

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07784

研究課題名(和文) CDKL5/CDKL3変異によるてんかん・精神遅滞の病態解明と遺伝子治療法の開発

研究課題名(英文) Pathomechanisms of developmental epileptic encephalopathy caused by CDKL5/CDKL3 mutations and development of the gene therapy

研究代表者

田中 輝幸 (Tanaka, Teruyuki)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：10246647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：SynIプロモーターでhCDKL5を発現するAAVベクターを数種類作製し、Cdk15 KOマウス脳へのAAV投与によるCDKL5遺伝子導入効率を定量化した。CDKL5キナーゼ活性欠失を来すCDKL5ミスセンス変異モデルCdk15キナーゼ活性欠失ノックインマウスを作製し、網羅的行動テストにより異常表現型を同定、大脳皮質in vivo広域カルシウムイメージングにより大脳機能的結合の障害を同定、脳波解析によりガンマ波パワースペクトラムの異常を同定した。CDKL5欠損症に対する遺伝子治療の概念実証モデルとして、任意の時点で変異型CDKL5発現マウスを野生型同等マウスに変換可能なモデルマウスを作製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CDKL5欠損症に対するCDKL5遺伝子補充療法の前臨床試験をCdk15 KOマウスを用いて行った。効果的な遺伝子補充に適したアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを得るため数種類のAAVベクターを作製して効果を比較検討した。CDKL5遺伝子の病因変異のうちの、キナーゼ活性のみ欠失したCDKL5を発現するタイプのモデル動物として、CDKL5活性欠失マウスを作製し、その表現型を網羅的行動解析、in vivo大脳皮質広域カルシウムイメージング、脳波解析などにより多角的に同定した。更に遺伝子補充療法の効果の概念実証のために、任意の時点で正常型マウスに変換可能なCdk15機能喪失マウスを作製した。

研究成果の概要(英文)：Several AAV vectors expressing hCDKL5 driven by the SynI promoter were generated to assess the efficiency of CDKL5 gene replacement by systemic AAV administration into the brains of Cdk15 KO mice.

Cdk15 kinase-dead knock-in mice were generated to model the CDKL5 missense mutations resulting in deletion of CDKL5 kinase activity. We identified abnormal phenotypes of the kinase-dead knock-in mice by comprehensive behavioral testing, impaired functional connectivity in the cerebral cortex by in vivo wide-range calcium imaging, and abnormalities in the gamma wave power spectrum by electroencephalography (EEG) analysis.

As a proof-of-concept, we generated Cdk15 K42R(kinase-dead)-to-WT FLEEx knock-in mice, a mouse model that allows CDKL5 gene replacement at any time by administration of tamoxifen.

研究分野：神経科学

キーワード：CDKL5 てんかん 精神運動発達遅滞 遺伝子治療 アデノ随伴ウイルス ノックインマウス ノックアウトマウス

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。

1. 研究開始当初の背景

X染色体遺伝子 *Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)* はセリン・スレオニン・キナーゼ CDKL5 をコードするが、そのタンパク質自体あるいはキナーゼ活性の欠失を来す機能喪失 (loss-of-function) 変異は、乳児期発症の難治てんかんと重度精神運動発達遅滞を伴う「発達性てんかん性脳症」を生じる。乳児早期にてんかん発症した女児の 8~16%に *CDKL5* 変異が同定されている (Guerrini, R., et al. (2012). *Epilepsia* 53, 2067-2078)。一方 *CDKL5* と配列類似のファミリー遺伝子 *CDKL3* の変異は常染色体優性精神遅滞を生じる (Dubos, A., et al. (2008). *Am J Med Genet A* 146A, 1267-1279)。この様に CDKL ファミリーはリン酸化を介し脳神経発達を制御すると考えられる。

これまで我々は、*Cdkl5* 遺伝子を欠失したノックアウト (KO) マウスの作製により、その易癇性亢進、興奮性シナプスにおける GluN2B-NMDA 型グルタミン酸受容体の過剰集積と興奮性の異常亢進を同定し、易癇性を GluN2B 阻害薬によりレスキューして、GluN2B-NMDA 型グルタミン酸受容体の異常機能亢進の抑制が、*CDKL5* 変異に伴うてんかんに対する治療の一原理となる事を見出した (Okuda, K., et al. (2017). *Neurobiol Dis* 106, 158-170)。更に我々は、KO マウスにおける種々の情動異常、記憶障害などを同定した (Okuda, K., et al. (2018). *PLoS One* 13, e0196587)。*CDKL5* 変異に伴う病態の治療戦略の一つは、下流の分子経路障害のレスキューであり、我々はその有効性を GluN2B 阻害薬で示した。しかし未知の基質、基盤分子の同定と時空間的な制御の実現には時間を要する。*CDKL5* の病原性変異は、キナーゼ活性かタンパク質の消失を来す機能喪失変異であり、*CDKL5* 変異を有するニューロンに *CDKL5* を補充出来れば、病態の少なくとも一部はレスキュー出来るはずである。そこで私は新たな治療戦略として、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いた *CDKL5* 遺伝子補充療法を計画した。

