

福山型先天性筋ジストロフィーの中樞神経病変の解析 および原因遺伝子 *fukutin* の役割

¹東京女子医科大学病理診断科

²東京女子医科大学医学部病理学（第一）

³東京女子医科大学小児科

ヤマモト トモコ ヒロイ アツコ シバタ ノリユキ オオサワ マキコ コバヤシ マキオ
山本 智子^{1,2}・廣井 敦子^{1,2}・柴田 亮行^{1,2}・大澤真木子³・小林 槇雄^{1,2}

（受理 平成 22 年 12 月 10 日）

Analyses of Central Nervous System Lesions of Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy and the Role of the Responsible Gene “*fukutin*”

Tomoko YAMAMOTO^{1,2}, Atsuko HIROI^{1,2}, Noriyuki SHIBATA^{1,2},
Makiko OSAWA³ and Makio KOBAYASHI^{1,2}

¹Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

³Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) is an autosomal recessive disease, exhibiting muscular dystrophy, and central nervous system (CNS) and ocular malformations. Fukutin, a gene product responsible for FCMD, is related to the glycosylation of α -dystroglycan (α -DG), which is one of the components of dystrophin-glycoprotein complex linking extracellular and intracellular proteins. The sugar chains of α -dystroglycan are receptors for extracellular matrix proteins. The CNS lesion of FCMD is characterized by cobblestone lissencephaly, associated with decreased glycosylation of α -DG in the glia limitans where the basement membrane is formed. Astrocytes whose endfeet form the glia limitans seem to be greatly involved in the genesis of the CNS lesion. Moreover, fukutin appears to promote migration of immature neurons, and might relate to a synaptic function. Roles of fukutin in other components of the CNS and somatic organs are unknown at present, although fukutin is almost ubiquitously expressed. Localization of fukutin is suspected in the nucleus, in addition to the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum. More unknown functions of fukutin besides the glycosylation of α -DG can be suggested. Novel treatments including gene therapy will be developed for FCMD in the future. For effective therapies with minimal side effects, a precise evaluation of the pathomechanism of FCMD and the function of fukutin is essential.

Key Words: fukutin, α -dystroglycan, glycosylation, astrocyte, neuron

緒 言

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は、1960 年に、福山らによりはじめて報告された¹⁾。筋肉の他、中枢神経系や眼の形成異常を伴う筋ジストロフィーで、常染色体劣性遺伝を示す。諸外国での報告は少ないが²⁾、日本においては、Duchenne 型筋ジストロフィーに次いで頻度が高い筋ジストロフィーであ

る^{2)~4)}。原因遺伝子 *fukutin* [GenBank, Accession AB038490] の遺伝子産物は、 α -dystroglycan (α -DG) の糖鎖修飾に関与する^{5)~10)}。 α -DG は豊富な糖鎖を有する糖蛋白で、基底膜/細胞膜部分において細胞内外の蛋白を link する複合体、dystrophin-glycoprotein complex (DGC)、の構成成分のひとつである。糖鎖部分が種々の基底膜構成蛋白の受容体となっている

