

1985 年 米国 NIH (CHB, NHLBI) 留学 (Fogarty Fellow)
1987 年 東京大学医科学研究所病態薬理学研究部講師、附属病院内科講師
1990 年 東京大学医科学研究所病態薬理学研究部助教授、附属病院内科助教授
1994 年 自治医科大学血液医学研究部門分子生物学講座教授
1998 年 自治医科大学血液学講座 (現 内科学講座血液学部門) 主任教授
輸血部 (現 輸血・細胞移植部) 教授 (兼任)
分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部教授 (兼任)

Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume K, Matsumura M, Nagatsu N, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao T, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesis in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2002.

Ideno J, Mizukami H, Honda K, Okada T, Hanazono Y, Kume A, Saito T, Ishibashi S, and Ozawa K: Persistent phenotypic correction of central diabetes insipidus using adeno-associated virus vector-expressing arginine-vasopressin in brattleboro rats. *Mol Ther* 8: 895-902, 2003.

Nomoto T, Okada T, Shimazaki K, Mizukami H, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Katsura K, Katayama Y, and Ozawa K: Distinct patterns of gene transfer to gerbil hippocampus with recombinant adeno-associated virus type 2 and 5. *Neurosci Lett* 340: 153-157, 2003.

Yoshioka T, Okada T, Maeda Y, Ikeda U, Shimpo M, Nomoto T, Takeuchi K, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Takahashi M, Matsushita T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Ookawara S, Kawano M, Ishibashi S, Shimada K, and Ozawa K: Adeno-associated virus vector-mediated interleukin-10 gene transfer inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Gene Ther* 11: 1772-1779, 2004.

Toyo-Oka T, Kawada T, Nakata J, Xie H, Urabe M, Masui F, Ebisawa T, Tezuka A, Iwasawa K, Nakajima T, Uehara Y, Kumagai H, Kostin S, Schaper J, Nakazawa M, and Ozawa, K: Translocation and cleavage of myocardial dystrophin as a common pathway to advanced heart failure: a scheme for the progression of cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7381-7385, 2004.

渡辺英寿

1976 年 東京大学医学部医学科卒業
1976 年 東京大学脳神経外科入局
1977 年 三井記念病院脳神経外科医師
1979 年 都立墨東病院脳神経外科医師
1980 年 東京大学医学部第一生理学教室助手
1983 年 東京大学脳神経外科助手
1985 年 西ドイツ・エルランゲン大学脳神経外科に留学
1988 年 東京警察病院脳神経外科医幹
1999 年 東京警察病院脳神経外科部長
2004 年 自治医科大学脳神経外科教授

- Watanabe E, Yamashita Y, Maki A, Ito Y, and Koizumi H: Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans. *Neurosci Lett* 205: 41-44, 1996.
- Watanabe E, Kaneko Y, Takashiro K, and Mayanagi Y: Ictal SPECT in temporal and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38: Suppl 6: 48-53, 1997.
- Watanabe E, et al.: Non-invasive Cerebral Blood Volume Measurement During Seizures Using Multi-Channel Near Infrared Spectroscopic Topography. *J Epilepsy* 11: 335-340, 1998.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, and Mayanagi Y: Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 256: 49-52, 1998.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Yamashita Y, Koizumi H, and Mayanagi Y: Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *J Biomed Opt* 5: 287-290, 2000.
- Mayanagi Y, Watanabe E, Nagahori Y, and Nankai M: Psychiatric and neuropsychological problems in epilepsy surgery: analysis of 100 cases that underwent surgery. *Epilepsia* 42: Suppl 6: 19-23, 2001.

藤本健一

- 1980年 自治医科大学医学部卒業、筑波大学附属病院内科研修医
- 1982年 茨城県立中央病院内科医員
- 1989年 自治医科大学大学院卒業（医学博士）、自治医科大学神経内科助手
- 1989年 米国 Tennessee 大学留学 Anatomy and Neurobiology, Research Associate
- 1993年 自治医科大学神経内科講師
- 1997年 国立療養所足利病院内科医長
- 2000年 自治医科大学神経内科助教授

- Wang L, Muramatsu S, Lu Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, and Ozawa K: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther* 9: 381-389, 2002.
- Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesis in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2002.
- Shen Y, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Fan DS, Ogawa M, Mizukami H, Urabe M, Kume A, Nagatsu I, Urano F, Suzuki T, Ichinose H, Nagatsu T, Monahan J, Nakano I, and Ozawa K: Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase, aromatic-L-amino-acid decarboxylase, and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 11: 1509-1519, 2000.
- Fan D-S, Ogawa M, Fujimoto K, Ikeguchi K, Ogasawara Y, Urabe M, Nishizawa M, Nakano I, Yoshida M,

Nagatsu I, Ichinose H, Nagatsu T, Kurtzman G-J, and Ozawa K: Behavioral recovery in 6-hydroxydopamine-lesioned rats by cotransduction of striatum with tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase genes using two separate adeno-associated virus vectors. *Hum Gene Ther* 9: 2527-2535, 1998.

加藤正哉

1982年 自治医科大学医学部卒業、国立仙台病院臨床研修医
1984年 東北大学医学部附属脳疾患研究施設脳神経外科
1989年 医学博士（東北大学）
1990年 宮城県公立佐沼総合病院脳神経外科医長
1991年 大原総合病院附属大原医療センター脳神経外科副部長
1992年 東北大学医学部脳疾患研究施設脳神経外科助手
1992年 自治医科大学脳神経外科（兼）救急医学講座助手
1994年 自治医科大学脳神経外科（兼）救急医学講座講師
1997年 University of New Mexico, Dept. of Neurology, MEG laboratory (fellow)
1999年 自治医科大学脳神経外科（兼）救急医学講座講師
2002年 自治医科大学救急医学講座助教授

加藤正哉、木村友昭、橋本勲：鼻腔電気刺激による三叉神経感覚誘発磁場。日本生体磁気学会誌 13: 186-187, 2000.

Kato S, Wang Y, Papuashvili N, and Okada Y-C: Stable synchronized high-frequency signals from the main sensory and spinal nuclei of the pig activating by A-beta fibers of the maxillary nerve innervating the snout. *Brain Res* 959: 1-10, 2003.

Kato S, Papuashvili N, Okada Y-C: Identification and functional characterization of the trigeminal ventral cervical reflex pathway in the swine. *Clin Neurophysiol* 114: 263-271, 2003.

加藤正哉、藤本健一、増澤紀男：視床下核脳深部刺激に伴う副作用とその対策。機能的脳神経外科 42(2): 62-63, 2003.

久米晃啓

1984年 東北大学医学部卒業、神奈川県立こども医療センター小児科研修医
1990年 東北大学大学院医学研究科修了、学位取得
1990年 東北大学小児科医員
1992年 Indiana University School of Medicine, Pediatrics, Post-doctoral fellow
1994年 熊本大学医学部助手（免疫識別学）
1996年 自治医科大学講師（分子生物学）
2001年 自治医科大学助教授（遺伝子治療研究部）

Kume A, Xu R, Ueda Y, Urabe M, and Ozawa K: Long-term tracking of murine hematopoietic cells transduced

- with a bicistronic retrovirus containing CD24 and EGFP genes. *Gene Ther* 7: 1193-1199, 2000.
- Kume A, Koremoto M, Mizukami H, Okada T, Hanazono Y, Sugamura K, and Ozawa K: Selective growth advantage of wild-type lymphocytes in X-linked SCID recipients. *Bone Marrow Transplant* 30: 113-118, 2002.
- Kume A, Koremoto M, Xu R, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Hasegawa M, and Ozawa K: *In vivo* expansion of transduced murine hematopoietic cells with a selective amplifier gene. *J Gene Med* 5: 175-181, 2003.
- Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Matsubara Y, Kobayashi E, Okada T, Hoshika A, Ozawa K, and Kume A: Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther* 11: 1081-1086, 2004.
- Hara T, Kume A, Hanazono Y, Mizukami H, Okada T, Tsurumi H, Moriwaki H, Ueda Y, Hasegawa M, and Ozawa K: Expansion of genetically corrected neutrophils in chronic granulomatous disease mice by cotransferring a therapeutic gene and a selective amplifier gene. *Gene Ther* 11: 1370-1377, 2004.

村松慎一

- 1983年 自治医科大学卒業
 1991年 自治医科大学大学院卒業（医学博士）
 1991年 自治医科大学神経内科助手
 1992年 長野原町へき地診療所長
 1995年 NHLBI, NIH, visiting associate
 1997年 自治医科大学神経内科助手
 2004年 自治医科大学神経内科講師
 2005年 自治医科大学神経内科助教授

- Muramatsu S, Mizukami H, Young N-S, and Brown K-E: Nucleotide sequencing and generation of an infectious clone of adeno-associated virus 3. *Virology* 221: 208-217, 1996.
- Shen Y, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Fan D-S, Ogawa M, Mizukami H, Urabe M, Kume A, Nagatsu I, Urano F, Suzuki T, Ichinose H, Nagatsu T, Monahan J, Nakano I, and Ozawa K: Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase, aromatic-L-amino-acid decarboxylase, and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 11: 1509-1519, 2000.
- Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesis in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2002.
- Wang L, Muramatsu S, Lu Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, and Ozawa K: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther* 9: 381-389, 2002.

