

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) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験
(英語) A first-in-human, randomized, phase 1, open label, dose-escalation systemic exon-53 skipping study for Duchenne muscular dystrophy
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
- 所属 役職 氏名： (英語) The Department of Molecular Therapy,
National Institute of Neuroscience,
National Center for Neurology and Psychiatry,
Director (Department head),
Shin'ichi TAKEDA
- 実施期間： 平成 24 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ジストロフィン解析手法の技術導出
開発課題名： (英語) Transfer of the dystrophin detection methodology
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 室長 青木 吉嗣
- 所属 役職 氏名： (英語) The Department of Molecular Therapy,
National Institute of Neuroscience,
National Center for Neurology and Psychiatry,
Section Chief,
Yoshitsugu AOKI

分担研究 (日本語) 臨床機能評価項目を探索するアウトカムメジャー研究
開発課題名: (英語) Reliability, feasibility & variability studies of outcome measures

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院 臨床研究推進部 部長 小牧 宏文

所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Research Support,
National Center Hospital,
National Center for Neurology and Psychiatry,
Director,
Hirofumi KOMAKI

分担研究 (日本語) 企業治験開始に即したアカデミア側の支援
開発課題名: (英語) Regulatory science research of NS-065/NCNP-01

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター
臨床研究支援室 室長 中村 治雅

所属 役職 氏名: (英語) Translational Medical Center,
National Center for Neurology and Psychiatry,
Section Chief,
Harumasa NAKAMURA

分担研究 (日本語) 核酸医薬品・希少疾病医薬品開発における課題の検討
開発課題名: (英語) Management of drug development at NCNP hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 同病院 院長 村田 美穂

所属 役職 氏名: (英語) National Center Hospital,
National Center for Neurology and Psychiatry,
Director General
Miho MURATA

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

和文

ジストロフィン欠損で発症するデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して、アンチセンス核酸を用いたエクソン・スキップ治療により、ジストロフィンの回復による症状改善が期待できる。本研究ではモルフォリノで合成されたエクソン53をスキップする新規核酸医薬品(NS-065/NCNP-01)のfirst-

in-human 試験を医師主導による早期探索的臨床試験として実施し、患者での有効性と安全性を確認した (ClinicalTrials.gov: NCT02081625)。2015年に先駆け審査指定制度の最初の対象品目に指定され、現在フェーズ2臨床試験を企業治験として国内と米国で実施している。

英文

A promising therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy (DMD) is exon skipping using antisense oligonucleotides (ASO). Here, we successfully completed a phase 1, first-in-human, open-label, dose-escalation study for DMD patients with a mutation correctable by exon-53 skipping (ClinicalTrials.gov: NCT02081625). We demonstrated a favorable safety profile and a promising efficacy of NS-065/NCNP-01, an exon-53 skipping drug. The ministry of health labour and welfare granted fast track designation to NS-065/NCNP-01. Currently, Phase II trials for DMD are ongoing in Japan and the USA.

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： _____ 総括研究報告を参照。

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 _____ 件、国際誌 _____ 件)

1. Aoki Y, Manzano R, Lee Y, Dafinca R, Aoki M, Douglas AG, Varela MA1 Sathyaprakash C, Scaber J, Barbagallo P, Vader P, Mäger I, Ezzat K, Turner MR, Ito N, Gasco S, Ohbayashi N, El Andaloussi S, Takeda S, Fukuda M, Talbot K, Wood MJ: C9orf72 and RAB7L1 regulate vesicle trafficking in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Brain. 2017 Feb 23.
2. Maruyama R, Echigoya Y, Caluseriu O, Aoki Y, Takeda S, Yokota T: Systemic Delivery of Morpholinos to Skip Multiple Exons in a Dog Model of Duchenne Muscular Dystrophy. Methods Mol Biol. 1565: 201-213, 2017
3. Suzuki H, Aoki Y, Kameyama T, Saito T, Masuda S, Tanihata J, Nagata T, Mayeda A, Takeda S, Tsukahara T: Endogenous Multiple Exon Skipping and Back-Splicing at the DMD Mutation Hotspot. Int J Mol Sci. 17: E1722, 2016
4. Nakamura A, Fueki N, Shiba N, Motoki H, Miyazaki D, Nishizawa H, Echigoya Y, Yokota T, Aoki Y, Takeda S: Deletion of exons 3-9 encompassing a mutational hot spot in the DMD gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. J Hum Genet. 61: 663-667, 2016
5. Miskew Nichols B, Aoki Y, Kuraoka M, Lee JJ, Takeda S, Yokota T: Multi-exon Skipping Using Cocktail Antisense Oligonucleotides in the Canine X-linked Muscular Dystrophy. J Vis Exp. 24: 111, 2016