2. 研究の目的

本研究は、*CDKL5/CDKL3* 変異に伴うてんかん・精神運動発達遅滞の病態機序解明と、根本的治療法の開発を目指し、*CDKL5* 変異に対する AAV を用いた遺伝子治療法の確立と、*CDKL5/CDKL3* 変異による病態機序・治療法の解明を目的とする。具体的目標は以下である。

1. *CDKL5* キナーゼ活性欠失を来す *CDKL5* ミスセンス変異のモデルとして *Cdkl5* キナーゼ活性欠失ノックイン (KI) マウスの作製。
2. *CDKL5* 欠損症に対する遺伝子治療の proof-of-concept として、全ての細胞に任意の時点で *CDKL5* 遺伝子補充を可能とするモデルマウスの作製。
3. *CDKL5* タンパク質を欠損させた *Cdkl5* KO マウス脳への AAV 全身投与による *CDKL5* 遺伝子導入の、*CDKL5* 補充効果の同定。
4. *Cdkl5* kinase-dead KI マウス、*Cdkl3* KO マウスの多階層的な表現型解析による、*CDKL* キナーゼファミリーLOF 病態の同定。

3. 研究の方法

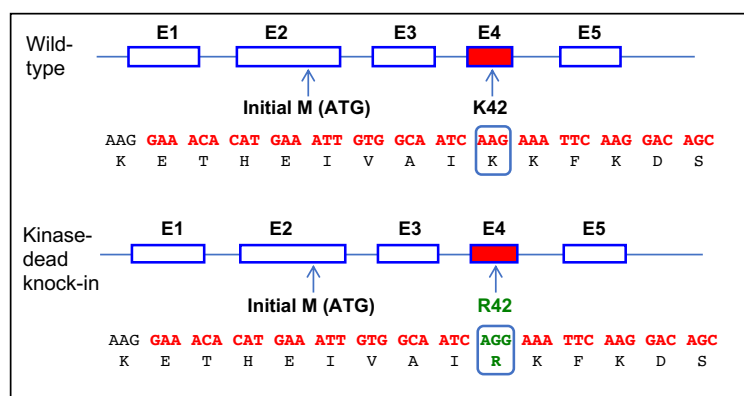
(1) *CDKL5* キナーゼ活性欠失を来す *CDKL5* ミスセンス変異のモデル、*Cdkl5* キナーゼ活性欠失ノックイン (KI) マウスの作製

我々が既に作製・解析した *Cdkl5* KO マウスは、*CDKL5* 遺伝子のナンセンス変異あるいはスプライス異常変異による未成熟終止コドンがナンセンス媒介 mRNA 崩壊を来して *CDKL5* タンパク質が欠失したモデルである。もう一型の病因変異である *CDKL5* のキナーゼドメイン内のミスセンス変異は、キナーゼ活性のみ欠失した変異 *CDKL5* タンパク質を発現する。後者に対して、正常 *CDKL5* の補充療法が、どの程度効果があるか、検証するモデル動物が必要である。そこで私は、マウス *Cdkl5* 遺伝子のキナーゼドメイン内に存在する ATP 結合部位のリジンをアルギニンに置換して ATP が結合出来ずキナーゼ活性が欠失した *Cdkl5* kinase-dead KI マウスを、新潟大学脳研究所阿部学先生との共同研究により作製した (図 1)。

(2) *CDKL5* 欠損症に対する遺伝子治療の proof-of-concept である、全ての細胞に任意の時点で *CDKL5* 遺伝子補充を可能とするモデルマウスの作製

現在 AAV による遺伝子導入効率は脳内の数~数十%のニューロンに留まり、導入効率の低さが、補充効果の検証を妨げる可能性がある。私は *CDKL5* 機能喪失マウスに対し、生後に正常の遺伝子置換が可能なマウスを作製する事が、遺伝子補充療法の概念実証となると考え、任意の時点で活性欠失 *CDKL5* を正常 *CDKL5* に変換可能な *Cdkl5* kinase-dead KI マウスを新潟大学脳研究所阿部学先生との共同研究により作製した (図 2)。

