

201114011B

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))

アデノ随伴ウイルスを用いた  
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する  
遺伝子変異集積領域のエクソン・スキップ治療

総合研究報告書

(平成21年度～平成23年度)

研究代表者 武 田 伸 一

平成24 (2012) 年 3月



厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))

アデノ随伴ウイルスを用いた  
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する  
遺伝子変異集積領域のエクソン・スキップ治療

総合研究報告書  
(平成21年度～平成23年度)

研究代表者 武田 伸一

平成24 (2012) 年 3月

## 目 次

I. 総合研究報告	
アデノ随伴ウイルスを用いたデュシエンヌ型 筋ジストロフィーに対する遺伝子変異集積領域の エクソン・スキップ治療	----- 1
武田 伸一	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 21
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 25

厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
総合研究報告書

アデノ随伴ウイルスを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する  
遺伝子変異集積領域のエクソン・スキップ治療

研究代表者 武田伸一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
遺伝子疾患治療研究部 部長  
研究分担者 岡田尚巳 国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
遺伝子疾患治療研究部 室長  
永田哲也 国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
遺伝子疾患治療研究部 室長

研究要旨

従来、アンチセンス・モルフォリノを用いた DMD に対するエクソン・スキップ治療の前臨床的研究を実施し、その安全性と有効性を示してきた。今回は従来の技術をさらに発展させ、心筋への送達と長期間の発現に効果的な 9 型 AAV を応用し、頻度の高い遺伝子欠失を対象としたエクソン・スキップ治療の臨床応用に向けた技術基盤を構築することを目的とした。まず、変異集積領域であるエクソン 45-55 内の変異に共通して対応可能なアンチセンス配列を検証した。また、心筋への移行に有利なアンチセンス分子の担体として、安全で心筋への送達効率が高い 9 型 AAV ベクターを応用し、改変 U7 snRNA や中空粒子によるアンチセンス分子送達システムを検証した。AAV ベクターやその中空粒子を応用したエクソン・スキップ治療は、心筋にも長期的に作用する次世代のエクソン・スキップ治療法として有望と考えられた。

A. 研究目的

我々は、アンチセンス・モルフォリノを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対するエクソン・スキップ治療の前臨床的研究を実施し、安全性と有効性を示してきた。まず、ジストロフィン遺伝子のエクソン6および8を標的としたモルフォリノを、スプライス変異を有する筋ジストロフィー犬(筋ジス犬)に全身投与し、エクソン6と8を同時にスキップさせイン・フレーム化に成功した。この際、全身骨格筋でジストロフィン発現の回復と筋機能の改善が確認され、副作用はみられなかった(Yokota et al, *Ann Neurol*, 2009)。また、*mdx52* マウスを用いてエクソン 51 スキップにより臨床症状が改善することを明らかにした(Aoki, *Mol Ther*, 2010)。さらに、

*mdx52* マウスを用いて、エクソン 45-55 の遺伝子変異集積領域を同時にスキップさせる可能性を証明した。これらを根拠として、対象患者の多いエクソン 51 スキップ治療法の臨床試験を実施するための体制作りを推進している。

ただし、遺伝子変異集積領域であるエクソン 45-55 の複数のエクソンを、効果的にブロックとしてスキップさせる技術は、未だ確立されていない。また、現行のモルフォリノを用いた治療方法では、心筋への導入効率および作用時間が不十分であり、将来的に高い臨床的效果を得るためにはこれらの課題を克服することが必要である。そこで、安全で心筋への導入効率が高い 9 型アデノ随伴ウイルス(AAV)に着目し、これを応用したベク

ターや中空粒子を構築し、エクソン・スキップの誘導とその治療効果を検証することとした。

## B. 研究方法

### 1. エクソン 45-55 スキップ

エクソン 45-55 にてマルチエクソン・スキッピングが可能であるかどうか、細胞およびマウスを用いて検証した。この際、全てのエクソンを標的とするモルフォリノを同時に投与すると、オフ・ターゲット効果が強くなることが予想される。そのため、最小限の種類のアンチセンス分子で、広範囲のスキッピングを効果的に誘導する条件を、マウス筋芽細胞 C2C12 を用いて検討した。

また、C2C12 は正常のジストロフィン遺伝子を有するため、エクソン 52 欠失変異を有する *mdx52* マウス由来の筋芽細胞株を樹立した。SV40 温度感受性突然変異株 *tsA58* のラージ T 抗原遺伝子のヘテロ変異 (Tegtmeyer, 1975) と *H-2K<sup>b</sup>* プロモーターを有する *H-2K<sup>b</sup>-tsA58* マウス (Jat et al., 1991) と *mdx52* マウスを交配させ、作出した *H-2K<sup>b</sup>-tsA58/mdx52* マウスの長趾伸筋から筋衛星細胞を単離し、*H-2K<sup>b</sup>-tsA58 (H-2K) mdx52* 筋芽細胞株を選別した。これを用いて、エクソン 45-55 におけるスキップを効果的に誘導可能なアンチセンス配列を検証した。

さらに、対象患者の多い 44、45、50、51、55 について、従来の報告よりも効果的な塩基配列のスクリーニングを行った。エクソン 44、45、50、51、55 に対して、数十種類のアンチセンスをデザインし、ヒト横紋筋肉腫由来細胞を用いて、スキッピング活性を検証した。

### 2. 心筋 DDS 担体の開発

近年、AAV ベクターや中空粒子は極めて効果的な担体として臨床応用が活発に推進されているが、製造や DDS への応用が困難であることが本格的な普及を妨げてきた。我々は、従来技術を大きく改良し、高純度 AAV ベクター

や中空粒子の作製・精製技術を開発した (Okada et al, *Hum Gene Ther*, 2009)。その技術を応用し、心筋組織への親和性が高い 9 型 AAV の中空粒子を作製し、アンチセンス分子を心筋に高い効率で送達する新たな手法の開発を推進した。さらに、新たに効率的にモルフォリノを中空粒子に取り込ませる手法を開発し、培養細胞の系で蛍光標識モルフォリノの細胞内導入効率を検証した。また同様の処理によって、蛍光標識タンパク質や siRNA を中空粒子内に取り込ませるための至適条件を検証した。

また、核内局在化と持続的な効果を目的として、改変 U7snRNA に結合したアンチセンス配列を発現させる 9 型 AAV ベクターを構築した。U7snRNA 発現のために必須の最小構成は 350bp と短く、ひとつの AAV ベクターゲノム上にターゲット配列の異なる複数の U7snRNA 発現カセットを搭載することも可能である (Goyenville et. al., 2012)。一方で、RNU7 遺伝子の上流にエンハンサー配列を配置する事で snRNA の発現量が変化する (Brun et. al., 2003)。さらに、AAV ベクターゲノム中の 2 つある ITR のうち、一方の TRS エlement を欠損した scAAV をベクタープラスミドに用いることで、AAV ベクターによる遺伝子導入・発現効率を向上することができる。これらを元に、今回はスキップの効率を高めることを目的とした U7snRNA 発現 AAV ベクタープラスミドを改変した。

また、改変 U7snRNA のスキップ効率を簡便に評価するために、エクソン 45-50 欠失があるヒト DMD 患者由来の 5017 細胞の不死化を行った。

さらに、9 型 AAV ベクターの生体内での動態を検証するため、*mdx* マウスに小型ジストロフィン発現 9 型 AAV ベクターを投与し、心筋や全身骨格筋への送達効果や免疫応答を検討した。また、筋ジストロフィーにおいても、胎児期に小型ジストロフィン発現 9 型 AAV ベクターを投与し、免疫寛容の誘導や呼吸循環機

