

## ＜シンポジウム (2)-7-1＞筋疾患研究最前線

## αジストログリカノパチー

戸田 達史<sup>1)</sup>

(臨床神経 2013;53:1104)

福山型筋ジストロフィー (FCMD) は、重度の筋ジストロフィーに脳奇形をともなう常染色体劣性遺伝性疾患であり、日本に多く、われわれの 90 人に 1 人が保因者である。muscle-eye-brain 病 (MEB) などと類似疾患とされる。われわれは原因遺伝子を同定し、遺伝子産物をフクチンと名付けた。また糖転移酵素 POMGn T1 の遺伝子が MEB 原因遺伝子であることを明らかにし、その後同様の原因が相次いで発見され、αジストログリカノパチーという新しい疾患概念が確立された。

ほとんどの FCMD 患者は、フクチン遺伝子の 3' 非翻訳領域に SVA 型レトロトランスポゾンの挿入をみとめるが、疾患の発症機序は不明であった。われわれは近年 FCMD がスプライシング異常症であることをみいだし、この異常スプライシングを制御するアンチセンス核酸をもちい患者細胞およびモデルマウスでの治療に成功した。この治療法はすべての FCMD 患者に適応となる初の根治療法となる可能性があり、今後臨床応用を目指したい。

αジストログリカン (αDG) は糖鎖修飾構造を介して細胞外マトリックス蛋白であるラミニンやアグリリンと結合している。FCMD およびその類縁疾患は αDG の糖鎖修飾異常を病

態として共有する。近年ラミニンとの結合に重要な αDG 糖鎖修飾構造として O-マンノースの 6 位炭素からリン酸ジエステル結合を介して分枝する未知の糖鎖修飾構造 (ポストリン酸修飾構造) が注目されている。FCMD 患者培養筋細胞や Large 変異マウス骨格筋では αDG のポストリン酸修飾構造が失われており、フクチンや Large がこの構造の生合成に関与することが報告されている。

われわれは複数の αDG 異常症モデルマウスをもちいた生化学的解析によって、フクチン、Large に加えて FKRP (フクチン関連蛋白) がポストリン酸修飾に関与することを確認した。また一方で、正常野生型マウスにおいても、肺と精巣で発現する αDG にはポストリン酸修飾構造がないことをみいだした。ポストリン酸修飾構造には αジストログリカノパチーにおける病的意義だけでなく、ラミニン結合能の組織特異性を決定するという生理的意義があると考えられる。

本講演では αジストログリカノパチーの病態生理、治療的戦略について議論する。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## Abstract

## α-dystroglycanopathy

Tatsushi Toda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2013;53:1104)

<sup>1)</sup> 神戸大学大学院医学研究科神経内科学 [〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1]  
(受付日: 2013 年 5 月 30 日)