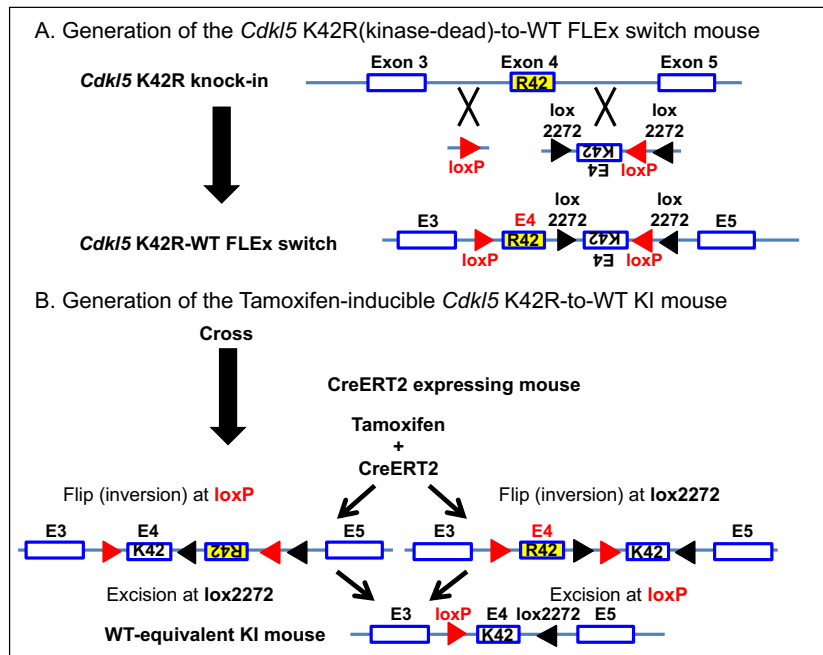
図1. *Cdkl5* kinase-dead KI マウス



(3) CDKL5 タンパク質発現 AAV ベクターの作製

連携研究者村松慎一先生との共同研究により、*Cdkl5* KO マウスに対する *CDKL5* 遺伝子補充治療に使用する AAV ベクターの作製を行った。導入するヒト *CDKL5* 遺伝子の transcript は、脳で最も優位に発現する *hCDKL5_1* とした。ニューロン特異的 *Synapsin I* (*SynI*) プロモーターに続き、C 末端側に 3 x FLAG タグを付けた *hCDKL5_1*、SV40 poly-A 配列、

図2. 任意の時点でタモキシフェン投与により野生型同等マウスに変換可能な *Cdkl5* kinase-dead KI マウス



AAV3 ゲノムの inverted terminal repeats からなる発現カセットを含む AAV ベクタープラスミドを作製した (図3)。組み換えウイルス力価を定量的 PCR によって決定した。

また、*CDKL5* 発現により適するプロモーターを決定する目的で、マウス *Cdkl5* 遺伝子の内在性プロモーターをゲノム配列より抽出した。方法として、マウス *Cdkl5* 遺伝子のエクソン 1 上流 200~800bp の配列をホタルのルシフェラーゼレポーター遺伝子発現クローニングベクター-pGL4.12 とクローニングさせたプラスミドベクター7種類とラットの *Syn I* プロモーター配列をクローニングしたインサートを pGL4.12 とライゲーションさせたプラスミドを作製した。作製したプラスミドをウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子発現クローニングベクター-pGL4.75 とともにマウス *Neuro2A* に遺伝子導入し、発光度を測定してホタル/ウミシイタケの発光度の比を換算するルシフェラーゼアッセイを行ってプロモーター活性を解析した。活性が最も高かった配列をプロモーターとして *CDKL5* を発現する AAV-PHP.eB ベクターを作製した。

図3. ラット *SynI* プロモーターで *hCDKL5* を発現する AAVベクターコンストラクト



(4) *Cdkl5* KO マウス、*Cdkl5* kinase-dead KI マウスの遺伝子治療評価バイオマーカー導出のための *in vivo* 大脳皮質広域カルシウムイメージング、脳波解析

