

日本学士院賞 受賞者 戸田達史



専攻学科学 神経内科学

生 年 月 昭和三五年 八月

略 歴 昭和六〇年 三月

平成 五年 三月

同 六年 一月

同 八年 八月

同 一二年 五月

同 一二年 四月

東京大学医学部医学科卒業

博士（医学）

東京大学大学院医学系研究科助手

東京大学医科学研究所助教授

大阪大学大学院医学系研究科教授

神戸大学大学院医学研究科教授（現在に至る）

日本学士院賞 受賞者 遠藤 藤玉 夫



専攻学科目 生化学・糖鎖生物学

生年 昭和二十九年 二月

略歴 昭和五二年 三月

同 五七年 三月

同 五七年 三月

同 五七年 九月

同 五九年 四月

平成 六年 八月

同 一七年 四月

同 二一年 四月

同 二四年 四月

東京大学薬学部製薬化学科卒業

東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了

薬学博士

米国ベイラー医科大学博士研究員

東京大学医科学研究所助手

東京都老人総合研究所糖鎖生物学部門室長

東京都高齢者研究・福祉振興財団東京都老人総合研究所研究部長

東京都健康長寿医療センター研究所研究部長

東京都健康長寿医療センター研究所副所長（現在に至る）

博士（医学） 戸田達史氏及び薬学博士
遠藤玉夫氏の「福山型筋ジストロフィー
を含めた糖鎖合成異常症の系統的な解明
と新しい糖鎖の発見」（共同研究） に対
する授賞審査要旨

福山型筋ジストロフィー (FCMD) は、筋ジストロフィー、眼疾
患、II型滑脳症を特徴とする常染色体劣性遺伝病であり、起立・歩
行機能を獲得することが無い最重症型で、日本に特異的に多いが、
治療法もなく原因も不明であった。筋疾患でありながら中枢系の異
常を伴うという病型の認知まで長時間を要した謎に満ちた疾患で
あった。一方、糖研究の歴史は古く、ABO式血液型物質などその
重要性は認識されていた。最近、がんなどの疾患、ウイルス感染、
抗体医薬など研究の進展の目覚ましい分野となりつつある。

ゲノム医学・臨床遺伝学と糖生化学の本共同研究は、筋疾患であ
りながら中枢系の異常を伴う謎に満ちたFCMDおよびその類縁疾
患は、系統的な糖鎖合成異常症であることを解き明かした。また、
新しい糖鎖の発見およびその生理的な意義の確立は、生体物質であ

る糖鎖の存在意義を一段と高めたといえる。本研究は、新しい糖鎖
の発見という基礎レベルから糖鎖合成異常症の謎を解き明かすとい
う学術的に大きな貢献をした世界に誇るべき研究業績である。

戸田達史氏は近親婚を利用した分子遺伝学手法によりFCMD原
因遺伝子を同定し、本疾患の遺伝子診断、出生前診断、そして正確
な病型分類を可能にした。本症は約二千年前の一人の祖先に起きた
「利己的」な動く遺伝因子であるSVAレトロトランスポゾンの
3'-UTRへの挿入変異による初めての疾患であった。命名した遺伝
子産物フクチンは機能未知の全く新しいタンパク質であった。

その後戸田氏によって遺伝子異常の発生するメカニズムは、ス
プライシング異常によって遺伝子異常の発生するメカニズムは、ス
VA挿入配列内に存在する強力なスプライシング受容部位が、最終
エクソン内の潜在的なスプライシング供与部位を新たに活性化する
こと（エクソントラッピング）により生じていた。新たにスプライ
シング供与部位となった配列は、もともとは最終エクソン内に存在
するために使われることのなかったスプライシング供与部位であっ
たが、ここで見つけたSVAのエクソントラッピング機能により揺り
起こされ、遺伝子の「切り取り」が生じていた。同氏はこの異常ス
プライシングを阻止することが治療につながると考えた。そこで、
スプライシングの標的配列に対し、アンチセンス核酸を pre-mRNA

レベルで結合させ正常なスプライシングに戻す「アンチセンス療法」を試行し、FCMDモデルマウスでフクチンを回復させるアンチセンス核酸配列を見出した。戸田氏は臨床試験、医薬品承認の実現を目指しており、根本的分子標的治療の道が拓かれつつある。