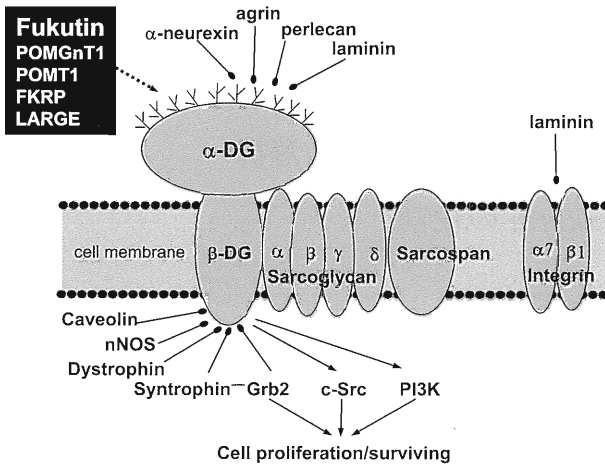


Fig. 1 A schema of the dystrophin-glycoprotein complex in the skeletal muscle

(Fig. 1)^{5)~7)}. Fukutin の機能低下が、 α -DG の糖鎖修飾低下をきたし、それによる基底膜の脆弱性が、種々の病変形成の主病因となっている。 α -DG の糖鎖修飾低下を示す筋ジストロフィーを α -dystroglycanopathy と総称する立場があり、FCMD, Walker-Warburg 症候群 (WWS), 筋眼脳病, 肢帯型筋ジストロフィー等が含まれる⁶⁾. Fukutin の他, O-linked mannose β 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase (POMGnT1)^{11)~14)}, protein-O-mannosyltransferase 1 (POMT1)^{15)~18)}, POMT2¹⁹⁾²⁰⁾, fukutin-related protein (FKRP)²¹⁾²²⁾, LARGE²³⁾²⁴⁾ 遺伝子等が、 α -dystroglycanopathy の原因遺伝子として知られている。 α -dystroglycanopathy の病態は、病理学的解析をはじめ、分子生物学的解析とともに、徐々に明らかにされてきたが、fukutin の機能や調節機構等を含め、未だ未解明な点が多く残されている。本稿では、FCMD の、主に中枢神経系病変に関して、研究の経緯や病変の特徴、病態を述べるとともに、fukutin の機能に関して考察する。

FCMD の臨床病理学的特徴

1. FCMD の一般的特徴

FCMD の臨床病理学的所見に関しては、詳細の記載された種々の成書や総説があり、それらを参照されたいが、簡単な概略は以下のとおりである。FCMD は、通常 floppy infant として発見され、2~8 歳程度で、運動機能が最高に達する。精神遅滞も伴い、約半数で癲癇も観察される²⁾³⁾. 関節拘縮や側弯等も伴う。典型例では、いざり這い、支持下での姿勢保持ができる程度の運動機能を獲得する。軽症例や重症例も存在し、軽症例では、歩行や、語彙には乏

しいが、いくらかの会話も可能となる例もみられる。重症例では、支持なしでは座位をとることは困難で、精神発達遅滞も強く、言葉話すことは不可能である。年長例では、心不全を呈する例もみられる³⁾²⁵⁾. 眼病変としては、近視、異常眼球運動等がしばしば観察される³⁾²⁶⁾. 通常 30 歳くらいまでに、呼吸不全等により死に至る。

