

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06925

研究課題名(和文) 肢帯型先天性筋無力症の病態解析および新規治療法の開発

研究課題名(英文) Pathological analysis of limb girdle congenital myasthenia and development of new therapy

研究代表者

伊藤 美佳子 (Ito, Mikako)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：60444402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：先天性筋無力症候群の原因分子にタンパクや脂質の糖化酵素であるGFPT1の変異があり、肢帯型の筋力低下が特徴である。骨格筋におけるGFPT1-L isoformの役割を調査するためにGFPT1-Lを発現しないGfpt1-L-/-マウスを作成し、このマウスは高齢になると筋力低下が見られることが示された。また、CMS患者で発見したc.722r3insG変異をマウスに導入し、Gfpt1ノックイン(KI)マウスを作製した。高齢化に伴い運動機能の低下、グリコシル化タンパク質の量の減少、AChRクラスターの断片化、筋萎縮、筋線維間腔の増加など、患者と似た表現型を示し、神経筋接合構造の異常が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性筋無力症候群は指定難病の対象となっており、全身の筋力低下、易疲労性を呈し、生後1年以内に発症することが多い稀な疾患である。神経筋接合部を構成する遺伝子検査を実施し、変異が発見された場合は、CMSの原因となりうる変異かどうかを精査する必要がある。本研究では先天性筋無力症候群患者において、GFPT1内に複合ヘテロ変異を同定し、同じ変異を有するマウスを作成して病態の詳細な解析を行い、骨格筋において不適応な小胞体ストレス応答によりタンパク質凝集体が除去されずアポトーシスを引き起こしていることが明らかになった。今後、治療薬のスクリーニング、治療法の開発へ応用できると期待している。

研究成果の概要(英文)：Congenital myasthenia syndrome (CMS) is caused by a mutation in GFPT1 (Glutamine fructose-6-phosphate aminotransferase 1), a protein and lipid glycosylase, characterized by limb-girdle type muscle weakness. To investigate the role of the GFPT1-L variant in skeletal muscle, Gfpt1-L-/- mice, which do not express GFPT1-L, were created, and these mice showed muscle weakness in old age. Gfpt1 knock-in (KI) mice were also created by introducing the c.722r3insG mutation into mice as in CMS patients. They showed a phenotype similar to that of patients, including reduced motor function, reduced amounts of glycosylated proteins, fragmentation of AChR clusters, muscle atrophy and increased inter-myofibrillar space, and observed reduced motor performance and abnormal neuromuscular junction structures with ageing.

研究分野：神経筋接合部疾患

キーワード：先天性筋無力症候群 GFPT1 神経筋接合部 DOK7

1. 研究開始当初の背景

先天性筋無力症候群 (CMS: congenital myasthenic syndromes) は神経筋接合部に発現するタンパク質をコードする遺伝子の先天的分子欠損症により神経筋伝達障害が起こる疾患群である。神経筋接合部で機能する分子のうち CMS の原因として、30 種類の分子が報告されてきた(図 1)。これらの分子の分子欠損や機能異常により、筋力低下や易疲労性を呈し、軽度から重度の呼吸困難、嚥下困難、四肢筋力低下が認められる。本研究では CMS 患者から同定した GFPT1 および DOK7 の遺伝子変異の機能解析を行う。

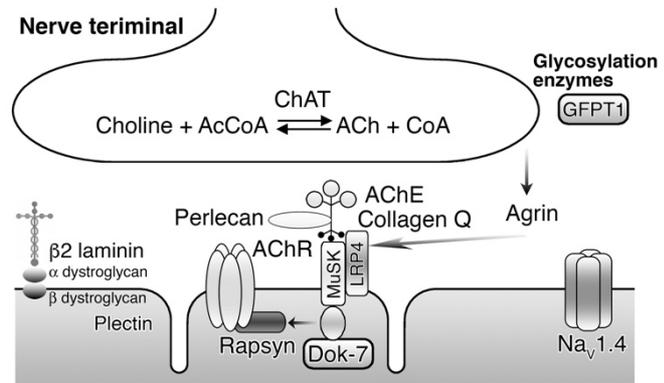


図 1. CMS で同定された原因遺伝子

GFPT1 は、近年 CMS の原因遺伝子として同定された糖化酵素である (Senderek et al. 2011)。GFPT1 は糖鎖生成に必須の酵素であり全組織で高い発現がみられるにもかかわらず、なぜ遺伝子変異による表現型が神経筋接合部に限局しているのか不明である。GFPT1 欠損による CMS 患者では、筋組織内の骨格筋管状凝集体 (tubular aggregates) 形成や endplate 小房状領域の AChR 形成などの異常所見が知られているが、認められない症例もあり、GFPT1 変異による病態分子機構の詳細は未解明である。