6. 青木吉嗣, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーとエクソン・スキップ治療. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版. 編集 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝, 株式会社メディカルビュー社, 東京, pp688-694, 2016
7. 宮武正太, 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療 —有効性と安全性を併せもつモルフォリノ核酸の開発に向けて. 実験医学, 羊土社, 東京, 34: 19, 3151-3158, 2016
8. 青木吉嗣, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 51 および 53 スキップ薬開発の現状. 週刊医学のあゆみ, 259: 5-10, 2016
9. Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S, Aoki Y: Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. Drug Des Devel Ther. 10: 2745-2758, 2016
10. Shimizu-Motohashi Y, Miyatake S, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: from discovery to clinical trials. Am J Transl Res. 8: 2471-2489, 2016
11. Kimura K, Morita H, Daimon M, Kawata T, Nakao T, Lee SL, Hirokawa M, Ebihara A, Nakajima T, Ozawa T, Yonemochi Y, Aida I, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Komaki H, Segawa K, Takenaka K, Komuro I: Prognostic impact of venous thromboembolism in patients with Duchenne muscular dystrophy: Prospective multicenter 5-year cohort study. Int J Cardiol. 191:178-180, 2015
12. Ezzat K, Aoki Y, Koo T, McClore G, Benner L, Coenen-Stass A, O'Donovan L, Lehto T, Garcia-Guerra A, Nordin J, Saleh AF, Behlke M, Morris J, Goyenville A, Dugovic B, Leumann C, Gordon S, Gait MJ, El Andaloussi S, Wood MJ: Self-Assembly into Nanoparticles Is Essential for Receptor Mediated Uptake of Therapeutic Antisense Oligonucleotides. Nano Lett. 15: 4364-4373, 2015
13. Nakamura A, Fueki N, Shiba N, Motoki H, Miyazaki D, Nishizawa H, Echigoya Y, Yokota T, Aoki Y, Takeda S: Deletion of exons 3-9 encompassing a mutational hot spot in the DMD gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. J Hum Genet. (*in press*)
14. Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, Yonemoto N, Imamura M, Takeda S: Serum Osteopontin as a Novel Biomarker for Muscle Regeneration in Duchenne Muscular Dystrophy. Am J Pathol. (*in press*)
15. 青木吉嗣, 武田伸一: 筋収縮機構と遺伝性筋疾患. 別冊 日本臨牀 骨格筋症候群第2版 (上), 日本臨床社, 大阪, pp 9-14, 2015
16. 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ薬開発の試み. Annual Review 2016 神経, 中外医学社, 東京, pp75-81, 2016
17. Takeda S, Nagata T: Translational Research on DMD in Japan. Translational Research in Muscular Dystrophy, Springer, Tokyo, pp189-199, 2016
18. 齊藤 崇, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸医薬の臨床試験. 核酸医薬の創製と応用展開, 監修: 和田猛, シーエムシー出版, 東京, pp247-257, 2016

