

平成 26-28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (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) 神経筋接合部・骨格筋の興奮伝達障害の病態解明と治療法開発研究

(英語) Elucidation of pathomechanisms and development of therapeutic options for defective signal transduction at the neuromuscular junction and the skeletal muscle

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学 教授 大野欽司

所属 役職 氏名： (英語) Division of Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Kinji Ohno

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) 神経筋接合部・骨格筋の興奮伝達障害の病態解明と治療法開発研究統括

開発課題名： (英語) Elucidation of pathomechanisms and development of therapeutic options for defective signal transduction at the neuromuscular junction and the skeletal muscle

研究開発代表者 (日本語) 大野 欽司

所属 役職 氏名： (英語) Division of Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Kinji Ohno

分担研究 (日本語) アンチセンスオリゴヌクレオチドによるスプライシング制御研究

開発課題名： (英語) Regulation of splicing by antisense oligonucleotides

研究開発分担者 (日本語) 石浦 章一 (学校法人同志社 同志社大学 生命医科学部・特別客員教授)

所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Distinguished Visiting Professor, Shoichi Ishiura

分担研究 (日本語) シュワルツジャンペル症候群の病態解明と治療法開発研究
開発課題名: (英語) Elucidation of pathomechanisms and development of therapeutic options for
Schwartz-Jampel syndrome
研究開発分担者 (日本語) 平澤 恵理 (学校法人順天堂 順天堂大学 大学院医学研究科老人性疾患病態・
治療研究センター・教授)
所属 役職 氏名: (英語) Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School
of Medicine, Professor, Eri Arikawa-Hirasawa

分担研究 (日本語) 周期性四肢麻痺、先天性ミオトニア、先天性パラミオトニアの病態解明と
治療法開発研究
開発課題名: (英語) Elucidation of pathomechanisms and development of therapeutic options for
periodic paralysis, myotonia congenita, and paramyotonia congenita
研究開発分担者 (日本語) 高橋 正紀 (国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科機能診断科学・教授)
所属 役職 氏名: (英語) Department of Functional Diagnostic Science, Osaka University
Graduate School of Medicine, Professor, Masanori P. Takahashi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

1. 基盤的研究として脊髄前角前角細胞の laser capture microdissection にて新規に 3 種類の神経筋接合部(NMJ)構築誘導因子を同定しノックアウトマウスによる機能解析を行った(*Sci Rep* 6: 28512, 2016; *under revision*; and *in preparation*).
2. 分子病態解明研究として以下の 8 項目の研究を行うとともに、関連する総説を執筆した(*eLS*, 2014; *J Mol Neurosci* 53: 359, 2014; *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 246, 2016; *J Neurochem*, in press).
 - (i) LRP4 が CMS の新規原因遺伝子であることを同定し、立体構造特異的に LRP4 変異が agrin/LRP4/MuSK シグナル系阻害による CMS と Wnt シグナル系阻害による骨疾患を惹起することを解明した(*Hum Mol Genet* 23: 1856, 2014; *JAMA Neurol* 72: 889, 2015).
 - (ii) CMS におけるアセチルコリン受容体遺伝子変異の機能解析を報告した(*Neuromuscular Disord* 25: 60, 2015; *Hum Mutat* 37: 1051, 2016).
 - (iii) 神経筋接合部発現分子の正常スプライシング制御機構を明らかにするとともに(*Sci Rep* 4: 6841, 2014; *Nucleic Acids Res* in press)、CMS におけるスプライシング変異の分子病態機構を明らかにした(*Sci Rep* 5: 13208, 2015).
 - (iv) CMS における細胞外マトリックス分子 ColQ 欠損症に対する治療方法として開発をした protein-anchoring therapy が細胞外マトリックス分子 biglycan 欠損モデルマウスにも有効であることを明らかにした(*Hum Gene Ther*, in press.).
 - (v) CMS においてイントロン-5 位に変異を同定し、イントロン変異の病原性予測ツール IntSplice を開発するとともに(*J Hum Genet* 61: 633, 2016)、ウェブサービスプログラムを開始した(<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurogenetics/IntSplice/>).
 - (vi) Kir3.4 (*KCNJ2* 遺伝子)変異が周期性四肢麻痺(PP)と不整脈を主徴とする Andersen-Tawil 症候群の新規原因遺伝子であることを細胞生理学的な検証を含めて明らかにした(*Neurology* 82: 1058, 2014).
 - (vii) 本邦 2 例目の Schwartz-Jampel 症候群(SJS)患者を同定し、正常 perlecan の domain III が細胞外分泌に必須のドメインであることを明らかにした(*Neuromuscular Disord* 25: 667, 2015).
 - (viii) チャネル病関連疾患である筋強直性ジストロフィーにおける心臓伝導障害が心筋型 Na チャネルのスプライス異常によることを明らかにした(*Nat Commun* 7: 11067, 2016).
3. 患者(*COLQ* 変異、*CHRNE* 変異、*DOK7* 変異、*GFPT1* 変異)、SJS 患者、PP 患者から iPSC の樹立を行い *in vitro* NMJ ならびに myotubes を作成し、CMS-iPSC と SJS-iPSC では薬効確認ならびに薬剤スクリーニングのためのアッセイ系を立ち上げた。
4. 薬剤 X がアセチルコリン受容体(AChR)クラスター促進作用があることを同定し、モデル動物において効果を確認した(*in preparation*).
5. 抗てんかん薬・抗パーキンソン病薬ゾニサミドが脊髄前角細胞神経突起延長促進作用があることを同定し、モデル動物で効果を確認した(*PLoS One* 10: e0142786, 2015).
6. *CHRNA1* 遺伝子 exon P3A のアンチセンスオリゴによるスキッピング誘導を細胞レベルで実証した(*unpublished*).
7. *GFPT1* 遺伝子 exon9 の選択的スプライシング制御に関わる 3 種類の RNA 結合タンパクを同定し、これらタンパクが結合する splicing *cis*-elements を同定するとともに、*GFPT1* 酵素活性を上昇させる 2 種類の新規治療法を開発した(*in preparation*).