Li X-G, Okada T, Kodera M, Nara Y, Takino N, Muramatsu C, Ikeguchi K, Urano F, Ichinose H, Metzger D, Chambon P, Nakano I, Ozawa K, and Muramatsu S: Viral Mediated temporally-controlled dopamine production in a rat model of Parkinson's disease. *Mol Ther* 13: 160-166, 2006.

池口邦彦

1982年 筑波大学医学専門学群卒業
1982年 自治医科大学内科研修医
1984年 自治医科大学神経内科研修医
1987年 自治医科大学神経内科病院助手
1990年 自治医科大学神経内科講座助手
1995年 医学博士 (自治医科大学)
2001年 自治医科大学神経内科学内講師
2004年 自治医科大学神経内科講師

Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, Imai N, and Yoshida M: Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') abuse. *Eur Neurol* 35: 173, 1995.

Ikeguchi K, and Kuroda A: Mianserin treatment of patients with psychosis induced by antiparkinsonian drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 320-324, 1995.

Ikeguchi K, and Kuroda A: Mianserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, in the treatment of delirium: an open study. *Eur J Neurol* 1: 261-266, 1995.

Koike R, Onodera O, Tabe H, Kaneko K, Miyatake T, Iwasaki S, Nakano M, Shizuma, N, Ikeguchi K, Nishizawa M, Mosser J, Sarde C-O, and Tsuji S: Partial deletions of putative adrenoleukodystrophy (ALD) gene in Japanese ALD patients. *Hum Mutat* 6: 263-267, 1995.

水上浩明

1986年 防衛医科大学校卒業
1988年 潜水医学実験隊実験部員
1990年 防衛医科大学校第3内科
1992年 自衛隊舞鶴病院
1993年 Hematology Branch, NHLBI, NIH, Visiting Associate
1995年 自衛隊横須賀病院
1998年 自治医科大学助手 (遺伝子治療研究部)
2004年 自治医科大学講師 (遺伝子治療研究部)

Mizukami H, Young N-S, and Brown K-E: Adeno-associated virus type 2 binds to a 150-Kilodalton cell membrane glycoprotein. *Virology* 217: 124-130, 1996.

Qiu J, Mizukami H, and Brown K-E: Adeno-associated virus 2 co-receptors? *Nat Med* 5: 467-468, 1999.

Ideno J, Mizukami H, Honda K, Okada T, Hanazono Y, Kume A, Saito T, Ishibashi S, and Ozawa K: Persistent

phenotypic correction of central diabetes insipidus using adeno-associated virus vector-expressing arginine-vasopressin in brattleboro rats. *Mol Ther* 8: 895-902, 2003.

Iwata N, Mizukami H, Shirotani K, Takaki Y, Muramatsu S, Lu B, Gerard N-P, Gerard C, Ozawa K, and Saido T-C: Presynaptic localization of neprilysin contributes to efficient clearance of amyloid-beta peptide in mouse brain. *J Neurosci* 24: 991-998, 2004.

Mizukami H, Okada T, Ogasawara Y, Matsushita T, Urabe M, Kume A, and Ozawa K: Separate control of Rep and Cap expression utilizing mutant and wild-type loxP sequences and improved packaging system for adeno-associated virus vector production. *Mol Biotechnol* 27: 7-14, 2004.

岡田尚巳

1991年 金沢大学医学部卒業

1995年 金沢大学大学院医学研究科修了、医学博士

1995年 富山市民病院脳神経外科

1996年 Clinical Gene Therapy Branch, NHGRI, NIH (Fogarty Fellow)

1998年 公立能登総合病院脳神経外科

2000年 自治医科大学医学部助手 (ウイルス学)

2001年 自治医科大学医学部助手 (遺伝子治療研究部)

2004年 自治医科大学医学部講師 (遺伝子治療研究部)

Okada T, Nomoto T, Yoshioka T, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Ogura T, Iwata-Okada M, Uchibori R, Shimazaki K, Mizukami H, Kume A, and Ozawa K: Large-scale production of recombinant viruses using a large culture vessel with active gassing. *Hum Gene Ther* (in press)

Okada T, Mizukami H, Urabe M, Nomoto T, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Tobita K, and Ozawa K: Development and characterization of an antisense-mediated regulation system for adeno-associated virus vector production with introduction of Cre recombinase. *Biochem Biophys Res Comm* 288: 62-68, 2001.

Okada T, Shah M, Higginbotham J, Li Q, Wildner O, Walbridge S, Oldfield E, Blaese M, and Ramsey J: AV.TK-mediated killing of subcutaneous tumors *in situ* results in effective immunization against established secondary intracranial tumor deposits. *Gene Ther* 8: 1315-1322, 2001.

Okada T, Shimazaki K, Nomoto T, Matsushita T, Mizukami H, Urabe M, Hanazono Y, Kume A, Tobita K, Ozawa K, and Kawai N: AAV mediated gene transfer for gene therapy of ischemia-induced neuronal death. *Method Enzymol* 346: 378-393, 2002.

Okada T, Caplen N-J, Ramsey W-J, Onodera M, Shimazaki K, Nomoto T, Ajalli R, Wildner O, Morris J, Kume A, Hamada H, Blaese R-M, and Ozawa K: *In situ* generation of pseudotyped retroviral progeny by adenovirus-mediated transduction of tumor cells enhances the killing effect of HSV-tk suicide gene therapy *in vitro* and *in vivo*. *J Gene Med* 6: 288-299, 2004.

Okada T, Nomoto T, Yoshioka T, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Ogura T, Iwata-Okada M, Uchibori R, Shimazaki K, Mizukami H, Kume A, and Ozawa K: Large-scale production of recombinant viruses using a large culture vessel with active gassing. *Hum Gene Ther* (in press)

卜部匡司

- 1985年 自治医科大学医学部卒業、福井県立病院研修医
- 1987年 社会保険高浜病院内科医員
- 1989年 福井医科大学第二内科助手
- 1995年 自治医科大学大学院卒業（医学博士）、自治医科大学ウイルス学講座助手
- 1999年 米国 NIH 分子血液学教室留学
- 2004年 自治医科大学遺伝子治療研究部助手
- 2005年 自治医科大学遺伝子治療研究部講師

Surosky R-T, Urabe M, Godwin S-G, McQuiston S-A, Kurtzman GJ, Ozawa K, and Natsoulis G: Adeno-associated virus Rep proteins target DNA sequences to a unique locus in the human genome. *J Virol* 71:7951-7959, 1997.

Urabe M, Hasumi Y, Kume A, Surosky R-T, Kurtzman G-J, Tobita K, and Ozawa K: Charged-to-alanine scanning mutagenesis of the N-terminal half of adeno-associated virus type 2 Rep78 protein. *J Virol* 73: 2682-2693, 1999.

Kawada T, Nakazawa M, Nakauchi S, Yamazaki K, Shimamoto R, Urabe M, Nakata J, Hemmi C, Masui F, Nakajima T, Suzuki J, Monahan J, Sato H, Masaki T, Ozawa K, and Toyoo-Oka T: Rescue of hereditary form of dilated cardiomyopathy by rAAV-mediated somatic gene therapy: amelioration of morphological findings, sarcolemmal permeability, cardiac performances, and the prognosis of TO-2 hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 901-906, 2002.

Urabe M, Ding C, and Kotin R-M: Insect cells as a factory to produce adeno-associated virus type 2 vectors. *Hum Gene Ther* 13: 1935-43, 2002.

Urabe M, Kogure K, Kume A, Sato Y, Tobita K, and Ozawa K: Positive and negative effects of adeno-associated virus Rep on AAVS1-targeted integration. *J Gen Virol* 84: 2127-32, 2003.

Toyoo-Oka T, Kawada, T, Nakata J, Xie H, Urabe M, Masui F, Ebisawa T, Tezuka A, Iwasawa K, Nakajima T, Uehara Y, Kumagai H, Kostin S, Schaper J, Nakazawa M, and Ozawa K: Translocation and cleavage of myocardial dystrophin as a common pathway to advanced heart failure: a scheme for the progression of cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7381-7385, 2004.

川上忠孝

- 1985年 自治医科大学医学部卒業
- 1985年 島根県立中央病院内科研修医
- 1987年 島後町村組合立隠岐病院内科医員
- 1988年 島前町村組合立島前診療所内科・国保知夫村診療所
- 1990年 石見町立邑南病院内科医員
- 1992年 羽須美村国保阿須那診療所
- 1994年 自治医科大学神経内科臨床助手
- 1996年 国立療養所足利病院内科医員

1998年 厚生連上都賀総合病院内科医員
1999年 医学博士（自治医科大学）
2000年 自治医科大学神経内科病院助手
2004年 自治医科大学神経内科講座助手

Kawakami T, Takiyama Y, Yanaka I, Taguchi T, Tanaka Y, Nishizawa M, and Nakano I: Chronic bromvalerylurea intoxication: a case report of a dystonic posture and cerebellar ataxia due to nonsteroidal anti-inflammatory drug abuse. *Intern Med* 37: 788-791, 1998.

