

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401  
研究種目：基盤研究(B) (一般)  
研究期間：2016～2020  
課題番号：16H05321  
研究課題名(和文)筋強直性ジストロフィーの包括的治療法確立

研究課題名(英文)Therapeutic development for myotonic dystrophy

## 研究代表者

中森 雅之(Nakamori, Masayuki)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授(常勤)

研究者番号：60630233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：筋強直性ジストロフィー(MyD)は、成人で最も多い遺伝性筋疾患で、骨格筋だけでなく、心筋や脳など多臓器が侵される。本症では、伸長したCTGリピートから転写された異常RNAが、スプライシング調節機構を障害して広汎なスプライシング異常を引き起こす。本研究では、MyDの病態の中心となる異常RNAをターゲットとして、核酸医薬や低分子化合物を用いた治療法開発を行い、モデル動物における骨格筋、心筋、中枢神経系での治療効果を実証した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

医学だけでなく薬学・化学生物学の革新的技術を応用した本研究の成果により、MyDの全身症状を統合的に改善する包括的治療法確立への道が拓かれた。こうしたMyD治療法の確立は、現在治療法がなく、進行する筋萎縮のため慢性臥床状態となり、呼吸不全や心不全で不幸な転帰をとる世界中の多くのMyD患者(推計総数50万人程度)の福音となる。

研究成果の概要(英文)：Myotonic dystrophy (MyD) is the most common inherited muscle disease in adults, affecting not only skeletal muscle but also multiple organs, including the heart muscle and brain. In this disease, abnormal RNAs transcribed from expanded CTG repeats disrupt splicing regulatory mechanisms and cause widespread splicing abnormalities. In this study, we developed therapeutic strategies using nucleic acid drugs and small molecules targeting the abnormal RNAs, which are central to the pathogenesis of MyD, and demonstrated therapeutic effects in skeletal muscle, cardiac muscle, and central nervous system in animal models.

研究分野：神経内科学

キーワード：筋強直性ジストロフィー トリプレットリピート 核酸医薬 核酸標的低分子 スプライシング RNA毒性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

筋強直性ジストロフィー(MyD)は、筋強直や進行性筋萎縮のほか、心伝導障害や耐糖能異常、認知機能障害など、多彩な全身症状を呈する。MyDの原因は、*DMPK*遺伝子非翻訳領域のCTGリピートの異常伸長である。この転写産物であり異常に伸長したCUGリピートを持つRNAが、核内でリピートヘアピン構造をとり凝集体を形成する。この凝集体にスプライシング制御因子が吸着される結果、スプライシング制御機構の破綻をきたす。MyDでは100をこえる遺伝子のスプライシング異常が報告されており、さまざまな症状を引き起こすことが判明している。

現在根治療法のないMyDであるが、こうした病態の解明に伴い、病態の首座となる異常RNAをターゲットとする治療戦略が期待されており、核酸医薬や低分子化合物を用いた治療研究も進行している。申請者らは、*DMPK* mRNAを標的としたアンチセンス核酸をMyDモデル動物へ投与し、骨格筋での*DMPK* mRNA抑制効果を確認した。しかし、こうした核酸医薬は移行性が十分でなく、また正常*DMPK* mRNAの抑制による副作用も懸念される。また、異常RNAによるスプライシング制御因子の凝集を抑制する低分子化合物も多数報告しているが、いずれも全身投与による副作用が強く、臨床応用への道は遠い状況である。また、MyDで最も重要な症状である進行性筋萎縮の原因となるスプライシング異常も明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、MyDの治療アプローチに横たわる、有効性・移行性・安全性の問題点を打破する革新的技術を導入し、MyDの包括的治療法を確立することを目指す。新規修飾核酸医薬や構造最適化低分子化合物による治療開発、具体的には*in vitro*スクリーニングシステム、MyD細胞モデルや患者由来iPS細胞、動物モデルを用いた治療研究を行う。また、MyDの中核症状である筋萎縮の原因となるスプライシング異常の同定と制御法の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 核酸医薬による異常RNA分解治療

