

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科学 教授

研究要旨

本年度は、白質疾患医療支援ネットワークの形成として下記の研究を行った。

- ① “大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン（仮題）”に関して、統括委員会を設置して、システムティックレビューを開始した。
- ② “治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステムティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成し、これらのガイドラインに、総論1；“症候からどのように診断するのか、” 総論2；先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した。
- ③ 先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボードにより各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。
- ④ 市民公開セミナーを2回（東京、大阪）実施し、自然歴調査を行った
以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい” という希望に応えた。

A. 研究目的

我々の班の対象は、大脳白質疾患および知的障害を呈する疾患であり、現在下記の疾患群を扱っている。

①白質疾患；遺伝的ミエリン形成不全；先天性大脳白質形成不全症（

(1) Pelizaeus-Merzbacher 病 (2)

Pelizaeus-Merzbacher 様病 1

3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

(4) 18q 欠失症候群 (5) Allan- Herndon-Dudley 症候群 (6) HSP60 chaperon 病 (7) Salla 病 (8)

小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症 (9) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症 (10) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

(11) 脱髄型末梢神経炎・中枢性髄鞘形成不全症・Waardenburg 症候群・Hirschsprung 病) 遺伝性脱髄疾患；アレキサンダー病、カナバン病、進行性白質脳症（皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症）

②知的障害；ATR-X,脳クレアチン欠乏症候群（アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素欠損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素欠損症、クラア

チントランスポーター欠損症）。

――

目的；

新規調査研究；国際化に対応するため、既存ガイドラインを英文化し、主治医等より、要望の多い下記2つのガイドラインを作成し、トランジション・境界疾患の調査をおこなう

治療可能な遺伝性疾患の早期診断・治療に関するガイドライン（H30,R1）

画像上の白質病変から早期診断に至る診断ガイドライン（R1,R2）

継続；小児～成人を通じた、世界水準のオールジャパン体制を構築し、情報収集把握を行い医療の均てん化とともに、患者・研究者の協調により、治療研究を推進する。

患者レジストリの難病プラットフォームへの統合、年二回の患者会セミナー、セミナーに合わせた自然歴研究、国際白質コンソーシアム GLA との会議、創薬支援を、医師、研究者、家族会等の代表からなる研究班で継続し（H30,R1, R2）、オンラインでの診断コンサルトにより、診断戦略を速やかに立案回答し、診断を紹介あるいは本研究班で実施する（H30,R1, R2）。

方法;

新規研究 1 ; 困難な診断を支援する“白質疾患診断ガイドライン”の作成

既存診断ガイドラインを英文化する (H30)
“白質疾患疑い画像からの診断ガイドライン”を作成する (R1, R2)。

ガイドラインに明記された遺伝子・生化学診断システムを構築する (R1, R2)。

新規研究 2 ; “治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン”の作成

治療法が存在する疾患について、優先的に診断、治療を開始するための“治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”を作成する (H30,R1)。

ガイドライン上の遺伝子・生化学診断システムを整備し運営する (R1, R2)。

新規研究 3 ; トランジション、境界領域を調査し継続的・包括的な提供を行う

生涯に至り、多診療科が関わる医療体制を目指すために、患者会とセミナーで蓄積された問題点に対し、オンライン会議で議論する。Q&A 形式で班のウェブサイトに掲載し、重要なものはガイドラインとして取り上げる (H30, R1, R2)。

新規白質疾患と境界領域疾患を調査し、アップデートする (H30, R1, R2)。

継続研究 ; オールジャパン体制を構築し、患者・研究者と協調し、診断・治療研究を推進する

年 2 回の患者セミナーを継続し、セミナーに合わせて自然歴の調査を継続し、治験を推進する。GLIA コンソーシアム研究者と共同研究を継続し、国際基準の疾患分類再改定を行う。MRI 画像と臨床情報からなる従来レジストリを難病プラットフォームへ統合する。AMED,NEDO 研究班を支援し、研究者、企業の RS 戦略相談に同行し、新規治療の導出に協力する (H30, R1, R2)。

期待される成果;

早期診断の実現による“神経変性前の治療開始”

