

- 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
14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. Imamura M, Takeda S: Searching for Loss of Imprinting of the ϵ -Sarcoglycan Gene in Cells of ϵ -Sarcoglycan Partial Knockout Mice. Poster, The American Society for Cell Biology 49th Annual Meeting, San Diego, USA, 12. 10, 2009
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. Kimura S : Importance of checking exon skipping events prior to clinical trials using systemically delivered antisense morpholino in Duchenne muscular dystrophy patients. 第14回世界筋学会, ジュネーブ スイス, 9. 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, 日本薬剤学会第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エクソン・スキップ治療. 厚生労働科学研究費 成果発表シンポジウム, 埼玉, 10.23, 2010
10. 武田伸一：特別講演 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. 世界筋学会熊本開催記念・筋ジストロフィー治療市民公開講座, 熊本, 10.11, 2010
11. 武田伸一：特別講演 筋ジストロフィーに対する新しい治療戦略. 第121回信州小児臨床談話会, 松本, 10.2, 2010
12. 武田伸一：The significance of exons skipping therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Japan-Canada Joint Mini-Symposium; "Translational Neurosciences; current topics and future perspectives", Neuro 2010 (第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経化学会大会, 第20回日本神経回路学会大会 合同大会), 神戸, 9.2, 2010
13. 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新たな治療の展開. 愛媛大学プロテオ医学研究センター学術講演会, 松山, 8.30, 2010
14. 武田伸一：独立行政法人国立精神・神経医療研究センターと筋ジストロフィーの治療法開発, 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究班」(主任研究者：川井充)平成22年度 ワークショップ, 東京, 8.7, 2010
15. 武田伸一：筋ジストロフィー症の新しい治療戦略. 第28回日本神経治療学会総会, 横浜, 7.15, 2010
16. 武田伸一：Advances of molecular therapy research on dystrophin-deficient muscular dystrophy. 第16回日本遺伝子治療学会, 栃木, 7.1, 2010
17. 永田哲也：シンポジウム Antisense Oligos for Muscular Dystrophy アンチセンスオリゴを用いた筋ジストロフィーの治療. 第51回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 2010
18. 武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィーに対する分子治療学の進歩. 第52回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.21, 2010
19. 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

20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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 回日本神経化学学会大会, 伊香保, 6. 24, 2009
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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・モルフォリノ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, 柘田智子, 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 CollargenQ 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: モルフォリノ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. 木村重美: 小児の筋疾患の治療の指標としてのアクチグラフ. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.27, 2011
17. 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
18. 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
19. 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

20. 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
21. 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ン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
22. 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 15th Annual Meeting 2009, Osaka, 7. 11, 2009
23. 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 15th Annual Meeting 2009, Osaka, 7. 11, 2009
24. 中村 昭則, 小林 正典, 武田 伸一: 筋ジストロフィー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
25. 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
26. 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
27. 木村 重美: エクソンスキッピング誘導による治療の臨床応用に向けて、適正アンチセンスと適応患者のスク

リーニング法の確立 その 2 第 51 回日本小児神経学会, 鳥取, 5. 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，武田伸二：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レンス, 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

- る治療法の開発を目指して。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・機能に与える遺伝背景の影響，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
 51. 上住聡芳，深田宗一郎，山元弘，山田治基，武田伸一，土田邦博：骨格筋に内在する間葉系前駆細胞の解析，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
 52. 裏出良博，有竹浩介，鎌内慎也，林正裕，永田奈々恵，小林正典，中村昭則，武田伸一：筋ジストロフィーの進行性軽減療法の開発，～プロスタグランジンD2をターゲットとした筋ジストロフィーの2次炎症軽減と尿中代謝物を対象とした病態進行マーカーの開発～，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
 53. 武田伸一，喜納裕美，岡田浩典，笠原優子，岡田尚巳，9型AAVベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎児・新生児への遺伝子導入，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
 54. 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），12.3，2009
 55. 横田俊文，Qi-long Lu，Terence

