

2014/9081B

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）  
下部神経管閉鎖障害の病態・制御研究

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 大野 欽司

平成27（2015）年5月

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）  
下部神経管閉鎖障害の病態・制御研究

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 大野 欽司

平成27（2015）年5月

## 目 次

I.	総合研究報告 下部神経管閉鎖障害の病態・制御研究 大野欽司（名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学教授）	-----	1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	12
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----	19

# 総合研究報告

下部神経管閉鎖障害の病態・制御研究

研究代表者 大野 欽司（名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学教授）

研究要旨

胎生初期における下部神経管閉鎖障害は二分脊椎を起こすとともに下肢運動感覚障害、膀胱・直腸機能障害を惹き起こす。本症における脊髄神経細胞障害の発症機構は十分に解明されておらず治療法も存在しない。妊娠初期における 400  $\mu\text{g}$  以上の葉酸摂取が本症の発症率を低下させることが知られている (*N Engl J Med* 350:101, 2004)。しかし、葉酸欠乏は本症の唯一の原因ではない。一部遺伝性症例がみられるが、多くは孤発例である。我々はホメオボックス遺伝子 *Zeb1 Zeb2* 欠損マウスが神経管閉鎖障害を起こすことを以前に報告した (*Am J Hum Genet* 72: 465, 2003; *Dev Dyna* 235: 1941, 2006)。モデル動物において神経管閉鎖に関わる遺伝子が他に 80 種類同定をされているが (*Nat Rev Genet* 4: 784, 2003)、ヒトにおいては *VANGL1* (*New Engl J Med* 356: 1432, 2007), *VANGL2* (*New Engl J Med* 362: 2232, 2010), *FUZ* (*Hum Mol Genet* 2011), *CELSR1* (*PloS One* 2014) の遺伝子変異のみが報告されている。(i) 本研究では患者会の協力を得て下部神経管閉鎖障害の臨床・疫学調査を行なうとともに、(ii) 下部神経管閉鎖障害の一部には *ZEB1*, *ZEB2* 遺伝子を含む神経管形成遺伝子群の *de novo* 変異が存在する可能性を考え網羅的なエキソームシーケンス解析を行い、(iii) 同定をした候補遺伝子変異の病態分子機構の解明を行う。(iv) さらに、脊髄運動神経細胞の維持・分化に関わる分子群の基盤的研究を行うとともに、(v) 脊髄運動神経細胞の軸索延長を増強する既認可薬の同定を行い本症に対する治療戦略を探る。

研究分担者

● 東雄二郎

（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・  
神経発生生物学、分子生物学部長）

● 芳賀信彦

（東京大学医学部附属病院・リハビリテーション医学教授）

● 柳田晴久

（福岡市立こども病院・整形・脊椎外科科長）

● 鬼頭浩史

（名古屋大学医学部附属病院・整形外科准教授）

## A. 研究目的

胎生初期における下部神経管閉鎖障害は二分脊椎とともに下肢運動感覚障害、膀胱・直腸機能障害を惹きおこす。本症における脊髄神経細胞障害の発症機構は十分に解明されておらず治療法も存在しない。妊娠初期における400 µg以上の葉酸摂取が本症の発症率を低下させることが知られているが (*New Engl J Med* 350:101, 2004)、葉酸欠乏は本症の唯一の原因ではない。遺伝性症例も報告されているが、多くは孤発例である。我々はホメオボックス遺伝子 *Zeb1 Zeb2 (Sip1)* 欠損マウスが神経管閉鎖障害を起こすことを報告してきた (*Am J Hum Genet* 72: 465, 2003; *Dev Dyna* 235: 1941, 2006; *PLoS Genet* 7: e1002307, 2011; *Neuron* 73: 713, 2012; *Neuron* 77: 83, 2013; *Genesis in press*)。モデル動物において神経管閉鎖に関わる遺伝子が他に80種類同定をされているが (*Nat Rev Genet* 4: 784, 2003)、ヒトにおいては *VANGL1* (*New Engl J Med* 356: 1432, 2007)、*VANGL2* (*New Engl J Med* 362: 2232, 2010)、*FUZ* (*Hum Mol Genet* 2011)、*CELSR1* (*PloS One* 2014) の遺伝子変異のみが報告されている。(i) 本研究では、下部神経管閉鎖障害の一部には *ZEB1*, *ZEB2* 遺伝子を含む神経管形成遺伝子群の *de novo* 変異が関与する可能性を考え、患者会の協力を得て下部神経管閉鎖障害の網羅的なエキソームシーケンズ解析を行い、同定をした候補遺伝子のモデル細胞・モデル動物における分子作用機構の解明を行う。(ii) 我々が新規に同定をした脊髄運動神経細胞特異的に発現をする *RSPO2*、分子 X、分子 Y の運動神経細胞分化促進作用の分子機構を解明する。(iii) さらに、脊髄運動神経細胞の軸索延長を増強する薬剤を drug repositioning 法により同定をする。

