

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：32686

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06421

研究課題名(和文)糖鎖およびリン酸修飾の基盤となる選別輸送ゾーンの分子機構と生理機能の解析

研究課題名(英文) Mechanism and function of posttranslational modification zones

研究代表者

後藤 聡 (Goto, Satoshi)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：60280575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 98,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、GPIアンカー型蛋白質のGPI修飾、膜蛋白質の細胞外ドメインのリン酸化、ジストログリカンの特殊な糖鎖修飾について、そのゾーンの可視化、ゾーン形成の分子機構、そしてその生理機能を明らかにした。GPI修飾ゾーンの一部は核膜およびその近傍の小胞体にラミンによって形成されること、そのゾーンは生体機能に重要であることを見出した。リン酸修飾ゾーンは一部のゴルジ体に、アクチン制御因子twfの関与により形成されることを見出した。ジストログリカン修飾ゾーンを形成する分子群が複合体を形成し、その形成異常により、筋ジストロフィーや心筋症、滑脳症といった症状が引き起こされることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分泌および膜蛋白質の翻訳後修飾を司る選別輸送ゾーンのいくつかについて、その局在、分子基盤、生理機能を明らかにすることができ、オルガネラゾーンの分野を大きく前進させることができた。学術的には日本初の新しいコンセプトを発信することができたと考えている。社会的意義については、ジストログリカンの修飾ゾーンの異常によって、筋ジストロフィーや心筋症、滑脳症といった症状が引き起こされることを見出し、それらの疾患の理解が進んだと考える。また、その治療法の可能性についても動物実験で良好な結果が得られたのは意義ある結果だと言える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have studied GPI modification of GPI-anchored proteins, phosphorylation of extracellular domains of membrane proteins, and special glycosylation of dystroglycans to elucidate the localization of the zones, the molecular mechanism of zone formation, and their physiological functions.

We found that some of the GPI-modified zones are formed in the nuclear envelope and adjacent endoplasmic reticulum by lamin, and that the zones are important for biological functions. We also found that phosphorylation zones are formed in a subset of Golgi complexes by the actin regulator twf. In addition, we found that a group of molecules involved in modification of dystroglycan form a complex, and that abnormal formation of the complex causes symptoms such as muscular dystrophy, cardiomyopathy, and lissencephaly.

研究分野：細胞生物学

キーワード：GPI リン酸化 ジストログリカン

1. 研究開始当初の背景

細胞外に分泌または細胞膜に局在するタンパク質は、糖鎖などの翻訳後修飾を受けることによって正しい機能を獲得する。そのような分泌タンパク質や膜タンパク質には非常に多くの種類があり、また修飾の種類も多様である。このように多様な修飾の特異性がどのような機構で制御されているかは、重要な問題であるにも関わらずいまだ不明な点が多く残されている。

私達の先行研究より、個々の異なる修飾はゴルジ体や小胞体の中の異なるゾーンで行われていることをショウジョウバエで見出した (PNAS 2005)。具体的には、小胞体上に存在する Glycosylphosphatidylinositol (GPI) 修飾を司る GPI 修飾ゾーン (未発表)、ゴルジ体に存在する Glucosaminoglycan (GAG) 修飾を司る GAG 修飾ゾーン、そして非定型カドヘリンの細胞外ドメインのリン酸修飾を司るリン酸修飾ゾーンである。リン鎖修飾ゾーンは、ショウジョウバエの組織形成を制御するゴルジ体キナーゼ Four-jointed (Fj, Science 2008) が一部のミニゴルジ体に局在することから見出された (未発表)。さらに、Fj が局在するリン鎖修飾ゾーンの全ゴルジ体に対する割合は発生段階により変化することも見出した。

