

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事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) AADC 欠損症等の小児神経疾患・先天代謝異常症に対する遺伝子治療法開発  
(英語) Development of AAV vector-based gene therapy for neurological diseases of children and inherited metabolic diseases such as AADC deficiency.

研究開発担当者 (日本語) 自治医科大学 小児科学 教授 山形 崇倫  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatrics, Jichi Medical University,  
Professor, Takanori Yamagata

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) **AADC 欠損症に対する遺伝子治療**  
開発課題名： (英語) Gene therapy for AADC deficiency

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 神経内科 教授 村松 慎一  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Neurology, Jichi Medical University,  
Professor, Shin-ichi Muramatsu

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 小児科学 教授 小坂 仁  
所属 役職 氏名： (英語) Jichi Medical University , professor , Hitoshi Osaka

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 分子病態治療研究センター 遺伝子治療研究部  
教授 水上 浩明  
所属 役職 氏名： (英語) Jichi Medical University, Center for Molecular Medicine, Division  
of Genetic Therapeutics, Professor Hiroaki MIZUKAMI

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 脳外科学 講師 中嶋 剛

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University, Department of Neurosurgery,  
Assistant professor, Yuyoshi Nakajima

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学 准教授 多賀 直行

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University, Department of Anesthesiology and Critical  
Care Medicine, Associate Professor, Naoyuki Taga

研究開発分担者 (日本語) 昭和大学 小児科学 講師 加藤光広

所属 役職 氏名 : (英語) Showa University, Associate Professor, Mitsuhiro Kato

分担研究 (日本語) **AADC 欠損症の診断システム開発**

開発課題名 : (英語) Diagnosis and screening for AADC deficiency

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 小児科学 教授 小坂 仁

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University , professor , Hitoshi Osaka

研究開発分担者 (日本語) 昭和大学 講師 加藤光広

所属 役職 氏名 : (英語) Showa University, Associate Professor, Mitsuhiro Kato

分担研究 (日本語) **脳への治療法開発**

開発課題名 : (英語) Perioperative management of the gene therapy for AADC deficiency

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 脳外科学 講師 中嶋 剛

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University, Department of Neurosurgery,  
Assistant professor, Yuyoshi Nakajima

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学 准教授 多賀 直行

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University, Department of Anesthesiology and Critical  
Care Medicine, Associate Professor, Naoyuki Taga

分担研究 (日本語) **脳機能評価法開発**

開発課題名 : (英語) Assessement of brain function for AADC deficiency

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 脳機能研究部門 准教授 平井 真洋

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University , Functional Brain Science Section,  
Associate Professor, Hirai Masahiro

分担研究 (日本語) 他疾患の治療法開発  
開発課題名: (英語) Development of AAV vector-based gene therapy for neurological diseases of children and inherited metabolic diseases.

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 神経内科 教授 村松 慎一  
所属 役職 氏名: (英語) Division of Neurology, Jichi Medical University,  
Professor, Shin-ichi Muramatsu

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 小児科学 教授 小坂 仁  
所属 役職 氏名: (英語) Jichi Medical University, professor, Hitoshi Osaka

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長 大橋 十也  
所属 役職 氏名: (英語) Jikei University School of Medicine, Research Center for Medical Sciences, Division of Gene Therapy, Director, Toya Ohashi

研究開発分担者 (日本語) 鳥取大学医学部 脳神経小児科 助教 成田綾  
所属 役職 氏名: (英語) Tottori University, Department of Child Neurology,  
Assistant Professor, Aya Narita

研究開発分担者 (日本語) 昭和大学 小児科学 講師 加藤光広  
所属 役職 氏名: (英語) Showa University, Associate Professor, Mitsuhiro Kato

