

2008070103

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業（ヒトゲノムテーラーメイド研究事業）

パーキンソン病遺伝子治療臨床研究における安全性評価と
positron emission tomography(PET)による有効性の評価

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 中 野 今 治

平成21（2009）年3月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業（ヒトゲノムテーラーメイド研究事業）

パーキンソン病遺伝子治療臨床研究における安全性評価と
positron emission tomography (PET) による有効性の評価

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 中野 今治

平成21（2009）年3月

目 次

I. 総合研究報告書	
パーキンソン病遺伝子治療臨床研究における安全性評価と positron emission tomography (PET)による有効性の評価に関する研究-----	1
中野 今治	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	7
III. 研究成果の刊行物・別刷-----	15

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業（ヒトゲノムテーラーメイド研究事業））
総合研究報告書

「パーキンソン病遺伝子治療臨床研究における安全性評価と positron emission tomography (PET) による有効性の評価」に関する総合的研究

研究代表者 中野今治 自治医科大学医学部内科学
神経内科学部門 教授

研究要旨

進行期パーキンソン病 (PD) 患者 6 人に対し、両側被殻に芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子搭載 AAV ベクター (AAV-*hAADC-2*) を定位脳手術的に注入して L-DOPA を経口投与する治療法を実施して安全性と有効性を評価した。手術には、被殻が描出された 1.5T-MRIT1 強調画像と通常の定位脳手術装置を用い、注入部位は被殻背外側部とした。ベクター自体による有害事象はなく、運動症候の明らかな改善と、AADC 活性を検出する FMT-PET 検査で導入遺伝子の長期(6 カ月)発現が確認された。

AAV ベクターの感染効率が糖質の存在下で増強することを見出し、8型・9型 AAV に対する検出感度を高めることができた。

PD モデルサルスの被殻に、AAV-*hAADC-2* を含むドパミン合成系酵素遺伝子群の導入を行ったところ、8年以上経過したサルでも運動障害の改善が持続しており、PET 計測で導入遺伝子の発現が観察され、有害事象は見られなかった。

研究分担者

小澤敬也

自治医科大学医学部
教授

村松慎一

自治医科大学医学部
特命教授

加藤正哉

自治医科大学医学部
准教授

佐藤俊彦

医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック
理事

A. 研究目的

1. 臨床研究：ドパミン合成酵素の一つである芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子(AADC)を搭載したアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(AAV-*hAADC-2*)を両側被殻に注入し、L-DOPA を経口投与する治療法を、進行したパーキンソン病(PD)患者に実施し、安全性を確認することを第一目的とし、有効性判定を第二目的とする。併せて、6-[¹⁸F]fluoro-*meta*-tyrosine(FMT)をリガンドとし AADC 活性を検出する FMT-PET 計測装置を構築して、臨床診断の向上と導入遺伝子発現の経時的検索を目指す。また、必要に応じて注入手技の改善も行う。併行して AAV ベクター自体とその検出方法の改善、PD モデルサルを用いての遺伝子治療前臨床研究を行い、臨床研究に資することを目的とする。

B. 研究方法

1. PD 遺伝子治療臨床研究: 対象は進行した PD 患者 6 例である。GMP レベルの AAV-hAADC-2 を両側被殻に全身麻酔下にて定位脳手術的に一期的に投与した。患者一人当たりのベクター総投与量は 3×10^{11} vector genome (200 μ l) で、一側被殻に 2トラックで 2 箇所、左右で計 4 箇所 (1 箇所当たり 50 μ l) にそれぞれ 1 μ l/分の速さで注入した。GMP レベルのベクターおよびベクター注入のための専用ポンプとカテーテルは、類似の臨床研究を支援している米国 Genzyme 社から供与された。

全例で術前の臨床評価、術後の安全性評価と臨床評価を行った。安全性は、患者の症候(主として神経症候)と頻回の脳画像(MRI と CT)にて判定し、臨床評価は UPDRS、Hoehn-Yahr の重症度、症状日誌、Geriatric Depression Scale (GDS) の short form、Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて行った。運動ニューロン症候の判定の際にはビデオ撮影を行った。定位脳手術での注入方法の改善を行った。

