

先天性筋無力症候群

研究分担者:大野欽司¹⁾

1) 名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学

研究要旨

本邦の先天性筋無力症候群(CMS)の新規発掘のために、シーケンシング解析を行うとともに、診断基準、重症度分類、診療の手引き等作成に供するために、平成 28 年 8 月 31 日に開始した神経筋疾患患者登録 Remudy に先天性筋無力症候群のレジストリーを開始した。難病情報センターホームページに一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針を掲載した。加えて、intron 中央部の塩基置換の病原性を類推する IntSplice ウェブサービスプログラムを開始するとともに、ミスセンス変異解析のための iMSVM ウェブサービスプログラムの構築を開始した。

A: 研究目的

本研究の目的は、本邦における先天性筋無力症候群(CMS)のさらなる発掘と、先天性筋無力症候群の指定難病登録へ向けて診断基準の策定・臨床調査個人票の作成・難病指定医向けテキストの作成を行うことにより、今後の病態研究への基盤整備を行うことである。また、診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備を行う。

B: 研究方法

過去の自らの分子病態研究成果と論文精読により CMS の分子病態を探り、難病情報センターホームページに情報提供を行った。

本邦の先天性筋無力症候群の新規発掘のために、候補遺伝子が類推可能な場合には、候補遺伝子の Sanger sequencing 解析を行った。候補遺伝子が不明の場合には、whole exome sequencing (WES)

解析、whole genome sequencing (WGS) 解析を外注により行った。次世代シーケンサデータは exome capture resequencing も whole genome resequencing も同一パイプラインにより解析を行った。

スプライシング強度を記述し得る 110 種類のパラメータを独立変数として、Human Gene Mutation Database (HGMD) の intronic SNV と dbSNP の minor allelic frequency > 0.01 の intronic SNV を弁別する support vector machine モデルを作成し、leave-one-out 法により検証を行った。Intronic SNV は IVS-50 から IVS-3 に限定した。機械学習により作成をしたモデルを IntSplice ウェブサービスプログラムとして公開した。

過去に報告された 25 種類のミスセンス変異重症度予測ツールを独立変数として、

HGMD の SNV と dbSNP の minor allelic frequency > 0.01 の SNV を弁別する support vector machine モデルを作成し、leave-one-out 法により検証を行った。機械学習により作成をしたモデルを iMSVM ウェブサービスプログラムとして公開に向けた準備を開始した。
(倫理面への配慮)

本研究による遺伝子診断は名古屋大学医学系研究科生命倫理委員会ならびに遺伝子解析依頼各施設の生命倫理委員会の承認を受けた後に、患者への説明と文書による同意に基づいて行った。

C: 研究結果

CMS の指定難病登録のための臨床調査個人票案(新規・継続)を作成・検証・改定を行うとともに、難病指定医向けテキストを作成し、難病情報センターホームページに一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針を掲載した。

本邦 CMS の whole exome sequencing (WES)解析・whole genome sequencing (WGS)解析を行い、3 例において原因遺伝子変異を同定した。2 例は *COLQ* 遺伝子変異による終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症であり、1 例は *CHRNE* 遺伝子変異によるスローチャンネル症候群であった。

イントロン塩基置換の病原性予測ツール IntSplice を機械学習により開発し、ウェブサービスプログラムを開始した。

ミスセンス変異の重症度予測ツール iMSVM を開発し、従来の 25 種類のいずれの予測ツールよりも感度・特異度が高いことを検証し、ウェブサービスプログラムを作成しローカル環境で検証を行った。

D: 考察

研究者らが行ってきた CMS の分子病態研究成果に基づき、指定難病登録のための臨床調査個人票案(新規・継続)・難病情報センターホームページの作成に寄与した。

本邦 CMS の新規発掘を行った。機能解析をすることなく CMS の診断が可能な症例は 3 例のみであった。

機械学習法によるイントロン塩基置換病原性予測ツール IntSplice は IVS-50 から IVS-3 の塩基置換のスプライシングに与える影響を予測するツールであり、同部位の病原性予測ツールは過去に存在せず CMS のみならず多くの遺伝子変異の検出に有用であることを示した。