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### (1) AADC 欠損症に対する遺伝子治療

村松慎一教授 (自治医科大学神経内科学)、小坂仁教授 (自治医科大学小児科学)、中嶋剛講師 (自治医科大学 脳外科学)、多賀直行准教授 (自治医科大学麻酔科学・集中治療医学)、加藤光広講師 (昭和大学小児科学) らとともに、AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究を実施した。2 型 AAV ベクターに AADC 遺伝子を搭載したベクター (AAV-hAADC-2) を、定位脳手術により患者被殻に注入する遺伝子治療を、27 年度に 4 例臨床研究で実施し、28 年度は経過観察を行った。全例、運動機能の改善が続いている。治療前臥床状態であった 15 歳の男子と 12 歳女子は、歩行器での歩行練習をしている。19 歳男性は、頸定し、呼吸がしっかりした。支持歩行が可能であった 6 歳女兒は、長距離の独歩と、会話も可能になるなど、知的面での改善も得られた。また、29 年 2 月に 10 歳男児に新たに治療を実施した。水上浩明教授 (自治医科大学 遺伝子治療研究部) は、術後患者血液・尿にベクター排出がないことを確認した。

臨床研究において効果が認められたため、医師主導治験を目標として研究開発を進めた。AAV ベクターによる遺伝子治療の全体の進め方を確認するために、2016 年 5 月 17 日に PMDA との事前面談を行った。

また、(株) 遺伝子治療研究所に技術供与し、GMP グレードの AAV ベクター (AAV-AADC) の作製を開始した。

### (2) AADC 欠損症の診断システム開発

AADC 欠損症は、希少疾患であり、診断システム開発には国際協力が欠かせない。加藤光広講師 (昭和大学小児科学) は、AADC 欠損症を含む小児の神経伝達物質病の国際登録のため、神経伝達物質関連疾患の国際作業部会 (iNTD) に加盟し、家族への説明書、同意書を日本語に翻訳し、倫理審査の承認を受けた。

早期診断し遺伝子治療の早期実施のため、小坂仁教授 (自治医科大学小児科学) らのグループとともに、AADC 欠損症の診断システムの確立とスクリーニング法の開発研究を行った。血液中の Dopamine 合成

能を指標とした AADC 酵素活性の測定方法を確立している。28 年度は、さらに、血中 3-O-メチルドーパ (3-OMD) 濃度測定を、正常対照 3 名と患者 4 名で測定した。対照群では 20ng/mL 以下だったが、罹患群は、300 ng/mL で、良好に峻別できた。よって、LC/MS を用い、ろ紙血で 3-OMD を測定しスクリーニングする方法の開発に着手した。

### (3) 脳への治療法開発

多賀直行准教授 (自治医科大学麻酔科学・集中治療医学) らは、治療に当たり、内因性カテコラミン減少による周術期管理上の問題点を考慮し、全身麻酔薬、デバイス、モニタリングの内容等を検討し実施した。

### (4) 脳機能評価法開発

平井真洋准教授 (自治医科大学 脳機能研究部門) は、トビー・テクノロジー社製アイトラッキングシステム (TX-300) をベッドサイドで計測可能に改良した。認知課題テストとして、社会的知覚処理等に関連した各種テストバッテリーを実装し、遺伝子治療後の縦断調査を実施している。現時点で延べ 13 名の患者 (重複あり) に実施。他者の発話に注意が向き、発話を正しく理解し、それに基づく視線の移動が可能であることを示す結果を得た。

### (5) 他の神経疾患・先天代謝異常症に対する遺伝子治療法開発

村松慎一教授 (自治医科大学神経内科学) が候補疾患のベクターを順次作製している。

小坂仁教授 (自治医科大学小児科学) らとともに、GLUT1 欠損症に対し、28 年度は、より生理的な遺伝子発現を得るため 9 型 AAV ベクターにヒト GLUT1 遺伝子 (*SLC2A1*) とそのプロモーターを挿入したベクターを作製した。マウス脳室に注入した結果、本来 GLUT1 が発現している血管内皮細胞、グリア細胞や神経細胞に発現した。また、遺伝子導入したマウスで rotarod 検査結果の改善、髄液糖濃度の上昇が確認され、治療効果が得られている。

Hunter 症候群では、遺伝子治療用のベクターが作製された。大橋十也教授 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター) のグループと共に、遺伝子導入した幹細胞移植治療との併用治療での効果解析を開始した。

