

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04840

研究課題名(和文) 神経筋接合部の正常分子構築解明と先天性筋無力症候群の分子病態研究

研究課題名(英文) Elucidation of molecular architecture of neuromuscular junction and dissection of molecular pathomechanisms of congenital myasthenic syndromes

研究代表者

大野 欽司 (Ohno, Kinji)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80397455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)： Wntリガンドの胎生期におけるアセチルコリン受容体(AChR)のクラスタリングに関わる分子機構は十分に解明されていない。マウス脊髄前角細胞(SMN)の網羅的な遺伝子発現解析により、細胞外分泌タンパクRspo2がSMNに特異的に発現することを見出し、Rspo2はLgr5を筋終板受容体とするAChRクラスタリング分子であり、agrinの80%の活性を有し、agrin/Lrp4/MuSKシグナル系に次ぐ重要なAChRクラスタリング誘導因子であることを明らかにした。加えて、GFPT1遺伝子変異を有する本邦先天性筋無力症候群患者から樹立したiPS細胞を用いて病態分子機構の解明研究を開始した。

研究成果の概要(英文)： Laser capture microdissection of the mouse spinal motor neurons (SMN) revealed that Rspo2 is highly expressed in spinal motor neurons. Rspo2 induces acetylcholine receptor (AChR) clustering, which is ~80% as potent as agrin. Tissue-specific rescue of Rspo2 by transgenic expression of Rspo2 by SMN- and muscle-specific promoters revealed that SMN-derived Rspo2 plays essential roles in the formation of the neuromuscular junction and AChR clustering. We propose that Rspo2 is an essential AChR clustering-inducing molecule after agrin. We started dissection of molecular pathomechanisms of mutations in a gene encoding glycosylation enzyme, GFPT1, which were identified in Japanese patients with congenital myasthenic syndrome.

研究分野：神経遺伝情報学

キーワード：先天性筋無力症候群 アセチルコリン受容体 Rspo2 GFPT1 iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、先天性筋無力症候群 (congenital myasthenic syndromes, CMS) において、(1) 骨格筋アセチルコリンレセプター AChR、(2) アセチルコリンエステラーゼを係留する collagen Q、(3) コリンアセチルトランスフェラーゼ、(4) AChR を筋終板に集積させる rapsyn、(5) 骨格筋ナトリウムチャンネル、(6) plectin の欠損分子病態の研究を行ってきた。

CMS は世界中から 800 症例以上が報告されてきたが本邦の確定診断例は研究代表者らが米国 Mayo Clinic で遺伝子診断を行った 2 例のみであった。研究代表者は 2004 年に帰国後本邦における CMS の遺伝子変異解析を行い、20 例を超える新規 CMS 臨床診断を行ってきた。

CMS の候補原因遺伝子は脊髄前角細胞ならびに神経筋接合部 (neuromuscular junction, NMJ) の筋終板に発現する 31 分子であるが、NMJ 構築分子の全貌はまだ明らかではない。agrin/LRP4/MuSK シグナル系が AChR クラスタリングに重要であることが報告されているが、agrin 欠損モデルマウスにおいても不完全ながら NMJ が形成される。Wnt も AChR クラスタリングに重要であるが、その受容体ならびに modulator が明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、神経筋接合部 (neuromuscular junction, NMJ) の正常分子構築をさらに明らかにするとともに CMS の分子病態解明を行うことである。

(2) 加えて、本研究では、NMJ の正常分子構築をさらに解明するとともに、CMS 症例における新たな遺伝子変異を同定し、同定をされた変異分子の病態分子機構を明らかにすることにより、機能的な裏付けのある CMS 候補遺伝子を増やし、同定をした変異分子の病態分子機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 本邦 CMS 症例に対して exome capture resequencing 解析、ならびに、whole genome resequencing 解析を行い、Sanger sequencing により確認を行う。変異分子のタンパクレベル、細胞レベルにおける機能を解析する。

(2) レーザーキャプチャーマイクロディセクション法によりマウス脊髄前角細胞 (spinal motor neuron, SMN) を単離しマイクロアレイ解析ならびに RNA-seq 解析により網羅的な遺伝子発現を調べた。脊髄後角領域細胞をコントロールとして、SMN 特異的に発現をする遺伝子を同定し、ノックアウトマウスの解析を行い、NMJ に対する影響を精査する。

4. 研究成果

(1) 本研究を通して CMS 疑い 16 症例の遺伝子変異解析を主に exome-seq により行った。うち 6 例において 6 種類の遺伝子に変異を同定した。5 種類の遺伝子は既知の遺伝子であったが 1 種類は新規遺伝子であり病態機能解析を開始した。