能を評価した。

## C. 研究成果

### 1. エクソン 45-55 スキップ

マウス筋芽細胞 C2C12 を用い、広範囲のスキッピングを効果的に誘導する条件を検討したところ、5 種類のアンチセンスを組み合わせるだけで 10 個のエクソンのマルチ・スキップが誘導できることが確認できた。

また、*H-2K mdx52* 筋管細胞を対象にしたシングルエクソン・スキップを検証したところ、ピボ・モルフォリノ核酸 45A、46A、47A、48A、49A、50A、51A、54A、55A (いずれも 1  $\mu$ M) はそれぞれ、30-50%の効率で標的としたシングルエクソンのスキップを誘導できた。一方、53A (1 $\mu$ M)のスキップ効率は 20%程度であった。一方、*H-2K mdx52* 筋管細胞を対象にした、エクソン 45-55 ブロック・スキップでは、計 0.1-3.0 $\mu$ M のピボ・モルフォリノ核酸カクテル投与により、用量依存的にエクソン 45-55 ブロック・スキップを誘導できることを RT-PCR および直接シーケンスにより確認した。特に、同カクテルを 3 $\mu$ M で投与した場合には、エクソン 45-55 ブロック・スキップを 100%の効率で誘導できた。同カクテル投与後、明らかな細胞毒性は認めなかった。

さらに、対象患者の多い 44、45、50、51、55 についてまず効果的な塩基配列のスクリーニングを行った結果、エクソン 44、45、50、55 に対しては従来の報告の配列よりも効果的な塩基配列を決定した(特許出願中)。エクソン 51 に関しては既報告の配列が最も効率良くスキッピングを起こした。

### 2. 心筋 DDS 担体の開発

イオン交換法を用いて、心筋組織への親和性が高い 9 型 AAV の中空粒子を精製した。蛍光標識した粒子は、細胞内に導入後、核膜周囲に集積することが観察された。

次に、界面活性剤を用い、効率的にモルフォリノを中空粒子に取り込ませることに成功し

た(特許出願中)。中空粒子と蛍光標識モルフォリノを様々な比率にて混合したところ、蛍光標識モルフォリノは界面活性剤の濃度に依存して中空粒子内に取り込まれた。界面活性剤の種類によっては細胞毒性を示すものがあるが、様々な界面活性剤のなかでも Pluronic F68 を用いると細胞毒性を示さず、また中空粒子中にモルフォリノを取り込むことが可能であることが明らかになった。さらにモルフォリノを培養筋細胞に送達する条件を検討するため、モルフォリノ含有中空粒子を横紋筋肉腫細胞株 RD に投与したところ、24 時間後から、核内に強い蛍光が認められ、4 日間以上持続した。この結果から、9 型 AAV の中空粒子は、筋細胞の核内に効率よくモルフォリノを送達することが可能であると考えられた。一般的なモルフォリノ導入試薬である Endo-Porter を使用すると高い細胞毒性が観察されたが、中空粒子と PluronicF68 を用いた場合には、明らかな細胞毒性は認められなかった。

モルフォリノの送達に AAV 中空粒子が利用可能であることが明らかになったことから、他の低分子化合物について AAV 中空粒子の薬剤送達系としての有用性を検証した。抗体医薬の送達を念頭に、蛍光標識タンパク質(また siRNA)の取り込みを検討した。蛍光標識タンパク質として Alexa-488 標識 BSA または Alexa-488 標識抗ラット IgG 抗体を用いた。いずれもモルフォリノを中空粒子に取り込ませる際と同条件で中空粒子への取り込みが可能であり、さらに細胞への送達も確認された。

また、改変 U7snRNA に結合したアンチセンス配列を発現させる 9 型 AAV ベクターを構築し、ヒト培養細胞の系でスキップの誘導を確認した。さらに、①U7snRNA 発現カセットの繰り返し、②上流の c5-12 エンハンサー、③ITR の scAAV 化、の 3 種類の工夫を加えた AAV ベクタープラスミドを構築した。スキップ効率を向上させる目的でエクソン 51 を標的とする snRNA の発現カセットを AAV ベク

タープラスミドへの搭載許容サイズの限界付近まで繰り返して搭載させ、合計 11 個の snRNA 発現カセットを搭載した AAV ベクタープラスミドを構築した。このプラスミドを用いて AAV ベクターを作製し、MyoD を用いて筋分化させたヒト線維芽細胞 WI-38 に感染させてエクソン 51 スキップを確認した。一方、繰り返し配列の上流に既知の骨格筋特異的な合成プロモーターである c5-12 のエンハンサーエレメントを配置した AAV ベクタープラスミドを新たに構築した。併行して、scAAV の基本コンストラクトを構築した。

一方で、上記ツールを用いたスキップの効率を簡便に評価する事を目的として、ヒト DMD 患者由来の 5017 細胞に SV40 LargeT 抗原発現プラスミドを導入し、不死化 DMD 細胞株(5017-T 株)を樹立した。

生体での効果や安全性を検証するため、*mdx* マウスに短縮型ジストロフィン発現 9 型 AAV ベクターを静脈内投与し、心筋において一年半以上発現が持続することや、線維化の予防による心機能改善効果を証明した(Shin et al, *Gene Ther*, 2011)。また、筋ジス犬においても、胎児治療による長期発現と呼吸循環機能の改善効果を確認した(投稿準備中)。筋ジス犬を用いた胎児期 AAV 導入実験においては、AAV ベクターを羊水内に直接投与した場合と母体に全身投与した場合の双方において胎児での AAV 感染が成立した。胎児期に AAV 感染が成立することにより、処置を行った犬は AAV に対して免疫寛容を獲得しており、治療遺伝子の長期発現とともに、呼吸循環および運動機能の改善効果を確認した。

#### D. 考察

遺伝子変異集積領域における複数エクソンをスキップさせるための基盤的技術が開発できた。ただし、複数のエクソンをスキップさせるブロック・スキップの実用化に向け、さらにアンチセンスの配列、組合せ、投与方法を最適化し、筋機能の改善および毒性について詳細に検

討することが求められる。アンチセンス分子を効果的に心筋などの標的組織に送達するための手段として、9型AAVを応用したベクターや中空粒子は有効と考えられた。

次の研究段階として、患者由来の線維芽細胞を応用した臨床研究を推進中である。筋分化を誘導後、ベクター系を用いてエクソン・スキップを誘導し、有効性や安全性を検証する。既に予備的検討として、患者由来の線維芽細胞を用い、MyoD を用いた筋分化誘導とスキップの検証を実施した(Saito et al, *PLoS One*, 2010)。さらに、ブロック・スキップによる臨床治験を念頭に、ヒト DMD 由来の線維芽細胞株を用いたブロック・スキップを検討中である。

#### E. 結論

C2C12 細胞株および *mdx52* マウスを用いて、エクソン 45-55 スキップの実現可能性を示した。本研究の結果は、変異集積領域に変異を有する様々な DMD 患者を対象にしたブロック・スキップ治療の可能性を示唆している。また、9 型 AAV を応用した改変 U7 snRNA 発現ベクターや中空粒子は、エクソン・スキップ治療に必要なアンチセンス分子の次世代担体として有望と考えられた。治療に用いる際には、まず中空粒子を用いた人工核酸によって、候補となるアンチセンス配列の有効性と安全性を検証することが必要である。さらに、長期的な有効性や安全性が確立した時点で、アンチセンス配列を AAV ベクターに搭載し長期発現療法を続けるストラテジーが有効と期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