同様に機械学習法によるミスセンス変異予測ツール iMSVM は CMS のみならず各種遺伝性疾患の病原遺伝子変異の解析に有用であることが期待される。

E: 結論

CMS の指定難病登録のための臨床調査個人票案(新規・継続)の作成を行った。3 例の先天性筋無力症候群確定診断を行った。難病情報センターホームページに一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針を掲載した。本邦 CMS のシーケンシング解析を進めた。機械学習法を用いてイントロン塩基置換病原性予測ツール IntSplice、ならびに、ミスセンス変異予測ツール iMSVM の開発を行った。

F: 健康危険情報

ありません。

G: 研究発表

1: 論文発表

【Original Articles】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Dis* 2014, 69: 200-205. *Equal contribution.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. 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.
 12. Sobue S, Yamai K, Ito M, Ohno K, Ito M, 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.
 13. 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* 2015, 29: 1045-1057.
 14. 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.
 15. 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 FTLD/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun* 2015, 6: 7098.
 16. 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* 2015, 1613: 59-72.
 17. 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.
 18. 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.

19. Kishimoto Y, Kato T, Ito M, Azuma Y, Fukasawa Y, Ohno K, Kojima S. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015, 150: 645-654 e643.
20. Otsuka K, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Kawakami Y, Sahashi K, Nishida H, Mabuchi N, Takano A, Engel AG, Ohno K. Collagen Q and anti-MuSK autoantibody competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep* 2015, 5: 13928.
21. 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.
22. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS One* 2015, 10: e0142164.
23. Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates polyubiquitination of TRAF6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. *EBioMedicine*, 2015, 2: 2046-2061.
24. Imai K, Kotani T, Tsuda H, Mano Y, Nakano T, Ushida T, Hirako S, Li H, Miki R, Sumigama S, Iwase A, Hirakawa A, Ohno K, Toyokuni S, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A, Kikkawa F. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia. *Free Radical Biol Med*, 2016, 91: 154-163.
25. Hasegawa S, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Matsushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating SOX9 and RUNX2 promoters. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470: 356-361.
26. Gao K, Wang J, Li L, Zhai Y, Ren Y, You H, Wang B, Wu X, Li J, Liu Z, Li X, Huang Y, Luo XP, Hu D, Ohno K, Wang C. Polymorphisms in four genes (rs151290, rs972283, rs780094 and rs10830963) and their correlation with type 2 diabetes mellitus in Han Chinese in Henan Province, China. *Int J Env Res Public Health* 2016, 13.
27. Takegami Y, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Nakashima H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 facilitates differentiation of proliferating chondrocytes into hypertrophic chondrocytes by enhancing Wnt/beta-catenin signaling in endochondral ossification. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 473: 255-264.
28. Chen G, Masuda A, Konishi H,

- Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, [Ohno K](#). Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. *Sci Rep* 2016, 6: 25317.
29. Hirayama M, Tsunoda M, Yamamoto M, Tsuda T, [Ohno K](#). Serum tyrosine-to-phenylalanine ratio is low in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2016, 6: 423-431.
30. 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.
31. Bruun GH, Doktor TK, Borch J-J, Masuda A, Krainer AR, [Ohno K](#), Andresen BS. Global identification of hnRNP A1 binding sites for SSO-based splicing modulation. *BMC Biol* 2016, 14: 54.
32. 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.
33. Muramatsu Y, Ito M, Oshima T, Kojima S, [Ohno K](#). Hydrogen-rich water ameliorates bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborn rats. *Pediatr Pulmonol* 2016, 51: 928-935.
34. Lin Y, Ohkawara B, Ito M, Misawa N, Miyamoto K, Takegami Y, Masuda A, Toyokuni S, [Ohno K](#). Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/beta-catenin signaling. *Sci Rep* 2016, 6: 31986.
35. Hasegawa S, Ito M, Fukami M, Hashimoto M, Hirayama M, [Ohno K](#). Molecular hydrogen alleviates motor deficits and muscle degeneration in mdx mice. *Redox Rep* 2017, 22: 26-34.
36. 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.
37. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 2017, 19: 91-95.
38. Ushida T, Kotani T, Tsuda H, Imai K, Nakano T, Hirako S, Ito Y, Li H, Mano Y, Wang J, Miki R, Yamamoto E, Iwase A, Bando YK, Hirayama M, [Ohno K](#), Toyokuni S, Kikkawa F. Molecular hydrogen ameliorates several characteristics of preeclampsia in the Reduced Uterine Perfusion Pressure

- (RUPP) rat model. *Free Radic Biol Med* 2016, 101: 524-533.
39. 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.
40. 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.
41. Takeda J, Masuda A, Ohno K. Six GU-rich (6GUR) FUS-binding motifs detected by normalization of CLIP-seq by Nascent-seq. *Gene*, in press.

