

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 4 月 26 日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K22597

研究課題名（和文）トリプレットリピート病のリピート短縮による根源的治療法の開発

研究課題名（英文）Developing a treatment for trinucleotide repeat expansion disorders through repeat shortening

研究代表者

中森 雅之（Nakamori, Masayuki）

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60630233

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝子上の3塩基繰り返し配列（リピート）の異常伸長が原因のトリプレットリピート病は、根本的治療法のない進行性の難病である。本研究ではトリプレットリピート病の根本的治療法開発を目指し、リピート短縮効果をもつCAGリピート結合分子をトリプレットリピート病モデル動物へ投与し、治療効果を検証した。16週間にわたるリピート結合分子のトリプレットリピート病モデルマウス脳室内持続投与により、異常伸長リピート短縮、遺伝子発現異常改善、異常ポリグルタミン蛋白凝集低減、生存期間改善、運動機能改善といった効果を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、根本的な治療法がないトリプレットリピート病でのリピート結合分子による異常伸長リピートの短縮治療が可能であることが示された。これは生体に備わるDNA修復機構を制御して疾患の根源的な原因を断つ究極の治療アプローチであり、ハンチントン病、脊髄小脳失調症1,2,3,8,17型、DRPLA、DM1といったCAG/CTGリピート異常伸長が原因となる疾患すべてに治療効果が期待でき、高い汎用性を有する。また、リピート結合性低分子は、非B型DNAへ特異的に作用するため正常DNA構造に影響する懸念はなく、次世代の創薬として、核酸を標的とする低分子による「低分子核酸創薬」研究への発展も期待される。

研究成果の概要（英文）：Trinucleotide repeat expansion disorders (TRED) are caused by abnormal expansions of trinucleotide repeats in genes. One such disorder is Huntington's disease (HD), caused by expanded CAG repeats, a progressive and incurable condition with no established treatment. This study aimed to develop a treatment for TRED by shortening the expanded repeats, a novel approach never attempted before.

Our research demonstrates that long-term intracerebroventricular infusion of naphthyridine-azaquinolone (NA) leads to repeat contraction, reduces aggregation of mutant proteins, and improves motor function in a mouse model of TRED. Furthermore, NA-induced contraction modifies the dysregulation of gene expression profiles dependent on repeat length in these mice. This study highlights the therapeutic potential of small molecules that contract expanded repeats for treating TRED.

研究分野：神経内科学

キーワード：トリプレットリピート ハンチントン病 DRPLA 脊髄小脳失調症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝子上の3塩基繰り返し配列(リピート)の異常伸長が原因のトリプレットリピート病には、CAG リピートによるハンチントン病(HD)や、CTG リピートによる筋強直性ジストロフィーなどがあり、いずれもが根本的治療法のない進行性の難病である。これらの疾患では、異常伸長リピートから生じる mRNA や蛋白が障害を引き起こしており、負荷の原因となるリピート長が長いほど、重症となる傾向がある。またもう一つの特徴として、これら疾患の多くではリピート長が一定ではなく、親から子へ遺伝する際にリピートが大幅に伸長して子が重症例となるほか、同一患者内でもリピートは年齢とともに伸長して症状の進行に寄与する。逆の見方をすれば、異常伸長したリピートを短縮することが可能となれば、症状の改善や発症予防が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究では、トリプレットリピート病の異常伸長リピートを短縮誘導して正常化するというこれまで試みられたことのない革新的なアプローチで、トリプレットリピート病の根本的治療法開発を目指す。われわれが世界に先駆け見出したリピート短縮効果をもつリピート結合分子をトリプレットリピート病モデル動物へ投与し、治療効果を実証する。さらに、リピート結合分子の誘導体展開を行うことで、有効性や標的組織移行性の向上をはかり、より効果の高い化合物を開発して将来の臨床応用の基盤とする。

### 3. 研究の方法

われわれは、異常伸長CAGリピートが形成するslipped out DNA構造に特異的に結合するリピート結合分子が、トリプレットリピート病モデル細胞で異常伸長リピートを短縮させることを世界に先駆け見出している。これを種々のトリプレットリピート病モデル動物へ投与し、治療効果を実証する。さらに、治療シーズの有効性や標的組織移行性の評価を通じて、より効果の高い化合物の開発を目指し将来の臨床応用の基盤とする。下記3項目を本研究計画の目標とする。