導入した遺伝子の発現を経時的かつ客観的に判定するために、FMT-PET 計測システムを構築した。この装置にて各症例の被殻での AADC 活性を術前、手術 1 か月後、3 か月後、6 か月後に計測・比較して、導入遺伝子の発現量、発現範囲および発現期間を調べた。なお、臨床診断の精度を上げる目的で、PD を含む各種基底核疾患患者の FMT-PET を実施した。

導入した遺伝子の拡散の有無を判定するために、術後 3 日間連続して患者血液を採取してベクター DNA プローブを用いて PCR を行い、陰性であることを確認した。

2. PD モデルサルでの前臨床研究: 遺伝子導入後長期観察中の MPTP PD モデルサル 1 頭で PET 計測を行った。ドパミン合成に必要な TH、AADC、GCH 各酵素の遺伝子を発現する 3 種類の 2 型 AAV ベクター (AAV-TH、-AADC、-GCH) を混合し、2000 年

9 月 20 日に左側の被殻に各 1.5×10^{11} vector genome (vg) 投与した。運動障害の改善効果を video 記録により解析した。また、正常カニクイサル 2 頭に L-dopa 1mg/kg を静脈注射し、投与前、30 分後、3 時間後、6 時間後に、D2 受容体に対するトレーサーである [11 C] raclopride をリガンドとする PET 計測を行った。

3. AAV ベクターに関連する改良研究: 1) ベクターの感染効率増強に関する検討: 各種糖質の存在下で、様々な血清型の AAV ベクターを培養 293 細胞に感染させ、導入遺伝子の発現を測定した。2) 中和抗体検出法に関する検討: これまでの 2 型 AAV ベクターに対する中和抗体検出法に基づき、i) 検出に ONPG (o-nitrophenyl-beta-D-galactopyranoside) を用いること、ii) アデノウイルスの共感染あるいは代わりに糖類を用いることで検出感度が上がるかどうか、につき検討した。

倫理面への配慮

臨床研究実施に当たっては、厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」を遵守する。かつ、症例毎に自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応部会に治療前のデータを提示して承認を得、かつ治療後にも定期的に評価を受けて指導を得る。個人情報の保護に関しては、個人情報保護法を遵守して厳格なプライバシー保護を図る。

小動物を用いた実験は、動物倫理面を含めて自治医科大学動物実験指針の規定に従って行う。筑波霊長類医学科学研究センターおよび浜松ホトニクスにおけるサルの実験では、当該施設の動物実験指針を遵守する。

また、基礎研究は非病原性の AAV に由来するベクターの開発とその応用を目指したものであり、周辺環境および実験従事者の安全性に関して、倫理的な問題が生ずることは基本的にないものと考えている。

C. 研究結果

1. 臨床研究: 2007年5月7日に第1例の遺伝子治療を実施し、2008年9月22日に第6例の遺伝子治療を行って当初の予定症例数の治療を研究期間内に終了し、次のような結果が得られた。

1) 安全性に関して: ベクター自体による有害事象は認められず、脳画像上もベクターを注入した被投部位には出血やMRI上の信号変化は観察されなかった。第2例に於いて、右前頭葉の注入用カテーテルのトラックに相当する皮質下白質に遅発性(手術終了時の脳CTでは見られず、4日目のMRIで同定された)の出血が認められた。これに関連して、軽度の右片麻痺と右手の不使いが一過性に出現したが、2カ月で症候は消失した。脳外科医を含めて研究チームでの討議により、3例目以降の手術ではトラックの途中まで先端の鈍なガイド針を用いることとした結果、3-6例目では有意の脳出血は認められなくなった。

