OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Deficiency of α-Dystroglycan in Muscle-Eye-Brain Disease
Author(s)	鹿野, 博亀
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45304
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏名	鹿野博亀（かのひろき）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 18526 号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Deficiency of α-Dystroglycan in Muscle-Eye-Brain Disease （Muscle-Eye-Brain時におけるαジストログリカンの欠失）
論文審査委員	（主査） 教授 戸田 達史 （副査） 教授 吉川 秀樹　教授 佐古田三郎

論文内容の要旨

〔目　　的〕muscle-eye-brain（MEB）病（サンタヴオリ病）は、重度の先天性筋ジストロフィーに、胎生期の神経細胞移動障害であるII型滑脳症と、眼奇形を伴う常染色体劣性遺伝性神経筋疾患であり、福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）、Walker-Warburg 症候群（WWS）と類縁疾患とされ、同じメカニズムにより発症すると考えられている。これまで筋ジストロフィーは、筋細胞を構成する蛋白質のアミノ酸配列異常によって発症するとされていたが、2001 年、我々は新規に同定した糖転移酵素の異常が MEB 病の原因であることを明らかにし、protein *O*-mannose β1,2-*N*acetylglucosaminyltransferase（POMGnT1）と名付けた。POMGnT1 の標的蛋白質を探すために、筋細胞膜構成成分であるジストログリカン複合体（DGC）の状態を MEB 病患者で調べた。

〔方法ならびに成績〕対象：あらかじめ POMGnT1 遺伝子に異常を持つことを確認されたトルコ人（IVS17+1 G>A の homozygote）およびフランス人 MEB 病患者（1572 C>G、1970 del G の compound heterozygote）の2症例より得られた生検筋を対象とし、また FCMD 患者生検筋、正常筋をコントロールとしてもちいた。

免疫組織化学染色：DGC 構成成分であるラミニンα2、αジストログリカン、βジストログリカン、ジストロフィンに対する抗体をそれぞれもちいて免疫染色を行った。その結果、MEB 病患者では、ラミニンα2、βジストログリカン、ジストロフィンの染色性は正常に保たれていたものの、αジストログリカンには反応が認められなかった。これは、FCMD 患者でも同様の結果であった。Immunoblotting：筋サンプルは、ホモゲナイズしたものを TritonX-100 にて抽出した後、さらに WGA-Sepharose をもちいて濃縮したものをもちいて行った。その結果は免疫組織化学染色と同様、MEB 病患者ではβジストログリカンは正常筋と同様に検出できたが、αジストログリカンは全く検出することが出来なかった。

〔総　　括〕真核生物の蛋白質翻訳後糖鎖修飾には、*N* 型糖鎖修飾と *O* 型糖鎖修飾がある。酵母や真菌では *O* 型糖鎖修飾は主に *O*-マンノース型であるが、一方哺乳類では *O*-マンノース型は稀で、脳、神経、骨格筋の限られた糖蛋白質にのみ見られる。その例として DGC 構成成分であるαジストログリカンがあり、*O*-マンノース型糖鎖により基底膜のラミニンと結合している。DGC の異常はさまざまな筋ジストロフィーを引き起こすことから、糖転移の異常が MEB 病を引き起こしていると考えられた。実際に MEB 病患者ではαジストログリカンの染色性が選択的に

著しく低下しており、POMGnT1の標的蛋白質の一つであることが示唆された。このように、MEB病は*POMGnT1*糖転移酵素遺伝子の機能喪失型変異によりαジストログリカンの*O*-マンノース型糖鎖が異常になり、ラミニンとの結合ができずにジストロフィン軸が不安定になり発症するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

先天性筋ジストロフィーのひとつであるmuscle-eye-brain（MEB）病は、*O*型マンノースにGlcNAcを転移する糖転移酵素遺伝子（*POMGnT1*）の異常により発症することを以前申請者らのグループは報告した。本論文ではさらにPOMGnT1の標的蛋白質を探すため、筋細胞膜構成成分であるジストロフィン糖蛋白質複合体（DGC）の状態をMEB病患者で調べた。その結果、MEB病患者ではDGCの構成成分であるαジストログリカンが選択的に欠失しており、標的蛋白質の一つであることが示唆された。αジストログリカンは*O*-マンノース型糖鎖により基底膜のラミニンα2と結合しているが、MEB病ではPOMGnT1の異常によりラミニンα2との結合が出来ずジストロフィン軸が不安定になり発症するものと思われる。αジストログリカンが選択的に欠失する現象は、MEB病以外にも類縁疾患である福山型先天性筋ジストロフィーや他の筋ジストロフィーにおいても知られており、本論文はこれらαジストログリカノパチーとでも呼ぶべき疾患群の病態解明にむけて一端を担う研究であり、学位の授与に値すると認める。