哺乳動物における翻訳後修飾ゾーンの可能性を金川らは見出している。金川らはリビトールリン酸糖鎖という特殊な糖鎖がジストログリカン特異的に付加され、その異常によって筋ジストロフィーや滑脳症が発症することを報告した (Cell Rep 2016, JBC 2016)。さらに、筋ジストロフィーの発症に直結するジストログリカンの選別輸送に関わる分子 PTAR1 を見出した。面白いことに、このリビトールリン酸糖鎖には GAG 様の GlcA/Xyl 糖鎖が含まれるが、PTAR1 はジストログリカンのみならず GAG 修飾される他のタンパク質の選別輸送にも関わっていることを示唆するデータも得た (未発表)。おそらくジストログリカンを含む一群の GAG 修飾タンパク質は、PTAR1 によって GAG 修飾酵素がいるゾーンに選別輸送されるが、PTAR1 の変異体では異なるゾーンにも輸送されるため GAG 修飾が異常になると考えられた。このことにより、選別輸送ゾーンは生物種を超えて細胞が備える普遍的な修飾基盤であり、その異常は時にヒト疾患に関与する可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、GPI 修飾ゾーン、リン酸修飾ゾーン、ジストログリカン修飾ゾーンについて、それらのゾーンの動態、分子基盤、生理機能を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

GPI 修飾ゾーン:

GPI 修飾ゾーンが細胞内のどこに局在するかを明らかにするために、GPI 修飾に必要な酵素群の細胞内の局在箇所を詳細に検討する。

GPI 修飾ゾーンの必要性を調べるために、ゾーンに局在する酵素に変異を導入し、ゾーン外に移動させる。そのとき、GPI 修飾が異常になるかを調べることで、ゾーンの必要性が明らかになる。

GPI 修飾ゾーンの形成機構 / 分子基盤を明らかにするために、ゾーンに局在する酵素の局在に必要な分子を同定する。

GPI 修飾ゾーンに局在する酵素を欠失させた個体でどのような異常が生じるかを調べることで、ゾーンの生理機能を明らかにする。

リン酸修飾ゾーン:

リン酸修飾ゾーンの形成機構 / 分子基盤を明らかにするために、ゾーン形成に必要とされる Fj の内部配列をドメイン解析により明らかにする。さらに、翅成虫原基を用いた *in vivo* RNAi スクリーンにより Fj が一部のミニゴルジ体に局在するために必要な因子 (局在化因子) を同定する。

ジストログリカン修飾ゾーン:

ジストログリカン修飾ゾーンの生理機能を明らかにするためにヒト培養細胞とモデル動物を用いた研究を行う。

ヒト培養細胞での解析

PTAR1 ノックアウトした細胞株で、GPI/GAG 修飾に異常がないか、ジストログリカンのリビトールリン酸・GAG 様修飾に異常がないかを検討する。異常があればゾーンの生理機能は生物種を超えて保存されていることがわかる。

モデル動物での解析

ジストログリカン修飾ゾーンの解析を目的に、リビトールリン酸糖鎖修飾に関わるフクチンや ISPD の欠損細胞を作出し、表現型の解析とゾーン概念に着目した治療法の開発を行う。

4. 研究成果

GPI 修飾ゾーン:

GPI 修飾ゾーンの可視化のために、GPI 修飾に関与する酵素と GPI アンカー型タンパク質の mRNA の局在を組織で検討した。その結果、GPI アンカー部分の生合成に関与する酵素群のうち、PIGB は核膜の内膜に局在し、GPI アンカー型タンパク質である Dlp の mRNA は核膜近傍の小胞体に、そして GPI を Dlp に付加させる酵素 TA は核膜および近傍の小胞体に局在した (JCS 2018, FEBS Lett. 2020)。これらの結果は、予想と異なり、GPI 修飾ゾーンの一部は核膜およびその近傍の小胞体にあることがわかった。

次に、この GPI 修飾ゾーンの必要性、つまり PIGB が核膜に局在することが必要かについて検討した。まず、酵素活性は保持したまま、局在だけ核膜から小胞体に変化させた変異 PIGB を作製した。その変異 PIGB で PIGB 欠失変異体をレスキューしたが十分にレスキューできなかった。このことは、PIGB は核膜に局在する必要がある、つまりこの核膜近傍にゾーンが形成される必要があることを示している (JCS 2018)。

核膜に形成される GPI 修飾ゾーンの分子基盤、つまりどのようなメカニズムでゾーンが形成されているかについて研究を進めた。具体的には、PIGB に結合するタンパク質を免疫沈降法 & 質量分析法によって同定した。それらのタンパク質をコードする遺伝子をノックダウンし、PIGB の局在を検討した。その結果、核膜を裏打ちする核ラミナを形成するラミンタンパク質が PIGB の核膜局在に必要であることがわかった (JCS 2020)。

