

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））
総括研究報告書

レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

レット症候群(RTT)は年齢依存的に多彩な症状を呈する特異な発達障害である。RTTの原因遺伝子であるメチル化CpG結合タンパク2(MECP2)の基礎研究は進展しているものの、臨床研究は少なく、確立された治療法や療育法がない。本研究では、患者データベース(DB)を構築し、基礎研究とあわせてトランスレーショナルリサーチを展開し、科学的根拠に基づいた生物マーカーと早期診断法を確立し、創薬・治療法の開発を目指す。

DBの構築は臨床医、臨床遺伝医、基礎研究者、患者代表者などによる研究チームを組織し、患者登録制によるDBシステムを作った。また、これまでの見直しにより新たに診断基準を作成した。

臨床研究では、グレリンの生物学的意義を検証し、有効性が示唆された。また、CDKL5とFOXG1の臨床遺伝学的意義を評価し、診断基準への適合を検討し、臨床病型と遺伝子異常との異同を明らかにした。

基礎研究では、MECP2のメチル化DNA結合領域(MBD)の点変異の研究より、臨床症状の軽症化に関与する候補分子の同定を行なった。マウス骨髄移植の技術的確立とMecp2欠損アストロサイトの生物学的意義を解明した。また、Mecp2欠損マウスの呼吸生理の病態を調べ、治療法開発の足がかり的研究を行った。IGFBP3の過剰発現が脳にもたらす影響を調べ、シナプスの安定化に関与していることを明らかにした。さらに、15q11-13領域のMECP2を介する遺伝子発現制御機構を解明し、非典型(早期発症てんかん)RTTの原因遺伝子であるCDKL5の発症機序を明らかにした。

分担研究者

松石豊次郎 久留米大学医学部 教授
白川 哲夫 日本大学歯学部 教授
高橋 悟 旭川医科大学 講師
青天目 信 大阪大学医学部 特任助教

研究協力者

堀家 慎一 金沢大学学術総合センター 准教授
田中 輝幸 東京大学医学部 准教授
栗政 明弘 鳥取大学医学部 准教授
立森 久照 国立精神・神経医療研究センター室長
梶浦 一郎 大阪発達総合療育センター 理事長
森崎市治郎 大阪大学歯学部 教授
原 宗嗣 久留米大学医学部 助教
西 芳寛 久留米大学医学部 講師
谷岡 哲次 NPOレット症候群支援機構 理事長

A. 研究目的

レット症候群(RTT)は乳児期からの姿勢・協調運動異常、常同運動、自閉性行動障害、てんかんを主徴とし、呼吸運動異常や心電図異常、側彎症など年齢依存的に多彩な症状を呈する疾患である。RTTの原因遺伝子としてメチル化CpG結合タンパク2(MECP2)が解明されたが、その複雑な分子機構と多彩な症状、診断の困難さにより臨床研究の進展は少なく、確立された治療法や療育法がない。本研究では、これまでの疫学研究から患者データベース(DB)を構築し、基礎研究とあわせてトランスレーショナルリサーチを展開し、科学

的根拠に基づいた生物マーカーと早期診断法を確立し、創薬・治療法の開発を目指す。

DBの構築は臨床医、臨床遺伝医、基礎研究者、患者代表者などによる研究チームを組織し、諸外国を含めた広範な情報収集と意見交換を行ない、患者登録制によるDBシステムを作った。これにより、臨床研究の基盤を作り上げる。

臨床研究では、生物学的マーカーとしてのグレリン(GRL)の意義を検証した。さらに、2010年の国際的診断基準改訂をもとに、CDKL5とFOXG1の臨床遺伝学的意義を評価し、我々の診断基準への適合を検討する。基礎研究では、MECP2のメチル化DNA結合領域(MBD)の点変異がもたらす生物学的影響を解明する。骨髄移植および幹細胞移植療法をめざし、ES細胞とiPS細胞の樹立と臨床応用を展開する。また、RTTの呼吸生理に関する病態を調べた。IGFBP3の症状形成の分子病態の解析を行い、治療法開発のための基盤研究を進める。さらに、RTTおよびMECP2に関与する病態として、15q11-13領域のMECP2を介する遺伝子発現制御機構を解明し、非典型(早期発症てんかん)RTTの原因遺伝子であるCDKL5の発症機序を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 患者データベース：DB研究チームにより患者DBのあり方を検討した。これに基づき、これまでの疫学研究を参考に患者登録票を作成した(資料1)。あわせて、患者登録票記入のための手引きを作成した。また、これまでの診断基準を見直し、国際的な基準をも

