

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究
(英語) Development of novel therapies based on the pathogenesis of the inherited hypomyelinating disorders
- 研究開発担当者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 室長 井上 健
所属 役職 氏名： (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Neuroscience, Division head, Ken Inoue
- 実施期間： 平成26年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 臨床応用にむけた治療評価尺度の作成と実効性の検証
開発課題名： (英語) Development and evaluation of clinical severity scales
- 研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学小児科・教授・小坂 仁
所属 役職 氏名： (英語) Jichi Medical University, Pediatrics, Professor, Hitoshi Osaka
- 分担研究 (日本語) 遺伝子重複を標的とした AAV による shRNA 遺伝子治療
開発課題名： (英語) AAV-mediated shRNA therapy targeting gene duplications
- 研究開発分担者 (日本語) 日本医科大学分子遺伝学・教授・岡田尚巳
所属 役職 氏名： (英語) Nippon Medical School, Biochemistry and Molecular Biology, Professor, Takashi Okada
- 分担研究 (日本語) 臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有：患者データベースにおける遺伝情報の取扱いについての検討
開発課題名： (英語) Establishment of the patient database and sharing information with families: Handling genetic information in the patient database

研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長・黒澤健司
所属 役職 氏名 : (英 語) Kanagawa Children's Medical Center, Genetics, Division Director, Kenji Kurosawa

分担研究 (日本語) 臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有 : MRI
を用いた画像データベースの構築に向けた基盤整備

開発課題名 : (英 語) Establishment of the patient database and sharing information with families:
Establishment of the basement for the imaging database using MRI

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学八千代医療センター・教授・高梨潤一
所属 役職 氏名 : (英 語) Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Pediatrics, Professor,
Jun-ichi Takanashi

分担研究 (日本語) 臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有 : 新規
遺伝子変異の同定による遺伝子変異の情報の集積

開発課題名 : (英 語) Establishment of the patient database and sharing information with families:

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授・山本俊至
所属 役職 氏名 : (英 語) Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences,
Associate professor, Toshiyuki Yamamoto

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

先天性大脳白質形成不全症の代表的疾患 Pelizaeus-Merzbacher 病（PMD）の異なるタイプの変異ごとに分子病態を標的とした治療法開発研究を実施した。

PLP1 点変異に対する治療法開発のアプローチとして、以前、細胞生物学的解析から明らかになった分泌系蛋白質の小胞体-ゴルジ体輸送障害を標的とした治療法開発を進めた。既存薬ライブラリーからの治療候補薬のスクリーニングを行い、候補薬剤 6 種を見出した。モデル動物を用いた検討の結果、2 種で寿命延長効果が認められた。これらの薬剤はいずれも POC が獲得できればすぐに臨床応用できる薬剤ばかりであるため、今後速やかな臨床応用が期待される。同時に治療標的としての細胞病態の解明を進めており、小胞体-ゴルジ体輸送障害が起こる機序の解明を行った。その結果、変異体 PLP1 により順方向の輸送に関わる COPII 小胞の形成制御が障害されることを明らかにした。この COPII 制御機構の生理学的機序は依然明らかになっていないが、我々は小胞体による細胞内 Ca²⁺の制御が本機序に関与している可能性を見出した。今後、本研究を進めることにより、PMD の治療法開発への寄与のみならず、小胞体-ゴルジ体輸送の生理学的分子制御機序の解明が期待される。

PLP1 重複変異に対する治療法開発のアプローチとして、PLP1 特異的遺伝子発現抑制を可能にする AAV を構築した。PLP1-Tg マウスへの投与にて治療効果を確認している。これまでオリゴデンドロサイトでの AAV による遺伝子発現効率は、神経細胞と比較して非常に低いと言われており、AAV を用いた治療法開発の大きな障壁となっていた。今回、この問題をクリアすることができたことは、先天性大脳白質形成不全症の治療法開発のみならず、多くの白質変性症、多発性硬化症などの髄鞘化障害が病態となる疾患への活用が期待される。