DOK7 変異は CMS の 10-15% を占め、limb-girdle myasthenia の最も一般的な原因である。CMS の DOK7 には 70 以上のミスセンス、切断、スプライシング変異が報告されている。DOK7 に変異があると、神経筋シナプスが異常に小さく単純化される。DOK7 変異を有する患者は通常、エフェドリンやサルブタモールに反応するが、ほとんどのタイプの CMS に有効なコリンエステラーゼ阻害剤でしばしば悪化する。DOK7 の 12 のミスセンス変異 (p. E3K, p. P31T, p. A33V, p. S45L, p. T77M, p. G109C, p. V139L, p. R158Q, p. G161R, p. G166R, p. G171D, p. G180A) は、過剰発現系で特徴づけられている。これらの変異体は、MuSK と AChR β 1 サブユニットのリン酸化をさまざまに低下させたが、DOK7 の発現を低下させたものはなかった。変異型 DOK7 による凝集体の形成については、不明である。

2. 研究の目的

(1) GFPT1 欠損病態分子機構解明とその制御機構の研究

先天性筋無力症候群の中で、GFPT1 (Glutamine fructose-6-phosphate aminotransferase) は Fructose 6-phosphate から Glucosamine 6-phosphate 合成パスウェイの第一段階で働く酵素であり、UDP-GlcNAc (Uridine diphosphate N-acetylglucosamine) 生成の律速段階酵素となる。GFPT1 の強発現は、グリコーゲン貯蔵過多となり、脂質異常症、肥満、耐糖尿異常を引き起こす。一方、GFPT1 の分子欠損は劣性遺伝形式で肢帯型 CMS を引き起こす。本研究では、変異マウスおよび患者 iPS 由来筋管細胞を用いて GFPT1 の神経筋接合部形成における分子機能解析を行う。

(2) DOK7 変異による病態解明とその制御研究

DOK7 は骨格筋細胞質アダプタータンパクであり、MuSK の細胞内領域に結合し MuSK の活性化と神経筋接合部形成に関わっている (図 1)。本邦 CMS 患者において Dok-7 上に複合ヘテロミスセンス変異を同定している。この患者から iPSC を樹立しており、本研究において、筋管細胞・神経筋接合部を再構成し、AChR のクラスターリング能を調べる。

3. 研究の方法

(1) GFPT1 欠損病態分子機構解明とその制御機構の研究

本研究では骨格筋における選択的スプライシングされた 54 塩基のエクソン 9 が含まれる GFPT1-L バリエントの役割を調査するため、エクソン 9 をスキップされたマウスモデルを作製した。トランスジェニックマウスは、CRISPR/Cas システムを使用して当施設の動物施設で Gfpt1 のエクソン 9 を削除することにより作製した。月齢ごとの運動能を調べ、mRNA 発現レベル、タンパク発現レベル、代謝物の測定を行った。

さらに CMS 患者をシミュレートする Gfpt1 exon 9 にフレームシフト変異を有するノックイン(KI)マウスでの研究を進めた。我々は、GFPT1 エクソン 9 に c.722dupG のホモ対立遺伝子変異を有する limb-girdle -CMS の 38 歳女性の臨床的特徴を報告しており、同変異を有するマウスを作製し、その病態解析を行った。

(2) DOK7 変異による病態解明とその制御研究

本邦の肢帯型 CMS 患者において DOK7 に 2 つのヘテロ対立遺伝子変異を持つ先天性筋無力症候群 (CMS) 患者を同定しており、その iPS 細胞を用いて病態解析を行なった。

4. 研究成果

(1) GFPT1 欠損病態分子機構解明とその制御機構の研究

GFPT1 の 54bp のエクソン 9 は骨格筋と心筋に特異的に含まれ、GFPT1 の長い isoform (GFPT1-L) を生成する。骨格筋における GFPT1-L の役割を、Gfpt1 エクソン 9 ノックアウトマウス (Gfpt1-L^{-/-}) を用いて解析した。骨格筋および心臓、腎臓におけるエクソン 9 のスキップは、RT-PCR によってホモ接合性マウスで確認された。