さらに、PIGB の核膜局在に GPI 修飾以外の機能があるのではないかと考え、PIGB 変異体を詳細に検討したところ、核ラミナ構造が異常になっていることを見出した。核ラミナ構造は核機能に重要な役割を果たしているため、それらを検討した。その結果、PIGB 変異体では、核の強度が低下すること、核内のクロマチン構造が異常になること、さらに遺伝子発現が異常になった。面白いことに、その結果、筋肉の異常が生じていた。これらの結果から、PIGB は核膜直下に核の様々な機能を維持するためのゾーンも形成していることが明らかとなった (under revision)。

リン酸修飾ゾーン:

Fj のドメイン解析を行い、Fj の自己リン酸化部位を同定した (矢木班員との共同研究)。ゲノム編集により、自己リン酸化されるセリンをアラニンに置換した fj の対立遺伝子をもつショウジョウバエを作出した。その結果、自己リン酸化が起こらない変異型 Fj は、ほぼ全てのミニゴルジ体に局在した。さらに、この変異体の成虫は、野生型よりも翅が小さくなった。この研究により、Fj の自己リン酸化はリン酸修飾ゾーンの形成に必要であることと、Fj の適切な細胞内局在はショウジョウバエの正常発生に必要であることが示された。

野生型 Fj あるいは自己リン酸化が起こらない変異型 Fj を強制発現させた翅成虫原基を用いたショットガンプロテオーム解析により、両サンプル間で発現量に差があるタンパク質を同定した (尾野班員との共同研究)。これらの遺伝子を局在化因子の候補として、翅成虫原基で RNAi を行い、Fj の細胞内局在を観察した。その結果、アクチン制御因子 twf の RNAi により Fj が局在するミニゴルジ体の割合が上昇することが分かった。さらに twf 変異体においても同様の結果が得られたことから、twf は Fj の局在化因子であることを明らかにした。

Fj を発現させた際にリン酸修飾ゾーンが形成される培養細胞株と形成されない細胞株の間での RNA-seq データの比較により、局在化因子の候補遺伝子を得た。候補遺伝子を翅成虫原基で RNAi して Fj の細胞内局在を解析した結果、RNAi によりリン酸修飾ゾーンが減少する遺伝子 flf1 を同定した。flf1 変異体においてもリン酸修飾ゾーンは減少していたが、この変異体は正常に発生した。したがって、flf1 は Fj のリン酸修飾ゾーン形成には必要であるが、ショウジョウバエの正常発生には影響は与えないと結論した。

ジストログリカン修飾ゾーン:

ゲノム編集法を用いてPTAR1欠損HEK293細胞を作出、プロテオミクス手法で機能解析を進め、ジストログリカン修飾に関わる候補タンパク質を見出した。同時に、ジストログリカンのリビトールリン酸修飾の特異性を決定する因子の探索をすすめ、フクチンやFKRPをはじめとしたリビトールリン酸修飾に関わる分子群が複合体を形成していることを明らかにした (BBRC 2018)。複合体成分の欠損マウスの作出を進め、筋ジストロフィーや心筋症、滑脳症といった表現型を呈することを確認、ヒト疾患モデルとしての有効性を実証した (Hum Mol Genet 2018, PLoS Genet 2020, Nat Commun 2019)。心筋細胞におけるリビトールリン酸酵素の機能解析を進め、ゴルジ体や細胞骨格の制御に関わることを示し、オルガネラ構造の維持に重要であることを報告した (Nat Commun)。

リビトールリン酸修飾ゾーンが破綻した場合であっても、変異の種によっては CDP-リビトールをゴルジ内腔に到達させることができれば治療可能と考えられる。そこで、CDP-リビトールをプロドラッグ化し、まず概念実証のため CDP-リビトール合成酵素異常の疾患モデルマウスに投与したところ、有意な治療効果が得られた。一連の研究によって、リビトールリン酸修飾ゾーンの存在が示唆され、その破綻によって生じる病態メカニズムについて理解が深まるとともに、新しい治療戦略も浮上してきた (Nat Commun 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Tokuoka Hideki, Imae Rieko, Nakashima Hitomi, Many Hiroshi, Masuda Chiaki, Hoshino Shunsuke, Kobayashi Kazuhiro, Lefeber Dirk J., Matsumoto Riki, Okada Takashi, Endo Tamao, Kanagawa Motoi, Toda Tatsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 CDP-ribitol prodrug treatment ameliorates ISPD-deficient muscular dystrophy mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-29473-4	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 該当する