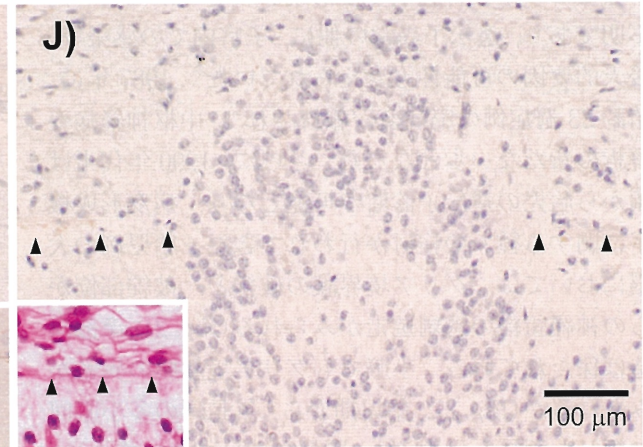
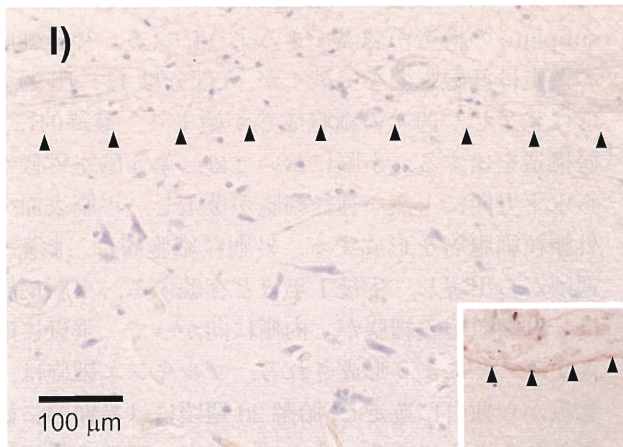
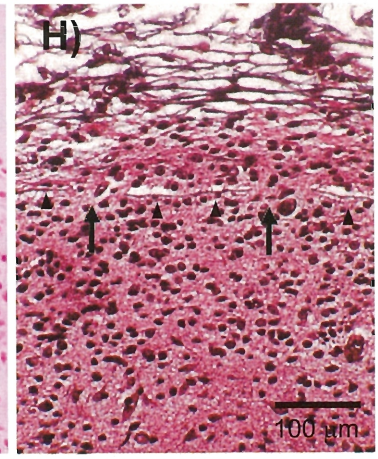
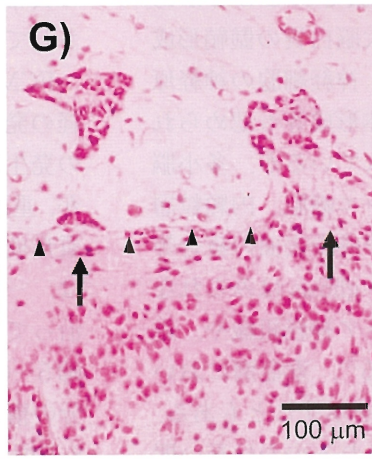
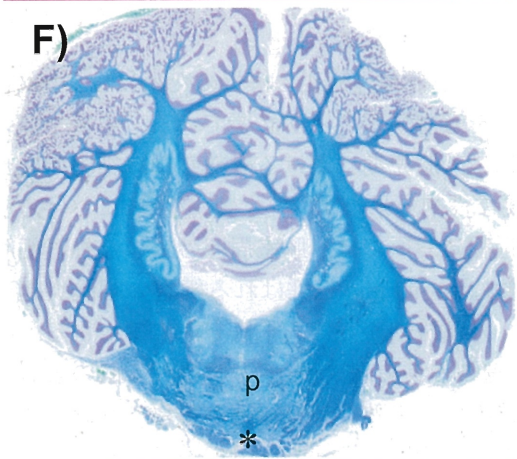
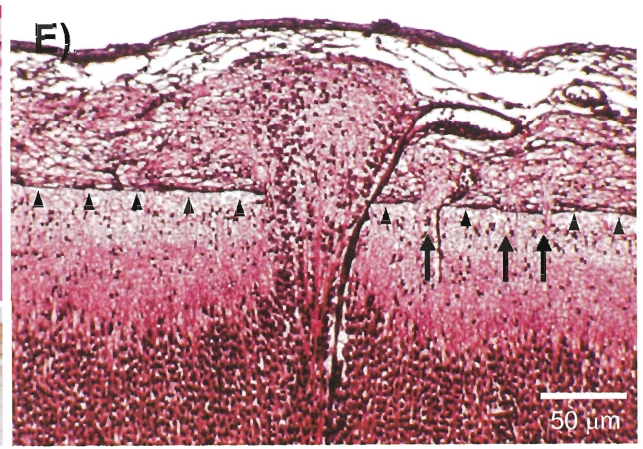
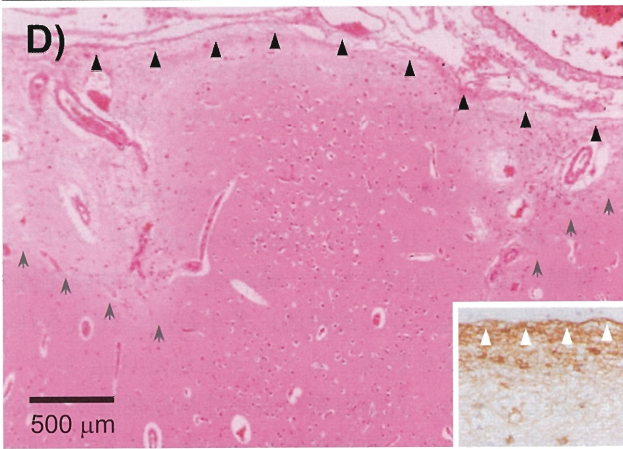
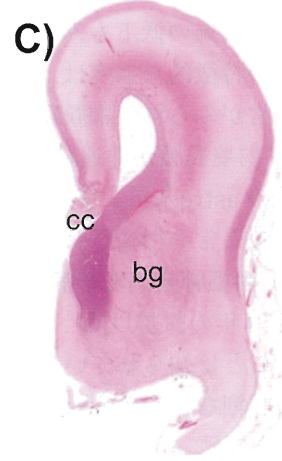
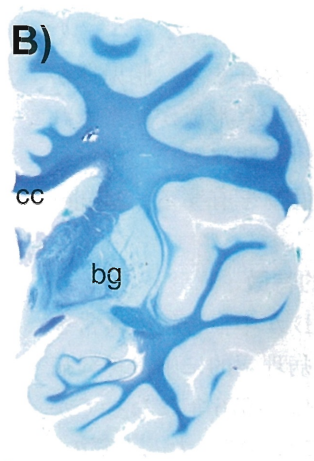
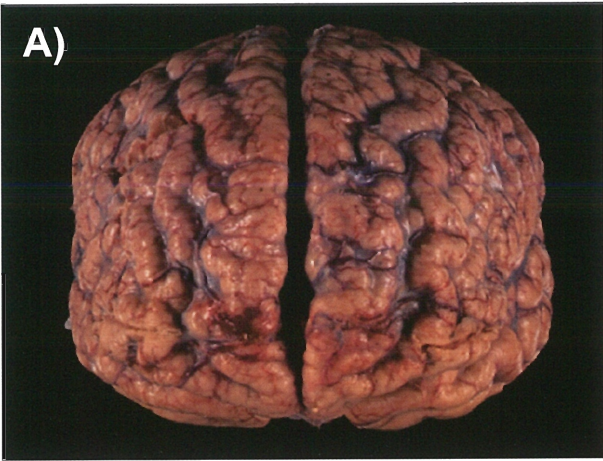
骨格筋病変は、近位筋優位で、年齢を経るに従い顕著となる。筋線維は大小不同を呈し、間質の脂肪化や線維化を伴いながら萎縮する²⁷⁾. 免疫染色や western blotting では、 α -DG の糖鎖修飾の低下がみられる⁵⁾⁶⁾⁸⁾. ラミニン α 2 鎖等の二次的な減少を示し²⁸⁾²⁹⁾, 電子顕微鏡的には、基底膜の形態異常がみられる²⁸⁾³⁰⁾.

