遺伝子の役割。日本発生生物学会第36回大会、札幌、2003年6月11-13日。（発表要旨集：p.41）
 3. 池田啓子、鬼丸洋、川上潔：神経活動における Na, K-ATPase の新機能。2003年生理学研究所研究会「生体の恒常性と細胞の生存・増殖・死を制御するイオン機構と細胞機能」、岡崎、2003年8月11-12日。（発表要旨集：p.10）
 4. Ikeda, K., Onaka, T., Yamakado, M., Nakai, J., Ishikawa, T., Taketo, M. and Kawakami, K. : Selective degeneration of the amygdala/piriform cortex and enhanced fear/anxiety behaviors in sodium pump $\alpha 2$ subunit (Atp1a2) deficient mice. International Symposium "Dynamics of Neural Development", Osaka, Aug. 10-11, 2003. (Program & Abstract: p. 29)
 5. Ozaki, H. and Kawakami, K.: Homeobox gene Six1 is required for correct patterning of otic vesicle. 40th Inner Ear Biology Workshop, Granada, Sep. 7-10, 2003. (Program & Scientific

Contributions p.78)

6. Ikeda, K., Onaka, T., Yamakado, M., Nakai, J., Ishikawa, T., Taketo, M., Kawakami, K. : Selective degeneration of the amygdala/piriform cortex during perinatal period and enhanced fear/anxiety behaviors in sodium pump alpha2 subunit (Atpla2) deficient mice. 第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、2003 年 12 月 10-13 日. (プログラム:p. 63)
7. 安藤善一、佐藤滋、川上潔: Six1 および Six4 タンパク質の標的遺伝子同定。第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、2003 年 12 月 10-13 日. (プログラム : p. 69)
8. 尾崎秀徳、中村和昭、舟橋淳一、山田源、岩倉洋一郎、川上潔 : Six1 遺伝子は耳胞のパターン形成に不可欠である。第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、2003 年 12 月 10-13 日. (プログラム : p. 77)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

研究要旨 直立姿勢を維持するときの足関節の硬さと姿勢の安定性の関係を実験とシミュレーションで調べた。

A. 研究目的

揺れる電車の中で立っているような日常生活の経験から、揺れが大きいほどまた開眼よりも閉眼のほうが身体を硬くする傾向がある。しかし身体を硬くすると特に突発的な動きに対する姿勢の安定性は悪くなる。そこで足関節の硬さと姿勢の安定性の関係を実験とシミュレーションで調べた。

B. 研究方法

シミュレーションでは直立姿勢の維持機構をフィードバック系でモデル化し、足関節の硬さを足関節角度を入力とし足関節モーメントを出力とする姿勢調節器のゲインに対応させた。人の立っている台が突発的に動く状況を模擬してパルス状加速度を与えて、これに应答する足関節モーメントを調べた。

実験では人が立って任意波形で水平加振できる床反力計を製作して、健常被験者3名を対象とした。開眼と閉眼の2条件で、予測できないようにランダムな時点で前後方向の一定振幅の動きを与えて足関節モーメントを計測した。

C. 研究結果

シミュレーションにおいては、足関節の硬さが増大するに従い、パルス状加速度に

反応する足関節モーメントの振幅が増大した。

実験では開眼時に比して閉眼時のほうが足関節モーメントの振幅が大となった。

D. 考察

従来の実験から開眼時よりも閉眼時において足関節が硬くなることが分かっている。閉眼により、足関節の硬さが増大するとフィードバック制御系としての安定性は増加するが、突発的外乱時に発生する足関節モーメントも増加する。足関節モーメントは床反力作用点と足関節の距離に体重を乗じた量であるから、過大な足関節モーメントが必要になると作用点は足底面からはずれ、そのままでは転倒する。足を踏み出すか何かにつかまらして転倒を防がなければならない。

なお連続した不規則な動きを与えた場合には、動きの振幅が大となるにつれて足関節が硬くなる傾向が見られた。開眼より閉眼、揺れが小より大のときに、すなわち姿勢を維持するのが困難な状況ほど足関節は硬くなると思われる。

E. 結論

姿勢を維持するのが困難な状況ほど足関節は硬くなるが、このことは突発的な動き

に対する姿勢の不安定性を増大させる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujisawa N, Masuda T, Inaoka H, Fukuoka Y, Ishida A, Minamitani H. Characteristics of a human standing posture control system depending on the ankle and hip strategies. (Submitted to Med Biol Engng Comput)
2. Tsutsumi H, Ishida A, Fukuoka Y, Inaoka H, Kitamura K. Contribution of the vestibular apparatus to postural control when rising from a chair. Acta Otolaryngol 123; 1054-1059: 2003.

