

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00526

研究課題名（和文）福山型筋ジス及び類縁疾患のアンチセンス核酸、糖鎖補充、AAV治療開発と病態解明

研究課題名（英文）Pathogenesis and Antisense nucleic acid, glycosylation supplementation, and AAV therapy development for Fukuyama muscular dystrophy and related diseases

研究代表者

戸田 達史（TODA, Tatsushi）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30262025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,900,000円

研究成果の概要（和文）：リビトールリン酸修飾にかかわる酵素活性を組織レベルで追求し「リビトールリン酸異常症」という疾患概念の病態解析を行った。骨格筋選択的なISPD-cKOマウスを作出しジストログリカノパシー患者にみられる生化学的異常と筋ジストロフィー症状を確認し遺伝子治療やCDP-リビトール補充療法の有効性について検討、生体内でCDP-リビトールを検出する系も確立できた。テトラアセチルCDP-リビトールが最も効率よくISPD-cKOマウスの筋ジストロフィー症状を改善した。NS-035のGLP前臨床試験を完遂、薬物動態には問題はないがやや高い腎毒性が認められ、改善方法を検討し2021年8月より医師主導治験を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本固有のFCMDの治療法開発は、筋ジストロフィー研究における重要課題とされ、FCMDの治療法確立がかなり進む。生体内でCDP-リビトールを検出する系も確立できテトラアセチルCDP-リビトールが最も効率よくISPD-cKOマウスの筋ジストロフィー症状を確認した。その医薬品としての応用は画期的である。NS-035のGLP前臨床試験を完遂させ組織移行性など薬物動態には問題はないがやや高い腎毒性が認められ、改善方法を検討した。2021年8月よりNS-035の医師主導治験を開始し進行中である。これは治療法のない不治の病にむかって、分子標的治療ができつつあるのは、患者、家族、国民にとって福音である。

研究成果の概要（英文）：We investigated the enzymatic activities involved in ribitol phosphate modification at the tissue level and analyzed the pathogenesis of the disease concept of "ribitol phosphate dysregulation".

We generated skeletal muscle-selective ISPD-cKO mice and confirmed the biochemical abnormalities and muscular dystrophy symptoms observed in dystroglycanopathy patients, examined the efficacy of gene therapy and CDP-ribitol replacement therapy, and established a system to detect CDP-ribitol in vivo. Tetraacetyl CDP-ribitol most efficiently improved muscular dystrophy symptoms in ISPD-cKO mice. Completed the GLP preclinical study of NS-035, which showed no pharmacokinetic problems but slightly high nephrotoxicity, and investigated ways to improve it; investigator-initiated clinical trial was started in August 2021.

研究分野：医歯薬学

キーワード：福山型筋ジストロフィー アンチセンス核酸 ジストログリカン リビトールリン酸異常症

## 1. 研究開始当初の背景

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は、福山によって報告・確立された先天性筋ジストロフィーの一型であり、重度の筋ジストロフィーに脳奇形を伴う常染色体劣性遺伝性神経筋疾患である。我が国の小児期筋ジストロフィーの中ではデュシャンヌ型に次いで多く我々の約 90 人に 1 人が保因者である。患児は生涯歩行不能であり、同時に精神発達遅延を伴い、多くは 20 歳以前に死亡する難病であり、muscle-eye-brain 病 (MEB) などと類似疾患とされる。

申請者らのグループは日本に特異的に多い FCMD の原因遺伝子の同定に成功、遺伝子産物をフクチンと名付けた (Nature 1998)。また糖転移酵素 POMGnT1 の遺伝子が MEB 原因遺伝子であることを明らかにし、糖鎖異常が筋ジストロフィーの新たなメカニズムとした (Dev Cell 2001)。その後同様の原因が相次いで発見され、 $\alpha$ ジストログリカノパチーという新しい疾患概念が確立された。 $\alpha$ ジストログリカン ( $\alpha$ -DG) の O-マンノース型糖鎖の異常により、基底膜中のラミニンとの結合能が低下し、筋組織では筋細胞膜が脆弱化、筋細胞が壊死・変性に陥り、筋ジストロフィーがおき、脳組織では、脳表基底膜が脆弱化、神経細胞過遊走、大脳皮質形成障害がおき、糖鎖の付き方に臨界期があることを示した (Hum Mol Genet 2018)。