英文

1. Laser capture microdissection of the spinal cord of wild-type mice revealed three novel molecules that facilitate clustering of acetylcholine receptors. We proved the effects of these molecules by analyzing knockout mice by morphological, ultra-morphological, biochemical, and electrophysiological methods (*Sci Rep* 6: 28512, 2016; *under revision*; and *in preparation*).
2. We performed 10 research projects to elucidate molecular pathomechanisms of congenital myasthenic syndromes (CMS), Schwartz-Jampel syndrome (SJS), and periodic paralysis (PP). We also reported our achievements in review articles (*eLS*, 2014; *J Mol Neurosci* 53: 359, 2014; *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 246, 2016; *J Neurochem*, in press).
 - (i) We proved that LRP4 is a novel causative gene for CMS. We found that positions within a specific domain determine whether a mutation affect agrin/LRP4/MuSK signaling causing CMS or Wnt/beta-catenin signaling causing hyperotosis (*Hum Mol Genet* 23: 1856, 2014; *JAMA Neurol* 72: 889, 2015).
 - (ii) We performed functional and electrophysiological characterization of mutations in acetylcholine receptor subunits in CMS in Japan (*Neuromuscular Disord* 25: 60, 2015; *Hum Mutat* 37: 1051, 2016).
 - (iii) We dissected normal splicing mechanisms of molecules expressed at the neuromuscular junction (*Sci Rep* 4: 6841, 2014; *Nucleic Acids Res* in press). We also elucidated aberrant splicing mechanisms of mutations identified in CMS patients (*Sci Rep* 5: 13208, 2015).
 - (iv) We previously developed a novel therapeutic strategy that we named the protein-anchoring therapy for endplate acetylcholinesterase deficiency caused by defects of an extracellular matrix molecule, collagen Q. We applied the protein-anchoring therapy for a defect of another extracellular matrix molecule, biglycan, in mice (*Hum Gene Ther*, in press.).
 - (v) Being prompted by a mutation at intronic position -5 in a patient with CMS, we developed a novel tool, IntSplice, to predict splicing errors caused by intronic mutations (*J Hum Genet* 61: 633, 2016), and started a web service program (<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurogenetics/IntSplice/>).
 - (vi) We identified and electrophysiologically characterized that a mutation in Kir3.4 encoded by *KCNJ2* causes Andersen-Tawil syndrome, which is characterized by periodic paralysis and arrhythmia (*Neurology* 82: 1058, 2014).
 - (vii) We identified mutations in *HSPG2* in the second Japanese case with Schwartz-Jampel syndrome. We proved that domain III of perlecan is essential for secretion of perlecan to the extracellular space, and mutations in patients compromise it (*Neuromuscular Disord* 25: 667, 2015).
 - (viii) We found that cardiac conduction block in another type of channelopathy, myotonic dystrophy, is caused by aberrant splicing of cardiac sodium channel (*Nat Commun* 7: 11067, 2016).
3. We established iPSCs from patients with CMS (mutations in *COLQ*, *CHRNE*, *DOK7*, and *GFPT1*), SJS, and PP. We also induced iPSC-derived myotubes and developed *in vitro* NMJ, and established an assay system to screen for drugs that ameliorates pathological features of CMS-iPSC and SJS-iPSC.
4. Screening of activation of a signaling molecule downstream of MuSK phosphorylation revealed that drug X enhances clustering of acetylcholine receptors in cultured mouse myotubes. We proved the effect in model mice (*in preparation*).
5. We found that anti-epileptic and anti-Parkinsonian agent, zonisamide, enhances neurite elongation in cultured mouse spinal motor neurons, and confirmed the effect in model mice (*PLoS One* 10: e0142786, 2015).
6. We proved that an antisense oligonucleotide induces skipping of *CHRNA1* exon P3A to generate a functional acetylcholine receptor alpha subunit (*unpublished*).
7. Mass spectrometry of RNA-affinity-purified proteins detected three RNA-binding proteins that regulate alternative splicing of *GFPT1* exon 9 We also identified splicing *cis*-elements that are recognized by these RNA-binding proteins (*in preparation*). We also identified two novel therapeutic strategies to increase the enzymatic activity of GFPT1 in CMS-iPSC-derived myotubes (*unpublished*).