Cdkl5 KO、*Cdkl5* kinase-dead KI マウスの病態と治療効果評価のためのバイオマーカー導出を目的として、東京大学大学院医学系研究科統合生理学教室の大木研一教授との共同研究により、*Cdkl5* KO、KI マウスを *Thy1-GCaMP6f* マウスと交配し、大脳皮質ニューロンがカルシウムセンサー *GCaMP6f* を発現する *Cdkl5* KO、KI マウスを作製し、マウス *in vivo* 大脳皮質広域カルシウムイメージングを行った。また、マウス大脳の前頭前皮質上と体性感覚野上に硬膜上電極を留置し、KO、KI マウスの脳波計測と、脳波データの線形、非線形解析を行った。

4. 研究成果

(1) *CDKL5* キナーゼ活性欠失を来す *CDKL5* ミスセンス変異のモデル *Cdkl5* キナーゼ活性欠失ノックイン (KI) マウスの作製と表現型解析、及び任意の時点で活性欠失 *CDKL5* を正常 *CDKL5* に変換可能な *Cdkl5* kinase-dead KI マウスの作製

CDKL5 活性のみ欠失した *CDKL5* ミスセンス変異のモデルとして、*Cdkl5* キナーゼ活性欠失 KI マウスを作製した。KI マウス脳溶解物に対して、*CDKL5* の基質である EB2 の pS222 リン酸化特異抗体を用いた western blotting を行い、リン酸化が欠失していることを確認した。

CDKL5 活性欠失による表現型を明らかにし、遺伝子治療の効果を定量化するための前研究として、網羅的行動テストバッテリーを用いた KI マウスの行動解析を富山大学 学術研究部医学系 行動生理学講座の高雄啓三先生との共同研究により行った。その結果、不安様行動の顕著な亢進、作業記憶・空間参照記憶の獲得と長期保持の顕著な障害が明らかとなった (図4)。

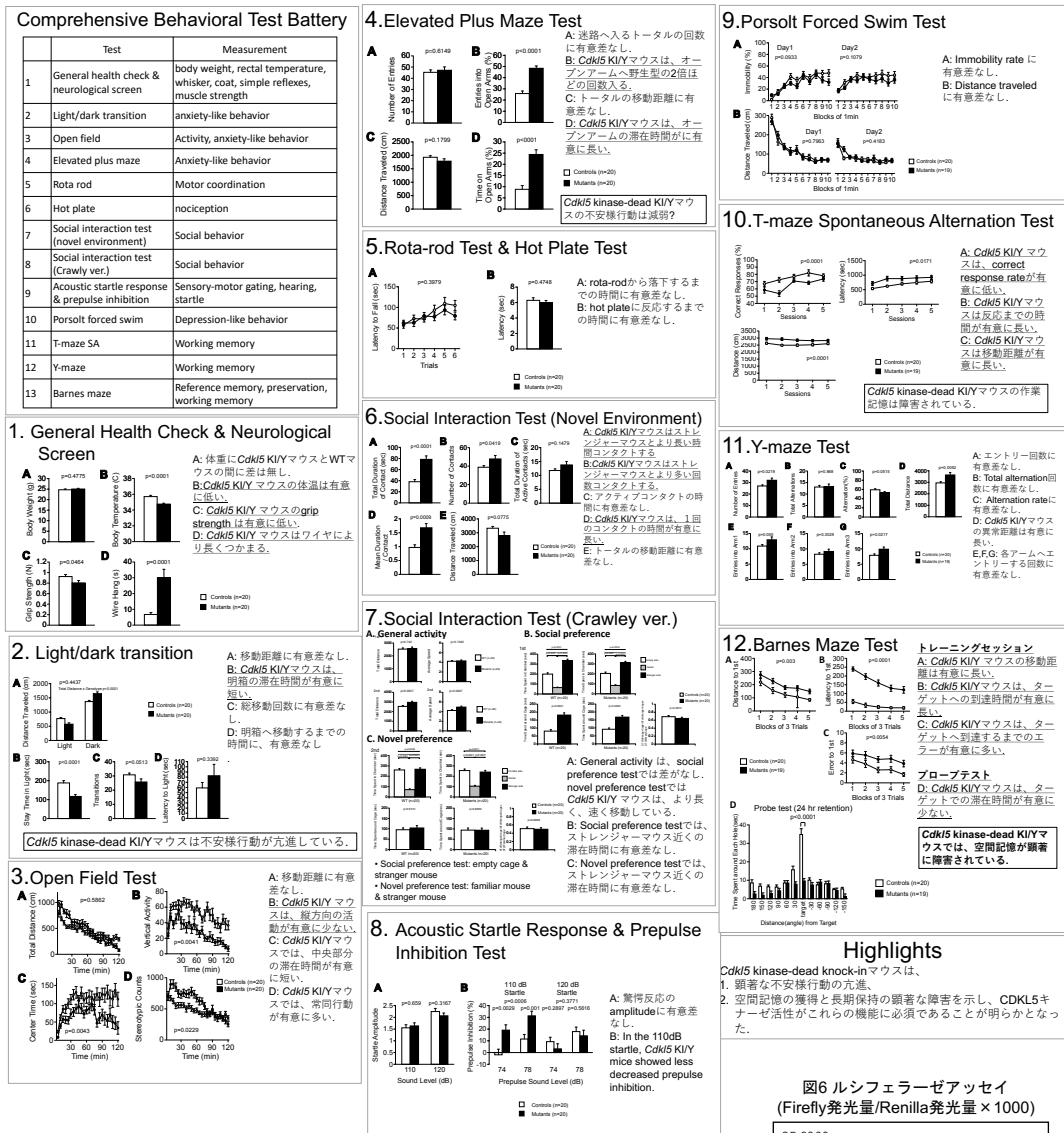
新潟大学脳研究所阿部学先生との共同研究により、*Cdkl5* K42R(kinase-dead)-to-WT FLEEx switch マウスを作製し、*CreERT2* 発現マウスとの交配により、任意の時点でタモキシフェン投与により kinase-dead 型 *CDKL5* 発現マウスから野生型 *CDKL5* 発現マウスに変換可能なマウスを作製した。

