



リビトールリン酸と筋ジストロフィー

金川, 基

(Citation)

Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 31(181):SJ76-SJ77

(Issue Date)

2019-07-25

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

© 2019 FCCA (Forum: Carbohydrates Coming of Age)

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90007973>



リビトールリン酸と筋ジストロフィー

金川 基

神戸大学大学院医学研究科分子脳科学分野
FAX: +81-78-382-6288, E-mail: kanagawa@med.kobe-u.ac.jp

キーワード: ジストログリカン異常症, ジストログリカン, FKTN, FKRP, ISPD, 病態機序, 治療戦略

要 約

ジストログリカン異常症はジストログリカンの糖鎖異常によって発症する筋ジストロフィーの総称である。我々は、ジストログリカン糖鎖にリビトールリン酸という新型の修飾体が含まれていること、また、ジストログリカン異常症遺伝子の *FKTN*, *FKRP*, *ISPD*, *TMEM5* がリビトールリン酸糖鎖の生合成に関わることを明らかにし、疾患発症につながる糖鎖の全容解明に貢献を果たした。更に、ジストログリカン異常症モデルマウスを用いて病態機序を解明し、それに基づく治療戦略を提唱してきた。本稿では、リビトールリン酸修飾、ジストログリカン異常症の病態機序と治療法に関する最近の知見を紹介する。

A. はじめに〜ジストログリカン異常症と糖鎖

ジストログリカンは基底膜分子やシナプス分子の細胞表面受容体であり、リガンドとの結合には *O*-マンノース (Man) 型の糖鎖修飾が必要である。骨格筋において、ジストログリカンは基底膜分子のラミニンと、細胞内ではジストロフィンと結合しており、基底膜と細胞骨格を結ぶ役割を果たしているが、糖鎖異常によってこの連携が破綻し発症に至る。ジストログリカン異常症の原因遺伝子は現在18種が知られている。ジストログリカンの糖鎖構造と修飾酵素を図1に示す。*O*-Man型糖鎖として、CoreM1とCoreM3と呼ばれる構造が知られており、CoreM3の先にはグルクロン酸 (GlcA) とキシロース (Xyl) の二糖ユニットからなる繰り返し構造 (GlcA-Xyl リピート) が存在し、リガンド結合を担っている(1, 2)。

B. リビトールリン酸の発見

筆者らは、GlcA-Xyl リピートが効率的に修飾された活性型組換えジストログリカンの調製に世界で初めて成功し、糖質科学的手法を駆使してGlcA-Xyl リピートとCoreM3の間にリビトールリン酸 (RboP) という、これまで哺乳類で存在が知られていなかった新規の翻訳後修飾体が二分子連なったタンデムとして存在することを見出した(3)。更に、この修飾に関わる酵素として、FKTNがCoreM3の *N*-アセチルガラクトコサミン (GalNAc) にRboPを転移する酵素、FKRPが二番目のRboPを転移する酵素であることを明らかにした。RboPの供与体はCDP-リビトール (CDP-Rbo) であり、筆者らを含むいくつかのグループはISPDがCDP-Rbo合成酵素であることを明らかにした。更に、TMEM5がXylを二番目のリビトールにつなぐ酵素であることを示し、ジストログリカ

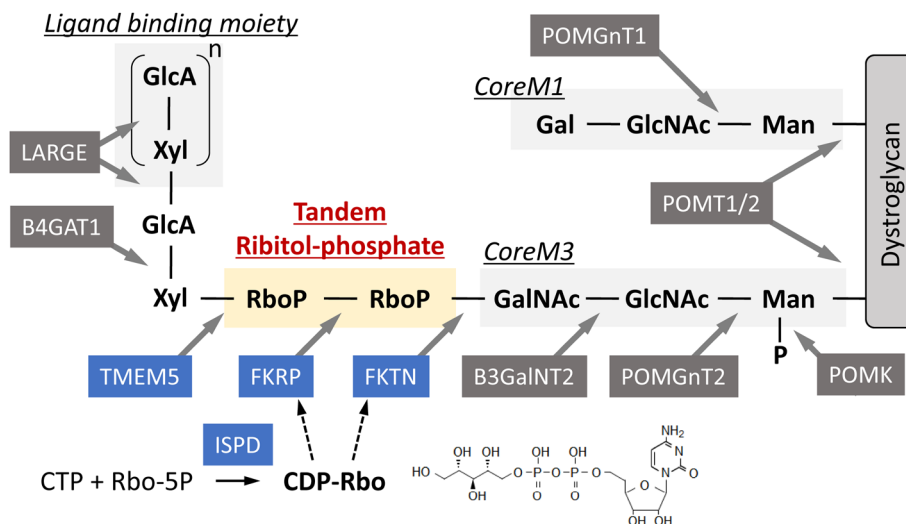


図1. 糖鎖構造とジストログリカン修飾酵素。

ン糖鎖構造と修飾酵素の全容が明らかになった(4)。*FKTN*を原因遺伝子とする福山型筋ジストロフィー (FCMD) は日本で、*FKRP*を原因遺伝子とする肢帯型筋ジストロフィー 2I型は欧米で最も多くみられるジストログリカン異常症であることから、RboPの異常がジストログリカン異常症の大部分を占めることになる。