I 論文発表

<英文>

【欧文原著】

1. Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K :Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Molecular Therapy*. (in press)
2. Ono Y, Masuda S, Nam H, Benezra R, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Slow-dividing satellite cells retain long-term self-renewal ability in adult muscle. *J Cell Sci*. 125:1309-1317, 2012
3. Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Ohshima-Hosoyama S, Okada H, Wada-Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Long-term engraftment of multipotent mesenchymal stromal cells that differentiate to form myogenic cells in dogs with Duchenne muscular dystrophy. *Molecular Therapy*. 20:168-177, 2012
4. Koo T, Okada T, Athanasopoulos T, Foster H, Takeda S, Dickson G: Long-term functional adeno-associated virus-microdystrophin expression in the dystrophic CXMDj dog. *J Gene Med*. 13:497-506, 2011
5. Uezumi A, Ito T, Morikawa D, Shimizu N, Yoneda T, Segawa M, Yamaguchi M, Ogawa R, Matev MM, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Tsuchida K, Yamamoto H, Fukada S: Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J Cell Sci* 124(Pt 21):3654-3664, 2011
6. Wang B, Miyagoe-Suzuki Y, Yada E, Ito N, Nishiyama T, Nakamura M, Ono Y, Motohashi N, Segawa M, Masuda S, Takeda S: Reprogramming efficiency and quality of induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) generated from muscle-derived fibroblasts of mdx mice at different ages. *PLoS Curr*. 2011 Oct 27;3:RRN1274
7. Fukada S, Yamaguchi M, Kokubo H, Ogawa R, Uezumi A, Yoneda T, Matev MM, Motohashi N, Ito T, Zolkiewska A, Johnson RL, Saga Y, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H: Hesr1 and Hesr3 are essential to generate undifferentiated quiescent satellite cells and to maintain satellite cell numbers. *Development*. 138:4609-4619, 2011
8. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T : Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature*. 478:127-131, 2011
9. Kondo H, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Sorimachi H, Takeda S, Noda M: MURF1 deficiency suppresses unloading-induced effects on osteoblasts and osteoclasts to lead to bone loss. *J Cell Biochem*. 112(12):3525-30, 2011
10. Shin JH, Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Ohshima-Hosoyama S, Kinoshita K, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S: Improvement of cardiac fibrosis in dystrophic mice by rAAV9-mediated microdystrophin transduction. *Gene Ther*. 18:910-919, 2011
11. Masamizu Y, Okada T, Kawasaki K, Ishibashi H, Yuasa S, Takeda S, Hasegawa I, Nakahara K: Local and retrograde gene transfer into primate neuronal pathways via adeno-associated virus serotype 8 and 9. *Neuroscience*. 193:249-258, 2011
12. Hoffman EP, Bronson A, Levin AA, Takeda S, Yokota T, Baudy AR, Connor EM : Restoring dystrophin expression in duchenne muscular dystrophy muscle progress in exon skipping and stop codon read through. *Am J Pathol*. 179:12-22, 2011
13. Takano H, Fujii Y, Yugeta N, Takeda S, Wakao Y: Assessment of Left Ventricular Regional Function in Affected and Carrier Dogs with Duchenne Muscular Dystrophy Using Speckle Tracking Echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord*. 11:23, 2011
14. Yamada T, Okaniwa N, Saneyoshi H,



- Ohkubo A, Seio K, Nagata T, Aoki Y, Takeda S, Sekine M: Synthesis of 2'-O-[2-(N-Methylcarbamoyl)ethyl]ribonucleosides Using Oxa-Michael reaction and chemical and biological properties of oligonucleotide derivatives incorporating these modified ribonucleosides. *J Org Chem.* 76: 3042-3053, 2011
15. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, Wilton SD, Wolff JA, Wooddell CI, Xiao X, Tremblay JP: Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther.* 19: 830-840, 2011
  16. Takahashi H, Kanasaki H, Igarashi T, Kameya S, Yamaki K, Mizota A, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Takahashi H: Reactive gliosis of astrocytes and Müller glial cells in retina of POMGnT1-deficient mice. *Mol Cell Neurosci.* 47: 119-130, 2011
  17. Mizuno H, Nakamura A, Aoki Y, Ito N, Kishi S, Yamamoto K, Sekiguchi M, Takeda S, Hashido K : Identification of Muscle-Specific MicroRNAs in Serum of Muscular Dystrophy Animal Models: Promising Novel Blood-Based Markers for Muscular Dystrophy. *PLoS One.* 30; 6(3):e18388, 2011
  18. Miyazaki D, Nakamura A, Fukushima K, Yoshida K, Takeda S, Ikeda S : Matrix metalloproteinase-2 ablation in dystrophin-deficient mdx muscles reduces angiogenesis resulting in impaired growth of regenerated muscle fibers. *Hum Mol Genet.* 20:1787-1799, 2011
  19. Fukaya M, Kamata A, Hara Y, Tamaki H, Katsumata O, Ito N, Takeda S, Hata Y, Suzuki T, Watanabe M, Harvey RJ, Sakagami H: SynArfGEF is a guanine nucleotide exchange factor for Arf6 and localizes preferentially at post-synaptic specializations of inhibitory synapses. *J Neurochem.* 116: 1122-1137, 2011
  20. Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H : Crosstalk between Glucocorticoid Receptor and Nutritional Sensor mTOR in Skeletal Muscle. *Cell Metab.* 13: 170-182, 2011
  21. Lu QL, Yokota T, Takeda S, Garcia L, Muntoni F, Partridge T : The status of exon skipping as a therapeutic approach to duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther.* 19: 9-15, 2011
  22. Yokota T, Hoffman E, Takeda S : Antisense oligo-mediated multiple exon skipping in a dog model of duchenne muscular dystrophy. *Methods Mol Biol.* 709: 299-312, 2011
  23. Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Gene therapy for muscle disease. *Exp Cell Res.* 316: 3087-3092, 2010
  24. Aoki Y, Nakamura A, Yokota T, Saito T, Okazawa H, Nagata T, Takeda S : In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse. *Mol Ther.* 18, 1995-2005, 2010
  25. Kanagawa M, Omori Y , Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T : Post-translational Maturation of Dystroglycan Is Necessary for Pikachurin Binding and Ribbon Synaptic Localization. *J Biol Chem.* 285: 31208-31216, 2010
  26. Suzuki N, Mizuno H, Warita H, Takeda S, Itoyama Y, Aoki M : Neuronal NOS is dislocated during muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 294: 95-101, 2010
  27. Sugita H, Takeda S: Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 86: 748-56, 2010
  28. Saito T, Nakamura A, Aoki Y, Yokota T, Okada T, Osawa M, Takeda S: Antisense PMO Found in Dystrophic Dog Model was Effective in Cells from Exon 7-Deleted DMD Patient. *PLoS One.*; 5(8). pii: e12239, 2010