臨床研究では、今後の医師主導型臨床治験の実施を見据えた先天性大脳白質形成不全症の重症度評価尺度の選定とその有用性の検証を行い、2 種類の評価尺度（PMD-FDS および GMFM）の併用が適切と判断した。並行して実施した MRI 画像の髄鞘化に関する評価をあわせて用いることで、疾患の自然歴の追跡や今後開発される治療法の有効性の検討が可能になると考えられる。

患者データベースとしては、MRI 画像収集システムとして構築された IBISS を活用し、これを基盤に患者レジストリの構築を開始した。これまでに 40 例を収集し、これらの症例に関する臨床画像研究を実施した。家族との情報共有については、市民公開セミナーを年 2 回実施し、家族会との双方向性の関係を構築した。疾患ポータルサイトとして、ウェブサイトを構築し、診断、治療、遺伝カウンセリングなどの情報発信をし、本邦における本疾患の医療の均てん化と情報の共有を行っている。

英文

We have conducted basic and clinical researches to develop treatments for Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD), a representative disease of hypomyelinating leukodystrophies, by targeting different types of mutations with distinct molecular pathogenesis.

As an approach for developing therapies for PLP1 point mutations, we decided to focus on the ER-Golgi secretory system, which we previously showed being impaired by mutant PLP1 using cell biological studies. We have screened a drug library consisting of ~1400 clinically approved drugs and identified 6 candidate

compounds. *In vivo* examinations using disease model mice, we found a potential therapeutic effect of the life span extension in 2 compounds. Because these compounds can be readily applicable in clinical use if their POC is obtained, prompt clinical application is awaited. At the same time, we have been exploring the molecular and cellular pathology of PLP1 mutations, which can serve as a therapeutic target, and examined the mechanisms underlying the global impairment of ER-Golgi secretory system. We identified that mutant PLP1 causes dysregulation of the of COPII vesicle formation. The physiological mechanisms for the control of COPII formation are largely unknown, but we found a potential involvement of Ca²⁺ flux to this regulation. Further studies will not only contribute to the development of therapies of PMD, but also determination of the physiology of the molecular control of ER-Golgi transport.

As an approach for developing therapies for *PLP1* duplication mutations, we have developed a new AAV system that can specifically suppress the *PLP1* expression. We are determining its therapeutic effect by treating PLP1-Tg mice. Thus far, the efficiency of gene expression using AAV in oligodendrocytes is known to be much lower than in neurons, preventing the development of AAV-mediated gene therapy. Our approach will promote development of therapies for not only hypomyelinating leukodystrophies, but also other diseases associated with dysmyelination and demyelination, such as leukodystrophies and multiple sclerosis.

In the clinical studies, we have selected and evaluated clinical scales for severity of congenital hypomyelinating leukodystrophies, and validated the usefulness of two scales (PMD-FDS and GMFM) in combination. We also studied MRI-based evaluation of myelination, which in combination with clinical scales enables determination of the disease natural history and the evaluation of the efficacy of the treatments that may be developed in the future.

We have started construction of a patient registry system based on the MRI-imaging repository system, IBISS. Collected MRI images and clinical information of forty patients have utilized for our clinical and imaging studies. We have also held open seminars for families and supporters, twice a year, which successfully promoted our bi-directional communication between researchers and families. To transmit information about diagnosis, treatment, and genetic counseling, we have developed a portal web site for hypomyelinating leukodystrophies and associated diseases, which will help broad sharing of information about the medical application.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 5 件、国際誌 3 3 件)

1. Morimura T, Numata Y, Nakamura S, Hirano E, Gotoh L, Goto Y, Urushitani M, Inoue K. Attenuation of endoplasmic reticulum stress in Pelizaeus-Merzbacher disease by an anti-malaria drug, chloroquine. *Exp Biol Med*. 2014;239(4):489-501
2. Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi JI, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J Neurol*. 2014; 261(4):752-8.
3. Kuroiwa-Numasawa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H. Involvement of ER stress in dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 missense mutations shown by iPSC-derived oligodendrocytes. *StemCellReports* 2014;2(5):648-61.
4. Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. *SLC16A2* mutations in two Japanese patients with Allan–Herndon–Dudley syndrome. *HumGenVar* 2014;1:14010.

5. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014; 82: 2230-2237.
6. Takanashi J, Nitta N, Iwasaki N, Saito S, Tanaka R, Aoki I. Neurochemistry in Shiverer mouse depicted on MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1550-1557.
7. Takanashi J, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Inoue K, Matsumoto N, Barkovich AJ. Different patterns of hypomyelination and cerebellar abnormality between POLR3A and POLR3B mutations. *Brain Dev* 2014; 36: 259-263.
8. Tada H, Takanashi J. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. *Brain Dev* 2014; 36: 57-60.
9. 井上 健 それ以外の先天性大脳白質形成不全症 編集 水澤英洋 新領域別症候群シリーズ No.28「神経症候学 (第2版) III」 日本臨牀社 p876-883. 2014
10. 井上 健 髄鞘低形成 (Pelizaeus-Merzbacher 病) 編集 水澤英洋 新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候学 (第2版) IV」 日本臨牀社 p264-269. 2014
11. Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T, Inoue K. Additive dominant effect of a *SOX10* mutation underlies a complex phenotype of PCWH. *Neurobiol Dis.* 2015;80:1-14.
12. Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev.* 2016;38(6):571-80.
13. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38(6):581-4.
14. Inoue K. Genetic risk factors for neurodegenerative diseases. In: Wada K, ed. Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases. Springer Japan, Tokyo. 2015, 117-134.
15. Osaka H, Inoue K. Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaeus-Merzbacher Disease. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2015;127:1447-1459.
16. Tanokashira D, Motoki K, Minegishi S, Hosaka A, Mamada N, Tamaoka A, Okada T, Madepalli K. Lakshmana, and Araki W. LRP1 Downregulates the Alzheimer's γ -Secretase BACE1 by Modulating Its Intraneuronal Trafficking. eNeuro. 2015, 22, ENEURO.0006-15.
17. Darambazar G, Nakata M, Okada T, Wang L, Li E, Shinozaki A, Motoshima M, Mori M, Yada T. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect. Biochem Biophys Res Commun. 2015, 24, 913-8.
18. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel PLA2G6 mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. Human Genome Var 2: 15048, 2015.
19. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. Brain & Development 2014;36:716-720. Brain Dev 37: 988-9, 2015.
20. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in MLC1, in patients with and without subcortical cysts in the brain. J Neurol Sci 351: 211-3, 2015.
21. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo TUBB4A mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. Brain Dev 37: 281-5, 2015.
22. Takanashi J. Neurochemistry of hypomyelination investigated with MR spectroscopy. *Magn Reson Med Sci* 2015; 14: 85-91.
23. Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi J, Fujino O. Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case. J Nippon Med Sch. 2015;82:74-5.
24. Miyatake S, Tada H, Moriya S, Takanashi J, Hirano Y, Hayashi M, Oya Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Atypical giant axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy. *Clin Genet* 2015; 87: 395-397.
25. 高梨潤一: 小児神経疾患における MR spectroscopy (MRS) の臨床応用. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 日本小児神経学会編. 診断と治療社 2015, 19-22.
26. 高梨潤一. 臨床から迫る小児白質変性症. 臨床放射線 2015; 60; 605-612.