MyDにおける異常RNAの分解には、Gapmer型のアンチセンス核酸(ASO)を用いる。Gapmer-ASOはDNA鎖の両側に修飾核酸を配置した構造をとり、標的となるmRNAに特異的に結合してRNase Hにより切断する。申請者らが過去に用いた*DMPK*配列を標的とするGapmer-ASOは、異常RNAだけでなく正常*DMPK* mRNAも抑制する。*DMPK*ロックアウトマウスでは、骨格筋の変性や心伝導障害がみられることから、実際の臨床応用では正常*DMPK* mRNA抑制による副作用が懸念される。一方、CUGリピート配列を標的にしたGapmer-ASOの治療研究では、異常RNAを選択的に抑制できるものの、通常投与用量では筋以外の臓器でCUG配列をもつ他のmRNAを抑制するoff-target効果がみられている。こうした双方の弱点を克服するため、本研究では、従来の修飾核酸と比べて高い標的結合性・分解耐性をもつ新規修飾核酸を搭載した、特異性と安全性の高いCUGリピートを標的としたGapmer-ASOによるMyD治療を目指す。申請者が開発したMyDモデル細胞C2C12-800Rをもちいて、異常RNAの抑制効果をTaqMan assay、異常RNA凝集体の形成抑制をFISH、スプライシング異常改善効果をRT-PCRで解析することで、CAG繰り返し配列で構成されるGapmer-ASOの鎖長および修飾核酸配置構造といった核酸配列構造の最適化を行なった。次に、構造最適化したGapmer-ASOをMyDモデルマウスへ投与し、骨格筋・心筋・中枢神経系での病態改善効果と安全性を検証した。Gapmer-ASOをマウス尾静脈へ静注し、骨格筋(大腿四頭筋、前脛骨筋)を採取して異常RNA定量をTaqMan assay、スプライシング異常をRT-PCRで、異常RNA凝集体形成をFluorescent *in situ* hybridization(FISH)で、また筋変性を組織学的に評価した。また筋強直現象については、針筋電図検査により評価した。心筋でも同様にRNA抑制効果、異常RNA凝集体形成抑制効果を評価した。中枢神経系での治療効果はGapmer-ASOをマウス脳室内へ投与し、RNA抑制効果を検証した。

#### (2) 構造最適化低分子化合物によるスプライシング制御因子の凝集抑制治療

申請者らは、抗生物質ペントタミジンがMyDの異常RNAに結合し、スプライシング制御因子の凝集を抑制して病態を改善することを見出した。その後ペントタミジン誘導体や*in silico*スクリーニングより得られた多数の低分子化合物でも同様の効果を示しており、こうした化合物には共通の骨格構造があることを見出している。本研究では、この共通基本骨格をもつ誘導体ライブラリから、より効果が高く安全な低分子化合物を導出する。前述のC2C12-800R細胞を用いたハイコンテツスクリーニングにより、まず異常RNA凝集体抑制効果をもつ化合物を選定した。これら化合物の効果について、同細胞モデルでのTaqMan assayによる異常RNA抑制効果、RT-PCRによるスプライシング異常改善効果を確認した。細胞モデルで効果が確認された低分子化合物を、MyDマウスモデルへ腹腔内もしくは経口投与をおこなった。投与後骨格筋を採取し、異常RNA抑制効果(TaqMan assay)、異常RNA凝集体抑制効果(FISH)、スプライシング異常改善効果(RT-

PCR) を検証した。また骨格筋症状については、筋病理学的解析および針筋電図による評価を行った。

### (3) 筋萎縮の原因となるスプライシング異常の同定と制御法の確立

重症 MyD で骨格筋症状が非常に重篤な先天性 MyD 筋検体をもちいて RNA-seq を行い、筋萎縮への関与が疑われる新規スプライシング異常を同定した。これらの中から、真に MyD の筋萎縮の原因となるスプライシング異常を確定するため、各スプライシング異常を誘発するアデノ随伴ベクター (AAV2/9-U7-snRNA アンチセンス) を正常型マウスの前脛骨筋へ投与し、投与 2 か月後に筋を採取し、病理学的解析を行った。また、標的となるスプライシング異常を制御する、スプライシング制御型核酸医薬を開発し、その効果を MyD モデル細胞を用いて RT-PCR 法により解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 核酸医薬による異常 RNA 分解治療