- Partridge, 小林 正典, 浦澤 延幸, 中村 昭則, Ryszard Kole, Peter Sazani, Hong Moulton, Eric Hoffman, 武田 伸一: 新世代モルフォリノによる筋ジストロフィー治療, 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. 3, 2009
56. 若尾 義人, 高野 裕史, 藤井 洋子, 弓削田 直子, 中村 昭則, 武田 伸一: Speckle Tracking Echocardiography を用いた CXMDJ 犬および保因犬の左室心筋局所機能評価, 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. 3, 2009
57. 中村 昭則, 武田 伸一: 筋ジストロフィー治療の現況. エクソン・スキッピング治療を中心に, 第 5 回筋ジストロフィーのピアカウンセリング養成講座, 東京, 11. 8, 2009
58. 喜納 裕美, 岡田 浩典, 笠原 優子, 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児・新生児への遺伝子導入, 第 4 回筋ジストロフィー研究合同発表会, 倉敷, 10. 31, 2009
59. 齊藤 崇, 中村 昭則, 清水 裕子, 青木 吉嗣, 横田 俊文, 大澤 真木子, 武田 伸一: 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, 第 4 回筋ジストロフィー研究合同発表会, 倉敷, 10. 31, 2009
60. 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, 武田 伸一: 人工多能性幹細胞からの骨格筋幹細胞の誘導, 第 4 回筋ジストロフィー研究合同発表会, 倉敷, 10. 31, 2009
61. 武田 伸一: RNA splicing を標的とした神経筋疾患の治療戦略, 厚生労働省化学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「筋萎縮性側索硬化症の病態に基づく画期的治療法の開発」班, 平成 21 年度ワークショップ, 東京, 7. 31, 2009
62. 武田 伸一: 筋ジストロフィーの治療研究の進歩, 筋ジストロフィーという病気をもっと知ろう, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー集学的治療と均てん化に関する研究(神野班), 特別講演, 平成 21 年度 第一回筋ジストロフィーに関する市民公開講座, 名古屋, 7. 18, 2009
63. 青木 吉嗣, 横田 俊文, 齊藤 崇, 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, 第 13 回 3 施設合同研究発表会, 東京, 6. 16, 2009
64. 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, 第 46 回筋ジストロフィー協会全国大会, 東京, 5. 17, 2009
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許
成立特許
- 1) 米国特許
特許番号: US7988957B2
2011 年 8 月 2 日成立
発明者: 岡田尚巳, 小澤敬也
発明の名称:「遺伝子導入効率増強剤 (Gene introduction efficiency enhancer)」
- 2) 日本国特許
特許番号: 4588634
2010 年 9 月 17 日成立
発明者: 岡田尚巳, 小澤敬也
発明の名称:「遺伝子導入効率増強剤 および商業的パッケージ」
- 出願
- 1) 岡田尚巳, 千代智子, 武田伸一
薬剤取り込み増強剤
特願 2012-078035, 2012 年 3 月 29 日出願

- 2) 武田伸一, 伊藤尚基, ウルスルーグ, 鈴木友子
筋肥大を促進する物質又は因子のスクリーニング法
特願 2011-200716, 2011 年 9 月 24 日出願
- 3) 武田伸一, 中村昭則, 小林正典, 岡田尚巳
筋ジストロフィーの病態および治療評価のための分子マーカー
特願 2011-142312, 2011 年 6 月 27 日出願
- 4) 岡田尚巳, 武田伸一, 喜納裕美
薬剤送達粒子及びその製造方法
特願 2011-092252, 2011 年 4 月 18 日出願
- 5) 武田伸一, 永田哲也, 他 2 名
アンチセンス核酸
特願 2011-288040, 2011 年 9 月 1 日出願

2. 実用新案登録
なし

3. その他、特記事項
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	小林祥泰 水澤英洋	神経疾患 最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	48-53
Yokota T, Takeda S	Antisense oligo-mediated multiple skipping in a dog model of duchenne muscular dystrophy	Duan D	Muscle gene therapy, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology	Springer Science+Business Media	USA	2011	299-312
Nagata T, Takeda S	The frontier of antisense oligonucleotide induced therapy	Takeda S	Fifty years of neuromuscular disorder research after discovery of creatine kinase as a diagnostic marker of muscular dystrophy	IGAKU-SHOIN Ltd	Japan	2011	56-67
木村重美	筋ジストロフィー、筋強直ジストロフィー	遠藤文夫	小児科診療ガイド	中山書店	In press		
中林哲夫	プラセボ効果	内海健, 神庭重信 藤山直樹	精神医学キーワード事典	中山書店	東京	2011	650-652
鈴木友子, 武田伸一	筋ジストロフィーモデルマウス	秋山徹 奥山隆平 河府和義	完全版マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック	羊土社	東京	2011	378-393
Okada T, Takeda S	Advances in molecular therapy research on dystrophin-deficient muscular dystrophy.	Keiia Ozawa	Gene Therapy and Regulation	World Scientific	New Jersey	2010	113-123
Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S	Mechanobiology in skeletal muscle: conversion of mechanical information into molecular signal.	Masaki Noda	Mechanos	Springer	TOKYO	2010	51-62
青木 吉嗣, 武田 伸一	筋ジストロフィー、多発筋炎	阿部 康二	研修医のための神経内科診療	新興医学出版社	東京	2010	248-252
鈴木 友子, 武田 伸一	骨格筋	松島 綱治 西脇 徹	炎症・再生医学事典	朝倉書店	東京	2009	453-456
大澤真木子, 石垣景子, 村上てるみ, 佐藤孝俊, 宍倉啓子, 鈴木暁子, 平山義人, 斉藤加代子	筋ジストロフィーの遺伝子治療導入に向けての運動機能評価に関する検討～6分間歩行試験を中心に～	国立精神・神経センター	平成20年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集(2年度班・初年度班)		東京	2009	504