## B. 研究方法

(i) 血液 DNA から Agilent 社 SureSelect Human All Exon V4 を用いて exome capture resequencing (ECR) 解析を行う。解析ツールと解析パラメータにより検出される SNV が大幅に変動することを我々は他疾患の ECR 解析で経験をしており (*Hum Genet* 2011; *J Neuro Sci* 315:15, 2012; *Hum Mutat* 34: 997, 2013; *Neurology* 82: 1058 2014; *Hum Mol Genet* 23: 1856, 2014; *PLoS One* 9: e96271, 2014; *Neuromuscular Disord* 25: 60-69, 2015)、高信頼度から低信頼度までパラメータを変動させながら、

*VNAGL1*, *VANGL2*, *FUZ*, *CELSR1*, *ZEB1*, *ZEB2* に加えて、葉酸代謝に関与する 31 遺伝子、モデル動物において神経管閉鎖に関わる 80 遺伝子に絞り *de novo* 遺伝子変異解析を行った。コントロールとして自験 44 サンプル・1000 ゲノムデータベース・NHLBI ESP 6500 例・本邦 Human Genetic Variation Database (HGVD) を用いた。dbSNP137 から Mendelian disorders の原因遺伝子変異を除いても、dbSNP137 は多数の正常人の SNV データを含むために autosomal recessive disease を起こす disease-causing mutations が数多く含まれる可能性があるために、dbNSP137 によるフィルターリングは行わず、参考データベースとした。(ii) 脊髄運動神経細胞のレーザーキャプチャーマイクロダイセクション法により同定をした *Rspo2*、分子 X、分子 Y のノックアウトマウス解析ならびに脊髄運動神経初代培養細胞を用いて、これら分子の運動神経細胞分化促進作用の分子機構の解明を行った。(iii) また 1186 種類の既認可薬パネルを分化誘導したマウス由来運動神経細胞 NSC34 細胞に付加し、neurite growth を Array Scan を用いて自動解析を行った。同定した薬剤の効果を mouse primary spinal motor neuron を用いて軸索延長を増強する効果の解析を行った。

### (倫理面への配慮)

下部脊椎管閉鎖障害の臨床解析は、参加各施設の生命倫理委員会の承認を得た後に、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成20年12月1日一部改正)」に則り行った。

組み換え DNA 実験と動物実験は、名古屋大学・愛知県身体障害者コロニーの組み換え DNA 実験指針・動物実験指針、ならびに、カルタヘナ法を遵守し、参加各施設長の承認を得て進めた。

## C. 研究結果

(i) 9名の患者の exome capture resequencing 解析を行い、以下の遺伝子を候補として解析を行った：*VANGL1* 遺伝子(上述 *New Engl J Med* 2007); *VANGL2* 遺伝子(上述 *New Engl J Med* 2010); *FUZ* (上述 *Hum Mol Genet* 2011); *CELSR1* (上述 *PloS One* 2014); 申請者らが研究を行ってきたホメオボックス遺伝子 *Zeb1 Zeb2 (Sip1)* (上述 5報); モデル動物において神経管閉鎖に関わる 80 遺伝子(上述

*Nat Rev Genet* 2003); 葉酸代謝に関与する 31 遺伝子 (*PLoS One* 6: e28408, 2011); イノシトール代謝に関わる *ITPK1* 遺伝子 (*ASHG Meeting* 2012, Abstract 2623T)。

その結果、一例において *VANGL1* 遺伝子に新規ヘテロ変異を同定した(未発表)。この変異は魚類まで遡り脊椎動物で保存をされたアミノ酸の置換であり、SIFT, LRT, Mutation Taster はこの変異の病原性を示唆している。遺伝子変異を有する *VANGL1* に導入し MDCK 細胞に発現をさせたところ遺伝子変異は *VANGL1* の細胞膜局在に影響を与えなかった。他の症例においては *CELSR1* 遺伝子 (Robinson et al. *Hum Mut* 33: 440, 2012; Allache et al. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94: 176, 2014), *DVL3* 遺伝子 (De Marco et al. *J Mol Neurosci* 49:582, 2013), *DACT1*, *SNMT1*, *PRICKLE1* の候補遺伝子群に SNVs を同定した。*CELSR1* の機能解析を開始したが本研究期間には発表できる成果を得ることができなかった。

(ii) マウス脊髄前角細胞のレーザーキャプチャーマイクロダイセクションにて脊髄前角細胞特異的に発現をする *Rspo2*、分子 X、分子 Y を同定した。*Rspo2* は神経筋接合部形成を促進する *agrin* に次ぐ重要なタンパクであることを同定するとともに、*Rspo2*、分子 X、分子 Y はいずれも運動神経細胞の神経突起延長作用を有することを明らかにした。*Rspo2* は脊髄前角細胞の生存に影響を与えなかった。さらに *Rspo2* は *Wnt modulator* として神経筋接合部に作用し、神経筋接合部におけるアセチルコリン受容体のクラスター形成を促進することを明らかにした。*Rspo2* は筋終板に高発現する *Lgr5* を受容体とし、*Lgr5* は *MuSK/LRP4* の複合体を形成し、*Rspo2* ligand の *Lgr5 receptor* への結合により *MuSK* リン酸化を誘導し、アセチルコリン受容体のクラスターリングを促進することを明らかにした。