2) 臨床効果: Off state に於いて motor function (UPDRS-III, Hoehn-Yahrの重症度で判定)の明らかな改善が認められ、6カ月の評価を終えた症例ではこの改善が持続していた。症状日誌では、服用するL-DOPAを増量しなくてもon state時間の増加が手術6か月後にも認められた。FMT-PETでは、術1か月後の検査にてベクター注入箇所においてAADC発現の明らかな増加が認められ、これは6か月後のPETでも確認された。

3) ベクターの拡散に関して: いずれの症例でも血液PCRではベクターDNAは陰性、或いは極軽度陽性であったが、後者においても術後3日目までには陰性化した。

4) 基底核疾患のFMT-PET画像: PDではその初期から被投後方でFMTの集積低下が認められ、PD症候の強い側と反対側での低下が優位であった。本態性振戦例、薬剤性パーキンソンニスム例ではこの集積低下は認められなかった。

2. 前臨床研究: 2000年に遺伝子導入したモデル

サルは合併症もなく8年以上生存している。前後肢の運動機能は遺伝子導入と反対側の右側でほぼ正常にまで回復しその状態が持続していた。遺伝子導入8年後に行ったPET計測では、 $[^{11}\text{C}]\text{L-dopa}$ の集積が被投の左側で右側に比べて増加していた。正常サルの $[^{11}\text{C}]\text{raclopride-PET}$ では、L-dopa 1mg/kg投与後6時間までに $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ の結合能に有意な変化は認められなかった。

3. AAVベクターに関連する改良研究

1) ベクターの感染効率増強: 培地への糖類の添加により、1、2、8、9型AAVベクター全てにおいて感染効率が顕著に向上した。この効果は濃度依存的で、かつ明らかなピークを有しており細胞毒性が見られる領域では消失した。結果的に感染成立に要するベクター量を減らすことに成功し、2型AAVベクターでは細胞あたり100 vector genomeで感染が成立した。

2) 中和抗体検出法に関する検討: i) ONPG法を用いることで、より少ないベクター量で検出が可能となり、3倍程度の感度の上昇が得られた。ii) アデノウイルスの共感染により、より少ないベクター量で検出が可能となった(3-10倍程度)。iii) アデノウイルスの代わりに糖類を用いることでベクター量を一層減らすことができた。以上の結果から、中和抗体の検出感度を格段に高めることができた。

D. 考察

1. 臨床研究: 今回遺伝子治療を実施したPD6例では導入されたベクター自体による有害事象は認められなかった。我々と同様の遺伝子治療は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)医療センターに於いても10例で実施されており、ベクター自体による有害事象は観察されていない。両施設での結果を併せると、症例数は少ないものの脳内に注入されたAAV-hAADC-2は安全性が高いものと考えられる。

静脈性出血と推測される遅発性脳内出血が

UCSF と我々の施設でそれぞれ1例ずつ、また、動脈性と考えられる出血がUCSFの別の1例で観察された。いずれの出血例に於いても、ベクター注入部位である被殻にはMRI上異常は見られないこと、出血がカテーテルの挿入経路に当たる箇所が生じていることから、これはベクターによるものではなく手術手技に関係した事象と判断された。実際、我々の施設では、ガイド針を用いてカテーテルを挿入する手技に変更してからはこのような出血は生じていない。

また、注入したベクターの拡散に関しては、患者血液の連続3日間のPCRによりいずれの症例においてもベクターは血液中に拡散していないことが確認された。我々の治療法では、ベクターの有意の拡散は生じないものと考えられた。

有効性に関しては、特にoff stageでの運動機能の改善が認められ、これは6か月後にも持続していた。ただ、今回の臨床研究は盲検化されていない少数例での研究であり、本治療法の有効性の確定には多施設での多数例実施での評価が必要となる。

一方、FMT-PET検査では、ベクター注入1か月後に導入遺伝子の発現増加(リガンド集積の増加)が注入部位に於いて認められ、6か月後にも確認された。リガンド集積が注入部位選択的に増加していることから、これは手術自体に伴う現象ではなく、導入遺伝子が発現している、即ち、導入部位に於いてAADC産生が増加している結果と判断される。