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Takeda S</u> , Toda T	Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy.	<i>Nature</i>	478	127-131	2011
Takano H, Fujii Y, Yugeta N, <u>Takeda S</u> , Wakao Y	Assessment of Left Ventricular Regional Function in Affected and Carrier Dogs with Duchenne Muscular Dystrophy Using Speckle Tracking Echocardiography.	<i>BMC Cardiovasc Disord</i>	11	1-8	2011
Yamada T, Okaniwa N, Saneyoshi H, Ohkubo A, Seio K, <u>Nagata T</u> , Aoki Y, <u>Takeda S</u> , 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.	<i>J Org Chem.</i>	76	3042-3053	2011
Mizuno H, Nakamura A, Aoki Y, Ito N, Kishi S, Yamamoto K, Sekiguchi M, <u>Takeda S</u> , Hashido K	Identification of Muscle-Specific MicroRNAs in Serum of Muscular Dystrophy Animal Models: Promising Novel Blood-Based Markers for Muscular Dystrophy.	<i>PLoS One.</i>	30	e18388	2011
Miyazaki D, Nakamura A, Fukushima K, Yoshida K, <u>Takeda S</u> , Ikeda S	Matrix metalloproteinase-2 ablation in dystrophin-deficient mdx muscles reduces angiogenesis resulting in impaired growth of regenerated muscle fibers.	<i>Hum Mol Genet.</i>	20	1787-1799	2011
Nakano S, <u>Kimura S</u>	Checking exon-skipping events in candidates for clinical trials of morpholino.	<i>Pediatr Inter</i>	53	524-529	2011
Yukihara M, <u>Kimura S</u>	Effective Drug Delivery System For Duchenne Muscular Dystrophy Using Hybrid Liposomes Including Gentamicin along with Reduced Toxicity.	<i>Biol Pharm Bull</i>	34	712-716	2011
中林哲夫	「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の作成背景	日本神経精神薬理学雑誌	31 (4)	169-176	2011
中林哲夫	Escitalopramと他のうつ薬との有効性の比較	臨床精神薬理	14 (8)	1303-1312	2011
中林哲夫	Escitalopramと他のうつ薬との安全性の比較	臨床精神薬理	14 (8)	1313-1322	2011
中林哲夫, 玉浦明美, 近野健一	日本における医薬品開発の現状と展望 精神神経疾患領域の臨床開発を中心に	ファルマシア	47 (9)	793-798	2011
中林哲夫	抗うつ薬の課題と未来	医学のあゆみ	236(10)	916-922	2011
Fukaya M, Kamata A, Hara Y, Tamaki H, Katsumata O, Ito N, <u>Takeda S</u> , 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.	<i>J Neurochem</i>	116	1122-1137	2011

Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, <u>Takeda S</u> , 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.	<i>Cell Metab</i>	13	170-182	2011
Lu QL, Yokota T, <u>Takeda S</u> , Garcia L, Muntoni F, Partridge T	The status of exon skipping as a therapeutic approach to duchenne muscular dystrophy.	<i>Mol Ther</i>	19	9-15	2011
Miyagoe-Suzuki Y, <u>Takeda S</u>	Gene therapy for muscle disease.	<i>Exp Cell Res</i>	316	3087-3092	2010
Aoki Y, Nakamura A, Yokota T, Saito T, Okazawa H, <u>Nagata T</u> , <u>Takeda S</u>	In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse.	<i>Mol Ther</i>	18	1995-2005	2010
Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, <u>Takeda S</u> , Endo T, Furukawa T, Toda T	Post-translational Maturation of Dystroglycan Is Necessary for Pikachurin Binding and Ribbon Synaptic Localization.	<i>J Biol Chem</i>	285	31208-31216	2010
Sugita H, <u>Takeda S</u>	Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy.	<i>Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci</i>	86	748-56	2010
Saito T, Nakamura A, Aoki Y, Yokota T, <u>Okada T</u> , Osawa M, <u>Takeda S</u>	Antisense PMO Found in Dystrophic Dog Model was Effective in Cells from Exon 7-Deleted DMD Patient.	<i>PLoS One</i>	5 卷 8 号	pii: e12239	2010
Masamizu Y, <u>Okada T</u> , Ishibashi H, <u>Takeda S</u> , Yuasa S, Nakahara K	Efficient gene transfer into neurons in monkey brain by adeno-associated virus 8.	<i>Neuroreport</i>	21	447-451	2010
Yajima H, Motohashi N, Ono Y, Sato S, Ikeda K, Masuda S, Yada E, Kanesaki H, Miyagoe-Suzuki Y, <u>Takeda S</u> , Kawakami K	Six family genes control the proliferation and differentiation of muscle satellite cells.	<i>Exp Cell Res</i>	316	2932-2944	2010
Fukada S, Morikawa D, Yamamoto Y, Yoshida T, Sumie N, Yamaguchi M, Ito T, Miyagoe-Suzuki Y, <u>Takeda S</u> , Tsujikawa K, Yamamoto H	Genetic background affects properties of satellite cells and mdx phenotypes.	<i>Am J Pathol</i>	176	2414-2424	2010
Ishigaki K, Mitsuhashi S, Kuwatsuru R, Murakami T, Shishikura K, Suzuki H, Hirayama Y, Nonaka I, <u>Osawa M</u>	High-density areas on muscle CT in childhood-onset Pompe disease are caused by excess calcium accumulation.	<i>Acta Neuropathol</i>	120	537-543	2010
Matsumoto H, Maruse H, Sasazaki S, Fujiwara A, <u>Takeda S</u> , Ichihara N, Kikuchi T, Mukai F, Mannen H	Expression pattern of WWP1 in muscular dystrophic and normal chickens	<i>J. Poult. Sci</i>	46	95-99	2009
Kobayashi M, Nakamura A, Hasegawa D, Fujita M, Orima H, <u>Takeda S</u>	Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging	<i>Muscle Nerve</i>	40 卷 5 号	815-826	2009
Nakamura A, <u>Takeda S</u>	Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy	<i>Neuropathology</i>	29 卷 4 号	494-501	2009
Chang H, Yoshimoto M, Umeda K, Iwasa T, Mizuno Y, Fukada S, Yamamoto H, Motohashi N, Miyagoe-Suzuki Y, <u>Takeda S</u> , Heike T, Nakahata T	Generation of transplantable, functional satellite-like cells from mouse embryonic stem cells	<i>FASEB J</i>	23 卷 6 号	1907-1919	2009