(iii) マウス NSC34 細胞ならびにマウス脊髄前角細胞プライリーカルチャーに対して抗てんかん薬・抗パーキンソン病薬 *Zonisamide* が濃度依存的に神経突起延長促進作用を有することを同定した。マウス脊髄前角細胞プライリーカルチャーを培養し *neurite network* を培養皿上に形成したのち、一定の幅で *neurite network* を削る *scratch assay* を行った。*Zonisamide* は濃度依存的に *neurite elongation* を促進した。また、細胞培養顕微鏡

(*IncuCyte Zoom*)を用いた連続観察でも *Zonisamide* はマウス脊髄前角細胞プライリーカルチャーの *neurite elongation* を促進した。さらに、*Zonisamide* は過酸化水素によるマウス脊髄前角細胞プライリーカルチャー毒性を軽減した。*Zonisamide* はマウス脊髄前角細胞プライリーカルチャーに対して、*neurotrophins* とその受容体群の発現を誘導した。マウス *sciatic nerve* 切断モデルによる検討では、*Zonisamide* 経口投与は神経切断部位下流の軸索変性を抑制し、軸索再生を促進することを明らかにした。

#### D. 考察

下部神経管閉鎖障害の *exome capture* resequencing 解析を行った 9 例中 6 例において 9 種類の候補遺伝子変異を同定した。8 種類は *VANGL1* 遺伝子を含む PCP パスウェイの遺伝子群であり、1 種類は葉酸代謝に関わる遺伝子であった。いずれも新規変異であり、変異分子の病原性をさらに解明する必要がある。

基盤的研究においては *Rspo2*、分子 X、分子 Y の神経突起延長作用を明らかにすることができた。本研究を継続するとともに *Rspo2*、分子 X、分子 Y の発現を増強する薬剤の *screening* を *drug repositioning strategy* により同定を今後行う。さらに、*Zonisamide* のマウス脊髄前角細胞プライリーカルチャーならびに NSC34 細胞の *neurite* 延長促進作用を明らかにするとともに、末梢神経切断モデルにおける効果を明らかにした。

#### E. 結論

下部神経管閉鎖障害患児 9 例の *exome capture* resequencing 解析により *VANGL1* の新規ミスセンス変異を含む候補遺伝子変異群を同定した。さらに、*Rspo2*、分子 X、分子 Y が運動神経突起延長促進作用を有する脊髄運動神経に特異的に発現し、神経筋接合部のアセチルコリン受容体のクラスターリングを促進する新規分子であることを明らかにした。既認可薬として広く使われてきている抗てんかん薬・抗パーキンソン病薬 *Zonisamide* が、マウス NSC34 細胞ならびにマウス脊髄前角細胞プライリーカルチャーに対して濃度依存的に神経突起延長促進作用を有することを同定するとともにモデルマウスにおける効果を確認した。

## F. 健康危険情報

研究代表者の施設においても、研究分担者の施設においても、特記事項はなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### (Original Article)

1. Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito M, Andresen BS, Ohno K. CUGBP1 and MBNL1 preferentially bind to 3' UTRs and facilitate mRNA decay. *Sci Rep* 2012, 2: 209.
2. Yamashita Y\*, Matsuura T\*, Shinmi J, Amakusa Y, Masuda A, Ito M, Kinoshita M, Furuya H, Abe K, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. Four parameters increase the sensitivity and specificity of the exon array analysis and disclose twenty-five novel aberrantly spliced exons in myotonic dystrophy. *J Hum Genet* 2012, 57: 368-374. \*Equal contribution.
3. Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K. Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Mol Ther* 2012, 20: 1384-1392.
4. Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012, 57:219-220.
5. Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, Ohno K. Position-dependent fus-rna interactions regulate alternative splicing events and transcriptions. *Sci Rep* 2012, 2: 529.
6. Kurosaki T, Ueda S, Ishida T, Abe K, Ohno K, Matsuura T. The unstable CCTG repeat responsible for myotonic dystrophy type 2 originates from an *AluSx* element insertion into an early primate genome. *PLoS ONE* 2012, 7: e38379.
7. Ito M, Hirayama M, Yamai K, Goto S, Ichihara M, Ohno K. Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. *Med Gas Res* 2012, 2:15.
8. Yoshinaga H, Sakoda S, Good J M, Takahashi M P, Kubota T, Arikawa-Hirasawa E, Nakata T, Ohno K, Kitamura T, Kobayashi K, Ohtsuka Y. A novel mutation in SCN4A causes severe myotonia and school-age-onset paralytic episodes. *J Neurol Sci* 2012, 315:15-19.
9. Yamamoto R, Matsushita M, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K. Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossifications in mice. *J Bone Miner Metab* 2013, 31: 26-33.
10. Sayeed S, Asano E, Ito S, Ohno K, Hamaguchi M, Senga T. S100a10 is required for the organization of actin stress fibers and promotion of cell spreading. *Mol Cel Biochem* 2013, 374: 105-111.
11. Iio A, Ito M, Itoh T, Terazawa R, Fujita Y, Nozawa Y, Ohsawa I, Ohno K, Ito M. Molecular hydrogen attenuates fatty acid uptake and lipid accumulation through downregulating cd36 expression in HepG2 cells. *Med Gas Res* 2013, 3: 6.
12. Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y, Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, Ohno K, Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M, Tanaka M. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (sam) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. *BMC Genomics* 2013, 14: 248.
13. Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-terminal domain of ColQ in endplate acetylcholinesterase deficiency