1. 著者名 Ikenaga Chiseko, Date Hidetoshi, Kanagawa Motoi, Mitsui Jun, Ishiura Hiroyuki, Yoshimura Jun, Pinal Fernandez Iago, Mammen Andrew L., Lloyd Thomas E., Tsuji Shoji, Shimizu Jun, Toda Tatsushi, Goto Jun	4. 巻 91
2. 論文標題 Muscle Transcriptomics Shows Overexpression of Cadherin 1 in Inclusion Body Myositis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 317 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.26304	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 Kawaguchi Kohei, Yamamoto-Hino Miki, Goto Satoshi	4. 巻 571
2. 論文標題 SPPL3-dependent downregulation of the synthesis of (neo)lacto-series glycosphingolipid is required for the staining of cell surface CD59	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 81 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.06.093	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 Kawaguchi Kohei, Yamamoto Hino Miki, Matsuyama Nina, Suzuki Emiko, Goto Satoshi	4. 巻 595
2. 論文標題 Subunits of the GPI transamidase complex localize to the endoplasmic reticulum and nuclear envelope in Drosophila	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 960 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14048	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 Kawaguchi Kohei, Yamamoto-Hino Miki, Murakami Yoshiko, Kinoshita Taroh, Goto Satoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Hrd1-dependent Degradation of the Unassembled PIGK Subunit of the GPI Transamidase Complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 65 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.21019	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 Nakamoto Hideki, Katanosaka Yuki, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Omata Yasunori, Maenohara Yuji, Murahashi Yasutaka, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Taniguchi Yuki, Kanagawa Motoi, Naruse Keiji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 73
2. 論文標題 Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41684	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 Kanagawa Motoi	4. 巻 33
2. 論文標題 Advances in Pathophysiology of Dystroglycanopathies and Its Treatment Strategies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E105 ~ E108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2037.1E	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 Kanagawa Motoi	4. 巻 22
2. 論文標題 Dystroglycanopathy: From Elucidation of Molecular and Pathological Mechanisms to Development of Treatment Methods	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13162 ~ 13162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222313162	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 Morioka Shigefumi, Sakaguchi Hirofumi, Mohri Hiroaki, Taniguchi-Ikeda Mariko, Kanagawa Motoi, Suzuki Toshiaki, Miyagoe-Suzuki Yuko, Toda Tatsushi, Saito Naoaki, Ueyama Takehiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Congenital hearing impairment associated with peripheral cochlear nerve dysmyelination in glycosylation-deficient muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008826	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 Furukawa Jun-ichi, Hanamatsu Hisatoshi, Nishikaze Takashi, Manya Hiroshi, Miura Nobuaki, Yagi Hirokazu, Yokota Ikuko, Akasaka-Manyu Keiko, Endo Tamao, Kanagawa Motoi, Iwasaki Norimasa, Tanaka Koichi	4. 巻 92
2. 論文標題 Lactone-Driven Ester-to-Amide Derivatization for Sialic Acid Linkage-Specific Alkylamidation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 14383 ~ 14392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.0c02209	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 Yamamoto-Hino Miki, Kawaguchi Kohei, Ono Masaya, Furukawa Kazuhiro, Goto Satoshi	4. 巻 133
2. 論文標題 Lamin is essential for nuclear localization of the GPI synthesis enzyme PIG-B and GPI-anchored protein production in Drosophila	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs238527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.238527	査読の有無 無
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 Kuwabara Naoyuki, Imae Rieko, Manya Hiroshi, Tanaka Tomohiro, Mizuno Mamoru, Tsumoto Hiroki, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Senda Toshiya, Endo Tamao, Kato Ryuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Crystal structures of fukutin-related protein (FKRP), a ribitol-phosphate transferase related to muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-14220-z	査読の有無 無
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 Seki Tsuneyoshi, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Kowa Hisatomo, Yahata Naoki, Maruyama Kei, Iwata Nobuhisa, Inoue Haruhisa, Toda Tatsushi	4. 巻 295