Yokota T, Lu QL, Partridge T, Kobayashi M, Nakamura A, Takeda S, Hoffman E	Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in Duchenne dystrophy dogs	<i>Ann Neurol.</i>	65 卷 6 号	667-676	2009
Miyagoe-Suzuki Y, Masubuchi N, Miyamoto K, Wada MR, Yuasa S, Saito F, Matsumura K, Kanesaki H, Kudo A, Many H, Endo T, Takeda S	Reduced proliferative activity of primary POMGnT1-null myoblasts in vitro	<i>Mech Dev</i>	126 卷 3-4 号	107-116	2009
Yokota T, Takeda S, Lu QL, Partridge TA, Nakamura A, Hoffman EP	A renaissance for antisense oligonucleotide drugs in neurology: exon skipping breaks new ground	<i>Arch Neurol.</i>	66 卷 1 号	32-38	2009
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	<i>Mol Ther.</i>	17 卷 1 号	73-80	2009
大澤真木子, 舟塚 真	先天性筋ジストロフィー（福山型を中心に）	<i>J Clin Rehab</i>	19 (1)	89-93	2010
Kimura S, et al.	A 2-bp deletion in exon 74 of the dystrophin gene does not clearly induce muscle weakness.	<i>Brain Dev.</i>	31	169-172	2009
Nicolino N, Kimura S, et al.	Clinical Outcomes after Long-term Treatment with Alglucosidase Alfa in Infants and Children with Advanced Pompe Disease.	<i>Genet. Med.</i>	11	210-219	2009
Kimura S, et al	A case report of myoclonic epilepsy with ragged-red fibers without increased lactate levels.	<i>Pediatr. Neurol.</i>	41	46-48	2009
中林哲夫, 中村治雅, 岡本長久	本邦における国際共同治験の現状と課題 -抗うつ薬開発の最近の動向-	臨床精神神経薬理	13	255-263	2010

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

青木吉嗣, 武田伸一

筋ジストロフィーのうち、最も患者数が多く重症のデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対する新しい治療法として、アンチセンス人工核酸を用いたエクソン・スキップ療法が近年有望視されている。われわれは、DMD モデルマウスを対象にした前臨床的研究を行い、エクソン51スキップにより短縮型ジストロフィンを正常の約20%誘導することで、筋機能が改善することを実証した¹⁾。一方、DMD患者を対象とした、アンチセンス人工核酸の経皮下全身投与によるエクソン51スキップの用量漸増試験 (第I/IIa相)の結果が、2011年の『New England Journal of Medicine』に報告された²⁾。これらの成果を受けて、エクソン51スキップの国際共同試験 (第III相)が日本、フランス、ドイツなどで進行中である。

本項では、DMDの新規治療法の中で、最も臨床応用に近いと期待されている、アンチセンス人工核酸を用いたエクソン・スキップ療法について、どのように研究が進められ、臨床への展開が期待されているのかを中心に述べたい。

A | デュシェンヌ型筋ジストロフィー とベッカー型筋ジストロフィー

筋ジストロフィーは、骨格筋の変性、壊死、再生を主病変とし、臨床的には進行性の筋力低下をみる遺伝性の疾患である。筋ジストロフィーのうち、最も患者数が多く重症なデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、ジストロフィン遺伝子 (Xp21.2) の変異により、骨格筋形質膜の安定に重要なジストロフィンが欠損することで発症する³⁾。DMDは、X染色体連鎖性の遺伝形式をとり、新生男児3,500人に1人の割合で発症する。2～5歳時に歩行の異常で気づかれることが多く、徐々に筋力低下が進行して11～13歳頃に独り歩きができなくなり、30歳前後で心不全や呼吸不全で死に至る⁴⁾。

一方で、ジストロフィンの欠損が不完全な場合には軽症のベッカー型筋ジストロフィー (BMD)