(1) リピート結合分子のトリプレットリピート病モデル動物での効果確認

リード化合物をトリプレットリピート病疾患モデルマウスへ投与することで、リピート短縮効果、症状改善効果を検証するほか、オフターゲット効果を確認する。

(2) リピート結合分子によるリピート短縮機構の解明

リピート不安定性モデル細胞を用いて、リピート結合分子によるリピート短縮・伸長に關与するDNA修復因子を同定し、作用機構をin vitro解析系で解明する。

### 4. 研究成果

(1) CAG リピート結合分子 NA によるトリプレットリピート病モデルマウスでの異常伸長リピート短縮

slipped out DNA構造に特異的に結合するリピート結合分子であるナフチリジン・アザキノロン(NA)を、トリプレットリピート病のひとつである歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)モデルマウス(Q113マウス)脳室内へ、Alzet 持続注入カテーテルをもちいて持続投与をおこなった。16週間の治療ののち、脳各組織での異常伸長リピート長をフラグメント解析により測定した(各群6匹)。DRPLAの病変の首座のひとつである線条体において、異常伸長CAGリピート長の有意な短縮が確認された(図1)。また小脳においても、異常伸長リピートの短縮傾向がみられた。正常長リピートをもつ他の遺伝子へのオフターゲット効果もsmall pool PCRにより確認したが、リピート結合分子による正常リピート長の変動はみられず、NA脳室内持続投与の安全性も確認された。さらに、NAによる遺伝子変異原性を調べるため、マウス線条体由来DNAでのWhole genome sequencing(WGS)解析を行った。WGSの結果、single or double base substitutions(SBS or DBS)頻度やinsertions/deletions(INDELS)頻度の有意な変化はなく、安全性が確認された。また、ゲノム全体の不安定性の指標として、HPRT1遺伝子を対象に次世代シーケンサー

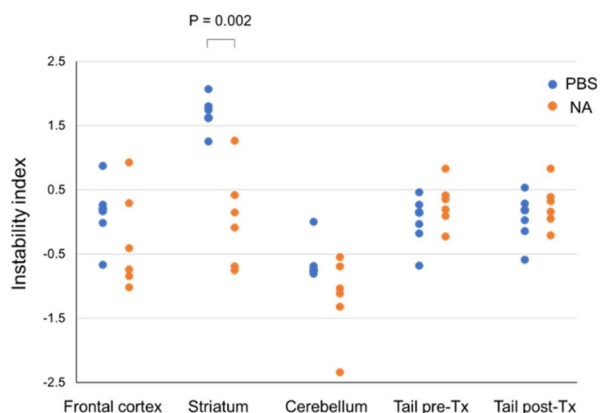


図1 脳室内持続投与後のマウス各組織でのリピート不安定性

(PacBio RS II) を用いて解析をおこない、核酸標的の低分子による HPRT 遺伝子の変異誘導がないことも確認した。

### (2) CAG リピート結合分子 NA によるトリプレットリピート病モデルマウスでの遺伝子発現・病理学的改善効果

DRPLA モデルマウス脳室内への NA 持続投与により異常伸長リピート長が有意に短縮した線条体組織において、免疫染色により medium spiny neuron での異常ポリグルタミン蛋白の定量をおこなった。NA 治療群での線条体 medium spiny neuron ではポリグルタミン凝集体の数や輝度ともに低下がみられ、ポリグルタミン凝集体陽性ニューロン数が有意に(約 15%)低下した(図 2)。さらに、マウス線条体組織での網羅的な遺伝子発現解析をおこない、“neuropeptide signaling (regulation of hormone secretion, neuropeptide signaling pathway, hormone transport, peptide hormone secretion and hormone activity)”や“calcium ion homeostasis (positive regulation of cytosolic calcium ion concentration, cellular calcium ion homeostasis, and calcium ion homeostasis)”に関連する遺伝子の発現変動が有意に多いことを見出した。また、リピート長依存的に発現変動が報告されている遺伝子群において、NA 投与により AVP などの遺伝子発現異常が改善することを確認した。