心筋病変の程度は症例により異なるが、主に 10 歳をこえる症例において、種々の程度の間質の線維

Fig. 2 Brain lesions of FCMD

(A), (B), (D), (F), (I) are lesions of post-natal cases and (C), (E), (G), (H), (J) are of fetal cases. The cerebral surface of a post-natal patient exhibits cobblestone appearance (A), but basic structures of the cerebral hemisphere are preserved (B). The basic structures are also preserved in a fetal case (18 weeks of gestation) (C). Vague verrucous appearance is seen in a post-natal case, although there is no disruption of the glia limitans, light microscopically (D). Subpial gliosis is marked in GFAP-immunostaining D: inset). In a fetal FCMD case, the glia limitans show small and large disruptions, through which neuronal tissues overmigrate into the leptomeninges (E). The cerebellum mostly preserves its basic architecture, except a focal polymicrogyric lesion in a dorsal area of the hemisphere, and the pons show a focal disorganization (*) (F). Minute foci of neuronal over-migration are observed in the fetal cerebellum (18 weeks of gestation) (G). Small disruptions of the glia limitans can be seen in the pons as well (H). Immunohistochemistry using anti- α -DG antibody (IIH6C4) shows hypoglycosylation at the glia limitans in both post-natal and fetal FCMS cases (I), (J). A linear, positive structure is seen in the control I: inset). Inset of (J) shows the glia limitans in H & E staining. (B), (F): Kluver-Barrera staining, (C), (D), (G): H & E, (D), inset: immunostaining of GFAP, (E), (H): PAM staining, (I), (J): immunostaining of α -DG (IIH6C4), (I), inset: positive control.

cc: corpus callosum, bg: basal ganglia, p: pons, arrowheads (black): glia limitans, arrowhead (gray): glia limitans presumably corresponding to that in the fetal period, arrows: disruptions of the glia limitans.