29. Masamizu Y, Okada T, Ishibashi H, Takeda S, Yuasa S, Nakahara K: Efficient gene transfer into neurons in monkey brain by adeno-associated virus 8. *Neuroreport*. 21: 447-451, 2010
30. Yajima H, Motohashi N, Ono Y, Sato S, Ikeda K, Masuda S, Yada E, Kanasaki H, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Kawakami K: Six family genes control the proliferation and differentiation of muscle satellite cells. *Exp Cell Res*. 316: 2932-2944, 2010
31. Fukada S, Morikawa D, Yamamoto Y, Yoshida T, Sumie N, Yamaguchi M, Ito T, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Yamamoto H : Genetic background affects properties of satellite cells and mdx phenotypes. *Am J Pathol*. 176: 2414-2424, 2010
32. Uezumi A, Fukuda S, Yamamoto N, Takeda S, Tsuchida K: Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 12: 143-152, 2010
33. Yokota T, Takeda S, Lu QL *et al*. A renaissance for antisense oligonucleotide drugs in neurology: exon skipping breaks new ground. *Arch Neurol-Chicago* 66:32-38, 2009
34. Matsumoto H, Maruse H, Sasazaki S, Fujiwara A, Takeda S, Ichihara N, Kikuchi T, Mukai F, Mannen H: Expression pattern of WWP1 in muscular dystrophic and normal chickens, *J. Poult. Sci*. 46: 95-99, 2009
35. Kobayashi M, Nakamura A, Hasegawa D, Fujita M, Orima H, Takeda S: Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging. *Muscle Nerve*, 40: 815-826, 2009
36. Cui R, Duan XL, Anderson GJ, Qiao YT, Yu P, Qian ZM, Yoshida K, Takeda S, Guo P, Yang ZL, Chang YZ: Age-dependent expression of hephaestin in the brain of ceruloplasmin-deficient mice. *J Trace Elem Med Biol*. 23: 290-299, 2009
37. Guo P, Cui R, Chang YZ, Wu WS, Qian ZM, Yoshida K, Qiao YT, Takeda S, Duan XL: Hepcidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice. *Peptides*. 30: 262-266, 2009
38. Okada T, Nonaka-Sarukawa M, Uchibori R, Kinoshita K, Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, Ozawa K: Scalable purification of AAV1 and AAV8 vectors using dual ion-exchange adsorptive membranes. *Hum Gene Ther*. 20: 1013-1021, 2009
39. Katsube K, Ichikawa S, Katsuki Y, Kihara T, Terai M, Lau LF, Tamamura Y, Takeda S, Umezawa: A, Sakamoto K, Yamaguchi A: CCN3 and bone marrow cells. *J Cell Commun Signal*. 3: 135-145, 2009
40. Nakamura A, Takeda S: Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy, *Neuropathology*. 29: 494-501, 2009
41. Nakao R, Hirasaka K, Goto J, Ishidoh K, Yamada C, Ohno A, Okumura Y, Nonaka I, Yasutomo K, Baldwin KM, Kominami E, Higashibata A, Nagano K, Tanaka K, Yasui N, Mills EM, Takeda S, Nikawa T: Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for IGF-1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol*. 17: 4798-4811, 2009
42. Yokota T, Lu QL, Partridge T, Kobayashi M, Nakamura A, Takeda S, Hoffman E: Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in Duchenne dystrophy dogs. *Ann Neurol*. 65: 667-676, 2009
43. Chang H, Yoshimoto M, Umeda K, Iwasa T, Mizuno Y, Fukada S, Yamamoto H, Motohashi N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Heike T, Nakahata T: Generation of transplantable, functional satellite-like cells from mouse embryonic stem cells. *FASEB J*. 23: 1907-1919, 2009
44. Ohshima S, Shin JH, Yuasa K, Nishiyama A, Kira J, Okada T, Takeda S: Transduction efficiency and immune response associated with the administration of AAV8 vector into dog skeletal muscle. *Mol Ther* 17: 73-80,

2009

45. Uchibori R, Okada T, Ito T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K : Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy. *J Gene Med* 11: 373-381, 2009
46. Nomoto T, Okada T, Shimazaki, K, Yoshioka T, Nonaka-Sarukawa, M, Ito T, Takeuchi K, Katsura K.I, Mizukami H, Kume A, Ookawara S, Ikeda U, Katayama Y. and Ozawa K : Systemic delivery of IL-10 by an AAV vector prevents vascular remodeling and end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Gene Ther* 16: 383-391, 2009
47. Hoang T, Choi DK, Nagai M, Wu DC, Nagata T, Prou D, Wilson GL, Vila M, Jackson-Lewis V, Dawson VL, Dawson TM, Chesselet MF, Przedborski S. Neuronal NOS and cyclooxygenase-2 contribute to DNA damage in a mouse model of Parkinson disease. *Free Radic Biol Med* 47:1049-1056, 2009

【欧文著書】

1. Yokota T, Takeda S: Antisense oligo-mediated multiple skipping in a dog model of duchenne muscular dystrophy (ed. by Duan D). *Muscle gene therapy, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Springer Science + Business Media, USA*, pp299-312, 2011
2. Nagata T, Takeda S: The frontier of antisense oligonucleotide induced therapy (ed. by Takeda S). Fifty years of neuromuscular disorder research after discovery of creatine kinase as a diagnostic marker of muscular dystrophy, *IGAKU-SHOIN Ltd., Japan*, pp56-67, 2011
3. Okada T, Takeda S: Progress and Challenges in AAV-Mediated Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Viral Gene Therapy (ed. by Ke Xu), InTech*, pp225-240, 2011

4. Okada T, Takeda S: Advances in molecular therapy research on dystrophin-deficient muscular dystrophy. In, *Gene Therapy and Regulation (ed. by Roger Bertolotti), World Scientific, NJ*. 2010, 5(1), pp113-123.
5. Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Mechanobiology in skeletal muscle: conversion of mechanical information into molecular signal. *Mechanosensing Biology (ed. Masaki Noda)*, Springer Japan, pp1-219, 2010
6. Okada T, Takeda S: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. in *A Guide to Human Gene Therapy (ed. by Roland W. Herzog and Sergei Zolotukhin)*, World Scientific, NJ.

<和文>

【和文著書】

1. 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法. 神経疾患最新の治療 2012-2014, 南江堂, 東京 pp48-53, 2012
2. 武田伸一: 筋ジストロフィーの新しい治療戦略. 神経治療学, Vol.27, No.6, pp788-790, 2010
3. 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデルマウス. 完全版マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック, 株式会社羊土社, pp378-393, 2011
4. 青木吉嗣, 武田伸一: 研修医のための神経内科診療, 新興医学出版社, 東京, 2010, pp248-252
5. 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋, 炎症・再生医学事典, 朝倉書店, 東京, 2009, pp453-456
6. 中村昭則, 武田伸一: ジストロフィン異常症. 内科学症例図説, 朝倉書店, pp 575-577, 2009
7. 中村昭則, 武田伸一: Duchenne型筋ジストロフィー. TOPICS 治療研究の現状, 桢中征哉監修, 小牧宏文編集, 小児筋疾患診療ハンドブック, 診断と治療社, pp93-98, 2009