成田綾助教 (鳥取大学医学部脳神経小児科) らは、Niemann-Pick 病 C 型について、レジストリー整備に着手し、患者総数は 40 名以上と推定されること、各病型の発症率がほぼ同じであること、乳児期早期までに肝移植を要した例が 23.5% であること等を示し、血清オキシステロール等を用いたスクリーニングの有用性も示した。

また、新規の遺伝子治療対象疾患や患者の同定・検出のため、加藤光広講師 (昭和大学小児科学) や自治医大小児科グループでは、てんかん性脳症や発達障害を含む小児神経疾患の原因遺伝子解析を行い、複数の新規原因遺伝子を同定した。

## (1) Gene therapy for AADC deficiency

We performed gene therapy for the patients with AADC deficiency. AADC gene was inserted into type 2 adeno-associated virus (AAV) vector (AAV-hAADC-2) and AAV-hAADC-2 was injected into the bilateral putamen of the patients. We followed up four patients treated in 2016. All of them has been developing their motor function. Among the three patients who were bed ridden before the treatment, a 15-year male and a 12-year female patients started to walk with walker. Another 19-year male could control his head and improved respiratory function. Six-year girl with milder phenotype who could walk several meters with support could walk long distance independently, and also, could make conversation. In this year we newly treated a 10-year boy patient. After one month, he started voluntary movement little, and showed choreic movement that was observed in all treated patients as transient adverse event.

We started to prepare for the clinical trial.

## (2) Development for diagnosis and screening system for AADC deficiency

To diagnose and treat the patients earlier is important to get good outcome. We established diagnosis system evaluating enzyme activity in blood using LC/MS. Addition to that, we could evaluate blood level of 3-o-methyl dopa (3-OMD) that was high in the patients. We started to establish

screening system measuring 3-OMD in blood spots on filter paper.

International collaboration is indispensable to develop the diagnostic scheme for AADC deficiency. Kato enrolled in newly-founded International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders (iNTD) to register the patients' information of pediatric neurotransmitter diseases including AADC deficiency. Documents of the study protocol, informed consent and assent were translated into Japanese and the international registration study was approved by IRB of Showa University.

### (3) Development of gene therapy to the brain

Anesthetic agents and methods, devices for respiratory management, monitoring and perioperative analgesics were decided in consideration of the problems from a decrease in endogenous catecholamine.

### (4) Evaluation for brain function

Eye tracker system was induced and adjusted for the patients to evaluate their cognitive function. We detected that they had attention for others and could understand the language order. Further follow up was interesting to know their cognitive develop after the gene therapy.

### (5) Development of gene therapy for other neurological and inherited metabolic diseases

To develop the gene therapy for GLUT1 deficiency, we made the vector with GLUT1 gene (*SLC2A1*) and its original promoter using AAV9. The expression of this vector was detected endothelial cells, glia and neurons comparative with physiological distribution. This vector improved Rota rods results and glucose level in CSF of knockout mice.

AAV vector to treat Hunter syndrome was made and analysis using knockout mice was started.

For Niemann-Pick disease type C, prevalence, distribution of phenotypes and treatment were evaluated. Registry will be developed based on these data.

## 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 2 件、国際誌 25 件)

1. Kodachi T, Matsumoto S, Mizuguchi M, Osaka H, Kanai N, Nanba E, Ohno K, Yamagata T. Severe demyelination in a patient with a late infantile form of Niemann-Pick disease type C. *Neuropathology*. 2017 [Epub ahead of print]
2. Kurosaki F, Uchibori R, Mato N, Sehara Y, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Sugiyama Y, Kume A.: Optimization of adeno-associated virus vector-mediated gene transfer to the respiratory tract. *Gene Ther.* *in press*.
3. Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Aoki S, Jimbo EF, Shimazaki K, Onaka T, Ohtsuki S, Terasaki T, Yamagata T. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;10:67-74.
4. Goto M, Mizuno M, Matsumoto A, Yang Z, Jimbo EF, Tabata H, Yamagata T, Nagata KI. Role of a circadian-relevant gene NR1D1 in brain development: possible involvement in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Sci Rep*. 2017;7:43945.
5. Kojima K, Anzai R, Ohba C, Goto T, Miyauchi A, Thony B, Saitsu H, Matsumoto N, Osaka H, Yamagata T. A female case of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency responsive to MAO-B inhibition. *Brain Dev*. 2016;38(10):959-63.
6. Kanai T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, Betsui H, Yamagata T. Surges in proteinuria are associated with plasma GL-3 elevations in a young patient with classic Fabry disease. *Eur J Pediatr*. 2016;175:427-31.