- compromise ColQ-MuSK interaction. *Hum Mutat* 2013, 34: 997-1004.
14. Selcen D, Shen XM, Milone M, Brengman J, Ohno K, Deymeer F, Finkel R, Rowin J, Engel AG. Gfpt1-myasthenia: Clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology* 2013, 81: 370-378.
  15. Tsunoda M, Hirayama M, Ohno K, Tsuda T. A simple analytical method involving the use of a monolithic silica disk-packed spin column and HPLC-ECD for determination of L-Dopa in plasma of patients with Parkinson's disease. *Anal Methods* 2013, 5: 5161-5164.
  16. Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, Iguchi Y, Udagawa T, Watanabe H, Katsuno M, Ohno K, Sobue G. FUS-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD. *Sci Rep* 2013, 3: 2388.
  17. Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Ito M, Hutchinson DO, Mayeda A, Engel AG, Ohno K. HnRNP L and hnRNP LL antagonistically modulate PTB-mediated splicing suppression of CHRNA1 pre-mRNA. *Sci Rep* 2013, 3: 2931.
  18. Kitoh H, Achiwa M, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Horowitz JD, Sallustio BC, Ohno K, Ishiguro N. Perhexiline maleate in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva: an open-labeled clinical trial. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8: 163.
  19. Matsushita M, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Kaneko H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. *PLOS ONE* 2013, 8: e81569.
  20. Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, Fujioka Y, Udagawa T, Masuda A, Ohno K, Katsuno M, Sobue G. The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 1-10.
  21. Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura YV, Ito H, Morishita R, Suzuki M, Ohno K, Kumagai T, Nagata KI. SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *EMBO Mol Med* 2014, 6: 155 - 295.
  22. 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.
  23. Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K, Matsuura T. Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. *J Hum Genet* 2014, 59: 129-133.
  24. 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.
  25. Mano Y, Kotani T, Ito M, Nagai T, Ichinohashi Y, Yamada K, Ohno K, Kikkawa F, Toyokuni S. Maternal molecular hydrogen administration ameliorates rat fetal hippocampal damage caused by in utero ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2014, 69: 324-330.
  26. Takamatsu A, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Sakai T, Ishiguro N, Ohno K. Verapamil protects against cartilage degradation in

- osteoarthritis by inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *PLOS ONE* 2014, 9: e92699.
27. Kobayashi M, Ohno T, Ihara K, Murai A, Kumazawa M, Hoshino H, Iwanaga K, Iwai H, Hamana Y, Ito M, Ohno K, Horio F. Searching for genomic region of high-fat diet-induced type 2 diabetes in mouse chromosome 2 by analysis of congenic strains. *PLoS ONE* 2014, 9: e96271.
  28. Yamashita Y\*, Matsuura T\*, Kurosaki T, Amakusa Y, Kinoshita M, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. LDB3 splicing abnormalities are specific to skeletal muscles of patients with myotonic dystrophy type 1 and alter its PKC binding affinity. *Neurobiol Disord* 2014, 69: 200-205. \*Equal contribution.
  29. Asai N, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. LRP4 induces extracellular matrix productions and facilitates chondrocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014, 451: 302-307.
  30. 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.
  31. 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. *Neuromuscular Disorders* 2015, 25: 60-69.
  32. Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. *Endocrinology* 2015, 156: 548-554.
  33. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 2015, 14: 274-282.
  34. Tsunoda M, Hirayama M, Tsuda T, Ohno K. Noninvasive monitoring of plasma l-dopa concentrations using sweat samples in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2015, 442: 52-55.
  35. Sobue S, Yamai K, Ito M, Ohno K, Iwamoto T, Qiao S, Ohkuwa T, Ichihara M. Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additively suppresses signaling pathways in rodents. *Mol Cell Biochem* 2015, 403: 231-241.
  36. Selcen D, Ohkawara B, Shen X-M, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. LRP4 myasthenia. Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4 Myasthenia. *JAMA Neurology*, in press
  37. Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behavior via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun*, in press
  38. Fujii H, Matsubara K, Sakai K, Ito M, Ohno K, Ueda M, Yamamoto A. Dopaminergic differentiation of stem cells from Human deciduous teeth and their therapeutic benefits for parkinsonian rats. *Brain Res*, in press
  39. Masuda A, Takeda J, Okuno T, Okamoto T, Ohkawara B, Ito M, Ishigaki S, Sobue G, Ohno K. Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. *Genes*

