

AL09 新規糖鎖修飾機構の理解に基づく筋ジストロフィー症の病態解明と創薬への応用
Elucidation of pathology and drug development for muscular dystrophy through the
comprehension of novel glycosylation mechanisms

萬谷 博 (Hiroshi MANYA)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology)

タンパク質のセリンあるいはトレオニンにマンノース (Man) を介して結合する糖鎖を *O*-Man 型糖鎖といい、哺乳類では 1997 年に初めて発見された。最初に同定された *O*-Man 型糖鎖の構造は、 $\text{Sia}\alpha 2\text{-3Gal}\beta 1\text{-4GlcNAc}\beta 1\text{-2Man}$ からなる四糖構造であり、骨格筋や脳、末梢神経などの細胞表面に局在するタンパク質である α -ジストログリカン (α -DG) の糖鎖として見いだされた。その後、この糖鎖の生合成を担う *O*-Man 転移酵素 (POMT) と GlcNAc 転移酵素 (POMGNT1) の同定に成功し、これらの酵素が先天性筋ジストロフィー症の原因遺伝子産物であることが明らかとなったことで、*O*-Man 型糖鎖の合成不全が筋ジストロフィー症の原因になるという新たな病態概念「糖鎖異常による先天性筋ジストロフィー症」を提唱した。*O*-Man 型糖鎖不全による先天性筋ジストロフィー症は脳神経系の形成異常を伴うことを特徴とする最重症型の疾患群であり、日本で症例数の多い福山型先天性筋ジストロフィー症などが含まれる。本疾患群は、 α -DG の *O*-Man 型糖鎖異常を原因とすることから α -ジストログリカノパチーと総称される。*O*-Man 型糖鎖は α -DG とラミニンなどの基底膜分子との結合に必要であり、 α -ジストログリカノパチーの病態の中心は、 α -DG と基底膜との結合障害による骨格筋形質膜の脆弱化および脳形成時における神経細胞遊走異常と考えられている。

我々の発見を端緒に α -ジストログリカノパチーの原因遺伝子が 18 種も報告され、さらに、質量分析 (MS) や核磁気共鳴 (NMR) 法など近年の分析技術の著しい進歩により、より高感度・高精度な糖鎖解析が可能となったことで、*O*-Man 型糖鎖に多様な構造が存在することが明らかになり、筋ジストロフィー症に関わるのは最初に発見した四糖構造ではなく、これまで報告されたことのない、新しい構造の *O*-Man 型糖鎖であることが分かってきた。最近我々は、高精度な質量分析により α -DG の *O*-Man 型糖鎖には 2 個のリビトールリン酸 (RboP) が直列に配置した構造が存在することを明らかにした。RboP を含む糖鎖は哺乳類では初めての発見であった。さらに、これまで機能不明であった α -ジストログリカノパチーの原因遺伝子産物 fukutin、FKRP、ISPD、TMEM5 が RboP 糖鎖の合成に関わる酵素であることを明らかにし、*O*-Man 型糖鎖の完全な構造と生合成経路を解明した。このうち fukutin は福山型の原因遺伝子でありこれまで発症機序が不明であったが、今回の発見によりようやく病態が明らかとなった。本講演では、*O*-Man 型糖鎖の生合成機構の話題を中心に、治療薬開発への応用など、新たな展開期を迎えつつある最新の状況を紹介します。

