

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08258

研究課題名（和文）オキシトシン作動薬およびmiRNAによる自閉スペクトラム症治療法開発

研究課題名（英文）Development of treatment for autism spectrum disorder relating with oxytocin and miRNA

研究代表者

山形 崇倫（Yamagata, Takanori）

自治医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：00239857

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：神経発達症の治療開発のため、オキシトシン神経系を賦活する機能性糖質の自閉スペクトラム症に対する二重盲検試験を実施している。有害事象はなく、有効性が確認されれば治験に進めていく。MECP2重複症候群の治療開発のため、モデルマウス海馬由来とヒトiPS細胞由来神経細胞で、Mecp2発現を60-84%に抑制するmiRNAを4個選択した。オフターゲット作用を確認し治療薬候補miRNAを選択する。また、低発現で神経細胞特異的syn1プロモーターを用いたMECP2導入ベクター(AAV9)を作製し、Rett症候群モデルマウス大層に注入し治療効果を確認した。それぞれ、治験に向けて解析を進めていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経発達症の患者・家族の困難は多く、治療法が待たれている。機能性糖質の臨床研究で治療効果が示されれば、自閉スペクトラム症の治療確立に大きな進歩である。また、この機能性糖質は、オキシトシン神経系を賦活するため、オキシトシンと自閉症状の関連解明に重要な結果である。

神経発達症の症状を示す、MECP2関連疾患のMECP2重複症候群とRett症候群は、MECP2の厳密な発現コントロールが必要である。過剰発現を抑えるmiRNA、発現がないRett症候群患者への低発現プロモーターを用いた発現調節による治療開発は、これらの疾患の治療法ができることに加え、遺伝子治療での遺伝子発現調節に貴重な情報となる。

研究成果の概要（英文）：To develop the treatment for neurodevelopmental disorder, double blind test of a functional oligosaccharide that activate oxytocin nervous system to patients with autism spectrum disorder has been performed. So far, adverse events have not observed. After confirming the effects for neuronal function, we will move on to clinical trial.

Four miRNAs were identified to decrease the expression of MECP2 to the level about 60-84% in cultured neuronal cells from model mice hippocampus and also from human iPS cells. After the analysis of off target effects, we select the candidate miRNA to treat MECP2 duplication syndrome. Addition to them, AAV9 vector with MECP2 and Syn1 promotor that had low promotor activity was injected into cisterna magna of Rett syndrome model mice and improved phenotypes. After confirming these effects, we will plan the clinical trials.

研究分野：小児神経学

キーワード：自閉スペクトラム症 オキシトシン MECP2重複症候群 Rett症候群 miRNA AAV9

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (ASD) は社会性の障害と常同性を中核とする発達障害で、社会不適応による患者や家族の困難が強く治療法開発が急務である。

病因遺伝子として、シナプス関連遺伝子やメチル化関連遺伝子などが同定されている。また、micro RNA(miRNA)の関与も報告されるようになった。ASDの基本病態はシナプス異常で、それに関与する遺伝子変異に加え、シナプス関連遺伝子等の発現を調節する遺伝子やmiRNAの異常により発症する病態も考えられる。多数の病因遺伝子が同定されているが、さらに病因遺伝子はあると考えられ、治療法開発に進むためにも、さらなる病因遺伝子の同定と、各患者での病因検索が期待される。

同時に、治療法開発研究が求められる。

ASDの治療に関して、オキシトシンが社会的相互作用に作用することも示され、治療候補薬であるが、点鼻製剤による治療効果は臨床的には軽度で、限定的である。その中で、共同研究者の矢田らが、オキシトシン神経系を介しマウスでASD症状を改善する機能的糖質を同定した¹⁾。安全性は確認されており、臨床研究で効果を確認する準備を開始した。