## II 学会発表

### <国外>

#### 【特別講演・シンポジウム】

1. Takeda S: Advances in molecular and cell therapy of Duchenne muscular dystrophy. 75th Anniversary of Albert Szent-Györgyi's Nobel Prize Award, Szeged, Hungary, 3.24, 2012
2. Takeda S: Molecular mechanism of muscle hypertrophy –NO/peroxynitrite-induced activation of TRPV1-.University of Geneva, Geneva, Switzerland, 3.21, 2012
3. Takeda S: Neuromuscular disorders; Current status of treatment of muscular dystrophy in Japan. The Korean Child Neurology Society Meeting, Seoul, Korea, 10.22, 2011
4. Takeda S: TREAT-NMD Task Force Meeting. Task Force-Regional Feedback, Freiburg, Germany, 6.7, 2011
5. Takeda S: Isolation and characterization of a long-term self-renewable population in activated satellite cells. 4<sup>th</sup> International congress of Myology, Lille, France, 5.11, 2011
6. Takeda S: Treatment in Muscular Dystrophy: Exon Skipping. 10th Annual Meeting of the Asian Oceanian Myology Center (AOMC), Auckland, New Zealand, 2.26, 2010
7. Takeda S: Advances in Molecular Therapy Research for Muscular Dystrophy. Lecture for Neurologists in Gangnam Severance Hospital, Yansei University College of Medicine, Seoul, Korea, 2.8, 2011
8. Takeda S: Antisense oligos therapy for muscular dystrophy. Lecture at the Symposium of the Rehabilitation, Yansei University College of Medicine, Seoul, Korea, 2.7, 2011
9. Takeda S: Molecular and cellular control of muscle satellite cells, 2010 FASEB Summer Research Conference Skeletal Muscle Satellite & Stem Cells, Arizona, USA, 7.19, 2010
10. Takeda S : Gene Transfer Therapy of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). 9<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (AOMC), Seoul , Korea, 3. 26, 2010
11. Takeda S: Potential of muscle stem cells and cell therapy for Duchenne muscular dystrophy . Invited lecture, 14th International Congress of the World Muscle Society, Geneva, Switzerland, 9. 12, 2009
12. Takeda S: The dystrophic dogs as an excellent animal model of Duchenne muscular dystrophy (DMD). Invited lecture, 14th International Congress of the World Muscle Society, Geneva, Switzerland, 9. 10, 2009
13. Takeda S: Exon skipping therapy toward Duchenne muscular dystrophy . Eighth French-Japanese workshop on muscular dystrophies, Paris, France, 7. 4, 2009
14. Miyagoe-Suzuki Y, Motohashi N, Yada E, Segawa M, Wang B, Harano C, Masuda S, Yoshida M, Takeda S: Making muscle from induced pluripotent stem (iPS) cells. Eighth French-Japanese workshop on muscular dystrophies, Paris, France, 7. 3, 2009
15. Takeda S: Exon skipping , Panel introductions and Project summaries : Parent project muscular dystorophy, Atlanta, USA, 6. 26, 2009
16. Takeda S: Muscle stem cells and cell therapy for Duchenne muscular dystrophy. 18th Lake Shirakaba Conference, Vedbaek, Denmark, 6. 21, 2009
17. Takeda S: Significance of the dystrophin-glycoprotein complex that connects the cytoskeleton to the basal lamina. Yokosuka Science Festa 2009, 8<sup>th</sup> Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, Yokosuka, 6. 6, 2009
18. Takeda S: Plenary Lecture: Advances of Molecular Therapy Research on Dystrophin-deficient Muscular Dystrophy. 8th Annual Meeting of the Asian Oceanian

Myology Center (AOMC), Mumbai, India,  
5.23, 2009

【国際学会】

1. Takeda S: Neuromuscular disorders; Current status of treatment of muscular dystrophy in Japan. The Korean Child Neurology Society Meeting, Seoul, Korea, 10.22, 2011
2. N Ito, K. Akira, Y Suzuki, U Ruegg, S Takeda: nNOS is an essential mediator for mechanical overload-induced muscle hypertrophy. International Conference On Muscle Wasting , Ascona, Switzerland, 9.20, 2011
3. Wang B, Ito N, Ono Y, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: TGF- $\beta$  and BMP signals limit reprogramming of aging fibroblasts from dystrophin-deficient mdx muscle. International society for stem cell research, 9<sup>th</sup> Annual meeting, Toronto, Canada, 6.17, 2011
4. Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Kasahara Y, Chiyo T, Okada T, Takeda S: Immune tolerance induction in canine X-linked muscular dystrophy with rAAV9-microdystrophin transduction. American society of gene & cell therapy 14th Annual meeting, Seattle, USA, 5.21, 2011
5. Aoki Y, Nagata T, Yokota T, Takeda S: Mechanism of uptaking Morpholino into dystrophin-deficient muscle fibers. American society of gene & cell therapy 14th Annual meeting, Seattle, USA, 5.20, 2011
6. Kasahara Y, Kinoh H, Okada H, Shin JH, Nishiyama A, Hosoyama S, Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Long-term engraftment of mesenchymal stromal cells that can differentiate to form myogenic cells in dog with Duchenne muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy 14th Annual meeting, Seattle, USA, 5.20, 2011
7. Ono Y, Masuda S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Identification of a long-term self-renewable population in activated satellite cells. The molecular and cellular mechanisms regulating skeletal muscle, development and regeneration, EMBO conference series, Wiesbaden, Germany, 5.13, 2011
8. Aoki Y, Nagata T, Shimizu Y, Takeda S: Challenges for antisense oligonucleotide-based therapeutics, in particular for exon 51-skipping in Duchenne muscular dystrophy. 4<sup>th</sup> International conference on modeling, simulation and applied optimization. Kuala Lumpur, Malaysia, 4.21, 2011
9. Nakamura H, Nishino I, Komaki H, Mori M, Ooya Y, Motoyoshi Y, Matsumura T, Takeda S, Kawai M: REMUDY-DMD/BMD patient registry in Japan. 15<sup>th</sup> International Congress of World Muscle Society (WMS), Kumamoto, 10.15, 2010
10. Shimizu Y, Saito T, Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Osawa M, Takeda S: Skipping of exons 6 and 8 of the DMD gene has been achieved in myogenic cells from an exon-7 deleted DMD patient: direct application of antisense sequences found in study with canine muscular dystrophy. 15<sup>th</sup> International Congress of World Muscle Society (WMS), Kumamoto, 10.15, 2010
11. Aoki Y, Yokota T, Saito T, Nakamura A, Nagata T, Okazawa H, Takeda S : Feasibility and effectiveness of exon 51 skipping in human-like mdx mutation. American Society of Gene & Cell Therapy 13th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2010
12. Kasahara Y, Kinoh H, Okada H, Shin JH, Nishiyama A, Hosoyama S, Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Cell therapeutic approach to Duchenne muscular dystrophy using myogenic differentiation of multipotent mesenchymal stromal cells. American society of gene & cell therapy 13th Annual meeting, Washington DC, USA,