Kawakami T, Takiyama Y, Yoshioka T, Nishizawa M, Reid ME, Kobayashi O, Nonaka I, and Nakano I: A case of McLeod syndrome with unusually severe myopathy. *J Neurol Sci* 166: 36-39, 1999.

川上忠孝、池口邦彦、田中康文、西澤正豊、中野今治：Diltiazemにより急性にパーキンソニズムを呈した1症例。神経治療 17: 57-60, 2000.

川上忠孝、中野今治：【検査計画法】神経・筋疾患編 頭痛。総合臨床 51: 1090-1093, 2002.

田口朋広、川上忠孝、中野今治：【非ヘルペス性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題(そのII)症例集】失読・失書で初発し、痙攣重積を呈するがMRI上有意の所見を認めず epilepsy partialis continuaを残した脳炎の20歳女性例。神経内科 59: 184-187, 2003.

松下 卓

1989年 信州大学医学部卒業、浜松医科大学小児科研修医
1990年 県西部浜松医療センター小児科研修医
1991年 国立がんセンター研修医（小児科）
1994年 浜松医科大学小児科医員
1995年 自治医科大学分子生物学講座研究生
1995年 University of Southern California, Dept of Urology/ Avigen, Inc.
1999年 自治医科大学遺伝子治療研究部研究生
2000年 ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント
2001年 自治医科大学助手（ウイルス学）
2003年 自治医科大学助手（分子病態治療研究センター）

松下卓、矢島周平、大平睦郎：自家骨髄移植を行った肝芽腫の治療。小児外科 27: 86-92, 1995.

Hongo T, Matsushita T, Ogawa N, and Yajima S: In vitro assay results of 15 children with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia and their clinical outcomes. *Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma II* 59-64, 1996.

Matsushita T, Elliger S, Elliger C, Podsakoff G, Villarreal L, Kurtzman G-J, Iwaki Y, and Colosi P: Adeno-associated virus vectors can be efficiently produced without helper virus. *Gene Ther* 5: 938-945, 1998.

Grimm D, Zhou S, Nakai H, Thomas C-E, Storm T-A, Fuess S, Matsushita T, Allen J, Surosky R, Lochrie M, Meuse L, McClelland A, Colosi P, and Kay M-A: Preclinical in vivo evaluation of pseudotyped adeno-associated virus vectors for liver gene therapy. *Blood* 102: 2412-2419, 2003.

Matsushita T, Okada T, Inaba T, Mizukami H, Ozawa K, and Colosi P: The adenovirus E1A and E1B19K genes provide a helper function for transfection-based adeno-associated virus vector production. J Gen Virol 85: 2209-2214, 2004.

佐藤俊彦

- 1985年 福島県立医科大学卒業、同大学放射線科入局
- 1987年 日本医科大学第一病院放射線科入局
- 1989年 獨協医科大学附属病院放射線科入局
- 1993年 鷺谷病院副院長就任、獨協医大越谷病院放射線科非常勤講師
- 1996年 有限会社ドクターネット設立
- 1997年 宇都宮セントラルクリニックを開業

佐藤俊彦：臨床家のための Clinical-PET. デジタルメデイスン社、東京、2004.

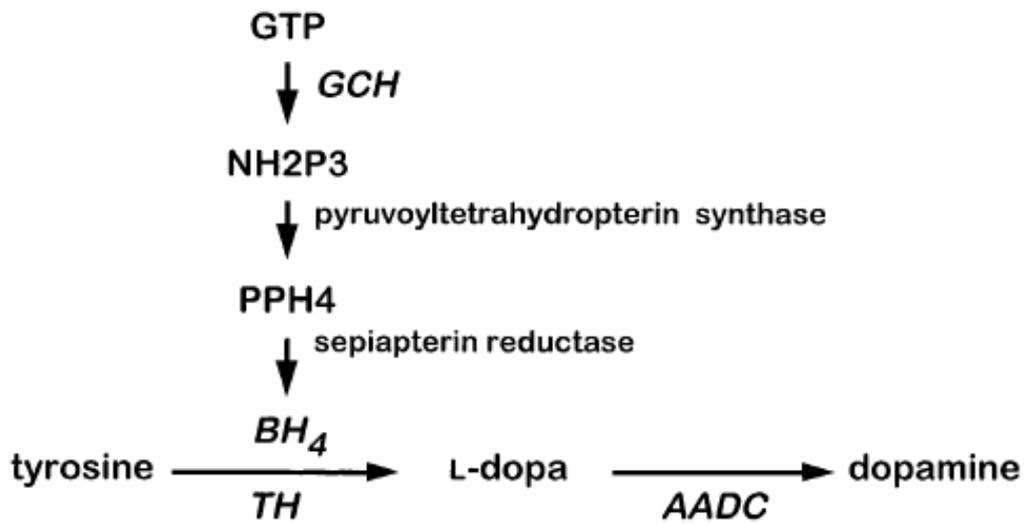
2 実施施設の施設設備の状況

当該遺伝子治療臨床研究は自治医科大学医学部附属病院手術室、隔離室および脳神経センター病棟で行う。本院では、手術室に定位脳手術装置を備えている。手術に用いた器具はエチレンオキサイドガス滅菌装置を用いて処理し、患者排泄物は本院が有する高压滅菌機で処理する。また、ウイルスベクターの取扱に関しては、Avigen 社から提供された臨床用 AAV ベクターの脳内注入のための試験管分注と注射器への吸引は、指示書（資料4）にしたがい、自治医科大学附属病院「臨床用細胞プロセッシング室」（クリーンかつ P2 レベル対応）の中の安全キャビネット内（クラス 100）において、担当者が行う。

3 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果

効率よくドパミンを生合成するためには、アミノ酸のチロシンを L-dopa に変換するチロシン水酸化酵素 tyrosine hydroxylase (TH)、L-dopa をドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)、TH の補酵素である tetrahydrobiopterine (BH₄) を合成するのに必要な GTP cyclohydrolase I (GCH) の3種類の酵素が必要である (図 1)。

図 1：ドパミンの生合成経路



TH, Tyrosine hydroxylase; AADC, aromatic-L-amino-acid decarboxylase;
 BH₄, tetrahydrobiopterin, a cofactor of TH; PPH₄, 6-pyruvoyl tetrahydropterin; NH₂P₃,
 D-erythro-7, 8-dihydroneopterin triphosphate ;
 GTP, guanosine triphosphate; GCH, GTP cyclohydrolase I.

自治医科大学では、AAV ベクターを使用して、これらの酵素の遺伝子を導入することによりドパミン産生を回復する遺伝子治療法を開発してきた。

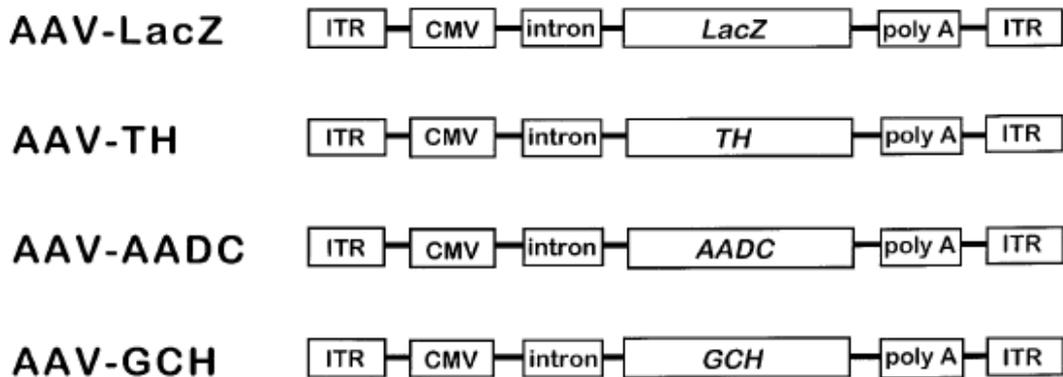
(1) 培養細胞を用いた研究の成果

① 実験計画の概要

ラット脳の初代培養神経細胞およびヒト胎児腎臓由来の HEK293 細胞において、LacZ マーカー遺伝子を発現する AAV ベクター (AAV-LacZ) を使用して遺伝子導入効率を検討した。また、TH、AADC、GCH の各遺伝子を発現する AAV ベクター (AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH) を使用して、AAV-TH 単独の場合と AAV-AADC および AAV-GCH を併用した場合とで、ドパミン産生への効果を比較検討した。

使用した AAV ベクターは、いずれも臨床研究と同じく 2 型 AAV (AAV-2) 由来で、CMV プロモーターにより各遺伝子を発現する (図 2)。

図 2 : 実験に使用したベクターの構造



ITR, AAV inverted terminal repeat; CMV, cytomegalovirus immediate-early promoter; intron, the human growth hormone first intron; poly A, the SV40 polyadenylation signal sequence.