19. Matsuzaka Y, Kishi S, Aoki Y, Komaki H, Oya Y, Takeda S, Hashido K: Three novel serum biomarkers, miR-1, miR-133a, and miR-206 for Limb-girdle muscular dystrophy, Facioscapulohumeral muscular dystrophy, and Becker muscular dystrophy. *Environ Health Prev Med* 19: 452-458, 2014
20. Echigoya Y, Aoki Y, Miskew B, Panesar D, Touznik A, Nagata T, Tanihata J, Nakamura A, Nagaraju K, Yokota T: Long-term efficacy of systemic multiexon skipping targeting dystrophin exons 45-55 with a cocktail of vivo-morpholinos in mdx52 mice. *Mol Ther Nucleic Acids* 4 :e225, 2015
21. 齊藤 崇, 武田伸一: 第7章 各疾患における遺伝子治療, 遺伝子診断の現状と今後有望な開発ターゲットの考察 第18節 Duchenne型筋ジストロフィーに対するアンチセンス医薬品を用いたエクソン・スキップ療法. 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発, 387-390, 2014
22. 鈴木麻衣子, 永田哲也, 武田伸一: 医薬品関連・薬事戦略相談を受けて. *PHARMSTAGE*, 14: 19-23, 2014
23. 永田哲也, 武田伸一: 筋ジストロフィー DMD へのエクソン・スキップ療法. *難病と在宅ケア*, 20: 43-46, 2014
24. Aoki Y, Nagata T, Takeda S: New Approach for Antisense Oligonucleotide-Mediated Exon Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *International Journal of Advanced Computer Science*, 16: 521-526, 2012.
25. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Morita H, Nakajima T, Ozawa T, Aida I, Yonemochi Y, Higuchi S, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Ishihara T, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Yatomi Y, Nagai R, Komuro I: Prognostic impact of left ventricular noncompaction in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy - Prospective multicenter cohort study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):1900-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.058. Epub 2013 Jan 17.
26. Rayavarapu S, Coley W, Cakir E, Jahnke V, Takeda S, Aoki Y, Grodish-Dressman H, Jaiswal JK, Hoffman EP, Brown KJ, Hathout Y, Nagaraju K: Identification of disease specific pathways using in vivo SILAC proteomics in dystrophin deficient mdx mouse. *Mol Cell Proteomics*. 2013 May;12(5):1061-73. doi: 10.1074/mcp.M112.023127. Epub 2013 Jan 7.
27. Nakamura A, Kobayashi M, Kuraoka M, Yuasa K, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Initial Pulmonary Respiration Causes Massive Diaphragm Damage and Hyper-CKemia in Duchenne Muscular Dystrophy Dog. *Sci Rep*. 2013 Jul 15;3:2183. doi: 10.1038/srep02183.
28. Aoki Y, Nagata T, Yokota T, Nakamura A, Wood MJ, Partridge T, Takeda S: Highly efficient in vivo delivery of PMO into regenerating myotubes and rescue in laminin- α 2 chain-null congenital muscular dystrophy mouse. *Mol Genet*. 2013 Dec 15;22(24):4914-28. doi: 10.1093/hmg/ddt341. Epub 2013 Jul 23.
29. Re DB, Le Verche V, Yu C, Amoroso MW, Politi KA, Phani S, Ikiz B, Hoffmann L, Koolen M, Nagata T, Papadimitriou D, Nagy P, Mitsumoto H, Kariya S, Wichterle H, Henderson CE, Przedborski S. : Necroptosis Drives Motor Neuron Death in Models of Both Sporadic and Familial ALS. *Neuron*. 2014 Mar 5;81(5):1001-8. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.011. Epub 2014 Feb 6.

30. Echigoya Y, Lee J, Rodrigues M, Nagata T, Tanihata J, Nozohourmehrabad A, Panesar D, Miskew B, Aoki Y, Yokota T. :Mutation types and aging differently affect revertant fiber expansion in dystrophic mdx and mdx52 mice. PLoS One. 2013 Jul 24;8(7):e69194. doi: 10.1371/journal.pone.0069194. Print 2013.
31. 永田哲也, 武田伸一:エクソン・スキップ. 筋疾患診療ハンドブック, 中外医学社, pp187-191, 2013
32. Saito T, Ishigaki K, Murakami T, Sato T, Kajino S, Takeda S, Osawa M: Identification of a Duplication Breakpoint in the DMD Gene Using Array Comparative Genomic Hybridization. Journal of Tokyo Women's Medical College, 2013;83(1):E20-E24.
33. 齊藤 崇, 武田伸一:選択的スプライシングを調節するアンチセンス医薬品の開発について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(1)23-32, 2014
34. Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Tanihata J, Saito T, Duguez SMR, Nagaraju K, Hoffman EP, Partridge T, Takeda S: Bodywide skipping of exons 45-55 in dystrophic mdx52 mice by systemic antisense delivery. Proc Natl Acad Sci USA 109(34): 13763-13768, 2012.
35. Yokota T, Nakamura A, Nagata T, Saito T, Kobayashi M, Aoki Y, Echigoya Y, Partridge T, Hoffman EP, Takeda S: Extensive and prolonged restoration of dystrophin expression with vivo-morpholino-mediated multiple exon skipping in dystrophic dogs. Nucleic Acid Ther 22(5): 306-315, 2012.
36. 齊藤 崇, 永田哲也, 青木吉嗣, 谷端 淳, 増田 智, 本橋裕子, 横田俊文, 武田伸一: 患者由来細胞を用いたデュシエンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピング治療の開発. 臨床薬理 43 (2): 83-94, 2012.
37. 齊藤 崇, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法. 神経内科 76 (4): 355-360, 2012.
38. 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬とエクソンスキップ治療の最前線. 遺伝子医学 MOOK22 号, メディカルドゥ, 大阪, 2012.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 青木吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィーに対する RNA 治療薬開発の現状と課題. 第 2 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.6, 2016
2. Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, Yonemoto N, Imamura M, Takeda S: Serum osteopontin in dystrophic dogs is elevated during muscled regeneration. 45th European Muscle Conference, Montpellier France, 9.5, 2016
3. Tanihata J, Nagata T, Ito N, Saito T, Nakamura A, Minamisawa S, Aoki Y, Takeda S: Cytosolic Ca²⁺ dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. Molecular Mechanisms Modulating Skeletal Muscle, Development and Homeostasis in Health and Disease Society for Muscle Biology Frontiers in Myogenesis, Pacific Grove, USA , 6.7, 2016