2. 前臨床研究: 本研究では、MPTPPDモデルサルにおいてAAV-AADC、-TH、-GCHで混合導入された遺伝子が、8年間もの長期に渡って特段の有害事象無く奏効していること、また導入遺伝子が発現していることが臨床観察とPET計測で確認された。われわれは、将来この3種の酵素遺伝子の同時注入によるPDの遺伝子治療を目指しており、その際の貴重な基礎データになると思われ

る。

正常サルではL-dopa 1mg/kg投与後に $[^{14}C]$ racloride結合能に変化が見られなかったことは、既に十分量のドパミンが産生されていて神経終末のドパミン貯蔵能も保たれていることから、L-dopa投与によって線条体のドパミン代謝が殆ど変化しないことを示唆している。

3. AAVベクターに関連する改良研究: PDに対するAAVベクターを用いた遺伝子治療法の臨床研究においては、使用ベクターに対する中和抗体価の影響、また、脳内へのベクター投与に対する免疫反応と再投与における有効性の推定の課題が残されている。一方、静脈内投与でも脳内への遺伝子導入が見られ、応用が期待されている8型と9型に関しては中和抗体の検出法が確立していなかった。その主因は効率よく感染する細胞が見出されていないことにあったが、今回糖類の培地添加で感染が著しく増強されることが見だされ、中和抗体価の鋭敏な測定系が確立した。今後、これらの血清型を用いた遺伝子治療の実用化へ向けての展開が期待される。さらに、糖類によるAAV感染効率の増強は広範な応用の可能性を有している。これらの糖質の多くは既に医薬品添加剤として認可されており、有効な濃度が生体に安全であることが判明すれば臨床応用への採用も比較的容易と思われる。

E. 結論

進行したPD6例に対して、その両側被殻に定位脳手術的にAAV-hAADC-2を導入する遺伝子治療を安全に実施した。有効性に関しては、慎重な判断を要するものの運動機能の明らかな改善が見られ、FMT-PETにて導入遺伝子の長期発現が確認され、有望な治療法となる可能性が示された。

また、モデルサルを使用したAAV-TH、-GCH、-AADCの混合導入前臨床実験で長期的な有効性と安全性を確認し、将来の遺伝子治療臨床研究に対する貴重な知見となった。

8型・9型 AAV に関して中和抗体価の測定法を改良するとともに、臨床応用を視野に入れて感染効率の増強法が見だされた。このような知見の集積によって、臨床研究が安全かつ効果的に実施されることが期待される。

