

「難病“網膜色素変性症”の原因となる遺伝子変異を発見」

○ 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、ベイラー医科大学（米国）ルイ・チェン博士、北京協和医学院（中国）ルイファン・スー博士、マギル大学医療センター（カナダ）ロバート・コーエンコープ博士らの共同研究グループは、厚生労働省指定難病の一つである「網膜色素変性症」の原因となる遺伝子（糖転移酵素 POMGNT1）の変異を発見し、発症機構の一端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、国際科学雑誌「Human Molecular Genetics」に掲載されるのに先立ち、オンライン版（1月28日付け）に掲載されました。

○ 研究の背景

網膜色素変性症は、眼の網膜の異常による進行性の疾患で、夜盲、視野狭窄、視力低下などの症状を特徴とします。発症時期や進行には個人差がありますが、数年から数十年をかけて進行し、失明に至る場合もあります。約 40 種の原因遺伝子が報告されていますが、これらにあてはまらない原因不明のタイプが多く存在することから、未だ発症のメカニズムは不明であり根本的な治療法はありません。

私たちは以前に、*POMGNT1* が筋眼脳病（先天性筋ジストロフィー症の一種）の原因遺伝子であり、遺伝子変異で *POMGNT1* の酵素活性が失われると糖鎖を作れなくなることで筋眼脳病を発症する仕組みを明らかにしています。今回新たに見つかった *POMGNT1* の変異では酵素活性は完全には失われず、弱い活性が残ることで別の疾患の発症に関わることがわかりました。

○ 研究成果の概要

原因が明らかになっていなかった網膜色素変性症の 3 家系を調べ、新たに *POMGNT1* 遺伝子の変異を発見しました。これまでに筋眼脳病患者さんから見つかった *POMGNT1* 遺伝子の変異は全て *POMGNT1* の酵素活性を失っていましたが、今回新たに見つかった変異は *POMGNT1* の酵素活性を著しく減少させたものの、弱い酵素活性が維持されていました。弱い酵素活性が残ることで、重篤な先天性の筋眼脳病は発症しませんが、成人後の網膜色素変性症を発症するリスクがあることが分かりました。本研究により、*POMGNT1* は成人後の網膜細胞の維持に必要であり、酵素活性の低下により糖鎖合成が不完全になることで徐々に網膜細胞を維持できなくなる、という網膜色素変性症の発症の新しいメカニズムが明らかにされました。

○ 研究の意義

筋眼脳病は福山型筋ジストロフィー症（日本の先天性筋ジストロフィー症で最も多い疾患）の類縁疾患であり、同様の糖鎖不全を原因とする疾患群の原因遺伝子が現在約 18 種同定されています。本研究から、これらの原因遺伝子と網膜色素変性症との関与が考えられ、筋ジストロフィー症と網膜色素変性症に共通するメカニズムの存在が示唆されたことから、両疾患の病態解明、診断・治療法の開発に活用されることが期待されます。

（問い合わせ先）

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） 研究副部長 萬谷 博

電話 03-3964-3241 内線 4402 manya@tmig.or.jp

副所長 遠藤 玉夫

電話 03-3964-3241 内線 4400 endo@tmig.or.jp

○ 掲載論文について

【掲載誌】

国際科学雑誌「Human Molecular Genetics」（オンライン版掲載 1月28日付ロンドン時間）

【掲載論文の英文表題とその和訳】

Mutations in POMGNT1 cause non-syndromic retinitis pigmentosa.

（非症候性網膜色素変性症の原因となる POMGNT1 遺伝子の変異）

【掲載論文の著者】

Mingchu Xu, Takeyuki Yamada（山田健之）, Zixi Sun, Aiden Eblimit, Irma Lopez, Feng Wang, Hiroshi Manyá（萬谷博）, Shan Xu, Li Zhao, Yumei Li, Adva Kimchi, Dror Sharon, Ruifang Sui*, Tamao Endo*（遠藤玉夫）, Robert K. Koenekoop*, Rui Chen*

(*共同責任著者)

【掲載論文の要旨】

タンパク質の糖鎖修飾異常は様々な器官に影響を及ぼすことから、ますます病気との関連が注目されるようになってきました。本研究で取り上げる O-マンノース型糖鎖は、神経や筋に特徴的に見られるタイプの糖鎖修飾です。O-マンノース型糖鎖の生合成に関わる遺伝子群の変異は、乳児期に発症する骨格筋、脳、眼の重篤な発達障害（筋眼脳病：先天性筋ジストロフィー症の一種）の原因となります。しかしながら、発達後（成長後）の組織における O-マンノース型糖鎖の役割はまだよく分かっていません。私たちは、常染色体劣性遺伝形式をとる網膜色素変性症の3家系から、POMGNT1 遺伝子の変異を見出しました。POMGNT1 は O-マンノース型糖鎖の生合成に関わる糖転移酵素です。これらの変異による POMGNT1 の酵素活性への影響を調べた結果、酵素活性は著しく減少しましたが、完全に失活しておらず、部分的に機能を失った状態と考えられました。免疫組織染色によって、POMGNT1 が光受容器の基底小体に発現していることが確認されました。本研究において、私たちは網膜色素変性症の新たな原因遺伝子（POMGNT1）を発見しました。さらに O-マンノース型糖鎖は、発生初期だけではなく成長後の網膜細胞の生存や機能の維持においても重要であることが明らかとなりました。