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 39 件)

【研究開発代表者 大野 欽司】

1. Ohkawara B, Cabrera-Serrano M, Nakata T, Milone M, Asai N, Ito K, Ito M, Masuda A, Ito Y, Engel AG, Ohno K. LRP4 third beta-propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet* 2014, 23: 1856-1868.
2. Kokunai Y*, Nakata T*, Furuta M*, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi M. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology* 2014, 82: 1058-1064. *Equal contribution.
3. Nasrin F, Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Takeda J, Ohno K. HnRNP C, YB-1 and hnRNP L coordinately enhance skipping of human MUSK exon 10 to generate a Wnt-insensitive MuSK isoform. *Sci Rep* 2014, 4: 6841.
4. Ohno K, Ito M, Kawakami Y, Ohtsuka K. Collagen Q is a key player for developing rational therapy for congenital myasthenia and for dissecting the mechanisms of anti-MuSK myasthenia gravis. *J Mol Neurosci* 2014, 53: 359-361. (review)
5. Ohno K, Ohkawara B, Ito M, Engel AG. Molecular Genetics of Congenital Myasthenic Syndromes. *eLS*. John Wiley & Sons, Inc., Chichester, 2014, <http://www.els.net> [doi: 10.1002/9780470015902.a0024314]. (review)
6. Azuma Y, Nakata T, Tanaka M, Shen XM, Ito M, Iwata S, Okuno T, Nomura Y, Ando N, Ishigaki K, Ohkawara B, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Sokabe M, Ohno K. Congenital myasthenic syndrome in Japan: Ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Neuromuscul Disord* 2015, 25: 60-69.
7. Selcen D, Ohkawara B, Shen XM, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4-Related Myasthenia. *JAMA Neurol* 2015, 72: 889-896.
8. Iwata S, Ito M, Nakata T, Noguchi Y, Okuno T, Ohkawara B, Masuda A, Goto T, Adachi M, Osaka H, Nonaka R, Arikawa-Hirasawa E, Ohno K. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space. *Neuromuscul Disord* 2015, 25: 667-671.
9. Rahman MA, Azuma Y, Nasrin F, Takeda J, Nazim M, Ahsan KB, Masuda A, Engel AG, Ohno K. SRSF1 and hnRNP H antagonistically regulate splicing of COLQ exon 16 in a congenital myasthenic syndrome. *Sci Rep* 2015, 5: 13208.
10. Yagi H, Ohkawara B, Nakashima H, Ito K, Tsushima M, Ishii H, Noto K, Ohta K, Masuda M, Imagama S, Ishiguro N, Ohno K. Zonisamide enhances neurite elongation of primary motor neurons and facilitates peripheral nerve regeneration in vitro and in a mouse model. *PLoS One* 2015, 10: e0142786.
11. Nakashima H*, Ohkawara B*, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep* 2016, 6: 28512. *Equal contribution.
12. Shibata A, Okuno T, Rahman MA, Azuma Y, Takeda J, Masuda A, Selcen D, Engel AG, Ohno K. IntSplice: prediction of the splicing consequences of intronic single-nucleotide variations in the human genome. *J Hum Genet* 2016, 61: 633-640.
13. Shen X-M*, Okuno T*, Milone M, Otsuka K, Takahashi K, Komaki H, Giles E, Ohno K, Engel AG. Mutations causing slow-channel myasthenia reveal that a valine ring in the channel pore of muscle AChR is optimized for stabilizing channel gating. *Hum Mutat*, 2016, 37: 1051-1059. *Equal contribution.
14. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Recent advances in congenital myasthenic syndromes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016, 7: 246-259. (review)
15. Ito M*, Ehara Y*, Li J, Inada K, Ohno K. Protein-anchoring therapy of biglycan for *mdx* mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Gene Ther*, in press. *Equal contribution.
16. Nazim M, Masuda A, Rahman MA, Nasrin F, Takeda JI, Ohe K, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms. *Nucleic Acids Res*, in press.
17. Ohno K, Rahman MA, Nazim M, Nasrin F, Lin Y, Takeda JI, Masuda A. Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction. *J Neurochem* 2017, in press. (review)