4. 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸医薬品開発の試み. 第2回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会, 東京, 8.26, 2016
5. 倉岡陸季, 木村円, 永田哲也, 岡田尚巳, 青木吉嗣, 立森久照, 米本直裕, 今村道博, 武田伸一: イヌ筋ジストロフィーモデルにおける血清オステオポンチン-筋再生マーカーとしての可能性の提唱. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
6. 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 青木吉嗣, 中村昭則, 南沢享, Ruegg UT, 武田伸一: Sarcolipin deletion ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mic by increasing SERCA activity. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
7. 倉岡陸季, 木村円, 永田哲也, 岡田尚巳, 青木吉嗣, 立森久照, 米本直裕, 今村道博, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における血清オステオポンチンの解析-筋再生マーカーとしての可能性の提唱. 第37回日本炎症・再生医学会, 京都, 6.17, 2016
8. 青木吉嗣: 特別企画 AMED 後援 核酸医薬の創出に向けた産官学連携シンポジウム - 核酸化学の希少・難治性疾患への応用-. パネルディスカッション, 日本核酸医薬学会 第2回年会, 東京, 11.17, 2016
9. 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 中村昭則, 南沢享, 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺動態の解明と新たな治療法の開発. 第5回骨格筋生物学研究会, 東京, 3.5, 2017
10. 倉岡陸季, 笠原優子, 立森久照, 木村円, 青木吉嗣, 加藤直広, 武田伸一: 加速度・角速度センサを用いたイヌ筋ジストロフィーモデルの運動機能評価および筋傷害との関連解析. 第38回国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 2.28, 2017
11. 宮武正太, 溝部吉高, 滝澤歩武, 原裕子, 武田伸一, 青木吉嗣: 筋収縮によるスカベンジャー受容体クラス A1 を介したモルフォリノ核酸取り込み分子機構の解明. 第38回国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 2.28, 2017
12. 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 中村昭則, 南沢享, 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺動態の解明と新たな治療法の開発. 第38回国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 2.28, 2017
13. 宮武正太, 溝部吉高, 滝澤歩武, 原裕子, 武田伸一, 青木吉嗣: 筋収縮によるスカベンジャー受容体クラス A を介したモルフォリノ核酸取り込み分子機構の解明. 第11回筋ジストロフィー治療研究会, 宮城, 10.29, 2016
14. 青木吉嗣, 武田伸一: エクソンスキッピング・核酸医薬の研究開発の状況と今後の展望. 第15期バイオフィナンスギルド第3回セミナー「核酸医薬の離陸は本当か?」, 東京, 10.26, 2016
15. 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療法開発. 早稲田大学大学生・大学院生対象, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所早稲田大学連携大学院オープンキャンパス, 神経研で研究してみませんか? 東京, 8.8-9, 2016
16. 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療法開発の現状と課題. 国立国際医療研究センター先進医療開発部門セミナー (医学研究セミナー/NCGM 病院-研究所連絡会), 東京, 10.25, 2016
17. 青木吉嗣: CNP における橋渡し研究の現状. 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療法開発, 第12回神経内科短期臨床研修セミナー, 東京, 7.19, 2016