MyD モデル細胞を用いて、異常 RNA を直接分解する作用をもつ新規修飾核酸含有 Gapmer-ASO の配列・構造の最適化を行い、異常 RNA を 90% 以上抑制し、スプライシング異常を正常に回復させる Gapmer-ASO 核酸配列・構造を決定した。構造最適化した Gapmer-ASO をモデルマウスへ全身投与後、骨格筋・心筋での異常 RNA 抑制効果、核内異常 RNA 凝集体形成抑制効果、スプライシング異常改善効果を実証した (図 1)。また、Gapmer-ASO のモデルマウス脳室内直接投与による中枢神経系への治療効果の検討では、Gapmer-ASO に新規修飾核酸を導入することで中枢神経毒性の低減化を達成し、異常 RNA の直接分解効果も確認した。

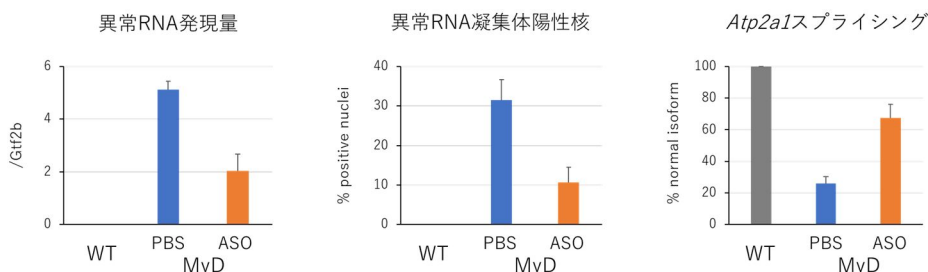


図1. Gapmer-ASOによる骨格筋症状治療効果

### (2) 構造最適化低分子化合物によるスプライシング制御因子の凝集抑制治療

異常 RNA の毒性を低減させる効果をもつ低分子化合物の開発について、化合物ライブラリのスクリーニングにより異常 RNA 凝集抑制効果があるものを同定した。In vitroでの十分な異常 CUG-RNA への結合性を確認し、MyD 細胞モデルで異常 RNA 凝集体抑制効果、スプライシング異常改善効果を実証した。リード化合物を MyD モデルマウス腹腔内投与し、Clcn1 と Atp2a1 のスプライシング異常改善効果、筋強直症状の改善を確認した。さらに、リード化合物のプロドラッグ化も行い、MyD モデルマウス経口投与でのスプライシング異常や筋強直症状の改善を実証した。

また、経口投与でそれぞれ治療効果が示されているエリスロマイシンとフラミジンのカクテル療法により、MyD モデルマウスの骨格筋での異常 RNA 抑制効果と凝集体形成抑制効果、スプライシング異常改善効果および筋強直症状改善効果を確認し、効果的な治療レジメンを確立した。

さらに、MyD モデル細胞を用いた化合物スクリーニングにより、コルヒチンなどの microtubule inhibitor に異常伸長 CTG リピートの産生を抑制する作用があることを明らかにした。既存薬でもあるコルヒチンについては、MyD 細胞モデルでの異常 RNA 抑制作用、スプライシング異常改善作用を確認したほか、MyD モデルマウス腹腔内投与でスプライシング異常の改善効果を実証した (図 2)。

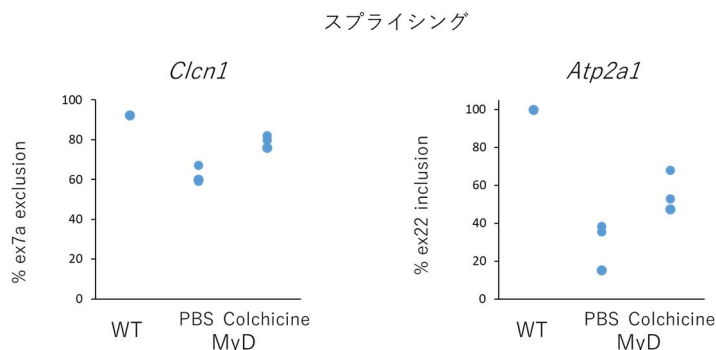


図2. コルヒチンによる骨格筋スプライシング改善効果

### (3) 筋萎縮の原因となるスプライシング異常の同定と制御法の確立

MyD で最も重要な症状である筋萎縮の原因となるスプライシング異常の同定については、重症型 MyD 骨格筋を用いた RNA-seq による網羅的解析を行い、候補となる新規スプライシング異常を多数同定した。また、これら重症型 MyD 骨格筋の解析により、疾患の原因となる CTG リピート伸長のメカニズムに、リピート周囲の CpG メチル化の異常亢進やクロマチン構造変化が影響していることを明らかにした。