【研究開発分担者 石浦 章一】

1. Soma M, Wang M, Suo S, Ishiura S. Dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, interacts with HDAC3. *Neurosci Lett* 2014, 582: 120-124.
2. Yoshida M, Oami E, Wang M, Ishiura S, Suo S. Nonredundant function of two highly homologous octopamine receptors in food-deprivation-mediated signaling in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci Res* 2014, 92: 671-678.
3. Ohsawa N, Koebis M, Mitsushashi H, Nishino I, Ishiura S. ABLIM1 splicing is abnormal in skeletal muscle of patients with DM1 and regulated by MBNL, CELF and PTBP1. *Genes Cells* 2015, 20: 121-134.
4. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Oma Y, Hattori N, Ishiura S, Nukina N. Nuclear localization of MBNL1: splicing-mediated autoregulation and repression of repeat-derived aberrant proteins. *Hum Mol Genet* 2015, 24: 740-756.
5. Tei S, Ishii HT, Mitsushashi H, Ishiura S. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping of CHRNA1 pre-mRNA as potential therapy for Congenital Myasthenic Syndromes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015, 461: 481-486.
6. Nagano K, Takagane K, Koebis M, Oana K, Ohsawa N, Zhao Y, Mitsushashi H, Ishiura S. A short morpholino CAG15 corrects aberrant alternative splicing of *Cln1* and *Serca1* in vivo *Jacobs*. *J Genet* 2015, 1: 008.
7. Zhao Y, Ogawa H, Yonekura S, Mitsushashi H, Mitsushashi S, Nishino I, Toyoshima C, Ishiura S. Functional analysis of SERCA1b, a highly expressed SERCA1 variant in myotonic dystrophy type 1 muscle. *Biochim Biophys Acta* 2015, 1852: 2042-2047.
8. Tei S, Mitsushashi H, Ishiura S. Data describing the effect of DRD4 promoter polymorphisms on promoter activity. *Data in Brief*. 2016, 7, 1112-17.
9. Nagashima T, Oami E, Kutsuna N, Ishiura S, Suo S. Dopamine regulates body size in *Caenorhabditis elegans*. *Develop. Biol.* 2016, 412, 128-38.
10. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellie C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day D, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee K-Y, Swanson M, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nature Commun.* 2016, 7, 11067
11. Yonemura Y, Futai E, Yagishita S, Kaether C, Ishiura S. Specific combinations of presenilins and Aph1s affect the substrate specificity and activity of gamma-secretase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016, 478, 1751-57.
12. Nagashima T, Ishiura S, Suo S. Regulation of body size in *Caenorhabditis elegans*: effects of environmental factors and the nervous system. *Int. J. Develop. Biol.* 2017, in press