まず、骨格筋における GFPT1-L の欠損は、上腕三頭筋において GFPT1 mRNA 量は 1.3 倍に若干上昇したが、タンパク量では 4.5 倍に増加させた (図 2 A, B)。また、UDP-HexNAc protein は 2.8 倍、RL2 抗体で検出される O-glycosylated proteins は 2 倍、CTD110.6 抗体で検出される O- and N-glycosylated proteins は 2 倍に上昇した (図 2 C, D, E)。一方、上腕三頭筋の RNA-seq データでは、予想に反して Gfpt1-L^{-/-}マウスと野生型マウスの間に違いはなかった。

骨格筋のメタボローム解析から、Gfpt1-L^{-/-}マウスにおける Hexosamine biosynthetic pathway へ流れの増加は、解糖系経路を抑制し、ミトコンドリア電子輸送鎖を増強している可能性が高いことが示された。また、老化した Gfpt1-L^{-/-}マウスは、インスリンに対するグルコース取り込み障害することが明らかになった (図 2 F, G)。また、老化した Gfpt1-L^{-/-}マウスは、筋力低下と疲労、アセチルコリン受容体クラスターの断片化、シナプス後膜のひだの単純化を示し、これらはヒトでの GFPT1 変異による先天性筋無力症候群で観察されるものと類似していた。しかし、マウスは重症ではなかった。これらを総合すると、効率的な解糖系エネルギー産生、インスリンを介したグルコース取り込み、神経筋接合部の形成と維持のために、GFPT1-L は Hexosamine biosynthetic pathway を減弱させる目的で哺乳類の骨格筋において進化の過程で獲得された可能性が考えられる (図 3) (Farshadyeganeh *et al.* 2023 *iScience*)。

さらに、CMS 患者で見つかった GFPT1c.722dupG をシミュレートする Gfpt1 exon 9 にフレームシフト変異を有するノックイン(KI)マウスを作成した。エクソン 9 の c.722dupG は、骨格筋において切断された GFPT1 (p.G241GfsX39) をもたらすエクソン 10 の早発停止コドンにつながるフレームシフトを予測する。Gfpt1 エクソン 9 を含む isoform は筋肉でのみ発現しているため、Gfpt1-KI マウスは骨格筋で Gfpt1 が欠損していた。Gfpt1-Knock in(KI)マウスでは、(i) UDP-CMP-NeuAc、およびタンパク質 O-GlcNAc 化が骨格筋で減少していた。(ii) 高齢の Gfpt1-KI マウスは、運動能力の低下と神経筋接合構造の異常を示した。(iii) アンフォールディングプロテイン応答 (UPR) のマーカーが骨格筋で上昇していた。Gfpt1-KI マウスにおける脱神経媒介の小胞体ストレスの増強は、タンパク質の折りたたみ、ユビキチン-プロテアソーム分解、およびアポトーシスを促進したが、オートファジーは誘導されず、タンパク質凝集体は著しく増加した。つまり筋肉での GFPT1 欠損は不適応な UPR によりタンパク質凝集体が除去されず、アポトーシスを引き起こしていることを明らかにした(論文投稿中)。