重症型 MyD で見出された *CLTC* 遺伝子のエクソン 31 スプライシング異常を AAV-U7 システムを用いて野生型マウスで誘導することにより、筋形質膜下の構造異常や筋力低下を再現することに成功した (図 3)。また、*CLTC* exon 31 のスプライシング異常について、スプライシング制御型核酸医薬の開発をすすめた。MyD モデル細胞でのスプライシング異常改善効果を検証し、候補核酸医薬の配列の最適化を完了した。

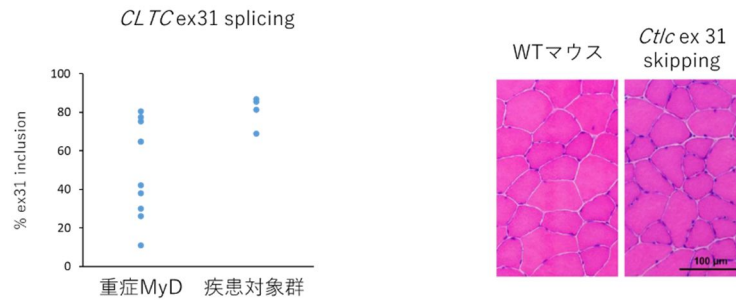


図3. MyDにおける *CLTC* スプライシング異常

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nakamori Masayuki, Mochizuki Hideki	4. 巻 36
2. 論文標題 Targeting Expanded Repeats by Small Molecules in Repeat Expansion Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 298 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28397	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中森雅之	4. 巻 38
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーにおけるRNA毒性を標的とした治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2179 ~ 2185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moulay Gilles, Laine Jeanne, Lemaetre Megane, Nakamori Masayuki, Nishino Ichizo, CailloI Ghislaine, Mamchaoui Kamel, Julien Laura, Dingli Florent, Loew Damarys, Bitoun Marc, Leterrier Christophe, Furling Denis, Vassilopoulos Stephane	4. 巻 219
2. 論文標題 Alternative splicing of clathrin heavy chain contributes to the switch from coated pits to plaques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201912061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201912061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumoto Jun, Nakamori Masayuki, Okamoto Tatsumasa, Murata Asako, Dohno Chikara, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 26
2. 論文標題 The Dimeric Form of 1,3 Diaminoisoquinoline Derivative Rescued the Mis splicing of Atp2a1 and Clcn1 Genes in Myotonic Dystrophy Type1 Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 14305 ~ 14309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamori Masayuki, Panigrahi Gagan B., Lanni Stella, Gall-Duncan Terence, Hayakawa Hideki, Tanaka Hana, Luo Jennifer, Otabe Takahiro, Li Jinxing, Sakata Akihiro, Caron Marie-Christine, Joshi Niraj, Prasolava Tanya, Chiang Karen, Masson Jean-Yves, Wold Marc S., et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 146 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0575-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Uehara Takuya, Choong Chi-Jing, Nakamori Masayuki, Hayakawa Hideki, Nishiyama Kumiko, Kasahara Yuuya, Baba Kousuke, Nagata Tetsuya, Yokota Takanori, Tsuda Hiroshi, Obika Satoshi, Mochizuki Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Amido-bridged nucleic acid (AmNA)-modified antisense oligonucleotides targeting $\alpha$ -synuclein as a novel therapy for Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43772-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中森雅之	4. 巻 52
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの治療薬の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 428 ~ 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Reddy Kaalak, Jenquin Jana R., McConnell Ona L., Cleary John D., Richardson Jared I., Pinto Belinda S., Haerle Maja C., Delgado Elizabeth, Planco Lori, Nakamori Masayuki, Wang Eric T., Berglund J. Andrew	4. 巻 116
2. 論文標題 A CTG repeat-selective chemical screen identifies microtubule inhibitors as selective modulators of toxic CUG RNA levels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 20991 ~ 21000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901893116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamori Masayuki, Junn Eunsung, Mochizuki Hideki, Mouradian M. Maral	4. 巻 16
2. 論文標題 Nucleic Acid Based Therapeutics for Parkinson ' s Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 287 ~ 298
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1007/s13311-019-00714-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori Itsuki, Fujino Haruo, Matsumura Tsuyoshi, Takada Hiroto, Ogata Katsuhisa, Nakamori Masayuki, Innami Keisuke, Shingaki Honoka, Imura Osamu, Takahashi Masanori P., Heatwole Chad	4. 巻 59
2. 論文標題 The myotonic dystrophy health index: Japanese adaption and validity testing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 577 ~ 582
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1002/mus.26422	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kimura Yasuyoshi, Shofuda Tomoko, Higuchi Yuichiro, Nagamori Ippei, Oda Masaaki, Nakamori Masayuki, Onodera Masafumi, Kanematsu Daisuke, Yamamoto Atsuyo, Katsuma Asako, Suemizu Hiroshi, Nakano Toru, Kanemura Yonehiro, Mochizuki Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene Based Safeguard System for iPSC Based Cell Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 STEM CELLS Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 627 ~ 638
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1002/sctm.18-0039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jenquin Jana R., Yang Hongfen, Huigens III Robert W., Nakamori Masayuki, Berglund J. Andrew	4. 巻 2
2. 論文標題 Combination Treatment of Erythromycin and Furamidine Provides Additive and Synergistic Rescue of Mis-splicing in Myotonic Dystrophy Type 1 Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Pharmacology & Translational Science	6. 最初と最後の頁 247 ~ 263
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1021/acspsci.9b00020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている ( また、その予定である )	国際共著 該当する