とに診断基準を作成した。

(2) 臨床研究： 生物マーカーとしての GRL を検証した。レット症候群女兒 (RTT 症例) および年齢・性別等を一致させた疾患コントロール (てんかん/精神発育遅滞症例 (EP/MR 症例)) の空腹時 GRL、GH、IGF-1 の血中濃度を測定し、身体パラメーター (身長、体重、頭周囲長、BMI) との相関について比較検討した。 *CDKL5* と *FOXG1* の臨床遺伝学的意義を調べるために、非典型的レット症候群を疑われ、*MECP2* 遺伝子異常のない患者を対象とし、*CDKL5* あるいは *FOXG1* 遺伝子の塩基配列決定法を行なった。必要に応じて multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法あるいは定量的 PCR (qRT-PCR) を行なった。

(3) 基礎研究： *MECP2* の MBD の変異発現ベクターを作成し、マウス線維芽細胞に導入し、ヘテロクロマチンの集積性とその構造の影響と重症度との関連性を検討し、網羅的発現解析を行なった。 骨髄移植の解析では、放射線照射後マウスに GFP 発現骨髄細胞を移植した。また、*Mecp2* 欠損マウスからアストロサイト初代培養を行ない、細胞傷害に対する細胞生存率を WST-8 assay で評価し、グルタミン酸 (Glu) 代謝能を 1mM Glu を添加後経時的に培養上清中の Glu 濃度を測定して評価した。 RTT の呼吸病態解析では、全身型プレチスモグラフを用いて呼吸波形を 1 時間 (2-3 週齢) と 24 時間 (7 週齢) 連続で記録し、1 秒以上の無呼吸の回数を調べ、病理学的解析を行なった。病理学的解析では、8 週齢脳組織の小胞膜モノアミントランスポーター 2 (VMAT2) の免疫組織化学を行い、自律神経中枢の dorsal motor nucleus of the vagus (DMV) と呼吸リズム形成を担っている nucleus of the solitary tract (NST) および ventral respiratory group (VRG) の VMAT2 陽性 puncta 数を明視野画像処理ソフトウェア (ImagePro7.0) を用いて解析した。また、ミルナシبران (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) の内服効果を調べた。 IGFBP3 の RTT の病態への影響を調べるために、*hIGFBP3* 過剰発現マウスを作成し *Mecp2* 欠損マウスと交配し、二重変異 (*hIGFBP3*^{+/+}/*Mecp2*^{-/-}) マウスを作成した。このマウスの生後 42 日の体重と脳重量、体性感覚野の皮質厚、Golgi 染色による体性感覚野第 V 層の先端樹状突起の基部から 100 μ m の分岐数、樹状突起上のシナプスボタンの形態 (filopodia spine, mushroom spine) の数を比較した。 15q11-13 領域のインプリンティングセンター (PWS-IC) の機能を調べるために、特定性由来ヒト 15 番染色体を 1 本保持したマウス F12 細胞 (神経様細胞株) の PWS-IC 欠失改変ヒト 15 番染色体を構築し、qRT-PCR、DNA メチル化解析、DNA-FISH 法、ChIP 法で 15q11-q13 領域のクロマチン動態と遺伝子発現を解析した。

Cdk15 欠損マウスの表現型解析 (形態学的解析、電気生理学的解析、行動解析) を行なった。また、CDKL リン酸化基質スクリーニングを baculovirus 発現系

を用いて行なった。

(倫理面への配慮) 本研究では、各研究施設の当該委員会等において承認済み、あるいは承認申請中である。臨床研究では、事前に書面で承諾・不承諾をはかり、本人および保護者の承諾下で施行した。また、回収されたデータは個人照合が出来ないように、データ収集の時点から匿名化を徹底した。学内外の種々の指針や法令を遵守し実施した。