27. 高梨潤一: 脳症. 疾患から見る画像診断の進め方・読み方 小児科診療 2015 増大号 診断と治療社 2015, 81-86.
28. Fujita A, Waga C, Hachiya Y, Kurihara E, Kumada S, Takeshita E, Nakagawa E, Inoue K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitu H, Goto YI, Miyake N, Matsumoto N. Different X-linked KDM5C Mutations in Affected Male Siblings: Is Maternal Reversion Error Involved? *Clin Genet*. 2016; 90(3):276-81.
29. Shimojima K, Maruyama K, Kikuchi M, Imai A, Inoue K, Yamamoto T. Novel SLC16A2 mutations in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 5; 214-217, 2016.
30. Nakata M, Yamamoto S, Okada T, Darambazar G, Okano H, Ozawa K, and Yada T. IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *International Journal of Obesity*. 2016, 40, 425-33.
31. Nakata M, Gantulga D, Santoso P, Zhang B, Masuda C, Mori M, Okada T, Yada T. Paraventricular NUCB2/Nesfatin-1 Supports Oxytocin and Vasopressin Neurons to Control Feeding Behavior and Fluid Balance in Male Mice. *Endocrinology*. 2016, 157, 2322-32.
32. Suzuki T, Miyake N, Tsurusaki Y, Okamoto N, Alkindy A, Inaba A, Sato M, Ito S, Muramatsu K, Kimura S, Ieda D, Saitoh S, Hiyane M, Suzumura H, Yagyu K, Shiraishi H, Nakajima M, Fueki N, Habata Y, Ueda Y, Komatsu Y, Yan K, Shimoda K, Shitara Y, Mizuno S, Ichinomiya K, Sameshima K, Tsuyusaki Y, Kurosawa K, Sakai Y, Haginoya K, Kobayashi Y, Yoshizawa C, Hisano M, Nakashima M, Saitu H, Takeda S, Matsumoto N. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet*. 2016;90(6):526-535
33. Hamatani M, Jingami N, Tsurusaki Y, Shimada S, Shimojima K, Asada-Utsugi M, Yoshinaga K, Uemura N, Yamashita H, Uemura K, Takahashi R, Matsumoto N, Yamamoto T. The first Japanese case of leukodystrophy with ovarian failure arising from novel compound heterozygous AARS2 mutations. *J Hum Genet J Hum Genet* 61: 899-902, 2016.
34. Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Imai K, Chong P-F, Kira R, Amemiya M, Saito A, Okamoto N. Challenges in detecting genomic copy number aberrations using next-generation sequencing data and the eXome Hidden Markov Model: a clinical exome-first diagnostic approach. *Hum Genome Var* 3: 16025, 2016.
35. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of STXBP1 in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
36. Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh RK, Tateishi Y, Takanashi J, Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H. In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. *Mol Brain* 2016; 9: 70.
37. Shirai K, Higashi Y, Shimojima K, Yamamoto T. An Xq22.1q22.2 nullisomy in a male patient with severe neurological impairment. *Am J Med Genet A* 173A: 1124-1127, 2017.
38. Yamamoto T, Endo W, Ohnishi H, Kubota K, Kawamoto N, Inui T, Imamura A, Takanashi J, Shiina M, Saitu H, Ogata K, Matsumoto N, Haginoya K, Fukao F. The first report of Japanese patients with asparagine synthetase deficiency. *Brain Dev* 2017; 39: 236-242.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 井上 健、後藤玲央、Helman G, Mora S, Maski K, Soul JS, Bloom M, Evans SH, 後藤雄一, Caldovic L, Hobson GM, Vanderver A. Pelizaeus-Merzbacher-like病 : GJC2遺伝子の新規プロモーター変異とその分子病態 (口頭) 第56回日本小児神経学会総会、2014年5月29-31日浜松 (アクトシティ浜松) 国内
2. Inoue K, Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Goto Y. *PLP1* missense mutations impair subcellular organelle dynamics that impact clinical severity of Pelizaeus-Merzbacher disease. (ポスター) 2014.7.19-24. 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. Hilton Montreal Bonaventure, Montreal, Canada 国外
3. K. Deguchi, K Kubo, K Nakajima K. Inoue. Abnormal neuronal migration with ischemic brain injury in extremely preterm infants underlies subsequent cognitive impairment. (ポスター) 2014.7.19-24. 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. Hilton Montreal Bonaventure, Montreal, Canada 国外
4. 白川 由佳、泉 仁美、中村 祥子、井上 健、後藤 雄一、稲垣 真澄 bronx waltzer マウス変異遺伝子 *Srrm4* の脳内発現と GABAergic interneuron への影響 (ポスター) 第 37 回神経科学学会大会、2014 年 9 月 11-13 日横浜 (パシフィコ横浜) 国内