2. 論文標題 Galectin 3-binding protein suppresses amyloid- production by modulating -cleavage of amyloid precursor protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3678 ~ 3691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008703	査読の有無 無
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 Ujihara Yoshihiro, Kanagawa Motoi, Mohri Satoshi, Takatsu Satomi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Naruse Keiji, Katanosaka Yuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Elimination of fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13623-2	査読の有無 無
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 Sugawara Yumika, Hamada Keisuke, Yamada Yuji, Kumai Jun, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Negishi Yoichi, Katagiri Fumihiko, Hozumi Kentaro, Nomizu Motoyoshi, Kikkawa Yamato	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49669-x	査読の有無 無
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 Yamamoto-Hino Miki, Katsumata Eri, Suzuki Emiko, Maeda Yusuke, Kinoshita Taroh, Goto Satoshi	4. 巻 131
2. 論文標題 Nuclear envelope localization of PIG-B is essential for GPI-anchor synthesis in Drosophila	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.218024	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 Kawaguchi Kohei, Sato Tatsuro, Kondo Shu, Yamamoto-Hino Miki, Goto Satoshi	4. 巻 512
2. 論文標題 Stability of the transamidase complex catalyzing GPI anchoring of proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 584 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.103	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 Hirai Kazuyuki, Wang Zhuo, Miura Kohei, Hayashi Takaaki, Awasaki Takeshi, Wada Moe, Keira Yoko, Ishikawa Hiroyuki O., Sawamura Kyoichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic Analyses of Elys Mutations in Drosophila Show Maternal-Effect Lethality and Interactions with Nucleoporin Genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 G3: Genes Genomes Genetics	6. 最初と最後の頁 2421 ~ 2431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/g3.118.200361	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 Kanagawa Motoi	4. 巻 -
2. 論文標題 Myo-Glyco disease Biology: Genetic Myopathies Caused by Abnormal Glycan Synthesis and Degradation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuromuscular Diseases	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JND-180369	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 Sekiya Hiroaki, Kowa Hisatomo, Koga Hinako, Takata Mariko, Satake Wataru, Futamura Naonobu, Funakawa Itaru, Jinnai Kenji, Takahashi Motonori, Kondo Takeshi, Ueno Yasuhiro, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 455 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-019-01961-w	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 Orlandi Cesare, Omori Yoshihiro, Wang Yuchen, Cao Yan, Ueno Akiko, Roux Michel J., Condomitti Giuseppe, de Wit Joris, Kanagawa Motoi, Furukawa Takahisa, Martemyanov Kirill A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Transsynaptic Binding of Orphan Receptor GPR179 to Dystroglycan-Pikachurin Complex Is Essential for the Synaptic Organization of Photoreceptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 130 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.08.068	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 Uenaka Takeshi, Satake Wataru, Cha Pei-Chieng, Hayakawa Hideki, Baba Kousuke, Jiang Shiyong, Kobayashi Kazuhiro, Kanagawa Motoi, Okada Yukinori, Mochizuki Hideki, Toda Tatsushi	4. 巻 27
2. 論文標題 In silico drug screening by using genome-wide association study data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3974 ~ 3985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy279	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 Imae Rieko, Manya Hiroshi, Tsumoto Hiroki, Osumi Kenji, Tanaka Tomohiro, Mizuno Mamoru, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Endo Tamao	4. 巻 293
2. 論文標題 CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of α -dystroglycan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12186 ~ 12198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.003197	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 Tsuchiya Masaki, Hara Yuji, Okuda Masaki, Itoh Karin, Nishioka Ryotaro, Shiomi Akifumi, Nagao Kohjiro, Mori Masayuki, Mori Yasuo, Ikenouchi Junichi, Suzuki Ryo, Tanaka Motomu, Ohwada Tomohiko, Aoki Junken, Kanagawa Motoi, Toda Tatsushi, Nagata Yosuke, Matsuda Ryoichi, Takayama Yasunori, Tominaga Makoto, Umeda Masato	4. 巻 9