- Dev*, in press
40. 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. *Neuromuscular Disorders*, in press
  41. Kishimoto Y, Kato T, Ito M, Azuma Y, Fukasawa Y, Ohno K, Kojima S. Molecular hydrogen ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating the STAT3/NFAT axis with anti-inflammatory and anti-oxidative effects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, in press
- (Review and Book Chapters)**
1. Engel AG, Shen X-M, Ohno K, and Sine SM. Congenital myasthenic syndromes. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders 2nd ed.* Ed. by Engel AG. Oxford University Press, New York, 2012, pp173-230. (Review article with peer review)
  2. Ohno K, Ito M, and Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes – Molecular Bases of Congenital Defects of Proteins at the Neuromuscular Junction – *Myopathy*. InTech, Rijeka, 2012, pp175-200. (Review article with peer review)
  3. Ohno K, Ito M, Ichihara M, and Ito M. Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases. *Oxid Med Cell Longev* vol.2012. Hindawi Publishing Corporation, Cairo, 2012, Article ID 353152, 11 pages (Review article with peer review)
  4. Ohno K, Ito M, Kawakami Y, Krejci E, Engel AG. Specific binding of collagen Q to the neuromuscular junction is exploited to cure congenital myasthenia and to explore bases of myasthenia gravis. *Chem Biol Interact.* 2013, 203(1): 335-340. (査読有)
  5. Ohe K, Masuda A, Ohno K. Chapter 2: Intronic and exonic nucleotide variations that affect RNA splicing in humans. *Genomics I - Humans, Animals and Plants*. ISBN: 978-1-477554-91-3. iConcept Press, Hong Kong, 2013, pp 29-46. (査読有)
  6. 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]. (査読有)
  7. 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. (査読有)
  8. Noda M, Fujita K, Ohsawa I, Ito M, Ohno K. Multiple effects of molecular hydrogen and its distinct mechanism. *J Neurol Disord* 2014, 2: 6 (査読有)
  9. Rahman MA, Nasrin F, Masuda A, Ohno K. Decoding abnormal splicing code in human diseases. *J Invest Genomics* 2015, 2(1): 00016 (査読有)
  10. Noda M, Ito M, Ohsawa I, Ohno K. Beneficial effects of hydrogen in the CNS and a new brain-stomach interaction. *Eur J Neurodegener Dis* (in press) (査読有)
- 2. 学会発表 (Presentation, English)**
1. Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K  
Protein-anchoring therapy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction  
The 11th International Meeting on Cholinesterases (Poster), Kazan, Russia Jun 4-9, 2012
  2. Kinoshita M, Kokunai Y, Kubota T, Takahashi M, Sasaki R, Ohno K, Hirose K

- EMG findings at non-myotonia and myotonia states in patients with Na channelopathies  
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan  
Jun 7-8, 2012
3. Kinoshita M, Morita S, Ohno K, Hirose K  
In myotonic dystrophy type 1  
Peroxisome oxidoreductin-2 of RBC membrane protein was reduced, compared with a normal subject  
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan  
Jun 7-8, 2012
  4. Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito I, Andresen BS, Ohno K  
Global analysis of RNA-binding sites of CUGBP1 and MBNL1 reveal their preferential binding to 3' UTRs to regulate mRNA stability  
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan  
Jun 7-8, 2012
  5. Ohkawara B, Fuse Y, Nakashima H, Ohno K  
Functional characterization of GFPT1 during myogenesis and NMJ formation  
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan  
Jun 7-8, 2012
  6. Rahman MA, Ohe K, Masuda A, Ito M, Hutchinson DO, Engel AG, Ohno K  
Mutation in congenital myasthenic syndrome reveals opposite splicing regulatory effects of hnRNPs L and LL  
35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Poster), Nagoya, Japan  
Sep 18-21, 2012
  7. Masuda A, Ishigaki S, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, Ohno K  
Global mapping of FUS-binding sites and global profiling of FUS-mediated RNA metabolisms in the mouse brain  
62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), San Francisco, USA  
Nov 6, 2012
  8. Shibata A, Masuda A, Ohno K  
A comprehensive and efficient algorithm to predict splicing consequences of intronic nucleotide substitutions in the human genome  
62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), San Francisco, USA  
Nov 6, 2012
  9. Sobue S, Yamai K, Ito M, Ohno K, Ito M, Ohkuwa T, Ichihara M  
Molecular hydrogen alters signaling pathways and gene expression profiles in multiple mouse organs  
52nd Annual Meeting of the American Society for Cell Biology (Poster), San Francisco, USA  
Dec 15, 2012
  10. Nasrin F, Rahman MA, Ohe K, Masuda A, Ohno K  
Alternative RNA splicing regulating the molecular architecture of NMJ  
5th NAGOYA Global Retreat (Poster), Nagoya, Japan  
Feb 2, 2013
  11. Selcen D, Shen X-M, Milone M, Brengman J, Ohno K, McQuillen M, Deymeer F, Finkel R, Rowin J, Engel AG  
Investigation of 11 Patients with GFPT1-Myasthenia Reveals Clinical, Structural, and Electrophysiologic Heterogeneity  
65th American Academy of Neurology, San Diego, USA