5. Inoue K, Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T. Additive toxicity of *SOX10* mutation underlies a complex neurological phenotype of PCWH (口頭) 2014.10.18-22. The 64th American Society of Human Genetics Annual Meeting. San Diego Convention Center, San Diego, USA 国外
6. 井上 健, マンガリイ・プリアンティ, 沼田有里佳, 中村祥子, 守村敏史, 佐谷秀行, 後藤雄一 *PLP1* 点変異の新規分子病態を標的としたドラッグ・リポジショニングによる Pelizaeus-Merzbacher 病の治療法開発 (口頭) 第59回日本人類遺伝学会, 2014年11月19~22日 東京 (タワーホール船堀) 国内
7. 小児神経疾患の画像診断 up to date, 口頭, 高梨潤一, 第46回新潟小児神経研究会 2014.3.8, 国内.
8. Clinical keys for the diagnosis of pediatrics leukodystrophy, 口頭, 高梨潤一, 第73回日本医学放射線学会 2014.4.10-13, 国内.
9. Proton MR spectroscopy in neurological disorders, 口頭, 高梨潤一, 第50回日本小児放射線学会学術集会 2014.6.27-28, 国内.
10. 小児神経疾患における proton MR spectroscopy の臨床応用, 口頭, 高梨潤一, 第42回日本磁気共鳴医学会総会 2014.9.18-20, 国内.
11. 臨床からせまる白質変性症, 口頭, 高梨潤一, 第55回神経放射線カンファレンス 2014.10.6, 国内.
12. 先天性大脳白質形成不全症の画像診断, 口頭, 高梨潤一, 第7回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー 2014.11.3, 国内.
13. How to read/interplete neuroimaging? 口頭, 高梨潤一, 第56回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28-31, 国内.
14. 井上 健, マンガリイ・プリアンティ, 西澤絢子, 李珩, 沼田有里佳, 中村祥子, 守村敏史, 佐谷秀行, 後藤雄一 既存薬ドラッグ・リポジショニングによる Pelizaeus-Merzbacher 病の治療候補薬の探索 (口頭) 第57回日本小児神経学会総会, 2015年5月28-30日大阪 (帝国ホテル大阪) 国内
15. K Inoue, P.R. Mangalika, A Nishizawa, H Li, Y Numata, S Nakamura, T Morimura, H Saya, Y Goto. Seeking drugs for Pelizaeus-Merzbacher disease using drug repositioning approach targeting a novel cellular pathology. (ポスター) The 65th American Society of Human Genetics Annual Meeting. 2015.10.6-10. Baltimore Convention Center, Baltimore, USA 国外
16. 生直後より呼吸障害を認め, 気管切開術を要した Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の1例 植田綾子, 小池泰敬, 矢田ゆかり, 河野由美, 新保裕子, 小坂仁, 山形崇倫 第57回日本小児神経学会 2015.5.27-30
17. アデノ随伴ウイルスベクターを応用した細胞遺伝子治療, 口頭, 岡田尚巳, 第14回日本再生医療学会総会, 2015/3/21, 国内.
18. 大橋育子, 西川智子, 松浦公美, 成戸卓也, 黒田友紀子, 黒澤健司. 次世代シーケンスの臨床応用に伴う Incidental findings への対応—パイロットスタディ報告—遺伝科医の立場から 口頭 第38回日本遺伝カウンセリング学会 2014.27-29. 東大阪市 国内
19. 羽田野ちひろ, 横井貴之, 渡邊肇子, 露崎悠, 新保裕子, 榎本友美, 成戸卓也, 大橋育子, 黒田友紀子, 後藤知英, 黒澤健司 遺伝性小児神経領域疾患診断への臨床エクソームの導入. ポスター 第57回日本小児神経学会 2015.5.28-30 国内
20. 横井貴之, 大橋育子, 黒田友紀子, 羽田野ちひろ, 榎本友美, 成戸卓也, 升野光雄, 黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患におけるコピー数異常の検出. ポスター 日本遺伝カウンセリング学会 2015.6.26-28 国内
21. MR spectroscopy を理解しようの基礎編, 口頭, 高梨潤一, 第58回 神経放射線カンファレンス 2015.4.13, 国内.
22. MR spectroscopy を用いた神経疾患モデルマウス脳代謝解析, 口頭, 高梨潤一, 第3回 日本生物物理学会九州支部・熊本大学イメージングセミナー 2015.5.7, 国内.
23. 臨床から迫る白質変性症, 口頭, 高梨潤一, 第57回 日本小児神経学会学術集会 2015.5.27-30, 国内.
24. MR spectroscopy で診る脳病態, 口頭, 高梨潤一, 第8回 Neuro-imaging Refresher Club 2015.11.1, 国内.
25. K Inoue, H Li, P.R. Mangalika, A Nishizawa, Y Numata, S Nakamura, T Morimura, H Saya, Y Goto. ER-Golgi transport may serve as a novel drug target for Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 amino acid substitutions. (ポスター) 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 国内
26. K. Inoue, Y. Ito, N. Inoue, Y.U. Inoue, S. Nakamura, Y. Matsuda, M. Inagaki, T. Ohkubo, J. Asami, Y.W. Terakawa, S. Kohsaka, Y. Goto, C. Akazawa, T. Inoue. (ポスター) Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlying the complex phenotypes of PCWH. 21st Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. 2016.5.11-14. Palais des Congres d'Antibes Juan les Pins, France 国外