神経白質病変からの疾患診断が遅れている。

白質病変は、まず MRI で気づかれるが数百種類にもおよぶ鑑別診断があり、初診時から診断計画を立案するためのガイドラインが臨床現場から待たれている。画像、臨床診断、遺伝子診断の最前線の研究者からなるチームで診断方法を示し、合わせて遺伝子、生化学的検索を日本どこでも行えるための診断体制構築を作成し、白質疾患医療の均てん化を支援する

治療可能な遺伝性神経疾患の診断が遅れている。AMED 小児希少・未診断疾患イニシアチブ等により、より年々多くの治療可能な遺伝性疾患が見出されてきている。早期診断治療が可能な疾患は、劇的な治療効果を示す反面、治療の遅れは不可逆的な神経変性をきたすため、全ての臨床医が知る必要がある。そのための診断ガイドラインを、臨床現場に提示し、AMED 研究班等の成果還元役割も担う。

トランジションの推進と境界領域調査による“もれなく生涯を支援する”

難病治療、とくにトランジションの現状を調査し、それを阻害する要因を調査する。

また診断の谷間となる境界領域の疾患定義と細分類をおこない、診断ガイドラインの改定項目と疾患を調査する。

オールジャパン診療体制の構築・研究・普及啓発による“世界水準の診断治療実現”

セミナー等の患者会支援を継続し、患者の要請に密着した班としての特色を維持する。また永続可能な画像・臨床レジストリを難病プラットフォームへ集約する。またウェブサイトは引き続き、和文英語表記で提供し国内外の患者会と、医師、研究者、行政が協調した希少難病連携体制を維持する。

以上を通じ、患者の願いである、早期診断、最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい という希望に応える。

C、研究結果および

下記の成果を得た (資料添付)。

新規研究 1 ; 困難な診断を支援する“白質疾患診断ガイドライン”の作成

1) 英文化した (H30) 既存の診断ガイドラインを、The 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2019 and 41st Malaysian Paediatric Association Annual Congressにて Clinical aspects of Childhood White Matter Diseases として招待講演にて発表した (マレーシア、小坂; 2019.9.19)

2) “大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン (仮題)”に関して、統括委員会を設置して、システマティックレビューを開始した (全班員 2019.6 月)。

新規研究 2 ; “治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン”の作成

1) “治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステマティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成した (全班員 H30,R1)。これらは順次 web に公開する。これらのガイドラインに、総論 1 ; “症候からどのように診断するのか、” 総論 2 ; 先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した (全班員 ; 診断と治療社 2019.12.10 資料 1 抜粋)。

新規研究 3 ; トランジション、境界領域を調査し継続的・包括的な提供を行う

1) 生涯に至り、多診療科が関わる医療体制を目指すために、患者会でアンケート調査を 2 回実施した (小坂、井上 ; 2019.7.13、2019.11.3 ; 資料 2 抜粋)。

4. 市民公開セミナーを 2 回実施した

第 16 回市民公開セミナーを 2019.7.13 に東京産業技術総合研究所 (同研究所人工知能研究センター西田佳史首席研究員/研究チーム長のご厚意による)、特別講演としては、患者会の希望を取り入れ、神奈川県立こども医療センター黒澤健司部長により、先天性大脳白質形成不全症の遺伝についてのご講演があり、その後は患者会からの発表を経て、家族からの疑問点などに班員が応えた。参加された患者は 20 名で (PMD17 名 HABC1 名など) 同行する家族を含め 74 名であった。スタッフとしては、班員や看護大学からのボランティア 26 名で構成し、総勢 100 名の参加者であった。特に千葉西総合病院から 7 名参加され、看護大学学生が、5 名の参加があった。患者と兄弟 ; 日本未来科学館にボランティアが連れて出かけ、例年通り、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。

第 17 回市民公開セミナー同年 11 月 3 日 (日) に大阪医科大学 (大阪医科大学解剖学近藤洋一教授、小児科大阪医科大学小児科島川修一先生福井美保先生らのご厚意による) 参加者は患者 14 名 (PMD12 名、TUBB4 2 名、診断未確定 2 名など) であった。大阪医科大学から 5 名の参加があり、スタッフとしては、託児ボランティアを含む 15 名で合計 65 名であった。講演は、疾患理解と研究の最前線の情報を知るというテーマを主体に班員によって行われ、特別講演としては、神奈川県立こども医療センター黒澤健司部長により、先天性大脳白質形成不全症の遺伝についてのご講演先生を頂いた。公演終了後患者会との活発な討論、相談を実施した。東京では、親がセミナーに集中できるように、セミナー中にこどもたちを預かり、会場に隣接する科学未来館に連れ出して遊ぶという託児を実施している。この流れが定着し、託児の依頼が増えている。大阪では、大阪医大の近藤先生、小児科の先生方にご尽力をいただいた。大阪医大の医学生ボランティアの参加が多く、保護者との交流も深まった。次世代育成の場にもなっていると思われ、今回は、患者兄弟が、養護教師を目指し、保護者へのアンケートを行い、多くの保護者が快く協力していた。

6. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営、国内外情報交流

引き続きポータルサイトを運営し、国内における担当疾患の情報交流基盤を形成した。

7. 自然歴調査

セミナーに先立つ、午前中に臨床治験のための臨床尺度の評価を行った。東京大阪でそれぞれ臨床評価尺度評価を行った。自然歴の国際共同研究を継続中。

8. オンラインでの、主治医からの診断コンサルトを行った (全班員 ; 資料 4)。

9. 診断コンサルト症例の一部に遺伝学的診断を実施し、新しい先天性大脳白質形成不全症を見出した。(全班員 ; 資料 5)。

10. GLIA と 6 回にわたるウェブ会議を行い、国際共同治験 ; 自然歴調査のプロトコルを決定した (小坂、井上)。

11. 従来レジストリを難病プラットフォームへ統合中（小坂、井上；様式；EP テクノ作成）。
12. 研究者のRS戦略相談に同行し、新規治療の導出に協力した（小坂、井上；H30, R1, R2）。
13. アレキサンダー病の遺伝学的検査と表現型解析を行った（吉田；資料6）

D. 考察

本年度は、“大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン（仮題）”に関して、統括委員会を設置して、システマティックレビューを開始し、“治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステマティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成し、これらのガイドラインに、総論1；“症候からどのように診断するのか、”総論2；先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した。また先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボードにより各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。例年通り、市民公開セミナーを2回（東京、大阪）実施し、自然歴調査を行った以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい”という希望に応えた。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

ワークショップ—新規神経代謝病の治療法—クレアチン代謝異常症 SLC6A8 異常、GAMT 欠損症、AGAT 欠損症 小坂 仁 第3回神経代謝病研究会 2018年7月5日（木）13:00～19:00 東京慈恵会医科大学1号館講堂（3階）

Gene therapy of genetic neurological disorders

Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹ 1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical

University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan 5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo 第25回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2019) 2019年7月21日（日）東京

Apomorphine was identified as a potential therapeutic drug for mitochondrial disease Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsuhashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹ 1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2 Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan Pediatric Academic Societies Meeting 2020 Philadelphia, USA

Apomorphine has a cell protective effect in mitochondrial disease cells Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsuhashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹ 1. Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2. Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan 第61回日本小児神経学会学術集会. 2019年6月1日名古屋

Long-term effect of the gene therapy using AAV vectors with the human intrinsic GLUT1 promoter for *Glut1*-deficient mice Sachie Nakamura^a, Hitoshi Osaka^a, Shin-ichi Muramatsu^{b,g}, Naomi Takino^b, Mik Ito^b, Eriko F. Jimbo^a, Kuniko Shimazaki^c, Tatsushi Onaka^d, Sumio Ohtsuki^e, Tetsuya Terasaki^f, Takanori Yamagata^a. ^aDepartment of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^bDivision of Neurology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^cDepartment of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^dDivision of Brain and Neurophysiology, Department of

Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^eDepartment of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; ^fDivision of Membrane Transport and Drug Targeting, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan; ^gCenter for Gene and Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan. ASHG(The American Society of Human Genetics) 2019 Annual Meeting 2019.10.15-20 Houston Tx USA

第6回 glut1 異常症患者会総会 Glut1 の遺伝子治療 小坂 仁 2019. 08. 31 あいち健康の森

グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾ 1) 自治医科大学小児科学 2) 自治医科大学脳神経外科学 3) 自治医科大学臨床研究支援センター4) 自治医科大学神経内科学 第61回日本小児神経学会学術集会 2019年6月1日名古屋国際会議場

