

25V-am04

筋ジストロフィー症原因遺伝子 *TMEM5* はジストログリカンの機能糖鎖修飾に必要な β 1,4-xylosyltransferase をコードする

○萬谷 博¹, 山口 芳樹², 金川 基³, 小林 千浩³, 田尻 道子⁴, 赤阪-萬谷 啓子¹, 川上 宏子⁵, 水野 真盛⁵, 和田 芳直⁴, 戸田 達史³, 遠藤 玉夫¹ (¹都健康長寿研, ²理研, ³神戸大院医, ⁴大阪府立母子医療研, ⁵野口研)

O-マンノース (Man) 型糖鎖の異常は中枢神経障害を伴う先天性筋ジストロフィー症の原因となる。病態の中心は α -ジストログリカン (α -DG) と細胞外マトリックス分子との結合障害であり α -ジストログリカナパチーと総称される。細胞外マトリックス分子はグルクロン酸 (GlcA) とキシロース (Xyl) からなる繰り返し構造 (GlcA-Xyl リピート) を介して α -DG に結合する。最近我々は、このリピートが *O*-Man 型糖鎖のコア M3 構造に 2 個のリビトール 5 リン酸 (Rbo5P) を介して結合していることを明らかにした (-GlcA β 1-4Xyl-Rbo5P-1Rbo5P-3GalNAc β 1-3GlcNAc β 1-4(phospho-6)Man-Ser/Thr)。しかし、この構造中の Xyl-Rbo5P の結合とその合成酵素は未解明であった。*O*-Man 型糖鎖の生合成に関わる糖転移酵素の多くは α -ジストログリカナパチーの原因遺伝子であり、*TMEM5* もその一つであるが機能は不明であった。今回我々は、*TMEM5* が *O*-Man 型糖鎖上に形成される Xyl-Rbo5P の合成を担う xylosyltransferase であることを明らかにした。NMR 法により *TMEM5* が形成する糖鎖構造を解析し、その構造が Xyl β 1-4Rbo5P であることを明らかにした。 α -ジストログリカナパチー患者より検出された *TMEM5* の 2 種の点変異 (Y339C, R340L) は、いずれも *TMEM5* 活性を消失させた。また、CRISPR/Cas9 システムにより *TMEM5* 遺伝子を欠損させた細胞は、*O*-Man 型糖鎖上の GlcA-Xyl リピートを形成できなかった。以上より、*TMEM5* は *O*-Man 型糖鎖の生合成に関わる UDP-xylose:ribitol-5-phosphate β 1,4-xylosyltransferase であると結論した。本研究により α -ジストログリカナパチーの発症に関わる *O*-Man 型糖鎖 (コア M3 構造) の完全な構造が明らかになったことから、本疾患の病態解明、さらには治療法への応用が期待される。