の表現型をとる⁵⁾。BMDの表現型は、高クレアチンキナーゼ血症のみを呈する軽症から、DMD同様に高度な筋萎縮と筋力低下を呈する重症なものまで多岐にわたるが、一般にDMDに比べ骨格筋症状は軽いことが多い⁴⁾。

B | ジストロフィン遺伝子変異の表現型 とフレームシフト説

ジストロフィン遺伝子変異の内訳は、欠失65%、重複9%、点変異26%である⁶⁾。特に、エクソン3-8領域および45-55領域の2ヵ所に欠失や挿入変異が集中するホットスポットが存在する⁶⁾。Monacoらは、ジストロフィン遺伝子の欠失を有する患者において変異によるアミノ酸の読み枠のズレに注目し、欠失するエクソンの塩基の総計が3の倍数の場合 (インフレーム) にはBMD、3の倍数でない場合 (アウトオブフレーム) にはDMDの表現型をとることを発見し、「フレームシフト説」を提唱した⁵⁾。「フレームシフト説」の適合性は90%を超え、特にジストロフィンのロッドドメインに生じた変異のほとんどを説明可能である⁷⁾。

C | デュシェンヌ型筋ジストロフィー に対する新規治療法開発の動向

現在、DMDに対して有効と認められている治療は、糖質コルチコイド治療、脊椎変形に対する対症的な手術治療と呼吸補助および心不全に対する対策だけであり、いまだ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はない⁴⁾。DMDに対する新しい治療戦略は、アンチセンス人工核酸、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬、マイオスタチン阻害薬などを用いた薬物治療、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療、筋衛星細胞を用いた細胞治療の3つに大きく分類できる (http://www.cureduchenne.org/site/PageServer?pagename=research_index)。その中で、最も臨床応用に近

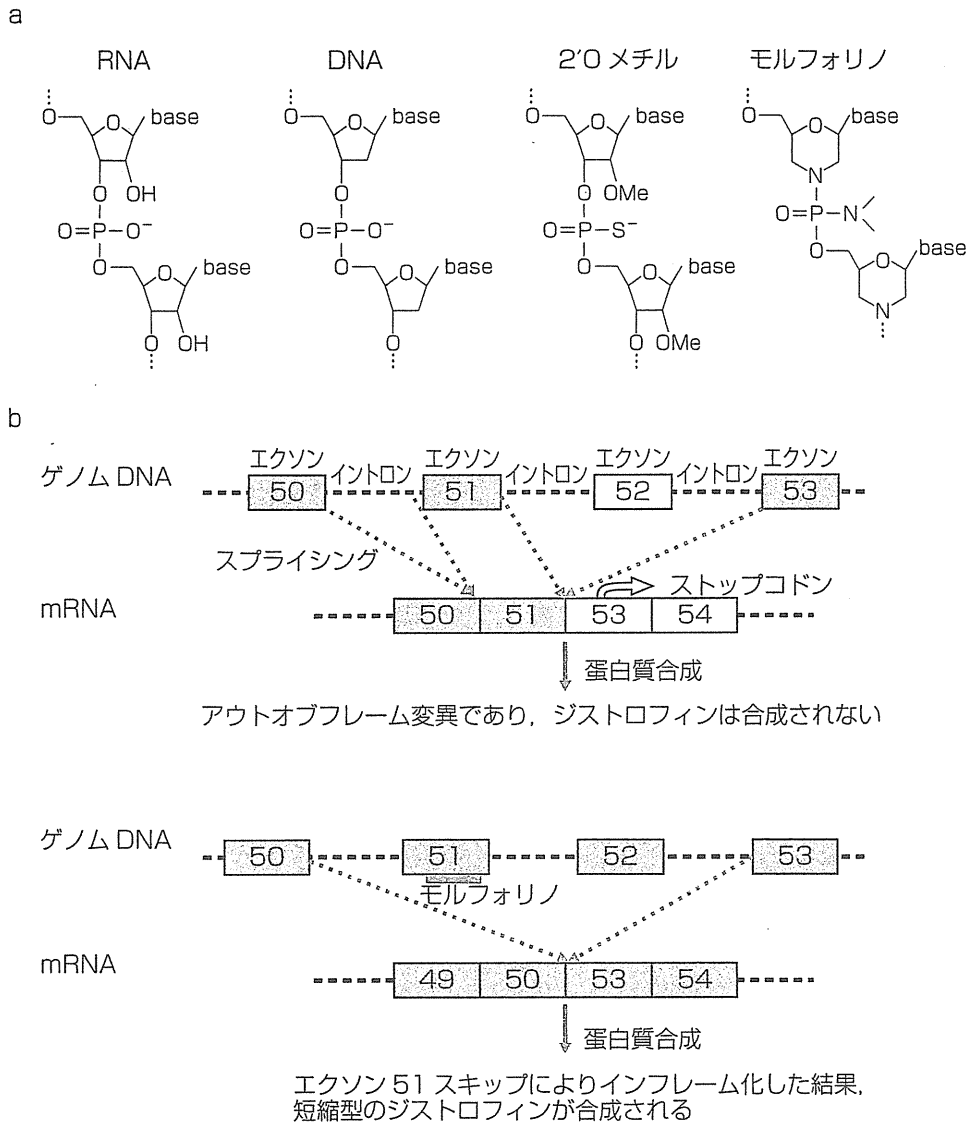


図1 ◆ アンチセンス人工核酸を用いたエクソン・スキップ療法

a: エクソン・スキップに用いるアンチセンス人工核酸の化学式.

b: *mdx52* マウスに対するエクソン51スキップの原理. *mdx52* マウスにおけるスプライシング(上段). モルフォリノによるエクソン51スキップの誘導(下段).

