



平成28年2月26日
地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

「福山型先天性筋ジストロフィー症の原因を解明」

○ 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副所長、神戸大学大学院医学研究科の戸田達史教授、大阪府立母子保健総合医療センターの和田芳直研究所長らの共同研究グループは、厚生労働省指定難病である「福山型先天性筋ジストロフィー症と類縁疾患」の原因となる3つの遺伝子 (*fukutin*, *FKRP*, *ISPD*) の機能を解明し、発症のメカニズム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、Cell Press 社発行の国際科学雑誌「Cell Reports」オンライン版（米国東部時間2月25日正午：日本時間26日午前2時）に掲載されます。

○ 研究の背景

福山型先天性筋ジストロフィー症は、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。日本では小児筋ジストロフィー症の中で2番目に多い疾患ですが、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、福山型先天性筋ジストロフィー症の発症に糖鎖の異常が関わることを明らかにしました。同様に糖鎖異常を原因とする関連疾患の原因遺伝子が現在約18種同定されていますが、今回示した3つの原因遺伝子 *fukutin*（福山型）、*FKRP*（肢帯型）、*ISPD*（ワーカーワーブルグ症候群）の働きが分かっておらず、これらの筋ジストロフィー症で異常になる糖鎖の構造も部分的にしか分かっていませんでした。

○ 研究成果の概要

今回、*fukutin* と *FKRP* が糖鎖をつくる糖転移酵素であること、*ISPD* はその糖鎖合成の材料（CDP-リビトール）をつくる酵素であることを明らかにしました。これら3つの酵素は協力して、脳と筋肉の発達や機能に必要な糖鎖の合成に関わることが分かり、これまで部分的にしか分かっていなかった糖鎖構造の全容を明らかにすることができました。本研究により福山型を始めとする全ての先天性筋ジストロフィー症の研究の飛躍的な進歩が期待されます。また CDP-リビトールの不足が筋ジストロフィー症の一因となることが分かったので、ゲノム編集技術を使って筋ジストロフィー症の特徴を持つ疾患モデル細胞をつくり、CDP-リビトール投与の効果調べました。その結果、糖鎖異常が回復することを確認し CDP-リビトール投与療法という新たな治療法の有効性を示すことに成功しました。

○ 研究の意義

先日、東京都健康長寿医療センターの研究グループは、先天性筋ジストロフィー症と網膜色素変性症に共通する発症メカニズムを発見し発表しました（平成28年2月19日プレスリリース「難病“網膜色素変性症”の原因となる遺伝子変異を発見」）。網膜色素変性症は小児ではなく成人後、加齢に伴い発症する疾患です。本研究の成果は、先天性筋ジストロフィー症に加えて網膜色素変性症や加齢による糖鎖異常疾患の病態解明や診断・治療法の開発に活用されることが期待されます。

（問い合わせ先）

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

内線4400 endo@tmig.or.jp

○ 掲載論文について

【掲載誌】

国際科学雑誌「Cell Reports」（Cell Press 社発行）

（オンライン版掲載 2月25日付米国東部時間正午:日本時間26日午前2時）

【掲載論文の英文表題と著者およびその和訳】

Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy.

Motoi Kanagawa*, Kazuhiro Kobayashi*, Michiko Tajiri*, Hiroshi Many*, Atsushi Kuga*, Yoshiki Yamaguchi, Keiko Akasaka-Many*, Jun-ichi Furukawa, Mamoru Mizuno, Hiroko Kawakami, Yasuro Shinohara, Yoshinao Wada[#], Tamao Endo[#], Tatsushi Toda[#] (*co-first authors, [#]co-corresponding authors)

リビトールリン酸による翻訳後修飾とその欠損による筋ジストロフィー症

金川基*, 小林千浩*, 田尻道子*, 萬谷博*, 久我敦*, 山口芳樹, 赤阪-萬谷啓子, 古川潤一, 水野真盛, 川上宏子, 篠原康郎, 和田芳直[#], 遠藤玉夫[#], 戸田達史[#] (*共同筆頭著者, [#]共同責任著者)