1. 著者名 Auxerre-Planti Emilie, Nakamori Masayuki, Renaud Yoan, Huguet Aline, Choquet Caroline, Dondi Cristiana, Miquerol Lucile, Takahashi Masanori P, Gourdon Genevieve, Junion Guillaume, Jagla Teresa, Zmojdzian Monika, Jagla Krzysztof	4. 巻 8
2. 論文標題 Straightjacket/ 2 3 deregulation is associated with cardiac conduction defects in myotonic dystrophy type 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e51114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.51114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 中森雅之, 高橋正紀	4. 巻 83
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 45 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata Asako, Nakamori Masayuki, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 167
2. 論文標題 Modulating RNA secondary and tertiary structures by mismatch binding ligands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods	6. 最初と最後の頁 78 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymeth.2019.05.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Itsuki, Fujino Haruo, Matsumura Tsuyoshi, Takada Hiroto, Ogata Katsuhisa, Nakamori Masayuki, Innami Keisuke, Shingaki Honoka, Imura Osamu, Takahashi Masanori P., Heatwole Chad	4. 巻 59
2. 論文標題 The myotonic dystrophy health index: Japanese adaption and validity testing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 577 ~ 582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26422	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Li Jinxing, Nakamori Masayuki, Matsumoto Jun, Murata Asako, Dohno Chikara, Kiliszek Agnieszka, Taylor Katarzyna, Sobczak Krzysztof, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 24
2. 論文標題 A Dimeric 2,9 Diamino 1,10 phenanthroline Derivative Improves Alternative Splicing in Myotonic Dystrophy Type 1 Cell and Mouse Models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 18115 ~ 18122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201804368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Jenquin Jana R., Coonrod Leslie A., Silvergate Quinn A., Pellitier Natalie A., Hale Melissa A., Xia Guangbin, Nakamori Masayuki, Berglund J. Andrew	4. 巻 13
2. 論文標題 Furamide Rescues Myotonic Dystrophy Type I Associated Mis-Splicing through Multiple Mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2708 ~ 2718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.8b00646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 中森雅之	4. 巻 267
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの病態と治療戦略	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 830-835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Thomas James D., Sznajder Lukasz J., Bardhi Olgert, Aslam Faaiq N., Anastasiadis Zacharias P., Scotti Marina M., Nishino Ichizo, Nakamori Masayuki, Wang Eric T., Swanson Maurice S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Disrupted prenatal RNA processing and myogenesis in congenital myotonic dystrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 1122 ~ 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.300590.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamori Masayuki, Hamanaka Kohei, Thomas James D., Wang Eric T., Hayashi Yukiko K., Takahashi Masanori P., Swanson Maurice S., Nishino Ichizo, Mochizuki Hideki	4. 巻 21
2. 論文標題 Aberrant Myokine Signaling in Congenital Myotonic Dystrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1240 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.10.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 中森雅之, 望月秀樹.	4. 巻 262
2. 論文標題 パーキンソン病の新展開ー核酸治療	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 683-687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中森雅之	4. 巻 36
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 191-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta Mitsuru, Kimura Takashi, Nakamori Masayuki, Matsumura Tsuyoshi, Fujimura Harutoshi, Jinnai Kenji, Takahashi Masanori P., Mochizuki Hideki, Yoshikawa Hiroo	4. 巻 29
2. 論文標題 Macroscopic and microscopic diversity of missplicing in the central nervous system of patients with myotonic dystrophy type 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 235 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000000968	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueki Junko, Nakamori Masayuki, Nakamura Masahiro, Nishikawa Misato, Yoshida Yoshinori, Tanaka Azusa, Morizane Asuka, Kamon Masayoshi, Araki Toshiyuki, Takahashi Masanori P., Watanabe Akira, Inagaki Nobuya, Sakurai Hidetoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 42522 ~ 42522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Tsuyoshi, Saito Toshio, Yonemoto Naohiro, Nakamori Masayuki, Sugiura Toshihiro, Nakamori Aya, Fujimura Harutoshi, Sakoda Saburo	4. 巻 368
