



平成28年 8月 4日
地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
大学共同利用機関法人 高エネルギー加速器研究機構

「筋ジストロフィー症発症の新たな仕組みを発見」

○発表内容の概要

東京都健康長寿医療センター研究所の遠藤玉夫副所長、萬谷博研究副部長、高エネルギー加速器研究機構の加藤龍一准教授、桑原直之研究員らの共同研究グループは、先天性筋ジストロフィー症の一種である筋眼脳病の原因となるタンパク質の機能を解明し発症機構を明らかにしました。この研究成果は、今後の病態解明や治療法の開発に大きく貢献するものと期待されます。本研究は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)」に掲載されるのに先立ち、オンライン版（米国東部時間8月1日午後3時：日本時間2日午前5時）に掲載されました。

○ 研究の背景

筋眼脳病は先天性筋ジストロフィー症の一種で全身の筋力が低下する筋ジストロフィーに加えて脳の発達異常を伴うことを特徴とする重篤な遺伝子疾患です。日本に多いことで知られる福山型先天性筋ジストロフィー症^{*1}と同じ症状を呈する類縁疾患であり、未だ病態には不明な点が多く根本的な治療法はありません。私たちは以前に、筋眼脳病の原因遺伝子 *POMGNT1* を発見し、*POMGNT1* は糖鎖を作る“糖転移酵素”というタンパク質であり、遺伝子変異で *POMGNT1* の酵素活性が失われて糖鎖を作れなくなることが発症要因となることを明らかにしています（図1）。しかし、筋眼脳病では、*POMGNT1* の酵素活性では作ることができない糖鎖も無くなることから、*POMGNT1* の機能を解明し、糖鎖異常と病態の関係を明らかにする必要がありました。

○ 研究成果の概要

今回、*POMGNT1* は糖転移酵素と糖結合の2つの機能を持つタンパク質であり、それぞれの機能を使って2種類の糖鎖を合成することを明らかにしました。X線結晶構造解析により *POMGNT1* の立体構造の解明に成功し、1つの *POMGNT1* タンパク質の中に糖転移酵素の機能を持つ部分（図2青）と、糖結合の機能を持つ部分（図2緑）があることを発見しました。さらに、糖結合機能を使って作る糖鎖と、糖転移酵素機能を使って作る糖鎖は異なる構造であることが明らかになりました。今回の発見により、*POMGNT1* は2つの働きをすることがわかり、筋眼脳病の原因となる糖鎖異常を生じるメカニズムが明らかとなりました（図3）。

○ 研究の意義

筋眼脳病は福山型先天性筋ジストロフィー症の類縁疾患です。先日、東京都健康長寿医療センター研究所のグループは、福山型の原因遺伝子 *Fukutin* の機能を解明し発表しました（平成28年2月25日プレスリリース「福山型先天性筋ジストロフィー症の原因を解明」）。また、私たちは以前に *Fukutin* が *POMGNT1* と結合して一緒に働くことを明らかにしており、今回の発見は、筋眼脳病のみではなく福山型の病態を解明する上でも重要な意義があります。本研究の成果は、同様の糖鎖異常を原因とする先天性筋ジストロフィー症の病態解明や診断・治療法の開発に活用されることが期待されます。

○ 掲載論文について

【掲載誌】

米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)」
(オンライン版掲載 米国東部時間 8月1日午後3時：日本時間 2日午前5時)

【掲載論文の英文表題とその和訳および著者】

A novel carbohydrate binding domain of the POMGnT1 stem region modulates O-mannosylation sites of α -dystroglycan.

(POMGnT1に見つかった新規糖鎖結合領域による α -ジストログリカン糖鎖修飾の調節)

桑原直之、萬谷博、山田健之、舘野浩章、金川基、小林千浩、赤阪-萬谷啓子、弘瀬友理子、水野真盛、池口満徳、戸田達史、平林淳、千田俊哉、遠藤玉夫*、加藤龍一* (*共同責任著者)