C. 研究結果

(1) 患者データベース: DBシステムを作った。これに基づき、患者団体および研究班のホームページに登録票と手引き (資料 1) を案内した。また、診断基準を作成した。

(2) 臨床研究: GRL の検証では、RTT 症例の体重と血中 GRL 濃度で負の相関が認められた。しかし、RTT 症例の身長、BMI と GRL 濃度の間には有意な相関は認められなかった。RTT 症例、EP/MR 症例ともに、その頭周囲径は GRL 濃度と正相関を、血中 IGF-1 濃度とは負相関を示した。前思春期では、RTT 症例の活性型 GRL の比率が EP/MR 症例の比率より高かった ($p < 0.05$)。非典型的 RTT の診断基準に合致したのは、*CDKL5* 遺伝子異常 1 例 (1/2)、*FOXG1* 遺伝子異常 1 例 (1/3) であった。診断基準に合致しなかったのは、重度の精神運動発達遅滞のために “退行” が困難な症例であった。

(3) 基礎研究: *MECP2* の MBD 領域の変異によるヘテロクロマチンの集積性と症状の重症度との間に関連性を見出し、発現解析の結果、変異に特異的な異常発現分子を 2 つ同定した。放射線照射後マウスに GFP 発現骨髄細胞を移植し、生着した。また、アストロサイトの初代培養では野生型に比し GFAP と S100 の発現が 2-3 倍していた。Glu 代謝能解析では、*Mecp2* 欠損は細胞増殖や生存率に影響をしなかったが、Glu トランスポーター (EAATs) と合成酵素 (GS) の発現を調べた結果、これらの遺伝子発現に異常が認められた。RTT の呼吸病態解析では、生後 2-3 週齢の *Mecp2* 欠損マウスは野生型に比し無呼吸回数が増加し、生後 7 週では暗期に比べ明期で無呼吸回数の有意な増加がみられた。病理学的には、DMV と NST、VRG は野生型に比べ VMAT2 陽性 puncta 数の著しい減少がみられた。また、生母の遺伝子型の影響を調べた結果、生後 2 週から 7 週まではヘテロ接合雌由来野生型の無呼吸回数は野生型雌由来野生型の無呼吸回数に比べ有意に多かった。さらに、ミルナシبرانの長期経口投与で、無呼吸回数の有意な減少がみられた (*Mecp2* 欠損マウスの寿命は約 20% 延長した)。 *hIGFBP3*/*Mecp2* マウスの体重は 11.95 ± 15.39 g で *Mecp2* 欠損マウスと差がなかった ($p > 0.05$)。また、脳重量は 0.28 ± 0.00 g ($p < 0.05$)、大脳皮質厚は 940.83 ± 1782.73 μ m ($p > 0.05$)、分岐数は 6.05 ± 0.66 本 ($p > 0.05$)、filopodia spine は 79.4 ± 301.72 本 ($p > 0.05$)、mushroom spine は 3.13 ± 0.59 本 ($p < 0.05$) であった。ヒト染色体工学技術を用いて PWS-IC 欠失改変母方 15 番染色体および改変

父方15番染色体の構築に成功した。PWS-IC欠失染色体で、15q11-13領域の解析で父方特異的なMAGEL2遺伝子の発現低下が認められた。また、DNA-FISH法により、父方アレレル特異的なクロマチン脱凝集はPWS-ICを欠失したにも関わらずクロマチン脱凝集状態を維持していた。一方、PWS-IC欠失母方染色体では異所的クロマチン脱凝集が起こっていた。

*Cdk15*欠損マウスは海馬神経細胞樹状突起の長さ、分枝、樹状突起スパイン形態・密度に異常が認められた。また、過剰な抜けいれん性がみられ、海馬の長期増強 (LTP) の異常等を同定した。行動解析では、不安様行動とうつ様行動の亢進等の情動異常、記憶障害、社会性の異常、日内行動の異常等を同定した。生化学的手法を用いたKOマウスの興奮性シナプス解析により、グルタミン酸受容体サブユニットの異常を同定した。さらに、CDKL5リン酸化基質スクリーニングから複数の結合蛋白質候補を得た。