F. 研究発表 (18 年度～20 年度)

1. 論文発表

1. Ouyang Y, Takiyama Y, Sakoe K, Shimazaki H, Ogawa T, Nagano S, Yamamoto Y, Nakano I: Sacsin-related ataxia (ARSACS): Expanding the genotype upstream from the gigantic exon. *Neurology* 66: 1103-1104, 2006.
2. Ouyang Y, Sakoe K, Shimazaki H, Namekawa M, Ogawa T, Ando Y, Kawakami T, Kaneko J, Hasegawa Y, Yoshizawa K, Amino T, Ishikawa K, Mizusawa H, Nakano I, Takiyama Y: 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia: A clinical and genetic study. *Journal of the Neurological Sciences* 247: 180-186, 2006.
3. Kamimura T, Shimazaki H, Morita M, Nakano I, Okazaki H, Minota S: Limited Wegner's granulomatosis manifested by abducens nerve palsy resulting from pachymeningitis. *Journal of Clinical Rheumatology* 12(No.5): 259-260, 2006.
4. Ishihara K, Sugie M, Shiota J, Kawamura M, Kitamoto T, Nakano I: Severe cortical involvement in MV2 Creutzfeldt-Jakob disease: An autopsy case report. *Neuropathology* 26: 433-436, 2006.
5. Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J, Kawamura M, Nakano I: An autopsy case of frontotemporal dementia with severe dysarthria and motor neuron disease showing numerous basophilic inclusions. *Neuropathology* 26: 437-454, 2006.
6. Shimazaki H, Sakoe K, Nijima K, Nakano I, Takiyama Y: An unusual case of a spasticity-lacking phenotype with a novel SACS mutation. *Journal of the Neurological Sciences* 255: 87-89, 2007.
7. Ishikawa T, Morita M, Nakano I: Constant blood flow reduction in premotor frontal lobe regions in ALS with dementia—a SPECT study with 3D-SSP. *Acta Neurol Scand* 116: 340-344, 2007.
8. Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau J: Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurons of the hippocampus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 78: 324-325, 2007. (March 2007, Vol.78)
9. Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, Wang FC, Janin N, Andris C, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I, and Takiyama Y: Novel SACS mutation in a Belgian family with saccin-related ataxia. *J. Neurol. Sci.* 264: 73-76, 2008.
10. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach T.G, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H.: Phosphorylated TDP-43 in fronto temporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 64: 60-70, 2008.
11. Shimazaki H, Morita M, Nakano I: Inverse ocular bobbing in a patient with encephalitis associated with antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor. *Arch Neurol.* 65(No.9): 1251, 2008.
12. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol.* 115: 561-575, 2008
13. Shimazaki H, Vazifehmand R, Heidari M.H, Khorram-Khorshid H.R, Saber S, Hejazi S, Aghakhani-Moghadam F, Ouyang Y, Honda J,

- Naknao I, Takiyama Y.: A large family with spinocerebellar ataxia type 6 in Iran: A Clinical and Genetic study. *Archives of Iranian Medicine* 11(4): 459-462, 2008.
14. 中野今治: 本邦初のパーキンソン病の遺伝子治療. *日本老年医学会雑誌* 45: 9-13, 2008.
 15. 嶋崎晴雄, 中野今治: 放射線照射による脊髄障害と神経叢障害. *BRAIN and NERVE* 60(2): 115-121, 2008.
 16. 中野今治: 孤発性 ALS 古典型「病理」. *Clinical Neuroscience* 26:277-279, 2008.
2. 学会発表
1. 藤本健一、川上忠孝、中野今治、小泉唯子、加藤正哉: 精神症状を伴ったパーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激の効果. 第 47 回日本神経学会総会. 東京、2006 年 5 月 11 日-13 日.
 2. 村松慎一、奈良優子、滝野直美、小寺美加、西田紘子、垣内岳春、福元 大、原田典弘、西山新吾、塚田秀夫、小野文子、土田順子、寺尾恵治、奥野 剛、小西奈依、道端英雄、鈴木 豊、近藤 靖、仁藤新治、中野今治: パーキンソン病モデルサルへのヒト ES 細胞由来神経幹細胞移植. 第 47 回日本神経学会総会. 東京、2006 年 5 月 11 日-13 日.
 3. 川上忠孝、藤本健一、中野今治: 経頭蓋的磁気刺激 (TMS) による正常圧水頭症 (NPH) とパーキンソニズム (PD, PSP) の鑑別. 第 47 回日本神経学会総会. 東京、2006 年 5 月 11 日-13 日.
 4. 田代邦男、中野今治: 座長の言葉. シンポジウム「西太平洋地域の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合 (AKS/PDC) と関連神経変性疾患. 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007 年 5 月 16-18 日 (プログラム・詳録集 p. 131)
 5. 藤本健一、川上忠孝、中野今治、加藤正哉、小泉唯子、渡辺英寿: 視床下核脳深部刺激とドパミン調整異常症候群. 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007 年 5 月 16 日 (プログラム・詳録集 p. 145)
 6. 浅利さやか、村松慎一、西田紘子、奈良優子、滝野直美、肖 エ忠、岡田尚巳、松下 卓、小澤敬也、中野今治: Oligodendrocyte を標的とした AAV ベクターの開発. 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007 年 5 月 18 日 (プログラム・詳録集 p. 320)
 7. 大西理文、佐藤俊彦、村松慎一、中野今治、泉田龍男: FMT-PET によるパーキンソン病の画像診断及び解析について. 第 47 回日本核医学学会総会、仙台、2007 年 11 月 4 日-6 日 (核医学 44(No. 3):330, 2007) (2007 年 10 月号)
 8. Muramatsu S, Ono F, Takino N, Asari S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Tsukada H, Terao K, Ozawa K, Nakano I: Long-term behavioral recovery in primate model of Parkinson's disease with persistent gene expression of dopamine-synthesizing enzymes. American Society of Gene Therapy 11th Annual Meeting, Boston, May 28-June 1, 2008. (Abstract P.S264) (*Molecular Therapy* 16; Suppl. 1, May 2008)
 9. 藤本健一、川上忠孝、中野今治、木村唯子、加藤正哉、渡辺英寿: パーキンソン病の非運動症状に対する視床下核脳深部刺激の影響. 第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 15 日-17 日 (プログラム・抄録集 p.192)
 10. 村松慎一、浅利さやか、池口邦彦、藤本健一、小野文子、寺尾恵治、塚田秀夫、中野今治: パーキンソン病モデルサルにおける遺伝子治療の長期効果. 第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 15 日-17 日 (プログラム・抄録集 p.193)