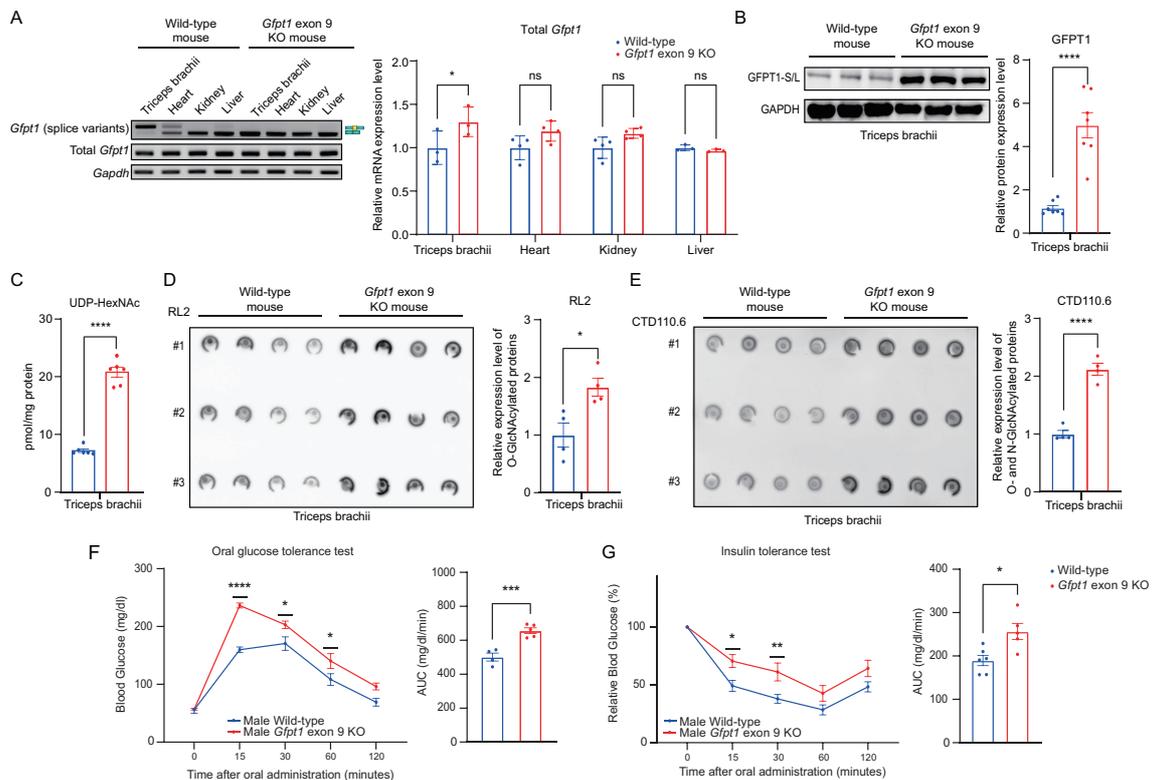


図 2. *Gfpt1* exon 9 は、骨格筋における O-GlcNAc 化および N-グリコシル化のダウンレギュレーションに必要であり、インスリンに応答したグルコース取り込みを制御する。

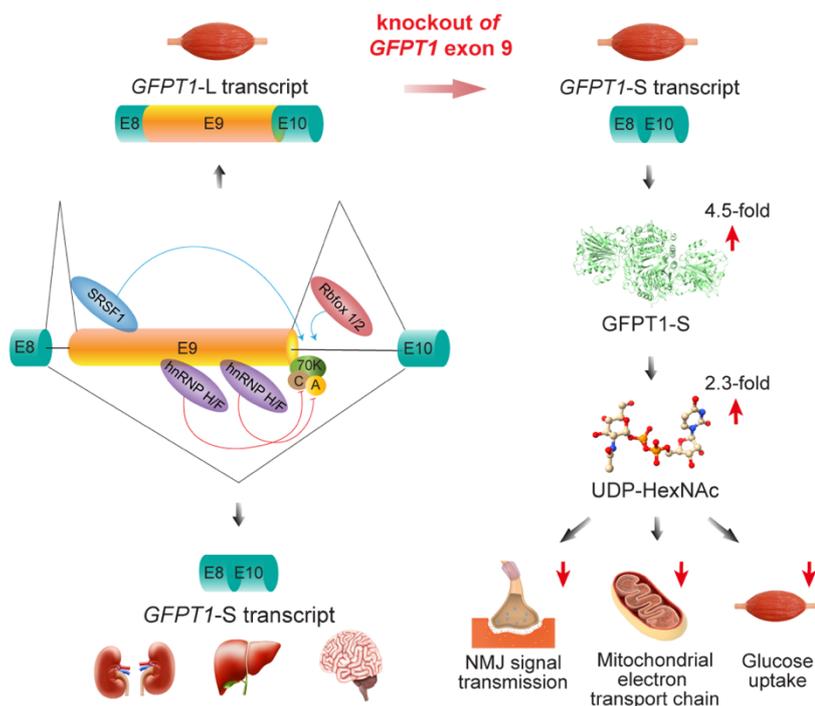


図 3. スプライシング制御による GFPT1 骨格筋特異的 isoform である GFPT1-L は、糖代謝および神経筋接合部における重要な役割がある

(2) DOK7 変異による病態解明とその制御研究

神経筋接合部 (NMJ) において、DOK7 は筋特異的キナーゼ (MuSK) のリン酸化を亢進し、アセチルコリン受容体 (AChR) のクラスター化を誘導する。我々は、本邦の肢帯型 CMS 患者において DOK7 に 2 つのヘテロ対立遺伝子変異 (pleckstrin homology domain 内の p.G64R を予測する c.190G>A と、intron 5 の c.653-1G>C) を持つ CMS 患者を同定している (図 4)。