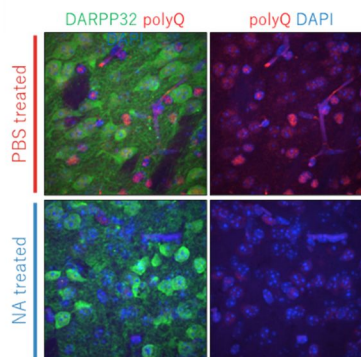


図 2 脳室内持続投与後のマウス脳線条体での異常ポリグルタミン蛋白蓄積

### (3) CAG リピート結合分子 NA によるトリプレットリピート病モデルマウスでの症状改善効果

DRPLA モデルマウス脳室内への NA 持続投与による生存率や運動機能についても解析した。NA 治療により、DRPLA モデルマウスの平均生存期間が 176.5 日から 185.5 日に延長した(図 3)。NA 治療群の体重減少も有意な改善傾向がみられた。また、ロタロッド試験、ビームウォーク試験で NA 投与群に運動機能の改善傾向も確認された。

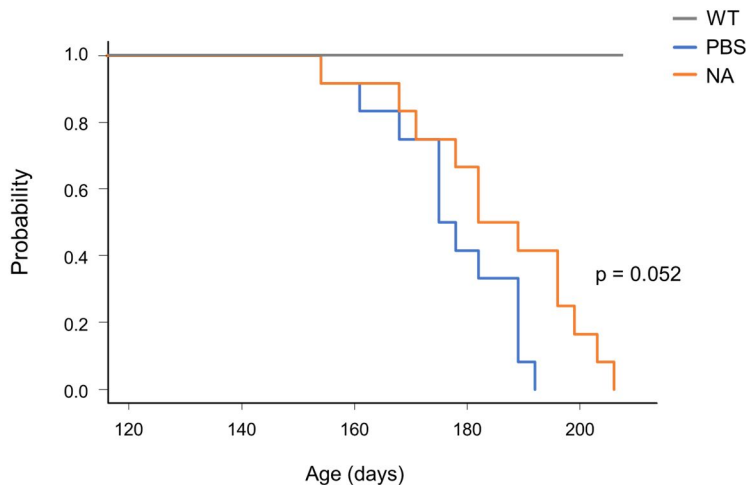


図 3 脳室内持続投与による DRPLA モデルマウス生存率

### (4)

トリプレットリピート病モデル細胞 HT1080-850R において、siRNA を用いてリピート長変動に関与が想定される遺伝子を個別に長期間 knock down した上で、small pool PCR およびサザンブロット法にて異常伸長リピート長の変動を検証した。遺伝子発現抑制後のリピート長変化をみることで、リピート長依存的に発現変動がみられた遺伝子の中から、リピート結合分子によるリピート短縮に関与するものを同定した。