現在までに  $\alpha$ ジストログリカノパチーの原因として 18 種類の遺伝子が同定されている (フクチン、POMGnT1、FKRP (fukutin-related protein)、LARGE、POMT1、POMT2、ISPD、B3GALNT2、TMEM5、DPM2、DPM3 など)。申請者らのグループはうち POMT1 と POMT2 は複合体をつくって協同的に働くことをしめし (PNAS 2004) また  $\alpha$ -DG で O-マンノース型糖鎖修飾をうけるアミノ酸を決定した (JBC 2007)。POMT1-POMT2 複合体と POMGnT1 は、 $\alpha$ -DG の O-マンノース型糖鎖を直接合成する糖転移酵素として活性が同定されているが、他の分子には糖転移酵素活性は見出されておらず、機能の詳細は未知であった。我々は網膜特異的分子ピカチュリンが  $\alpha$ -DG のリガンドであること (Nat Neurosci 2008)、フクチンのミスセンス変異により本来のゴルジ体に到達せず ER にとどまり、シャペロン活性のあるクルクミンで異局在を戻せること (JBC 2012) を示した。また近年、O-マンノシル糖鎖にはリン酸基を介した側鎖構造があり、リン酸基より先の修飾もラミニン結合に必要であることが報告され、LARGE、FCMD 患者由来の細胞でこのホスホジエステル結合を介した構造が欠如している。FKRP でもこのホスホジエステル結合を介した構造 (ポストリン酸構造) が欠如していることを示した (JBC 2012)。

さらに申請者らはジストログリカンの糖鎖に "リビトールリン酸" が存在することを見出し、世界にさきがけて遂に糖鎖構造の全容を明らかにした (Cell Reports 2016)。リビトールリン酸はキシリトール系の糖アルコールリン酸で、哺乳類ではこれまで存在が知られていなかった。更に、リビトールリン酸は、フクチンと FKRP によって、糖供与体 "CDP-リビトール" から DG に転移されること、CDP-リビトールは DG 異常症原因遺伝子のひとつ ISPD によって生合成されることも見出した。興味深いことに、ISPD 欠損型疾患モデル細胞に CDP-リビトールを投与すると、糖鎖異常が解消された。このことは DG 異常症に対する CDP-リビトール補充療法の有効性を示唆している。一方で個体レベルでの治療研究は未だ始まっていない。更に、フクチンと FKRP が次の反応酵素 TMEM とコンプレックスとなって働くこと (BBRC 2018) も示したが、リビトールリン酸修飾にかかわる酵素活性を組織レベルで検出する方法もなく、「リビトールリン酸異常症」という疾患概念の完全な確立に至っていない。

そこで本研究では、各疾患個体レベルでの治療研究を行い、更に、リビトールリン酸修飾にかかわる酵素活性を組織レベルで検出し、「リビトールリン酸異常症」という疾患概念を確立し、ジストログリカノパチーのさらなる病態解析を行う。

しかしながら筋ジストロフィーとしてみた場合、重要なのは「治療」である。デュシャンヌ型に関する治療研究は世界各国で盛んに行われている。一方で、FCMD、MEB 原因遺伝子同定を契機に ジストログリカノパチーの研究が大きく進展し、近年その病態が次第に明らかになり診断法が大幅に進歩したが、治療としては報告がない。特に FCMD は日本に特異的に多く未だ治療法がない悲惨な疾患であり、一刻も早い治

療法開発が望まれている。申請者らは FCMD モデル細胞系を確立し、大部分の FCMD 患者が持つ SVA レトロトランスポゾン挿入変異を導入したノックインマウスを作成して病態解析を行っており (Hum Mol Genet 2009) また、ポストリン酸糖鎖不全モデルとして2種類のフクチン欠損コンディショナル KO マウスを樹立し、筋幹細胞/筋再生におけるポストリン酸糖鎖の重要な役割や、静脈投与による AAV 遺伝子治療により筋病変が回復することを示した (Hum Mol Genet 2013)。