この患者由来 iPS 細胞から intron 5 の c.653-1G>C 変異は、exon 6 の 7 番目のヌクレオチドをスプライス部位として認識しフレームシフトを起こすことが分かった。p. G64R-DOK7 は、C2C12 細胞に plasmid をトランスフェクションして発現させると、野生型 DOK7 のトランスフェクション細胞と比較して発現が 10% にまで低下しており (図 5A)、分化させた C2C12 myotube では AChR のクラスター形成を著しく阻害した (図 5B)。また、p. G64R-DOK7 発現プラスミドをトランスフェクションした C2C12 筋芽細胞と COS7 細胞において、接合核領域に不溶性の aggresome を作り、オートファゴソーム系の分子と共局在を示した。一方、プロテアーゼ阻害剤 MG132 の添加は、p. G64R-DOK7 の可溶性画分を減少させ、p. G64R-DOK7 の aggresome 形成を促進した (図 5C, D)。

さらに、患者由来 iPSC とコントロール iPSC の分化レベルを一致させるため、c. 190G>A (p. G64R) を CRISPR/Cas9 でゲノム編集し、c. 653-1G>C を保持したアイソジェニック iPSC を作製した。筋分化した CMS-iPSC は、DOK7 の核外凝集塊を示し、内因性 DOK7 の発現が減少し、内因性 MuSK のリン酸化が減少した。もう一つの変異である p. T77M もまた、トランスフェクションした COS7 細胞において、p. G64R に比べて aggresome を作る程度が低かった。これらの結果は、p. G64R-DOK7 が培養細胞で aggresome を作り、AChR クラスターリングのための MuSK リン酸化を低下させている可能性を示唆している (Zhang *et al.* 2023 *Hum Mol Genet.*)。

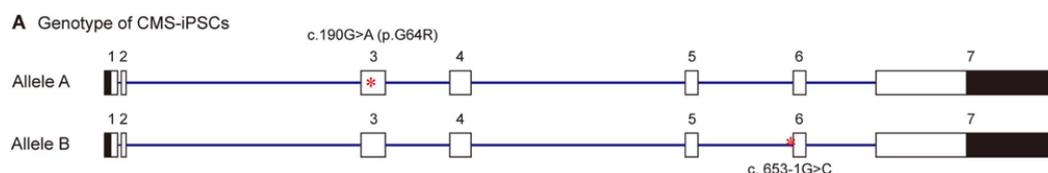


図 4. CMS 患者が有する 2 つの DOK7 ヘテロ対立遺伝子変異の概略図。赤いアスタリスクの位置は突然変異し、黒は 5' および 3' 非翻訳領域は示す。