一方、発達障害を示すMECP2関連疾患がある。MECP2が欠損することにより重度知的障害、てんかん、手もみ常同運動等を示すRett症候群を発症するが、また、発現過剰になるMECP2重複症候群も同様に重度知的障害、難治性てんかん等を発症する²⁾。よって、治療法開発には、MECP2の発現レベルを適切なレベルに調整しなければならない。申請者らは、AADC欠損症に対する臨床研究を行い、また、いくつかの疾患に対して、AAVベクターを用いた遺伝子治療開発研究を実施している。これらの技術を応用して、miRNAを用いて遺伝子発現調節して、MECP2重複症候群の治療開発やRett症候群の遺伝子治療開発研究も着手している。MECP2重複症候群の治療では、発現を低下させるが、下げすぎてもRett症候群様の症状が出現する可能性が考えられる。また、Rett症候群は、ヘテロのメスにのみ発症し、正常細胞と欠損細胞が混在している。これまでのAAVを用いてMECP2遺伝子を導入する研究では、均一なオスで治療効果は示されているが、メスでの報告はほとんどない。メスで、正常細胞の発現レベルを上げすぎずに、欠損細胞でMECP2発現させる必要がある。

2. 研究の目的

ASD等の神経発達症の病態解明と治療法開発を目的とする。

- (1) 患者のアレーCGH解析やエクソーム解析を継続し、新たな病因遺伝子同定と病態解明研究を行う。また、患者個々の変異を同定する。
- (2) 治療法開発として、以下の2項目の研究を行う。

ASD患者に対する機能的糖質の治療効果を解析する臨床研究

前述のように、共同研究者の矢田らが同定した機能的糖質の有効性をASD患者で確認する。

MECP2関連疾患に対する治療法開発研究

MECP2重複症候群およびRett症候群の治療法開発研究を行う。MECP2重複症候群は、MECP2が重複し過剰発現して重度知的障害や難治性てんかんを発症するため、MECP2の発現を抑制することが必要である。そのために、MECP2を抑制し、off target作用が少ないmiRNAを同定して、治療候補とする。逆に、Rett症候群はMECP2の発現が過剰にならない程度に上昇させなければならない。よって、低発現プロモーターの使用や、発現調節する手法を試みる。

3. 研究の方法

(1) ASDの病因遺伝子解析研究

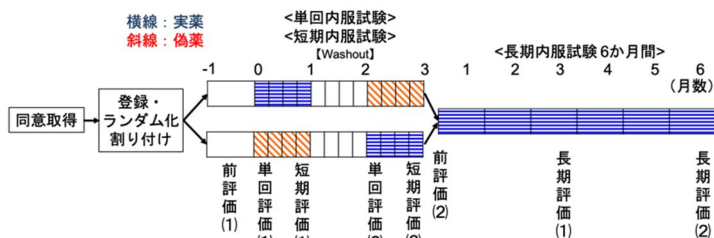
ASD患者に対し、aCGHを実施して微小な欠失や重複などのコピー数多型(CNV)を検出し、その領域から候補遺伝子を抽出。他の患者での変異解析や機能解析等により、病因かどうかを検証する。また、CNV未検出例にはエクソーム解析を検討し病因遺伝子の同定を行う。

(2) 治療法開発研究

ASD患者に対する機能的糖質の治療効果を解析する臨床研究

12歳以上の自閉スペクトラム症男子に対し、ランダム化二重盲検比較試験で実施する。

まず、単回内服試験として、1回内服後に評価。引き続き短期内服試験に移行する。実薬群はD-アルロース、偽薬群ではD-グルコースを4週間内服す



る。低用量(0.2-0.3g/kg/day)群を少人数で開始し、明らかな有害事象がなければ高容量群(0.4-0.6g/kg/day)を開始する。ランダム化二重盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験として、実薬群と偽薬群の2群に割り付けられ、4週間のウォッシュアウト期間において、実薬開始群は偽薬を、偽薬開始群は実薬へと内服薬を入れ替えて各4週間内服する。短期内服試験終了後、長期内服試験として短期試験と同量の実薬を6ヶ月間内服する。

主要評価項目として、有害事象の有無を、副次的評価項目として、自閉症状、自傷、興奮等の自閉症随伴症状、肥満、概日リズム障害やオキシトシン分泌などへの影響を評価する。

MECP2 関連疾患に対する治療法開発研究

(miRNA を用いた遺伝子治療法開発)