D. 考察

(1) 患者データベース：疾患DBは、その疾患の実態を解明するだけでなく、患者・医療者・研究者をつなぎ、治験への基盤データとして重要である。今回作成したDBは、患者（およびその家族）主導による患者登録制はこれまでに数少ない。患者（およびその家族）が積極的に関わることで、研究への理解と課題の共有化が期待できる。全国的に3つレット症候群の患者団体が知られているが、その数は患者総数の半分に満たない。今後の課題として、登録患者数をいかに増やすかが重要である。

(2) 臨床研究： 前思春期における活性型GRL比率がRTTの身体発育（低身長・小頭症）の生物マーカーとなる可能性が推定された。今後さらに症例数を増やした検討が必要である。非典型RTTはRTTの診断基準の全てを満たさないが、類似した症状を示すものと理解される。典型的RTTでは3歳以前にてんかんを発症することはまれであるが、*CDKL5*遺伝子異常の患者は乳児期早期から難治性てんかんを発症し、それ以外の症状は多彩である。その要因として、*CDKL5*遺伝子発現のX染色体不活化パターンの影響が考えられる。非典型RTTの診断基準に合致しなかったのは、運動機能・言語機能の発達障害が重度であった症例である。*FOXP1*遺伝子異常の症例の特徴は乳児期早期からの精神運動発達遅滞と小頭症である。*FOXP1*遺伝子は14番染色体（14q12）上にあり、患者間の臨床症状の重症度は比較的均一である。乳児期から重度の精神運動発達遅滞を呈するために、退行があると判断することが難しい症例が多い。今後、患者DBにより、これらの疾患の臨床症状の特徴が明らかになり、典型的RTTとの違いが明確になることが期待される。

(3) 基礎研究： MBDの点変異がヘテロクロマチン構造の違いもたらし、MECP2の標的遺伝子の動態に影響を及ぼしていることが想定される。さらに解析を進め、軽症化に特有の遺伝子発現を見つけ出すことが期待

できる。骨髄の移植細胞のキメラ化が確認された。今後、生存個体の各種臓器への移植細胞生着状況を調べる。GRL併用による移植細胞の生着率も解析し、*Mecp2*欠損マウスの効率的な骨髄移植手技を確立する。*Mecp2*がアストロサイトに発現し、細胞の生存率に影響しないが、アストロサイトの特異的遺伝子発現に参与している。また、Glu代謝の関与が示唆された。

*Mecp2*欠損マウスの無呼吸回数が明期に多いことは、明期の光刺激が自律神経系に影響し、呼吸を不安定化させている可能性が考えられ、今後検討が必要である。延髄呼吸関連中枢のモノアミン作動性シナプスの減少とミルナシブランの無呼吸回数の改善は、RTTにみられる無呼吸発作にセロトニンあるいはノルアドレナリン神経伝達の低下が関与するという仮説を支持する。今後、他の神経伝達物質の関与についても検討する必要がある。また、生母マウスの遺伝子型の違いが無呼吸回数に影響していたことはヘテロ接合母マウスの何らかの病的因子が仔の呼吸中枢の発達を遅延させていることを示唆している。今後、分子遺伝学的解析が必要である。*hIGFBP3⁺/Mecp2*マウスは*Mecp2*欠損マウスに比して、体重は有意差はないが、脳重量は有意に軽かった。また、尖端樹状突起の分岐数やfilopodia spine数には差がなかったが、mushroom spine数は有意に減少していた。安定して存続する成熟型spineであるmushroom spineは、IGFBP3過剰発現により神経伝達の障害が示唆される。また、IGFBP3はIGF-1の機能発現に重要な分子であり、IGFBP3の動態を詳細に調べることで生物マーカーや治療法開発へ進展させることが可能性である。PWS-IC欠失父方染色体で父方アレレル特異的なクロマチン脱凝集が維持されていたことは、父方アレレル特異的なクロマチン脱凝集の形成・維持に父性発現するncRNAや*UBE3A-ATS*を必要としないことを意味している。また、PWS-IC欠失母方染色体で異所的クロマチン脱凝集が生じたことはMeCP2などのメチル化CpGを認識する分子が正常母方アレレルのコンパクトなクロマチン状態の維持に重要であることが示された。今後、15q11-13領域のクロマチン状態の形成・維持に関わる因子を同定すると共に、MeCP2を介した遺伝子発現制御機構を明らかにする。さらに、RTTの治療ターゲット分子の同定を試み、治療法の開発へ発展させる。