(2) 正常マウス脊髄より約 2000 個の SMN を LCM 法により単離し、Affymetrix exon array 解析ならびに RNA-seq 解析を行った。脊髄後角の細胞群をコントロールとして解析を行い Wnt 関連分泌タンパク Rspo2 が SMN に特異的に高発現していることを見いだすと同時に、*in situ* hybridization により確認を行った。Rspo2 は SMN 特異的なマーカーである ChAT, HB9, Isl1/2 に比べて SMN 特異性は低かったが、Rspo2 はいずれの SMN 特異的なマーカー遺伝子よりも高発現であった。また、Rspo2 は Wnt 関連タンパクの中で SMN に最も高発現であった。

Rspo2 ノックアウトマウスの解析にて、Rspo2 は脊髄における SMN 細胞数に影響を与えなかった。また横隔膜筋分化にも影響を

与えなかった。一方、Rspo2 ノックアウトマウスは横隔膜の NMJ 領域が拡大し、NMJ における神経終末と AChR の共局在が減弱していた。電子顕微鏡でも神経終末と筋終板の構造の破壊とともに、シナプス小胞の数の減少を認めた。さらに反復神経刺激にて筋複合活動電位の異常減衰を認め、微小終板電位 (MEPP) の頻度も顕著に減少していた。

培養細胞による解析では、Rspo2 は agrin 非存在下に AChR 集積活性を示した。Rspo2 による AChR 集積活性は agrin の約 80% であった。さらに NMJ に膜タンパク受容体 Lgr5 が高度に発現することを見だし、Lgr5 のノックダウンにより Rspo2 の AChR 集積活性が消失することを見出した。さらに、免疫沈降実験により Rspo2 と Lgr5 が結合すること、Lgr5 と MuSK が LRP4 存在下に結合することを見出した。これらのことから Lgr5 が NMJ における Rspo2 の受容体であることを明らかにすることができた。

Rspo2 を SMN 特異的にレスキューする vAChT-Rspo2 x Rspo2^{-/-}マウス、ならびに、Rspo2 を骨格筋特異的にレスキューする MCK-Rspo2 x Rspo2^{-/-}マウスを作成して神経筋接合部 (NMJ) 構築の解析を行った。SMN に発現させた Rspo2 は、異常に拡大した AChR 領域・NMJ 超微細構造の約半数のパラメータ・SMN と骨格筋の遺伝子発現を正常化させた。一方、骨格筋特異的に発現させた Rspo2 は、NMJ 超微細構造のすべてのパラメータを改善させたが、光学顕微鏡レベルの AChR クラスターリング・NMJ 形成、ならびに、遺伝子発現には効果を認めなかった。SMN 由来の Rspo2 が AChR クラスターリングと NMJ 構築に重要な役割を担っていることが示された。分泌タンパク質のため NMJ における Rspo2 の起源の同定は困難であるが、骨格筋由来 Rspo2 も NMJ 形成に関わることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 69 件)

【Original Articles】(全て査読有)

1. Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol*, 2018, 83: 98-106, doi: 10.1002/ana.25125.
2. Ito K*, Ohkawara B*, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. *Sci Rep* 2018, 8: 434, doi: 10.1038/s41598-017-18753-5. *Equal contribution.
3. Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Ninomiya K, Ito M, Kimura H, Abe T, Kiyonari H, Ohno K, Hagiwara M. Loss of Sfpq causes long-gene transcriptopathy in the brain. *Cell Rep* 2018, 23, 1326-1341, doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.141.
4. 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* 2017, 45: 1455-1468, doi: 10.1093/nar/gkw823.
5. 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, doi: 10.1080/13510002.2015.1135580.
6. 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* 2017, 28: 428-436, doi: 10.1089/hum.2015.088. *Equal contribution.
7. Kishimoto Y, Ohkawara B, Sakai T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Shukunami C, Docheva D, Ohno K. Wnt/ β -catenin signaling suppresses expressions of *Scx*, *Mkx*, and *Tnmd* in tendon-derived cells. *PLoS One* 2017, 12: e0182051, doi: 10.1371/journal.pone.0182051.
8. Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA,