いと期待されている治療法は、アンチセンス人工核酸を用いたエクソン・スキップ療法である。

エクソン・スキップでは、アンチセンス人工核酸を用いて、mRNA前駆体からmRNAへのスプライシングの過程で、RNA-蛋白質複合体であるスプライソソームとmRNA前駆体の特異的配列との結合を阻害することにより、遺伝子変異をもつ、あるいはその近傍のエクソンを人為的にスキップさせて、アウトオブフレーム変異をインフレーム化することを企図している(図1)。エクソン・スキップにより発現回復するジストロフィン、正常なジストロフィンの蛋白質構造を一部欠

くことになるが、アクチン結合ドメインやシステインリッチドメインなどの重要な領域は保存される。その結果、重症のDMDの表現型が軽症に変換されることが期待できる⁴⁾。現在、筋ジストロフィーのモデル動物を用いた*in vivo*での研究や治療に使用されている代表的なアンチセンス人工核酸には、2'O-メチルとモルフォリノがある(図1a)。そのうち、モルフォリノは、モルフォリン環構造をもつため水溶性が高く、標的mRNA前駆体に対し非常に強い配列特異的な結合が可能であり、Toll-like receptorを介した免疫応答の誘導がない、ヌクレアーゼなど生体内酵素による分

解を受けにくいなどの長所がある。一方、電荷をもたないため細胞膜の通過性が低い点が課題として指摘されている⁴⁾。

D DMDのモデル動物を対象にしたエクソンスキップの研究成果

当センターでは、アンチセンス人工核酸の薬剤承認をめざして、DMDのモデル動物を対象にしたエクソン・スキップの前臨床的研究を精力的に実施してきた。最初の成果は、筋ジストロフィー犬を対象にしたエクソン6/8スキップである。筋ジストロフィー犬は、ジストロフィン遺伝子のイントロン6のスプライス部位に点変異をもち、そのmRNAはエクソン7を欠失するためアウトオブフレームとなる。そこで、エクソン6および8を標的とした合計3種類のモルフォリノをカクテルにして経静脈反復投与を行い、明らかな毒性なく、全身骨格筋におけるジストロフィンの発現が回復し、筋機能が改善することを示した⁸⁾。本研究成果をふまえて、エクソン7欠失変異をもつ日本人のDMD患者の皮膚から採取した線維芽細胞を筋芽細胞に変換したうえで、筋ジストロフィー犬で用いたモルフォリノをカクテル投与したところ、エクソン6/8スキップを誘導できた⁹⁾。複数のエクソンを同時にスキップすることが可能になったことから、エクソン・スキップ療法の対象となるDMD患者の数が欠失変異をもつDMD患者の約80%に拡大したことが特筆される。しかしながら、筋ジストロフィー犬と同様のエクソン7欠失変異をもつDMD患者の数は少ないと考えられた。

そこで、エクソン・スキップ療法の臨床応用を実現するため、より頻度の高い欠失変異に着目した。ジストロフィン遺伝子の欠失変異の約60%が集積するエクソン45-55のホット・スポット領域を検討した結果、エクソン51をスキップの標的とした場合、対象となる患者の数は欠失変異をもつDMD患者の約13%と最も多いことが判明した⁴⁾。しかしながら、臨床データベース(<http://www.dmd.nl/>)の解析では、エクソン50および51領域を含む欠失変異はインフレームであるにもかかわらず、その表現型はDMDを呈することがあり、またエクソン51スキップにより誘導される短縮型ジストロフィンは蛋白質構造の維持に

重要とされるヒンジ3を欠くことから、エクソン51スキップにより筋機能が改善するかどうか疑問視されていた⁴⁾。われわれの研究グループは、ジストロフィン遺伝子のエクソン52欠失を有するmdx52マウスを対象に、筋注により配列を最適化したスプライスアクセプタおよびドナ部位を標的とした2種類のモルフォリノの組み合わせを、経尾静脈的に反復投与(320 mg/kg/週)した(図2a)。その結果、全身の骨格筋でヒンジ3構造を欠いた短縮型ジストロフィンの発現が野生型マウスの20%程度まで回復し、筋機能は改善した(図2b)¹⁾。本研究は、エクソン51スキップ療法を行うことの意義を前臨床的研究として初めて示した点で重要である。

