筋ジストロフィーの分子機構と治療戦略

戸田 達史

Key words Duchenne型筋ジストロフィー, アンチセンス治療, リードスルー治療, 福山型筋ジストロフィー, リビトールリン酸

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) 原因遺伝子ジストロフィンのクローニングを契機として、これまでに様々な筋ジストロフィーの原因遺伝子が同定されている。Disease-modifying therapyの開発が期待されており、現在、臨床治験・承認段階にある分子標的治療の開発の現状について概説するとともに、筆者らが主導する日本に特異的に多い福山型筋ジストロフィーの分子病態と治療可能性についても触れる。

1. 筋ジストロフィー全般について

筋ジストロフィーは、骨格筋線維の変性・壊死と不完全再生のサイクルを繰り返しながら間質の線維化・脂肪化が進行する遺伝性疾患群である。臨床的には進行性の骨格筋萎縮と筋力低下を呈し、ADL (activities of daily living) が低

下するだけでなく、呼吸筋不全や心不全といった重篤な合併症を併発することもある難病である。一般の感覚では筋ジストロフィーというと1個の疾患のように感じられるかもしれない。しかし、表にみるように、筋ジストロフィーは遺伝形式も症状も遺伝子も異なる40種以上からなる疾患群であり、うち、Duchenne型、肢帯型、顔面肩甲上腕型、先天的 (福山型)、筋強直型、遠位型などが代表的である¹⁾。

最も多いDuchenne型は、X染色体性遺伝をとり、単一遺伝病のうち最も多いものの1つで、男児3,500出生あたり1人が発症する。運動発達の遅れ、歩行開始の遅れ、転びやすい、段差があっても飛び降りない、階段昇降を嫌がるなどで2~3歳に気づかれる。下腿筋仮性肥大が顕著で、次第に動揺性歩行やGowers徴候 (Gowers' sign) を示すようになり、12歳までには車椅子となる。14歳を過ぎると1/3の症例に心筋障害を生じる。この原因遺伝子ジストロフィンのポジショナルクローニングを契機として、これま

神戸大学大学院医学研究科神経内科学/分子脳科学

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Invited Lecture : 2. Molecular mechanisms and therapeutic strategies for muscular dystrophies.

Tatsushi Toda : Division of Neurology/Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は、平成28年4月15日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表 代表的な筋ジストロフィーと遺伝形式・遺伝子産物

疾患名	遺伝形式	遺伝子座	シンボル名	遺伝子産物
Duchenne型	XR	Xp21.2	DMD	ジストロフィン
Becker型	XR	Xp21.2	DMD	ジストロフィン
Emery-Dreifuss型	XR AD	Xq28 1q11-23	EMD EDMD-AD	エメリン ラミンA/C
肢帯型 (1型)	AD AD AD	5q31 1q11-21 3p25	LGMD1A LGMD1B LGMD1C	ミオチリン ラミンA/C カベオリン 3
肢帯型 (2型)	AR AR AR AR AR AR AR AR AR	15q15.1-21.1 2p13 13q12 17q12-21 4q12 5q33-34 17q11-12 9q31-34.1 19q13.3	LGMD2A LGMD2B LGMD2C LGMD2D LGMD2E LGMD2F LGMD2G LGMD2H LGMD2I	カルパイン 3 ジスフェルリン γ サルコグリカン α サルコグリカン β サルコグリカン δ サルコグリカン テレンニン TRIM32 FKRP
顔面肩甲上腕型	AD	4q35	FSHD	?
先天性 (メロシン欠損型)	AR	6q2	MDC1A	ラミニン α 2
先天性 (福山型)	AR	9q31	FCMD	フクチン
先天性 (muscle-eye-brain病)	AR	1p33-34	MEB	POMGnT1
先天性 (Walker-Warburg症候群)	AR	9q34	WWS	POMT1
先天性 (インテグリン欠損型)	AR	12q	?	インテグリン α 7
先天性 (rigid-spine型)	AR	1p3	RSMD1	SEPN1
先天性 (その他)	AR	19q13.3	MDC1C	FKRP
筋強直性	AD AD	19q13 3q21	DM DM2	ミオトニンキナーゼ ZNF9
遠位型 (三好型)	AR	2p12-14	MM	ジスフェルリン
遠位型 (rimmed-vacuole型)	AR	9p1-q1	DMRV	GNE
遠位型 (家族性封入体型)	AR	9p1-q1	HIBM	GNE
眼咽頭型	AD	14q11.2-13	OPMD	ポリA結合蛋白 2
表皮水泡症型	AR	8q24-qter	MD-EBS	プレクチン
デスミン関連型	AD/AR	2q35	DES	デスミン