- 5.20, 2010
13. Yokota T, Saito T, Urasawa N, Nagata T, Nakamura A, Kole R, Sazani P, Partridge T, Takeda S, Hoffman E : Multiple exon-skipping using cell-penetrating morpholinos for dystrophic dogs. American society of gene & cell therapy 13th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.20, 2010
  14. Hoffman E , Yokota T, Lu QL, Partridge T, Takeda S : Systemic anti-sense in DMD: Progress, and hurdles facing clinical implementation of exon-skipping. The Ottawa conference on new directions in biology & disease of skeletal muscle, Ottawa, Canada, 5.6, 2010
  15. Segawa M, Wang B, Harano C, Suzuki Y, Matsuda R, Takeda S: Generation and muscle differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells from adult mdx mice. (poster) Keystone Symposia: Stem cell differentiation and dedifferentiation. Keystone Resort, Keystone, Colorado, February 15 - 20, 2010
  16. Imamura M, Takeda S: Searching for Loss of Imprinting of the  $\epsilon$ -Sarcoglycan Gene in Cells of  $\epsilon$ -Sarcoglycan Partial Knockout Mice. Poster, The American Society for Cell Biology 49th Annual Meeting, San Diego, USA, 12. 10, 2009
  17. Takeda S: Rodent vs. "Large Animal" models, Animal models assessment session, Bringing down barriers-translational medicine in inherited neuromuscular diseases, TREAT-NMD NIH International Conference, Brussels, Belgium, 11. 18, 2009
  18. Yokota T, Takeda S: PMO and PPMO in the dystrophic dog. CINRG (The Cooperative International Neuromuscular Research Group) annual meeting, Washington D. C. , USA, 11. 7, 2009
  19. Nakamura A, Kobayashi M, Yuasa K, Yugeta N, Takeda S: The opening of pulmonary respiration resulted in muscle degeneration of diaphragm in canine X-linked muscular dystrophy. Poster, 14th International Congress of the World Muscle Society, Geneva, Switzerland, 9. 11, 2009
  20. Ito N, Ampong BN, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Neuronal nitric oxide synthase is an essential mediator for muscle hypertrophy, International Congress of Physiological Sciences, Kyoto, 7. 29, 2009
  21. Yada E, Harano C, Motohashi N, Segawa M, Wada MR, Nakagawa R, Masuda S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells from adultmdx mice, 7th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Barcelona, Spain, 7. 9, 2009
  22. Ishii A, Shin JH, Katakai Y, Ono F, Okada T, Takeda S: Feasibility study of AAV8-mediated gene therapy for muscular dystrophy using normal primates . American Society of Gene Therapy 12th Annual Meeting, San Diego, CA, USA, May 27-30, 2009
- <国内>
- 【特別講演・シンポジウム】
1. 武田伸一：筋ジストロフィー新規治療法開発の最前線。革新的バイオ医薬品：研究開発と評価科学の最新動向，日本薬学会第132年会，札幌，3.29, 2012
  2. 武田伸一：特別講演：筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の現状と未来。第17回信州遺伝子治療研究会，長野，1.20, 2012
  3. 武田伸一：筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法の現状と未来。第2回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム，東京，1.19, 2012
  4. 武田伸一：臨床研究の推進を担うトランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）。国立精神・神経医療研究センター 山梨大学連携講演会，山梨，11.28, 2011
  5. 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新たな治療へ。第60回兵庫県神経疾患懇話会，神戸，10.01, 2011

6. 武田伸一：モルフォリノオリゴヌクレオチドによる Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療の臨床応用, 日本薬学会第 26 年会, 東京, 5.29, 2011
  7. 武田伸一：骨格筋の幹細胞と再生の分子機構, 第 3 回シグナルネットワーク研究会, 東京, 5.27, 2011
  8. 武田伸一：デュシェンヌ型に対するエクソンスキップ治療. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
  9. 武田伸一：筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発. 第 9 回日本再生医療学会総会, 3. 19, 2009
  10. 武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィーに対する分子治療の進歩. 第 32 回日本分子生物学会年会, 12. 10, 2009
  11. 鈴木 友子, 武田伸一：Molecular and cellular mechanisms of mechanosensing nNOS regulates skeletal muscle mass, 第 32 回分子生物学会, パシフィコ横浜, 12. 10, 2009
  12. 武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療法の開発 エクソン・スキッピング法を中心に. 微生物化学研究所, 9. 16, 2009
  13. 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療を目指して—エクソン・スキッピングを中心に—. 生研センターイノベーション研究 夏の勉強会, 徳島大学, 9. 25, 2009
  14. 鈴木 友子, 伊藤 尚基, 武田伸一, 鈴木直輝：神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) は骨格筋の可塑性の制御因子である, 第 17 回日本運動生理学会大会 シンポジウム V：骨格筋の可塑性, 東京, 7. 26, 2009
  15. 武田伸一：筋疾患のトランスレーショナルリサーチ (基礎から臨床へ), シンポジウム「精神・神経・筋疾患のトランスレーショナルリサーチ」, 第 52 回日本神経学会大会, 伊香保, 6. 24, 2009
  16. 武田伸一：遺伝子治療と再生医療, 筋ジストロフィーの遺伝子治療～エキソンスキッピングを中心に, 第 27 回日本神経治療学会総会, 熊本, 6. 11, 2009
  17. 武田伸一：難治性筋疾患の病態機序—CK 発見から 50 年—治療の時代へ, モルフォリノを用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの治療, 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5. 21, 2009
  18. 武田伸一：遺伝子治療の夢と現実, 第 6 回日本神経学会生涯教育講演セミナー, 仙台, 5. 19, 2009
  19. 岡田尚巳：Development of AAV vector production system and therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. 熊本大学グローバル C O E リエゾンラボ研究会, 熊本, 11.11, 2009
  20. 岡田尚巳：ベクター産生型骨髄間質細胞を利用した遺伝子治療. 日本薬学会第 130 年会, 岡山, 3. 30, 2010
- 【一般学会】
1. 伊藤尚基, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一：骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) は過負荷によって活性化され, タンパク質合成の活性化を介して筋肥大の進行を制御している. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.16, 2011
  2. 小林千浩, 谷口 (池田) 真理子, 金川 基, 游 智傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一, 戸田達史：SVA レトロトランスポゾン挿入による病的 exon-trapping と福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.14, 2011
  3. 中村美穂, 西山尚志, 鈴木友子, 武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィーの症候性キャリアからの iPS 細胞の樹立. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011
  4. Hayashita-Kinoh H, Okada H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S：AVV empty capsids mediate effective nuclear transportation of morpholino in the muscle cells. 第 17 回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.17, 2011
  5. Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin