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（18年～20年）

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
Ouyang Y, Takiyama Y, Sakoe K, Shimazaki H, Ogawa T, Nagano S, Yamamoto Y, <u>Nakano I</u>	Sacsin-related ataxia (ARSACS): Expanding the genotype upstream from the gigantic exon.	Neurology	66	1103-1104	2006
Ouyang Y, Sakoe K, Shimazaki H, Namekawa M, Ogawa T, Ando Y, Kawakami T, Kaneko J, Hasegawa Y, Yoshizawa K, Amino T, Ishikawa K, Mizusawa H, <u>Nakano I</u> , Takiyama Y	16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia: A clinical and genetic study.	Journal of the Neurological Sciences	247	180-186	2006
Kamimura T, Shimazaki H, Morita M, <u>Nakano I</u> , Okazaki H, Minota S	Limited Wegner's granulomatosis manifested by abducens nerve palsy resulting from pachymeningitis.	Journal of Clinical Rheumatology	12 (No.5)	259-260	2006
Ishihara K, Sugie M, Shiota J, Kawamura M, Kitamoto T, <u>Nakano I</u>	Severe cortical involvement in MV2 Creutzfeldt-Jakob disease: An autopsy case report.	Neuropathology	26	433-437	2006

Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J, Kawamura M, <u>Nakano I</u>	An autopsy case of frontotemporal dementia with severe dysarthria and motor neuron disease showing numerous basophilic inclusions.	Neuropathology	26	447-454	2006
Shimazaki H, Sakoe K, Nijima K, <u>Nakano I</u> , Takiyama Y	An unusual case of a spasticity-lacking phenotype with a novel <i>SACS</i> mutation.	Journal of the Neurological Sciences	255	87-89	2007
Ishikawa T, Morita M. <u>Nakano I</u>	Constant blood flow reduction in premotor frontal lobe regions in ALS with dementia —a SPECT study with 3D-SSP	Acta Neuro Scand	116	340-344	2007
Shimazaki H, Ando Y, <u>Nakano I</u> , Dalmau J	Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurons of the hippocampus	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	78	324-325	2007
Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, Wang FC, Janin N, Andris C, Shimazaki H, Sakoe K, <u>Nakano I</u> , Takiyama Y.	Novel <i>SACS</i> mutation in a Belgian family with sarsin-related ataxia	J Neurol Sci	264	73-76	2008
Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach T G, Buratti E, Baralle F, Morita M, <u>Nakano I</u> , Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H.	Phosphorylated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis	Ann Neurol	64	60-70	2008