*CDKL5*遺伝子変異による発達障害の病態がシナプス機能異常であることが初めて明らかとなった。

E. 結論

(1) 患者データベース：RTTのDBを構築した。あわせて、診断基準の見直しを行なった。今後、セミナー等の広報活動を通して、患者データベースへの登録数を増やす。

(2) 臨床研究： RTTの身体発育マーカーとしてGRLを含めたGH-IGF-1系のホルモン測定の部分的有效性が推定できた。*CDKL5*あるいは*FOXP1*の遺伝子異常患者の中には、重度の精神運動発達遅滞のために退行の

判断が困難であり、非典型RTTの診断基準に合致しない症例もある。

(3) 基礎研究：MECP2のMBDの点変異によるヘテロクロマチンの異常と症状の重症度との相関を明らかにした。さらに、解析を進め、治療法開発へ発展させる。骨髄キメラマウスを作出した。今後、骨髄移植技術の改良とGRL投与による補助療法の研究を進める。また、*Mecp2*欠損アストロサイトの発現異常やグルタミン酸代謝の影響は病態の一部を説明できる。今後、マウス由来iPS細胞の効率良い分化誘導系の開発を進める。

*Mecp2*欠損マウスは明期の無呼吸発生回数が増加し、ミルナシブランが改善した。このことから、自律神経系のセロトニンあるいはノルアドレナリン神経伝達を改善させることで呼吸機能を含めたRTTの症状を改善できることが示唆された。*hIGFBP3*/*Mecp2*マウスの成熟spineの減少は、RTTの神経機能障害との関係論文発表

1. Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 2012;1470:89-97.
2. Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Yuko Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2012; 323: 128-133.
3. Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Delayed maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (8): 741-749.
4. Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasaoka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa A. Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2_e2 is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *J Biol Chem* 2012; 287 (17): 13859-13867.
5. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi- α -Valienamine on Murine G_{M1} -Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 92-98.
6. Kaido T, Otsuki T, Saito Y, Sugai K, Takahashi

連性が考えられる。治療法開発の糸口となる可能性が示された。MeCP2による15q11-13領域の遺伝子発現制御機構の解明は、RTTの複雑な病態を明らかにする上で重要である。15q11-q13領域のクロマチン脱凝集にPWS-IC結合因子の重要性を明らかにした。この領域の分子機構の解明はRTTのみならずASやPWS、自閉症などの分子病態解明につながる。*Cdk15*欠損マウスでは、海馬神経細胞樹状突起とスパインの形態とシナプス機能の異常があり、行動解析の結果と一致していた。

F．健康危険情報なし。

G．研究発表
1

- A, Kaneko Y, Sakakibara T, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Kakita A, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:217-225.
7. 伊藤雅之. てんかんの病理. 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 74. てんかん. 最新医学社. 大阪. 72-82pp, 2012.
8. Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T. Two neonatal cholestasis patients with mutations in the *SRD5B1* (*AKR1D1*) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis* (in press)
9. Mizuochi T, Kimura A, Tanaka A, Muto A, Nittono H, Seki Y, Takahashi T, Kurosawa T, Kage M, Takikawa H, Matsuishi T. Characterization of urinary bile acids in a pediatric BRIC-1 patient: Effect of rifampicin treatment. *Clin Chim Acta* 2012;413(15-16):1301-1304.
10. Okabe Y, Takahashi T, Mitsumasu C, Kosai K, Tanaka E, Matsuishi T. Alterations of Gene Expression and Glutamate Clearance in Astrocytes Derived from an MeCP2-null Mouse Model of Rett Syndrome. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35354
11. Takei H, Song L, Ebihara K, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M. Histaminergic effects on the frequency of repetitive spike firing in rat insular cortex. *Neurosci Lett* 2012;518:55-59.
12. Takahashi S, Matsumoto N, Okayama A, Suzuki N, Araki A, Okajima K, Tanaka H, Miyamoto A.

