

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²³⁾。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、Creogene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, Pierce 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-synthesis 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.