E DMDに対するエクソン・スキップ療法の開発動向

次のステップは、対象となるDMD患者数の最も多いエクソン51スキップの臨床応用である。これまでに、ヒト由来細胞やマウスを用いて最適化されたアンチセンス人工核酸を用いて、DMDを対象に2'O-メチルおよびモルフォリノを、それぞれ前脛骨筋と長趾伸筋に筋肉内投与した結果、十分なジストロフィンの発現が観察された^{10,11)}。これによりDMD患者を対象にエクソン・スキップを行うことの原理証明がなされたことから、Prosensa/GSK社は、12人のDMDを対象に20 merの2'O-メチル(GSK968)を、6 mg/kgの用量で1週間ごとに、計36回経皮下全身投与後(第I/IIa相試験12回+継続試験24回)、骨格筋における短縮型ジストロフィンの発現が回復し、6分間歩行で評価した運動機能は改善することを報告した²⁾。最近Prosensa/GSK社は、無作為化二重盲検プラセボ対照試験(第III相)を開始した。本治験は、日本、フランス、ドイツなどが参加する国際共同治験であり、DMD患者180人を対象に、GSK968を6 mg/kgの用量で1週間ごとに計48回経皮下全身投与する予定である。一方、AVI社は19人のDMDを対象に、30 merのモルフォリノ(エテプリルセン)を、0.5~20 mg/kgの用量で1週間ごとに計12回経静脈全身投与後、骨格筋における短縮型ジストロフィンの発現回復を認めたが、6分間歩行の改善は認めなかった(<http://www.avibio.com/>)。現在、DMDの筋

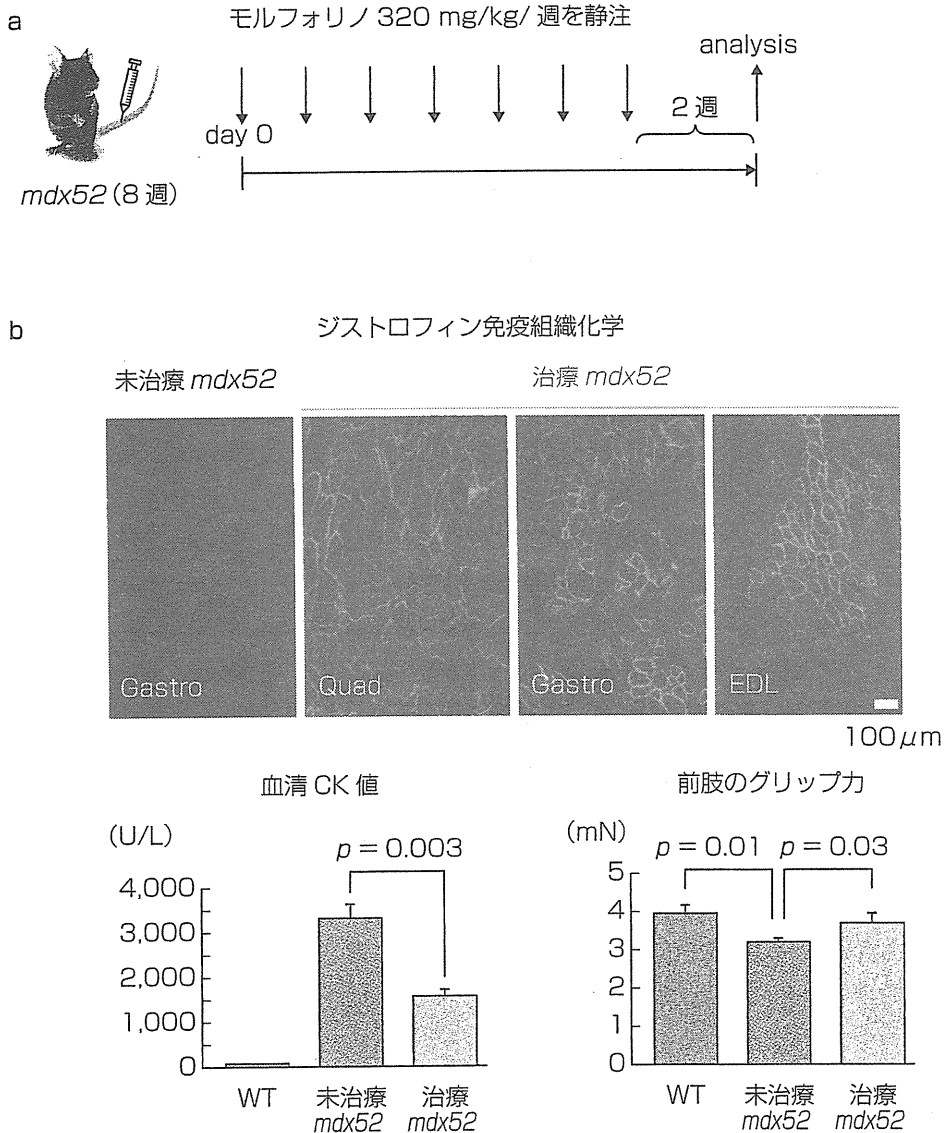


図2 ◆ エクソン51スキップにより mdx52 マウスの筋機能は改善する

a : mdx52 マウスを対象にしたモルフォリノの経尾静脈全身反復投与。

b : エクソン51スキップにより大腿四頭筋(Quad), 腓腹筋(Gastro), 長趾伸筋(EDL)を含め, 全身の骨格筋でジストロフィンの発現が回復(上段)。治療後 mdx52 マウスの筋機能は未治療 mdx52 マウスと比べて有意に改善。