- Mar 21, 2013
12. Ito M, Itoh T, Ohno K, Nozawa Y  
Molecular mechanism of the inhibitory effect of hydrogen on inflammation  
90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Platform), Tokyo, Japan  
Mar 28, 2013
  13. Ohno K, Ito M, Kawakami Y, Ohtsuka K, Krejci E.  
Collagen Q is a key player for developing rational therapy for congenital myasthenia and for causing anti-MuSK myasthenia gravis  
XIV International Symposium on Cholinergic Mechanisms (Invited), Hangzhou, China  
May 5-9, 2013
  14. Ohkawara B, Cabrera M, Nakata T, Milone M, Ito Y, Engel AG, Ohno K  
Mutations in the third  $\beta$ -propeller domain of LRP4 in congenital myasthenia compromise agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner  
36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Poster), Kyoto, Japan  
Jun 22, 2013
  15. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K  
Meclozine facilitates chondrocyte proliferation and differentiation by attenuating abnormally activated fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in achondroplasia  
International Skeletal Dysplasia Society (ISDS) Meeting Bologna 2013 (Poster), Bologna, Emilia-Romagna, Italy  
Aug 29, 2013
  16. Masuda A, Okuno T, Okamoto T, Ohno K  
Global analysis reveals relationship between RNA-binding sites of FUS and transcriptional regulation  
8th Brain Research Conference (Poster), San Diego, California, USA  
Nov 7-8, 2013
  17. Masuda A, Okuno T, Okamoto T, Ohno K  
FUS regulates transcription termination through binding to nascent RNA  
43rd Annual Meeting, Society for Neuroscience (Poster), San Diego, California, USA  
Nov 11, 2013
  18. Nakashima H, Ohkawara B, Imagama S, Ito Z, Ishiguro N, Ohno K  
R-spondin2 is crucial for neuromuscular junction formation  
43rd Annual Meeting, Society for Neuroscience (Poster), San Diego, California, USA  
Nov 13, 2013
  19. Ohkawara B, Cabrera M, Nakata T, Shen X, Ito Y, Engel AG, Ohno K  
Mutations in LRP4 in congenital myasthenia reveal position-specific regulations of agrin and Wnt signaling of LRP4  
43rd Annual Meeting, Society for Neuroscience (Poster), San Diego, California, USA  
Nov 13, 2013
  20. Shibata A, Okuno T, Masuda A, Ohno K  
P16.49-S - IntSplice: A tool to predict the effect on pre-mRNA splicing of intronic nucleotide substitutions  
The European Society of Human Genetics 2014 (Poster), Milan, Lombardy, Italy  
May 31-June 3, 2014
  21. 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 (Invited), Guarda, Switzerland  
Sep 1, 2014
  22. Ohno K, Shibata A, Okuno T, Rahman MA, Azuma Y, Masuda A  
IntSplice: A tool to predict aberrant splicing of an SNV at intronic positions -50 to -3

- 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), San Diego, California, USA  
Oct 18-22, 2014
23. Bruun GH, Doktor TK, Brøner S, Masuda A, Palhais B, Krainer AR, Ohno K, Andresen BS  
Global identification of binding sites for the splicing regulatory factors SRSF5 and hnRNPA1  
64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), San Diego, California, USA  
Oct 18-22, 2014
24. Rahman MA, Nasrin F, Masuda A, Ohe K, Takeda J, Ohno K  
Alternative splicing of human MUSK exon 10 is physiologically regulated by multiple splicing regulatory cis-elements and cognate trans-factors  
RNA Biology meeting, Cold Spring Harbor Asia Conference (Poster), Suzhou, China  
Nov 10-14, 2014

**(Invited Presentation)**

1. Ohno K  
Specific binding of collagen Q to the neuromuscular junction is exploited to cure congenital myasthenia and to explore bases of myasthenia gravis  
11th International Meeting on Cholinesterases, Kazan, Russia  
Jun 4-9, 2012
2. Ohno K  
Congenital defects of neuromuscular signal transduction  
3rd Berlin Summer School for Myology, Berlin, Germany  
Jun 18-22, 2012
3. Ohno K  
Molecular bases and therapeutic intervention of neuromuscular transmission defects  
Ninth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Tokyo, Japan  
Sep 7, 2012
4. Ohno K  
Global mapping and global expression profiling of RNA-binding proteins that are associated with neurological and neuromuscular diseases  
35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan  
Sep 18-21, 2012
5. Ohno K  
RNA diseases caused by defects in cis-acting elements and trans-acting factors  
"Danish-Japanese joint seminar on aberrant RNA splicing in neuromuscular disease", Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark (SDU), Odense, Denmark  
Mar 7, 2013
6. Ohno K, Ito M, Kawakami Y, Ohtsuka K, Krejci E.  
Collagen Q is a key player for developing rational therapy for congenital myasthenia and for causing anti-MuSK myasthenia gravis  
XIV International Symposium on Cholinergic Mechanisms, Hangzhou, China  
May 5-9, 2013
7. Ohno K  
Molecular hydrogen on oxidative stress diseases in nervous system  
36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, Japan  
Jun 20, 2013
8. 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, 2014