7. Kanazawa M, Ohba H, Harada N, Kakiuchi T, Muramatsu S, Tsukada H: Evaluation of 6-<sup>11</sup>C-methyl-*m*-tyrosine as a PET probe for presynaptic dopaminergic activity: a comparison PET study with 8-<sup>11</sup>C-L-DOPA and <sup>18</sup>F-FDOPA in Parkinson disease monkeys. *J Nucl Med*. 2016;57(2):303-8.
8. Ono S, Sato T, Muramatsu S: Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with reduced 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-*m*-tyrosine uptake in the locus coeruleus. *Parkinsons Dis*. 2016: Article ID 5430920.
9. Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Egawa R, Yanagawa Y, Muramatsu S, Onimaru H, Ishizuka T, Yawo H: A Novel Reporter Rat Strain That Conditionally Expresses the Bright Red Fluorescent Protein tdTomato. *PLoS One*. 2016,11(5): e 0155687.
10. Higashida H, Yokoyama S, Tsuji C, Muramatsu S: Neurotransmitter release: vacuolar ATPase V0 sector c-subunits in possible gene or cell therapies for Parkinson's, Alzheimer's, and psychiatric diseases. *J Physiol Sci*. 2016,67(1):11-7.
11. Miyazaki Y, Du X, Muramatsu S, Gomez C M: A miRNA-mediated therapy for SCA6 blocks IRES-driven translation of the *CACNA1A* second cistron. *Sci Transl Med*. 2016, 8(347):347ra94.
12. Taniguchi JB, Kondo K, Fujita K, Chen X, Homma H, Sudo T, Mao Y, Watase K, Tanaka T, Tagawa K, Tamura T, Muramatsu S, Okazawa H: RpA1 ameliorates symptoms of mutant ataxin-1 knock-in mice and enhances DNA damage repair. *Hum Mol Genet*. 2016,25(20):4432-47.
13. Takaji M, Takemoto A, Yokoyama C, Watakabe A, Mizukami H, Ozawa K, Onoe H, Nakamura K, Yamamori T. Distinct roles for primate caudate dopamine D1 and D2 receptors in visual discrimination learning revealed using shRNA knockdown. **Sci Rep**. 2016,6:35809.
14. Isoo N, Ohno T, Isowaki M, Fukuda S, Murabe N, Mizukami H, Ozawa K, Mishina M, Sakurai M. The decline in synaptic GluN2B and rise in inhibitory neurotransmission determine the end of a critical period. **Sci Rep**. 2016,6:34196.
15. Kobayashi M, Usui F, Karasawa T, Kawashima A, Kimura H, Mizushina Y, Shirasuna K, Mizukami H, Kasahara T, Hasebe N, Takahashi M. NLRP3 Deficiency Reduces Macrophage Interleukin-10 Production and Enhances the Susceptibility to Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. **Sci Rep**. 2016,6:26489.
16. Csikota P, Fodor A, Balázsfői D, Pintér O, Mizukami H, Weger S, Heilbronn R, Engelmann M, Zelena D. Vasopressinergic control of stress-related behavior: studies in Brattleboro rats. **Stress**. 2016,19:349-61.
17. Maeda H, Fukuda S, Kameda H, Murabe N, Isoo N, Mizukami H, Ozawa K, Sakurai M. Corticospinal axons make direct synaptic connections with spinal motoneurons innervating forearm muscles early during postnatal development in the rat. **J Physiol**, 2016,594:189-205.
18. Hidema S, Fukuda T, Hiraoka Y, Mizukami H, Hayashi R, Otsuka A, Suzuki S, Miyazaki S, Nishimori K.: Generation of *Oxtr cDNAHA-Ires-Cre* Mice for Gene Expression in an Oxytocin Receptor Specific Manner. **J Cell Biochem**, 2016,117:1099-1111.
19. Kasahara T, Takata A, Kato TM, Kubota-Sakashita M, Sawada T, Kakita A, Mizukami H, Kaneda D, Ozawa K, Kato T. Depression-like Episodes in Mice Harboring mtDNA Deletions in Paraventricular Thalamus. **Mol Psychiatr**, 2016,21:39-48.
20. Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, Akasaka N, Magara S, Kawashima H, Ohashi T, Shiraishi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain Dev* 2016, 38, 285-92
21. Makrythanasis P\*, Kato M\*, Zaki MS, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parry DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, Antonarakis SE, Murakami Y, (\*co-first author) Pathogenic Variants in *PIGG* Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet* 2016, 98, 615-26 (\*co-first author)
22. Kodera H, Ohba C, Kato M, Maeda T, Araki K, Tajima D, Matsuo M, Hino-Fukuyo N, Kohashi K, Ishiyama A, Takeshita S, Motoi H, Kitamura T, Kikuchi A, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Sasaki M, Kure S, Haginoya K, Saitsu H, Matsumoto N. De novo *GABRA1* mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia* 2016, 57, 566-73