### 引用文献

Hasuike Y, Tanaka H, Gall-Duncan T, Mehkary M, Nakatani K, Pearson CE, Tsuji S, Mochizuki H, Nakamori M. CAG repeat-binding small molecule improves motor coordination impairment in a mouse model of Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurobiol Dis.* 2022;163:105604.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nakamori Masayuki, Shimizu Hiroshi, Ogawa Kotaro, Hasuike Yuhei, Nakajima Takashi, Sakurai Hidetoshi, Araki Toshiyuki, Okada Yukinori, Kakita Akiyoshi, Mochizuki Hideki	4. 巻 4
2. 論文標題 Cell type-specific abnormalities of central nervous system in myotonic dystrophy type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 frac154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcac154	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 Nakamori Masayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Therapeutic approach for myotonic dystrophy: Recent advances in translational research	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 334 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12499	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 13
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの創薬開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 16-22
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 283
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィー	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 971-977
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 79
2. 論文標題 分子病態と先端治療開発－筋強直性ジストロフィー	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 1177-1184
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 Hasuike Yuhei, Mochizuki Hideki, Nakamori Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Expanded CUG Repeat RNA Induces Premature Senescence in Myotonic Dystrophy Model Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 865811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2022.865811	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 76
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの治療開発と今後の展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医療	6. 最初と最後の頁 40 ~ 44
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 Hasuike Yuhei, Mochizuki Hideki, Nakamori Masayuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Cellular Senescence and Aging in Myotonic Dystrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2339 ~ 2339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23042339	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 Hasuike Yuhei, Tanaka Hana, Gall-Duncan Terence, Mehkary Mustafa, Nakatani Kazuhiko, Pearson Christopher E., Tsuji Shoji, Mochizuki Hideki, Nakamori Masayuki	4. 巻 163
2. 論文標題 CAG repeat-binding small molecule improves motor coordination impairment in a mouse model of Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 105604 ~ 105604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2021.105604	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 38
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの治療法開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 283 ~ 285
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 Deshmukh Amit Laxmikant, Caron Marie-Christine, Mohiuddin Mohiuddin, Lanni Stella, Panigrahi Gagan B., Khan Mahreen, Engchuan Worrawat, Shum Natalie, Faruqi Aisha, Wang Peixiang, Yuen Ryan K.C., Nakamori Masayuki, Nakatani Kazuhiko, Masson Jean-Yves, Pearson Christopher E.	4. 巻 37
2. 論文標題 FAN1 exo- not endo-nuclease pausing on disease-associated slipped-DNA repeats: A mechanism of repeat instability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110078 ~ 110078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.110078	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 72
2. 論文標題 治療法の開発を見据えた筋強直性ジストロフィーの新たな病態の解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 582 ~ 585
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 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 Fukusumi Hayato, Togo Kazuyuki, Sumida Miho, Nakamori Masayuki, Obika Satoshi, Baba Kousuke, Shofuda Tomoko, Ito Daisuke, Okano Hideyuki, Mochizuki Hideki, Kanemura Yonehiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Alpha synuclein dynamics in induced pluripotent stem cell derived dopaminergic neurons from a Parkinson's disease patient (PARK4) with SNCA triplication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 354 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13060	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 Moulay Gilles, Laine Jeanne, Lemaitre Magane, 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 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 Type 1 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 中森雅之	4. 巻 26
2. 論文標題 筋強直性ジストロフィーの医師主導治験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 難病と在宅ケア	6. 最初と最後の頁 13~16
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 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戦略	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 Nakamori Masayuki, Panigrahi Gagan B., Lanni Stella, 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 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 428-32
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 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 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 Nakamori M, Junn E, Mochizuki H, Mouradian MM.	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 該当する

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 Furamide 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/acsptsci.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-Plantie Emilie, Nakamori Masayuki, Renaud Yoan, Huguet Aline, Choquet Caroline, Dondi Cristiana, Miquerol Lucile, Takahashi Masanori P, Gourdon Genevieve, Junion Guillaume, Jagla Teresa, Zmojdian 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 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masayuki Nakamori
2. 発表標題 Cell type-specific abnormalities of central nervous system in myotonic dystrophy type 1
3. 学会等名 13th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 シヌクレインを標的としたシヌクレイノパチーの早期治療
3. 学会等名 第22回日本早期認知症学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022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中樞神経病態
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 筋ジストロフィー基盤整備「治験」～筋強直性ジストロフィー患者に対するMYD-0124治験～
3. 学会等名 第8回筋ジストロフィー医療研究会
4. 発表年 2021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解明と治療開発
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021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 基礎研究から臨床試験へ
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayuki Nakamori
2. 発表標題 Ongoing Trials in Myotonic Dystrophy
3. 学会等名 19th Asian-Oceanian Myology Center Meeting (AOMC 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中森雅之
2. 発表標題 核酸標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 ハンチントン病に対する新規低分子治療開発
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 シヌクレインを標的としたパーキンソン病治療の現状と展望
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 Masayuki Nakamori
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, Panigrahi G, Lanni S, Hayakawa H, Gall-Duncan T, Eichler E, et al.
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 Masayuki Nakamori
2. 発表標題 Disease-modifying therapeutics targeting alpha-synuclein.
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（招待講演）
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（招待講演）
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（招待講演）
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（招待講演）
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 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治療-第一報
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



〔図書〕 計2件

1. 著者名 中森雅之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書店	5. 総ページ数 2002
3. 書名 新臨床内科学 第10版	

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 3672
3. 書名 内科学書 改訂第9版 筋強直症候群	

〔産業財産権〕

〔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		