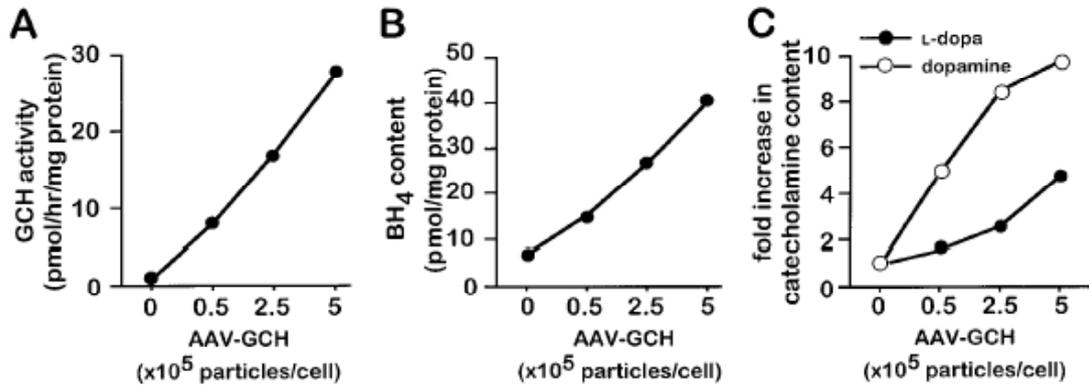
② 培養細胞における遺伝子導入効率および導入された遺伝子の構造と安定性

ラット胎仔 (Wistar、胎生 20 日) 線条体の初代培養神経細胞に、AAV-LacZ を 5×10^2 から 1×10^5 vector genome (vg) /cell の力価範囲で感染させると、 1×10^4 vg/cell 以上の力価では、1 週間後にほぼ 30 % の細胞が LacZ 陽性となった。2 週間後にも同様の発現が持続して認められた⁵⁶⁾。各 1×10^5 vg/cell の AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH を感染させた HEK293 細胞において、Western blot により TH、AADC、GCH 各蛋白質の発現が確認された。

③ 培養細胞に導入された遺伝子の機能

HEK293 細胞に 4.5×10^3 vg/cell の AAV-TH を感染させると 23.35 fg/cell の L-dopa の産生が認められたがドパミンは検出されなかった。しかし、AAV-TH に加えて 4.5×10^2 から 4.5×10^3 vg/cell までの範囲の AAV-AADC を感染させると、AAV-AADC の量が増えるにしたがい L-dopa が減少してドパミンが増加した。このことは、導入された AADC 遺伝子が発現し、L-dopa からドパミンへの変換が行われた結果と考えられた。ラットの初代培養神経細胞において、各 1.4×10^4 vg/cell の AAV-TH と AAV-AADC を感染させた場合には、 0.91 ± 0.03 fg/cell のドパミンが産生された。AAV-TH 単独の感染では、ドパミン産生量は 0.20 fg/cell 未満であった⁵⁶⁾。293 細胞において、AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH (各 5×10^5 vg/cell) の 3 種類を同時に感染させると、ドパミンの産生量は AAV-GCH を加えないときに比べて約 10 倍に増加した (図 3)。

図 3 : 培養細胞における AAV-GCH 添加によるドパミン産生の増強



HEK293 細胞に各 5×10^5 vg/cell の AAV-TH と AAV-AADC、および $0, 0.5, 2.5, 5 \times 10^5$ vg/cell の AAV-GCH を添加した。AAV-GCH の用量依存的に BH₄ の産生増加が認められ、ドパミンも増加した。

④ 培養細胞を用いた実験の評価

AAV ベクターによりラットの初代培養神経細胞では 30 % 程度に遺伝子導入された。TH、AADC、GCH の各遺伝子を HEK293 細胞に導入することによりドパミンが産生された。AADC 遺伝子導入により、L-dopa からドパミンの変換が行われると考えられる。

(2) 実験動物を用いた研究の成果

① 実験計画の概要

選択的に黒質ドパミン神経細胞を傷害する 6-hydroxydopamine (6-OHDA) と 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) によるパーキンソン病モデル動物を使用した。6-OHDA を黒質線条体路に注入したラット、および MPTP を慢性的に全身投与したカニクイサル (*Macaca fascicularis*) の線条体に、AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH を注入して、遺伝子導入によるドパミン産生と運動障害の改善効果を検討した。

② 実験動物における遺伝子導入効率および導入された遺伝子の構造と安全性

6-OHDA モデルラットの線条体に各 5×10^7 vg の AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH を 3 個所に分けて注入 (合計 1.5×10^8 vg) した場合、免疫蛍光染色の結果から遺伝子導入された細胞の 95 % 以上は抗 microtubule-associated protein (MAP2) 抗体に反応する神経細胞であった。線条体の神経細胞への遺伝子導入効率は約 20 % で、ベクター注入部位では $1-2 \times 10^5$ の神経細胞が遺伝子導入された⁵⁷⁾。AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH の各遺伝子は 18 ヶ月後にも発現していた⁵⁸⁾ (図 4)。

図 4 : モデルラット線条体の免疫染色

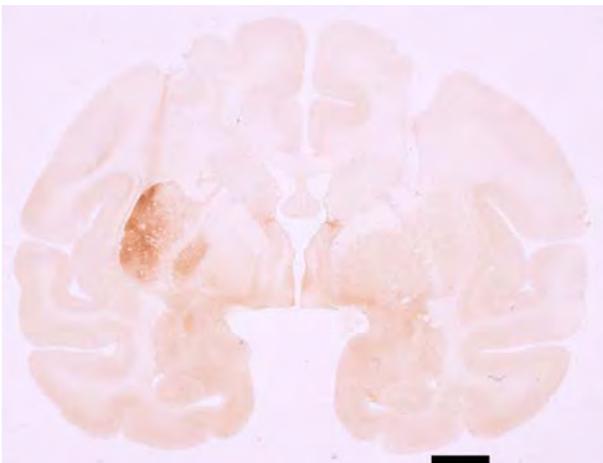


AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH の 3 種類のベクターを注入
18 ヶ月後の抗 TH 抗体による免疫染色。
2 本の注入トラックを中心に遺伝子導入されている。
Scale bar = 2 mm

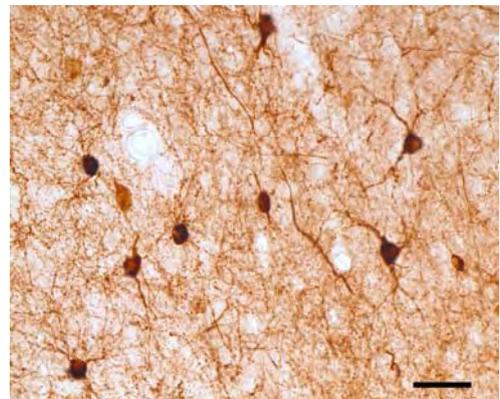
MPTP サルにおいて、各 1.5×10^{11} vg のベクターを被殻の 9 個所に注入した場合には、被殻の 92-94 % の領域に遺伝子導入された (図 5)。

図 5 : MPTP サル脳 (冠状断) の免疫染色

左図 : AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH の 3 種類のベクターを注入 65 日後の抗 AADC 抗体による免疫染色。被殻の広範な領域に遺伝子導入されている (矢印)。選択的神経毒 MPTP により黒質からのドーパミン神経終末が脱落し、遺伝子非導入側の被殻および両側の尾状核では染色性が低下している。
右図 : 遺伝子導入側の被殻では多数の TH 陽性細胞が認められる。



Scale bar = 5 mm



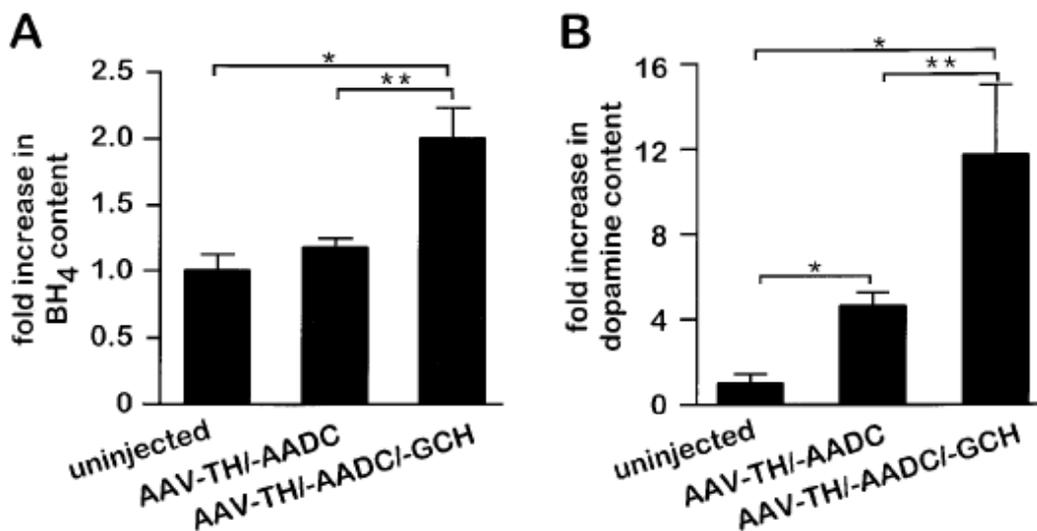
Scale bar = 50 mm

MPTP サルでは、positron emission tomography (PET) により遺伝子導入3ヶ月後にも被殻で $[b-^{11}C]$ L-dopa の取込みの増加が認められ、AADC 遺伝子の発現が持続していると考えられた⁵⁹⁾。

