

プレスリリース

「先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子の機能解明」

に関する研究発表について

本学薬学研究科生命分子構造学分野の加藤晃一教授と矢木宏和講師らの研究グループは、ノックアウトマウスを用いた研究によって、先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子の機能を明らかにしました。本研究成果は11月21日午前10時（英国時間）に、英国ネーチャーグループから発行されるオンライン科学雑誌「Scientific Reports（サイエンティフィック・リポーツ）」に掲載されます。

ウォーカー・ワールブルグ症候群 (WWS)は、脳と目に重篤な病変を伴う先天性筋ジストロフィーの一種です。WWS患者は、細胞内と細胞外を繋ぎとめる役割を担うタンパク質である α -ジストログリカン上の糖鎖の構造異常が認められます。

本研究ではWWSの原因遺伝子であるAGO61の遺伝子欠損マウスを用いた研究から、本遺伝子にコードされた酵素が α -ジストログリカン上の糖鎖を形成する上で必要不可欠な反応を担っていることを明らかにしました。

この成果は、先天性筋ジストロフィーの治療法の開発に役立つ可能性があります。

研究背景

α ジストログリカノパチー^(注1)は、ウォーカー・ワールブルグ症候群 (WWS)^(注2)などの先天性筋ジストロフィー^(注3)を含む筋ジストロフィーの総称です。この α ジストログリカノパチー疾患患者には細胞膜上に存在するタンパク質である α -ジストログリカン (α DG) 上の糖鎖の発現異常が認められております。このように α ジストログリカノパチーの発症は、糖鎖の発現異常と直接関係しています。 α DG上の糖鎖は、ラミニンなどの細胞外に存在するタンパク質との相互作用を通じて細胞の基底膜と細胞膜をつなぎとめています。特に、神経系においては、神経細胞の移動に関与しており、脳形成において重要な役割を担っています。

このような α DG上に発現しているラミニン結合性を有する糖鎖は、非常に重要な機能を担っているにも関わらず、未だその全体構造は明らかとなっていません。

昨年、WWS患者の全ゲノム配列解析により、AGO61と呼ばれるタンパク質をコードする遺伝子がWWSの原因遺伝子の1つであることが報告されました。しかしながら、遺伝子にコードされたタンパク質AGO61が、実際に生体内で α DG上の糖鎖の合成に関与しているかどうかは未だ不明でした。

そこで、私たちは、AGO61 の遺伝子が欠損したマウスを作成し、生体内における AGO61 の機能を調べました。

研究成果

本研究において、私たちは AGO61 の欠損マウスを樹立しました (写真1)。この AGO61 欠損マウスは正常な姿で生まれてくるにも関わらず、生後一日以内に死んでしまいました。

この遺伝子欠損マウスの胎児の脳を調べたところ、 α DG 上のラミニン結合性を示す糖鎖が全く発現しておらず、脳の層形成の不全が起きていることを見出しました。特に、大脳皮質において神経細胞の移動に関与する放射状グリア線維の形態異常が認められ、基底膜を形成するラミニンの発現異常が生じていることを明らかにしました (写真2)。AGO61 欠損マウスに現れる異常は、他のアルファ・ジストログリカノパチーモデルマウスにも認められています。

次に、AGO61 がどのように α DG 上の糖鎖の形成に関与するかを調べました。その結果、AGO61 は α DG 上の特定の位置に結合したマンノース残基へ N-アセチルグルコサミンを連結させるはたらきを担っていることを明らかにしました。しかもその連結箇所は、これまでラミニン結合性糖鎖が発現していると報告されている場所と一致していました。つまり、AGO61 が、 α DG 上でラミニン結合性を示す糖鎖が形成されるスタートとなる糖鎖構造を作る、重要な酵素であることがわかりました。これらの実験によって、本遺伝子の欠損に伴い糖鎖の形成不全が起こり、筋ジストロフィーが発症することが明らかになりました。



写真1: 胎生17.5日目の野生型マウス (WT) および AGO61 欠損マウス (KO)

