

201435001A

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

医薬品としての薬事承認申請をめざしたアンチセンス核酸による  
福山型筋ジストロフィー治療薬探索と非臨床試験

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 戸田 達史

神戸大学大学院医学研究科

平成27（2015）年 3月



本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究））による委託業務として、国立大学法人神戸大学が実施した平成26年度「医薬品としての薬事承認申請をめざしたアンチセンス核酸による福山型筋ジストロフィー治療薬探索と非臨床試験」の成果を取りまとめたものです。



# 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
医薬品としての薬事承認申請をめざしたアンチセンス核酸による 福山型筋ジストロフィー治療薬探索と非臨床試験 -----	1
神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 戸田 達史	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 動物モデルの整備とこれを用いた候補配列の薬効証明 -----	5
神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 小林 千浩 神戸大学大学院医学研究科 こども急性疾患学講座 池田 真理子	
2. PMDA による薬事戦略相談 -----	7
神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 小林 千浩 神戸大学大学院医学研究科 こども急性疾患学講座 池田 真理子 日本新薬株式会社 東部創薬研究所 高垣 和史	
3. GLP 原薬製造および GLP 試験 -----	9
日本新薬株式会社 東部創薬研究所 高垣 和史	
III. 学会等発表実績 -----	11
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	17

## I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究))  
委託業務成果報告(総括)

医薬品としての薬事承認申請をめざしたアンチセンス核酸による福山型筋ジストロフィー  
治療薬探索と非臨床試験  
業務主任者 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学 教授

研究要旨

福山型筋ジストロフィーは日本人特有の重篤な疾患であり、これまで治療薬は存在しない。本研究では福山型筋ジストロフィー新規治療剤としてアンチセンス核酸の開発を行っている。FCMD モデル細胞とモデル動物を用いた A3E3D5 周辺の網羅的スクリーニングによって高活性配列の探索を実施した。さらにヒトへの投与試験が開始されており安全性の問題が無いと考えられるモルフォリノ核酸(PMO)を用いてさらに配列の最適化を実施し、ミックスカクテルでなく1本のアンチセンス核酸によって高活性を示す候補配列 NS035 を見出した。この候補配列は、課題を克服するものである。またその分子病態の解明や治療法の構築にはモデルマウスを用いた研究が不可欠である。しかし、レトロトランスポゾン挿入変異のノックインマウスは糖鎖異常を示すものの病態はみとめられない。フクチン挿入変異ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスとを掛け合わせた二重変異マウス系統の病態解析の結果、フクチン挿入変異のみでは病態を示さず、ジスフェルリンの単独変異マウスでは軽度の筋ジストロフィー病変が認められた。二重変異マウスにおいては、15週齢時点でジスフェルリン単独変異マウスよりも進行した組織病態像と中心核線維数の増加が観察され、その程度は30週齢でより顕著であった。本研究で創出することに成功した新しいモデルマウスは、FCMD 病態の理解や治療法開発に有効なツールとなることが期待できる。また被検薬の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を行った。反応の放射化学的収率は出発物質から4ステップで約30%とほぼ予定通りであり、目的とする化合物を要求量を上まわって合成することができた。またPMDAの事前面談によって対面助言で使用する資料構成や内容・論点が明らかになった。結果を踏まえて、3月に安全性試験パッケージについて対面助言を実施し、候補品の開発を進める。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

小林 千浩 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学・准教授  
池田 真理子 神戸大学大学院医学研究科 こども急性疾患学講座・特命講師  
高垣 和史 日本新薬株式会社 東部創薬研究所・所長

A.研究目的

福山型筋ジストロフィーの分子病態の解明や治療法の構築にはモデルマウスを用いた研究が不可欠である。しかし、全身性のフクチンノックアウトマウスは胎生致死であり、キメラマウスは病態を呈すものの、表現型の個体差や実験の煩雑性などが問題となる。レトロトランスポゾン挿入変異のノックインマウスは糖鎖異常を示すものの病態はみとめられなかった。

福山型筋ジストロフィーの新たなモデルマウスとして、ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスとの二重変異マウスの作成を行った。

