

## 29【P1】Ⅲ-006

哺乳類 O-マンノース転移酵素の同定: 先天性筋ジストロフィー症原因遺伝子 POMT1 による O-Man 型糖鎖合成機構

○萬谷 博<sup>1</sup>, 千葉 厚郎<sup>2</sup>, 吉田 有人<sup>3</sup>, Xiaohui Wang<sup>4</sup>, 千葉 靖典<sup>4</sup>, 地神 芳文<sup>4</sup>, Richard Margolis<sup>5</sup>, 遠藤 玉夫<sup>1</sup>(<sup>1</sup>都老人研・糖蛋白質,<sup>2</sup>杏林大医・神経内科,<sup>3</sup>キリンビール・基盤研,<sup>4</sup>産総研・糖鎖工学,<sup>5</sup>Dept. Pharmacol., NY Univ. Med. Center)

Walker-Warburg syndrome (WWS) は先天性筋ジストロフィーに眼奇形と滑脳症を伴う常染色体劣性遺伝病である。その原因遺伝子 *POMT1* (protein O-mannosyl-transferase 1) は、酵母の *O*-mannosyltransferase (*pmt*) に相同性があることから、WWS の発症原因に *O*-Man 型糖鎖異常が考えられている。哺乳類の *pmt* として *POMT1* と *POMT2* が報告されているが、これらの実際の酵素活性についてはこれまで全く明らかにされていない。今回、我々は哺乳類における *POMT* 活性の測定法を確立し、*POMT1* と *POMT2* の糖転移酵素活性を明らかにしたので報告する。

*POMT* は *pmt* と同様に 7 回膜貫通型蛋白質であると予想されるが、*pmt* 活性測定法では *POMT* 活性は全く検出できない。そこで、基質と界面活性剤を検討し、糖供与体に mannosylphosphoryldolichol、糖受容体に *O*-Man 型糖鎖を有することが分かっている  $\alpha$ -dystroglycan の GST 融合蛋白質、界面活性剤に octyl-thioglucoiside を用いることにより、哺乳動物細胞の *POMT* 活性の検出に成功した。次に、ヒト *POMT1* 及び *POMT2* を HEK293T 細胞に発現させ、上記の測定法により酵素活性を調べた。その結果、*POMT1* と *POMT2* を共発現させた細胞で *POMT* 活性の顕著な上昇が観察された。一方、*POMT1* 或いは *POMT2* の単独発現では活性の上昇は全く見られなかった。このことから、*POMT1* と *POMT2* は *O*-mannose 転移酵素であることが明らかとなり、その活性発現に *POMT1*-*POMT2* 複合体形成の必要性が示唆された。また、WWS の原因が *O*-Man 型糖鎖不全であることが確認され、脳や筋組織における *O*-Man 型糖鎖の重要性が示された。