

第22回プロテオグリカンフォーラム

グリコサミノグリカンの生合成異常による遺伝性の骨・皮膚疾患

○^{1,2}水本秀二

1. 北海道大学・大学院先端生命科学研究院・
プロテオグリカニングナリング医療応用研究室
2. 名城大学・薬学部・病態生化学研究室

グリコサミノグリカン(GAG)は直鎖状の多糖鎖で、特定のコアタンパク質上のセリン残基に共有結合したプロテオグリカンの形で、細胞表面や細胞外マトリクスに存在している。最近、GAGの生合成に関わる糖転移酵素や硫酸基転移酵素、異性化酵素の変異によって、種々のヒトの遺伝性の骨・皮膚疾患を引き起こすことが明らかになってきた[1-7]。そこで本発表では、GAGの生合成に関わる酵素の変異によって惹起される糖鎖の生合成異常とヒトの遺伝性疾患について、最近の知見を概説する。

GAG鎖は、四糖結合領域(Xyl-Gal-Gal-GlcA)とよばれる橋渡し領域を介して特定のコアタンパク質上のセリン残基に共有結合している。この2番目のGal残基の生合成に関わるGalT-IIの変異によって、脊柱の変形や関節の脱臼などの重度の骨格異常を特徴とし、関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症I型が発症することを発見した[6]。さらに、特徴的な顔貌、間接・皮膚過伸展、筋緊張の低下を特徴とする早老型のエーラス・ダンロス症候群の患者においても、*GalT-II*遺伝子の変異によって発症することを見出した[6]。

GAGの一種であるデルマトン硫酸は皮膚・軟骨・血管内皮に多く存在している。その生合成に関わるエピメラゼとデルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 変異によって、特徴的な顔貌、多発関節拘縮、進行性の皮膚弛緩・関節脱臼および全身脆弱性を呈するエーラス・ダンロス症候群が発症することを見出した[4, 7]。

今後、GAGやその合成酵素の機能解析を通じて、各疾患の発症の分子メカニズムの解明、新たな治療法の開発を目指していきたい。

参考文献

- [1] Mizumoto *et al.*, J Biol Chem, 288, 10953 (2013)
- [2] van Roij, Mizumoto *et al.*, Am J Med Genet, 146, 2376 (2008)
- [3] Tuysuz, Mizumoto *et al.*, Clin Genet, 75, 375 (2009)
- [4] Miyake, Kosho, Mizumoto *et al.*, Hum Mutat, 31, 966 (2010)
- [5] Baasanjav, Al-Gazali, Hashiguchi, Mizumoto *et al.*, Am J Hum Genet, 89, 15 (2011)
- [6] Nakajima, Mizumoto *et al.*, Am J Hum Genet, 92, 927 (2013)
- [7] Müller, Mizumoto *et al.*, Hum Mol Genet, 22, 3761 (2013)