

筋ジストロフィー症発症の新たな仕組み 原因タンパク質の構造生物学で分かったこと New Pathomechanism of Muscular Dystrophy

遠藤玉夫・都健康長寿研

筋ジストロフィー症は、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。これら筋ジストロフィー症の中に、 α -ジストログリカンの糖鎖の異常を原因とする疾患群がある。これらの疾患は、 α -ジストログリカノパチーと呼ばれ、筋ジストロフィー病変に加え脳奇形や眼症状を伴う最重症タイプに分類される。日本で患者の多い福山型筋ジストロフィーも含まれる。

この糖鎖は、我々が哺乳類で初めて発見した O-マンノース型糖鎖 (O-Man 型糖鎖) である。糖鎖異常による α -ジストログリカノパチーに関する研究は、O-Man 型糖鎖合成に関わる糖転移酵素 POMGnT1 が、 α -ジストログリカノパチーである muscle-eye-brain 病の原因となることを明らかにしたことがスタートである。その後 O-Man 型糖鎖構造の完全決定、および O-Man 型糖鎖の合成に係わる糖鎖合成酵素がすべて明らかにされた。その過程で、我々は POMGnT1 の X 線構造解析を行い、POMGnT1 と fukutin (福山型筋ジストロフィーの原因) は、複合体を形成し共同して糖鎖合成を行っている巧妙なメカニズムを明らかにした。

本研究は糖鎖の新たな合成制御機構を明らかにしたばかりでなく、 α -ジストログリカノパチーに対する糖鎖治療戦略に道を拓いたものと期待される。

参考文献

Kuwabara et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 9280–9285, 2016