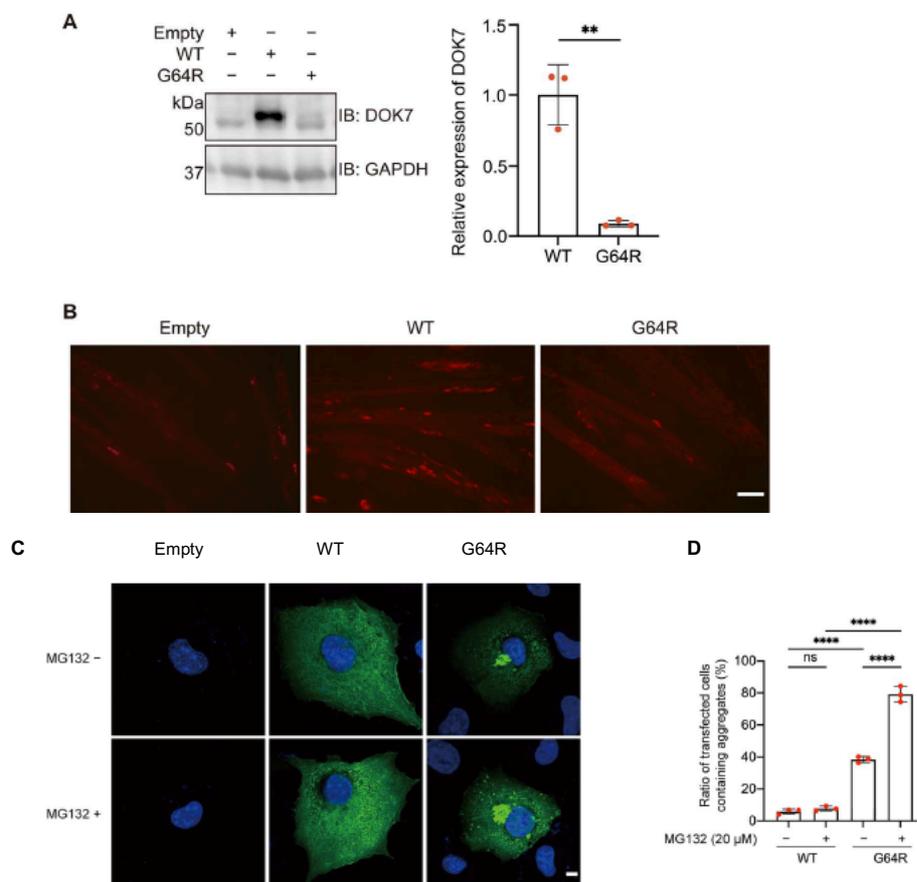


図 5. p.G64R-DOK7 の C2C12 細胞におけるタンパク質発現および AChR クラスター形成に対する影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Ueyama Jun, Hayashi Mai, Hirayama Masaaki, Nishiwaki Hiroshi, Ito Mikako, Saito Isao, Tsuboi Yoshio, Isobe Tomohiko, Ohno Kinji	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of Pesticide Intake on Gut Microbiota and Metabolites in Healthy Adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 213 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph20010213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Shaochuan, Ohkawara Bisei, Ito Mikako, Huang Zhizhou, Zhao Fei, Nakata Tomohiko, Takeuchi Tomoya, Sakurai Hidetoshi, Komaki Hirofumi, Kamon Masayoshi, Araki Toshiyuki, Ohno Kinji	4. 巻 32
2. 論文標題 A mutation in DOK7 in congenital myasthenic syndrome forms aggresome in cultured cells, and reduces DOK7 expression and MuSK phosphorylation in patient-derived iPS cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1511 ~ 1523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiwaki Hiroshi, Ito Mikako, Hamaguchi Tomonari, Maeda Tetsuya, Kashihara Kenichi, Tsuboi Yoshio, Ueyama Jun, Yoshida Takumi, Hanada Hiroyuki, Takeuchi Ichiro, Katsuno Masahisa, Hirayama Masaaki, Ohno Kinji	4. 巻 8
2. 論文標題 Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-022-00328-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiwaki Hiroshi, Ueyama Jun, Kashihara Kenichi, Ito Mikako, Hamaguchi Tomonari, Maeda Tetsuya, Tsuboi Yoshio, Katsuno Masahisa, Hirayama Masaaki, Ohno Kinji	4. 巻 8
2. 論文標題 Gut microbiota in dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-022-00428-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gibo Noriaki, Hamaguchi Tomonari, Miki Yasuo, Yamamura Takeshi, Nakaguro Masato, Ito Mikako, Nakamura Masanao, Kawashima Hiroki, Hirayama Masaaki, Hirooka Yoshiki, Wakabayashi Koichi, Ohno Kinji	4. 巻 31
2. 論文標題 Examination of Abnormal Alpha-synuclein Aggregates in the Enteric Neural Plexus in Patients with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases	6. 最初と最後の頁 290 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15403/jgld-4313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toda Takuro, Ito Mikako, Takeda Jun-ichi, Masuda Akio, Mino Hiroyuki, Hattori Nobutaka, Mohri Kaneo, Ohno Kinji	4. 巻 5
2. 論文標題 Extremely low-frequency pulses of faint magnetic field induce mitophagy to rejuvenate mitochondria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03389-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Tomoya, Ito Mikako, Hasegawa Satoru, Teranishi Masaki, Takeda Koki, Negishi Shuto, Nishiwaki Hiroshi, Takeda Jun-ichi, LeBaron Tyler W., Ohno Kinji	4. 巻 23
2. 論文標題 Molecular Hydrogen Enhances Proliferation of Cancer Cells That Exhibit Potent Mitochondrial Unfolded Protein Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2888 ~ 2888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiromasa, Maeda Shogo, Nakamura Kae, Hashizume Hiroshi, Ishikawa Kenji, Ito Mikako, Ohno Kinji, Mizuno Masaaki, Motooka Yashiro, Okazaki Yasumasa, Toyokuni Shinya, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka, Hori Masaru	4. 巻 18
2. 論文標題 Plasma activated Ringer's lactate solution inhibits the cellular respiratory system in HeLa cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plasma Processes and Polymers	6. 最初と最後の頁 2100056 ~ 2100056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppap.202100056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawachi Toshihiko, Masuda Akio, Yamashita Yoshihiro, Takeda Jun ichi, Ohkawara Bisei, Ito Mikako, Ohno Kinji	4. 巻 40
2. 論文標題 Regulated splicing of large exons is linked to phase separation of vertebrate transcription factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e107485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020107485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Masaaki, Nishiwaki Hiroshi, Hamaguchi Tomonari, Ito Mikako, Ueyama Jun, Maeda Tetsuya, Kashihara Kenichi, Tsuboi Yoshio, Ohno Kinji	4. 巻 16
2. 論文標題 Intestinal Collinsella may mitigate infection and exacerbation of COVID-19 by producing ursodeoxycholate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0260451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kai, Nishiwaki Hiroshi, Ito Mikako, Iwaoka Kazuhiro, Takahashi Kenta, Suzuki Yoshio, Taguchi Keita, Yamahara Kanako, Tsuboi Yoshio, Kashihara Kenichi, Hirayama Masaaki, Ohno Kinji, Maeda Tetsuya	4. 巻 95