被検薬の非臨床薬物動態試験データを取得するため、被検薬の標識体が必要である。被検薬の標識体合成の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を行った。

薬事戦略相談を利用して、我々が共同研究で見出したアンチセンス核酸を、福山型筋ジストロフィー新規治療剤として開発を進める。

## B.研究方法

フクチン挿入変異ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスの掛け合わせを行い、同一マウス系統から、正常、ジスフェルリン変異、フクチン挿入変異、二重変異の4種のジェノタイプをもつ仔が得た。筋ジストロフィー病態は、骨格筋組織の HE 染色、マッソントリクローム染色、マクロファージの免疫染色、中心核線維数の定量化によって解析した。

被検薬は核酸医薬品であり、放射能ラベル体の合成を行うには低分子とは違い独自の設備やノウハウが必要である。合成の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を成功させるため、コールド（放射能ラベル体を用いない）実験を行い、そのプロトコルを委託先に提供した。

次の様に薬事戦略相談を実施した。

- ・平成 25 年 11 月 14 日 個別面談
- ・平成 26 年 9 月 17 日 事前面談（1 回目）
- ・同 12 月 25 日 事前面談（2 回目）

平成 27 年 3 月 24 日に薬事戦略相談・対面助言を実施する予定である。

（倫理面への配慮）

動物愛護の観点に基づいた実験動物計画書が

委員会により承認されている。

## C.研究結果

フクチン挿入変異ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスとを掛け合わせた二重変異マウス系統の病態解析の結果、フクチン挿入変異のみでは病態を示さず、ジスフェルリンの単独変異マウスでは軽度の筋ジストロフィー病変が認められた。二重変異マウスにおいては、15 週齢時点でジスフェルリン単独変異マウスよりも進行した組織病態像と中心核線維数の増加が観察され、その程度は 30 週齢でより顕著であった。

委託製造を成功させるため、委託先においても最初に、提供したプロトコルに則ってコールド実験を実施した。さらにその結果を踏まえ本合成に取り掛かることで、目的とする放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成をトラブルなく完了することが出来た。要求量 30 mCi を上まわる 36.5 mCi の放射能ラベル体を得ることが出来た。

### ・事前面談（1 回目）

安全性試験パッケージについては、オンターゲットだけではなく、オフターゲットも含めた非臨床パッケージ全体として議論する。対面助言の前に、論点の整理のため、年内にもう一度事前面談を行う。

### ・事前面談（2 回目）

オンターゲットおよびオフターゲットの毒性評価、一般毒性評価、遺伝毒性評価の各項目について資料に含めてほしい内容、および資料全体の構成について伝達を受けた。

## D.考察

二重変異マウス系統の解析結果から、フクチンの挿入変異マウスでは、細胞膜は潜在的に脆弱化しているものの、ジスフェルリン依存の膜修復機構が保護的に作用しているため、発症ま

で至らないものと考えられる。二重変異マウスにすることではじめて、挿入変異をもつモデルマウスが病態を呈した。従って、この新しい二重変異マウスは、レトロトランスポゾン挿入変異型の福山型筋ジストロフィーの治療法開発に有効なモデルとなることが期待される。

機器データ ( $^1\text{H-NMR}$ ) から、目的とする放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成に成功したと判断した。

2回の事前面談を実施することにより、3月に予定している対面助言で使用する資料全体の構成や内容・論点が明らかになった。対面助言では適切な話し合いが出来ると考えられる。

#### E. 結論

本研究で創出することに成功した新しいモデルマウスは、FCMD 病態の理解や治療法開発に有効なツールとなることが強く期待できる

被検薬の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を行った。反応の放射化学的収率は出発物質から4ステップで約30%とほぼ予定通りであり、目的とする化合物を要求量を上まわって合成することができた。

事前面談によって対面助言で使用する資料構成や内容・論点が明らかになった。結果を踏まえて、3月に安全性試験パッケージについて

に対面助言を実施し、候補品の開発を進める。

#### F. (健康危険情報)

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)  
(委託業務成果報告の項目参照)

2. 学会発表  
(委託業務成果報告の項目参照)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

## II. 委託業務成果報告（業務項目）



厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究))  
委託業務成果報告(業務項目)