【研究開発分担者 平澤 恵理】

1. Ning L, Kurihara H, de Vega S, Ichikawa-Tomikawa N, Xu Z, Nonaka R, Kazuno S, Yamada Y, Miner JH, Arikawa-Hirasawa E. Laminin alpha1 regulates age-related mesangial cell proliferation and mesangial matrix accumulation through the TGF-beta pathway. *Am J Pathol* 2014, 184: 1683-1694.
2. Nonaka R, Iesaki T, de Vega S, Daida H, Okada T, Sasaki T, Arikawa-Hirasawa E. Perlecan deficiency causes endothelial dysfunction by reducing the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Physiol Rep* 2015, 3.
3. Iwata S, Ito M, Nakata T, Noguchi Y, Okuno T, Ohkawara B, Masuda A, Goto T, Adachi M, Osaka H, Nonaka R, Arikawa-Hirasawa E, Ohno K. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space. *Neuromuscul Disord* 2015, 25: 667-671.
4. Ning L, Xu Z, Furuya N, Nonaka R, Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E. Perlecan inhibits autophagy to maintain muscle homeostasis in mouse soleus muscle. *Matrix Biol* 2015, 48: 26-35.
5. Kamagata K, Kerever A, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Hori M, Kamiya K, Tsuruta K, Tagawa K, Okazawa H, Aoki S, Arikawa-Hirasawa E. Quantitative Histological Validation of Diffusion Tensor MRI with Two-Photon Microscopy of Cleared Mouse Brain. *Magn Reson Med Sci* 2016, 15: 416-421.
6. Sadatsuki R, Kaneko H, Kinoshita M, Futami I, Nonaka R, Culley KL, Otero M, Hada S, Goldring MB, Yamada Y, Kaneko K, Arikawa-Hirasawa E, Ishijima M. Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression. *J Orthop Res* in press.

【研究開発分担者 高橋 正紀】

1. 骨格筋チャンネル病の最新知見 — ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に, 久保田智哉, 高橋正紀, 別冊 医学のあゆみ イオンチャンネル病のすべて, 2014
2. Yoshinaga H, Sakoda S, Shibata T, Akiyama T, Oka M, Yuan JH, Takashima H, Takahashi MP, Kitamura T, Murakami N, Kobayashi K. Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies. *Pediatr Neurol* 2015, 52: 504-508.
3. Kato H, Kokunai Y, Dalle C, Kubota T, Madokoro Y, Yuasa H, Uchida Y, Ikeda T, Mochizuki H, Nicole S, Fontaine B, Takahashi MP, Mitake S. A case of non-dystrophic myotonia with concomitant mutations in the SCN4A and CLCN1 genes. *J Neurol Sci* 2016, 369: 254-258.
4. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 2016, 7: 11067.
5. 階堂三砂子, 古田 充, 中森雅之, 湯浅義人, 高橋正紀, 著明な脳波異常を伴う反復発作性運動失調症 2 型の一家系, *臨床神経* 2016; 56(4): 260-264.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【研究開発代表者 大野 欽司】

1. Ohno K.
Maintenance of the neuromuscular junction and its aberrations in hereditary and autoimmune disorders
Guarda-Symposium 2014 on the Molecular and Cell Biology of the Neuromuscular System, Guarda, Switzerland
Sep 1-5, 2014, 国外.
2. Ohno K
Physiology and hereditary/autoimmune pathology of acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction
10th Japanese-French Workshop“New advances in treatments of neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology”, Paris, France
July 2-4, 2015, 国外.
3. Ohno K
Roles of collagen Q in MuSK antibody-positive myasthenia gravis
12th International Meeting of Cholinesterases, Alicante, Spain
Sep 27-Oct 2, 2015
4. Ohno K, Nazim M, Masuda A.
Splicing regulation of the human acetylcholinesterase gene
XVth International Symposium on Cholinergic Mechanisms, Marseille, France
Oct 16-20, 2016, 国外.

【研究開発分担者 石浦 章一】

1. アンチセンスを用いた筋疾患の治療, 口頭, 石浦章一, 日本筋学会, 2016/8/6, 国内.

【研究開発分担者 平澤 恵理】

1. The role of the extracellular matrix protein Perlecan in the arterial wall. Risa Nonaka, Takafumi Iesaki, Susana de Vega, Yoshihiko Yamada, Eri Arikawa-Hirasawa. *Experimental Biology* 2014/4/26-30, 国外.
2. Schwartz-Jampel 症候群の原因遺伝子, パールカンの機能部分欠損変異の機能解析, 平澤 恵理, 岩田 哲, 野中 里紗, 服部 信孝, 中田 智彦, 伊藤 美佳子, 大野 欽司. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014/5/21-24, 国内.
3. 大動脈構造や機能におけるパールカンの役割, 野中 里紗, 家崎 貴文, Susana de Vega, Aurelien Kerever, 山田 吉彦, 平澤 (有川) 恵理, 第 46 回日本結合組織学会・第 61 回マトリックス研究会合同学術集会, 2014/6/7-8, 国内.