27. 井上 健、マンガリイ・プリアンティ、西澤絢子、李珩、中村祥子、佐谷秀行、後藤雄一 新規細胞病態を標的としたPelizaeus-Merzbacher病の治療薬の探索（口頭）第58回日本小児神経学会 2016年6月3-5日 東京（京王プラザホテル）6月3日国内
28. 出口貴美子、井上 健 ADHD患者の家族ケア：多職種連携の重要性（口頭）第34回日本小児心身医学会学術集会 2016年9月9-11日 長崎（長崎ブリックホール）国内
29. K Inoue, H Li, P.R. Mangalika, A Nishizawa, H Saya, Y Goto. Impaired ER-Golgi trafficking as a novel therapeutic target for Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 amino acid substitutions. (ポスター) 2016.10.18-22. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016. The Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada 国外
30. Enzyme replacement in the CSF to treat metachromatic leukodystrophy in mouse model using single intracerebroventricular injection of adeno-associated virus vector, 口頭, 廣中浩平, 山崎吉之, 平井幸彦, 山本基子, 三宅紀子, 三宅弘一, 島田隆, 岡田尚巳, 喜多村孝幸, 森田明夫, 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 2016/9/29 - 2016/10/1, 国内.
31. Transient ultrasound-mediated microbubble-assisted modulation of blood-brain interface in adult common marmoset to improve rAAV-mediated brain transduction, ポスター, Okada H, Ishibashi H, Masuda C, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Endo-Takahashi Y, Kato K, Negishi Y, Takeda S, Okada T, The 19th American Society of Gene & Cell Therapy, 2016/5/5, 国外.
32. Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Saito T, Nagai J, Kurosawa K. Dosage Changes of *NIPBL* cause various types of neurodevelopmental disability. ポスター The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto 国内
33. MR スペクトルスコピーで診る脳代謝、口頭、高梨潤一、第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016.6.2-5、国内。
34. MR スペクトルスコピーで診る急性期脳病態、口頭、高梨潤一、第 35 回 日本蘇生学会 2016.11.11-12、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？ 小坂 仁

| | |
|----------------------------|-----------|
| 第 6 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2014.7.19 |
| 第 7 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2014.11.3 |
| 第 8 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2015.7.19 |
| 第 9 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2015.11.1 |
| 第 10 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2016.7.17 |
| 第 11 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2016.11.6 |
2. 先天性大脳白質形成不全症研究の進展 井上 健

| | |
|----------------------------|-----------|
| 第 6 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2014.7.19 |
| 第 7 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2014.11.3 |
| 第 8 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2015.7.19 |
| 第 9 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2015.11.1 |
| 第 10 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2016.7.17 |
| 第 11 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2016.11.6 |
3. 先天性大脳白質形成不全症の画像診断、高梨潤一、

| | |
|---------------------------|-----------|
| 第 7 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー | 2014.11.3 |
|---------------------------|-----------|
4. AAVベクター基盤技術の開発と遺伝子細胞治療への応用、岡田尚巳、第25回遺伝子治療推進産学懇話会、2015/11/13、国内。

(4) 特許出願

該当無し