【Chapters in Books】

1. 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)
2. Ito M, Ohno K. A hereditary mutation in Schwartz-Jampel syndrome. *Atlas of Science*. Ed. by Lynn C Yeoman. AoS Nordic AB, Stockholm, 2015, <http://atlasofscience.org/a-hereditary-mutation-in-schwartz-jampel-syndrome/> (査読有)

3. Masuda A, Ohno K. Neurodegeneration-associated RNA-binding protein, FUS, regulates mRNA length. *Atlas of Science*. Ed. by Lynn C Yeoman. AoS Nordic AB, Stockholm, 2016, <http://atlasofscience.org/neurodegeneration-associated-rna-binding-protein-fus-regulates-mrna-length/> (査読有)

【Reviews】

1. 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)
2. 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)
3. Rahman MA, Nasrin F, Masuda A, Ohno K. Decoding abnormal splicing code in human diseases. *J Investig Genomics* 2015, 2(1): 00016 (査読有)
4. Ichihara M, Sobue S, Ito M, Ito M, Hirayama M, Ohno K. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - Comprehensive review of 321 original articles -. *Med Gas Res* 2015, 5: 12. (査読有)
5. Rahman MA, Ohno K. Splicing aberrations in congenital myasthenic syndromes. *J Investig Genomics*, 2015, 2: 00038. (査読有)

6. Ohno K, Yagi H, Ohkawara B. Repositioning again of zonisamide for nerve regeneration. *Neural Regener Res* 2016, 11: 541-542. (査読有)
7. Ohno K. Is the serum creatine kinase level elevated in congenital myasthenic syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016, 87: 801. (査読有)
8. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Recent advances in congenital myasthenic syndromes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016, 7: 246-259. (査読有)
9. Masuda A, Takeda J, Ohno K. FUS-mediated regulation of alternative RNA processing in neurons: insights from global transcriptome analysis. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2016, 7: 330-340. (査読有)
10. Ohno K, Otsuka K, Ito M. Roles of collagen Q in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Chem Biol Interact* 2016, 259: 266-270. (査読有)
11. 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. (査読有)
3. 大野欽司「終板アセチルコリン受容体欠損症 (アセチルコリン受容体サブユニット変異)」pp402-408 日本臨牀社、大阪、2015
4. 大野欽司「スローチャンネル症候群、ファーストチャンネル症候群 (アセチルコリン受容体サブユニット変異)」骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp409-417 日本臨牀社、大阪、2015
5. 大野欽司「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症 (コラーゲン Q 変異)」骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 418-424 日本臨牀社、大阪、2015
6. 大野欽司「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症候群 (コリンアセチルトランスフェラーゼ・骨格筋ナトリウムチャンネル変異)」骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp425-430 日本臨牀社、大阪、2015
7. 大野欽司「神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群 (アグリン, LRP4, MuSK, Dok-7 変異)」骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp431-435 日本臨牀社、大阪、2015.
8. 大野欽司「構造タンパク欠損と糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群 (ラプシン、プレクチン、 β 2 ラミニン、GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG4 変異)」骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp436-440 日本臨牀社、大阪、2015
9. 大野欽司「先天性筋無力症候群」in 『筋ジストロフィー・筋疾患 最近の進歩』戸田達史監修 医学のあゆみ Vol. 259, No.1, pp. 80-

【Chapters in Books in Japanese】

1. 大野欽司「先天性筋無力症候群」*Clinical Neuroscience* 32 (9): 1006-1010, 2014.
2. 大野欽司「重症筋無力症の臨床検査 Update」*SRL 宝函* 35(3): 4-13, 2014.