18. 武田伸一, 倉岡睦季, 笠原優子, 立森久照, 木村 円, 青木吉嗣, 加藤直広: 加速度・角速度センサを用いたイヌ筋ジストロフィーモデルの運動機能評価および筋傷害との関連解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 28-6「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 28 年度班会議, 東京, 12. 8, 2016
19. 青木吉嗣, 宮武正太, Matthew JA Wood, Samir El-Andaloussi, 横田俊文, 武田伸一: エクソン・スキップ治療の効果向上を目的とした、骨格筋・心筋への核酸取り込み機序の解明 - Phosphorothioate inclusion in antisense oligonucleotides influences cellular uptake, intracellular distribution and displays differential activity depending on RNA target -. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 28-6「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 28 年度班会議, 東京, 12. 7, 2016
20. 武田伸一, 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 中村昭則, 南沢享, 青木吉嗣: 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺動態の解明と新たな治療法の開発. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 28-6「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 28 年度班会議, 東京, 12. 7, 2016
21. 齊藤 崇, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験. 第 22 回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会, 東京, 12. 11, 2015
22. 青木吉嗣: 遺伝性神経・筋変性疾患の新規分子病態に基づいた核酸治療法の開発. 早稲田大学理工学部大学院先進理工学研究科生命医科学専攻 特別講演会, 東京, 5. 8, 2015
23. 青木吉嗣: C9orf72 が原因の ALS/FTD を対象にした新規核酸治療法の開発. 早稲田大学先進理工学部研究発表会, 千葉, 8. 31, 2015
24. 青木吉嗣: 遺伝性神経・筋難病に対する新規核酸治療法の開発. 連携大学院山梨大学, NCNP 合同シンポジウム, 東京, 1. 7, 2016
25. Saito T, Nagata T, Masuda S, Aoki Y, Suzuki M, Nakamura H, Komaki H, Takeda S: First-in-Human Study of NS-065/NCNP-01; the Morpholino Based Antisense Oligonucleotide for Exon 53 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 18th Annual meeting, New Orleans, USA, 5. 13, 2015
26. Aoki Y: Personalised medicine for a rare disease: Multiexon skipping targeting the out-of-frame mutation in exons 46 to 51 of the human DMD gene. Muscular Dystrophy Ireland Annual General Meeting, Dublin, Ireland, 5. 23, 2015
27. Tanihata J, Nagata T, Ito N, Saito T, Aoki Y, Nakamura A, Takeda S: Cytosolic Ca²⁺ dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. New advances in treatments of neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology, 10th Japanese-French Workshop, Paris, France, 7. 2, 2015
28. Aoki Y, Ezzat K, Wood MJ, Takeda S: Development of oligonucleotides-based therapy for Duchenne muscular dystrophy - Cellular uptake mechanism for therapeutic oligonucleotides. New advances in treatments of neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology, 10th Japanese-French Workshop, Paris, France, 7. 3, 2015

29. Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Tachimori H, Sasaki M, Takeda S: Exon 53 skipping of the dystrophin gene in patients with Duchenne muscular dystrophy by systemic administration of NS-065/NCNP-01: A phase 1, dose escalation, first-in-human study. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.2, 2015
30. Aoki Y, Raquel M, Lee Y, Douglas A, Aoki M, Varela M, Sathyaprakash C, Mutihac R, Talbot K, Wood M: Development of LNA gapmer oligonucleotide based therapy for FTD/ALS caused by the C9orf72 repeat expansion. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.4, 2015
31. Kosho T, Tsumita N, Masuda C, Yoshizawa T, Yue F, Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Hirose T, Uehara M, Miyake N, Matsumoto K, Aoki Y, Yamada S, Takehana K, Nakayama J, Nomura Y, Fukushima Y, Watanabe A, Hatamochi A, Sasaki K, Okada T: Pathophysiological investigation of Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency using iPS cells and knockout mice. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 4.6, 2016
32. 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬の早期探索的臨床試験. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20, 2015
33. 小牧宏文, 永田哲也, 齊藤 崇, 竹下絵里, 立森久照, 清水玲子, 太幡真紀, 玉浦明美, 福田昂一, 鈴木麻衣子, 中村治雅, 佐々木征行, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした NS-065/NCNP-01 の全身投与によるエクソンスキッピング, 第 I 相, First-in-Human 試験. 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 5.30, 2015
34. 谷端 淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤 崇, 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における筋小胞体を介した細胞内 Ca²⁺動態の解明. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
35. 齊藤 崇, 永田哲也, 増田 智, 青木吉嗣, 岩沢 和, 金子加奈子, 舘澤 薫, 金澤みゆき, 南 成祐, 竹下絵里, 太幡真紀, 鈴木麻衣子, 山口和夫, 中村治雅, 立森久照, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行, 小牧宏文, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおけるエクソン 53 スキッピングを目的としたモルフォリノ・アンチセンス・オリゴヌクレオチド NS-065/NCNP-01 のファースト・イン・ヒューマン試験. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
36. 青木吉嗣, KARIEM EZZAT, 武田伸一, MATTHEW JA WOOD: 核酸のナノ粒子形成は, スカベンジャー受容体を介したアンチセンス核酸の細胞内取り込みに極めて重要である. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
37. 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新規核酸治療法の開発. アンチセンス核酸のナノ粒子形成は, スカベンジャー受容体を介したアンチセンス核酸の細胞内取り込みに極めて重要である. 第 1 回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会, 滋賀, 8.28, 2015
38. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 青木吉嗣, 立森久照, 米本直裕, 今村道博, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における血清オステオポンチンの新規マーカーとしての検討. 第 158 回日本獣医学会学術集会, 青森, 9.8, 2015

39. 谷端 淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 齊藤 崇, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺動態の解明と新たな治療法の開発. 第 70 回日本体力医学会大会, 和歌山, 9.18, 2015
40. Saito T, Nagata T, Masuda S, Tanihata J, Ohata M, Tamaura A, Kanazawa M, Minami N, Goto K, Hayashi Y, Iwasawa K, Tatezawa K, Fukuda K, Mizutani T, Shimizu R, Suzuki M, Yamaguchi K, Tachimori H, Nishino I, Goto Y, Komaki H, Takeda S: Assessment of the Dystrophin Gene Exon 53 Skipping Using DMD Patient-Derived Fibroblasts for Exploratory Clinical Trial of Antisense Drug NS-065/NCNP-01. American society of gene & cell therapy 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2014
41. Tanihata J, Nagata T, Saito T, Ito N, Aoki Y, Nakamura A, Takeda S: Truncated dystrophin with exon 45-55 deletion induced muscle atrophy and fiber type change through the hyper-nitrosylation of the ryanodine receptor type-1 and constant release of Ca²⁺ to the cytosol. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 10.8, 2014
42. 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬の早期探索的臨床試験. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.24, 2014
43. 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 伊藤尚基, 中村昭則, 武田伸一: Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin は RyR1 をニトロシル化し, 細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させる. 第 69 回日本体力医学会大会, 長崎, 9.20, 2014
44. 松坂恭成, 岸 宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 谷端 淳, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA およびエクソソームマーカータンパク質による筋ジストロフィー新規診断法の確立と治療への応用. 第 37 回日本分子生物学会年会, 神奈川, 11.26, 2014
45. 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験. 第 3 回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ, 東京, 7.26, 2014
46. 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 中村昭則, 武田伸一: Exon45-55 を欠失した短縮型ジストロフィン は nNOS の局在を変化させ RyR1 をニトロシル化し, 細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させる. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
47. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 今村道博, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_J を用いた血清オステオポンチンの解析. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
48. 松坂恭成, 岸 宗一郎, 谷端 淳, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 筋疾患における血清 microRNAs の新規バイオマーカーとしての有用性および筋細胞における microRNAs の機能解析. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
49. 関根光雄, 正木慶昭, 印出健志, 山本恵士, 石井陽大, 岡庭夏己, 山田剛史, 永田哲也, 谷端 淳, 金森功史, 大窪章寛, 清尾康志, 武田伸一: 化学修飾人工核酸を用いる新しい筋ジストロフィー治療薬の開発ーチオカルボニル修飾アンチセンス核酸によるエキソンスキッピング効果の向上ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成26年度班会議, 東京, 12.3, 2014

