



平成28年10月17日  
地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター  
国立研究開発法人 理化学研究所

## 「筋ジストロフィー症の原因となる糖鎖構造を解明」

### ○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、萬谷博研究副部長、理化学研究所の山口芳樹チームリーダーらの共同研究グループは、先天性筋ジストロフィー症の原因遺伝子（TMEM5）の機能を解明し、発症に関わる糖鎖の構造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、米国生化学会誌「The Journal of Biological Chemistry」に掲載されるのに先立ち、オンライン版（10月12日付）に掲載されました。

### ○ 研究の背景

先天性筋ジストロフィー症は全身の筋力が低下する遺伝子疾患であり厚生労働省の難病に指定されています。私たちは以前に、糖鎖の異常を原因とするタイプの先天性筋ジストロフィー症を発見し、発症のメカニズムを調べてきました。このタイプの筋ジストロフィー症は脳の発達異常を伴う非常に重篤な疾患ですが、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。これまでに、糖鎖異常を起こす原因遺伝子が18種類見つかっており、この中には日本の小児筋ジストロフィー症の中で2番目に多い福山型先天性筋ジストロフィー症に関わる遺伝子も含まれています。私たちは最近、福山型とその類縁疾患の原因遺伝子 fukutin、FKRP、ISPD の機能を明らかにし、原因となる糖鎖が哺乳動物ではこれまで見つかったことがない新しい構造であることを報告しました<sup>(注1)</sup>。この報告を含めてこれまでに18種の原因遺伝子中17種の機能が明らかになりましたが、これらの遺伝子が作る糖鎖の構造には未だ不明な部分があり、残る1種の原因遺伝子 TMEM5 の機能とこれにより作られる糖鎖構造の完全解明が期待されていました。

### ○ 研究成果の概要

今回、TMEM5 がこれまで解明されていなかった部分の糖鎖をつくる糖転移酵素であることを明らかにしました。さらに NMR（核磁気共鳴）法<sup>(注2)</sup>を用いて TMEM5 によりつくられる糖鎖の構造を詳細に解析し、先天性筋ジストロフィー症の発症に関わる糖鎖の完全な構造を明らかにしました。この糖鎖は脳と筋肉の発達や機能において重要な働きをしていると考えられています。本研究により、これまで部分的にしか分かっていなかった糖鎖の構造が完全に明らかになったことから、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。

### ○ 研究の意義

病気の治療法を開発する上で、その病気の病状と原因を明らかにすることが必要不可欠です。見た目の症状が同じでも原因やメカニズムが異なる場合があり、同じ治療法ではより悪化することもあるからです。また、病気で起こっている異常を理解するには、正常の状態をあらかじめ知っていなければなりません。これまでは筋ジストロフィー症の原因遺伝子の機能や異常を起こす糖鎖構造に未解明の部分があったために、病態や治療について推測の範囲内でしか考えることができませんでした。本研究による原因遺伝子 TMEM5 の機能と健全な筋肉でつくられる糖鎖構造の解明は、筋ジストロフィー症の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。

注1) 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」東京都健康長寿医療センター（平成28年2月26日）

注2) NMR（核磁気共鳴）法：分子を構成している水素や炭素などの原子の状態を調べる方法で分子の構造を知ることができる。医療用の MRI は NMR の原理が利用されている。

（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  
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】

米国生化学会誌「The Journal of Biological Chemistry」(オンライン版掲載 10月12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】

#### **The Muscular Dystrophy Gene *TMEM5* Encodes a Ribitol $\beta$ 1-4 Xylosyltransferase Required for the Functional Glycosylation of Dystroglycan**

Hiroshi Manya\*, Yoshiki Yamaguchi\*, Motoi Kanagawa, Kazuhiro Kobayashi, Michiko Tajiri, Keiko Akasaka-Manya, Hiroko Kawakami, Mamoru Mizuno, Yoshinao Wada, Tatsushi Toda, Tamao Endo (\*co-first authors)

#### **筋ジストロフィー症の原因遺伝子 *TMEM5* はジストログリカンの機能糖鎖修飾に必要なリビトール $\beta$ 1-4キシロース転移酵素をコードする**

萬谷博, 山口芳樹, 金川基, 小林千浩, 田尻道子, 赤阪-萬谷啓子, 川上宏子, 水野真盛, 和田芳直, 戸田達史, 遠藤玉夫 (\*共同筆頭著者)