- 86 医歯薬出版株式会社、東京、2016 (10 月号)
10. 大野欽司「疾患において破綻したスプライシング暗号を解読する」in 『Coding RNA ルネッサンス』片岡直行・前田明監修 実験医学 Vol. 34, No. 19, pp. 3133-3139 羊土社、東京、2016 (12 月号)
 11. 大野欽司「先天性筋無力症候群の治療研究」in 『筋肉研究の最前線』武田伸一監修 CLINICAL CALCIUM Vol. 27, No. 3, pp. 97-104 医薬ジャーナル社、大阪、2017 (3 月号)
 12. 大野欽司「先天性筋無力症候群はどのような病気ですか」in 『筋疾患』西野一三監修 神経内科 Clinical Question and Pearls 中外医学社 in press
- 2: 学会発表
- 【Invited Presentations at Scientific Meetings】***
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, 2014
 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
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
 8. 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
 9. Ohno K Molecular hydrogen as an emerging therapeutic agent for neurological and neuromuscular disorders
Molecular Hydrogen as Emerging Therapeutic Agent and Its Clinical Application, Seoul, Korea Sep 27, 2016
- 【Presentations at Scientific Meetings】***
1. 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. European Society of Human Genetics 2014 (Poster), Milan, Lombardy, Italy. May 31-June 3, 2014
 2. 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
3. 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
 4. 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
 5. Selcen D, Shen X-M, Ohkawara B, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndrome (CMS) caused by novel mutation in LRP4. Phenotypic heterogeneity and defects in neuromuscular transmission (NMT) identified in a second kinship. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (Poster), Washington DC, USA. Apr 18-25, 2015
 6. Selcen D, Shen X-M, Ohkawara B, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndrome (CMS) caused by novel mutation in LRP4. Phenotypic heterogeneity and defects in neuromuscular transmission (NMT) identified in a second kinship. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (Poster), Washington DC, USA. Apr 18-25, 2015
 7. Selcen D, Ohkawara B, Shen X-M, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. LRP4 Myasthenia. Investigation of second kinship reveals impaired development and maintenance of the neuromuscular junction. 20th International WMS Congress (Poster), Brighton, UK. Sep 30-Oct 4, 2015. *Neuromuscular Disorders* 25: (Suppl 2) : S186–S187
 8. Sobue S, Inoue C, Hori F, Ito M, Ohno K, Ichihara M. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to reduce oxidative stress and attenuate disease progression through modification of cell signaling and gene expressions. 15th International Conference on Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants (Poster), Paris, France. June 22-24, 2015
 9. Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Okuno T, Ohno K, Natsume J.

- LGI2 heterozygous variant identified in a Japanese family with autosomal dominant cryptogenic West syndrome
65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), Baltimore, Maryland, USA
Oct 6 - 10, 2015
10. Bruun GH, Doktor TK, Masuda A, Krainer AR, Ohno K, Andresen BS.
Global binding map of the splicing regulatory factor SRSF5
65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), Baltimore, Maryland, USA
Oct 6 - 10, 2015
11. Takegami Y, Ohkawara B, Seki T, Ohno K, Ishiguro N
R-spondin2 is a critical factor for extracellular matrix production and chondrogenesis via Wnt/ β -catenin signaling pathway
ORS 2016 Annual Meeting (Poster), Orlando, Florida, USA
Mar 5 - 8, 2016
12. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Ishiguro N, Ohno K
Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia
ORS 2016 Annual Meeting (Platform)), Orlando, Florida, USA
Mar 5 - 8, 2016
13. Kishimoto Y, Ohkawara B, Miyamoto K, Ishiguro N, Ohno K, Sakai T
Wnt/ β -catenin Signaling Contributes To Gene Expressions Related In Tendon Differentiation And Homeostasis
ORS 2016 Annual Meeting (Platform)), Orlando, Florida, USA
Mar 5 - 8, 2016
14. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K
Clinically Feasible Dose Of Meclozine Promotes Bone Growth In Mouse Model With Achondroplasia
ORS 2017 Annual Meeting (Poster), San Diego, California, USA
Mar 19 - 22, 2017

H: 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1: 特許取得

なし

2: 実用新案登録

なし

3: その他

なし