③ 実験動物に導入された遺伝子の機能

6-OHDA モデルラットの傷害側線条体に総量 1.5×10^9 vg の AAV-TH を注入し、6 週間後に線条体の L-dopa の含有量を測定すると非注入群に比べて有意に増加した。AAV-TH と AAV-AADC を同時に注入した場合には、ドパミンの代謝産物である 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) が増加した⁵⁶⁾。さらに AAV-GCH も加えて AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH の3種類のベクター (各 1.5×10^7 vg) を注入すると、AAV-TH 単独注入の場合と比較して、線条体の BH₄ 含量は約2倍に増加し、ドパミン含量も約3倍に増加した (図6)。

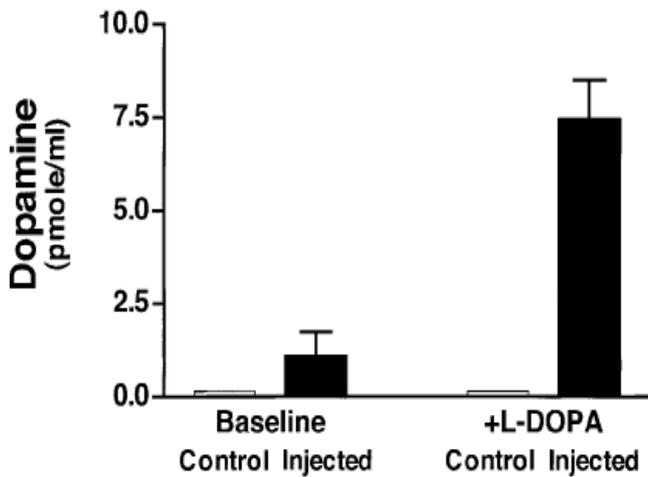
図6：モデルラット線条体における遺伝子導入後のBH₄およびドパミン含量の増加



AAV-TH と AAV-AADC の2種類のベクターの投与によってアポモルフィン誘発の回転運動は抑制されたが、AAV-GCHを加えるとその効果は増加した。運動障害の改善効果は、ベクター注入後18ヶ月間の観察期間の間持続した。

MPTP サル (4頭) の片側の被殻に AAV-TH、AAV-AADC、AAV-GCH (各 1.5×10^{11} vg) を定位脳手術により注入すると、反対側の上下肢では動作が速くなり、筋強剛、振戦も消失した。ドパミン受容体作動薬であるアポモルフィンの筋肉注射によりベクター注入側を向いた体軸の回転傾向が出現し、同側 (ベクター注入側) の被殻でドパミンが産生されドパミン受容体の super-sensitivity が改善されたと考えられた。in vivo dialysis によって、同側の被殻でドパミンとその代謝物の増加が確認され、さらに L-dopa の全身投与によりドパミン生成の増加が認められた (図7)。

図7：MPTPサル線条体のドパミンの増加



遺伝子導入側 (injected) の被殻では、非導入側 (control) に比べてドパミンの量が多かった。さらに L-dopa を静注すると遺伝子導入側ではドパミンの産生量が増加した。

特に副作用は認められず、脳組織標本でも炎症反応や神経細胞の脱落などの異常を認めなかった。治療前の症状が最も重く臥床状態であった1頭のサルについては、治療後対側の上下肢の運動障害の改善とともに起立可能となり4年後にも症状の悪化は認めていない。

AAV-AADC のみを注入した MPTP サル 3 頭のうち PET 計測を行った 2 頭 (各 5.4×10^{10} 、 7.2×10^{10} vg 注入) では、遺伝子導入した被殻で $[b-^{11}C]L-dopa$ の取込みの増加が認められ AADC 活性が回復していた (図 8)。

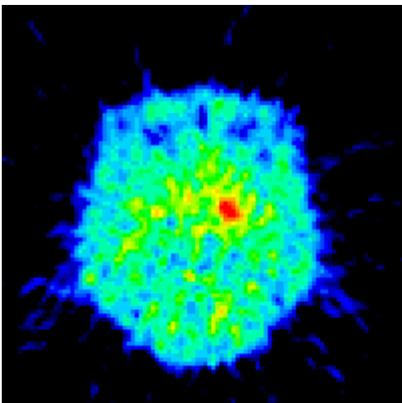


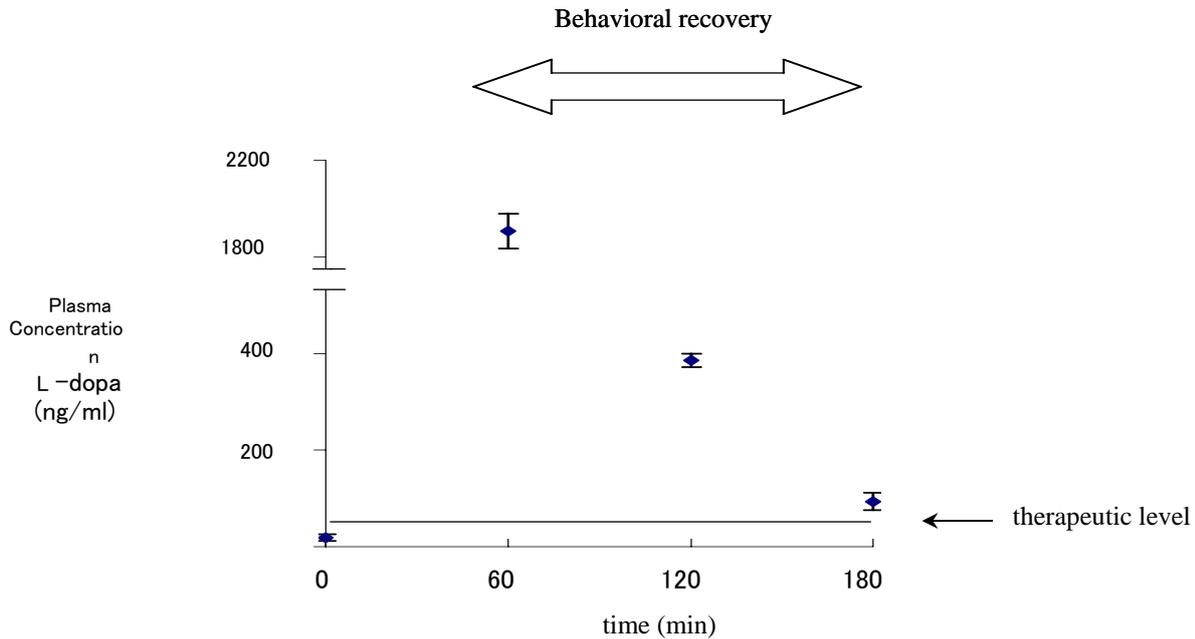
図8：MPTPサルの遺伝子治療後のPET画像

左側の被殻に AAV-AADC 5.4×10^{10} vg を注入 12 週間後の $[b-^{11}C]L-dopa$ PET 画像。

また、L-dopa 5 mg/kg を末梢性脱炭酸阻害剤の Benserazide 1.25 mg/kg とともに経口投与すると、注入反対側の上下肢では運動障害が改善し、その効果は L-dopa の血中濃度を反映して 3-4 時間持続した (図 9)。

長期観察中のサル (4.35×10^{10} vg 注入) では、ベクター注入 1 年後にも L-dopa による症状の改善効果が認められている。

図 9 : L-dopa 投与後の血中濃度と運動障害の改善



④ 実験動物の評価

選択的神経毒によるパーキンソン病モデル動物において、AAV ベクターによるドパミン合成系の酵素遺伝子 (TH、AADC、GCH) を線条体で発現させることにより運動障害の改善が得られた。動作緩慢・筋強剛・振戦などパーキンソン病患者と同様の運動障害を呈する MPTP サルにおいて、臨床研究と同様、AADC の遺伝子導入と L-dopa の経口投与により運動症状の改善が認められた。