動物モデルの整備とこれを用いた候補配列の薬効証明

担当責任者 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学 教授  
小林 千浩 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学 准教授  
池田 真理子 神戸大学大学院医学研究科 こども急性疾患学講座 特命講師

研究要旨

福山型筋ジストロフィーの分子病態の解明や治療法の構築にはモデルマウスを用いた研究が不可欠である。しかし、レトロトランスポゾン挿入変異のノックインマウスは糖鎖異常を示すものの病態はみとめられない。フクチン挿入変異ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスとを掛け合わせた二重変異マウス系統の病態解析の結果、フクチン挿入変異のみでは病態を示さず、ジスフェルリンの単独変異マウスでは軽度の筋ジストロフィー病変が認められた。二重変異マウスにおいては、15 週齢時点でジスフェルリン単独変異マウスよりも進行した組織病態像と中心核線維数の増加が観察され、その程度は 30 週齢でより顕著であった。本研究で創出することに成功した新しいモデルマウスは、FCMD 病態の理解や治療法開発に有効なツールとなることが強く期待できる。

A.研究目的

福山型筋ジストロフィーの分子病態の解明や治療法の構築にはモデルマウスを用いた研究が不可欠である。しかし、全身性のフクチンノックアウトマウスは胎生致死であり、キメラマウスは病態を呈すものの、表現型の個体差や実験の煩雑性などが問題となる。レトロトランスポゾン挿入変異のノックインマウスは糖鎖異常を示すものの病態はみとめられなかった。

福山型筋ジストロフィーの新たなモデルマウスとして、ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスとの二重変異マウスの作成を行った。

B.研究方法

フクチン挿入変異ノックインマウスとジス

フェルリン変異 SJL マウスの掛け合わせを行い、同一マウス系統から、正常、ジスフェルリン変異、フクチン挿入変異、二重変異の 4 種のジェノタイプをもつ仔が得た。筋ジストロフィー病態は、骨格筋組織の HE 染色、マッソントリクローム染色、マクロファージの免疫染色、中心核線維数の定量化によって解析した。

(倫理面への配慮)

動物愛護の観点に基づいた実験動物計画書が委員会により承認されている。

C.研究結果

フクチン挿入変異ノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスとを掛け合わせた二重変異マウス系統の病態解析の結果、フクチン

挿入変異のみでは病態を示さず、ジスフェルリンの単独変異マウスでは軽度の筋ジストロフィー病変が認められた。二重変異マウスにおいては、15 週齢時点でジスフェルリン単独変異マウスよりも進行した組織病態像と中心核線維数の増加が観察され、その程度は 30 週齢でより顕著であった。

#### D. 考察

二重変異マウス系統の解析結果から、フクチンの挿入変異マウスでは、細胞膜は潜在的に脆弱化しているものの、ジスフェルリン依存の膜修復機構が保護的に作用しているため、発症まで至らないものと考えられる。二重変異マウスにすることではじめて、挿入変異をもつモデルマウスが病態を呈した。従って、この新しい二重変異マウスは、レトロトランスポゾン挿入変異型の福山型筋ジストロフィーの治療法開発に有効なモデルとなることが期待される。

#### E. 結論

本研究で創出することに成功した新しいモデルマウスは、FCMD 病態の理解や治療法開発に有効なツールとなることが強く期待できる

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Kanagawa M, Lu Z, Ito C, Matsuda C, Miyake K, Toda T. Contribution of dysferlin deficiency to skeletal muscle pathology in asymptomatic and severe dystroglycanopathy models: generation of a new model for Fukuyama congenital muscular dystrophy. PLoS One. 9:e106721, 2014.