2. 学会発表

1. Ishida A, Fujisawa N, Inaoka H, Fukuoka Y, Minamitani H.: Analysis of changes in sensory feedback using

imposed disturbances, International Society for Postural & Gait Research, 16th Conference, Sydney, March. 2003.

2. 福岡 豊：姿勢制御系のモデリングとフィジオーム，電子情報通信学会 ME とバイオサイバネティクス研究会，東京，2003年3月。
3. 今井祥二，石田明允，増田 正：直立時の足関節インピーダンスの変動について。第24回バイオメカニズム学術講演会，長野，2003年10月。4) 鈴木隆之，福岡 豊，植野彰規，堤 剛，星野 洋，石田明允，喜多村健：姿勢制御において視線が身体動揺方向に与える影響，第18回生体生理工学シンポジウム，新潟，2003年10月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

[雑誌]

- Yashima T, Noguchi Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Kitamura K: A Mutation of the *EYA1* gene in patients with Branchio-oto syndrome. *Acta Otolaryngologica* 123 : 279-282, 2003
- 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
- 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
- Tsutsumi T, Kobayashi M, Koda H, Kitamura K : Clinical characteristics of audio-vestibular impairment in Meniere's disease : Does vestibular function deteriorate in accordance with cochlear function ? *Acta Otolaryngol* 123 : 396-400 ,2003
- Takahashi K, Merchant SN, Miyazawa T, Yamaguchi T, McKenna MJ, Kouda H, Iino Y, Someya T, Tamagawa Y, Takiyama Y, Nakano I, Saito K, Boyer P, Kitamura K : Temporal bone histopathological and quantitative analysis of mitochondrial DNA in MELAS. *Laryngoscope* 113 :1362-1368,2003
- Maehara H, Okamura H, Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S, Kitamura K : Expression of CLC-KB gene promoter in the mouse cochlea. *Neuro Report* 14(12):1571-1573,2003
- Noguchi Y, Yashima T, Ito T, Sumi T, Tsuzuku T, Kitamura K. Audiovestibular findings in patients with mitochondrial A1555G mutation. *Laryngoscope* 114:344-348,2004
- Tsutsumi T, Inaoka H, Fukuoka Y, Ishida A, Kitamura K: Contribution of the vestibular apparatus to postural control when rising from a chair. *Acta Otolaryngol* 123:1054-1059,2003
- Ozaki H, Nakamura K, Funahashi J, Ikeda K, Yamada G, Tokano H, Okamura H, Kitamura K, Muto S, Kotaki H, Sudo K, Horai R, Iwakura Y, Kawakami K: Six1 controls patterning of the mouse otic vesicle. *Development* 131:551-562,2004
- Noguchi Y, Nishida H, Tokano H, Kawashima Y, Kitamura K: Comparison of acute low-tone sensorineural hearing loss versus Meniere's disease by electrocochleography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113(3):194-199,2004
- Coletta, R. D., Christensen, K., Reichenberger, K. J., Lamb, J., Micomonaco, D., Huang, L., Wolf, D.M., Müller-Tidow, C., Golub, T.R., Kawakami, K. and Ford, H.L. (2004) The Six1 homeoprotein stimulates tumorigenesis via reactivation of the germ line and embryonic specific cyclin A1. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, in press

- Isenovic, E.R., Jacobs, D.B., Kedees, M.H., Sha, Q., Milivojevic, N., Kawakami, K., Gick, G. and Sowers, J.R. (2004) Ang II Regulation of the Na⁺ Pump Involves the PI3K and p42/44 MAPK Signaling Pathways in VSMC. *Endocrinology*, 145, 1151-60.
- 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. *J. Neurosci.* 23, 4667-4676.
- Fujisawa N, Masuda T, Inaoka H, Fukuoka Y, Ishida A, Minamitani H. Characteristics of a human standing posture control system depending on the ankle and hip strategies. (Submitted to *Med Biol Engng Comput*)

20030600

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。