またさらに FCMD は、患者 *fukutin* のレトロトランスポゾン挿入変異内に存在する潜在的スプライシング受容部位が、*fukutin* の exon 10 の翻訳領域内にある潜在的スプライシング供与部位を活性化するために、exon 10 の翻訳部領域が異常スプライシングを受け、異常フクチン蛋白が産生されることにより発症する、'スプライシング異常症'であることを見出し、さらにアンチセンス核酸をデザインし、モデルマウスやヒト患者細胞に投与すると、正常フクチンが回復し、DG の糖鎖異常が是正された。これにより、アンチセンス核酸による FCMD の根本治療への可能性を示した (Nature 2011)。さらに多数のスクリーニングを行い、ミックスカクテルでなく1本のアンチセンス核酸を用いて実際の治療に使用できる様に最適化した (NS-035 として製薬会社とともに開発中)。

そこで本研究では、むしろ治療研究を主眼とし、FCMD を中心とし、FCMD モデル細胞とモデル動物を用いて、アンチセンス・モルフォリノ治療を臨床の場にもっていけるよう、GLP 前臨床試験を完遂させ、医師主導治験へと進めること、リビトールリン酸異常症という新しい筋ジストロフィー病型を確立させ、vivo にて CDP-リビトール補充療法の有効性を示すこと、また AAV 遺伝子治療に関して有効性安全性の解析を非 GLP から始め企業と共同で GLP グレードの前臨床試験へ進むことをめざす、などさまざまなユニークな治療実験、前臨床試験を行って、臨床応用可能な治療法を確立し、臨床試験への道筋を目指す。そしてジストログリカノパチー全体の治療へ応用する。

## 2. 研究の目的

日本固有の FCMD の治療法開発は、我が国の筋ジストロフィー研究における重要課題とされているが、FCMD の治療法確立がかなり進む。また他のジストログリカノパチー各疾患にも応用可能で、社会的・学術的な意義は非常に大きい。我々が発見したリビトールリン酸糖鎖と、その修飾に関わるフクチン、FKRP、ISPD の機能は、DG 異常症研究のブレイクスルーである。CDP-リビトールが哺乳類細胞で生理機能を担っていることは想定すらされておらず、その医薬品としての応用は画期的である。治療法のない不治の病にむかって、今はじめて分子標的治療ができつつあるのは、患者、家族、国民にとって福音である。

## 3. 研究の方法

### 1、アンチセンス・モルフォリノ治療 ～選択した1種類の PMO アンチセンス核酸の in vivo にての効果を判定し GLP 前臨床試験を完遂させ、医師主導治験へと進める

大部分の FCMD 患者に、創始者変異である約 3kb の SVA レトロトランスポゾンの挿入変異が *fukutin* 遺伝子の 3' 非翻訳領域に見られる。申請者は近年、発症機序は当初推定されていた mRNA 不安定化でなく、実はスプライシング異常であることを明らかにした。最終エクソンにおいて、正常な翻訳領域中に存在する潜在的スプライシング供与部位が SVA により活性化され、SVA 中の潜在的スプライシング受容部位との間がスプライシングされて脱落し、*fukutin* タンパク質がフレームシフト切断されてしまうのである。そこで治療戦略として、スプライシング供与部位、スプライシング受容部位、スプライシングシスエレメントを標的として、異常スプライシングを起きないようにするモルフォリノなどによるアンチセンス治療の有効性を確認した (Nature 2011)。

しかしながらここでの検討では、毒性が危惧される膜透過型モルフォリノ核酸 VMO を使用していることと、3種類の配列のアンチセンス核酸 A3, E3, D5 の3種ミックスカクテル療法であるため、各成分ごと、混合ごとに、通常の7倍量の非臨床試験を必要とする問題点が存在する。さらに多数のスクリーニングを行い、ミックスカクテルでなく1本のアンチセンス核酸を用いて実際の治療に使用できる様に最適化した (NS-035、未発表)。