(2) *CDKL5* 発現 AAV ベクターの作製と検証

in vitro 細胞系で、精製した *SynI* プロモーターで *hCDKL5* を発現させる AAV ベクターが *CDKL5*

を発現する事を検証した。マウス神経芽細胞腫由来の Neuro 2a 細胞を培養し、培養 2 日目に、AAV ベクターを投与し、4 日間の培養後に 4% paraformaldehyde 固定し、FLAG 抗体及び CDKL5 抗体を用いて二重免疫染色を行った。並行して、感染 Neuro 2a 細胞の lysates を作製し、FLAG 抗体及び CDKL5 抗体を用いた western blotting (WB) を行い、組換え CDKL5 の発現を確認した。胎生 17 日マウス脳より未熟神経細胞を分離し、poly-D-lysine コートしたガラススライドチャンパー内で培養し、培養 3 日目に CDKL5 AAV 及びコントロールとして EGFP 発現 AAV を感染させた。7 日後に細胞を固定し、CDKL5 抗体、FLAG 抗体で免疫染色を行った。別のチャンパー内のニューロンは溶解して WB を行った。WB を用いた 3xFLAG 標識 hCDKL5 の確認では、感染細胞の溶解産物から目的の分子量相当のバンドが検出されたが、FLAG 抗体を用いた免疫染色では、FLAG 標識 hCDKL5_1AAV 感染細胞に非常に弱い反応が認められ、3xFLAG 標識 hCDKL5 の不安定性が示唆された。培養細胞実験の結果を受けて、3xFLAG 標識 hCDKL5 AAV の新生仔マウスへの投与実験を開始した。日齢 3 日の *Cdkl5* KO マウスを低体温麻酔し、頭部 Lambda かん

図4. *Cdkl5* kinase-dead KIマウスの網羅的行動テスト



ら吻側 1.2 mm、左右両側に 0.7 mm の部分を注射部位として、ガラスキャピラリーを深度 1.6 mm まで刺 1 分かけて 2 ヶ月後に hCDKL5 AAV を投与したマウス大脳から mRNA を抽出し、リバース cDNA から PCR と Real-time PCR を行い、また大脳から抽出した蛋白を用いて WB を行った。その結果、3xFLAG 標識 hCDKL5 の mRNA の存在が確認されたが、WB の目的のバンドは非常に薄く、3xFLAG 標識 hCDKL5 が蛋白質レベルで不安定である可能性が示唆された (図 5)。

図5. AAVベクターを投与したKOマウス脳溶解物に対するCDKL5抗体を用いたwestern blotting

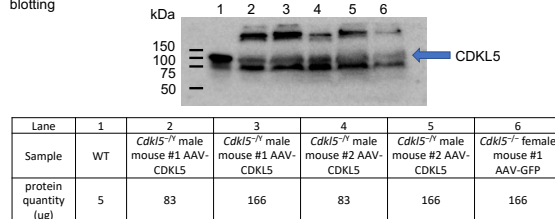
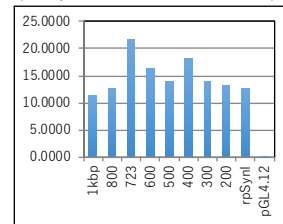