【共同研究チーム】

東京都健康長寿医療センター研究所

遠藤玉夫副所長

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

萬谷博研究副部長、山田健之研究員

Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine (USA)

Mingchu Xu, Aiden Eblimit, Feng Wang, Shan Xu, Li Zhao, Yumei Li, Rui Chen

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College (China)

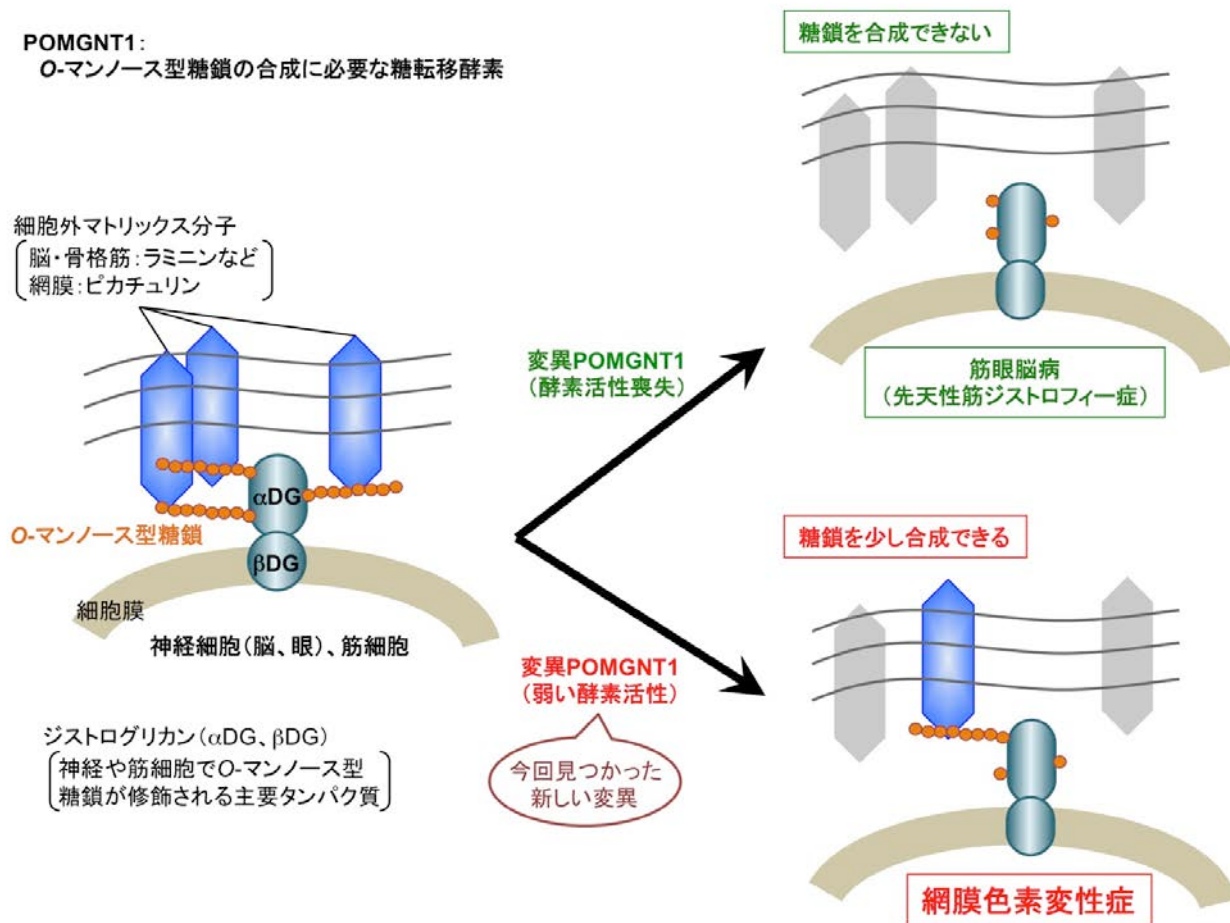
Zixi Sun, Ruifang Sui

McGill Ocular Genetics Laboratory, McGill University Health Centre (Canada)

Robert K. Koenekoop

Departments of Ophthalmology, Hadassah-Hebrew University Medical Center (Israel)

Adva Kimchi, Dror Sharon



図の説明

ジストログリカン（脳や網膜（眼）の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、脳や網膜、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。

POMGNT1 は O-マンノース型糖鎖の合成に必要な糖転移酵素であり、筋眼脳病（先天性筋ジストロフィー症）の原因遺伝子として見出されました。筋眼脳病の POMGNT1 変異は酵素活性を失わせるため O-マンノース型糖鎖を作れなくなることで、ジストログリカンと細胞外マトリックス分子とが結合できなくなり筋眼脳病を発症します。

今回発見した新しい POMGNT1 の変異は、酵素活性を完全には失わず弱い酵素活性を残していました。この弱い酵素活性によって筋眼脳病は発症しませんが、O-マンノース型糖鎖の合成が不完全であることで、徐々に網膜細胞を維持できなくなり、網膜色素変性症を発症するリスクが生じます。

先天性筋ジストロフィー症と網膜色素変性症に共通するメカニズムの存在が示唆されたことから、両疾患の病態解明、診断・治療法の開発に活用されることが期待されます。