4. Role of Perlecan in the Structural Integrity and Function of the Aorta. Risa Nonaka, Takafumi Iesaki, Susana de Vega., Aurerien Kerever, Yoshihiko Yamada, Eri Arikawa-Hirasawa Gordon Research Conference on proteoglycan New Hampshire, USA 2014.7.6-11 国外
5. Role of Perlecan in Neurogenesis and Ageing, Eri Arikawa-Hirasawa, Gordon Research Conference on proteoglycan, 2014/7/6-11, 国外.
6. 大動脈内皮の eNOS 遺伝子発現の活性化におけるパールカンの役割 (口頭), 野中里紗, 家崎貴史, Susana de Vega, 佐々木隆子, 山田吉彦, 平澤 (有川) 恵理, 第 47 回日本結合組織学会学術大会 (東京), 2015/5/15-16, 国内
7. Schwartz-Jampel 症候群の原因遺伝子、パールカンの筋オートファジーへの関与 (ポスター), 平澤 恵理, 寧亮, 古屋徳彦, 野中里紗, 服部信孝, 第 56 回日本神経学会学術大会 (神戸), 2015/5/21-23, 国内.
8. Schwartz-Jampel 症候群の原因遺伝子、パールカンの機能部分欠損変異の機能解析 (口頭), 平澤恵理, 岩田哲, 野中里紗, 服部信孝, 中田智彦, 伊藤美佳子, 大野欽司, 第 55 回日本神経学会学術大会 (福岡) 2015/5/22-24, 国内.

【研究開発分担者 高橋 正紀】

1. Kir3.4 変異は Kir2.1 に対する抑制作用を通して Andersen-Tawil 症候群を引き起こす。(口頭), 古田充, 中田智彦, 穀内洋介, 坂田宗平, 木村紘美, 相庭武司, 吉永正夫, 大崎裕亮, 中森雅之, 伊藤英樹, 佐藤貴子, 久保田智哉, 門田一繁, 進藤克郎, 望月秀樹, 清水 渉, 堀江 稔, 岡村康司, 大野欽司, 高橋正紀, 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014/5/23, 国内.
2. 遺伝子解析にて診断しえた Thomsen 病 3 例の臨床像と電気生理学的検査の検討 (ポスター), 加藤秀紀, 湯浅浩之, 三竹重久, 打田佑人, 池田知雅, 間所佑太, 穀内洋介, 高橋正紀, 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014/5/23, 国内.
3. 筋チャンネル病 - 周期性四肢麻痺および非ジストロフィー性ミオトニー症候群の遺伝子解析と麻痺発作重症度分類, (ポスター) 高橋正紀, 佐々木良元, 久保田智哉, 穀内洋介, 古田充, 中森雅之, 望月秀樹, 富本秀和, 大野欽司, 第 1 回日本筋学会学術集会, 2015/8/7, 国内.
4. 骨格筋チャンネル病の電気生理学的分類の限界について (ポスター), 高橋正紀, 佐々木良元, 久保田智哉, 古田充, 中森雅之, 加藤秀紀, 阿部達哉, 國分則人, 望月秀樹, 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2015/11/6, 国内.
5. Na チャネルのスプライシング異常が筋強直性ジストロフィーの心臓伝導障害の原因となる (ポスター), 穀内洋介, Fernande Freyermuth, 芦原貴司, 伊藤英樹, 紀嘉浩, 中森雅之, 木村卓, 松村剛, 藤村晴俊, 望月秀樹, 石浦章一, Swanson Maurice, 堀江稔, Denis Furling, Charlet-Berguerand Nicolas, 高橋正紀, 第 2 回日本筋学会学術集会, 2016/8/5, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

【研究開発分担者 石浦 章一】

1. 筋ジストロフィーの原因と最新治療, 石浦章一, 筋ジストロフィー研究会ランチョンセミナー (名古屋), 2016/10/14, 国内

(4) 特許出願

該当なし