MECP2 遺伝子発現を抑制する可能性のある miRNA を抽出する。それらを MECP2 重複症候群のモデルマウスである、MECP2 トランスジェニック(Mecp2-Tg)マウスの海馬由来培養神経細胞、およびヒト患者 iPS 細胞を神経細胞に分化させた培養細胞に作用させ、MECP2 の発現レベルを確認する。それらの miRNA から、MECP2 の発現レベルが1程度になるものを選択し、off target 効果として、他の遺伝子の発現レベルに影響が低いものを選択し、MECP2 重複症候群の治療候補薬として、モデルマウスでの治療効果確認に進める。

(Rett 症候群に対する遺伝子治療法開発)

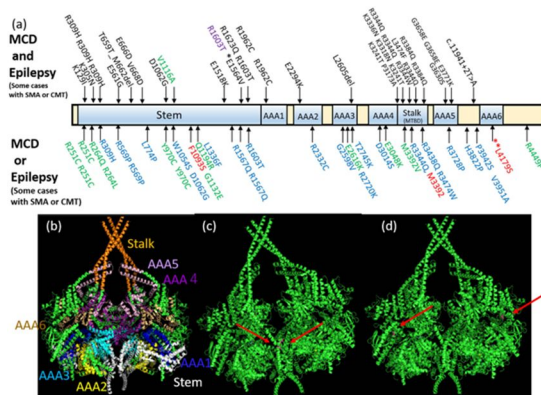
Rett 症候群は MECP2 の発現が過剰にならない程度に上昇させなければならない。よって、低発現プロモーターの使用や、メチル化部位に作用して MECP2 発現を調節する手法を試みる。本課題では、神経細胞特異的に発現し、低発現である Syn1 プロモーターを MECP2 と共に組み込んだ AAV ベクターを作製し、Rett 症候群モデルマウスである Mecp2 欠損マウスのオスとヘテロのメスの大槽と農室内に注入して、生存期間、運動機能、行動等を評価し、メスも含めた治療効果を確認する。

4. 研究成果

(1) ASD の病因遺伝子解析研究

ASD 患者に aCGH 解析を行った。始めは研究として実施し、途中、aCGH が保険適用になったため、診療の一環として実施した。検出された CNV に関して、名古屋市大の共同研究者たちとまとめて報告した³⁾。CNV が検出されなかった児に対して、エクソーム解析を行い、候補遺伝子の変異を検出した。その中で、難治性てんかんを合併した2例で DYNC1H1 の変異を検出し、変異部位と症状の関連を検討し報告した⁴⁾。

また、概日リズム関連遺伝子で、ASD と睡眠障害患者で変異を検出している Timeless のノックアウトマウスを作製し、行動解析を行っている。一部自閉症状に該当する検査での異常が検出されており、さらに解析を進めている。



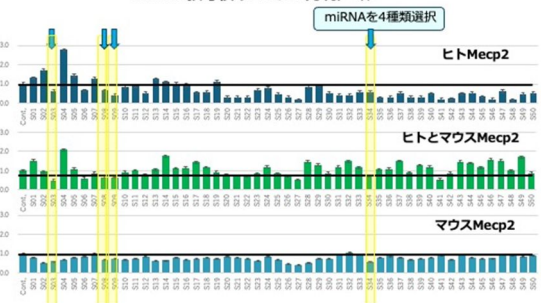
(2) 治療法開発研究

ASD 患者に対する機能性糖質の治療効果を解析する臨床研究

コロナウイルスにより、臨床研究実施が困難であったため、研究開始が遅れた。コロナ感染の軽減により、2022 年から再開した。現時点で、6 名が評価終了し、4 名が短期試験実施中である。現時点で大きな有害事象は起きていない。10 名が短期試験を終了した時点でキーオープンを考えている。有効性が示されれば、治験に進める。

また、参加者達の遺伝学的解析結果を確認して、有効例に対して、効果が期待できる遺伝子変異があるかどうか、有効性に関与する機序が推定できるかを検討する。

miRNA投与後のMECP2発現レベル



MECP2 関連疾患に対する治療法開発研究

(miRNA を用いた遺伝子治療法開発)