2. 論文標題 Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients with motor complications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 11 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Tomoya, Ito Mikako, Hasegawa Satoru, Teranishi Masaki, Takeda Koki, Negishi Shuto, Nishiwaki Hiroshi, Takeda Jun-ichi, LeBaron Tyler W., Ohno Kinji	4. 巻 23
2. 論文標題 Molecular Hydrogen Enhances Proliferation of Cancer Cells That Exhibit Potent Mitochondrial Unfolded Protein Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2888 ~ 2888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishiwaki Hiroshi, Hamaguchi Tomonari, Ito Mikako, Ishida Tomohiro, Maeda Tetsuya, Kashiwara Kenichi, Tsuboi Yoshio, Ueyama Jun, Shimamura Teppei, Mori Hiroshi, Kurokawa Ken, Katsuno Masahisa, Hirayama Masaaki, Ohno Kinji	4. 巻 5
2. 論文標題 Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mSystems	6. 最初と最後の頁 e00797-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSystems.00797-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Akihito, Takahashi Yuji, Iida Kei, Hosokawa Motoyasu, Irie Koichiro, Ito Mikako, Brown J.B., Ohno Kinji, Nakashima Kinichi, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 883 ~ 897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Huang Kun, Li Jin, Ito Mikako, Takeda Jun-Ichi, Ohkawara Bisei, Ogi Tomoo, Masuda Akio, Ohno Kinji	4. 巻 13
2. 論文標題 Gene Expression Profile at the Motor Endplate of the Neuromuscular Junction of Fast-Twitch Muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2020.00154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koshimizu Hiroyuki, Ohkawara Bisei, Nakashima Hiroaki, Ota Kyotaro, Kanbara Shunsuke, Inoue Taro, Tomita Hiroyuki, Sayo Akira, Kiryu-Seo Sumiko, Konishi Hiroyuki, Ito Mikako, Masuda Akio, Ishiguro Naoki, Imagama Shiro, Kiyama Hiroshi, Ohno Kinji	4. 巻 263
2. 論文標題 Zonisamide ameliorates neuropathic pain partly by suppressing microglial activation in the spinal cord in a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 118577 ~ 118577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiwaki Hiroshi, Ito Mikako, Ishida Tomohiro, Hamaguchi Tomonari, Maeda Tetsuya, Kashihara Kenichi, Tsuboi Yoshio, Ueyama Jun, Shimamura Teppei, Mori Hiroshi, Kurokawa Ken, Katsuno Masahisa, Hirayama Masaaki, Ohno Kinji	4. 巻 35
2. 論文標題 Meta Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1626 ~ 1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Akio, Kawachi Toshihiko, Takeda Jun ichi, Ohkawara Bisei, Ito Mikako, Ohno Kinji	4. 巻 21
2. 論文標題 tRIP seq reveals repression of premature polyadenylation by co transcriptional FUS U1 snRNP assembly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e49890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201949890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muraoka Ayako, Suzuki Miho, Hamaguchi Tomonari, Watanabe Shinya, Iijima Kenta, Murofushi Yoshiteru, Shinjo Keiko, Osuka Satoko, Hariyama Yumi, Ito Mikako, Ohno Kinji, Kiyono Tohru, Kyo Satoru, Iwase Akira, Kikkawa Fumitaka, Kajiyama Hiroaki, Kondo Yutaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.add1531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bushra Samira, Lin Ying-Ni, Joudaki Atefeh, Ito Mikako, Ohkawara Bisei, Ohno Kinji, Masuda Akio	4. 巻 24
2. 論文標題 Neural Isoforms of Agrin Are Generated by Reduced PTBP1 RNA Interaction Network Spanning the Neuron Specific Splicing Regions in AGRN	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7420 ~ 7420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24087420	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Huang Zhizhou, Ito Mikako, Zhang Shaochuan, Toda Takuro, Takeda Jun-ichi, Ogi Tomoo, Ohno Kinji	4. 巻 264
2. 論文標題 Extremely low-frequency electromagnetic field induces acetylation of heat shock proteins and enhances protein folding	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ecotoxicology and Environmental Safety	6. 最初と最後の頁 115482 ~ 115482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ecoenv.2023.115482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Farshadyeganeh Paniz, Nazim Mohammad, Zhang Ruchen, Ohkawara Bisei, Nakajima Kazuki, Rahman Mohammad Alinoor, Nasrin Farhana, Ito Mikako, Takeda Jun-ichi, Ohe Kenji, Miyasaka Yuki, Ohno Tamio, Masuda Akio, Ohno Kinji	4. 巻 26