しかしながら、病態解明につながる遺伝子産物フクチンの機能は依然として不明であった。その解明は糖化学を専門とする遠藤玉夫氏との共同研究により初めて成し遂げられた。

遠藤氏は、筋タンパク質 α -ジストログリカン (α -DG) の糖鎖解析において、哺乳類で初めてO-マンノース型糖鎖 (O-Man 型糖鎖) を発見した。この新たな糖鎖の生合成の解明を目指した研究の過程で、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) を付加しGlcNAc β 1-2Manを合成する糖転移酵素 *POMGnT1* 遺伝子をクローニングした。そして、この酵素は筋ジストロフィー、眼疾患、II型滑脳症を特徴とするFCMDの類縁疾患、muscle-eye-brain病 (MEB) の原因であることを戸田氏との共同研究によって明らかにした。このことから、 α -DGはPOMGnT1による糖鎖修飾の標的であり、MEBは α -DGのO-Man型糖鎖不全による疾患であることが明らかとなった。本研究は糖鎖異常が筋ジストロフィーに関わることを示す初めての例となり、両氏は「ジストログリカン異常症」という疾患概念を提唱し、筋ジストロフィー研究の転機となった。次に遠藤氏は

O-Man型糖鎖合成開始酵素 (O-Man 転移酵素) を明らかにし、この酵素はMEBの類縁疾患であるWalker-Warburg症候群 (WWS) の原因で、WWSもMEBと同様O-Man型糖鎖不全疾患であることが明らかにした。FCMDはWWSとMEBの類縁疾患であることより、FCMDも糖鎖異常が関連する疾患ではないか、という重大なヒントを与えるものとなった。

その後、両氏は精緻な研究を進めた結果、これまで人体で報告のないリビトールリン酸のタンデム構造を発見し、その形成不全が、FCMDおよび肢帯型筋ジストロフィーなど類縁疾患の本態であるという驚愕すべき発見に至った。リビトールリン酸を含む糖鎖の哺乳類での初めての発見は、糖鎖の構造化学および機能的な役割、さらに生体物質である糖鎖の進化と保存という観点からも大きな注目を浴びた。

以上、ゲノム医学・臨床遺伝学と糖生化学との共同研究は、謎に満ちたFCMDおよびその類縁疾患は糖鎖の系統的な合成異常症であることを学問的に確立した。また、新しい糖鎖の発見と疾患との関連性の解明は、生体における糖鎖の意義を一段と深化させた。さらに本成果は、アンチセンス療法、糖薬物治療など、不治の難病である筋ジストロフィーに対する根本的な治療法開発に寄与することが期待されるものであり、学術的意義のみならず臨床的意義も高い。

主要な論文の目録

1. Toda, T., Segawa, M., Nomura, Y., Nonaka, I., Masuda, K., Ishihara, T., Sakai, M., Tomita, I., Origuchi, Y., Ohno, K., Misugi, N., Sasaki, Y., Takada, K., Kawai, M., Orani, K., Murakami, T., Saito, K., Fukuyama, Y., Shimizu, T., Kanazawa, I., and Nakamura, Y. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nature Genet.* 5, 283-286, 1993.
2. Toda, T., Miyake, M., Kobayashi, K., Mizuno, K., Saito, K., Osawa, M., Nakamura, Y., Kanazawa, I., Nakagome, Y., Tokunaga, K., and Nakahori, Y. Linkage-disequilibrium mapping narrows the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) candidate region to <100 kb. *Am. J. Hum. Genet.* 59, 1313-1320, 1996.
3. Chiba, A., Matsumura, K., Yamada, H., Inazu, T., Shimizu, T., Kusunoki, S., Kanazawa, I., Kobata, A., and Endo, T. Structures of sialylated *O*-linked oligosaccharides of bovine peripheral nerve α -dystroglycan: The role of a novel *O*-mannosyl type oligosaccharide in the binding of α -dystroglycan with laminin. *J. Biol. Chem.* 272, 2156-2162, 1997.
4. Kobayashi, K., Nakahori, Y., Miyake, M., Matsumura, K., Kondo-lida, E., Nomura, Y., Segawa, M., Yoshioka, M., Saito, K., Osawa, M., Hamano, K., Sakakihara, Y., Nonaka, I., Nakagome, Y., Kanazawa, I., Nakamura, Y., Tokunaga, K., and Toda, T. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*, 394, 388-392, 1998.
5. Kondo-lida, E., Kobayashi, K., Watanabe, M., Sasaki, J., Kumagai, T., Koide, H., Saito, K., Osawa, M., Nakamura, Y., and Toda, T. Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum. Mol. Genet.* 8, 2303-2309, 1999.
6. Yoshida, A., Kobayashi, K., Many, A., Taniguchi, K., Kano, H., Mizuno, M., Inazu, T., Mitsuhashi, H., Takahashi, S., Takeuchi, M., Herrmann, R., Straub, V., Talim, B., Voit, T., Topaloglu, H., Toda, T., and Endo, T. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev. Cell*, 1, 717-724, 2001.
7. Many, A., Chiba, A., Yoshida, A., Wang, X., Chiba, Y., Iigami, Y., Margolis, R.U., and Endo, T. Demonstration of mammalian protein *O*-mannosyltransferase activity: Coexpression of POMT1 and POMT2 required for enzymatic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 500-505, 2004.
8. Akasaka-Many, K., Many, A., Nakajima, A., Kawakita, M., and Endo, T. Physical and functional association of human protein *O*-mannosyltransferases 1 and 2. *J. Biol. Chem.* 281, 19339-19345, 2006.
9. Many, A., Suzuki, T., Akasaka-Many, K., Ishida, H., Mizuno, M., Suzuki Y., Inazu, T., Dohmae, N., and Endo, T. Regulation of mammalian protein *O*-mannosylation: Preferential amino acid sequence for *O*-mannose modification. *J. Biol. Chem.* 282, 20200-20206, 2007.
10. Sato, S., Omori, Y., Katoh, K., Kondo, M., Kanagawa, M., Miyata, K., Funabiki, K., Koyasu, T., Kajimura, N., Miyoshi, T., Sawai, H., Kobayashi, K., Tani, A., Toda, T., Usukura, J., Tano, Y., Fujikado, T., and Furukawa, T. Plecthrin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. *Nature Neurosci.* 11, 923-931, 2008.
11. Kanagawa, M., Nishimoto, A., Chiyonobu, T., Takeda, S., Miyagoe-Suzuki, Y., Wang, F., Fujikake, N., Taniguchi, M., Lu, Z., Tachikawa, M., Nagai, Y., Tashiro, F., Miyazaki, J., Tajima, Y., Takeda, S., Endo, T., Kobayashi, K., Campbell, K.P., and Toda, T. Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation by LARG in novel model mice to dystroglycanopathy. *Hum. Mol. Genet.* 18, 621-631, 2009.
12. Taniguchi-Ikeda, M., Kobayashi, K., Kanagawa, M., Yu, C.C., Mori, K., Oda, T., Kuga, A., Kurahashi, H., Akman, H.O., DiMauro, S., Kaji, R., Yokota, T., Takeda, S., and Toda, T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and res-