(3) 関連する研究の成果

パーキンソン病の遺伝子治療の第 2 の戦略として、ドパミン神経細胞の変性を抑制するために神経保護作用のある物質を脳内に持続的に供給する遺伝子治療がある。神経栄養因子の Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) は、微量でも培養ドパミン神経細胞に対して保護効果を示すことが知られている。GDNF を発現する AAV ベクター (AAV-GDNF) を作製し、ラットの初代培養系においてドパミン神経細胞へ感染させることにより、神経細胞の生存率が上がることを明らかにした⁶⁰⁾。また、6-OHDA を線条体に注入してから 4 週間を経て既に黒質線条体路の変性が進行している状態のラットの線条体に AAV-GDNF を注入する実験では、黒質ドパミン細胞の変性脱落が抑制され運動障害の改善効果が得られることを示した⁶¹⁾。さらに、GDNF は培養運動ニューロンにも保護効果があることが知られているため、筋萎縮性側索硬化症のモデル動物である SOD1 トランスジェニックマウスを使用して、四肢の筋肉に AAV-GDNF を発現させることにより、脊髄の運動ニューロンの脱落を抑制し、延命効果が得られることを報告した⁶²⁾。

4 その他必要な資料

遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況

(1) カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) で行われた動物実験の結果

- ① 6-OHDA モデルラットの実験では、総量 4×10^9 particles の AAV-AADC または AAV-GFP を傷害側の線条体に注入した結果、AAV-AADC 群では、遺伝子導入前には反応のみられなかった低用量 (5 mg/kg) の L-dopa を腹腔内投与すると対側への回転運動を生じるようになった。この回転運動量は AAV-AADC 注入線条体における AADC の活性と相関し、AADC 活性は正常側線条体の 50 % にまで達した。遺伝子導入線条体における L-dopa (50 mg/kg) 腹腔内投与 2 時間後のドパミン産生量は、AAV-AADC 群 (4.34 ± 0.78 mols/fraction, n=6) では AAV-GFP 群 (1.69 ± 0.53 mols/fraction, n=6) より有意に高かった。なお、この実験では AADC 遺伝子が導入された領域は、線条体の 30 % 未満 (6.7 ± 0.4 mm³) である⁶³。
- ② アカゲサルに MPTP 2.5-3.5 mg を右側の内頸動脈に注入するとともに 0.3 mg/kg を 4 回静脈注射することによって作製した、右側の線条体に傷害の強いパーキンソン病モデルを使用した実験では、総量 3.6×10^{11} vg の AAV-AADC (2 頭) または 1.5×10^{11} particles の AAV-LacZ (2 頭) を、尾状核に 2 個所と被殻に 4 個所の合計 6 個所に注入した結果、遺伝子導入 7-8 週間後の FMT-PET で、AAV-AADC 注入側の被殻における FMT の取込みは顕著に増加しており、1 頭では、反対側を超える程度まで増加していた。AAV-AADC を注入した 2 頭の免疫染色で AADC 抗体に反応する細胞 (AADC-IR) の密度は、被殻において各 $7,709,000/\text{mm}^3$ 、 $5,925,000/\text{mm}^3$ で、大部分は典型的な medium spiny neuron の形態を示していた。AAV-AADC を注入したサルに L-dopa 250 mg/carbidopa 25 mg を投与して 30-45 分後に回収した被殻では、L-dopa が減少し HVA が増加しており、AADC 活性の回復により速やかに L-dopa が代謝されて HVA が生成したと推察された⁶⁴。
- ③ ②と同様に行ったアカゲサルの MPTP 片側モデルを使用した実験で、AADC-IR 細胞数を定量したところ、AAV-AADC 注入 8 週後と 3 年後に安楽殺した各 2 頭では、総数 $1,711,867 \pm 204,852$ および $2,539,212 \pm 531,186$ であった。AAV 注入側の被殻における抗 NeuN 抗体 (神経細胞のマーカー) に反応する細胞 (NeuN-IR) 数は $37,555,406 \pm 2,690,866$ であり、注入 8 週後と 3 年後で NeuN-IR 細胞のうちそれぞれ 4.6 % と 6.8 % に、AADC 遺伝子が導入されたことになる⁶⁵。
- ④ アカゲサル 7 頭を使用して、4 頭は右側の内頸動脈に 2.5-3.5 mg の MPTP を注入 (そのうち 1 頭は 0.3 mg/kg を静脈注射で追加) する方法により、3 頭は 2-3 mg の MPTP を 2-7 日の間隔で皮下注射する方法によってパーキンソン病のモデルを作製した。両側の線条体に総量 1×10^{12} vector genomes (このベクター溶液は 4 : 1 の割合で empty capsid を含むため、 5×10^{12} particles に相当する) の AAV-AADC を注入し、遺伝子導入の前後で線条体における FMT の取込みの変化を、小脳を reference として計測し、抗 AADC 抗体を使用した免疫染色の画像解析により推定した遺伝子導入領域の大きさ (全線条体に対する %) との相関を検討した。その結果、より傷害の強い右側では相関係数 0.78 を示した。このことから、FMT-PET は、*in vivo* で AADC の発現をモニターするのに有用である⁶⁶。
- ⑤ 今回の臨床研究で使用するものと同じ注入用のカニューレの安全性を検証するため、4 頭の正常アカゲサルの両側被殻の合計 4 個所の総量 3×10^{11} vg の AAV-hAADC-2 を注入した。その結果、遺伝子導入後の AAV に対する血中の中和抗体価の上昇は軽度で、5.5 週間後の脳組織では注入針のトラックに沿って軽微な限局した炎症反応を認めたのみであった。注入速度を $0.2 \mu\text{L}/\text{min}$ から $1 \mu\text{L}/\text{min}$ に漸増した場合と、 $1 \mu\text{L}/\text{min}$ の一定にした場合で遺伝子導入された容積には差がなかった⁶⁷。

- ⑥ 7年前にMPTPの慢性皮下注射により作製し、その後AAV-5ベクターによるNeurturinの遺伝子治療実験に使用した既往のあるモデルサル5頭において、総量 1×10^{12} vgのAAV-AADC(3頭)、またはAAV-NULLを両側の線条体(各半球について、尾状核1個所、被殻2個所)に注入し、注入前3週間および注入後6ヶ月間で、L-dopaに対する反応を検討した。その結果、AAV-AADC導入群では、治療効果が得られるL-dopaの必要量は減少した。しかし、L-dopa誘発性不随意運動L-dopa induced dyskinesia(LID)がより低用量のL-dopaで生じるようになった。これらの3頭では、遺伝子導入された領域が狭くAADCの発現が線条体の小領域に局限していたためと考えられる⁶⁸⁾。
- ⑦ ②と同様に作製したアカゲサルMPTP片側モデル12頭を使用した実験で、片側の被殻の2個所に、10頭では総量各6、18、55、170、 500×10^9 vgのAAV-AADCを各2頭ずつ投与し、2頭では総量 500×10^9 vgのAAV-GFPを投与した。FMT-PETの線条体/小脳の比は、正常では2.72(n=8)であり、MPTP投与後1.51に低下していた(n=12)。遺伝子導入4-6週間後には、 170×10^9 vg以上のAAV-AADCを注入した5頭では2.0以上に回復したが、 55×10^9 vg未満では殆ど改善は認められず、FMT-PETの変化には 55×10^9 vg付近に閾値があるものと推察された。同様にL-dopa投与後の運動障害の改善効果も 55×10^9 vg以上の投与群でのみ認められた。さらに、遺伝子導入6ヶ月後の線条体と淡蒼球におけるAADC活性は、 55×10^9 vgまでは投与量に比例して増加が認められた⁶⁹⁾。

(2) 類似の遺伝子治療臨床研究の成果

パーキンソン病に対する遺伝子治療として、2種類の第I相臨床試験が米国で行われている。いずれもAAVベクターを使用している。

第1のプロトコールは、抑制性神経伝達物質である γ -aminobutyric acid(GABA)の合成酵素であるglutamic acid decarboxylase(GAD-65およびGAD-67)の遺伝子を視床下核の細胞に導入して、視床下核の出力を興奮性から抑制性に変換することを目標とした遺伝子治療である²²⁾。2003年8月18日にNeurologix社を実施主体として第1例がWeill Cornell大学で実施され、以来2005年6月までに12例に実施された。 1×10^{11} 、 3×10^{11} 、 1×10^{12} vector genomeの3種類の用量を各群4症例の片側の視床下核に注入した。結果は論文としては未発表であるが、Neurologixの発表によると安全性に問題がなかった。第I相試験ということで治療効果については言及していない。

第2のプロトコールは、UCSFで行われているAvigen社による本試験と同様のAAV-hAADC-2の被殻への注入とL-dopaの服用を組み合わせた方法の第I相試験である。2004年12月16日に第1例、2005年7月20日に第2例、2005年9月7日に第3例、2006年2月7日に第4例、2006年5月23日に第5例が行われた。いずれも総量 9×10^{10} vector genomeのAAV-hAADC2を両側の被殻に注入した。第1例の遺伝子導入6ヶ月後のFMT-PETでは、被殻でFMTの取込みの増加が認められ、導入したAADCが発現していることが示されている(今のところ、有効性・安全性についての正式な発表はまだない)。