で様々な筋ジストロフィーの責任遺伝子が同定された。

Duchenne型筋ジストロフィーは、このジストロフィンと呼ばれる細胞膜裏打ち蛋白質の欠損によって発症している (図1)。軽症はBecker型でジストロフィン遺伝子のin frame欠失による。ジストロフィンは筋細胞膜において複数の(糖)蛋白質と結合し、ジストロフィン関連糖蛋白質複合体を形成している。この中にサルコグリカン複合体も含まれる。この複合体の中の

ジストログリカンは、筋細胞外基底膜の主要構成蛋白質であるラミニンなどのレセプターとして、細胞外の情報を細胞内に伝達する。 β ジストログリカンは膜貫通蛋白質で、細胞内のC末端メインは直接ジストロフィンと結合し、また、細胞外ドメインは α ジストログリカンと結合している。 α ジストログリカンは高度に糖鎖修飾を受け、全体が細胞外に存在し基底膜構成成分ラミニンとO-mannose型糖鎖で結合している (図2)。このつながりは、骨格筋の収縮弛緩に

図1 ジストロフィン染色

Duchenne型ではごく一部の復帰線維を除き欠損，Becker型ではfaint & patchy，症状を有する女性保因者では欠損と正常が混在する。

図2 筋細胞膜のジストロフィン糖蛋白質複合体

それぞれ型の欠損タンパクを矢印で示す。αジストログリカンはラミニンα2鎖とO型糖鎖を介して結合する。糖鎖修飾に異常を来たすと、ラミニンなどのリガンドとの結合能が低下し、福山型などのαジストログリカンノパチーを発症する。

よる機械的負荷に対して筋形質膜の保護をしている。この構造に異常が生じると、運動負荷などの外力により筋形質膜の脆弱化や透過性の増

大を来たし、細胞外からの Ca^{2+} の流入と、それによる筋蛋白質の分解、さらには筋線維の崩壊を引き起こす。Duchenne型ではジストロフィン

図3 アンチセンス核酸によるエクソンスキッピング
 Duchenne型患者で治験・承認申請中である。

以外にジストロフィン関連糖蛋白質複合体が欠損し、いくつかの肢帯型ではサルコグリカン複合体が欠損するなど、多くの筋ジストロフィーではこの蛋白複合体が重要な役目をしている（図2）²⁾。

2. 筋ジストロフィーの 治験・承認申請段階にある治療

1) エクソン・スキップ治療

DMDの責任遺伝子であるジストロフィン遺伝子はXp21.1に存在する巨大な遺伝子であり、79個のエクソンからなる。ジストロフィン異常症の遺伝子異常はエクソン単位の欠失が70～80%、ナンセンス変異などの微小変異が20%とされている。同じジストロフィン遺伝子の欠失であるにもかかわらず、DMDとBecker型筋ジストロフィー（Becker muscular dystrophy：BMD）で重症度に違いがあるのは、フレームシフト則により説明される。欠失エクソンの総塩基数が3の倍数であれば翻訳の際の読み枠は維持され（in-frame欠失）、機能を有する少し短くなったジストロフィン蛋白が合成されるため、軽症の

BMDとなるのに対して、3の倍数でなければ読み枠にずれが生じ（out-of-frame欠失）、未熟終始コドンの出現によりジストロフィン蛋白が合成されないため、重症のDMDとなる。このフレームシフト則に基づいて、アンチセンス核酸化合物により欠失エクソンに隣接するエクソンをスプライシングの過程でスキップさせ、mRNAレベルでの欠失を3の倍数にして読み枠を修正し、DMDを軽症化しようとするのがエクソン・スキップ治療である（図3）。

現在、先行してスキッピングの標的とされているのはエクソン51で、欠失によるDMD患者の約10%が治療対象となる。アンチセンス核酸化合物としては、低毒性でヌクレアーゼ耐性の安定な人工核酸である2'-O-methyl oligonucleotide（2OMeAS）と phosphorodiamidate morpholino oligomer（PMO）が用いられている。Drisapersenは前者の、eteplirsenは後者の化合物である。2011年、これら2剤について欧米で第II相の臨床治験の結果が報告された。両者ともエクソン51スキップの誘導とジストロフィン蛋白発現の回復が確認され、安全性にも問題がなかった^{3,4)}。さらに、drisapersenはグラクソ社が第III相国際共同治験を行い、6分間歩行に有

意差が認められなかったが、サブ解析で一定の効果を示したため、Biomarine社が欧米で承認申請中であつたが、2016年、米国FDA (Food and Drug Administration) はこれをdeclineした。また、eteplirsenの二重盲検治験において、6分間歩行テストをプラセボで開始し、24週目から実薬を投与された遅延開始群では早期開始群との間に67 mという有意差がついた。また、筋生検で実薬投与群ではジストロフィンが正常の50%程度まで改善していた。こちらも承認申請中である⁵⁾。また、日本ではPMOによるエクソン53スキップの医師主導治験が2013年から開始され、さらにENAという核酸を使うエクソン51スキップの企業治験が開始されている。

2) リードスルー治療

ナンセンス変異はDMD患者の約15%を占めるとされているが、その場合の治療戦略としてリードスルー治療が考えられる。すなわち、薬物を用いて翻訳過程で終始コドンを読み飛ばす(リードスルー)ことにより、蛋白発現を回復させようという試みである。アミノグリコシド系抗生物質は、真核細胞においてもmRNAの翻訳忠実度を低下させ、時として、終始コドンを読み越えさせることが知られていた。DMDのモデル動物であるmdxマウスはジストロフィン遺伝子のナンセンス変異をもつが、Sweeneyらはmdxマウスにゲンタマイシンを投与して、ジストロフィン蛋白発現の回復と筋力の増大に成功した。しかし、アミノグリコシド系抗菌薬には聴覚毒性と腎毒性があるため、高用量を長期にわたり遺伝性疾患の患者に投与することは困難である。そこで、安全でリードスルー活性の高い化合物の開発が行われている。開発されたリードスルー薬ataluren⁶⁾は、欧米でDMD患者を対象とした治験が実施され、第II相試験で6分間歩行での統計学的有意差は認められなかったものの、一定の歩行機能低下抑制効果が示され⁷⁾、欧州では2014年8月に5歳以上の歩行可能なナ

ンセンス変異を有するDMD患児に対する治療薬として、初めて条件付承認を得た。現在、第III相試験が進行中である。

日本でも、すでにMRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 治療薬として認可されているアルベカシンが比較的高いリードスルー活性を有することがわかり、神戸大学を中心にアルベカシンによる第II相臨床試験が進行中である。その他、筋血流改善薬による臨床試験も進められている。

3) ミオスタチン阻害による筋量増大と筋再生の促進

ミオスタチンは骨格筋特異的に発現するTGF (transforming growth factor)- β ファミリー分子である。以前からヨーロッパでは筋肉量が2~3倍に増大した肉牛 (Belgian Blue) などの家畜が知られていたが、こうした家畜のミオスタチン遺伝子に種々の変異が発見された。さらに、ミオスタチン遺伝子変異をもつ男児も報告され、ミオスタチンは骨格筋量を抑制的に調節していることが明らかになってきた。

mdxマウスにミオスタチン中和抗体を投与したところ、ジストロフィー病理変化と筋力が改善したことから⁸⁾、ミオスタチン阻害療法は新たな筋ジストロフィー治療法として注目されるようになり、Weyth社はヒト化抗体MYO-029を開発し、Becker型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者を対象として第II相治験を実施した。安全性は確認されたが、エンドポイントである徒手筋力テストや筋MRI検査で有意な改善が得られなかったことから、開発が断念された。

一方、bimagrumabはアクチビンのタイプII受容体に働く抗体医薬であり、ミオスタチンやアクチビンなどリガンドの結合を阻害し、これら因子からのシグナルを遮断することにより筋発達を刺激する。ノバルティス社が、封入体筋炎のほか、COPD (chronic obstructive pulmonary

disease), 癌悪液質, サルコペニアの治療薬としても開発を進めている。

4) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles : DMRV) のシアル酸補充療法

DMRVは常染色体劣性遺伝疾患で原因遺伝子はGNE (シアル酸の合成を触媒する酵素の1つ) で, 近年はGNEミオパチーともよばれる。通常, 10代後半～30代後半に発症し, 遠位筋, 特に前脛骨筋が好んで侵され, 大腿四頭筋は侵されにくい。発症から平均12年で歩行不能となり, 日本には300～400人程度の患者が存在すると予想される。モデルマウス研究により, シアル酸補充療法の有効性が明らかになっており⁹⁾, この研究成果を受けて, シアル酸補充療法は, 日本では第II相, 米国では第III相試験が行われている。

3. 福山型筋ジストロフィーの 分子機構と治療戦略

1) ジストログリカノパチーの新たなメカニズム

福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama-type congenital muscular dystrophy : FCMD) は, 1960年に福山らにより発見された常染色体劣性遺伝疾患である。日本の小児期筋ジストロフィーではDuchenne型の次に多く, 日本人の約90人に1人が保因者とされる。日本には1,000～2,000人ほどの患者が存在すると推定され, 日本人特有の疾患とされていたが, 近年, 海外からの報告が相次いでいる。本症は重度の筋ジストロフィー病変とともに, 多小脳回を基本とする高度の脳奇形 (小多脳回) が共存し, さらに最近では, 近視, 白内障, 視神経低形成, 網膜剥離などの眼症状も注目されている。すなわち, 本症は遺伝子異常により骨格筋-眼-脳を中心に侵す一系統疾患である。

FCMDの疾患責任遺伝子であるフクチン遺伝子 (9q31) は, 1998年に筆者らにより同定された。ほとんどのFCMD患者は, フクチン遺伝子の蛋白質をコードしない3'非翻訳領域に「動く遺伝子」である約3kbのSVA型レトロトランスポゾンの挿入型変異を認める (図3)¹⁰⁾。この変異は約100世代前, 日本人祖先の1人に生じたとされ, 日本人の90人に1人が保因者で約3万出生に1人発症する⁷⁾。

フクチン遺伝子が同定された後に, FCMDではジストロフィン関連糖蛋白質複合体の α ジストログリカンの糖鎖に対する抗体の反応性が低いことが報告された。そして, 糖転移酵素POMGnT1, POMT1/2, FKR (fukutin-related protein), LARGEがそれぞれ, FCMDの類縁疾患であるmuscle-eye-brain病, Walker Warburg 症候群, 先天性筋ジストロフィー1D, 肢体型筋ジストロフィー2Iの原因遺伝子であることが明らかにされた。これら患者の骨格筋では細胞膜と基底膜をつなぐ糖蛋白 α -ジストログリカンのO-マンノース型糖鎖修飾Siaa2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Manに欠損があり, この糖鎖を介する細胞膜-基底膜間の結合が破綻するために重度の筋ジストロフィーが発症すると考えられるようになり, これらの疾患を α ジストログリカノパチーと総称し, 新しい疾患概念ができた (図2)²⁾。フクチン蛋白はゴルジ体に局在し, 既知の糖転移酵素とのアミノ酸配列相同性より, α ジストログリカン (α DG) の糖鎖修飾に関与する糖転移酵素ではないかと考えられている。

ラミニン結合に関わる糖鎖として, 前述のSiaa2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Man (core M1型糖鎖) に加え, 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た¹¹⁾。この構造の合成にはLARGEが関与することが示されているが, FCMD患者由来の細胞, FKRモデルマウスでもホスホジエステル結合を介した構造が欠如している。さらに近年,