50. 鈴木 仁, 亀山俊樹, 齊藤 崇, 増田 智, 永田哲也, 前田 明, 武田伸一, 塚原俊文 : DMD 遺伝子ホットスポットにおける稀少スプライシング産物の解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 26 年度班会議, 東京, 12. 3, 2014
51. 武田伸一, 齊藤 崇, 永田哲也, 増田 智, 鈴木麻衣子, 中村治雅, 小牧宏文 : Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 26 年度班会議, 東京, 12. 3, 2014
52. 武田伸一, 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 中村昭則 : Exon45-55 を欠失した短縮型ジストロフィン は nNOS の局在を変化させ RyR1 をニトロシル化し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 26 年度班会議, 東京, 12. 3, 2014
53. 武田伸一, 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 今村道博 : デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_Jを用いた血清オステオポンチンの解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 26 年度班会議, 東京, 12. 3, 2014
54. 武田伸一, 齊藤 崇, 永田哲也, 増田 智, 鈴木麻衣子, 中村治雅, 小牧宏文 : Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター平成 26 年度精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1. 9, 2015
55. 関口正幸, 小田桐沙織, 永田哲也, 武田伸一 : Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの行動とシナプス関連タンパク質発現 mdx マウスと mdx52 マウスの比較. 国立精神・神経医療研究センター平成 26 年度精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1. 9, 2015
56. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一 : デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_Jを用いた血清オステオポンチンの解析. 第一回 MatriCell フォーラム, 三重, 9. 7, 2013
57. 永田哲也, 青木吉嗣, 武田伸一 : モルフォリノ・アンチセンス核酸が筋形質膜から取り込まれる機序についての検討. 第 14 回運動器科学研究会, 東京, 9. 13, 2013
58. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一 : デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_Jを用いた血清オステオポンチンの解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 9. 21, 2013
59. 永田哲也, 齊藤 崇, 清水玲子, 小牧宏文, 武田伸一 : Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 第 31 回日本神経治療学会総会, 東京都文京区, 11. 22, 2013
60. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 今村道博, 武田伸一 : デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_Jを用いた血清オステオポンチンの解析. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11. 2, 2013

61. 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一: Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin の機能的役割の解明. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11. 2, 2013
62. 武田伸一, 永田哲也: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金における研究課題に係る実地調査, 東京, 11. 13, 2013
63. 鈴木 仁, 亀山俊樹, 齊藤 崇, 増田 智, 永田哲也, 前田 明, 武田伸一, 塚原俊文: DMD 遺伝子における稀少スプライシング産物の解析と治療法へのアプローチ. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013
64. 関根光雄, 正木慶昭, 石井陽大, 山本恵士, 宮坂隆太, 岡庭夏己, 山田剛史, 大窪章寛, 清尾康志, 谷端 淳, 永田哲也, 武田伸一: 化学修飾人工核酸を用いる新しい筋ジストロフィー治療薬の開発ー塩基部位と糖部位を同時に化学修飾した 2' -O-MCE RNA を用いる筋ジストロフィー治療薬の開発ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013
65. 武田伸一, 青木吉嗣, 横田俊文, 中村昭則, Terence Partridge, 永田哲也: モルフォリノ核酸が筋形質膜から取り込まれる機序の解明ー難治性筋・神経疾患に対する画期的核酸医薬品の開発を目指してー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013
66. 横田俊文, 越後谷裕介, Joshua Lee, Joshua Kim, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 青木吉嗣, William Duddy, Vincent Mouly, 武田伸一: ヒト DMD 遺伝子に対するエクソン 45-55 スキッピング. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013
67. 武田伸一, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 福田昂一, 清水玲子, 小牧宏文: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013
68. 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA を用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013
69. 武田伸一, 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_J を用いた血清オステオポンチンの解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12. 10, 2013