MECP2-Tg マウス由来培養神経細胞、およびヒト患者 iPS 細胞由来培養神経細胞に 50 種類の miRNA を作用させ、MECP2 mRNA の発現レベルを確認した。それらの中で、マウスとヒト両者に対し、Mecp2 の発現レベルが1前後に調節された miRNA を4個選択した。その4個の miRNA を MECP2 重複症候群モデルマウス由来培養神経細胞に作用させ、MECP2 タンクの発現を免疫抗体法で確認したところ、治療群で MECP2 の発現が0.6-0.8 程度に抑制された。

現在、この4個のmiRNAのoff target作用を確認している。Off target作用の最も少ないものを選択、あるいは低発現で組み合わせてAAVベクターに組み込み、治療用ベクターの作製を目指す。

(Rett症候群に対する遺伝子治療法開発)

Syn1プロモーターを用いたMECP2-AAV9ベクターの治療効果として、オスで生存期間の延長、運動機能の改善等が得られた。メスでは、生存期間や行動異常が1年以内は正常とモデルマウスで差がなく、治療効果も示せなかったが、1年以降、学習行動等の低下が出現し、それに対する治療効果は示された。しかし、正常マウスに投与することで多動性等の行動異常が出現している。今後、メスでの治療効果解析を進めていく。

引用文献

- 1) Iwasaki Y, Sendo M, Dezaki K, Hira T, Sato T, Nakata M, Goswami C, Aoki R, Arai T, Kumari P, Hayakawa M, Masuda C, Okada T, Hara H, Drucker DJ, Yamada Y, Tokuda M, Yada T. GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. *Nat Commun.* 2018;9:113. doi: 10.1038/s41467-017-02488-y.
- 2) Sugitate R, Muramatsu K, Ogata T, Goto M, Hayashi S, Sawaura N, Kawada-Nagashima M, Matsui A, Yamagata T. Recurrent pneumonia in three patients with MECP2 duplication syndrome with aspiration as the possible cause. *Brain Dev.* 2022;44:486-491. doi: 10.1016/j.braindev.2022.03.005.
- 3) Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, Saitoh S. Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings. *J Autism Dev Disord.* 2021;51:4655-4662. doi: 10.1007/s10803-021-04910-3.
- 4) Matsumoto A, Kojima K, Miya F, Miyauchi A, Watanabe K, Iwamoto S, Kawai K, Kato M, Takahashi Y, Yamagata T. Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy. *Brain Dev.* 2021;43:857-862. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.005.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hirai Masahiro, Asada Kosuke, Kato Takeo, Ikeda Takahiro, Hakuno Yoko, Ikeda Ayaka, Matsushima Kanae, Awaya Tomonari, Okazaki Shin, Kato Toshihiro, Funabiki Yasuko, Murai Toshiya, Heike Toshio, Hagiwara Masatoshi, Yamagata Takanori, Tomiwa Kiyotaka, Kimura Ryo	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of the Social Responsiveness Scale-2 among Individuals with Autism Spectrum Disorder and Williams Syndrome in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10803-022-05740-7	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 -