毒性、薬物動態の検討(前臨床試験): 実際臨床的に有効である化合物を考慮する際、組織移行や骨格筋、心筋への組織親和性や毒性の検討は必須である。これらを GLP グレードで行う。

- ・モデル動物に対し、全身投与後の肝、腎毒性の有無(血清中クレアチニン、尿素窒素、肝機能)を検討。濃度依存性、抗体原性の検討
- ・組織間(心筋、骨格筋)での治療効果の比較、病理組織の検討(HE染色)
- ・細胞に対し生存率をトリパンブルー染色により測定し、増殖能の変化も含め毒性を検討

- ・治療群、対照群、及び無治療群において、他遺伝子への発現の影響を、DNA マイクロアレイ(GeneChip, Affimetrix 社)を用いて細胞及びモデル動物の両者に対し発現解析

- ・放射性標識した薬物の体内動態を測定

また、改訂版 GMFM が運動機能評価として最適であることが示されたので、治験 protocol を作成し臨床試験へとむかう。

## 2、リビトールリン酸の異常を発端とする病態の解析と CDP-リビトール補充療法の開発

申請者らの近年の成果から、ISPD 変異型の DG 異常症には、CDP-リビトール補充療法が有効であることが示唆される(Cell Rep 2016)。CDP-リビトール補充療法の非臨床 POC を得るには疾患モデルの妥当性を明らかにする必要があるが、これまで ISPD 欠損マウスの報告例はない。申請者らは筋選択的 ISPD cKO マウス(Myf5-ISPD cKO)の作出に成功したところである。本項目ではまず、Myf5-ISPD cKO マウスの病態解析を実施し、疾患モデルとしての妥当性を明らかにする。次いで、ISPD 遺伝子治療により、CDP-リビトール合成酵素活性が回復し、確かに治療効果が得られることを証明する。これらの知見をもとに、Myf5-ISPD cKO マウスを用いて、CDP-リビトール補充療法の効果を in vivo で明らかにする。また、医薬品としての CDP-リビトールの体内動態を追跡するために CDP-リビトール検出法を開発する。更に、フクチンと FKRP の病原性点変異体の酵素学的特徴を検討し、CDP-リビトール基質濃度を増加させることで酵素活性が増加する変異体を見出す。最終的には、この変異をもつモデル細胞やゲノム編集マウスに対して CDP-リビトールを投与することで DG 異常が解消されるか検証し、医薬品としての CDP-リビトールの適応範囲を拡充させる。

## 3、AAV を用いたフクチン遺伝子治療の臨床へ向けた開発

定法であるが欠損している fukutin 遺伝子を外来的に補う遺伝子治療が有効であると考えられる。骨格筋に対して感染性が高く、遺伝子導入効率の高い免疫応答を惹起せず長期の遺伝子発現が可能なアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いる。以前にマウスモデルでの有効性を示しているため(Hum Mol Genet 2013, 2018)、ここでは臨床試験をめざして、有効な AAV ベクターの選択、配列の選択、効果の判定など、非 GLP から始め企業と共同で GLP グレードの前臨床試験をおこなう。

## 4、脳特異的フクチン cKO マウスへの遺伝子治療

Challenging であるが、胎児治療をめざして脳特異的フクチン cKO マウス胎仔脳へ in utero electroporation などで導入、改善を見る。

### 4. 研究成果

#### **「福山型先天性筋ジストロフィーのアンチセンス治療における至適薬剤の選択と前臨床試験、医師主導治験」**

福山型筋ジストロフィーは日本人特有の重篤な疾患であり、これまで治療薬は存在しない。本研究では福山型筋ジストロフィー新規治療剤としてアンチセンス核酸の開発を行った。FCMD モデル細胞とモデル動物を用いて既報告の A3, E3, D5 周辺の網羅的スクリーニングによって高活性配列の探索を実施した。さらにヒトへの投与試験が開始されており安全性の問題が無いと考えられるモルフォリノ核酸(PMO)を用いてさらに配列の最適化を実施し、ミックスカクテルでなく1本のアンチセンス核酸によって高活