【掲載論文の要旨】

糖鎖修飾は生物に必須の翻訳後修飾で、多くの生命現象や疾患に関わっています。α-ジストログリカン(α-DG)は神経や筋に存在するタンパク質で、細胞外マトリックスの受容体として働いています。α-DGの糖鎖異常は筋ジストロフィーと滑脳症の原因となります。私たちは、これまで未解明となっていたα-DGの部分糖鎖構造が、リビトール5リン酸(Rbo5P, ペントースアルコールリン酸エステル)であることを明らかにしました。Rbo5Pは、α-DGに結合している糖鎖の「根幹領域」から細胞外マトリックスと結合する「結合領域」へと伸長するための足場となる位置に2個直列に配置されていました。さらに、α-ジストログリカンパチー(福山型先天性筋ジストロフィー症と類縁疾患の総称)の3つの原因遺伝子からつくられる3つの酵素が協力して、2個のRbo5Pからなる糖鎖構造の合成に寄与していることを明らかにしました。ISPDはその糖鎖合成の材料となるシチジン二リン酸リビトール(CDP-Rbo)をつくる酵素(CDP-Rbo合成酵素)であり、FukutinとFKRPはCDP-RboからRbo5Pを順次転移する糖転移酵素であることが分かりました。Rbo5P構造を失っているISPD欠損細胞(α-ジストログリカンパチーモデル細胞)を用いてCDP-Rboの投与実験を行ったところα-DGの糖鎖修飾が回復しました。Rbo5Pによる糖鎖修飾は哺乳動物では初めての発見であり、Rbo5P糖鎖修飾の分子基盤となるものです。また、α-DGが関連した疾患の病態解明や治療戦略に活用されることが期待されます。

【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 副所長、萬谷博 研究副部長、赤阪-萬谷啓子 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、久我敦 博士

