



## 「筋疾患発症に関わる新たなメカニズムを発見」

### ○ 発表内容の概要

東京都健康長寿医療センターの遠藤玉夫所長代理、萬谷博研究副部長、今江理恵子研究員らは、先天性筋ジストロフィー症や癌に関わるタンパク質の新たな機能を解明し、新しい発症メカニズムを提唱しました。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、米国生化学・分子生物学会誌「The Journal of Biological Chemistry」に掲載されるのに先立ち、オンライン版（6月8日付）に掲載されました。

### ○ 研究の背景

$\alpha$ -ジストログリカン ( $\alpha$ -DG) は細胞表面の糖タンパク質であり、その糖鎖の異常は、厚生労働省の指定難病である先天性筋ジストロフィー症や網膜色素変性症を引き起こすほか、癌の悪性化にも関わることが分かっています（図1）。私たちはこれまでに、 $\alpha$ -DGの糖鎖合成機構を明らかにし、糖鎖構造の全貌を解明しました。その中で、日本で多い福山型筋ジストロフィー症の原因遺伝子である Fukutin の機能を明らかにし、 $\alpha$ -DGの糖鎖にリビトールリン酸を付加する役割を持つことを報告しました（図2）。最近、 $\alpha$ -DGの糖鎖には、リビトールリン酸の代わりにグリセロールリン酸が結合した構造も存在することが報告されました。しかし、グリセロールリン酸がどのようにして  $\alpha$ -DG の糖鎖に導入されるのか、またグリセロールリン酸を持つ糖鎖にはどのような役割があるのか、明らかになっていませんでした。

### ○ 研究成果の概要

Fukutin は CDP-リビトールからリビトールリン酸を糖鎖に転移する酵素ですが、今回、CDP-グリセロールからグリセロールリン酸を転移する活性も持つことを明らかにしました。通常、 $\alpha$ -DG の糖鎖合成過程では Fukutin の次に FKRP が2個目のリビトールリン酸を転移しますが（図2）、Fukutin によってグリセロールリン酸が転移された糖鎖には、FKRP はもはやリビトールリン酸を転移できず、それ以上糖鎖を伸ばすことができないことが分かりました（図3左）。さらに、FKRP にもグリセロールリン酸転移活性があること、Fukutin と FKRP のリビトールリン酸転移活性は CDP-グリセロールによって阻害されることを明らかにしました（図3右）。本研究から、CDP-グリセロールは  $\alpha$ -DG の糖鎖合成の抑制因子であることが示唆されました。

### ○ 研究の意義

$\alpha$ -DG の糖鎖は、体の中の色々な場所で重要な働きをしており、筋肉の働きを維持したり癌の進行を抑えたりしています。本研究により、CDP-グリセロールによる  $\alpha$ -DG の糖鎖合成の阻害、及びそのメカニズムが明らかになったことで、 $\alpha$ -DG の糖鎖に関わる様々な疾患のメカニズムに新たな知見を与え、病態解明や治療法開発に大きく貢献するものと期待されます。

（問い合わせ先）

東京都健康長寿医療センター研究所 電話 03-3964-3241

老化機構研究チーム（分子機構） 研究副部長 萬谷 博

内線 4402 manya@tmig.or.jp

所長代理 遠藤 玉夫

内線 4400 endo@tmig.or.jp

## ○ 掲載論文について

### 【掲載誌】

米国生化学・分子生物学会誌「The Journal of Biological Chemistry」(オンライン版掲載 6月8日 米国東部時間)

### 【掲載論文の英文表題と著者およびその和訳】

#### **CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional *O*-mannosyl glycan of $\alpha$ -dystroglycan**

Rieko Imae, Hiroshi Many\*, Hiroki Tsumoto, Kenji Osumi, Tomohiro Tanaka, Mamoru Mizuno, Motoi Kanagawa, Kazuhiro Kobayashi, Tatsushi Toda, Tamao Endo (\*corresponding author)

#### **CDP-グリセロールは $\alpha$ -ジストログリカンの機能糖鎖修飾の生合成を阻害する**

今江理恵子、萬谷博\*、津元裕樹、大隅賢二、田中智博、水野真盛、金川基、小林千浩、戸田達史、遠藤玉夫 (\*責任著者)

