

26PA-am002

筋ジストロフィー症原因遺伝子産物フクチンはジストログリカン糖鎖にグリセロールリン酸を導入する活性を有する

○今江 理恵子¹, 萬谷 博¹, 津元 裕樹², 田中 智博³, 水野 真盛³, 金川 基⁴, 小林 千浩⁴, 戸田 達史⁵, 遠藤 玉夫¹ (¹都健康長寿研・分子機構, ²都健康長寿研・プロテオーム, ³野口研・糖鎖有機化学, ⁴神戸大院医 神経内科/分子脳科学, ⁵東大院医 神経内科学)

細胞表面蛋白質である α ジストログリカン (α DG) は、高度に糖鎖修飾を受ける細胞外マトリックス結合分子である。 α DG の糖鎖異常は、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。日本で頻度の高い福山型筋ジストロフィー (原因遺伝子: フクチン) も、 α DG の糖鎖異常によって引き起こされる。我々はこれまでに、フクチンは α DG の糖鎖合成酵素の一つであり、リビトールリン酸 (RboP) を転移して (RboP-3GalNAc β 1-3GlcNAc β 1-4(phospho-6)Man-Ser/Thr) という糖鎖構造を形成することを明らかにした (Kanagawa *et al*, 2016)。最近、細胞に発現させたリコンビナント α DG の糖鎖解析から、 α DG の糖鎖には RboP の代わりにグリセロールリン酸 (GroP) を有する構造がわずかながら存在することが報告された (Yagi *et al*, 2016)。本研究では、フクチンが *in vitro* において GroP を転移する活性を有するか検証した。フクチンは CDP-Rbo をドナーとし、糖ペプチドに RboP を転移するが、CDP-Gro をドナーとして添加した場合にも、CDP-Rbo より活性が低いものの GroP を転移することが明らかになった。また、 α DG の糖鎖合成においてフクチンの次に機能する FKRП は、CDP-Rbo をドナーとして 2 個目の RboP を転移するが、FKRП は GroP が転移された糖ペプチドにはもはや RboP を転移できないことが明らかになった。さらに、フクチンの酵素反応系に CDP-Rbo と CDP-Gro を混在させると、フクチンの RboP 転移活性が顕著に抑制された。以上の結果から、フクチンによって GroP が転移されると、それ以降の糖鎖伸長が起こらないこと、フクチンの RboP 転移活性は CDP-Gro によって抑制されることが明らかになった。今後、 α DG の糖鎖合成における GroP の意義を明らかにしたい。