性を示す候補配列 NS-035 を見出し、実際の治療に使用できる様に最適化した。

また毒性、薬物動態の検討（前臨床試験）を GLP グレードで行い、NS-035 の前臨床試験を遂行し、組織移行性など薬物動態には問題がなく、やや高い腎毒性が認められ、改善方法を検討した。臨床試験に移行できうることをほぼ確認した。2021 年 8 月より NS-035 の医師主導治験を開始し進行中である。現在医師主導治験の 2 用量目の治験薬投与を行い、重篤な副作用なく完了した。2023 年 3 月には、3 用量目となる治験薬投与を開始し、治験薬投与安全性を確認した。

### 「リビトールリン酸の異常を発端とする病態の解析と CDP-リビトール補充療法の開発」

Myf5-Ispd cKO マウスは健常コントロール群と比較して 4 週齢から握力が弱く、体重増加や成長も遅延しており、血清 CK 値の上昇を認めた。また、20 週齢までに約 8 割の個体が死亡した。骨格筋組織における CDP-Rbo 濃度も著減していた。Myf5-Ispd cKO マウスでは DG の糖鎖不全と基底膜ラミニンとの結合低下を認め、筋病理では壊死再生や中心核線維の増加、筋線維の大小不同、結合組織の増加などの典型的な筋ジストロフィー病理を示した。以上から、Myf5-Ispd は DG 異常症患者の病変を再現する有効なモデルといえる。

Myf5-Ispd cKO マウスが、発症後においても治療可能であることを確認するため、AAV 随伴ウイルスベクターに正常 ISPD 遺伝性を搭載したベクターを作出した（AAV-ISPD）。AAV-ISPD を投与した遺伝子治療群では、未治療 cKO 群と比較して 12 週齢で体重および握力の増加と CK 値の低下を認めた。骨格筋組織内の CDP-Rbo 濃度は増加し、DG 糖鎖の回復および筋ジストロフィー病理の改善を認めた。以上から、発症後の介入であっても遺伝子治療により筋ジストロフィー症状が改善することが示されたとともに、CDP-リビトール補充療法が有効であることも示唆された。

そこで、CDP-リビトールを筋組織内に送達するために、プロドラッグ化した CDP-リビトール誘導体を 10 種類合成し、まず、ISPD 欠損 HEK 細胞を用いてプロドラッグ活性を評価した。テトラアセチル型（TetA）を含むいくつかのアシル化化合物およびピロリン酸基保護化合物では、CDP-Rbo より高い糖鎖回復活性を認めた。しかし、マウスへの筋肉注射では TetA 以外の化合物では毒性を認めたため、長期局所投与実験には TetA を用いることにした。プロドラッグの長期局所投与実験では、生食を注射した群と比べて、CDP-Rbo 群、TetA 群ともに壊死線維の減少を認めたが、再生線維およびマクロファージ浸潤は TetA 群のみ有意な低下を認め、結合組織浸潤は CDP-Rbo 群と比較して TetA 群で有意な改善を認めた。最後に ISPD 変異を伴う患者由来ヒト線維芽細胞に対するプロドラッグ添加実験では、CDP-Rbo と比較して TetA では有意な糖鎖回復を認めた。以上の結果から、ISPD 変異型 DG 異常症に対しては、プロドラッグ化 CDP-リビトール補充療法が有効であることが示唆された。

### 「AAV を用いたフクチン遺伝子治療の臨床へ向けた開発」

#### 「脳特異的フクチン cKO マウスへの遺伝子治療」

横紋筋選択的にフクチン遺伝子を発現させる AAV ベクター、ならびに横紋筋と中枢神経系の両方でフクチン遺伝子を発現させる AAV ベクターを作出した。骨格筋選択的フクチン欠損マウスに対して全身性の AAV フクチン遺伝子治療を行ったところ、骨格筋病理と筋機能の改善が観察され、寿命が延長した個体も得た（未発表データ）。この結果から、骨格筋を標的としたフクチン遺伝子治療は効果的に筋病変を改善できると考えられる。