1. 著者名 Kojima Karin, Wada Takahito, Shimbo Hiroko, Ikeda Takahiro, Jimbo Eriko F., Saito Hiroto, Matsumoto Naomichi, Yamagata Takanori	4. 巻 9
2. 論文標題 The ATRX splicing variant c.21-1G>A is asymptomatic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41439-022-00212-x	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 Hashiguchi Marina, Monden Yukifumi, Nozaki Yasuyuki, Watanabe Kazuki, Nakashima Mitsuko, Saito Hiroto, Yamagata Takanori, Osaka Hitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A TUBB4A Met363Thr variant in pediatric hypomyelination without atrophy of the basal ganglia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41439-022-00198-6	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 Sugitate Ryo, Muramatsu Kazuhiro, Ogata Tomomi, Goto Masahide, Hayashi Shin, Sawaura Noriko, Kawada-Nagashima Masako, Matsui Atsushi, Yamagata Takanori	4. 巻 44
2. 論文標題 Recurrent pneumonia in three patients with MECP2 duplication syndrome with aspiration as the possible cause	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 486 ~ 491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2022.03.005	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 Hirai Masahiro, Sakurada Takeshi, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori	4. 巻 64
2. 論文標題 Developmental changes of the neural mechanisms underlying level 2 visual perspective taking: A functional near infrared spectroscopy study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 e22229.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.22229	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 Sugitate Ryo, Muramatsu Kazuhiro, Ogata Tomomi, Goto Masahide, Hayashi Shin, Sawaura Noriko, Kawada-Nagashima Masako, Matsui Atsushi, Yamagata Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Recurrent pneumonia in three patients with MECP2 duplication syndrome with aspiration as the possible cause	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.03.005	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 Hirai Masahiro, Sakurada Takeshi, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori	4. 巻 64
2. 論文標題 Developmental changes of the neural mechanisms underlying level 2 visual perspective taking: A functional near infrared spectroscopy study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 e22229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.22229	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 Ikeda Takahiro, Kawahara Yuta, Miyauchi Akihiko, Niijima Hitomi, Furukawa Rieko, Shimozawa Nobuyuki, Morimoto Akira, Osaka Hitoshi, Yamagata Takanori	4. 巻 63
2. 論文標題 Low donor chimerism may be sufficient to prevent demyelination in adrenoleukodystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JIMD Reports	6. 最初と最後の頁 19 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmd2.12259	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 Ku wajima M, Kojima K, Osaka H, Hamada Y, Jimbo E, Watanabe M, Aoki S, Sato-Shirai I, Ichimoto K, Fushimi T, Murayama K, Ohtake A, Kohda M, Kishita Y, Yatsuka Y, Uchino S, Mimaki M, Miyake N, Matsumoto N, Okazaki Y, Ogata T, Yamagata T, Muramatsu K	4. 巻 29
2. 論文標題 Valine metabolites analysis in ECHS1 deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100809 ~ 100809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2021.100809	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 Onuki Yoshiyuki, Ono Sayaka, Nakajima Takeshi, Kojima Karin, Taga Naoyuki, Ikeda Takahiro, Ku wajima Mari, Kurokawa Yoshie, Kato Mitsuhiro, Kawai Kensuke, Osaka Hitoshi, Sato Toshihiko, Muramatsu Shin-ichi, Yamagata Takanori	4. 巻 3
2. 論文標題 Dopaminergic restoration of prefrontal cortico-putaminal network in gene therapy for aromatic <scp>l</scp>-amino acid decarboxylase deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcab078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcab078	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 Asakura Yuta, Osaka Hitoshi, Aoi Hiromi, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Yamagata Takanori	4. 巻 8
2. 論文標題 Intellectual disability and microcephaly associated with a novel CHAMP1 mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00165-7	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 Hirai Masahiro, Sakurada Takeshi, Izawa Jun, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Greater reliance on proprioceptive information during a reaching task with perspective manipulation among children with autism spectrum disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95349-0	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 Matsumoto Ayumi, Kojima Karin, Miya Fuyuki, Miyauchi Akihiko, Watanabe Kazuhisa, Iwamoto Sadahiko, Kawai Kensuke, Kato Mitsuhiro, Takahashi Yukitoshi, Yamagata Takanori	4. 巻 43