2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし



厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究))  
委託業務成果報告 (業務項目)

PMDA による薬事戦略相談

担当責任者 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 教授  
小林 千浩 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学 准教授  
池田 真理子 神戸大学大学院医学研究科 こども急性疾患学講座 特命講師  
高垣 和史 日本新薬株式会社 東部創薬研究所 所長

研究要旨

福山型筋ジストロフィーは日本人特有の重篤な疾患であり、これまで治療薬は存在しない。我々が共同研究によって見出したアンチセンス核酸を福山型筋ジストロフィー新規治療剤として開発するために、薬事戦略相談を利用し、安全性試験のパッケージについて相談を行った。

A.研究目的

薬事戦略相談を利用して、我々が共同研究で見出したアンチセンス核酸を、福山型筋ジストロフィー新規治療剤として開発を進める。

B.研究方法

次の様に薬事戦略相談を実施した。

- ・平成 25 年 11 月 14 日 個別面談
- ・平成 26 年 9 月 17 日 事前面談 (1 回目)
- ・同 12 月 25 日 事前面談 (2 回目)

平成 27 年 3 月 24 日に薬事戦略相談・対面助言を実施する予定である。

(倫理面への配慮) 該当せず。

C.研究結果

- ・事前面談 (1 回目)

安全性試験パッケージについては、オンターゲットだけでなく、オフターゲットも含めた非臨

床パッケージ全体として議論する。対面助言の前に、論点の整理のため、年内にもう一度事前面談を行う。

- ・事前面談 (2 回目)

オンターゲットおよびオフターゲットの毒性評価、一般毒性評価、遺伝毒性評価の各項目について資料に含めてほしい内容、および資料全体の構成について伝達を受けた。

D.考察

2 回の事前面談を実施することにより、3 月に予定している対面助言で使用する資料全体の構成や内容・論点が明らかになった。対面助言では適切な話し合いが出来ると考えられる。

E.結論

事前面談によって対面助言で使用する資料構成や内容・論点が明らかになった。結果を踏まえて、3 月に安全性試験パッケージについて対面助言を実施し、候補品の開発を進める。

(健康危険情報)

無し

F.研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

無し

2. 学会発表

無し

G.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 無し

2. 実用新案登録 無し

3.その他



厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究))  
委託業務成果報告 (業務項目)

GLP 原薬製造および GLP 試験

「薬物動態試験で使用する標識体原料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマー合成」

担当責任者 高垣 和史 日本新薬株式会社 東部創薬研究所 所長

研究要旨

福山型筋ジストロフィーは日本人特有の重篤な疾患であり、これまで治療薬は存在しない。本共同研究では福山型筋ジストロフィー新規治療剤としてアンチセンス核酸の開発を行っている。開発を進めるにあたり被検薬の非臨床薬物動態試験データを取得するためには、被検薬の標識体合成が必要となる。そこで、その原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を行った。

A.研究目的

被検薬の非臨床薬物動態試験データを取得するため、被検薬の標識体が必要である。被検薬の標識体合成の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を行った。

B.研究方法

被検薬は核酸医薬品であり、放射能ラベル体の合成を行うには低分子とは違い独自の設備やノウハウが必要である。合成の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を成功させるため、コールド（放射能ラベル体を用いない）実験を行い、そのプロトコルを委託先に提供した。

C.研究結果

委託製造を成功させるため、委託先においても最初に、提供したプロトコルに則ってコールド実験を実施した。さらにその結果を踏まえ本合成に取り掛かることで、目的とする放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成をトラブルなく完了することが出来た。要求量 30 mCi を上まわる 36.5 mCi の放射能ラベル体を得ることが出来た。

D.考察

機器データ ( $^1\text{H-NMR}$ ) から、目的とする放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成に成功したと判断した (Figure1: 標品であるモルフォリノモノマーの  $^1\text{H-NMR}$ 、Figure2: 合成した放射能ラベル体モルフォリノモノマーの  $^1\text{H-NMR}$ )。

Figure 1  $^1\text{H-NMR}$  Data of C-monomer

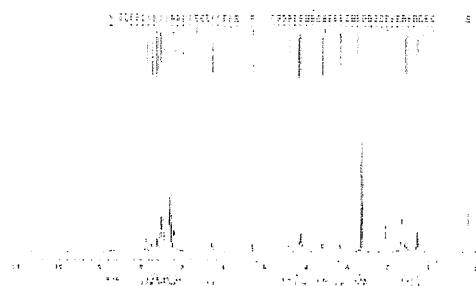
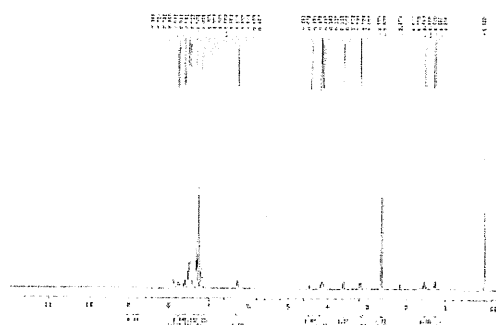