大阪府立母子保健総合医療センター 代謝部門

和田芳直 研究所長、田尻道子 研究員

理化学研究所 グローバル研究クラスター 糖鎖構造生物学研究チーム

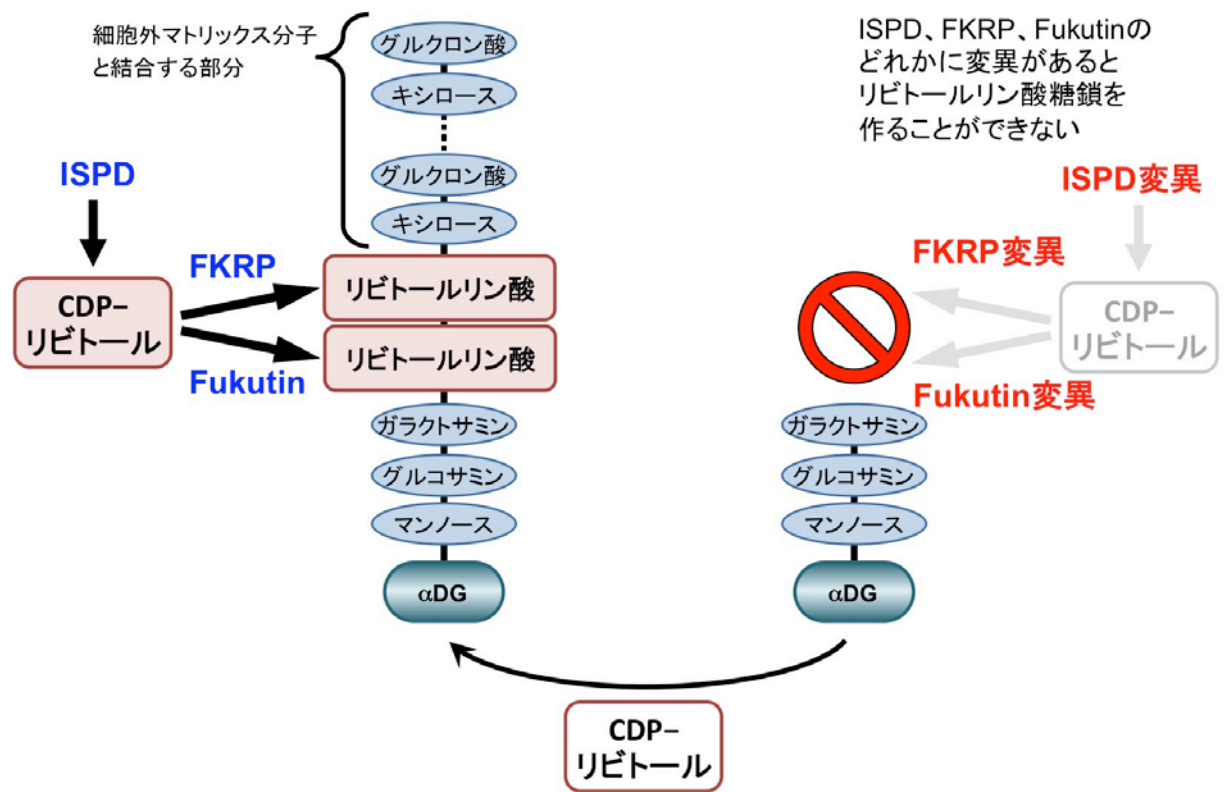
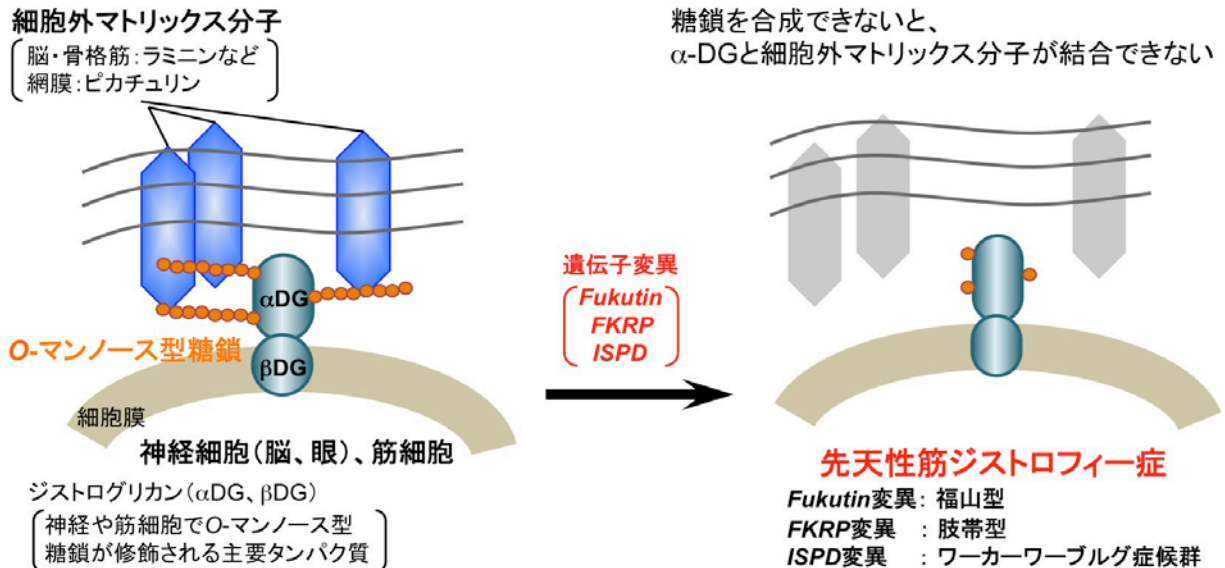
山口芳樹 チームリーダー

北海道大学大学院先端生命科学研究院 次世代ポストゲノム研究センター 複合糖質機能科学グループ

篠原康郎 特任教授、古川潤一 特任助教

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、川上宏子 研究員



CDP-リビトール投与療法→治療効果に期待

図の補足説明

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。今回、Fukutin、FKRP、ISPDの機能が分かり、O-マンノース型糖鎖の合成にリビトールリン酸が必要であることが明らかとなったことで、これまで部分的にしか分かっていなかったO-マンノース型糖鎖の構造の全容を解明することができました。また、CDP-リビトールの不足が筋ジストロフィー症の一因となることから、CDP-リビトール投与の効果調べた結果、糖鎖異常が回復することを確認し、CDP-リビトール投与療法という新たな治療法の有効性を示すことに成功しました。