C. ジストログリカン異常症の病態と治療戦略

FCMDは重度な先天性筋ジストロフィーに加え脳奇形 (II型滑脳症) や精神発達遅滞などの中枢神経障害をみとめる。大多数の患者では、*FKTN*の3'非翻訳領域内へのSINE-VNTR-Aluレトロトランスポゾン挿入変異を認め、この挿入変異によりスプライシング異常が生じる(5)。異常スプライシングを抑えるアンチセンス核酸療法は、根本的な分子標的治療法として注目されている。

ジストログリカン異常症モデルマウスでは、基底膜-細胞膜構造の異常が観察され、運動などの機械的負荷によってただちに筋線維が壊死に至る。筋線維は壊死すると、衛星細胞と呼ばれる幹細胞が活性化し、筋前駆細胞、筋芽細胞を経て筋管に分化することで再生する。筋前駆細胞選択的な*FKTN*欠損マウスでは、進行が早く重篤な筋ジストロフィー病変を示したが、*FKTN*欠損の筋前駆細胞は、増殖・分化活性が減少しており、筋再生能も低下していることがわかった。つまり、ジストログリカン糖鎖は筋細胞膜の物理的安定性の維持のみならず、筋再生にも重要な役割を担っていることが明らかになった(6)。筋再生に異常をしめすモデルであっても、筋線維に選択的な*FKTN*遺伝子治療により病態抑制効果が得られており、発症の引き金となる膜脆弱性の解消が治療戦略として有効であることが示される(6)。

また、脳奇形に関しては、糖鎖異常によるグリア境界膜・基底膜の連続性の破綻と、神経細胞の移動障害が主な発症要因とされているが、筆者らは胎仔期の脳形成過程における糖鎖の残存量が脳病変の重篤度に関わること、更に、*in utero*での遺伝子導入によって構造異常を抑制できることを示し、胎仔治療の可能性も示唆される(7)。

*ISPD*欠損型ジストログリカン異常症では、細胞内CDP-Rbo濃度の低下が病因となるため、CDP-Rboを補充することで糖鎖異常や病態の改善が見込まれる(3)。CDP-Rboの生合

成経路の詳細は明らかになっていないが、リビトールの摂取によって、筋組織内のCDP-Rbo量が増加するとの報告もあり、RboP不全型ジストログリカン異常症への基質補充療法の可能性も挙げられる(8,9)。

D. おわりに

ジストログリカン異常症の発見から実に15年以上の歳月をかけて、糖鎖構造の全貌と修飾酵素が明らかになった。RboP修飾の発見により、分子病態の理解や新たな治療法が見出され、様々な波及効果がもたらされている。一方で、CDP-Rboの生合成機構や、ジストログリカン以外のRboP修飾分子の有無など、今後明らかにすべき課題も多く残っている。今後、RboPの生物学的な意義の理解や病態機序の解明が進み、難病である筋ジストロフィーの克服に向けた研究に拍車がかかることを期待したい。

謝 辞

東京都健康長寿医療センター研究所の遠藤玉夫先生、萬谷博先生、大阪府立母子医療センター研究所の和田芳直先生、田尻道子先生、理化学研究所の山口芳樹先生をはじめ多くの共同研究者の方々に深謝します。また、神戸大学大学院医学研究科の戸田達史先生、小林千浩先生をはじめとした分子脳科学教室の皆様にも深謝します。

参考文献

1. Kanagawa, M., and Toda, T. (2018) *J. Biochem.* **163**, 359–369.
2. Kanagawa, M., and Toda, T. (2017) *J. Neuromuscul. Dis.* **4**, 259–267.
3. Kanagawa, M., Kobayashi, K., Tajiri, M., *et al.* (2016) *Cell Rep.* **14**, 2209–2223.
4. Many, H., Yamaguchi, Y., Kanagawa, M., *et al.* (2016) *J. Biol. Chem.* **291**, 24618–24627.
5. Taniguchi-Ikeda, M., Kobayashi, K., Kanagawa, M., *et al.* (2011) *Nature* **478**, 127–131.
6. Kanagawa, M., Yu, C. C., Ito, C., *et al.* (2013) *Hum. Mol. Genet.* **22**, 3003–3015.
7. Sudo, A., Kanagawa, M., Kondo, M., *et al.* (2018) *Hum. Mol. Genet.* **27**, 1174–1185.
8. Gerin, I., Ury, B., Breloy, I., *et al.* (2016) *Nat. Commun.* **7**, 11534.
9. Cataldi, M. P., Lu, P., Blaaser, A., *et al.* (2018) *Nat. Commun.* **9**, 3448.