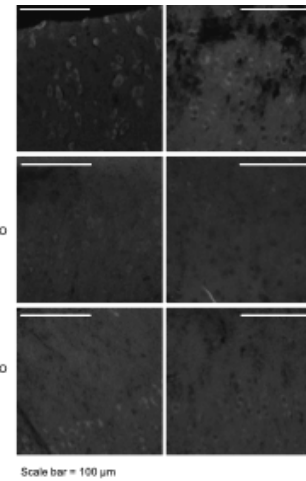
図6 ルシフェラーゼアッセイ (Firefly発光量/Renilla発光量 × 1000)



入し、両側の脳室に 2.5ul ずつ 2 ヶ月後に hCDKL5 AAV を投与したマウス大脳から mRNA を抽出し、リバース cDNA から PCR と Real-time PCR を行い、また大脳から抽出した蛋白を用いて WB を行った。その結果、3xFLAG 標識 hCDKL5 の mRNA の存在が確認されたが、WB の目的のバンドは非常に薄く、3xFLAG 標識 hCDKL5 が蛋白質レベルで不安定である可能性が示唆された (図 5)。

マウス *Cdkl5* の内在性プロモーター同定実験では、ルシフェラーゼアッセイの結果からエクソン 1 上流 723bp をプロモーターとすることを決定した (図 6)。この配列をプロモーターとしてクローニングした hCDKL5 発現 AAV ベクター 1.42×10^{10} vg(vector genomes)/ μ l の 1×10^{11} vg を 32 日齢の *Cdkl5* KO マウスに尾静脈注射により投与した。AAV 投与から 14 日と 23 日後に脳から RNA を精製し、逆転写により合成した cDNA の CDKL5 配列を増幅させて CDKL5 mRNA の転写の有無を確認した。AAV ベクターを投与したマウスの脳から抽出した total RNA から逆転写によって合成した cDNA を鋳型に用いた PCR で full length の CDKL5 塩基配列が増幅された。投与から 14 日後、21 日後、23 日後に脳溶解液を用いて WB を行い、24 日後に凍結脳切片を作製し免疫染色を行ってそれぞれ CDKL5 タンパク質の検出を行った。CDKL5 抗体を用いた AAV 投与 KO マウス脳切片の免疫染色で、大脳皮質及び海馬のニューロンにおける免疫反応が観察された (図 7)。

図7 AAV投与KOマウス脳のCDKL5抗体を用いた免疫染色



(3) *Cdkl5* KO、kinase-dead KI マウスの *in vivo* 大脳皮質広域カルシウムイメージング、脳波解析

CDKL5 機能喪失マウスに対する遺伝子治療評価バイオマーカー導出のために、*in vivo* 大脳皮質広域カルシウムイメージングを行い、

CDKL5 機能喪失に伴う大脳神経回路の障害の定量化を行った (図 8)。各大脳半球に 17 の関心領域 (ROI) を設置し、安静時 KI 及び野生型 (WT) マウスより左右合計 34 の ROI 間の Ca^{2+} シグナル相関を計算した。その結果、領域間相互相関解析の結果、*Cdkl5* kinase-dead KI マウスにおいて、WT マウスと比べて機能的結合 (functional connectivity) が有意に障害されていることが同定された。

KO, KI マウス脳波解析では、前頭前皮質上と体性感覚野に計測硬膜上電極を置き、小農場に基準電極をおいた。安静時の脳波の周波数パワースペクトラム解析を行い、デルタ波: 2-4Hz、シータ波: 4-8Hz、アルファ波: 8-12Hz、ベータ波: 12-30Hz、ガンマ波: 30-140Hz のパワーのアルファ波パワーに対する比を計算した。また近年ガンマ波の中でも周波数の高い高ガンマ (high gamma) 波と周波数の低い低ガンマ (low gamma) 波ではその働きに違いがあることが明らかとなって来ているため、ガンマ波の中を高ガンマ波 70-140Hz、低ガンマ波 30-49Hz に分けて解析を行った。その結果、デルタ波とベータ波領域のパワーで KI マウスと WT の間に有意な差が認められた。更に高ガンマ波に対する低ガンマ波の累計スペクトル強度の比が、KI マウスの前頭葉皮質において有意に上昇することも確認された。