Figure 2  $^1\text{H-NMR}$  Data of [ $^{14}\text{C}$ ]C-monomer



## E. 結論

被検薬の原材料となる放射能ラベル体モルフォリノモノマーの合成の委託製造を行った。反応の放射化学的収率は出発物質から4ステップで約30%とほぼ予定通りであり、目的とする化合物を要求量を上まわって合成することができた。

### (健康危険情報)

無し

## F. 研究発表

1. 論文発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

無し

2. 学会発表  
無し

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
無し

2. 実用新案登録  
無し

3. その他



### III. 学会等発表実績

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「医薬品としての薬事承認申請をめざしたアンチセンス核酸による福山型筋ジストロフィー治療薬探索と非臨床試験」

機関名 国立大学法人神戸大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
パーキンソン病のリスク遺伝子	戸田 達史	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月23日	国内
福山型筋ジストロフィーの病態基盤と新たな治療法の開発	戸田 達史	第56回日本小児神経学会学術大会	2014年5月29日	国内
神経難病の治療と研究の現状と展望	戸田 達史	第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会	2014年6月27日	国内
Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. (ポスター)	Motoi Kanagawa, Chih-Chieh Yu, Chiyomi Ito, So-ichiro Fukada, Tomoko Chiyo, Kazuhiro Kobayashi, Takashi Okada, Shin'ichi Takeda, Tatsushi Toda.	The 13th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD)	July 8, 2014.	海外
A de novo mutation of the MYH7 gene in a large Chinese family with autosomal dominant myopathy. (ポスター)	T Toda, H Xiong, T Oda, K Kobayashi, S Wang, W Satake, H Jiao, Y Yang, Y Suzuki, S Sugano, X Wu.	19th international congress of the world muscle society	Oct 8, 2014.	海外
福山型筋ジストロフィー症の遺伝子治療研究	戸田達史	第32回全国筋ジストロフィー大阪大会	2014年10月17日	国内

Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease. (ポスター)	Wataru Satake, Daichi Shigemizu, Yutaka Suzuki, Ken Yamamoto, Hiroyuki Tomiyama, Mitsutoshi Yamamoto, Miho Murata, Nobutaka Hattori, Tatsuhiko Tsunoda, Michiaki Kubo, Shoji Tsuji, Yusuke Nakamura, Sumio Sugano, <u>Tatsushi Toda</u> .	American Society of Human Genetics Annual meeting 2014. (San Diego, U. S. A.)	Oct 20, 2014.	海外
Exome sequencing and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease. (ポスター)	<u>Tatsushi Toda</u> , Wataru Satake, Mitsutoshi Yamamoto, Miho Murata, Nobutaka Hattori, Sumio Sugano.	4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (Pattaya, Thailand)	Nov 30, 2014.	海外
神経・筋疾患の分子メカニズム、遺伝子治療、分子標的治療 / Molecular pathogenesis, genetic counseling, and molecular targeting therapy for neurological and muscular diseases.	<u>戸田達史</u>	日本人類遺伝学会第59回大会	2014年11月21日	国内
EXOME SEQUENCING AND 2ND SNP-GWAS OF PD. (ポスター)	<u>T. Toda</u> , W. Satake, N. Hattori, M. Murata.	12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (Nice, France)	Mar 19, 2015.	海外
福山型先天性筋ジストロフィーにおける血清中miRNAの発現解析 (ポスター)	<u>池田真理子</u> 、小林千浩、李知子、竹島泰弘、飯島一誠、 <u>戸田達史</u>	日本小児科学会	2014. 4. 11. 12	国内
福山型先天性筋ジストロフィーのアンチセンス治療における至適薬剤の選択	<u>池田真理子</u> 、小林千浩、佐藤洋平、若山達志、増田博文、竹島泰弘、飯島一誠、 <u>戸田達史</u>	日本小児遺伝学会	2014. 4. 10	国内