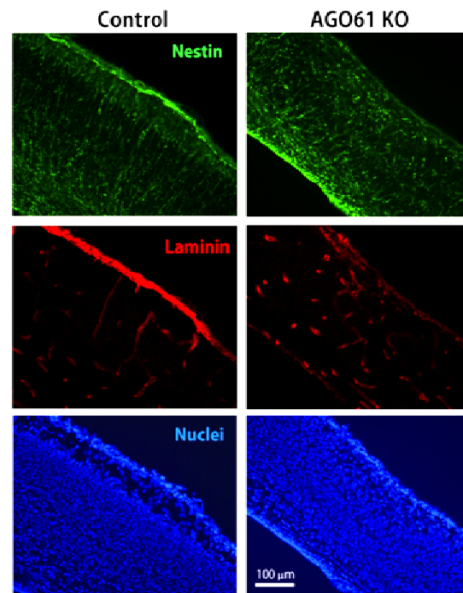


写真2: 胎生17.5日目の野生型マウスおよび AGO61 遺伝子欠損マウスの脳の免疫染色像。

(上段、緑)放射状グリア線維(中段、赤)ラミニンタンパク質(下段、青)核を示す。

成果の意義および今後の展開

近年の遺伝子解析技術の進展により、最近では多くの糖転移酵素や糖転移酵素様タンパク質をコードする遺伝子が、ジストログリカノパチーの原因遺伝子として同定されてきています。

しかしながら、未だ多くの遺伝子に関しては、どのように α DG 上の糖鎖の形成にかかわっているかが明らかになっていません。さらには、 α DG 上のラミニン結合性糖鎖の構造も不明なままです。

本研究では、AGO61 欠損マウスは α DG 上のラミニン結合性糖鎖が全く発現しなくなることを見出し、AGO61 は本糖鎖を形成のための重要な糖残基を転移する酵素であることを明らかにしました。こうした成果は、 α DG 上のラミニン結合性糖鎖の構造解明のための重要な知見になります。

また、本研究で樹立した AGO61 遺伝子欠損マウスは、先天性筋ジストロフィーのモデルマウスとして、本疾患の治療法の開発に利用できるものと期待されます。

今後は、本研究の成果を基に、この AGO61 が転移する糖残基の後に修飾される糖鎖構造を明らかにすることを目指します。本糖鎖の構造およびその形成過程に関与する関連遺伝子が明らかになれば、難治性疾患であるジストログリカノパチーの新たな治療法の開発に寄与できるものと考えています。

【用語解説】

- ・ α ジストログリカノパチー [注 1]: α -ジストログリカン上の糖鎖以上の結果 α -ジストログリカンの機能の低下により、筋細胞変性、壊死が起きる筋ジストロフィーの総称です。ジストログリカノパチーとして、先天性筋ジストロフィーである筋-目-脳病、Walker-Warburg 症候群、福山型筋ジストロフィーなどが含まれる。
- ・ウォーカー・ワールブルグ 症候群 [注 2]: 特に重篤な脳の形態異常、典型的な II 型滑脳症、眼奇形を伴う先天性筋ジストロフィーの 1 種である。ほとんどの患者が乳幼児期に亡くなってしまう。
- ・先天性筋ジストロフィー [注 3]: 出生時期から筋弱力がみとめられる遺伝性疾患の総称である。先天性筋ジストロフィー全体の罹患率は 125,000 人あたり 1 人の割合であり、発症率はおよそ 21,500 人中 1 の割合であると見積もられている。

〈研究グループ〉

本研究は、本学の他、自然科学研究機構、京都大学、理化学研究所、神戸大学、中央研究院（台湾）が参加した国際共同研究です。

〈研究サポート〉

本研究は、科学研究費補助金（新学術領域研究）「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の

作動原理解明」および「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」、等のサポートを受けて実施されました。

<掲載される論文の詳細>

掲載誌：Scientific Reports 電子版

題目：**AGO61-dependent GlcNAc modification primes the formation of functional glycans on α -dystroglycan**

著者：矢木宏和（名古屋市立大学）、中川直樹（京都大学）、齋藤拓也（名古屋市立大学）清成 寛（理化学研究所）、阿部高也（理化学研究所）、戸田達史（神戸大学）、吳思緯（台湾中央研究院）、邱繼輝（台湾中央研究院）、岡 昌吾（京都大学）、加藤晃一（名古屋市立大学および自然科学研究機構）

<研究に関するお問い合わせ先>

加藤 晃一（かとう こういち）

名古屋市立大学大学院薬学研究科

生命分子構造学分野 教授

TEL: 052-836-3447 FAX : 052-836-3447

E-mail : kkato@phar.nagoya-cu.ac.jp