- JH, Okada T, Takeda S: Effective transgene expression in non-human primate muscle with AVV type9 vectors following immune suppression. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.17, 2011
6. Okada H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Hohjoh H, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Disruption of common marmoset dystrophin mRNA to generate non-human primate DMD model. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.16, 2011
  7. Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Nishiyama A, Okada T, Takeda S: Dystrophic mdx mice are severely compromised with cardiac and respiratory dysfunction by genetic ablation of anti-inflammatory cytokine IL-10. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.15, 2011
  8. Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K: Protein-anchoring therapy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.15, 2011
  9. 今村道博, 松本大和, 稲葉由美, 万年英之, 武田伸一: Effect of a Point Mutation in the WWP1 Gene Associated with Chicken Muscular Dystrophy on Mouse Muscle Expressing Mutated WWP1 Transgene. 第63回日本細胞生物学会大会, 北海道, 6.28, 2011
  10. 宮崎大吾, 中村昭則, 福島和宏, 吉田邦広, 武田伸一, 池田修一: Matrix Metalloproteinase (MMP) -2 欠損による骨格筋再生障害とそのメカニズムの解明. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
  11. 中村昭則, 小林正典, 池田修一, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬横隔膜におけるジストロフィー変化の二段階制御機構. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
  12. 永田哲也, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一: アンチセンス・モルフォリンによるジストロフィン遺伝子エクソン53スキッピングの試み. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
  13. 吉村俊朗, 伊藤美佳子, 片岡英樹, 福留隆泰, Eric Krejci, 岡田尚巳, 武田伸一, 本村政勝, 辻野 彰, 吉村俊祐, 枘田智子, 中田るか, 徳田昌紘, 福田 卓, 大野欽司: コリンエステラーゼ阻害剤投与マウスとCollagenQ欠損マウスにおける運動終板微細構造の比較. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
  14. 中村治雅, 大矢 寧, 森まどか, 小牧宏文, 本吉慶史, 松村 剛, 西野一三, 村田美穂, 武田伸一, 川井 充: 筋ジストロフィー患者登録 (REMUDY) 希少疾病の治療に向けて. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
  15. 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 永田哲也, 武田伸一: モルフォリン人工核酸が筋線維に取り込まれる機構の解明. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
  16. 伊藤 尚基, Beryl Nyamekye Ampong, 工藤 明, 鈴木 友子, 武田伸一: Neural nitric oxide synthase is an essential mediator for early stage of muscle hypertrophy, 第32回分子生物学会, パシフィコ横浜, 12. 10, 2009
  17. 瀬川 亮, 王 博, 原野 千加, 鈴木 友子, 松田 良一, 武田伸一: Mdx マウスからの iPS 細胞の樹立と筋分化条件の検討, 第32回日本分子生物学会, パシフィコ横浜, 12. 10, 2009
  18. 笠原 優子, 喜納 裕美, 西山 章代, Jin-Hong Shin, 大島 幸子, 岡田尚巳, 武田伸一: MyoD 発現アデノウイルスベクターによる骨髄間葉系幹細胞の骨格筋分化誘導と細胞移植治療, 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 10. 26, 2009
  19. 岡田尚巳, 喜納 裕美, 笠原 優子, 岡田浩典, 武田伸一: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療, 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京, 9. 24, 2009

20. 青木 吉嗣, 横田 俊文, 齊藤 崇, 永田 哲也, 中村 昭則, 武田 伸一: mdx52 マウスを用いたモルフォリノによるジストロフィン遺伝子エクソン 51 スキップの前臨床研究, 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京, 9. 24, 2009
21. Ishii A, Shin JH, Katakai Y, Ono F, Okada T, Takeda S: Effective AAV8 vector-mediated microdystrophin transduction of skeletal muscles in normal primate, Japan Society of Gene Therapy The 15<sup>th</sup> Annual Meeting 2009, Osaka, 7. 11, 2009
22. Kasahara Y. N, Kinoh H, Shin JH, Nishiyama A, Hosoyama SO, Maeda MW, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Cell therapeutic approach to duchenne muscular dystrophy using myogenic differentiation of multipotent mesencymal stromal cells in dog, Japan Society of Gene Therapy The 15<sup>th</sup> Annual Meeting 2009, Osaka, 7. 11, 2009
23. 中村 昭則, 小林 正典, 武田 伸一: 筋ジストロフィヌ新生仔劇症型の病態機序に関する検討, 第50回日本神経学会総会, 仙台, 5. 19, 2009
24. 青木 吉嗣, 横田 俊文, 齊藤 崇, 中村 昭則, 武田 伸一: Mdx52 を用いたジストロフィン遺伝子エクソン 51 スキッピングの前臨床研究, 第50回日本神経学会総会, 仙台, 5. 19, 2009
25. 永田 哲也: 運動ニューロンを障害する変異 SOD1 アストロサイト由来の液性因子の解析. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 5.19, 2009
- 【その他】
1. 武田伸一: 産官学連携医療クラスタープラン (TMC). 精神・神経疾患研究開発費「独立行政法人国立精神・神経医療研究センターにおける経営戦略企画に関わる研究」(主任研究者 藤崎清道) 平成23年度 企画戦略室活動報告会(平成23年度 研究開発費発表会), 東京, 3.5, 2012
2. 岡田尚巳: 筋ジストロフィーモデルマウスモセットの開発. 精神・神経疾患研究開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究 平成23年度班会議, 東京, 12.21, 2011
3. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発. 再生医療の実現化プロジェクト平成23年度成果報告会, 文部科学省科学技術委託事業・再生医療の実現化プロジェクト(研究代表者 武田伸一), 東京, 12.9, 2010
4. 鈴木友子, 西山尚志, 瀬川 亮, 伊藤尚基, 武田伸一: 多能性幹細胞を骨格筋へ分化誘導する低分子化合物の同定の試み. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」(主任研究者 荒木敏之) 平成23年度班会議, 東京, 12.6, 2011
5. 谷口(池田)真理子, 小林千浩, 金川 基, 游智 傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一: 福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の遺伝子異常と蛋白質/細胞病態および治療に関する研究 - SVA レトロトランスポゾンによる病的エクソントラッピングと福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー -. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者 西野一三) 平成23年度班会議, 東京, 12.5, 2011
6. 木村 円, 林 由起子, 中村治雅, 森 まどか, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: Remudy 患者情報登録部門の現状と課題. 精神・神経疾患研究開発費「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者 木村 円) 平成23年度班会議, 東京, 12.2, 2011
7. 武田伸一, 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 小林正典, 中村昭則, 湯浅勝敏, 弓削田直子, 岡田尚巳: Duchenne 型筋ジストロフィー・モデル犬 CXMDJ における疾患重症度と修飾因子の解析. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成23年度班会議, 東京, 12.2, 2011

8. 武田伸一, 喜納裕美, 弓削田直子, 岡田浩典, 笠原優子, 千代智子, 岡田尚巳: ベクターを用いた筋ジストロフィー犬免疫寛容誘導療法と機能解析. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
9. 武田伸一, 鈴木友子, 西山尚志, 瀬川 亮, 中村美穂, 伊藤尚基: 多能性幹細胞を骨格筋へ分化誘導する低分子化合物の同定. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
10. 二川 健, 河野尚平, 安倍知紀, 越智ありさ, 近藤茂忠, 平坂勝也, 真板綾子, 奥村裕司, 東 端晃, 埜中征哉, 武田伸一: 筋萎縮における機械的ストレス感知機構の解明—ミトコンドリアを介した無重力ストレスの感知機構—. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
11. 上住聡芳, 深田宗一郎, 山本直樹, 武田伸一, 土田邦博: 間葉系前駆細胞による筋再生制御機構の解析. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
12. 福田恵一, 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 液性因子による変性骨格筋の再生療法の開発—G-CSF によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する有効性の検討—精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
13. 深田宗一郎, 山口賢彦, 米田智廣, 小久保博樹, 小川 遼, 上住聡芳, 伊藤尊仁, 辻川和丈, 山元 弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋幹細胞移植実現を目指した基盤的研究—Hesr1/3 を介した骨格筋幹細胞の未分化性維持機構—. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
14. 橋戸和夫, 岸 宗一郎, 小牧宏文, 青木吉嗣, 武田伸一: 血清 microRNA 測定による筋ジストロフィー新規診断法の確立—Duchenne 型筋ジストロフィー患者血清を用いた筋特異的 microRNA の量的変化—. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
15. 谷口(池田) 真理子, 小林千浩, 金川 基, 游 智傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一, 戸田達史: SVA レトロトランスポゾンによる病的エクソントラッピングと福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
16. 武田伸一, 青木吉嗣, 永田哲也, 横田俊文, Terence Partridge: 新規アンチセンス治療法開発に向けた筋線維への核酸取り込み機構の解明. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
17. 横田俊文, 青木吉嗣, 永田哲也, 中村昭則, 齊藤 崇, Kanneboyina Nagaraju, Eric Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一: エクソン 45-55 マルチ・スキッピングによるジストロフィン発現誘導と治療法の開発. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一)平成 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
18. 関根光雄, 横内 瑛, 岡庭夏己, 正木慶昭, 原川太郎, 鈴木 真, 山田剛史, 山田 研, 大窪章寛, 清尾康志, 青木吉嗣, 永田哲