- cue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature*, 478, 127–131, 2011.
13. Kuga, A., Kanagawa, M., Sudo, A., Chan, Y.M., Tajiri, M., Manya, H., Kikkawa, Y., Nomizu, M., Kobayashi, K., Endo, T., Lu, QI., Wada, Y., and Toda, T. Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing non-laminin binding form of α -dystroglycan. *J. Biol. Chem.*, 287, 9560–9567, 2012.
 14. Kanagawa, M., Yu, C.C., Ito, C., Fukada, S., Hozoji-Inada, M., Chiyo, T., Kuga, A., Matsuo, M., Sato, K., Yamaguchi, M., Ito, T., Ohtsuka, Y., Katanosaka, Y., Miyagoe-Suzuki, Y., Naruse, K., Kobayashi, K., Okada, T., Takeda, S., and Toda, T. Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. *Hum. Mol. Genet.*, 22, 3003–3015, 2013.
 15. Ohtsuka, Y., Kanagawa, M., Yu, C.C., Ito, C., Chiyo, T., Kobayashi, K., Okada, T., Takeda, S., and Toda, T. Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression. *Sci. Rep.*, 5, 8316, 2015.
 16. Kanagawa, M., Kobayashi, K., Tajiri, M., Manya, H., Kuga, A., Yamaguchi, Y., Akasaka-Manya, K., Furukawa, J., Mizuno, M., Kawakami, H., Shinohara, Y., Wada, Y., Endo, T., and Toda, T. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep.*, 14, 2209–2223, 2016.
 17. Kuwabara, N., Manya, H., Yamada, T., Tateno, H., Kanagawa, M., Kobayashi, K., Akasaka-Manya, K., Hirose, Y., Mizuno, M., Ikeguchi, M., Toda, T., Hirabayashi, J., Senda, T., Endo, T., and Kato, R. Carbohydrate-binding domain of the POMGnT1 stem region modulates *O*-mannosylation sites of α -dystroglycan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 9280–9285, 2016.
 18. Manya, H., Yamaguchi, Y., Kanagawa, M., Kobayashi, K., Tajiri, M., Akasaka-Manya, K., Kawakami, H., Mizuno, M., Wada, Y., Toda, T., and Endo, T.

The muscular dystrophy gene *TMEM5* encodes a ribitol β 1,4-xylosyltransferase required for the functional glycosylation of dystroglycan. *J. Biol. Chem.*, 291, 24618–24627, 2016.