第3のプロトコールは、神経栄養因子のNeurturin(CERE-120)遺伝子を両側の被殻に導入するもので、Creregene社によりUCSFで行われている。 2×10^{11} の低用量群と、 8×10^{11} vector genomeの高用量群の各群6例を予定している。2006年4月までに低用量群の6例に遺伝子導入が行われ、2-17ヶ月間の観察期間において副作用は認められていない。

文献

- 1) ミニシンポジウム：パーキンソン病をめぐって(2). 厚生科学研究補助金特定疾患対策事業「神経変性疾患に関する研究」班・2001年度研究報告書. pp. 35-46, 2002.
- 2) 水野美邦：パーキンソン病の基礎と臨床. 臨床神経 44: 741-750, 2004.
- 3) Ma S-Y, Royttat M, Collant Y, et al.: Unbiased morphometrical measurements show loss of pigmented neurons with ageing. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25: 394-399, 1999.
- 4) McGeer P-L, McGeer E-G, and Suzuki J-S: Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol* 34: 33-35, 1977.
- 5) Pakkenberg B, Moller A, Gundersen H-J, et al.: The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 30-33, 1991.
- 6) Otsuka M, Ichiya Y, Hosokawa S, et al.: Striatal blood flow, glucose metabolism and 18F-dopa uptake: difference in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 898-904, 1991.
- 7) Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al.: FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 26: 912-921, 2005.
- 8) Polymeropoulos M-H, Lavedan C, Leroy E, et al.: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-2047, 1997.
- 9) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al.: Deletion mutation in a novel protein "Parkin" gene causes autosomal recessive juvenile parkinsonism (AR-JP). *Nature* 392: 605-608, 1998.
- 10) Langston J-W, Ballard P, Tetrud J-W, et al.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219: 979-980, 1983.
- 11) Jenner P: Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J Neurol* 247 (Suppl 2: II): 43-50, 2000.
- 12) Schapira A-H, Cooper J-M, Dexter D, et al.: Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1: 1269, 1989.
- 13) Mizuno Y, Suzuki K, and Ohta S: Postmortem changes in mitochondrial respiratory enzymes in brain and a preliminary observation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 96: 49-57, 1990.
- 14) 日本神経学会治療ガイドライン—パーキンソン病治療ガイドライン
(<http://www.neurology-jp.org/guideline/parkinson/index.html>)
- 15) Breit S, Schulz J-B, and Benabid A-L: Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 318: 275-288, 2004.
- 16) Kennedy R, Mittal D, and O'Jile J: Electroconvulsive therapy in movement disorders: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15: 407-421, 2003.
- 17) Parkinson Study Group: Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 39: 37-45, 1996.
- 18) Rascol O, Brooks D-J, Brunt E-R, Korczyn A-D, Poewe W-H, Stocchi F: Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord* 13: 39-45, 1998.
- 19) Rascol O, Brooks D-J, Korczyn A-D, De Deyn P-P, Clarke CE, Lang A-E: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 342: 1484-1491, 2000

- 20) Volkmann J, Allert N, Voges J, et al.: Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 55: 871-875, 2004.
- 21) Itakura T, Uematsu Y, Nakao N, Nakai E, Nakai K: Transplantation of autologous sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease. Long-term follow-up of 35 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 69: 112-115, 1997.
- 22) Freed C-R, Green P-E, Breeze R-E, et al.: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *The New Eng J Med* 344: 710-719, 2001.
- 23) Olanow C-W, Goetz C-G, Kordower J-F, et al.: A double-blind controlled trial of bilateral fetal Nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 54: 403-414, 2003.
- 24) Dunnett S-B, Bjorklund A, Lindvall O: Cell therapy in Parkinson's disease - stop or go? *Nat Rev Neurosci.* 2(5): 365-369, 2001.
- 25) Yoshida H, Date I, Shingo T, Fujiwara K, Kobayashi K, Miyoshi Y, Ohmoto T: Stereotactic transplantation of a dopamine-producing capsule into the striatum for treatment of Parkinson disease: a preclinical primate study. *J Neurosurg* 98(4): 874-881, 2003.
- 26) Dass B, Olanow W, Kordower J-H: Gene transfer of trophic factors and stem cell grafting as treatments for Parkinson's disease. *Neurology* 66 (Suppl 4): S89-S103, 2006.
- 27) During M-J, Kaplitt M-G, Stern M-B, Eidelberg D: Subthalamic GAD gene transfer in Parkinson disease patients who are candidates for deep brain stimulation. *Hum Gene Ther* 12:1589-91, 2001.
- 28) Sumi-Ichinose C, Ichinose H, Takahashi E, Hori T, Nagatsu T: Molecular cloning of genomic DNA and chromosomal assignment of the gene for human aromatic L-amino acid decarboxylase, the enzyme for catecholamine and serotonin biosynthesis. *Biochemistry* 31: 2229-2238, 1992.
- 29) Kay M-A, Manno C-S, Ragni M-V, Larson P-J, Couto L-B, McClelland A, Glader B, Chew A-J, Tai S-J, Herzog R-W, Arruda V, Johnson F, Scallan C, Skarsgard E, Flake A-W, High K-A: Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 24: 257-261, 2000.
- 30) Manno C-S, Piere G-F, Arruda V-R, et al.: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 12: 342-347, 2006.
- 31) Matsushita T, Elliger S, Elliger C, Podsakoff G, Villarreal L, Kurtzman G-J, Iwaki Y, Colosi P: Adeno-associated virus vectors can be efficiently produced without helper virus. *Gene Ther* 5: 938-945, 1998.
- 32) Natsoulis G, Kurtzman G-J, Colosi P: High-efficiency AAV helper functions. USA patent 6,365,403, November 29, 1999, 2002.
- 33) Kearns W-G, Afione S-A, Fulmer S-B, Pang M-C, Erikson D, Egan M, Landrum M-J, Flotte T-R, Cutting G-R: Recombinant adeno-associated virus (AAV-CFTR) vectors do not integrate in a site-specific fashion in an immortalized epithelial cell line. *Gene Ther* 3: 748-755, 1996.
- 34) Nakai H, Montini E, Fuess S, Storm T-A, Grompe M, Kay M-A: AAV serotype 2 vectors preferentially integrate into active genes in mice. *Nat Genet* 34: 297-302, 2003.
- 35) Flotte T-R, Afione S-A, Solow R, Drumm M-L, Markakis D, Guggino W-B, Zeitlin P-L, Carter B-J: Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator from a novel adeno-associated virus promoter. *J Biol Chem* 268: 3781-3790, 1993.
- 36) Russell D-W, Kay M-A: Adeno-associated virus vectors and hematology. *Blood* 94: 864-874, 1999.

- 37) Couto L, Parker A, Gordon J-W: Direct exposure of mouse spermatozoa to very high concentrations of a serotype-2 adeno-associated virus gene therapy vector fails to lead to germ cell transduction. *Hum Gene Ther* 15: 287-291, 2004.
- 38) Raper SE, et al.: Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab* 80: 148, 2003.
- 39) Raper SE, et al.: A pilot study of in vitro liver-directed gene transfer with an adenoviral vector in partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Hum Gene Ther* 13: 163, 2002.
- 40) Schnell M-A, et al.: Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther* 3: 708, 2001.
- 41) Zhang Y, et al.: Acute cytokine response to systemic adenoviral vectors in mice is mediated by dendritic cells and macrophages. *Mol Ther* 3: 697, 2001.
- 42) Hacein-Bey-Abina S, et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302: 415, 2003.
- 43) Check E: Gene therapy put on hold as third child develops cancer. *Nature* 433: 561, 2005.
- 44) Williams D-A, Baum C: Gene therapy -new challenges ahead. *Science* 302: 400, 2003.
- 45) Nunes F-A, et al.: Gene transfer into the liver of nonhuman primates with E1-deleted recombinant adenoviral vectors: safety of readministration. *Hum Gene Ther* 10: 2515, 1999.
- 46) OBA (Office of Biotechnology Activities, NIH, USA) のホームページ
(<http://www4.od.nih.gov/oba/>)
- 47) McPhee S-W-J, Janson C-G, Li C, et al.: Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease. *J Gene Med* 8: 577-588, 2006.
- 48) Aitken M-L, Moss R-B, Walts D-A, et al.: A phase I study of aerosolized administration of tgAAVCF to cystic fibrosis subjects with mild lung disease. *Hum Gene Ther* 12: 1907-1916, 2001.
- 49) Wagner J-A, Nepomuceno I-B, Messner A-N, et al.: A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Hum Gene Ther* 13: 1349-1359, 2002.
- 50) Flotte T-R, Zeitlin P-L, Reynolds T-C, et al.: Phase I trial of intranasal and endobronchial administration of a recombinant adeno-associated virus serotype 2 (rAAV2)-CFTR vector in adult cystic fibrosis patients: a two-part clinical study. *Hum Gene Ther* 14: 1079-1088, 2003.
- 51) Moss R-B, Rodman D, Spencer L-T, et al.: Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis. *Chest* 125: 509-521, 2004.
- 52) Kay M-A, Manno C-S, Ragni M-V, et al.: Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 24: 257-261, 2000.
- 53) Manno C-S, Chew A-J, Hutchison S, et al.: AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood* 101: 2963-2972, 2003.
- 54) 寺尾 亨、沖山亮一、高橋 宏、横地房子、谷口 真、浜田生馬、長谷川有美：不随運動に対する定位的温熱凝固術、脳深部電極留置術の合併症についての比較、検討。 *脳神経外科* 31: 629-636, 2003.
- 55) Anderson W-S, Lenz F-A: Surgery insight: deep brain stimulation for movement disorders. *Nature Clinical Practice Neurology* 2: 310-320, 2006.