23. Kurata H, Terashima H, Nakashima M, Okazaki T, Matsumura W, Ohno K, Saito Y, Maegaki Y, Kubota M, Nanba E, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M. Characterization of *SPATA5*-related encephalopathy in early childhood. *Clin Genet* 2016, 90, 437-44
24. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC, Berkovic SF, Lowenstein DH, Kato M, Helen Cross J, Satishchandra P, De Jonghe P, Jiang Y, Goldman A, Petrou S, Tan N. Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2016, 57, 861-8
25. Assoum M, Philippe C, Isidor B, Perrin L, Makrythanasis P, Sondheimer N, Paris C, Douglas J, Lesca G, Antonarakis S, Hamamy H, Jouan T, Duffourd Y, Auvin S, Saunier A, Begtrup A, Nowak C, Chatron N, Ville D, Mireskandari K, Milani P, Jonveaux P, Lemeur G, Milh M, Amamoto M, Kato M, Nakashima M, Miyake N, Matsumoto N, Masri A, Thauvin-Robinet C, Riviere JB, Faivre L, Thevenon J. Autosomal-recessive mutations in *AP3B2*, adaptor-related protein complex 3 beta 2 subunit, cause an early-onset epileptic encephalopathy with optic atrophy. *Am J Hum Genet* 2016, 99, 1368-76
26. Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Intact attentional orienting towards inverted faces revealed by both manual responses and eye-movement measurement in individuals with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2016, 60(10), 969-81.
27. Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Typical visual search performance and atypical gaze behaviors in response to faces in Williams syndrome. *J Neurodev Disord.* 2016, 8, 38.
28. Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Preserved search asymmetry in the detection of fearful faces among neutral faces in individuals with Williams syndrome revealed by measurement of both manual responses and eye tracking. *J Neurodev Disord.* 2017 Mar 3;9:8. doi: 10.1186/s11689-017-9190-0. eCollection 2017. 水上 浩明 血友病に対する遺伝子治療の現状と展望「今、着実に実り始めた遺伝子治療-最新研究と今後の展開」(メディカルドゥ) pp173-8. 2016年6月刊
29. 水上 浩明: アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターとそのレセプターについて「血液フロンティア」2017年3月号 医薬ジャーナル社