2. 論文標題 Renal dysfunction can be a common complication in patients with myotonic dystrophy 1	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Science	6. 最初と最後の頁 266 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2016.07.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中森雅之, 高橋正紀	4. 巻 85
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの新規治療開発の動向と標準的医療の意義	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 240-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中森雅之, 高橋正紀	4. 巻 259
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの治療戦略	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 58-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中森雅之, 高橋正紀	4. 巻 22
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィー治療薬開発の現状と患者登録	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 難病と在宅ケア	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamori M, Takahashi MP.	4. 巻 69
2. 論文標題 Myotonic Dystrophy: Advances in Translational Research	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Nerve	6. 最初と最後の頁 61-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 核酸標的的低分子によるリピート病の治療
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 トリプレットリピート病の革新的遺伝子治療
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーの治療法開発
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーの治療開発と今後の展望
3. 学会等名 第74回国立病院総合医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Biomarker development and therapeutic target discovery in myotonic dystrophy
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Slipped-CAG DNA binding small molecule induces trinucleotide repeat contractions in vivo
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーの異常RNA病態と治療開発
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 核酸医薬によるシヌクレイノパチーの治療開発
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 シヌクレイノパチーの次世代治療
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーに対するエリスロマイシン治療
3. 学会等名 第6回筋ジストロフィー医療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーの治療開発
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Slipped-CAG DNA binding small molecule induces trinucleotide repeat contractions in vivo.
3. 学会等名 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Antisense oligonucleotide therapeutics for neurological and neuromuscular disorders.
3. 学会等名 East Asia Neurology Forum 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Aberrant interleukin-6 signaling in myotonic dystrophy
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy.
3. 学会等名 New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーとマイオカインシグナル異常
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 核酸医薬におけるパーキンソン病の革新的治療法の開発
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋強直性ジストロフィーの病態と治療法開発
3. 学会等名 第3回日本筋学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Nakamori, M
2. 発表標題 Phenotype-genotype/epigenotype correlation and aberrant inflammatory signaling in congenital myotonic dystrophy.
3. 学会等名 11th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 エリスロマイシンによる筋強直性ジストロフィーの治療
3. 学会等名 第35回日本神経治療学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 リピート病におけるリピート伸長機構解明とその制御による治療法開発
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamori M
2. 発表標題 Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamori M
2. 発表標題 Gene therapy with antisense oligonucleotides for neurological and neuromuscular disorders
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamori M
2. 発表標題 Antisense oligonucleotides therapy for neurological and neuromuscular disorders
3. 学会等名 第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 ハンチントン病の将来の治療
3. 学会等名 第10回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中森雅之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 5
3. 書名 内科学書 改訂第9版	

1. 著者名 中森雅之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 新臨床内科学 第10版	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 筋強直性ジストロフィー治療薬	発明者 中森雅之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2016/70067	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	The Hospital for Sick Children	University of Toronto		
米国	University of Florida	University at Albany		
フランス	Sorbonne Universite			
フランス	IGBMC			
ポーランド	アダム・ミツケビッチ大学			