2. 論文標題 Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04436-w	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 Nishihara Ryuta, Kobayashi Kazuhiro, Imae Rieko, Tsumoto Hiroki, Manya Hiroshi, Mizuno Mamoru, Kanagawa Motoi, Endo Tamao, Toda Tatsushi	4. 巻 497
2. 論文標題 Cell endogenous activities of fukutin and FKRPs coexist with the ribitol xylosyltransferase, TMEM5	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1025 ~ 1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.162	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 Kanagawa Motoi, Toda Tatsushi	4. 巻 163
2. 論文標題 Ribitol-phosphate-a newly identified posttranslational glycosylation unit in mammals: structure, modification enzymes and relationship to human diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 359 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy020	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 Sudo Atsushi, Kanagawa Motoi, Kondo Mai, Ito Chiyomi, Kobayashi Kazuhiro, Endo Mitsuharu, Minami Yasuhiro, Aiba Atsu, Toda Tatsushi	4. 巻 27
2. 論文標題 Temporal requirement of dystroglycan glycosylation during brain development and rescue of severe cortical dysplasia via gene delivery in the fetal stage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy032	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 Keira Yoko, Wada Moe, Ishikawa Hiroyuki O.	4. 巻 123
2. 論文標題 Regulation of Drosophila Development by the Golgi Kinase Four-Jointed	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Topics in Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 143 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ctdb.2016.11.003	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 Kanagawa M, Toda T,	4. 巻 4
2. 論文標題 Muscular dystrophy with ribitol-phosphate deficiency: a novel post-translational mechanism in dystroglycanopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neuromuscular Diseases	6. 最初と最後の頁 259-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JND-170255	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 Kamizaki K, Doi R, Hayashi M, Saji T, Kanagawa M, Toda T, Fukada SI, Ho HYH, Greenberg ME, Endo M, Minami Y,	4. 巻 292
2. 論文標題 The Ror1 receptor tyrosine kinase plays a critical role in regulating satellite cell proliferation during regeneration of injured muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 15939-15951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.785709	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33件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Satoshi Goto
2. 発表標題 Organelle Zone responsible for production of GPI-anchored proteins and a novel function of GPI enzyme
3. 学会等名 Organelle Zone International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Motoi Kanagawa
2. 発表標題 Ribitol-phosphate modification of dystroglycan and its relation to muscular dystrophy
3. 学会等名 Organelle Zone International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Goto
2. 発表標題 Organelle Zone responsible for production of GPI-anchored proteins and a novel function of GPI enzyme
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Glycobiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本(日野)美紀、有浦勝、田中真仁、岩崎 由香、川口紘平、島本勇太、後藤聡
2. 発表標題 ショウジョウバエ骨格筋の核ラミナの組織化は、PIGBによって維持されている
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 糖鎖異常型筋ジストロフィーの発症機序にもとづいたCDP-リビトール補充療法の開発
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 リビトールリン酸という新規糖鎖ユニットの発見と疾患
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 後藤聡, 山本(日野)美紀
2. 発表標題 核ラミンの均一なメッシュワークの形成とその機能
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyoichi Sawamura, Kazuyuki Hirai, Hiroki Sakamoto, Yoko Keira, Hiroyuki O. Ishikawa, Kanta Yamazoe, Mika Ozaki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 ELYS, a factor recruiting nuclear pore complex, is involved in reproductive isolation
3. 学会等名 14th Japan Drosophila Research Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 骨格筋維持機構としての基底膜 細胞膜連携とその破綻による疾患
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗原優介、田村洸也、舟久保洸太、土井由香、中村知子、計良陽子、石川裕之
2. 発表標題 in vivo RNAiスクリーンによるゴルジ体キナーゼFour-jointedの局在化因子の同定と機能解析
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Kurihara, Koya Tamura, Kota Funakubo, Yuka Doi, Tomoko Nakamura, Yoko Keira, Hiroyuki O. Ishikawa
2. 発表標題 An in vivo RNAi screen to identify genes involved in subcellar localization of the Golgi kinase Four-jointed
3. 学会等名 62nd Annual Drosophila Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金川基, 戸田達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィーのモデルマウスを用いた病態解明と治療戦略の開発
