

## 30-0026 W28-10

先天性筋ジストロフィー症の原因遺伝子 *POMT1* の変異による *O*-マンノース型糖鎖生合成への影響

○萬谷 博<sup>1</sup>, 赤阪 啓子<sup>1</sup>, 遠藤 玉夫<sup>1</sup>(<sup>1</sup>都老人研・糖蛋白質)

【目的】 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。原因遺伝子として *POMT1* (protein *O*-mannosyl-transferase 1) が同定されており、現在までに WWS 患者から *POMT1* 遺伝子の変異が 7 種類検出されている。我々はこれまでに、*POMT1* が *O*-マンノース (*O*-Man) 転移酵素であり、その触媒活性に *POMT2* が必要であることを明らかにしている。このことは、*O*-Man 型糖鎖の異常が WWS の発症に関与することを示唆している。そこで今回、WWS 患者に見られる *POMT1* の変異が *O*-Man 転移酵素活性に与える影響について検討した。

【方法】 Site-directed mutagenesis 法により変異を導入した *POMT1* の cDNA を作製した。バキュロウイルス発現系により、Sf9 細胞に各変異型 *POMT1* および正常型 *POMT1* を *POMT2* と共発現させ、*O*-Man 転移酵素活性を測定した。

【結果と考察】正常型 *POMT1* と *POMT2* の共発現により Sf9 細胞の *O*-Man 転移酵素活性は顕著に上昇した。一方、発現させた全ての変異型 *POMT1* では *POMT2* との共発現による活性の上昇は観察されなかった。この結果から、WWS 患者で見られる *POMT1* の全ての変異は *O*-Man 転移酵素活性を消失させることが分かり、WWS 患者の体内では *O*-Man 型糖鎖の生合成が起こらないことが示唆された。

以上より、WWS の原因が *O*-Man 型糖鎖不全であることが明らかとなり、脳や筋組織における *O*-Man 型糖鎖の重要性が示された。