難治性小児神経疾患に対する遺伝子治療 小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、小島華林¹⁾、黒川愛恵¹⁾、宮内彰彦¹⁾、池田尚広¹⁾、神保恵理子¹⁾、村松一洋¹⁾、村松慎一²⁾、山形崇倫¹⁾ 1) 自治医科大学小児科学 2) 神経内科学 第4回遺伝性代謝病研究会 東京 2019年6月29日

先天性大脳白質形成不全症 第16回市民公開セミナー 小坂 仁、小児神経疾患の遺伝子治療 東京産業技術総合研究所 2019.7.13

先天性大脳白質形成不全症 第17回市民公開セミナー 小坂 仁、小児神経疾患の遺伝子治療 大阪医科大学 2019.11.3

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療

小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、

伊藤康⁵⁾ 1)自治医科大学小児科学 2) 脳神経外科学 3) 臨床研究支援センター 4) 神経内科学

5)東京女子医科大学小児科 第2回 JMU-CGTR シンポジウム 2020日時: 2020年2月17日 自治医科大学地域医療情報研修センター中講堂

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療

小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、伊藤康⁵⁾ 1) 自治医科大学小児科学 2) 脳神経外科学 3) 臨床研究支援センター 4) 神経内科学 5)東京女子医科大学小児科 群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センターキックオフシンポジウム令和元年12月11日昭和キャンパス刀城会館

Gene therapy for Glucose Transporter Type-1 (GLUT-1) deficiency Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹ 1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan 5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo Gene & Cell Therapy Symposium 2020 2, 22 [Tokyo] 13:00 - 18:10

1. 論文発表

1. Kawahara, Y., A. Morimoto, Y. Oh, R. Furukawa, K. Wakabayashi, Y. Monden, H. Osaka and T. Yamagata (2020). "Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy." Brain Dev **42**(2): 185-191.

2. Kojima, K., T. Nakajima, N. Taga, A. Miyauchi, M. Kato, A. Matsumoto, T. Ikeda, K. Nakamura, T. Kubota, H. Mizukami, S. Ono, Y. Onuki, T. Sato, H. Osaka, S. I. Muramatsu and T. Yamagata (2019). "Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency." Brain **142**(2): 322-333.
3. Kouga, T., S. Koizume, S. Aoki, E. Jimbo, T. Yamagata, K. Inoue and H. Osaka (2019). "Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1." Mol Genet Metab Rep **20**: 100474.
4. Kuwajima, M., M. Goto, K. Kurane, H. Shimbo, N. Omika, E. F. Jimbo, K. Muramatsu, M. Tajika, M. Shimura, K. Murayama, K. Kurosawa, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "MELAS syndrome with m.4450 G>A mutation in mitochondrial tRNA(Met) gene." Brain Dev.
5. Matsumoto, A., M. Nagashima, K. Iwama, T. Mizuguchi, S. Makino, T. Ikeda, K. Muramatsu, N. Matsumoto, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation." Brain Dev **41**(8): 726-730.
6. Miyamoto, S., M. Nakashima, T. Ohashi, T. Hiraide, K. Kurosawa, T. Yamamoto, J. Takanashi, H. Osaka, K. Inoue, T. Miyazaki, Y. Wada, N. Okamoto and H. Saitsu (2019). "A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination." Mol Genet Genomic Med **7**(8): e814.
7. Miyauchi, A., T. Kouga, E. F. Jimbo, T. Matsuhashi, T. Abe, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "Apomorphine rescues reactive oxygen species-induced apoptosis of fibroblasts with mitochondrial disease." Mitochondrion **49**: 111-120.
8. Sekiguchi, F., Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. McGregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto (2019). "Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients." J Hum Genet **64**(12): 1173-1186.
9. Takata, A., M. Nakashima, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Mitsuhashi, Y. Takahashi, N. Okamoto, H. Osaka, K. Nakamura, J. Tohyama, K. Haginoya, S. Takeshita, I. Kuki, T. Okanishi, T. Goto, M. Sasaki, Y. Sakai, N. Miyake, S. Miyatake, N. Tsuchida, K. Iwama, G. Minase, F. Sekiguchi, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, Y. Uchiyama, K. Hamanaka, C. Ohba, T. Itai, H. Aoi, K. Saida, T. Sakaguchi, K. Den, R. Takahashi, H. Ikeda, T. Yamaguchi, K. Tsukamoto, S. Yoshitomi, T. Oboshi, K. Imai, T. Kimizu, Y. Kobayashi,

M. Kubota, H. Kashii, S. Baba, M. Iai, R. Kira, M. Hara, M. Ohta, Y. Miyata, R. Miyata, J. I. Takanashi, J. Matsui, K. Yokochi, M. Shimono, M. Amamoto, R. Takayama, S. Hirabayashi, K. Aiba, H. Matsumoto, S. Nabatame, T. Shiihara, M. Kato and N. Matsumoto (2019). "Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy." Nat Commun **10**(1): 2506.