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. アデノ随伴ウイルスベクターを用いた AADC 欠損症に対する遺伝子治療の有効性, 口頭, 山形崇倫, 小島華林, 宮内彰彦, 多賀直行, 水上浩明, 加藤光広, 中嶋剛, 小坂仁, 村松慎一, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016/12/2, 国内.
2. 遺伝子治療の最前線 -ついに始まった臨床応用とこれからの展望-, 口頭, 山形 崇倫, 第 61 回日本新生児成育医学会, 大阪, 2016/12/3, 国内.
3. AADC 欠損症に対する遺伝子治療, 口頭 (シンポジウム), 山形崇倫, 第 58 回日本先天代謝異常学会総会, 新宿, 2016/10/27, 国内.
4. Improvements in motor function and PET findings following gene transfer to the patients with AADC deficiency, 口頭, Yamagata T, European Society of Gene and Cell Therapy 24<sup>th</sup> annual meeting, Florence, 2016/10-18-21, 国外.
5. Gene therapy of AADC deficiency, 口頭, Yamagata T, American Society of Gene and Cell Therapy 19<sup>th</sup> annual meeting, Washington D.C., 2016/5/4-7, 国外.
6. Improved motor and cognitive function of Aromatic L-Amino acid Decarboxylase (AADC) deficiency patients following gene therapy using AAV2 vector, 口頭, Karin Kojima, Akihiko Miyauchi, Takeshi Nakajima, Sayaka Asari-Ono, Yasushi Saga, Hiroaki Mizukami, Toshihiko Sato, Shin-ichi Muramatsu, Hitoshi Osaka, Takanori Yamagata, 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会, 東京, 2016/7/28, 国内.
7. Development and clinical application of gene therapy using AAV for child neurological diseases, 口頭, Takanori Yamagata, Karin Kojima, Takeshi Nakajima, Akihiko Miyauchi, Hiroaki Mizukami, Hitoshi Osaka, Shin-ichi Muramatsu, 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会, 東京, 2016/7/28, 国内.

8. 小児神経疾患に対する遺伝子治療実施への道のり, 口頭, 山形崇倫, 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 新宿, 2016/6/4, 国内.
9. 乳幼児てんかん脳症の遺伝的背景の解明. 口頭 (招待講演), 加藤光広, 第 119 回日本小児科学会学術集会 (シンポジウム): 札幌, 2016/5/13-15, 国内.
10. mTOR 病: シグナル伝達異常と分子標的治療. 口頭 (招待講演), 加藤光広, 第 58 回日本小児神経学会学術集会 (シンポジウム 11 「小児神経疾患病態の最新理解」): 新宿, 2016/6/2-5, 国内.
11. Novel GPI deficiency caused by PIGG mutations shows intellectual disability, seizures and hypotonia. (口頭), Kazuyuki Nakamura, Mitsuhiro Kato, Periklis Makrythanasis, 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 新宿, 2016/6/2-5, 国内.
12. 遺伝性てんかんの分子標的治療戦略. 口頭 (招待講演), 加藤光広, 第 105 回京滋神経セミナー: 京都, 2016/9/30, 国内.
13. 治療可能な疾患、ニーマンピック病 C 型の診断と治療の実際, 口頭, 成田綾, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 品川, 2017/4/15, 国内.
14. Gene Therapy for AADC Deficiency – clinical study in Japan, 口頭, Muramatsu S, 3<sup>rd</sup> International AADC 2-day Medical & Scientific Conference, London, 2016/5/14, 国外.
15. FMT-PET analysis in gene therapy for AADC deficiency, 口頭, Asari-Ono S, Nakajima T, Kojima K, Miyauchi A, Saitou J, Saga Y, Mizukami H, Taga N, Takeuchi M, Watanabe E, Ozawa K, Sato T, Kato M, Osaka H, Yamagata T and Muramatsu S, 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, 2016/5/18, 国内.
16. In vivo monitoring of AADC gene delivery by PET. 口頭, Muramatsu S: 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, 2016/5/19, 国内.
17. The second clinical study on AADC Gene Therapy for Parkinson's Disease, 口頭, Ando Y, Asari-Ono S, Nakajima T, Watanabe K, Saga Y, Mizukami H, Watanabe E, Sato T, Ozawa K and Muramatsu S: 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, 2016/5/19, 国内.
18. 神経疾患の遺伝子治療. 口頭 (ミニシンポジウム), 村松慎一: 平成 28 年度日本生化学会関東支部例会, 自治医科大学, 2016/6/11, 国内.
19. Gene therapy for AADC deficiency: toward a standard therapy, 口頭, Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Tseng SH, Muramatsu S and Byrne B, The 22th Annual Meeting of the Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2016/7/28, 国内.
20. Development and clinical application of gene therapy using AAV for child neurological diseases. 口頭, Yamagata T, Kojima K, Nakajima T, Miyauchi A, Mizukami H, Osaka H and Muramatsu S: The 22th Annual Meeting of the Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2016/7/28, 国内.
21. Improved motor and cognitive function of Aromatic L-Amino acid Decarboxylase(AADC) deficient patients following gene therapy using the AAV2 vector, 口頭, Kojima K, Miyauchi A, Nakajima T, Asari-Ono S, Saga Y, Mizukami H, Sato T, Muramatsu S, Osaka H and Yamagata T, The 22th Annual Meeting of the Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2016/7/28, 国内.
22. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome, 口頭, Nakamura S, Osaka H, Muramatsu S, Takino N, Aoki S, FJimbo E, Shimazaki K, Onaka T, Ohtsuki S, Terasaki T and Yamagata T, The 22th Annual Meeting of the Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2016/7/28, 国内.
23. Gene therapy for central nervous system disorders, 口頭, Muramatsu S, The 22th Annual Meeting of the Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2016/7/29, 国内.
24. パーキンソン病にウイルスベクターを用いた遺伝子治療は可能かーYES, 口頭, 村松慎一, 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都, 2016/10/7, 国内.
25. Muramatsu S: Gene therapy for neurodegenerative diseases, 口頭, European Society of Gene & Therapy, Florence, 2016/10/19, 国外.
26. FMT-PET による芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症に対する定位脳遺伝子治療の評価, 口頭, 大貫良幸, 小野さやか, 中嶋剛, 小島華林, 斎藤順一, 多賀直行, 渡辺英寿, 小澤敬也, 佐藤俊彦, 平井真洋, 小坂仁, 川合健介, 山形崇倫, 村松慎一, 第 56 回日本定位・機能神経外科学会, 大阪, 2017/1/28, 国内.
27. 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症に対する遺伝子治療の術後管理 3 症例の経験, ポスター, 多賀直行, 中村文人, 岩井英隆, 永野達也, 大塚洋司, 竹内護, 宮内彰彦, 小島華林, 山形崇倫, 第 43 回日本集中治療医学会学術集会, 2016/2/13, 国内.