福山型先天性筋ジストロフィーのアンチセンス治療における至適薬剤の選択	池田真理子、小林千浩、佐藤洋平、若山達志、増田博文、竹島泰弘、飯島一誠、戸田達史	日本小児神経学会	2014. 5. 29	国内
福山型先天性筋ジストロフィーのアンチセンス治療における至適薬剤の選択	池田真理子、小林千浩、佐藤洋平、若山達志、増田博文、竹島泰弘、飯島一誠、戸田達史	日本人類遺伝学会	2014. 11. 20	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・ 外の別
TRPV2 is critical for the maintenance of cardiac structure and function in mice.	Katanosaka Y, Iwasaki K, Ujihara Y, Takatsu S, Nishitsuji K, Kanagawa M, Sudo A, <u>Toda I</u> , Katanosaka K, Mohri S, Naruse K.	Nat Comm 5:3932	2014	国外
Peripheral leukocyte anomaly detected with routine automated hematology analyzer sensitive to adipose triglyceride lipase deficiency manifesting neutral lipid storage disease with myopathy/triglyceride deposit cardiomyovasculopathy.	Suzuki A, Nagasaka H, Ochi Y, Kobayashi K, Nakamura H, Nakatani D, S Yamaguchi, Yamaki S, Wada A, Shirata Y, Hui SP, <u>Toda I</u> , Kuroda H, Chiba H, Hirano K.	Mol Genet Metab Rep 1: 249-253	2014	国外
Disease-associated marked hyperalphalipoproteinemia.	Hirano K, Nagasaka H, Kobayashi K, Yamaguchi S, Suzuki A, <u>Toda I</u> , Doyu M.	Mol Genet Metab Rep 1: 264-268	2014	国外



<p>The role of Pak-interacting exchange factor-<math>\beta</math> phosphorylation at serines 340 and 583 by PKC<math>\gamma</math> in dopamine release.</p>	<p>Shirafuji T, Ueyama T, Yoshino K, Takahashi H, Adachi N, Ago Y, Koda K, Nashida T, Hiramatsu N, Matsuda T, <u>Toda I</u>, Sakai N, Saito N.</p>	<p>J Neurosci 34:9268-9280</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Association of the ASCO classification with the executive function subscores of the Montreal Cognitive Assessment in patients with post-ischemic stroke.</p>	<p>Washida K, Ihara M, Tachibana H, Sekiguchi K, Kowa H, Kanda F, <u>Toda I</u>.</p>	<p>J Stroke Cerebrovasc Dis 23: 2250-2255</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Overexpression of LARGE suppresses muscle regeneration via down-regulation of insulin-like growth factor 1 and aggravates muscular dystrophy in mice.</p>	<p>Saito F, Kanagawa M, Ikeda M, Hagiwara H, Masaki T, Ohkuma H, Katanosaka Y, Shimizu T, Sonoo M, <u>Toda I</u>, Matsumura K.</p>	<p>Hum Mol Genet 23:4543-4558</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Contribution of dysferlin deficiency to skeletal muscle pathology in asymptomatic and severe dystroglycanopathy models: generation of a new model for fukuyama congenital muscular dystrophy.</p>	<p>Kanagawa M, Lu Z, Ito C, Matsuda C, Miyake K, <u>Toda I</u>.</p>	<p>Plos ONE 9:e106721</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

<p>Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex.</p>	<p>Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, <u>Toda T</u>, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T.</p>	<p>Orphanet J Rare Dis 9:125</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout.</p>	<p>Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, <u>Toda T</u>, Hattori N, Shinomiya N.</p>	<p>Ann Clin Transl Neurol 2: 302-306</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression.</p>	<p>Ohtsuka Y, Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Chiyo T, Kobayashi K, Okada T, Takeda S' I, <u>Toda T</u>.</p>	<p>Sci Rep 5:8316</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>