【掲載論文の要旨】

ジストロフィン糖タンパク質複合体 (DGC) は、細胞膜と基底膜を結合させる働きによって筋肉の維持など様々な生命現象において重要な働きをしています。この細胞膜と基底膜の結合には、 α -ジストログリカン (α -DG: ジストロフィン糖タンパク質複合体のタンパク質) 上の O-マンノース型糖鎖とラミニン (基底膜のタンパク質) との結合が重要です。O-マンノース型糖鎖の欠損は先天性筋ジストロフィー症の原因となります。先天性筋ジストロフィー症の原因となる遺伝子変異の多くは O-マンノース型糖鎖の生合成に関わる遺伝子から見つかっています。先天性筋ジストロフィー症の一種である筋目脳病の原因遺伝子産物である POMGNT1 は GlcNAc β 1,2Man という糖鎖を作る糖転移酵素です。一方で、POMGNT1 は GalNAc β 1,3GlcNAc β 1,4-(phosphate-6)Man という糖鎖の上にポストリン酸構造を作る反応に関わることが推測されていましたが、そのメカニズムは分かっていませんでした。今回得られた POMGNT1 の結晶構造解析の結果は、触媒領域が基質となる O-マンノシル化タンパク質を認識するとき、アミノ酸配列にほとんど依存しない疎水性の相互作用を介するという、私たちのこれまでの結果と一致しました。さらに私たちは、POMGNT1 の幹領域が O-マンノース型糖鎖上に形成される β 結合の GlcNAc に結合するという予想外な結果を見出しました。POMGNT1 はこの糖結合機能を利用して α -DG の特異的なサイトに結合し、GlcNAc β 1,2Man 構造のクラスタリングや Fukutin などのポストリン酸構造の合成酵素の動員に寄与していることが考えられます。本研究結果から、筋目脳病や POMGNT1 欠損マウスに見られる糖鎖異常が生じるメカニズムが明らかとなりました。