28. 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症に対する遺伝子治療の麻酔管理, ポスター, 多賀直行, 大塚洋司, 永野達也, 岩井英隆, 今西晶子, 竹内護, 日本臨床麻酔学会第 36 回大会, 2016/11/3, 国内.
29. Stereotactic neurosurgery for AADC deficiency. 口演, 中嶋剛, AADC 3<sup>rd</sup> International 2-Day Conference, イギリス, 2016/5/13-14, 国外.
30. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. 口頭, Sachie Nakamura, Hitoshi Osaka, Shinichi Muramatsu, Naomi Takino, Shiho Aoki, Eriko F. Jimbo, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Tetsuya Terasaki, Takanori Yamagata, 第 58 回日本小児神経学会学術集会イングリッシュセッション, 東京, 2016/6/2, 国内.
31. Current Status of AAV-mediated Gene Transfer and Gene Therapy, 口頭 (Adaptive Circuit Shift International Workshop on the Strategy for Neuroscience), Mizukami H., Viral Vector Technology for Neural Circuit and Pathology Research, Okazaki, 2016/10/8-10, 国内.
32. Duration of factor IX expression in macaques following AAV8-mediated liver transduction, ポスター, Mizukami H., Ohmori T, Uchibori R, Saga Y, Urabe M, Kume A, Sakata Y, Ozawa K, American Society of Gene and Cell Therapy 19th Annual Meeting, Washington DC, 2016/5/4-7, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 小児の脳の治療への挑戦 一脳に対する遺伝子治療法の開発一、山形 崇倫、自治医科大学 栃木高校と都立戸山高校体験実習 模擬講義 2016 年 7 月 21 日.
2. 小児の脳の病気の治療をめざして、山形 崇倫、宇都宮東高校 特別授業, 2016 年 11 月 18 日.
3. 遺伝子治療の最前線、村松慎一、栃木高校 特別授業, 2016 年 10 月 14 日.

(4) 特許出願

なし