- Takeda J, Nazim M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of *DOK7* intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein. *Sci Rep* 2017, 7: 10446, doi: 10.1038/s41598-017-11036-z.
9. Miyamoto K, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Hirakawa A, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Ishiguro N, Ohno K. Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *PLoS One* 2017, 12: e0184388, doi: 10.1371/journal.pone.0184388.
 10. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Tsuji H, Nomoto K, Ohno K, Hirayama M. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS One* 2017, 12: e0187307, doi: 10.1371/journal.pone.0187307.
 11. Kasai T, Nakatani M, Ishiguro N, Ohno K, Yamamoto N, Morita M, Yamada H, Tsuchida K, Uezumi A. Promethazine Hydrochloride Inhibits Ectopic Fat Cell Formation in Skeletal Muscle. *Am J Pathol* 2017, 187: 2627-2634, doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.008.
 12. 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* 2016, 11: e0148470, doi: 10.1371/journal.pone.0142786.
 13. 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, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.044.
 14. 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/ β -catenin signaling in endochondral ossification. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 473: 255-264, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.03.089.
 15. 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, doi: 10.1038/srep25317.
 16. 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, doi: 10.1038/srep28512. *Equal contribution.
 17. 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, doi: 10.1186/s12915-016-0279-9.
 18. 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, doi: 10.1038/jhg.2016.23.
 19. Lin Y, Ohkawara B, Ito M, Misawa N, Miyamoto K, Takegami Y, Masuda A, Toyokuni S, Ohno K. Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/ β -catenin signaling. *Sci Rep* 2016, 6: 31986, doi: 10.1038/srep31986.
 20. 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, doi: 10.1002/humu.23043. *Equal contribution.
 21. 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, doi: 10.1101/gad.255737.114.
 22. 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, doi:
10.1001/jamaneurol.2015.0853.
23. 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 behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun* 2015, 6: 7098, doi: 10.1038/ncomms8098.
 24. 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, doi: 10.1016/j.brainres.2015.04.001.
 25. 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, doi: 10.1016/j.nmd.2015.05.002.
 26. 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, doi: 10.1038/srep13208.
 27. 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, doi: 10.1038/srep13928.
 28. 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, doi: 10.1371/journal.pone.0142164.
- 【Reviews】**(全て査読有)
29. Ito M, Ohno K. Protein-anchoring therapy to target extracellular matrix proteins to their physiological destinations. *Matrix Biol*, in press. doi: 10.1016/j.matbio.2018.02.014.
 30. Ohno K, Takeda JI, Masuda A. Rules and tools to predict the splicing effects of exonic and intronic mutations. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2018, 9: e1451, doi: 10.1080/14728222.2017.1369960.
 31. 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, 142 Suppl 2: 64-72, doi: 10.1111/jnc.13954.
 32. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2017, 21: 949-958, doi: 10.1080/14728222.2017.1369960.
 33. Ohno K, Yagi H, Ohkawara B. Repositioning again of zonisamide for nerve regeneration. *Neural Regen Res* 2016, 11: 541-542, doi: 10.4103/1673-5374.180727.
 34. Ohno K. Is the serum creatine kinase level elevated in congenital myasthenic syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016, 87: 801, doi: 10.1136/jnnp-2016-313416.
 35. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Recent advances in congenital myasthenic syndromes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016, 7: 246-259, doi: 10.1111/cen3.12316.
 36. 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, doi: 10.1002/wrna.1338.
 37. Ohno K, Otsuka K, Ito M. Roles of collagen Q in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Chem Biol Interact* 2016, 259: 266-270, doi: 10.1016/j.cbi.2016.04.019.
 38. Rahman MA, Ohno K. Splicing aberrations in congenital myasthenic syndromes. *J Invest Genomics* 2015, 2: 00038, doi: 10.15406/jig.2015.02.00038.
- 【Reviews in Japanese】**(全て査読有)
39. 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 25991): 80-86, 2016.
 40. 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 34(19): 3133-3139, 2016.
 41. 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)」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 402-408, 2015.

42. 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) pp 409-417, 2015.
43. 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, 2015.
44. 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) pp 425-430, 2015.
45. 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) pp 431-435, 2015.
46. 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、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) pp 436-440, 2015.

[学会発表](計 13 件)

1. Nazim M, Masuda A, Rahman MA, Nasrin F, Takeda J, Ohe K, Ohkawara B, Ito M, Ohno K.
Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms
2017 CSHL Meeting: Eukaryotic mRNA Processing (Poster)
Aug 22 - 26, 2017
2. Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda J, Ohkawara B, Ito M, Ohno K.
SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of DOK7 intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein
2017 CSHL Meeting: Eukaryotic mRNA Processing (Poster)
Aug 22 - 26, 2017
3. Ohno K
Roles of collagen Q in MuSK antibody positive myasthenia gravis
12th International Meeting of Cholinesterases (Invited)
Sep 27-Oct 2, 2015
4. 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"
(Invited)
July 2-4, 2015

[図書](計 7 件)

【Chapters in Books in Japanese】

1. 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. 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 27(3): 97-104, 2017
3. 大野欽司、大河原美静「ドラッグリポジション戦略による神経筋骨格系病態治療(第28階日本末梢神経学会学術集会教育研修講演1)」末梢神経 28(2): 136-141, 2017

[産業財産権]

出願状況(計 5 件)

1. 名称: 末梢神経障害又は脊髄損傷の治療剤及び/又は予防剤
発明者: **大野欽司**、石黒直樹、大河原美静、八木秀樹、大田恭太郎
権利者: 国立大学法人名古屋大学、大日本住友製薬
種類: 特許
番号: **PCT/JP2016/078801**
(公開番号: WO 2017/057562(2017/4/6))
出願年月日: 2016年9月29日
国内外の別: 国外
2. 名称: 神経筋接合部形成促進薬
発明者: **大野欽司**、平田仁、大河原美静、石井久雄
権利者: 国立大学法人名古屋大学
種類: 特許
番号: **特願 2016-086932 号**
出願年月日: 2016年4月25日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 欽司 (OHNO, Kinji)
名古屋大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 80397455