図8. マウスの *in vivo* 大脳皮質広域カルシウムイメージング

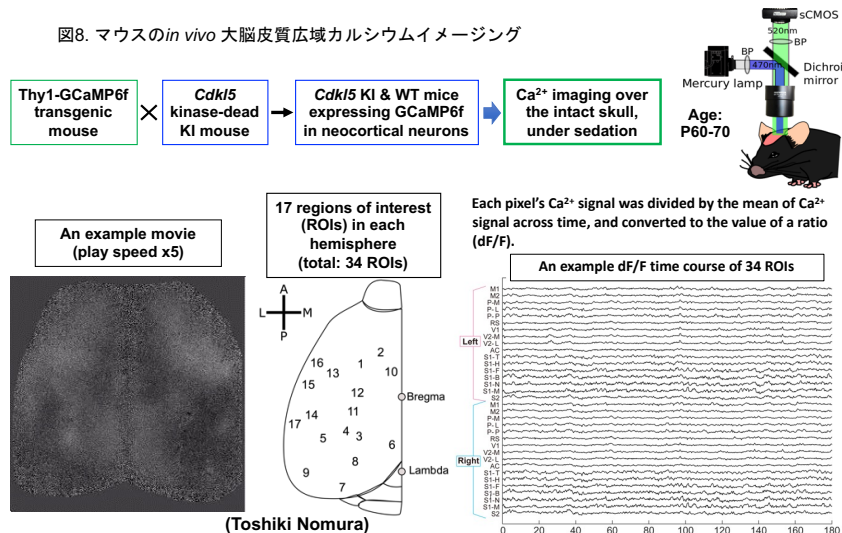
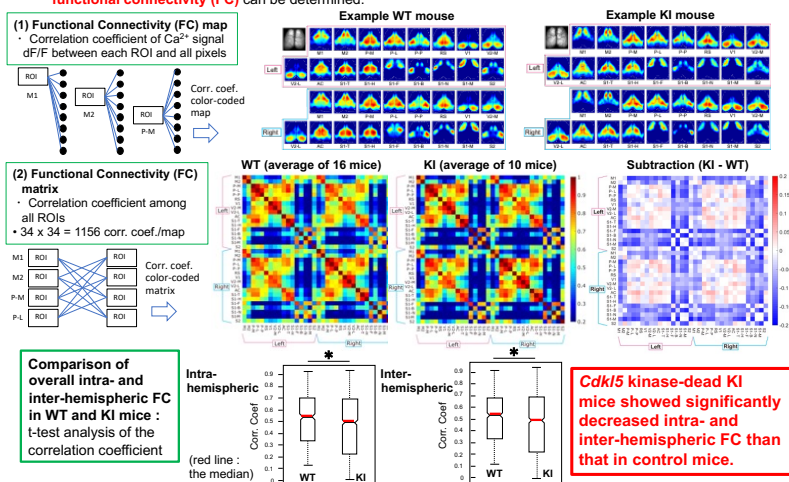


図9 Ca^{2+} シグナルの領域間相互相関解析

By calculating the temporal correlation coefficient of Ca^{2+} signal dF/F between two regions, the strength of the functional connectivity (FC) can be determined.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 田中輝幸	4. 巻 39
2. 論文標題 発達障害の生物学的背景	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Physician	6. 最初と最後の頁 1106-1108
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 Okuda Kosuke, Takao Keizo, Watanabe Aya, Miyakawa Tsuyoshi, Mizuguchi Masashi, Tanaka Teruyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Comprehensive behavioral analysis of the Cdk15 knockout mice revealed significant enhancement in anxiety- and fear-related behaviors and impairment in both acquisition and long-term retention of spatial reference memory	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0196587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0196587	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 6件/うち国際学会 8件）