Shimazaki H, Morita M, <u>Nakano I</u>	Inverse Ocular Bobbing in a Patient with Encephalitis Associated With Antibodies to the N-methyl-D-aspartate Receptor	Arch Neurol	65 (No.9)	1251	2008
Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, <u>Nakano I</u> , Murayama S, Kuroda S, Akiyama H.	Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease:a comparative clinicopathological study	Acta Neuropathol	115	561-575	2008
Shimazaki H, Vazifehmand R, Heidari M. H, Khorram-Khorshid H.R, SaberS,Hejazi S, Aghakhani-MoghadamF, Ouyang Y, Honda J, <u>Nakano I</u> , Takiyama Y.	A Large Family with Spinocerebellar Ataxia Type 6 in Iran:A Clinical and Genetic Study	Archives of Iranian Medicine	11(4)	459-462	2008
中野今治	本邦初のパーキンソン 病遺伝子治療	日本老年医学会 雑誌	45	9-13	2008
嶋崎晴雄 中野今治	放射線照射による脊髄 障害と神経障害	Brain and Nerve	60(2)	115-121	2008
中野今治	孤発性 ALS 古典型「病 理」	Clinical Neuroscience	26	277-279	2008

研究成果の刊行に関する一覧表（18年～20年）

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
Takei, Y., Mizukami, H., Saga, Y., Yoshimura, I., Hasumi, Y., Takayama, T., Kohno, T., Matsushita, T., Okada, T., Kume, A., Suzuki, M., Ozawa, K.	Suppression of ovarian cancer by muscle-mediated expression of soluble VEGFR-1/Flt-1 using adeno-associated virus serotype 1-derived vector	Int J Cancer	120	278-284	2006
Xin, KQ., Mizukami, H., Urabe, M., Toda, Y., Shinoda, K., Yoshida, A., Oomura, K., Kojima, Y., Ichino, M., Klinman, D., Ozawa K., Okuda, K.	Induction of robust immune responses against HIV is supported by the inherent tropism of AAV5 for DC	J Virol	80	11899-11910	2006
Mizukami, H., Mimuro, J., Ogura, T., Okada, T., Urabe, M., Kume, A., Sakata, Y., Ozawa, K.:	Adipose tissue as a novel target for <i>in vivo</i> gene transfer by using adeno-associated virus vectors.	Hum Gene Ther	17	921-928	2006
Ogura, T., Mizukami, H., Mimuro, J., Madoiwa, S., Okada, T., Matsushita, T., Urabe, M., Kume, A., Hamada, H., Yoshikawa, H., Sakata, Y., Ozawa, K.	Utility of intraperitoneal administration as a route of AAV serotype 5 vector-mediated neonatal gene transfer.	J Gene Med	8	990-997	2006

Ideno, J., Mizukami, H., Kakehashi, A., Saito, Y., Okada, T., Urabe, M., Kume A., Kuroki, M., Kawakami, M., Ishibashi, S., and <u>Ozawa, K.</u>	Prevention of diabetic retinopathy by intraocular soluble flt-1 gene transfer in a spontaneously diabetic rat model	Int J Mol Med	19	75-79	2007
Ito, T., Okada, T., Miyashita, H., Nomoto, T., Nonaka-Sarukawa, M., Uchibori, R., Maeda, Y., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Takahashi, M., Ikeda, U., Shimada, K., <u>Ozawa, K.</u>	Interleukin-10 expression mediated by an adeno-associated virus vector prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats.	Circ Res	101(7)	734-41	2007
Ito, T., Okada, T., Mimuro, J., Miyashita, H., Uchibori, R., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Takahashi, M., Ikeda, U., Sakata, Y., Shimada, K., <u>Ozawa, K.</u>	Adenoassociated virus-mediated prostacyclin synthase expression prevents pulmonary arterial hypertension in rats.	Hypertension	50(3)	531-6	2007
Liu, Y., Okada, T., Nomoto, T., Ke, X., Kume, A. <u>Ozawa, K.</u> , and Xiao, S.	Promoter effects of adeno-associated viral vector for transgene expression in the cochlea in vivo.	Exp Mol Med	39(2)	170-175	2007
Nomoto, T., Okada, T., Shimazaki, K., Yoshioka, T., Nonaka-Sarukawa, M.	Systemic delivery of IL-10 by an AAV vector prevents vascular remodeling and	Gene Ther			<i>in press</i>