機能の改善を目標に, モルフォリノを 30~50 mg/kg の用量で反復全身投与する計画があり, 日本も参加を検討中である。

エクソン51スキップの開発が進むにしたがい, エクソン51以外の複数のエクソンを標的としたエクソン・スキップ療法の開発も併行して進められている(表1)。Prosensa/GSK社は, 2' Oメチル(PRO044)を用いたエクソン44スキップの第I/II相試験を実施中である。

表1 ◆ エクソン・スキップ療法の開発動向

標的エクソン	開発段階
51	第II/III相
44	第I/II相
45	前臨床
52	
53	
55	

F | その他の遺伝性筋・神経疾患に対するアンチセンス療法の応用

アンチセンス療法の他の遺伝性筋・神経疾患への応用はすでに始まっている。代表的な疾患として、Cu/Zn superoxide dismutase (*SOD1*) 遺伝子変異に伴う“gain of toxic function”が原因の家族性筋萎縮性側索硬化症を対象にした*SOD1* 遺伝子のノックダウン療法の治験が進行中である(第I相) (<http://www.isispharm.com/Pipeline/index.htm>)⁴⁾。また、筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy type 1: DM1) のCUGリピートを対象にしたスプライソソーム関連蛋白質のprotein displacement療法や、脊髄性筋萎縮症を対象にした*SMN2* 遺伝子のエクソン7の exon inclusion 療法の開発が進んでいる⁴⁾。

G | エクソン・スキップ療法の今後の課題

これまでの研究成果から、2' O-メチルやモルフォリノ人工核酸を用いたエクソン・スキップ療法の臨床応用をさらに進めるために解決しなければならない課題も明らかとなった¹²⁾。第1に、効果は最大限でも約2~3ヵ月程度と短いため、治療の際にはアンチセンス人工核酸の反復投与が必要である。第2に、アンチセンス人工核酸の正常筋線維への取り込み効率性は低い。第3に、骨格筋と比べて心筋でのジストロフィンの発現回復レベルが低いことである。以上の課題を解決するため、近年、核酸の細胞内への取り込みを増加させる目的で、モルフォリノに細胞膜透過性ペプチドであるアルギニン、6-アミノヘキサミン酸および/またはβ-アラニンを付加したペプチド結合型モルフォリノが開発されたが、オフターゲットエフェクトが懸念されており、最適な治療用量の設定が未解決である。第4に、1つのエクソンを標的としたエクソン・スキップは、治療対象となる患者の数に限界があり、しかもそれぞれの遺伝子変異に応じたアンチセンス人工核酸が必要となる(テーラーメイド治療)。そのため複数のアンチセンス人工核酸を混合して広範囲のエクソンをスキップさせるマルチ・エクソン・スキップ療法が期待されている。特に、エクソン45-55の範囲内に大小の欠失変異をもつDMD患者に対して、エ

クソン45-55をまとめてスキップすることができれば、欠失変異を有するDMDの63%が治療対象となり得る^{6,13)}。われわれはすでに、エクソン45~55の各エクソンを標的に設計した10種類のモルフォリノを*mdx52*マウスに全身投与することにより、全身の骨格筋でエクソン45~55スキップを誘導させ、筋病理と筋力を改善できることを実証している(Aoki et al, submitted)。

おわりに

ジストロフィン欠損によるDMDに関しては呼吸不全、心不全対策の発展に伴い寿命が延長しているものの、疾患の本態に根ざした治療はいまだ確立されておらず、新規治療法の開発と並んで治験実施基盤の整備が喫緊の課題であった。近年、エクソン・スキップ療法をはじめとする治療研究が目覚ましく進歩したことを受けて、日本では、DMDなどの患者登録サイトであるREMUDY (<http://www.remudy.jp/>) が整備され、筋・神経疾患の新しい治療法の開発を目的とした国際的なネットワークであるTREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.eu/home.php>) と連携した活動を行っている。そして、2011年には、希少疾患としては日本で初めて、DMD患者を対象にした国際共同治験が開始されるに至った。DMDを対象に開発されたアンチセンス化合物を用いた新規治療法と治験実施基盤は、その他の遺伝性筋・神経疾患への応用が大いに期待されている。

文献

- 1) Aoki Y et al : 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
- 2) Goemans NM et al : Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 364 : 1513-1522, 2011
- 3) Hoffman EP et al : Dystrophin : the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51 : 919-928, 1987
- 4) 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. 生体の科学, 医学書院, 東京, 128-133, 2011
- 5) Monaco AP et al : An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 2 : 90-95, 1988
- 6) Aartsma-Rus A et al : Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 30 : 293-299,