- 也, 武田伸一: 遺伝子制御機能を持つ人工核酸の創出. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者武田伸一)平成23年度班会議, 東京, 12.1, 2011
19. 谷口(池田)真理子, 小林千浩, 金川 基, 遊 智傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一, 戸田達史: Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. 第6回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011
  20. 木村 円, 中村治雅, 林由起子, 松田 悠, 後藤加奈子, 森 まどか, 小牧宏文, 西野一三, 武田伸一, 川井 充: 筋ジストロフィー患者情報登録制度 Remudy の紹介. 第6回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011
  21. 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 谷端 淳, 齊藤 崇, 中村昭則, Eric Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一: モルフォリノを用いたエクソン45-55ブロックスキップにより Duchenne 型筋ジストロフィーマウスの筋病理と筋機能は改善する. 第6回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011
  22. 鈴木友子, 中村美穂, 西山尚志, 伊藤尚基, 武田伸一: 筋ジストロフィー患者由来のiPS細胞の樹立と筋分化誘導実験—進捗状況と問題点—. 第6回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011
  23. 武田伸一: 筋ジストロフィー研究の最前線, 第7回国立精神・神経医療研究センター神経内科短期臨床研修セミナー, 東京, 7.13, 2011
  24. 武田伸一: 筋ジストロフィー疾患患者からの特異的iPS細胞の樹立とその問題点, 平成23年度文部科学省科学技術試験研究委託事業, 再生医療の実現化プロジェクト 第4回夏のワークショップ, 大阪, 7.8, 2011
  25. 永田哲也: 筋ジストロフィー治療研究の進歩. 第8回筋ジストロフィー市民公開講座, 東京, 7.2, 2011
  26. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療は、どこまで近づいているのか. 第47回日本筋ジストロフィー協会九州ブロック福岡大会, 福岡, 6.11, 2011
  27. Wang B, Ito N, Ono Y, Kawaguchi N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Impact of age on the generation and re-differentiation of iPSCs derived from mdx muscle at different ages. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 5.10, 2011
  28. 笠原優子, 喜納裕美, 岡田浩典, 岡田尚巳, 武田伸一: IL-10欠損mdxマウスの作出と病態解析. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 5.9, 2011
  29. 喜納裕美, 弓削田直子, 岡田浩典, 笠原優子, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸一: 9型AAVベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎仔への遺伝子導入と免疫寛容の誘導. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 5.9, 2011
  30. 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療の最前線. 国際医療福祉大学大学院, 東京, 4.27, 2011
  31. 岡田尚巳: 遺伝子治療基盤技術の開発と応用. NCNP てんかんセンターリサーチカンファランス, 東京, 4.14, 2011
  32. 武田伸一: TMC (トランスレーショナル・メディカルセンター) について. 平成23年度国立精神・神経医療研究センター病院 新採用者オリエンテーション, 東京, 4.1, 2011
  33. 武田伸一: モルフォリノを用いた Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン51スキップ治療の臨床応用, 平成23年度臨床研究推進研究中間・事後評価委員会, 東京, 2.16, 2011
  34. 武田伸一: アデノ随伴ウイルスを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する遺伝子変異集積領域のエクソン・スキップ治療, 平成23年度臨床研究推進研

- 究中間・事後評価委員会，東京，2.16，2011
35. 武田伸一：病態解析に基づく新規筋ジストロフィー治療薬の開発，精神・神経疾患研究開発費平成 22 年度筋ジストロフィー合同班会議，東京，1.7，2011
  36. 永田哲也，武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法—臨床治験への歩み—，精神・神経疾患研究開発費平成 22 年度筋ジストロフィー合同班会議，東京，1.7，2011
  37. 武田伸一，青木吉嗣，清水裕子，横田俊文，中村昭則，永田哲也：モルフォリノが筋線維に取り込まれる分子機構の解明. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」（主任研究者 武田伸一）平成 22 年度班会議，東京，12.14，2010
  38. Yokota T, Nakamura A, Urasawa N, Kole R, Sazani P, Nagata T, Hoffman E, Takeda S, Partridge T. : Efficacy of Systemic Exon Skipping Therapy for Dystrophic Dogs Using a Cell-Penetrating, 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」（主任研究者 武田伸一）平成 22 年度班会議，東京，12.13，2010
  39. 武田伸一：DMD 筋ジストロフィーの最新治療. 第 7 回筋ジストロフィーのピアカウンセラー養成講座—デュシェンヌ型を中心として—，東京，10.31，2010
  40. 青木吉嗣，清水裕子，横田俊文，永田哲也，武田伸一：モルフォリノが筋線維に取り込まれる分子機構の解明. 第 5 回筋ジストロフィー治療研究発表会，鳴子，10.30，2010
  41. 武田伸一：近未来に迫った筋ジストロフィー治療，第 30 回全国筋ジストロフィー東京浅草大会 ～平成 22 年度患者と家族の研修会～，東京，10.8，2010
  42. 武田伸一：筋ジストロフィー研究の最前線. 第 6 回国立精神・神経医療研究センター神経内科短期臨床研修セミナー，東京，7.14，2010
  43. 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究. 社団法人日本筋ジストロフィー協会 第 47 回全国大会，新宿，5.16，2010
  44. 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療法を開発を目指して. 鍋島陽一教授退職記念シンポジウム，京都，5.9，2010
  45. 武田伸一：TMC（トランスレーショナル・メディカルセンター）について. 平成 22 年度国立精神・神経医療研究センター病院 新採用者オリエンテーション，東京，4.1，2010
  46. 武田伸一，齊藤 崇，中村昭則，清水裕子，青木吉嗣，横田俊文，永田哲也，大澤真木子：筋ジストロフィーモデル犬のマルチエクソンスキッピングに有効であったアンチセンスオリゴヌクレオチドの DMD 患者細胞への応用. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー総合班会議，東京，1.9，2010
  47. 高橋 明男，小林 正典，八幡 由美子，北秀樹，市川 慎一，弓削田 直子，中村 昭則，武田伸一：イヌ血清 CRP 値を用いた早期妊娠診断および胎仔数との関連性，厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究（武田班），12.4，2009
  48. 万年 英之，松本 大和，笹崎 晋史，藤原 哲，市原 伸恒，菊池 建機，中村 昭則，今村 道博，武田伸一：ニワトリ筋ジストロフィー原因遺伝子の同定と発症機序の解明，厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究（武田班），12.4，2009
  49. 武田伸一，瀬川 亮，本橋 紀夫，王 博，矢田 英理香，増田 智，松田 良一，鈴木 友子：人工多能性幹細胞からの骨格筋幹細胞の誘導，厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究（武田班），12.4，2009
  50. 山元 弘，深田 宗一郎，森川 大亮，伊藤 尊仁，山口 賢彦，辻川 和丈，鈴木 友子，武田伸一：mdx の病態・機能に与える遺