【共同研究チーム】

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム 分子機構

遠藤玉夫 副所長、萬谷博 研究副部長、山田健之 研究員、赤阪-萬谷啓子 研究員

大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 構造生物学研究センター

千田俊哉 教授、加藤龍一 准教授、桑原直之 研究員

国立研究開発法人産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門

平林淳 主席研究員、舘野浩章 主任研究員

神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学

戸田達史 教授、小林千浩 准教授、金川基 講師

公益財団法人野口研究所 糖鎖有機化学研究室

水野真盛 研究室長、弘瀬友理子 研究員

横浜市立大学 生命医学研究科 生命情報科学研究室

池口満徳 教授

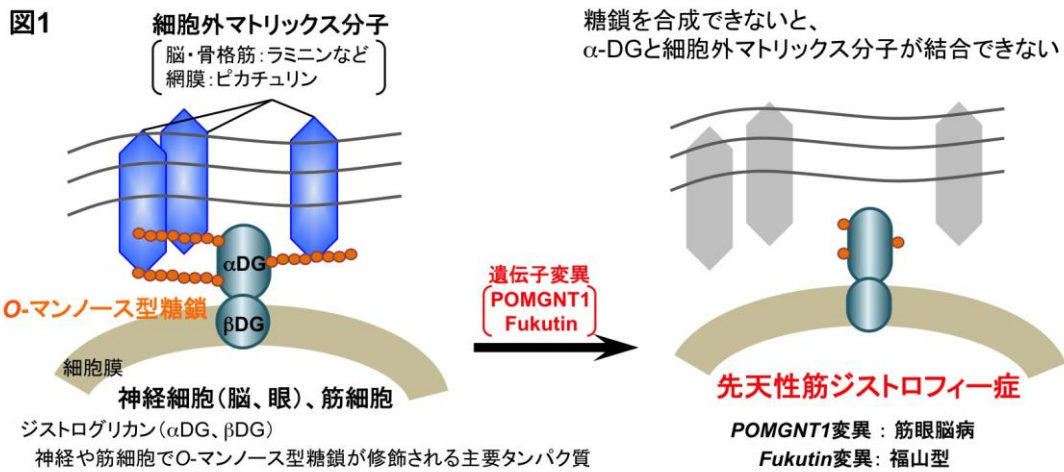


図2

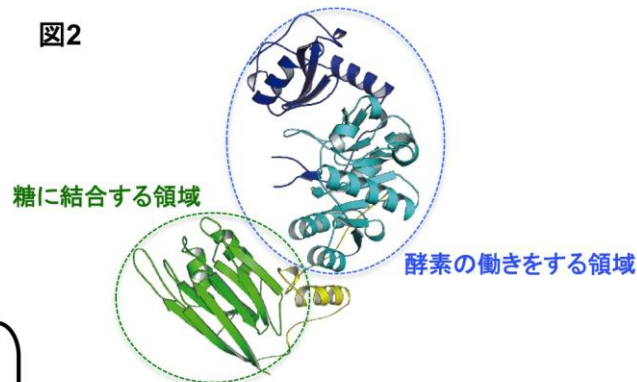
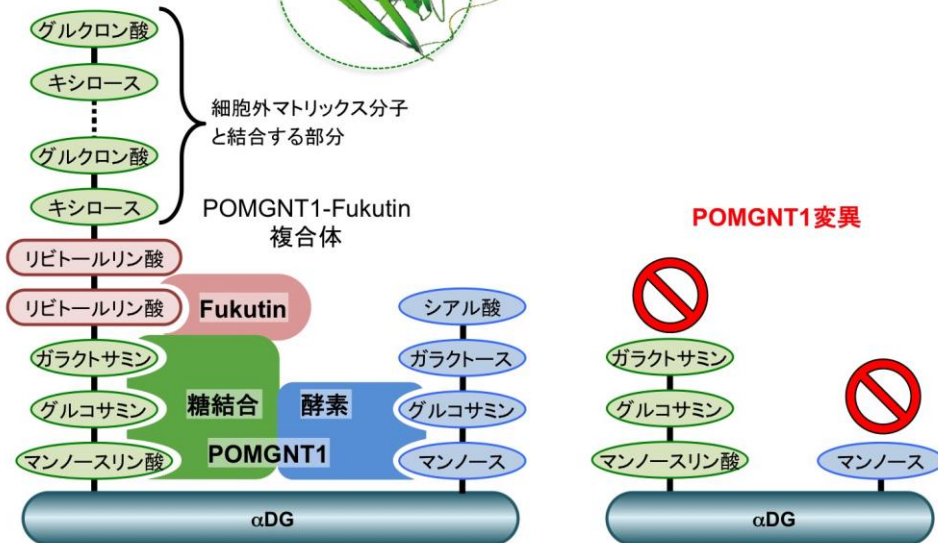


図3



図の説明

(図1) ジストログリカン(脳神経細胞や筋細胞の表面(細胞膜)にあるタンパク質)と細胞外マトリックス分子(細胞と細胞の間隙を埋めているコラーゲンなどのタンパク質群)との結合は、脳や骨格筋の発生や機能において重要な役割を果たしています。このジストログリカンと細胞外マトリックス分子との結合にはO-マンノース型糖鎖が使われています。POMGNT1やFukutinの変異によりO-マンノース型糖鎖を作れなくなると筋眼脳病や福山型先天性筋ジストロフィー症を発症します。

(図2) 今回、X線結晶構造解析によりPOMGNT1の立体構造が明らかとなり、1つのPOMGNT1タンパク質の中に糖転移酵素の働きをする領域と、糖に結合する領域があることを発見しました。

(図3) POMGNT1の酵素機能にはマンノースにグルコサミンを結合させる働きがあります。今回の解析で、POMGNT1は糖結合領域を使って“ガラクトサミン-グルコサミン-マンノースリン酸”という糖鎖に結合することが新たに分かりました。私たちは以前に福山型の原因タンパク質FukutinがPOMGNT1と結合して一緒に働くことを明らかにしていることから、POMGNT1が糖結合機能を利用してFukutinを運んでくることで糖鎖合成を調節するメカニズムが考えられます。

【用語解説】

*1 福山型先天性筋ジストロフィー症

先天性筋ジストロフィーの一種で、日本では1番目に多い小児筋ジストロフィー症。

*2 X線結晶構造解析

X線を利用して1万分の1mmよりも小さいタンパク質分子の立体構造を原子レベルで調べる方法。

【お問い合わせ】

<研究内容について>

東京都健康長寿医療センター研究所

老化機構研究チーム（分子機構） 研究副部長 萬谷 博

電話 03-3964-3241（内線4402） manya@tmig.or.jp

副所長 遠藤 玉夫

電話 03-3964-3241（内線4400） endo@tmig.or.jp

高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 構造生物学研究センター

准教授 加藤龍一

電話：029-864-6177 ryuichi.kato@kek.jp

<報道担当>

高エネルギー加速器研究機構

広報室長 岡田 小枝子

TEL：029-879-6046 FAX：029-879-6049 E-mail：press@kek.jp