10. Tulyeu, J., H. Kumagai, E. Jimbo, S. Watanabe, K. Yokoyama, L. Cui, H. Osaka, M. Mieno and T. Yamagata (2019). "Probiotics Prevents Sensitization to Oral Antigen and Subsequent Increases in Intestinal Tight Junction Permeability in Juvenile-Young Adult Rats." Microorganisms **7**(10).
11. Yamagishi, H., M. Goto, H. Osaka, M. Kuwajima, K. Muramatsu and T. Yamagata (2020). "Praxis-induced reflex seizures in two Japanese cases with ring chromosome 20 syndrome." Epileptic Disord.

2. 学会発表

Gene therapy of genetic neurological disorders
Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹ 1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan 5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
JSGCT2019, 2019年7月21日(日) 東京

Apomorphine was identified as a potential therapeutic drug for mitochondrial disease

Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsushashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹

1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2 Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan Pediatric Academic Societies Meeting2020 Philadelphia, USA

Apomorphine has a cell protective effect in mitochondrial disease cells
Akihiko Miyauchi¹), Takeshi Kouga¹), Eriko Jimbo¹), Tetsuro Matsushashi²), Takaaki Abe²), Takanori Yamagata¹), Hitoshi Osaka¹) 1.Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2.Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan 第61回日本小児神経学会学術集会. 2019年6月1日名古屋

第6回 glut1 異常症患者会総会 Glut1 の遺伝子治療 小坂 仁 2019. 08. 31 あいち健康の森

グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療 小坂 仁 1)、中村幸恵 1)、中嶋 剛 2)、久米晃啓 3)、村松慎一 4)、山形崇倫 1) 1) 自治医科大学小児科学 2) 自治医科大学脳神経外科学 3) 自治医科大学臨床研究支援センター 4) 自治医科大学神経内科学 第61回日本小児神経学会学術集会 2019年6月1日名古屋国際会議場

難治性小児神経疾患に対する遺伝子治療
小坂仁¹)、中村幸恵¹)、小島華林¹)、黒川愛恵¹)、宮内彰彦¹)、池田尚広¹)、神保恵理子¹)、村松一洋¹)、村松慎一²)、山形崇倫¹) 1) 自治医科大学 小児科学 2) 神経内科学 第4回遺伝性代謝病

研究会 2019年6月29日

先天性大脳白質形成不全症 第16回市民公開セミナー
小児神経疾患の遺伝子治療 小坂 仁
東京産業技術総合研究所 2019.7.13

先天性大脳白質形成不全症 第17回市民公開セミナー
小児神経疾患の遺伝子治療 小坂 仁
大阪医科大学 2019.11.3

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療
小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、
村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、伊藤康⁵⁾
1)自治医科大学小児科学 2)脳神経外科学 3)臨床研究支援センター 4)神経内科学
5)東京女子医科大学小児科 2回 JMU-CGTR
シンポジウム 2020 日時: 2020年2月17日 自治医科大学地域医療情報研修センター中講堂

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療
小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、
村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、伊藤康⁵⁾
1)自治医科大学小児科学 2)脳神経外科学 3)臨床研究支援センター 4)神経内科学 5)東京女子医科大学小児科
群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センターキックオフシンポジウム 令和元年12月11日 昭和キャンパス刀城会館

Gene therapy for Glucose Transporter Type-1 (GLUT-1) deficiency Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹
1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan

5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
Gene & Cell Therapy Symposium2020
2. 22 [Tokyo] 13:00 - 18:10

H. 知的財産権の出願・登録状況

ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及びミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療薬、並びにそれらの用途
特願 2017-214460 (29.11.7 出願; 30.5.16 優先権出願; 令和1年11月21日公開) 小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、宮内彰彦、阿部高明