### 【掲載論文の要旨】

$\alpha$ -ジストログリカン ( $\alpha$ -DG) は高度に糖鎖修飾を受ける細胞表面タンパク質であり、*O*-マンノース (*O*-Man) 型糖鎖を介してラミニンなどの細胞外マトリックス分子と結合します。*O*-Man 型糖鎖の不全は、中枢神経系の障害を伴う先天性筋ジストロフィー症の原因となり、日本で頻度の高い福山型筋ジストロフィー[原因遺伝子: Fukutin]も、 $\alpha$ -DG の糖鎖異常によって引き起こされます。Fukutin は  $\alpha$ -DG の *O*-Man 型糖鎖合成過程でリビトールリン酸を転移します。最近、 $\alpha$ -DG の糖鎖にはリビトールリン酸の代わりにグリセロールリン酸を持つ構造も存在することが報告されました。しかし、グリセロールリン酸の  $\alpha$ -DG 糖鎖への導入機構やその意義は不明でした。今回、私たちは、Fukutin がグリセロールリン酸転移活性を有するか検討しました。Fukutin は CDP-リビトールを使ってリビトールリン酸転移反応を行います。CDP-グリセロールを使ってグリセロールリン酸転移反応も行うことが明らかになりました。 $\alpha$ -DG の糖鎖合成において Fukutin の次に機能する FKRП は、CDP-リビトールを使って2個目のリビトールリン酸を転移しますが、Fukutin によってグリセロールリン酸が転移された糖鎖は FKRП の基質にはならず、それ以降の糖鎖伸長は起こらないことが分かりました。また FKRП も Fukutin と同様に、リビトールリン酸転移活性だけでなくグリセロールリン酸転移活性も有していました。さらに、Fukutin と FKRП に対して CDP-リビトール と CDP-グリセロールは競合的に作用し、CDP-グリセロールの濃度依存的に Fukutin と FKRП のリビトールリン酸転移活性が抑制されることが明らかになりました。以上の結果から、CDP-グリセロールは  $\alpha$ -DG の *O*-Man 型糖鎖合成の抑制因子であることが示唆されました。これまでに哺乳動物におけるグリセロールリン酸転移酵素の報告はなく、Fukutin と FKRП が初めての報告となります。

### 【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 所長代理、萬谷博 研究副部長、今江理恵子 研究員

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 プロテオーム

津元裕樹 研究員

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、田中智博 研究員、大隅賢二 研究員

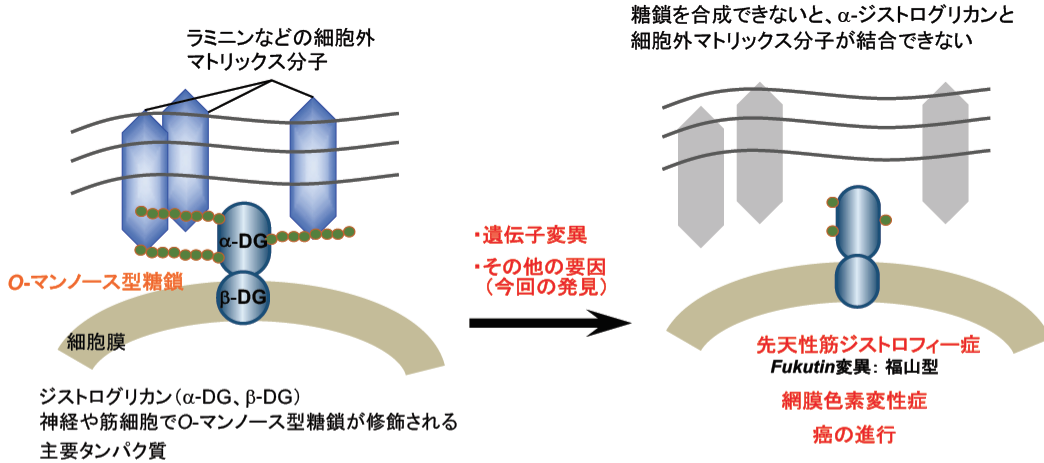
神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学