FOXG1 mutations in Japanese patients with the congenital variant of Rett syndrome. *Clin Genet* 2012;82: 569-573.

13. Nagai M, Meguro-Horike M, Horike S. Epigenetic defects related to assisted reproductive technologies: Large offspring syndrome (LOS). *DNA Methylation-Genomic Technologies and Impact* 2012;167-182.

2.学会発表

1. 伊藤雅之. 本邦におけるレット症候群研究の現状と課題. 2012レット症候群シンポジウムIN大阪. 大阪, 平成24年12月16日.

2. Hara M, Nishi Y, Hirata R, Yoh J, Matsuishi T. Plasma ghrelin and serum IGF-1 levels in patients with Rett syndrome and its relationship to the head growth. 12th International Child Neurology Congress 2012.5/27-6/1, Australia.

3. Okabe Y, Takahashi T, Tanaka E, Matsuishi T. Neural development of MeCP2 null embryonic stem cells. RETT syndrome Symposium in Fukuoka 平成24年4月22日 福岡.

4. Shirakawa T, Takeuchi M, Nishiyama M, Kamoshita R, Takiguchi H, Wada T. Therapeutic management of malocclusion caused by a lip sucking habit in a girl with Rett syndrome. The 21st Congress of the International Association for Disability and Oral Health, 28-31, October 2012, Melbourne.

5. Nishiyama M, Wada T, Takiguchi H, Takamori K, Asano M, Iwasa S, Suzuki A, Shirakawa T. Abnormal breathing and occlusal disharmony in a mouse model of Rett syndrome. The 21st Congress of the International Association for Disability and Oral Health, 28-31, October 2012, Melbourne.

6. 熊倉啓、中田昌利、内尾寛子、高橋悟、秦大資. FOXG1遺伝子異常を認めた congenital Rett症候群の一男児例. 日本小児神経学会近畿地方会第52回例会 平成24年10月20日, 大阪市.

7. 堀家慎一「高次遺伝子発現制御機構へのブレイクスルー」日本分子生物学会 第12回春季シンポジ

ウム、石和温泉 慶山、2012年4月26日

8. 堀家慎一 他(ポスター発表)「PEG1/MEST 遺伝子領域のゲノム刷り込み制御機構の解明」第6回日本エピジェネティクス研究会年会、学術総合センター、東京、2012年5月14日～15日

9. 堀家慎一「自閉症とエピジェネティクス」応用動物科学セミナー「エピジェネティクスの深淵」、東京大学 弥生講堂一条ホール、2012年7月20日

10. 堀家慎一 他(口演)「広汎性神経発達障害に関連する 15q11-q13 ゲノム刷り込み領域のアレル特異的クロマチンダイナミクスの解析」日本人類遺伝学会第57回大会、京王プラザホテル、東京、2012年10月24日～27日

11. Horike S. et al. A noncoding imprinted RNA、MESTIT1 is essential for the repression in cis of KLF14. The 62th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics. Nov. 6-10, 2012. San Francisco. USA

12. 田中輝幸. 遺伝子改変動物モデルによる神経発達障害研究と今後の展望. 第85回日本産業衛生学会. 名古屋. 2012年6月2日

13. 田中輝幸. Multidimensional approach to functional analysis of Cyclin-dependent kinase-like 5, the causative gene for atypical Rett syndrome」Rett Syndrome Symposium in Fukuoka. 2012. 4. 22. Fukuoka.

14. 田中輝幸. 発達障害原因遺伝子 CDKL5 の多元的アプローチによる機能解析. 東京都医学研セミナー. 東京. 2012年3月12日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特願2012-117128 発明者; 発明者; 小賤健一郎、三井薫、高橋知之 発明の名称: ヒトES/iPS細胞における遺伝子発現方法 出願日: 2012年5月23日

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし。