

## NGLY1 欠損症

藤平 陽彦<sup>1,2</sup>, 鈴木 匡<sup>2</sup>

タンパク質の代表的な翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾は、タンパク質の安定性、正常な構造獲得・機能発現等に大きく寄与しており、タンパク質全体の実に半数以上は糖鎖修飾を受けているとされている。その糖鎖修飾の一つであるN結合型糖鎖修飾についてみると、その生合成経路はこれまでの研究からほとんど解明されたといってもよい。一方で、N結合型糖鎖の分解に関しては、現在でも不明な点が多い。本稿では、細胞質でのN結合型糖鎖の分解に寄与する酵素が個体レベルでもたらす異常、その異常がもたらすヒト疾患について最近の知見を紹介する。

### 1. はじめに

N結合型糖鎖修飾の生合成経路についてはこれまでの多くの研究から、そのほとんどが明らかになってきている。一方、その分解経路に関しては、主にリソソームで行われるとされているが<sup>1)</sup>、いまだに不明な点が多い。また、リソソームでの分解以外にも、細胞質においてN結合型糖鎖の分解が行われることが示されてきている<sup>1-3)</sup>。

この細胞質におけるN結合型糖鎖の分解機構“非リソソーム分解機構”(図1)に関しては、まだ解明されていない点が多く存在する。その非リソソーム分解機構に関わる酵素の一つが糖鎖脱離酵素、ペプチド:N-グリカナーゼ(PNGase, Ngly1)である。2012年、*Ngly1* 遺伝子の変異に起因するヒト遺伝子疾患、*NGLY1* 欠損症が初めて報告されたことをきっかけに<sup>4)</sup>、リソソームにおける糖鎖分解だけでなく、細胞質における糖鎖分解の重要性に関しても注

目されてきている。

### 2. 非リソソーム分解機構と小胞体関連分解・Ngly1 変異がもたらす表現型

新生糖タンパク質は小胞体(ER)内でのタンパク質品質管理機構により、正しい構造を獲得できず、正常な機能発現ができない“異常糖タンパク質”と判断されると細胞質へ輸送され、プロテアソームによって分解される(図1)。この分解経路は小胞体関連分解(ERAD)として知られており、Ngly1は異常糖タンパク質からN結合型糖鎖を切り離すことにより、このERADの経路によるタンパク質の分解を効率的に行っていると考えられている<sup>2,3,5-7)</sup>。Ngly1によって切り離された糖鎖(遊離糖鎖)は、細胞質での糖鎖の非リソソーム分解機構の経路に乗り、エンド-β-N-アセチルグルコサミニダーゼ(ENGase)、α-マンノシダーゼ(Man2C1)による分解を受け、最終的にはリソソームに輸送されて単糖単位にまで分解されると考えられている(図1)<sup>1)</sup>。ENGaseはNgly1と同じく、糖鎖脱離酵素として機能し、糖タンパク質からN結合型糖鎖を切り離す活性を有する。しなしながら、Ngly1の場合と異なり、タンパク質のN結合型糖鎖付加部位に、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を1残基残した状態で糖鎖を切り離す。2012年、*Ngly1* 遺伝子の遺伝子変異に起因するヒト遺伝子疾患(*NGLY1* 欠損症)が発見され<sup>4)</sup>、細胞質での糖鎖分解も生物にとって非常に重要な役割を担っていることが強く示唆されている。それと同時にNgly1の生理機能も注目を集めているが、*Ngly1*の変異・欠損によってもたらされる表現型は生物種によって大きく異なることがわかっている

<sup>1</sup> 順天堂大学大学院難病の診断と治療研究センター糖鎖創薬研究室(〒113-0033 東京都文京区本郷2-1-1)

<sup>2</sup> 国立研究開発法人理化学研究所グローバル研究クラスタシステム糖鎖生物学研究グループ糖鎖代謝学研究チーム(〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1)

*NGLY1*-deficiency

Haruhiko Fujihira<sup>1,2</sup> and Tadashi Suzuki<sup>2</sup> (<sup>1</sup> Division of Glycobiologics, Intractable Disease Research Center, Juntendo University Graduate School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan, <sup>2</sup> Glycometabolome Team, Systems Glycobiology Research Group, Global Research Cluster, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890620

© 2017 公益社団法人日本生化学会

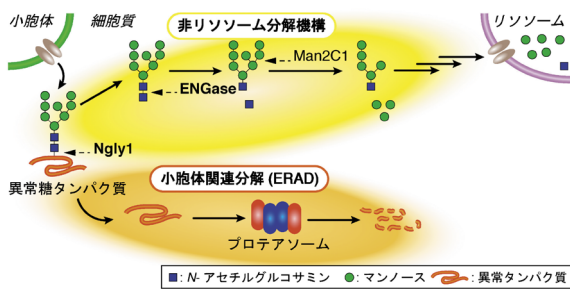


図1 細胞質における糖鎖分解（非リソソーム分解機構）と小胞体関連分解

新生糖タンパク質の中で小胞体におけるタンパク質品質管理機構により異常とみなされた異常糖タンパク質は細胞質へと輸送され、プロテアソームによって分解される（小胞体関連分解；ERAD）。ERADの過程において、Ngly1は異常糖タンパク質に作用し、立体的にかさ高い糖鎖を切り離すことで異常タンパク質のプロテアソームでの分解を効率的に行っていると考えられている。Ngly1によって切り離された糖鎖は、非リソソーム分解機構に乗り、ENGase、Man2C1による分解を受けた後、最終的にリソソームに運ばれて、単糖単位にまで分解される。

表1 Ngly1変異に起因する表現型

生物種	Ngly1変異による表現型
酵母	特に異常なし <sup>11)</sup>
菌類	菌糸の形態異常 <sup>10)</sup>
線虫	軸索の異常分岐 <sup>9)</sup>
ハエ	発育遅延・停止 <sup>8)</sup>

酵母においては、Ngly1の変異は特に異常を示さないが、菌類においては菌糸の形態異常、線虫においては軸索の異常分岐、ハエにおいては発育遅延・停止といった異常を示すことがわかっている。

(表1)<sup>8-11)</sup>。たとえば、酵母においては、特に顕著な異常を引き起こさないことがわかっている<sup>11)</sup>。一方で、ハエにおいては発育遅延・停止といった重篤な表現型を示すことがわかっている<sup>8)</sup>。なぜ生物種間でこのように表現型が異なるのかについてはよくわかっていない。また、哺乳動物においてNgly1がどのような役割を担っているのかについてはよく調べられていない状態であった。

### 3. 哺乳動物におけるNgly1欠損がもたらす表現型

我々はこれまでに、N結合型糖鎖の“非リソソーム分解機構”に寄与する酵素群、特にNgly1とENGaseが哺乳動物においてどのような役割を担っているのかを解明するため、それらの酵素の遺伝子欠損マウス〔C57BL/6系統（B6系統）の遺伝的背景にて〕を作出し、その表現型の解析に取り組んできた<sup>12,13)</sup>。本稿では特に動物レベルでの解析に絞って紹介する。解析の結果、Ngly1遺伝子欠損（Ngly1-KO）マウスは、発生段階での異常により、マウスが生まれてこない胚性致死というきわめて重篤な表現型を示すことがわかった<sup>12)</sup>。一方、ENGase遺伝子欠損（Engase-KO）

マウスは、特に顕著な異常を示さず、健康であることもわかった<sup>12)</sup>。驚いたことに、Ngly1とENGaseの両方の遺伝子を欠損させたNgly1/Engase遺伝子二重欠損（Ngly1/Engase-DKO）マウスは、Ngly1欠損による致死性を部分的に回避し、生存することがわかった<sup>12)</sup>。

Ngly1欠損がマウスを胚性致死に至らしめる原因を調べてみると、心臓の異常（心室中隔欠損）が一つの原因であることがわかったが<sup>12)</sup>、NGLY1欠損症患者の症状との関連でいうと、残念ながら患者の症状として心臓の異常は現在までには報告されていない。一方、胚性致死を部分的に回避し生まれてくるNgly1/Engase-DKOマウスであるが、調べていくうちに、加齢とともに（約25週齢以降）、体重の低減、筋肉／神経系の異常（尾懸垂時の後肢の把持）、背骨の弯曲、目の白濁（雌マウスのみ）といった異常を示すことがわかった<sup>12)</sup>。興味深いことに、これらの異常は次項にて示すNGLY1欠損症患者の症状と非常によく対応している（後述）。

さらに我々は、マウスの遺伝的背景を変えると、その致死性が回避されるという報告を参考に<sup>14)</sup>、近交系のB6系統のマウス（遺伝的背景が均一）と閉鎖群（クローズドコロニー）のICR系統のマウス（遺伝的背景が不均一）とを交配させ、遺伝的背景を変化させたNgly1-KOマウスの作出に取り組んだ。その結果、遺伝的背景を変えることでNgly1-KOマウスが生まれてくることを発見した<sup>12)</sup>。しかしながら、遺伝的背景を変化させることで生まれてきたNgly1-KOマウスは、生後3週間以内に約70%が死亡し、高齢のB6系統のNgly1/Engase-DKOマウスで観察された種々の異常も生後数週間から示すようになるなど、きわめて重篤な表現型を示した<sup>12)</sup>。また、成体マウスにおけるEngase欠損の影響を調べるために、遺伝的背景を変えたNgly1/Engase-DKOマウスについても作出して解析を行った。その解析の結果、生後30週を経過しても死亡するマウスは観察されず、遺伝的背景を変えたNgly1-KOマウスでみられていた体重の低減なども改善されていることがわかった<sup>12)</sup>。つまり、Engase欠損はNgly1欠損に起因する発生段階の異常のみでなく、生まれてから出現してくる異常に関しても効果があるということがわかった。

我々のマウスの解析結果からも、哺乳動物においてNgly1は重要な機能を果たしていることが示された。さらに、Ngly1欠損により引き起こされる発生段階および出生後の異常には、Ngly1と同じく細胞質での糖鎖分解に寄与するENGaseが深く関係していること、生物の遺伝的背景がその異常に影響することが示唆された。

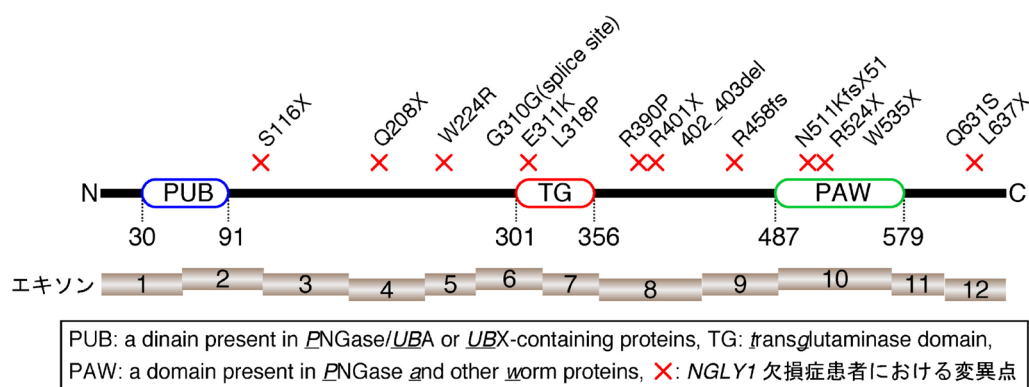
### 4. NGLY1欠損症

2012年、Ngly1の遺伝子変異に起因するヒト遺伝子疾患（NGLY1欠損症）が全エクソーム解析によって初めて報告された<sup>4)</sup>。現在までに、18人の患者が報告されている<sup>15-19)</sup>。本疾患の患者の症状としては、発育遅延、神経系

表2 報告されている *NGLY1* 欠損症患者の *NGLY1* 変異等

掲載論文	患者番号* <sup>1</sup>	患者の性別	患者の年齢 (歳)	<i>NGLY1</i> の変異
Enns ら <sup>16)</sup>	1	男	5	c.C1891del(p.Q631S)/c.1201A>T(p.R401X)
	2	女	20	c.1370dupG(p.R458fs)/c.1370dupG(p.R458fs)
	3	女	4	c.1205_1207del(p.402_403del)/c.1570C>T(p.R523X)
	4	男	2	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)
	5	男	5* <sup>2</sup>	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)
	6	女	0.75* <sup>2</sup>	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)
	7	女	3	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)
	8	女	16	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)
Cagalyan ら <sup>15)</sup>	1	男	16* <sup>2</sup>	c.1533_1536delTCAA(p.N511KfsX51)/c.1533_1536delTCAA(p.N511KfsX51)
	2	女	9	c.1533_1536delTCAA(p.N511KfsX51)/c.1533_1536delTCAA(p.N511KfsX51)
Heely ら <sup>17)</sup>	1	男	14	c.347C>G(p.S116X)/c.881+5G(p.IVS5+5G>T)
Boshe ら <sup>19)</sup>	1	男	3	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)
Lam ら <sup>18)</sup>	1	男	3	c.953T>C(p.L318P)/c.1169G>C(p.R390P)
	4	女	5	c.931G>A(p.E311K)/c.730T>C(p.W244R)
	5	男	6	c.1604G>A(p.W535X)/c.1910delT(p.L637X)
	7	女	8	c.622C>T(p.Q208X)/c.930C>T(p.G310G (splice site))
	8	男	10	c.622C>T(p.Q208X)/c.930C>T(p.G310G (splice site))
	10	女	17	c.1201A>T(p.R401X)/c.1201A>T(p.R401X)

現在までに報告されている *NGLY1* 欠損症患者の性別、年齢、*NGLY1* の変異について表にまとめた。\*<sup>1</sup>それぞれの論文において示されている患者番号。\*<sup>2</sup>報告された年齢で死亡が確認されている。

図2 *NGLY1* のドメイン構造と *NGLY1* 欠損症患者の変異点

ヒト *NGLY1* のドメイン構造の概略図とそれに対応する *Ngly1* 遺伝子のエクソン番号を概略図の下に示す。現在までに報告されている *NGLY1* 欠損症患者の変異点は赤い×印で示した。TG領域が活性部位である。

の異常、筋肉の異常、眼の異常、肝機能の異常、骨の異常等があげられる<sup>15-19)</sup>。このように *NGLY1* 欠損症患者は全身に重篤な症状を呈するため、その治療法の開発が急務であるが、その病理メカニズムに関してはよくわかっていないのが現状である。

*NGLY1* 欠損症に関して報告されている代表的な症状について、以下に少し具体的に示す。発育遅延に関しては、すべての患者でみられている症状であり、特に発育という観点からいうと幼年期中期から体重があまり増加しないという症状が報告されている。神経系の異常に関しては、自分の意思とは関係なく運動を起こしてしまう錐体外路症

状(てんかん、舞踏病、アテトーゼ、ジストニア等)がみられている。また、脳のMRI画像解析からは、脳萎縮が進行しやすいことも報告されている。筋肉の異常に関しては、筋萎縮や筋緊張低下といった症状が報告されている。眼の異常に関しては、涙が出ない/出にくい無涙症が報告されている。それ以外にも眼瞼下垂や角膜疾患(角膜潰瘍、角膜混濁等)が報告されている。肝機能の異常については、血液検査において肝機能の指標となるアスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)やアラニンアミノ酸転移酵素(ALT)の数値が上昇していることが報告されている。一部の患者においては、腹部エコー検査により肝臓の繊維化



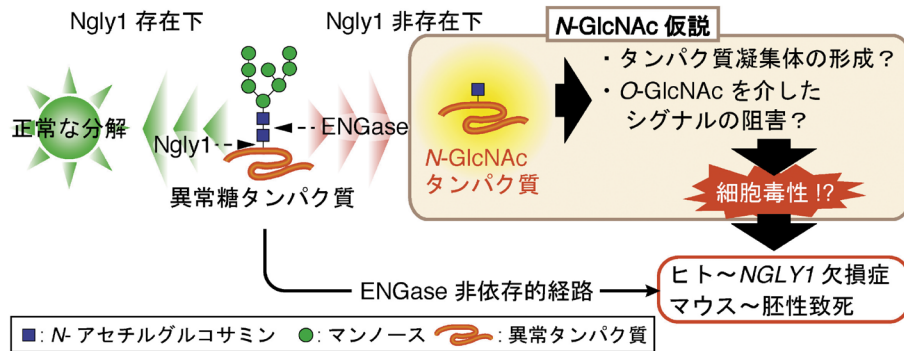


図3 N-GlcNAc 仮説

Ngly1 存在下では、異常糖タンパク質の分解は正常に行われ、異常は生じない。一方で、Ngly1 非存在下では ENGase が異常糖タンパク質に直接作用してしまうことで、N-GlcNAc タンパク質化された異常糖タンパク質を形成し、この N-GlcNAc タンパク質がタンパク質凝集体の形成や O-GlcNAc 修飾を介したシグナル伝達を阻害することで、細胞毒性が発揮され、マウスの致死性やヒト疾患が引き起こされるという仮説 (N-GlcNAc 仮説)。

の可能性が示唆されてもいる。骨の異常に関しては、背骨の弯曲（脊椎側弯症）、骨年齢の遅延、骨密度の低下等が報告されている。このように、全身的に重篤な症状を呈することはわかってきている一方で、なぜ Ngly1 の変異がこれらの異常を引き起こすのかについては、残念ながら不明である。

これまでに報告された *NGLY1* 欠損症患者における *NGLY1* 遺伝子の変異については、16 種類の変異が報告されており（そのうち一つはエキソンではなくイントロンにおける変異、表 2）、その中でもナンセンス変異 [c.1201A>T(p.R401X)] が最も頻繁にみられている。この c.1201A>T(p.R401X) の変異点は Ngly1 の活性部位には位置しておらず、活性部位のエキソンに位置する変異としては、c.930C>T(p.G310G (splice site)), c.931G>A(p.E311K), c.953T>C(p.L318P) の 3 変異があげられる（図 2）。しかしながら、現在のところ、変異の種類と患者の症状との間に相関はみられていない。

現在までに報告された患者はすべて白人であるが、人種によっても *NGLY1* 欠損症患者の症状に違いが出るのではないかと推測される。つまり、他の人種（たとえば黄色人種等）では、実は *NGLY1* 欠損症患者が存在するのに、その症状が非常に緩和なために発見されていない、というようなことも考えられる。

## 5. *NGLY1* 欠損症の症状とマウスの表現型の比較

ヒトにおいてもマウスにおいても、Ngly1 の変異／欠損が重篤な疾患／表現型を引き起こすことから、Ngly1 が哺乳動物においてきわめて重要な役割を担っていることは明らかである。B6 系統の *Ngly1/Engase*-DKO マウス、および、B6 系統と ICR 系統を交配させて作出した *Ngly1*-KO マウスで観察された、体重の低減、筋肉／神経系の異常（尾懸垂時の後肢の把持）、背骨の弯曲などは、*NGLY1* 欠損症患者において報告されていた発育遅延、神経系・筋肉・骨の異常と類似しており、今後、これらのマウスをさらに解

析していくことで、*NGLY1* 欠損症の病理メカニズムの解明に結びつけられる可能性がある。また、これらのマウスは *NGLY1* 欠損症に対する治療候補化合物等が出てきた際には、その薬効評価のためのモデル動物としても利用できる可能性がある。

B6 系統において *Ngly1*-KO マウスの発生段階の致死性が *Engase* 欠損により部分的に回避されたこと、B6 系統と ICR 系統を交配させて作出した成体の *Ngly1*-KO マウスの異常も同様に *Engase* 欠損により部分的に回避されたことから、ENGase が *NGLY1* 欠損症における有用な治療標的となりうる可能性も示唆される。特に、B6 系統と ICR 系統を交配させて作出したマウスの解析では、成体の *Ngly1*-KO マウスが示す体重の低減という *NGLY1* 欠損症患者でも報告されていた症状を、*Engase* 欠損により回避できていたことから、患者の症状緩和に有効な医薬品の開発につながるのではないかと期待される。

マウスにおいては、その遺伝的背景を変化させることで、*Ngly1* 欠損による表現型を大きく変えることができた。前述のとおり、現在までに報告されている *NGLY1* 欠損症患者はすべて白人であるが、もし他の人種において *NGLY1* 欠損症患者が見つかり、その症状が緩和だった場合、人種間で顕著に発現パターンの異なる遺伝子の同定等を通して、*NGLY1* 欠損症の治療標的候補分子を発見できる可能性がある。

## 6. おわりに

*NGLY1* 欠損症の発見により、Ngly1 の哺乳動物においてどのような役割を担っているのかは急速に着目されてきている。我々は、細胞・マウスを用いた解析から、Ngly1 のその役割の解明に取り組んできた。我々の解析結果から、ENGase が *Ngly1* 欠損により引き起こされる異常と深く関わっていること、*Engase*-KO マウスが特に異常を示さないことが明らかとなり、ENGase が治療標的となる可能性が強く示唆されている。実際に最近、ENGase 阻害剤となり

うる化合物の同定に取り組んだ研究も発表されてきている<sup>20)</sup>。

ENGaseがNgly1欠損に起因する異常に関与するメカニズムとして、我々は“N-GlcNAc仮説”というものを考えている。これは、Ngly1非存在下においては、ENGaseが異常糖タンパク質に直接作用し、N結合型糖鎖付加部位にGlcNAc 1残基を残した“N-GlcNAcタンパク質”を産生し、このN-GlcNAcタンパク質が細胞毒性を発揮しているのではないか、という仮説である（図3）。この仮説を検証しNGLY1欠損症の病理メカニズムの解明に近づくべく、内在性のN-GlcNAcタンパク質の探索・解析に現在取り組んでいる。

一方で、Engase欠損だけでは、Ngly1欠損に起因する異常をすべて回避できないのも事実である。たとえば、マウス発生段階においては、心室中隔欠損や浮腫といった異常は回避可能だが貧血については回避できず、マウス成体においては、体重の低減は回避可能だが尾懸垂時の後肢の把持は回避できない<sup>12)</sup>。

Ngly1欠損により引き起こされる異常は、ENGase依存的／非依存的な経路のように、さまざまな要因が複雑に絡み合っていると考えられ、一筋縄ではゴールにたどり着くのは難しそうであるが、だからこそ研究のやりがいがあるともいえる。さまざまな要因の一つとして、最近、NFE2L1 (Nrfl) という転写因子が着目されている。Nrflは、プロテアソーム機能低下時のプロテアソームサブユニットの遺伝子発現の調節、酸化ストレスに対する遺伝子発現の調節等を行う転写因子であるが、最近、線虫を用いた研究により、Nrflの転写活性に、Ngly1の機能が重要であることが示されたため<sup>21)</sup>、注目を集めている。基礎生物学的に、また、治療法開発のために有用な知見を得るために、細胞質における糖鎖分解のみならず、細胞質におけるタンパク質分解系（ユビキチン-プロテアソーム系、オートファジー）との関連、それらの分子の発現調整を行う転写因子との関連、異なる遺伝的背景による影響との関連等、さまざまな角度から研究に取り組んでいくことが今後必要である。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多くの共同研究者の先生、糖鎖代謝学研究チームのメンバーに多大なるご協力をいただきました。心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Suzuki, T. (2016) *Mol. Aspects Med.*, **51**, 89–103.
- 2) Suzuki, T. (2015) *J. Biochem.*, **157**, 23–34.
- 3) Suzuki, T., Huang, C., & Fujihira, H. (2016) *Gene*, **577**, 1–7.
- 4) Need, A.C., Shashi, V., Hitomi, Y., Schoch, K., Shianna, K.V., McDonald, M.T., Meisler, M.H., & Goldstein, D.B. (2012) *J. Med. Genet.*, **49**, 353–361.
- 5) Hosomi, A., Tanabe, K., Hirayama, H., Kim, I., Rao, H., & Suzuki, T. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 24324–24334.
- 6) Masahara-Negishi, Y., Hosomi, A., Della Mea, M., Serafini-Fracassini, D., & Suzuki, T. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1820**, 1457–1462.
- 7) Wiertz, E.J., Jones, T.R., Sun, L., Bogoy, M., Geuze, H.J., & Ploegh, H.L. (1996) *Cell*, **84**, 769–779.
- 8) Funakoshi, Y., Negishi, Y., Gergen, J.P., Seino, J., Ishii, K., Lenarz, W.J., Matsuo, I., Ito, Y., Taniguchi, N., & Suzuki, T. (2010) *PLoS One*, **5**, e10545.
- 9) Habibi-Babadi, N., Su, A., de Carvalho, C.E., & Colavita, A. (2010) *J. Neurosci.*, **30**, 1766–1776.
- 10) Seiler, S. & Plamann, M. (2003) *Mol. Biol. Cell*, **14**, 4352–4364.
- 11) Suzuki, T., Park, H., Hollingsworth, N.M., Sternglanz, R., & Lenarz, W.J. (2000) *J. Cell Biol.*, **149**, 1039–1052.
- 12) Fujihira, H., Masahara-Negishi, Y., Tamura, M., Huang, C., Harada, Y., Wakana, S., Takakura, D., Kawasaki, N., Taniguchi, N., Kondoh, G., Yamashita, T., Funakoshi, Y., & Suzuki, T. (2017) *PLoS Genet.*, **13**, e1006696.
- 13) Huang, C., Harada, Y., Hosomi, A., Masahara-Negishi, Y., Seino, J., Fujihira, H., Funakoshi, Y., Suzuki, T., Dohmae, N., & Suzuki, T. (2015) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 1398–1403.
- 14) Fukuda, T., Hashimoto, H., Okayasu, N., Kameyama, A., Onogi, H., Nakagawasai, O., Nakazawa, T., Kurosawa, T., Hao, Y., Isaji, T., Tadano, T., Narimatsu, H., Taniguchi, N., & Gu, J. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 18434–18443.
- 15) Caglayan, A.O., Comu, S., Baranoski, J.F., Parman, Y., Kaymakcalan, H., Akgumus, G.T., Caglar, C., Dolen, D., Erson-Omay, E.Z., Harmanci, A.S., Mishra-Gorur, K., Freeze, H.H., Yasuno, K., Bilguvar, K., & Gunel, M. (2015) *Eur. J. Med. Genet.*, **58**, 39–43.
- 16) Enns, G.M., Shashi, V., Bainbridge, M., Gambello, M.J., Zahir, F.R., Bast, T., Crimian, R., Schoch, K., Platt, J., Cox, R., Bernstein, J.A., Scavina, M., Walter, R.S., Bibb, A., Jones, M., Hegde, M., Graham, B.H., Need, A.C., Oviedo, A., Schaaf, C.P., Boyle, S., Butte, A.J., Chen, R., Chen, R., Clark, M.J., Haraksingh, R., Consortium, F.C., Cowan, T.M., He, P., Langlois, S., Zoghbi, H.Y., Snyder, M., Gibbs, R.A., Freeze, H.H., & Goldstein, D.B. (2014) *Genet. Med.*, **16**, 751–758.
- 17) Heeley, J. & Shinawi, M. (2015) *Am. J. Med. Genet. A*, **167A**, 816–820.
- 18) Lam, C., Ferreira, C., Krasnewich, D., Toro, C., Latham, L., Zein, W.M., Lehky, T., Brewer, C., Baker, E.H., Thurm, A., Farmer, C.A., Rosenzweig, S.D., Lyons, J.J., Schreiber, J.M., Gropman, A., Lingala, S., Ghany, M.G., Solomon, B., Macnamara, E., Davids, M., Stratakis, C.A., Kimonis, V., Gahl, W.A., & Wolfe, L. (2017) *Genet. Med.*, **19**, 160–168.
- 19) Bosch, D.G., Boonstra, F.N., de Leeuw, N., Pfundt, R., Nillesen, W.M., de Ligt, J., Gilissen, C., Jhangiani, S., Lupski, J.R., Cremers, F.P., & de Vries, B.B. (2016) *Eur. J. Hum. Genet.*, **24**, 660–665.
- 20) Bi, Y., Might, M., Vankayalapati, H., & Kuberan, B. (2017) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 2962–2966.
- 21) Lehrbach, N.J. & Ruvkun, G. (2016) *eLife*, **5**, e17721.

## 著者寸描

## ●藤平 陽彦（ふじひら はるひこ）



順天堂大学大学院難病の診断と治療研究センター糖鎖創薬研究室博士研究員，国立研究開発法人理化学研究所グローバル研究クラスタシステム糖鎖生物学研究グループ糖鎖代謝学研究チーム客員研究員，博士（薬学）。

■略歴 2008年北海道大学理学部卒業，10年同大学院生命科学院修了，13年東京大学大学院薬学系研究科修了，同年～理

化学研究所糖鎖代謝学研究チーム特別研究員，16年～順天堂大学糖鎖創薬研究室博士研究員。

■研究テーマ 哺乳動物における糖鎖脱離酵素群の生理機能解明。

■抱負 マウスを用い，哺乳動物個体レベルで糖鎖脱離酵素（特にNgly1, ENGase）の欠損がもたらす異常，その異常が引き起こされるメカニズムを解明したい。

■ウェブサイト 順天堂：<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/laboglyco/> 理研：[http://www.riken.jp/research/labs/grc/sys\\_glycobiol/glycometabolome/](http://www.riken.jp/research/labs/grc/sys_glycobiol/glycometabolome/)

■趣味 研究，料理。

## ●鈴木 匡（すずき ただし）

国立研究開発法人理化学研究所グローバル研究クラスタシステム糖鎖生物学研究グループ糖鎖代謝学研究チームチームリーダー。

他は本誌88巻2号，p. 191をご参照ください。