1. 発表者名 田中輝幸
2. 発表標題 In vivo大脳皮質広域カルシウムイメージングによるCDKL5変異マウス脳における機能的結合性の変化の同定
3. 学会等名 東京理科大学 総合研究院懇談会 ニューロ・ナノ懇談会公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Toshiki Nomura, Tomonari Murakami, Kumiko Saitou, Masashi Mizuguchi, Kenichi Ohki
2. 発表標題 Evaluation of functional connectivity in the brain of Cdk15 mutant mice by in vivo cortical Ca2+ imaging
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakura Ando, Keizo Takao, Teruyuki Tanaka
2. 発表標題 Comprehensive behavioral analysis of the Cdk15 kinase-dead knock-in mice
3. 学会等名 2021 CDKL5 Forum (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka
2. 発表標題 In vivo wide-field Ca ²⁺ imaging of the cortical spontaneous activity in the Cdk15 kinase-dead knock-in mice reveals altered functional connectivity upon the loss-of-function of CDKL5
3. 学会等名 2021 CDKL5 Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka
2. 発表標題 Dissecting the developmental epileptic encephalopathy caused by the loss-of-function of CDKL5, at the macroscopic, microscopic, and mesoscopic scales
3. 学会等名 2021 Stockholm-Tokyo University Partnership Online Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Toshiki Nomura, Tomonari Murakami, Kumiko Saitou, Kenichi Ohki, Masashi Mizuguchi
2. 発表標題 Evaluating the cortical functional connectivity in Cdk15 mutant mice by in vivo wide-field Ca ²⁺ imaging
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshiki Nomura, Tomonari Murakami, Kumiko Saitou, Kenichi Ohki, Teruyuki Tanaka
2. 発表標題 In vivo wide-field Ca ²⁺ imaging of the cortical spontaneous activity in the Cdkl5 mutant mice reveals altered functional connectivity upon the loss-of-function of CDKL5
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 田中輝幸、野村俊貴、村上知成、斉藤久美子、大木研一
2. 発表標題 In vivo大脳皮質広域カルシウムイメージングによる CDKL5機能欠損マウス脳における機能的結合性の変化の同定
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・42回日本生物学的精神医学会 年会・第4回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Toshiki Nomura
2. 発表標題 Assessing functional connectivity in the brain upon the loss of CDKL5 by the in vivo wide-field Ca ²⁺ imaging of cerebral cortices of the Cdkl5 mutant mice, and by the resting-state fMRI analysis of CDD patients
3. 学会等名 2020 CDKL5 Forum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Toshiki Nomura, Tomonari Murakami, Kumiko Saitou, Kenichi Ohki
2. 発表標題 In vivo wide-field Ca ²⁺ imaging of the cortical spontaneous activity in the Cdkl5 mutant mice reveals altered functional connectivity upon the loss-of-function of CDKL5
3. 学会等名 Society for Neuroscience Global Connectome 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Elizabeth Zheng, Shin-ichi Muramatsu, Masashi Mizuguchi1
2. 発表標題 Pre-clinical study of the CDKL5 gene replacement therapy tested on the Cdkl5 knockout mouse
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中輝幸
2. 発表標題 CDKL5欠損症の病態機序と治療法の解明を目指す私たちの研究
3. 学会等名 第12回全国てんかんリハビリテーション研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Elizabeth Zheng, Shin-ichi Muramatsu, Masashi Mizuguchi
2. 発表標題 Can the gene replacement rescue the synaptic and behavioral phenotypes of mice deficient in Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)?
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka
2. 発表標題 Dissecting the Cdkl5 mutant mice at the macroscopic, microscopic, and mesoscopic levels
3. 学会等名 2019 CDKL5 Workshop in Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中輝幸, 奥田耕助, 小林静香, 深谷昌弘, 渡邊紀, 村上拓冬, 萩原舞, 阪上洋行, 真鍋俊也, 水口雅
2. 発表標題 CDKL5 controls synaptic localization of GluN2B-NMDA receptors and regulates seizure susceptibility
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中輝幸, 奥田耕助, 高雄 啓三, 渡邊 紀, 水口 雅, 宮川 剛
2. 発表標題 Comprehensive behavioral analysis of the Cdk15 knockout mice revealed significant enhancement in anxiety- and fear-related behaviors, unique alteration in depressive-like behaviors and social interaction, and impairment in both acquisition and long-term retention of spatial reference memory
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中輝幸
2. 発表標題 Cdk15 KOマウスのシナプス・行動学的解析：難治性てんかんを伴う神経発達障害CDKL5欠損症の病態機序と治療法の解明をめざして
3. 学会等名 立命館大学薬学部セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Kosuke Okuda, Shizuka Kobayashi, Takuto Murakami, Masahiro Fukaya, Keizo Takao, Aya Watanabe, Mai Hagiwara, Hiroyuki Sakagami, Masashi Mizuguchi, Tsuyoshi Miyakawa, Toshiya Manabe
2. 発表標題 CDKL5 controls postsynaptic localization of GluN2B-containing NMDA receptors in the hippocampus, and regulates seizure susceptibility, emotional behaviors, and memory
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia - Latest Advances in Development & Function of Neuronal Circuits - (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teruyuki Tanaka, Kosuke Okuda, Keizo Takao, Aya Watanabe, Masashi Mizuguchi, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Comprehensive behavioral analysis of the Cdk15 KO mice revealed significant enhancement in anxiety- and fear-related behaviors, alteration in depressive-like behaviors and social interaction, and impairment in both acquisition and long-term retention of spatial reference memory
3. 学会等名 2018 CDKL5 Forum in London (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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