70. 武田伸一, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 福田昂一, 清水玲子, 小牧宏文: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費平成25年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.10, 2014
71. 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNAsを用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費平成25年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.10, 2014
72. Aoki Y, Nagata T, Nakamura A, Saito T, Tanihata J, Duguez S, Nagaraju K, Hoffman E, Partridge T, Yokota T, Takeda S: Demonstration of systemic exon 45-55 multiple skipping in dystrophic mdx52 mice. American society of gene & cell therapy, 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.16, 2012.
73. Saito T, Nagata T, Aoki Y, Tanihata J, Masuda S, Yokota T, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S: Myogenic transduction and cell surface marker selection of DMD fibroblasts enable stable dystrophin mRNA expression for exon skipping assay. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.17, 2012.
74. Saito T, Nagata T, Aoki Y, Tanihata J, Masuda S, Yokota T, Motohashi Y, Takeda S: Myogenic Transduction and Cell Surface Marker Selection of DMD Fibroblasts for Exon Skipping Assay. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012.
75. 青木吉嗣, 永田哲也, 中村昭則, 齊藤 崇, 谷端 淳, Hoffman E, Partridge T, 横田俊文, 武田伸一: エクソン 45-55 スキップ治療により DMD モデルマウスの筋病理と筋力は回復する. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.23, 2012.
76. 永田哲也, 青木吉嗣, 武田伸一: mdx 及び mdx52 マウスを用いた in vivo および in vitro でのエクソン・スキップ効率の検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.24, 2012.
77. 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一: hDystrophin Δ 45-55 の機能的役割の解明. 第 67 回日本体力医学会, 岐阜, 9.14, 2012.
78. 齊藤 崇, 永田哲也, 谷端 淳, 増田 智, 本橋裕子, 青木吉嗣, 横田俊文, 武田伸一: エクソン重複を有する DMD 患者細胞に対するマルチ・エクソン・スキップによるジストロフィン発現誘導の検討. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012.
79. 関根光雄, 鈴木真, 横内 瑛, 岡庭夏己, 正木慶昭, 原川太郎, 山田剛史, 山田 研, 大窪章寛, 清尾康志, 青木吉嗣, 永田哲也, 武田伸一: 遺伝子制御機能を持つ人工核酸の創出—筋ジストロフィー治療薬としての 2' -O-修飾 RNA および構造改変した U1snRNA の創成. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5 「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012.
80. 横田俊文, 永田哲也, 越後谷裕介, 中村昭則, 浦澤延幸, 小林正典, 齊藤 崇, 青木吉嗣, Ashkan Nozohourmehrabad, Dharminder Panesar, Merryl Rodrigues, Ryszard Kole,

- Peter Sazani, Terence Partridge, Eric P. Hoffman, 武田伸一：アンチセンス・モルフォリノを用いた筋ジストロフィー新生仔犬に対するエクソン・スキッピング治療の効果。国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」（主任研究者：武田伸一）平成 24 年度班会議，千代田区，12.5，2012.
81. 齊藤 崇, 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 中村昭則, 谷端 淳, Stephanie M. R. Duguez, Kanneboyina Nagaraju, Eric P. Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一：アンチセンスによる mdx52 マウスのエクソン 45-55 スキップ治療。国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」（主任研究者：武田伸一）平成 24 年度班会議，千代田区，12.5，2012.
82. 倉岡睦季, 木村 円, 中村昭則, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDj の血清オステオポンチン値は産出前から増加する。国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」（主任研究者：武田伸一）平成 24 年度班会議，千代田区，12.6，2012.
83. 永田哲也, 武田伸一：Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法臨床治験への歩み。精神・神経疾患研究開発費平成 24 年度筋ジストロフィー合同班会議，千代田区，1.11，2013.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 青木吉嗣：最新の治療について。第 13 回筋ジストロフィー市民公開講座，東京，7.2，2016
2. 青木吉嗣：治験報告。一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第 53 回全国大会，東京，5.21，2016
3. 現場の最前線から 研究の”基盤を作る”の現場から，中村治雅，Rare Disease Day 2017(RDD2017)「世界希少・難治性疾患の日」イベント，2017/2/28，国内。
4. 武田伸一，中村治雅：希少疾患の取り組みが臨床開発にイノベーションを引きこす。第 3 回 NCNP メディア塾 脳とこころの問題と社会のあり方を考える，東京，8.26，2016
5. 武田伸一：認知症にどのように対抗したら良いか！ 第 31 回 日比谷会計・監査研究会，東京，9.7，2016
6. 武田伸一：医薬品開発からみたクリニカル・イノベーション・ネットワークの必要性について。内閣官房 健康・医療戦略室勉強会，内閣官房 健康・医療戦略室，6.16，2016
7. 武田伸一：NCNP における研究の概況説明。内閣総理大臣補佐官 NCNP 視察，東京，9.28，2016

(4) 特許出願