



### 糖鎖合成機構とその破綻による先天性筋ジストロフィー

遠藤玉夫

都健康長寿研

糖鎖は構造の多様性や複雑さにより機能解明が遅れていたが、糖鎖構造解析技術の進歩、糖鎖遺伝子のクローニング、糖鎖遺伝子のノックアウト体の解析などにより、免疫、がん、感染、神経・筋、脳、再生医療、発生・分化など生体における糖鎖の重要性や疾患との関わりが明らかになりつつある。

筋ジストロフィーは臨床的に筋力低下を主徴とし、病理学的には筋変性を主病変とする一群の遺伝子疾患の総称である。これまで筋ジストロフィーの主な原因は、ジストロフィンなど筋の構造タンパク質の異常によるものが報告されていたが、我々はタンパク質の翻訳後修飾である糖鎖の異常が原因であるという新しい病態メカニズムを明らかにした。

筋タンパク質 $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖解析により、*O*-マンノース型糖鎖を発見した。この糖鎖の生合成経路の解明に取り組み、糖転移酵素 POMGnT1 と POMT1/2 を明らかにした。その後 POMGnT1 は muscle-eye-brain 病、POMT1/2 は Walker-Warburg 症候群の原因であることを明らかにした。両疾患ともに筋ジストロフィーに加えて滑脳症といった中枢神経系の形成異常を伴うのが特徴である。これらの疾患では $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖不全が共通に観察される。糖鎖の異常が先天性筋ジストロフィーの原因となることが明らかになった初めての例であり、同時に脳神経や筋における糖鎖の重要性が明らかになった。その後臨床症状が類似する他の先天性筋ジストロフィーでも $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖異常が示され、我が国における小児筋ジストロフィーの代表疾患である福山型先天性筋ジストロフィーも含まれる。これらの疾患群は $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖異常を伴うことより、 $\alpha$ ジストログリカノパチーと総称される。我々の研究を切っ掛けに研究が盛んになり、*O*-マンノース型糖鎖はリン酸を含むなど多様な構造であることやキシロース/グルクロン酸の繰り返し糖鎖が基底分子との結合に重要であることなどユニークな特徴を持つことが分かってきた。さらに、現在までに機能不明も含め 18 種類の $\alpha$ ジストログリカノパチーの原因遺伝子が明らかになっている。

最近我々はリビートルリン酸 2 個からなるタンデム構造を *O*-マンノース型糖鎖上に見だし、これまで機能が不明であったフクチン、FKRP、ISPD がこの新規構造の合成に関わることを明らかにした。

本講演では、最近の知見も含め *O*-マンノース型糖鎖合成機構とその破綻による $\alpha$ ジストログリカノパチーについて議論したい。