- 56) Fan D-S, Ogawa M, Fujimoto K, Ikeguchi K, Ogasawara Y, Urabe M, Nishizawa M, Nakano I, Yoshida M, Nagatsu I, Ichinose I, Nagatsu T, Kurtzman G-J, Ozawa K: Behavioral recovery in 6-hydroxydopamine-lesioned rats by cotransduction of striatum with tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid Decarboxylase genes using two separate adeno-associated virus vectors. *Hum Gene Ther* 9: 2527-2535, 1998.
- 57) Shen Y, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Fan D-S, Ogawa M, Mizukami H, Urabe M, Kume A, Nagatsu I, Urano F, Suzuki T, Ichinose H, Nagatsu T, Monahan J, Nakano I, Ozawa K: Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase I for gene therapy of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 11: 1509-1519, 2000.
- 58) Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L-J, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthetase in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2002.
- 59) Muramatsu S, Ono F, Nara Y, Kodera M, Takino N, Kawasaki K, Ikeguchi K, Fujimoto K, Terao K, Tsukada H, Ozawa K, Nakano I: AAV vector-mediated gene delivery of aromatic L-amino acid decarboxylase restored L-dopa efficacy in a primate model of Parkinson's disease. 2004 Society for Neuroscience, Washington, DC, Oct. 23, 2004.
- 60) Fan D-S, Ogawa M, Ikeguchi K, Fujimoto K, Urabe M, Kume A, Nishizawa M, Matsushita N, Kiuchi K, Ichinose H, Nagatsu T, Kurtzman G-J, Nakano I, Ozawa K: Prevention of dopaminergic neuron death by adeno-associated virus vector-mediated GDNF gene transfer in rat mesencephalic cells in vitro. *Neuroscience Letters* 248: 61-64, 1998.
- 61) Wang L-J, Muramatsu S, Lu Y-Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada K, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, Ozawa K: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther* 9(6): 381-389, 2002.
- 62) Wang L-J, Lu Y-Y, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Nagatsu T, Ozawa K, Nakano I: Neuroprotective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor mediated by an adeno-associated virus vector in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci* 22: 6920-6928, 2002.
- 63) Sanchez-Pernaute R, Harvey-White J, Cunningham J, Bankiewicz K-S: Functional effect of adeno-associated virus mediated gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase into the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Mol Ther* 4(4): 324-330, 2001.
- 64) Bankiewicz K-S, Eberling J-L, Kohutnicka M, Jagust W, Pivrotto P, Bringas J, Cunningham J, Budinger T-F, Harvey-White J: Convection-enhanced delivery of AAV vector in parkinsonian monkeys; in vivo detection of gene expression and restoration of dopaminergic function using pro-drug approach. *Exp Neurol* 164(1): 2-14, 2000.
- 65) Daadi M-M, Pivrotto P, Bringas J, Cunningham J, Forsayeth J, Eberling J, Bankiewicz K-S: Distribution of AAV2-hAADC-transduced cells after 3 years in Parkinsonian monkeys. *Neuroreport* 17(2): 201-204, 2006. Erratum in: *Neuroreport* 17(4): 453, 2006.

- 66) Eberling J-L, Cunningham J, Pivrotto P, Bringas J, Daadi M-M, Bankiewicz K-S: In vivo PET imaging of gene expression in Parkinsonian monkeys. *Mol Ther* 8(6): 873-875, 2003.
- 67) Sanftner L-M, Sommer J-M, Suzuki B-M, Smith P-H, Vijay S, Vargas J-A, Forsayeth J-R, Cunningham J, Bankiewicz K-S, Kao H, Bernal J, Pierce G-F, Johnson K-W: AAV2-mediated gene delivery to monkey putamen: evaluation of an infusion device and delivery parameters. *Exp Neurol* 194(2): 476-483, 2005.
- 68) Bankiewicz K-S, Daadi M, Pivrotto P, Bringas J, Sanftner L, Cunningham J, Forsayeth J-R, Eberling J-L: Focal striatal dopamine may potentiate dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Exp Neurol* 197(2): 363-372, 2006.
- 69) Forsayeth J-R, Eberling J-L, Sanftner L-M, Zhen Z, Pivrotto P, Bringas J, Cunningham J, Bankiewicz K-S: A dose-ranging study of AAV-hAADC therapy in Parkinsonian monkeys. *Mol Ther* 2006 June 15: Epub ahead of print.

別表*

Modified Hoehn & Yahr 重症度

0 =No signs of disease	0 =パキンソンズ病なし
1 =Unilateral disease	1 =一側性パキンソンズ病
1.5=Unilateral plus axial involvement	1.5=一側性パキンソンズ病+体幹障害(neck rigidity など)。
2 =Bilateral disease, without impairment of balance	2 =両側性パキンソンズ病だが平衡障害なし。
2.5=Mild bilateral disease, with recovery on pull test	2.5=軽度両側性パキンソンズ病+後方突進があるが自分で立ち直れる。
3 =Mild to moderate bilateral disease; some postural instability: physically independent	3 =軽～中等度パキンソンズ病+平衡障害, 肉体的には介助不要。
4 =Severe disability; still able to walk or stand unassisted	4 =高度のパキンソンズ病, 歩行は介助なしでどうにか可能。
5 =Wheelchair bound or bedridden unless aided	5 =介助なしでは, 車椅子またはベッドに寝たきり(介助でも歩行は困難)。

別表*

UPDRS Part I · II · III · IV

Part I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD 精神機能、行動及び気分

(問診により評価する。なお、L-DOPA 製剤併用例については、on 時または off 時に関係なく評価する)

<p>1. <i>Intellectual impairment:</i> 知的機能障害:</p>	<p>0 = None. 1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties. 2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting. 3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems. 4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgments or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.</p>	<p>0 = なし。 1 = 軽度障害、健忘が一貫して見られるが、部分的に思い出すことが可能。他の障害なし。 2 = 中等度の記憶障害、見当識障害もあり、複雑な問題への対処に中等度の障害、家庭内でも時に、介助を要する。 3 = 重篤な記憶障害、時間と場所に対する見当識障害、問題への対処に重篤な障害。 4 = 重篤な記憶障害、見当識は人に対してのみ残存、身の回りのことにもかなりの介助が必要、自力での家庭生活は困難。</p>
<p>2. <i>Thought disorder:</i> (Due to dementia or drug intoxication) 思考障害: (痴呆または薬物の副作用による)</p>	<p>0 = None. 1 = Vivid dreaming. 2 = "Benign" hallucinations with insight retained. 3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions: without insight; could interfere with daily activities. 4 = Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.</p>	<p>0 = なし。 1 = 鮮明な夢をみる程度。 2 = 良性の幻覚、病識は保たれている。 3 = 時々ないししばしば幻覚または妄想があり、病識がなく日常生活に支障をきたすことがある。 4 = 持続的な幻覚・妄想状態、または増悪期精神症、自力での社会生活は不可能。</p>
<p>3. <i>Depression:</i> 抑うつ状態:</p>	<p>0 = Not present. 1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks. 2 = Sustained depression (1 week or more). 3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest). 4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.</p>	<p>0 = なし。 1 = 時に悲壮感や罪悪感に悩まされる。しかし、数週以上続くことはない。 2 = 1週間以上継続する抑うつ状態。 3 = 不眠、食欲低下、体重減少、興味の消失などを伴う持続的な抑うつ状態 4 = 上記の状態に更に自殺念慮または自殺企図が加わる。</p>
<p>4. <i>Motivation / Initiative:</i> 意欲、自発性:</p>	<p>0 = Normal. 1 = Less assertive than usual; more passive. 2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities. 3 = Loss of initiative or disinterest in day-to-day (routine) activities. 4 = Withdrawn, complete loss of motivation.</p>	<p>0 = 正常。 1 = 通常より消極的、受動的。 2 = 急を要しない活動に関する意欲、興味の低下。 3 = 日常生活動作に関しても意欲、興味の低下。 4 = 意欲、自発性の完全な消失、逃避的。</p>