中枢神経病変については、胎生初期からフクチンを欠損するマウスの作出に成功、患者にみられる重篤な中枢神経障害を再現するモデルであることを確認した（未発表データ）。一方で、出生後のウイルスベクター投与では中枢神経での遺伝子発現効率が低かったこと、胎仔期から中枢神経病変が始まっていることを考慮し、胎仔期からの介入研究の必要性があると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Kikkawa Yamato, Matsunuma Masumi, Kan Ryuji, Yamada Yuji, Hamada Keisuke, Nomizu Motoyoshi, Negishi Yoichi, Nagamori Shushi, Toda Tatsushi, Tanaka Minoru, Kanagawa Motoi	4. 巻 15
2. 論文標題 Laminin 5_CD239_Spectrin is a candidate association that compensates the linkage between the basement membrane and cytoskeleton in skeletal muscle fibers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Matrix Biology Plus	6. 最初と最後の頁 100118 ~ 100118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mbps.2022.100118	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 Tokuoka Hideki, Imae Rieko, Nakashima Hitomi, Many Hiroshi, Masuda Chiaki, Hoshino Shunsuke, Kobayashi Kazuhiro, Lefebvre 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 1847~1847
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Egawa N, Izumi Y, Kobayashi K, Toda T, Kaji R, Takahashi R, Inoue H.	4. 巻 12
2. 論文標題 TDP-43 regulates cholesterol biosynthesis by inhibiting sterol regulatory element-binding protein 2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7988~7988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12133-4	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 Naito Tatsuhiko, Satake Wataru, Cha Pei-Chieng, Kobayashi Kazuhiro, Murata Miho, Toda Tatsushi	4. 巻 93
2. 論文標題 Comparative whole transcriptome analysis of Parkinson's disease focusing on the efficacy of zonisamide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry	6. 最初と最後の頁 509 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2021-328742	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 Shimizu Takahiro, Ishiura Hiroyuki, Hara Manato, Shibata Shota, Unuma Atsushi, Kubota Akatsuki, Sakuishi Kaori, Inoue Kiyoharu, Goto Jun, Takahashi Yuji, Shirota Yuichiro, Hamada Masashi, Shimizu Jun, Tsuji Shoji, Toda Tatsushi	4. 巻 66
2. 論文標題 Expanded clinical spectrum of oculopharyngodistal myopathy type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 679 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27717	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 Harada Risa, Taniguchi-Ikeda Mariko, Nagasaka Miwako, Nishii Tatsuya, Inui Atsuyuki, Yamamoto Tetsushi, Morioka Ichiro, Kuroda Ryosuke, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai, Sakai Yoshitada, Toda Tatsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Assessment of the upper limb muscles in patients with Fukuyama muscular dystrophy: Noninvasive assessment using visual ultrasound muscle analysis and shear wave elastography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuromuscular Disorders	6. 最初と最後の頁 754 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nmd.2022.05.004	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 Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Toda T, Bianco F, Katsanis N, Duijkers F.A.M, Taniguchi-Ikeda M	4. 巻 144
2. 論文標題 Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1451 ~ 1466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab056	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 Chen Xiao-Yu, Song Dan-Yu, Jiang Li, Tan Dan-Dan, Liu Yi-Dan, Liu Jie-Yu, Chang Xing-Zhi, Xing Guo-Gang, Toda Tatsushi, Xiong Hui	4. 巻 12
2. 論文標題 Phenotype and Genotype Study of Chinese POMT2-Related -Dystroglycanopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 692479 ~ 692479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2021.692479	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 Taniguchi-Ikeda Mariko, Koyanagi-Aoi Michiyo, Maruyama Tatsuo, Takaori Toru, Hosoya Akiko, Tezuka Hiroyuki, Nagase Shotaro, Ishihara Takuma, Kadoshima Taisuke, Muguruma Keiko, Ishigaki Keiko, Sakurai Hidetoshi, Mizoguchi Akira, Novitch Bennett G., Toda Tatsushi, Watanabe Momoko, Aoi Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Restoration of the defect in radial glial fiber migration and cortical plate organization in a brain organoid model of Fukuyama muscular dystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103140 ~ 103140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103140	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 Kubota Akatsuki, Shimizu Jun, Unuma Atsushi, Maeda Meiko, Shiota Yuichiro, Kadoya Masato, Uchio Naohiro, Sakiyama Yoshio, Arai Noritoshi, Shiio Yasushi, Uesaka Yoshikazu, Hashida Hideji, Iwata Nobue K., Goto Jun, Nakashima Ran, Mimori Tsuneyo, Toda Tatsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Alanine transaminase is predominantly increased in the active phase of anti-HMGCR myopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuromuscular Disorders	6. 最初と最後の頁 25 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nmd.2021.10.007	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 Kubota Akatsuki, Ishiura Hiroyuki, Porto Kristine Joyce Linay, Tanaka Masaki, Mitsui Jun, Unuma Atsushi, Maki Hisataka, Komuro Issei, Tsuji Shoji, Shimizu Jun, Toda Tatsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 DMD exon 2 duplication due to a complex genomic rearrangement is associated with a somatic mosaicism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuromuscular Disorders	6. 最初と最後の頁 263 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nmd.2021.12.004	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 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 -