3. 学会等名 第38回 日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 ジストログリカンが担う基底膜 細胞膜連携の破綻と筋ジストロフィー
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金川基, 氏原嘉洋, 片野坂友紀
2. 発表標題 ジストログリカン糖鎖異常を原因とする心筋症の病態機序
3. 学会等名 第39回 日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Goto, Miki Yamamoto-Hino, Kohei Kawaguchi, Masaya Ono
2. 発表標題 An organelle zone executing a posttranslational modification of proteins
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of the 71th JSCB and 19th PSSJ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤聡
2. 発表標題 複合糖質の合成・輸送・分解を担うオルガネラゾーン
3. 学会等名 第38回 日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤聡、山本（日野）美紀、川口紘平、尾野雅哉、木下タロウ、古川和弘
2. 発表標題 GPI修飾を司る翻訳後修飾ゾーン
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Kawaguchi, Miki Yamamoto-Hino, Masaya Ono, Yoshiko Murakami, Taroh Kinoshita, Satoshi Goto
2. 発表標題 Coupling of translation and GPI modification
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miki Yamamoto-Hino, Eri Katsumata, Emiko Suzuki, Yusuke Maeda, Taroh Kinoshita, Satoshi Goto
2. 発表標題 Organelle zones executing GPI modification in the nuclear envelope and the perinuclear ER
3. 学会等名 ASCB/EMBO 2018 meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki Yamamoto-Hino, Eri Katsumata, Emiko Suzuki, Yusuke Maeda, Taroh Kinoshita, Satoshi Goto
2. 発表標題 Nuclear envelope localization of PIG-B is essential for glycosylphosphatidylinositol synthesis in Drosophila
3. 学会等名 FEBS advanced course, The 2018 Golgi meeting: Membrane trafficking in cell organization and homeostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki Yamamoto-Hino, Eri Katsumata, Emiko Suzuki, Yusuke Maeda, Taroh Kinoshita, Satoshi Goto
2. 発表標題 Nuclear envelope localization of PIG-B is essential for glycosylphosphatidylinositol synthesis in Drosophila
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Glycolipid and Sphingolipid Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Goto, Miki Yamamoto-Hino
2. 発表標題 Posttranslational zones in the ER and Golgi apparatus
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miki Yamamoto-Hino, Eri Katsumata, Emiko Suzuki, Yusuke Maeda, Taro Kinoshita, Satoshi Goto
2. 発表標題 Nuclear envelope localization of PIG-B is essential for GPI anchor synthesis in Drosophila
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本（日野）美紀、前田祐輔、木下タロウ、後藤聡
2. 発表標題 GPI合成酵素PIG-Bの細胞内局在に関する解析
3. 学会等名 第69回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miki Yamamoto-Hino, Satoshi Goto
2. 発表標題 Localization of PIG-B involved in GPI anchor synthesis in Drosophila
3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川裕之
2. 発表標題 ショウジョウバエ細胞のゴルジ体におけるリン酸化ゾーン
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoko Kubo, Yuka Doi, Hiroyuki O. Ishikawa
2. 発表標題 Identification of the Drosophila ecto-phosphatase Nekomata
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川裕之、明石孝平、計良陽子
2. 発表標題 ショウジョウバエ組織形成におけるゴルジ体キナーゼFour-jointedの細胞内局在のダイナミクス
3. 学会等名 第88回 日本動物学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤村京一、平井和之、Wang Zhuo、栗崎健、和田萌、計良陽子、石川 裕之
2. 発表標題 核膜孔複合体タンパク質ELYSの変異によるショウジョウバエの発生異常
3. 学会等名 日本遺伝学会 第89回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoko Kubo, Yuka Doi, Hiroyuki O. Ishikawa
2. 発表標題 Involvement of the ecto-phosphatase Nekomata in planar cell polarity
3. 学会等名 The 4th Asia Pacific Drosophila Research Conference
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Moe Wada, Tomoko Tanaka, Yuka Doi, Hiroyuki O. Ishikawa
2. 発表標題 An overexpression screen identifies genes that regulate intercellular signaling
3. 学会等名 58th Annual Drosophila Research Conference (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Motoi Kanagawa,
2. 発表標題 Mechanobiology of muscle and sugar chain
3. 学会等名 The 3rd International Symposium on Mechanobiology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金川 基
2. 発表標題 筋ジストロフィー発症に関わる糖鎖構造の解明と修飾酵素の同定
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規CDP - リピトール誘導体	発明者 金川基	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-67017	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

立教大学理学部後藤研究室
<http://goto-lab.net/>
 千葉大学 大学院理学研究院 生物学教室 発生遺伝学研究室
<http://life.s.chiba-u.jp/ishikawa/>
 愛媛大学大学院医学系研究科 医化学・細胞生物学講座
<https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/biochem1/>

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	石川 裕之 (Ishikawa Hiroyuki) (00398819)	千葉大学・大学院理学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	金川 基 (Kanagawa Motoi) (00448044)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	

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