## H. 知的所有権の取得状況

1. 出願年月日：2013年3月10日  
発明等の名称：骨系統疾患治療薬及びその用途  
特願 2013-047426 号

発明者：大野欽司、石黒直樹、鬼頭浩史、松下雅樹

出願人：国立大学法人名古屋大学

特許事務所番号：NU11005

# 研究成果の刊行に関する一覧表



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Engel AG, Shen X-M, <b>Ohno K.</b> , Sine SM.	Congenital myasthenic syndromes	Engel AG	<i>Myasthenia gravis and myasthenic disorders 2nd ed</i>	Oxford University Press	New York	2012	173-230
<b>Ohno K.</b> , Ito M, and Engel AG.	Congenital Myasthenic Syndromes – Molecular Bases of Congenital Defects of Proteins at the Neuromuscular Junction–		<i>Myopathy</i>	InTech	Rijeka	2012	175-200 (査読有)
<b>Ohno K.</b> , Ito M, Ichihara M, and Ito M.	Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases	Pereira MD	<i>Oxid Med Cell Longev</i>	Hindawi Publishing Corp.	New York	2012	vol.2012 ID 353152, 11 pages (査読有)
<b>Ohno K.</b> , Ito M, Kawakami Y, Krejci E, Engel AG.	Specific binding of collagen q to the neuromuscular junction is exploited to cure congenital myasthenia and to explore bases of myasthenia gravis		<i>Chem Biol Interact</i>	Elsevier	Amsterdam	2012	203: pp 335-340 (査読有)
Ohe K, Masuda A, <b>Ohno K.</b>	Intronic and exonic nucleotide variations that affect RNA splicing in humans		<i>Genomics I - Humans, Animals and Plants</i>	iConcept Press	Hong Kong	2013	pp 29-46 (査読有)
<b>Ohno K.</b> , Ohkawara B, Ito M, Engel AG.	Molecular Genetics of Congenital Myasthenic Syndromes		<i>eLS</i>	John Wiley & Sons, Inc.	Chichester	2014	<a href="http://www.els.net">http://www.els.net</a> [doi: 10.1002/9780470015902.a0024314]. (査読有)
<b>Ohno K.</b> , 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		<i>J Mol Neurosci</i>			2014	53: 359-361. (査読有)
Noda M, Fujita K, Ohsawa I, Ito M, <b>Ohno K.</b>	Multiple effects of molecular hydrogen and its distinct mechanism		<i>J Neurol Disord</i>			2014	2: 6 (査読有)
Noda M, Ito M, Ohsawa I, <b>Ohno K.</b>	Beneficial effects of hydrogen in the cns and a new brain-stomach interaction		<i>Eur J Neurodegen Dis</i>			2014	3: 25-34 (査読有)
Rahman MA, Nasrin F, Masuda A, <b>Ohno K.</b>	Decoding abnormal splicing code in human diseases		<i>J Invest Genomics</i>			2015	2(1): 00016 (査読有)

大野欽司	RNA 異常と神経疾患		<i>Annual Review</i> 神経 2012			2012	97-103
大野欽司	先天性筋無力症候群		<i>Clinical Neuroscience</i>			2012	30 (6): 685-687
芳賀信彦	二分脊椎	里宇明元、辻川将弘、杉山瑤、堀江温子	もう悩まない！100 症例から学ぶリハビリテーション評価のコツ	全日本病院出版会	東京	2013	388-391
芳賀信彦	二分脊椎	伊藤利之、江藤文夫、木村彰男	今日のリハビリテーション指針	医学書院	東京	2013	101-107