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 戸田達史	4. 巻 1
2. 論文標題 これまでの研究と今後の展望-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・治療に関する研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神戸大学医学部医学科創立七十五周年神戸病院創立百五十周年記念誌	6. 最初と最後の頁 181-183,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Song Danyu, Fu Xiaona, Ge Lin, Chang Xingzhi, Wei Cuijie, Liu Jieyu, Yang Haipo, Qu Suqing, Bao Xinhua, Toda Tatsushi, Wu Xiru, Xiong Hui	4. 巻 97
2. 論文標題 A splice site mutation c.1251G>A of <i>ISPD</i> gene is a common cause of congenital muscular dystrophy in Chinese patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 789 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13695	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 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 1811 ~ 1825
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 Tsuji Yukio, Ueda Takehiro, Sekiguchi Kenji, Nishiyama Masahiro, Kanda Fumio, Nishigori Chikako, Toda Tatsushi, Matsumoto Riki	4. 巻 62
2. 論文標題 Progressive length dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 534 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27028	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 Song Danyu, Dai Yi, Chen Xiaoyu, Fu Xiaona, Chang Xingzhi, Wang Ning, Zhang Cheng, Yan Chuanzhu, Zheng Hong, Wu Liwen, Jiang Li, Hua Ying, Yang Haipo, Wang Zhiqiang, Dai Tingjun, Zhu Wenhua, Han Chunxi, Yuan Yun, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Xiong Hui	4. 巻 99
2. 論文標題 Genetic variations and clinical spectrum of dystroglycanopathy in a large cohort of Chinese patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 384 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13886	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 Chen Xiao-Yu, Song Dan-Yu, Fan Yan-Bin, Tan Dan-Dan, Chang Xing-Zhi, Xiao Jiang-Xi, Toda Tatsushi, Xiong Hui	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Novel mutations in B3GALNT2 gene causing -dystroglycanopathy in Chinese patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chinese Medical Journal	6. 最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CM9.0000000000001283	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 Porto Kristine Joyce, Matsukawa Takashi, Ishiura Hiroyuki, Mitsui Jun, Matic Alexandria, Yu Justine Megan, Dominguez Jacqueline, Damian Ludwig, Toda Tatsushi, Tsuji Shoji	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel mutation in ABCD1 gene in a Filipino patient with adult onset X linked ALD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 329 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12425	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 Uchio Naohiro, Unuma Atsushi, Kakumoto Toshiyuki, Osaki Masao, Zenke Yoshitaka, Sakuta Kenichi, Kubota Akatsuki, Uesaka Yoshikazu, Toda Tatsushi, Shimizu Jun	4. 巻 4
2. 論文標題 Pembrolizumab on pre-existing inclusion body myositis: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Rheumatology	6. 最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41927-020-00144-5	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 戸田達史	4. 巻 季刊32号
2. 論文標題 遺伝性疾患治療の最前線 (巻頭言)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 戸田達史	4. 巻 季刊32号
2. 論文標題 福山型筋ジストロフィー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 62 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 戸田達史	4. 巻 9
2. 論文標題 神経疾患における慢性炎症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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23件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 戸田 達史
2. 発表標題 Recent advances in Alpha-dystroglycanopathy.
3. 学会等名 Beijing Pediatric Neurology International Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィーの原因究明と治療開発
3. 学会等名 第64回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 達史
2. 発表標題 Advance in Fukuyama muscular dystrophy & dystroglycanopathy,