, Ito, T., Takeuchi, K., Katsura, K., Mizukami, H., Kume, A., Ookawara, S., Ikeda, U., Katayama, Y., Ozawa, K.	end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rat.				
Nonaka-Sarukawa, M., , Okada, T., Ito, T., Yamamoto, K., Yoshioka, T., Nomoto, T., Hojo, Y., Shimpo, M., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Ikeda, U., Shimada, K., Ozawa, K.	Adeno-associated virus vector-mediated systemic interleukin-10 expression ameliorates hypertensive organ damage in Dahl salt-sensitive rats.	J Gene Med	10	368-74	2008
Suzumura, K., Hirano, T., Son, G., Iimuro, Y., Mizukami, H., Ozawa, K., Fujimoto, J.	Adeno-associated virus vector-mediated production of hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis in mice.	Hepatol Int	2	80-88	2008
Liu, Y., Okada, T., Shimazaki, K., Sheykholslami, K., Nomoto, T., Muramatsu, S., Mizukami, H., Kume, A., Xiao, S., Ichimura, K., Ozawa, K.	Protection against aminoglycoside-induced ototoxicity by regulated AAV vector-mediated GDNF gene transfer into the cochlea	Mol Ther	16	474-80	2008

研究成果の刊行に関する一覧表（18年～20年）

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>Muramatsu S.</u>	AAV vectors provide a valuable tool for neuroscience.	Pablo S.Ruiz	Genetic vectors research focus	Nova Science Publishers	NewYork	2007	31-34

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
Li XG, Okada T, Kodera M, Nara Y, Takino N, Muramatu C, Ikeguchi K, Urano F, Ichinose H, Metzger D, Chambon P, Nakano I, Ozawa K, <u>Muramatsu S.</u>	Viral-Mediated Temporally Controlled Dopamine Production in a Rat Model of Parkinson Disease	Mol Ther	13(1)	160-166	2006
Shibata H, Ageyama N, Tanaka Y, Kishi Y, Sasaki K, Nakamura S, <u>Muramatsu S.</u> Hayashi S, Kitano Y, Terao K, Hanazono Y	Improved Safety of Hematopoietic Transplantation with Monkey Embryonic Stem Cell in the Allogeneic Setting	Stem Cells	24(6)	1450-1457	2006
Sawada H, Hishida R, Hirata Y, Ono K, Suzuki H, <u>Muramatsu S.</u> Nakano I, Nagatsu T, Sawada M,	Activated microglia affect The nigro-striatal dopamine neurons differently in neonatal and aged mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine has.	J Neurosci Res	85(8)	1752-1761	2007

Wakamatu M, Ishii A, Iwata S, Sakagami J, Ukai Y, Ono M, Kanbe D, <u>Muramatsu S</u> , Kobayashi K, Iwatsubo T, Yoshimoto M	Selective loss of nigral dopamine neurons induced by overexpression of truncated human α -synuclein in mice.	Neurobiol Aging	29(4)	574-585	2008
Liu Y, Okada T, Shimazaki K, Sheykholslami K, Nomoto T, <u>Muramatsu S</u> , Mizukami H, Kume A, Xiao S, Ichimura K, Ozawa K.	Protection against aminoglycoside-induced ototoxicity by regulated AAV vector-mediated GDNF gene transfer into the cochlea.	Mol Ther	16(3)	474-480	2008
Fukushima F, Nakao K, Shinoe T, Fukaya M, <u>Muramatsu S</u> , Sakimura K, Kataoka H, Mori H, Watanabe M, Manabe T, Mishina M.	Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons.	PLoS One	4(1):	e3993	2009

研究成果の刊行物・別刷