小林千浩 准教授、金川基 講師

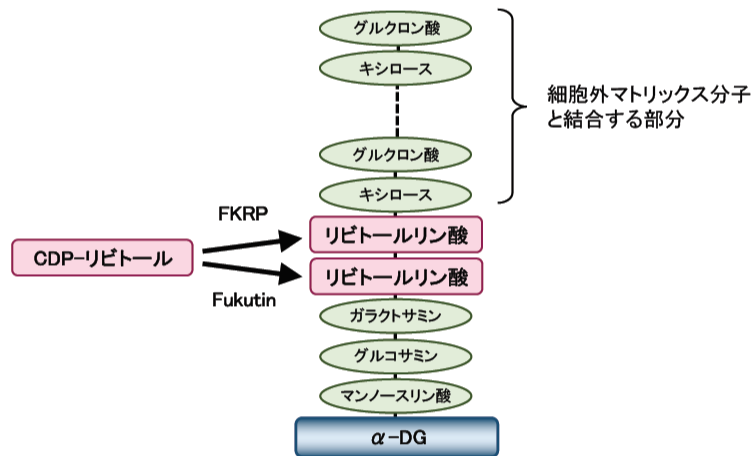
東京大学大学院医学系研究科 神経内科学

戸田達史 教授

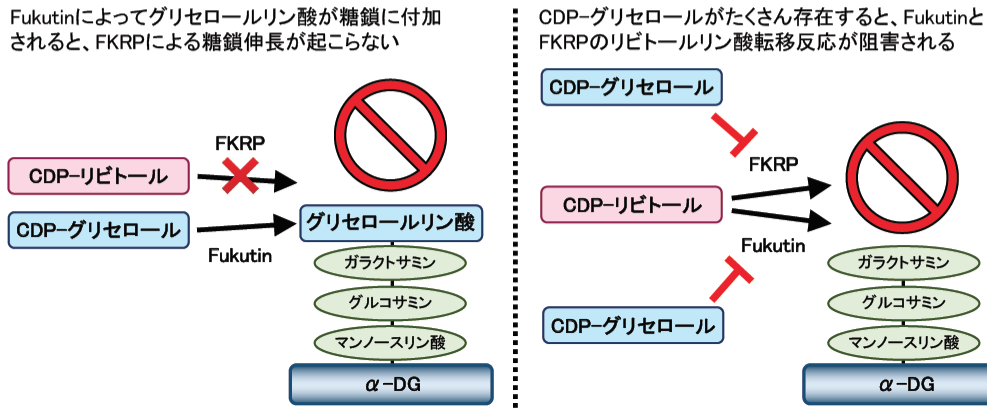
(図1)  $\alpha$ -ジストログリカンの糖鎖と疾患



(図2)  $\alpha$ -ジストログリカンの糖鎖合成におけるFukutin、FKRPの役割



(図3) CDP-グリセロールによる糖鎖合成の阻害メカニズム



図の説明

(図1)  $\alpha$ -DGの糖鎖と疾患:  $\alpha$ -DG(脳神経細胞や筋細胞などの細胞表面にあるタンパク質)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ラミニ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 $\alpha$ -DG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。Fukutinなどの遺伝子変異によりO-マンノース型糖鎖を作れなくなると、先天性筋ジストロフィー症や網膜色素変性症を発症します。また癌の悪性化にも、O-マンノース型糖鎖の消失が関わることが報告されています。今回、遺伝子以外の要因でO-マンノース型糖鎖合成が阻害される新たなメカニズムを発見しました。

(図2)  $\alpha$ -DG の糖鎖合成における Fukutin、FKRP の役割: 先天性筋ジストロフィー症の原因遺伝子産物である Fukutin と FKRP は、CDP-リビトールからリビトールリン酸を順番に  $\alpha$ -DG の O-マンノース型糖鎖に付加します。この反応の後で形成されるグルクロン酸、キシロースの繰り返し構造が、細胞外マトリックス分子との結合に必要です。

(図3) CDP-グリセロールによる糖鎖合成の阻害メカニズム: 今回、CDP-グリセロールが2種類のメカニズムで O-マンノース型糖鎖合成を阻害することを明らかにしました(左図・右図)。(左図) Fukutin は CDP-グリセロールからグリセロールリン酸を糖鎖に付加する酵素活性も持っており、Fukutin によってグリセロールリン酸が付加された糖鎖には FKRP はもはやリビトールリン酸を転移できず、それ以上糖鎖は伸びません。(右図) CDP-グリセロールは、Fukutin や FKRP が CDP-リビトールからリビトールリン酸を糖鎖に付加する反応を阻害し糖鎖の伸長を抑制します。