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito M, Andresen BS, <b>Ohno K.</b>	CUGBP1 and MBNL1 preferentially bind to 3' UTRs and facilitate mRNA decay	<i>Scientific Reports</i>	2	209	2012
Yamashita Y*, Matsuura T*, Shinmi J, Amakusa Y, Masuda A, Ito M, Kinoshita M, Furuya H, Abe K, Ibi T, Sahashi K, <b>Ohno K.</b>	Four parameters increase the sensitivity and specificity of the exon array analysis and disclose twenty-five novel aberrantly spliced exons in myotonic dystrophy	<i>J Hum Genet</i>	57	368-374	2012
*Equal contribution					
Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, <b>Ohno K.</b>	Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction	<i>Mol Ther</i>	20	1384-1392	2012
Matsuura T, Minami N, Arahata H, <b>Ohno K.</b> Abe K, Hayashi YK, Nishino I.	Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population	<i>J Hum Genet</i>	57	219-220	2012
Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, <b>Ohno K.</b>	Position-dependent fus-rna interactions regulate alternative splicing events and transcriptions	<i>Sci Rep</i>	2	529	2012
Kurosaki T, Ueda S, Ishida T, Abe K, <b>Ohno K.</b> Matsuura T.	The unstable CCTG repeat responsible for myotonic dystrophy type 2 originates from an <i>AluSx</i> element insertion into an early primate genome	<i>PLoS ONE</i>	7	e38379	2012
Ito M, Hirayama M, Yamai K, Goto S, Ichihara M, <b>Ohno K.</b>	Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats	<i>Med Gas Res</i>	2	15	2012
Yoshinaga H, Sakoda S, Good J M, Takahashi M P, Kubota T, Arikawa-Hirasawa E, Nakata T, <b>Ohno K.</b> Kitamura T, Kobayashi K, Ohtsuka Y.	A novel mutation in SCN4A causes severe myotonia and school-age-onset paralytic episodes	<i>J Neurol Sci</i>	315	15-19	2012
Weng, Q., Chen, Y., Wang, H., Xu, X., Yang, B., He, Q., Shou, W., Chen, Y., <b>Higashi, Y.</b> , van den Berghe, V., Seuntjens, E., Kernie, S.G., Bukshpun, P., Sherr, E.H., Huylebroeck, D. and Lu, Q.L.	Dual-Mode Modulation of Smad Signaling by Smad-Interacting Protein Sip1 Is Required for Myelination in the Central Nervous System	<i>Neuron</i>	73	713-728	2012
Suzuki K, Yokoyama C, <b>Higashi Y.</b> Daikoku T, Mizoguchi S, Saika S and Yamada G.	Wakayama symposium: epithelial-mesenchymal interaction regulates tissue formation and characteristics: insights for corneal development	<i>Ocul Surf</i>	10	217-220	2012

Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, <b>Ohno K.</b>	Mutations in the c-terminal domain of colq in endplate acetylcholinesterase deficiency compromise colq-musk interaction	<i>Hum Mutat</i>	34	997-1004	2013
<b>Kitoh H.</b> Achiwa M, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Horowitz JD, Sallustio BC, <b>Ohno K.</b> Ishiguro N.	Perhexiline maleate in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva: an open-labeled clinical trial	<i>Orphanet J Rare Dis</i>	8	163	2013
Matsushita M, <b>Kitoh H.</b> Ohkawara B, Mishima K, Kaneko H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, <b>Ohno K.</b>	Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia	<i>PLOS ONE</i>	8	e81569	2013
Zhang Y, Ogata N, Yozu A, <b>Haga N</b>	Two-dimensional video gait analyses in patients with congenital insensitivity to pain	<i>Dev Neurorehabil</i>	16(4)	266-270	2013
Matsushita M, <b>Kitoh H.</b> Itomi K, Kitakoji T, Iwata K, Mishima K, Ishiguro N, Hattori T	Orthopaedic manifestations and diagnostic clues in children with Guillain-Barré syndrome	<i>J Child Orthop</i>	7	177-182	2013
<b>Kitoh H.</b> Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N	Prognostic factors for trochanteric overgrowth after containment treatment in Legg-Calvé-Perthes disease	<i>J Pediatr Orthop B</i>	22	432-436	2013
Kaneko H, <b>Kitoh H.</b> Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N	Long-term outcome of gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip over 6 months of age	<i>J Pediatr Orthop</i>	33	628-634	2013
<b>Kitoh H.</b> Kitakoji T, Hattori T, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N	A comparative study of blade plate fixation and external fixation in osteotomies for slipped capital femoral epiphysis	<i>J Pediatr Orthop B</i>	22	542-547	2013
Matsushita M, <b>Kitoh H.</b> Kaneko H, Mishima K, Kadono I, Ishiguro N, Nishimura G	A novel <i>SOX9</i> H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome	<i>Am J Med Genet A</i>	161	2528-2534	2013
Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y, Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, <b>Ohno K.</b> Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M, Tanaka M.	Exome sequencing of senescence-accelerated mice (sam) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes	<i>BMC Genomics</i>	14	248	2013
Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, Fujioka Y, Udagawa T, Masuda A, <b>Ohno K.</b> Katsuno M, Sobue G.	The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons	<i>FEBS Open Bio</i>	4	1-10	2014
Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura YV, Ito H, Morishita R, Suzuki M, <b>Ohno K.</b> Kumagai T, Nagata KI.	SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex	<i>EMBO Mol Med</i>	6	155 - 295	2014
Ohkawara B, Cabrera-Serrano M, Nakata T, Milone M, Asai N, Ito K, Ito M, Masuda A, Ito Y, Engel AG, <b>Ohno K.</b>	LRP4 third beta-propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner	<i>Hum Mol Genet</i>	23	1856-1868	2014