3. 学会等名 第13回International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 達史
2. 発表標題 Neurologists' Recommendations for Basic Research
3. 学会等名 NEURO2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 達史
2. 発表標題 Recent advance in Fukuyama Muscular Dystrophy and dystroglycanopathies
3. 学会等名 12th Japanese-French Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 達史
2. 発表標題 遺伝医学の観点から見た着床前遺伝学的検査
3. 学会等名 日本学術会議 学術フォーラム ヒトゲノム編集と着床前遺伝学的検査について考えるー新しい医療技術の利用のあり方(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金川 基
2. 発表標題 リピ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 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-リピ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
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 Recent Advances in Alpha-dystroglycanopath
3. 学会等名 eijing International Pediatric Neurology Forum2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 薬事承認申請をめざした福山型筋ジストロフィーにおけるアンチセンス核酸NS-035の第1/2相試験(ステップ2)
3. 学会等名 AMED 2020年度成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィーの病態解明と治療法の開発
3. 学会等名 みずほ総研 水曜メディカルカンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 Antisense Oligonucleotide therapy for Fukuyama muscular dystrophy and recent advance in dystroglycanopathies
3. 学会等名 PACTALS2021NAGOYAPan-Asia Consortium for Treatment and Research In ALS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 「なおらない」から「なおる」へ 脳神経内科疾患の解明と分子標的治療
3. 学会等名 第16回第17回共催 日本神経摂食嚥下・栄養学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 「なおる」脳神経内科へ パーキンソン病の解明と核酸医薬による分子標的治療
3. 学会等名 第34回山梨神経先端セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 「なおらない」から「なおる」脳神経内科へ パーキンソン病と福山型筋ジストロフィーの解明と分子標的治療
3. 学会等名 むさし神経Forum（招待講演）
4. 発表年 2022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
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 戸田達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィーのメカニズムの解明と治療法の開発
3. 学会等名 Kyoto Neurology Forum (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィー症の核酸医薬
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 Genome-wide Analysis and Molecular Targeting Therapy for Neuro-Muscular Disease
3. 学会等名 JSHG-APSHG Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 Genome-wide Analysis and Molecular Targeting Therapy for Neuro-Muscular Disease,
3. 学会等名 The 11th Xiangya International Congress of the Clinical and Basic Research on Neurodegenerative Disorders and Human Neuroscience Academic Annual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィー～ 解明から克服にむけて
3. 学会等名 第6回日本筋学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田達史
2. 発表標題 「なおらない」から「なおる」へ核酸医薬による分子標的治療
3. 学会等名 日本腎臓研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 戸田達史(翻訳), 井上聡(翻訳), 松本直通(翻訳)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルサイエンスインターナショナル	5. 総ページ数 904
3. 書名 ヒトの分子遺伝学 第5班	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 腎毒性軽減剤	発明者 園家暁, 藤原佳絵, 戸田達史, 池田真理 子, 小林千浩, 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/027103	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 腎毒性軽減剤	発明者 園家暁，藤原佳絵， 戸田達史，池田真理 子，小林千浩、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、111125776	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 腎毒性軽減剤	発明者 園家暁，藤原佳絵， 戸田達史，池田真理 子，小林千浩、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-113495	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

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、徳岡秀紀、 戸田達史	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1件

産業財産権の名称 ジストログリカン糖鎖修飾異常に伴う疾患の治療剤及び関連酵素測定法	発明者 戸田達史，小林千 浩，金川基，遠藤玉 夫，萬谷博，和田芳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、第7058417号	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

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	金川 基  (KANAGAWA Motoi)  (00448044)	愛媛大学・医学系研究科・教授   (16301)	
研究 分 担 者	小林 千浩  (KOBAYASHI Kazuhiro)  (90324780)	神戸大学・医学研究科・准教授   (14501)	

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
---------	---------