**図4 FCMDのSVA型レトロトランスポゾン挿入による
スプライシング異常とアンチセンス治療の構想**

FCMDではSVA内の強力な3'側スプライシング受容部位により最終エクソン内の潜在的ドナー部位が強力に活性化されエクソントラップが起きスプライシング異常を引き起こす。異常スプライシングを促進する配列に相補的なアンチセンス核酸を設計し、スプライシング配列をマスクすることにより異常スプライシングを阻止する。

LARGEの酵素活性が明らかにされ、キシロースとグルクロン酸のリピートをつくる活性があることが示された¹²⁾。ポストリン酸糖鎖の構造はいまだに不明であるが、さらに近年、O-マンノースにつく別の側鎖としてPOMGnT2/b3GalNT2/POMKによって厳密に制御される修飾が明らかにされており、まとめてcore M3型糖鎖と呼んでいる。

2) FCMD：スプライシング異常症に対する アンチセンス療法

近年、我々はFCMDがスプライシング異常症であることを発見した¹³⁾。フクチンは10個のエクソンと長い3'非翻訳領域(3'-UTR)をもつ。患者の異常スプライシングは、SVA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、蛋白質をコードする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)が原因となっていた(図3)。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、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」が生じた(図4)。

そこで、この異常スプライシングを阻止する目的で、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」が有効と考えられ、3種のアンチセンス核酸の混合カクテル(AEDカクテルと命名)を選び出した。患者筋芽細胞に対し、また、尾静脈経由のモデルマウスへのAEDカクテル全身投与においても、糖鎖の回復を示唆する糖化型αDGとラミニン結合能の劇的な増加がみられた¹³⁾。さらに、その後のA, E, D周辺の網羅的スクリー

ニングによって、AEDカクテル投与よりも1種類のアンチセンス核酸でより強い効果をもつ高活性配列が開発されており、安全性試験が行われている。このように、アンチセンス核酸による「エクソントラップ阻害療法」が有効と考えられ、根本的分子標的治療に道が開かれつつある(図4)。Duchenne型と異なり、患者のほとんどが同じ変異なので、FCMDに対するアンチセンス療法は、日本の全てのFCMDの患者を対象に同一の方法で行えるものであり、有望である。国際治験中のDuchenne型エクソン52欠失は患者の10%であり、FCMD患者数をDuchenne型の1/3としても、日本での治療対象者は福山型の方が多いと思われる。今後、臨床試験の実現を目指したい。

3) リビトールリン酸による糖鎖修飾の発見とジストログリカノパチーにおける欠損

最近、我々は、前述のジストログリカンのボストリン酸糖鎖の構造を決定した。ジストログリカンの糖鎖解析には、生体組織からのサンプル確保は量的に困難であるため、生体と同じ糖鎖をつくることのできる培養細胞を開発し、さらに、田中耕一博士がノーベル賞を受賞した技術である糖ペプチド質量分析法を用いて解析した。すなわち、ジストログリカンの点変異T190MによりLARGEが結合できず、キシロースとグルクロン酸からなるLARGEリピートができない細胞と、正常ジストログリカン発現細胞を比較した結果、ごく一部のバクテリアや植物(福寿草)にしか存在が確認されていなかった“リビトールリン酸”というキシリトールの仲間の五炭糖が、ヒト細胞由来の糖鎖のLARGEリピートとマンノースで挟まれたところに含まれていることを世界で初めて見出した(図5)¹⁴⁾。

バクテリアでは、CDP-リビトールという材料と酵素TarIの働きで、リビトールリン酸がつくられるが、さらに、我々は、バクテリアの酵素TarIと、近年発見されたジストログリカノパ

チー遺伝子の1つISPDの構造が似ていることを手がかりにして、哺乳類のISPD、すなわちジストログリカノパチー遺伝子が、リビトールリン酸の生合成に必要な材料である“CDP-リビトール”を体内で合成する酵素であることを見出した¹⁴⁾。

さらに、福山型筋ジストロフィー原因遺伝子フクチンと肢帯型筋ジストロフィー2I型原因遺伝子FKRP (Fukutin-related protein, フクチン関連タンパク)が、糖鎖にリビトールリン酸を順番に組み込むリビトールリン酸転移酵素であることも明らかにした。図5で示すように、フクチンはCDP-リビトールを使ってGalNAcにリビトールリン酸を転移し、順にFKRPはそのリビトールリン酸が転移されたものに2個目のリビトールリン酸を転移する(図5)¹⁴⁾。

また、ゲノム編集を用いてISPD、フクチン、FKRPを欠損したそれぞれの疾患モデル細胞を作出し、その糖鎖を質量分析すると、予想通り、順番にリビトールリン酸生合成過程の異常が筋ジストロフィー発症につながることを明らかにした¹⁴⁾。これらの酵素活性はわずかに遅れてベルギーのグループからも報告された¹⁵⁾。

さらに、リビトールリン酸の生体内の材料であるCDP-リビトールをISPD疾患モデル細胞に投与することで、糖鎖異常が回復されることを発見し、CDP-リビトール投与療法の有効性を示すことに成功した¹⁴⁾。ISPDではCDP-リビトールを合成できないので、その産物を投与すれば治療効果は期待できるが、フクチンとFKRPはリビトールリン酸を転移する酵素だから、いかがであろうか。今までの研究からフクチンとFKRPともに、nullは胎生致死であるので、それぞれ患者における活性はゼロではないと推定される。リビトールリン酸の大量投与によりリビトールリン酸転移が促進され、福山型と肢帯型2I型にも治療効果が期待できるが、今後の検討が重要である。

以上、これらの発見により、筋ジストロフィーの

図5 リビトールリン酸による糖鎖修飾の発見とジストログリカノパッチにおける欠損
哺乳類でもリビトールリン酸という五炭糖が発見された。ジストログリカノパッチではこのリビトールリン酸を欠損している。ISPDはCDP-リビトールを体内で合成する酵素であり、フクチンはCDP-リビトールを使ってGalNAcにリビトールリン酸を転移し、順にFKRPはそのリビトールリン酸が転移されたものに2個目のリビトールリン酸を転移する。

新たな発症メカニズムが明らかになり、治療薬の開発に拍車がかかると思われる。福山型では、先行するアンチセンス核酸治療とリビトール糖治療のミックスセラピーなどが期待されよう。

おわりに

筋ジストロフィーはかつてのように不治の病ではなくなりつつある。多くの臨床試験が計画されており、今後は臨床試験に必要なまだ明らかでない自然歴、臨床指標、バイオマーカーなどが必須のものとなろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) GeneTable of Neuromuscular Disorders. <http://www.musclegenetable.fr>
- 2) 金川 基: ジストログリカンの糖鎖機能と筋ジストロフィー. 生化学 86 : 452-463, 2014.
- 3) Cirak S, et al : Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment : an open-label, phase 2, dose-escalation study. Lancet 378 : 595-605, 2011.
- 4) Goemans NM, et al : Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med 364 : 1513-1522, 2011.
- 5) Mendell JR, et al : Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 74 : 637-647, 2013.
- 6) Welch EM, et al : PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. Nature 447 : 87-91, 2007.
- 7) Bushby K, et al : Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. Muscle Nerve 50 : 477-487, 2014.
- 8) Bogdanovich S, et al : Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. Nature 420 : 418-421, 2002.
- 9) Malicdan MC, et al : Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. Nat Med 15 : 690-695, 2009.
- 10) Kobayashi K, et al : An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Nature 394 : 388-392, 1998.
- 11) Yoshida-Moriguchi T, et al : O-mannosyl phosphorylation of alpha-dystroglycan is required for laminin binding. Science 327 : 88-92, 2010.
- 12) Inamori K, et al : Dystroglycan function requires xylosyl- and glucuronyltransferase activities of LARGE. Science 335 : 93-96, 2012.
- 13) Taniguchi-Ikeda M, et al : Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. Nature 478 : 127-131, 2011.
- 14) Kanagawa M, et al : Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. Cell Rep 14 : 2209-2223, 2016.
- 15) Gerin I, et al : ISPD produces CDP-ribitol used by FKTN and FKRP to transfer ribitol phosphate onto α -dystroglycan. Nat Commun 7 : 11534, 2016.