2. 論文標題 Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 857 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.05.005	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 Wakabayashi Kei, Osaka Hitoshi, Kojima Karin, Imaizumi Taichi, Yamamoto Toshiyuki, Yamagata Takanori	4. 巻 8
2. 論文標題 MCT8 deficiency in a patient with a novel frameshift variant in the SLC16A2 gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00142-0	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 Ohashi Kei, Fukuhara Satomi, Miyachi Taishi, Asai Tomoko, Imaeda Masayuki, Goto Masahide, Kurokawa Yoshie, Anzai Tatsuya, Tsurusaki Yoshinori, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Yamagata Takanori, Saitoh Shinji	4. 巻 51
2. 論文標題 Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 4655 ~ 4662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-021-04910-3	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 Kurokawa Yoshie, Osaka Hitoshi, Kouga Takeshi, Jimbo Eriko, Muramatsu Kazuhiro, Nakamura Sachie, Takayanagi Yuki, Onaka Tatsushi, Muramatsu Shin-ichi, Yamagata Takanori	4. 巻 32
2. 論文標題 Gene Therapy in a Mouse Model of Niemann-Pick Disease Type C1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 589 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/hum.2020.175	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 Nakamura Sachie, Osaka Hitoshi, Muramatsu Shin-ichi, Takino Naomi, Ito Mika, Jimbo Eriko F., Watanabe Chika, Hishikawa Shuji, Nakajima Takeshi, Yamagata Takanori	4. 巻 28
2. 論文標題 Intra-cisterna magna delivery of an AAV vector with the GLUT1 promoter in a pig recapitulates the physiological expression of SLC2A1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 329 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41434-020-00203-z	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 Ohashi Kei, Fukuhara Satomi, Miyachi Taishi, Asai Tomoko, Imaeda Masayuki, Goto Masahide, Kurokawa Yoshie, Anzai Tatsuya, Tsurusaki Yoshinori, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Yamagata Takanori, Saitoh Shinji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-021-04910-3	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 Kurokawa Yoshie, Osaka Hitoshi, Kouga Takeshi, Jimbo Eriko, Muramatsu Kazuhiro, Nakamura Sachie, Takayanagi Yuki, Onaka Tatsushi, Muramatsu Shin-ichi, Yamagata Takanori	4. 巻 in press
2. 論文標題 Gene Therapy in a Mouse Model of Niemann-Pick Disease Type C1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/hum.2020.175	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 Nakamura Sachie, Osaka Hitoshi, Muramatsu Shin-ichi, Takino Naomi, Ito Mika, Jimbo Eriko F., Watanabe Chika, Hishikawa Shuji, Nakajima Takeshi, Yamagata Takanori	4. 巻 in press
2. 論文標題 Intra-cisterna magna delivery of an AAV vector with the GLUT1 promoter in a pig recapitulates the physiological expression of SLC2A1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41434-020-00203-z	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 Hanley Mary, Riby Deborah M., Derges Michael John, Douligeri Anna, Philyaw Zackary, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori, Hirai Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Does culture shape face perception in autism? Cross cultural evidence of the own race advantage from the UK and Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/desc.12942	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 Negishi Yutaka, Ieda Daisuke, Hori Ikumi, Nozaki Yasuyuki, Yamagata Takanori, Komaki Hirofumi, Tohyama Jun, Nagasaki Keisuke, Tada Hiroko, Saitoh Shinji	4. 巻 14
2. 論文標題 Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-019-1249-4	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 Noda Mariko, Iwamoto Ikuko, Tabata Hidenori, Yamagata Takanori, Ito Hidenori, Nagata Koh-ichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of Per3, a circadian clock gene, in embryonic development of mouse cerebral cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42390-9	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山形 崇倫
2. 発表標題 小児難治性神経疾患に対する遺伝子治療
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山形 崇倫
2. 発表標題 遺伝子治療開発における臨床試験の実際
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osaka H, Nakamura S, Kurokawa Y, Kojima K, Miyauchi A, Muramatsu K, Jimbo E, Nakajima T, Mizukami H, Muramatsu SI, Yamagata T
2. 発表標題 Gene therapy of genetic neurological disorders
3. 学会等名 第27回日本遺伝子細胞治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyauchi A, Noda M, Matsumoto A, Goto M, Kojima K, Osaka H, Jimbo E, Nagata K, Yamagata T
2. 発表標題 Circadian-relevant gene PERIOD3 is related to autism spectrum disorder and has function neuronal development
3. 学会等名 The American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto A, Nagao Y, Saito H, Osaka H, Iwamoto S, Yamagata T
2. 発表標題 First report of FER1L6 as the gene responsible for hypotonia and intellectual disability
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第64回大会
4. 発表年 2019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
---------	---------