### 【掲載論文の要旨】

O-マンノース型糖鎖の欠損は $\alpha$ -ジストログリカノパチーの原因となります。 $\alpha$ -ジストログリカノパチーとは $\alpha$ -ジストログリカンの糖鎖異常を原因とする先天性筋ジストロフィー症の一種です。最近、O-マンノース型糖鎖構造の全体像([3GlcA $\beta$ 1-3Xyl $\alpha$ 1]<sub>n</sub>-3GlcA $\beta$ 1-4Xyl-Rbo5P-1Rbo5P-3GalNAc $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-4(phospho-6)Man $\alpha$ 1-)が明らかになり、この糖鎖が細胞外マトリクスのタンパク質と $\alpha$ -ジストログリカンの結合に必要であることが分かりました。しかしながら、この構造中の最初のキシロース(Xyl)とリビトール-5-リン酸(Rbo5P)の結合部位が分かっていませんでした。*TMEM5*は $\alpha$ -ジストログリカノパチーの原因遺伝子であり、XylとRbo5Pの結合に関与する可能性が示唆されていましたが、その実態は全く分かっていませんでした。今回、私たちは、*TMEM5*がO-マンノース型糖鎖上に形成されるXyl-Rbo5P構造の合成を担うキシロース転移酵素であることを明らかにしました。NMRによる詳細な解析の結果、この結合は $\beta$ 1-4結合(Xyl $\beta$ 1-4Rbo5P)であることが明らかとなりました。 $\alpha$ -ジストログリカノパチー患者から見つかった*TMEM5*の2種の点変異は、それぞれ*TMEM5*のキシロース転移活性を消失させることが明らかとなりました。さらに、CRISPR/Cas9システムにより*TMEM5*遺伝子をノックアウトした細胞では、通常O-マンノース型糖鎖上に形成されるべき(-3GlcA $\beta$ 1-3Xyl $\alpha$ 1-)からなる反復構造がつかられなくなることが分かりました。以上の結果より、*TMEM5*は、O-マンノース型糖鎖の生合成経路における“UDP-キシロース:リビトール-5-リン酸 $\beta$ 1-4キシロース転移酵素”であると結論しました。

### 【共同研究チーム】

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、赤阪啓子 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

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

大阪府立母子保健総合医療センター 代謝部門

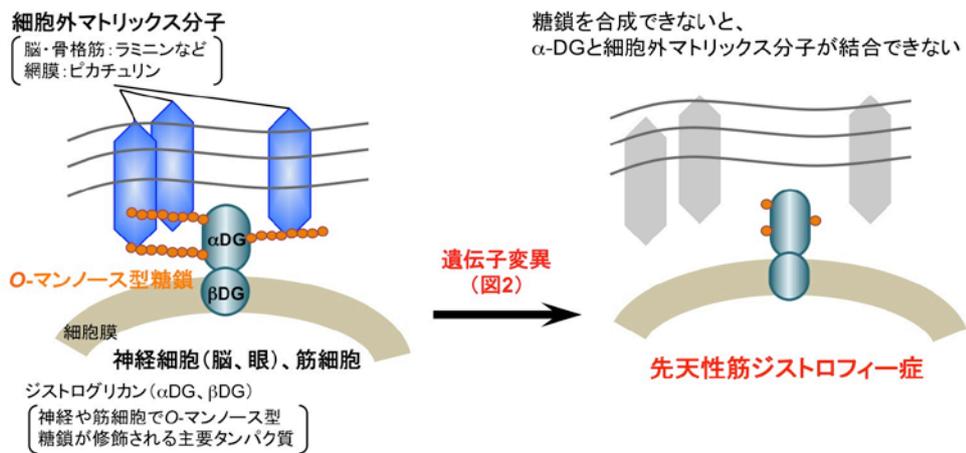
和田芳直 研究員(前所長)、田尻道子 研究員

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、川上宏子 研究員

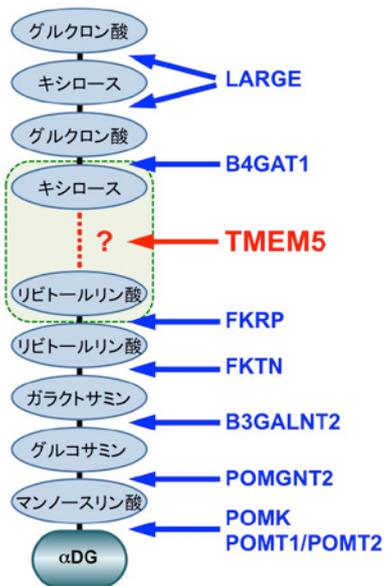
(図1)

糖鎖異常を原因とする先天性筋ジストロフィー症の発症メカニズム

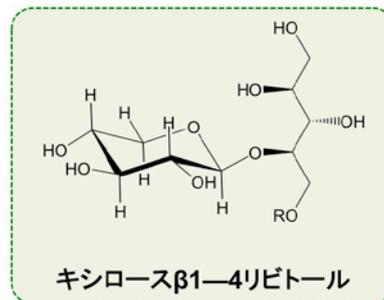


(図2)

O-マンノース型糖鎖の構造と  
各糖鎖をつなげる糖転移酵素  
(原因遺伝子、青字)



NMRで明らかになった構造



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。TMEM5などの原因遺伝子(図2)の変異により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を発症します。

(図2) O-マンノース型糖鎖はジストログリカンの上で各糖転移酵素により糖が一つずつ連結されていくことでつくられます。O-マンノース型糖鎖の合成に関わる酵素(青字)は先天性筋ジストロフィー症の原因遺伝子産物であることが分かっています。この構造の中のキシロースとリビトールリン酸の間の結合とこの部分をつくる酵素が分かかっていませんでした。今回、TMEM5がこのキシロースとリビトールリン酸の結合をつくる酵素であることが明らかになり、NMR法により、キシロース分子とリビトール分子の結合を分析したところ、キシロースの1番目の水酸基(-OH)とリビトールの4番目の水酸基が結合して“キシロース $\beta$ 1-4リビトール”という構造を形成することが明らかになりました。