2. 論文標題 Splicing regulation of GFPT1 muscle-specific isoform and its roles in glucose metabolisms and neuromuscular junction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 107746 ~ 107746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.107746	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Yusuke, Hida Tetsuro, Ohkawara Bisei, Matsushita Masaki, Kobayashi Takeshi, Ishizuka Shinya, Hiraiwa Hideki, Tanaka Satoshi, Tsushima Mikito, Nakashima Hiroaki, Ito Kenyu, Imagama Shiro, Ito Mikako, Masuda Akio, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji	4. 巻 592
2. 論文標題 Meclozine ameliorates skeletal muscle pathology and increases muscle forces in mdx mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 87 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kai, Nishiwaki Hiroshi, Ito Mikako, Iwaoka Kazuhiro, Takahashi Kenta, Suzuki Yoshio, Taguchi Keita, Yamahara Kanako, Tsuboi Yoshio, Kashihara Kenichi, Hirayama Masaaki, Ohno Kinji, Maeda Tetsuya	4. 巻 95
2. 論文標題 Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients with motor complications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 11 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanbara Shunsuke, Ohkawara Bisei, Nakashima Hiroaki, Ohta Kyotaro, Koshimizu Hiroyuki, Inoue Taro, Tomita Hiroyuki, Ito Mikako, Masuda Akio, Ishiguro Naoki, Imagama Shiro, Ohno Kinji	4. 巻 10
2. 論文標題 Zonisamide ameliorates progression of cervical spondylotic myelopathy in a rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70068-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okura Toshiaki, Ohkawara Bisei, Takegami Yasuhiko, Ito Mikako, Masuda Akio, Seki Taisuke, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji	4. 巻 10
2. 論文標題 Author Correction: Mianserin suppresses R-spondin 2-induced activation of Wnt/ -catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60112-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Huang Kun, Masuda Akio, Chen Guiying, Bushra Samira, Kamon Masayoshi, Araki Toshiyuki, Kinoshita Masanobu, Ohkawara Bisei, Ito Mikako, Ohno Kinji	4. 巻 10
2. 論文標題 Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbn11 transcription in myogenic cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59517-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Huang Kun, Li Jin, Ito Mikako, Takeda Jun-Ichi, Ohkawara Bisei, Ogi Tomoo, Masuda Akio, Ohno Kinji	4. 巻 13
2. 論文標題 Gene Expression Profile at the Motor Endplate of the Neuromuscular Junction of Fast-Twitch Muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2020.00154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Akihide, Takahashi Yuji, Iida Kei, Hosokawa Motoyasu, Irie Koichiro, Ito Mikako, Brown J.B., Ohno Kinji, Nakashima Kinichi, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 883 ~ 897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Taro, Ohkawara Bisei, Bushra Samira, Kanbara Shunsuke, Nakashima Hiroaki, Koshimizu Hiroyuki, Tomita Hiroyuki, Ito Mikako, Masuda Akio, Ishiguro Naoki, Imagama Shiro, Ohno Kinji	4. 巻 195
2. 論文標題 Zonisamide upregulates neuregulin-1 expression and enhances acetylcholine receptor clustering at the in vitro neuromuscular junction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108637 ~ 108637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2021.108637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 伊藤美佳子, 大野欽司
2. 発表標題 分子状水素はSirt3を増加させミトコンドリア機能を向上させる
3. 学会等名 第11回分子状水素医学生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 美佳子, 戸田 拓郎, 三野 広幸, 毛利 佳年雄, 大野 欽司
2. 発表標題 超微弱パルス磁場はマイトファジーを誘導しミトコンドリアを活性化する
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤美佳子、Kun Huang、大野欽司
2. 発表標題 速筋の神経筋接合部終板における網羅的遺伝子発現解析
3. 学会等名 第7回日本筋学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 磁場発生装置および磁場照射方法	発明者 大野 欽司	権利者 東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/020930	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/neurogenetics/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大河原 美静 (Ohkawara Bisei) (80589606)	名古屋大学・医学系研究科・特任准教授 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------