化が観察される³¹²⁵⁾³¹⁾³²⁾。また、骨格筋同様、 α -DGの糖鎖修飾の低下もみられる⁸⁾。

眼の特徴的な病変は、網膜に存在する。胎児期から異常がみられ、網膜剝離や網膜異形成が観察される²⁶⁾。内境界膜が非連続性であり、眼において中枢神経系の astrocyte に相当する役割を有する、Müller細胞の異常が指摘されている³³⁾。

2. 中枢神経病変の病理学的特徴

1960年の報告以降¹⁾、FCMDが中枢神経の異常を伴うことは知られていたが、病理学的に中枢神経病変の詳細な報告が行われたのは、1976年になってからである³⁴⁾。6歳の剖検症例において、大、小脳の、多小脳回(II型滑脳症、cobblestone lissencephalyともいわれる)に代表される脳病変の特徴が、記載されている。その後、小児～成人の解剖例が蓄積され、さらに病変の詳しい解析が行われた³⁵⁾。大脳の多小脳回病変においては、神経組織の疣状の構造や表面の癒着等がみられる(Fig. 2)。神経細胞の配列は無秩序で、正常の6層構造は観察されない。グリア境界膜の破綻はみられないが、軟膜下の gliosis が強く、astrocyte は顕著な足突起の延長を示す(Fig. 2)。基底核、視床等の深部の構造は、保たれているが、白質内に、異所性神経細胞が観察されることがある³⁶⁾。また、生後数年程度の間、大脳白質の髄鞘形成低下が観察される³⁾。年長例では、神経細胞の神経原線維変化や、脳表面の類澱粉小体形成等も認められる。小脳の基本構造はほぼ保たれているが、多小脳回病変部では、分子層、プルキンエ細胞、内顆粒層が不規則に存在し、微小脳回の形成や表面の癒合等を伴う。大脳のような表層部分の gliosis はみられない。脳幹においては、異所性グリア神経組織や、錐体路や神経核の異常等がみられる³⁷⁾。重症例においては、脊髄のグリア境界膜の破綻を示すこともある。

なぜこの中枢神経病変が形成されるのかは長い間不明であり、遺伝子異常の他に、子宮内での感染等、後天的要因の可能性も考えられていた³⁵⁾。1987年に、胎齢23週症例の脳病変が報告され³⁸⁾、中枢神経病変解析の新たな一歩となった。さらに、1990年代半ば頃から胎児の遺伝子診断が可能となり、病変形成機序に関する種々の検討が行われてきた。胎児例の大脳においては、グリア境界膜の破綻と、破綻部位からの神経組織の過剰遊走がみられる(Fig. 2)。深部構造は保たれている。小脳でもグリア境界膜の異常がみられるが(Fig. 2)、胎児期から、年長例の多小脳回に類した所見を呈する³⁹⁾。脳幹においても、所々に、

グリア境界膜の破綻がみられ(Fig. 2)、錐体路やオリブ核の異常等も認められる⁴⁰⁾。年長例同様³⁵⁾、病変の程度は症例により異なり、同一症例においても、部位により程度の差が観察される^{38)~40)}。胎齢早期の症例ほど、程度が軽い傾向があり、胎齢14週例の大脳では、光顕的なグリア境界膜の破綻は、ごく一部にみられるのみである。

このように、中枢神経病変は、大、小脳の皮質形成異常を中心としており、グリア境界膜の異常を示す。グリア境界膜は、髄膜との境界部に、astrocyteの足突起により形成され、表面は基底膜におおわれている⁴¹⁾⁴²⁾。大脳で、グリア境界膜の破綻がみられるのは、胎児期のみであるが、電子顕微鏡的には、胎児、年長例ともに、基底膜の形態異常を呈する⁹⁾¹⁰⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。また、免疫組織染色においては、 α -DGの糖鎖修飾の低下が観察される⁹⁾¹⁰⁾。これらのことから、FCMD中枢神経病変形成の主病因は、グリア境界膜にあることが示唆される。おそらく基底膜の脆弱性が、グリア境界膜の破綻の原因となり、破綻部からの神経組織の過剰遊走が起り、最終的に多小脳回に代表される中枢神経病変を形成すると考えられる(Fig. 3)⁹⁾¹⁰⁾⁴⁵⁾。しかしながら、大脳白質の異所性神経細胞や脳幹核の異常等からは、神経細胞自身の遊走の異常も加味されていると思われる(Fig. 3)⁹⁾¹⁰⁾⁴⁵⁾。

FCMDの中枢神経病変の解析のためには、中枢神経の発生を考慮することが必要である。中枢神経系の発生には、胎児期における未熟な神経細胞の遊走が、重要な役割を果たす^{42)46)~52)}。大脳半球における皮質形成過程においては、脳室周囲の未熟な神経細胞は、一般に radial glia と呼ばれる細胞の細胞突起に沿って、外側に向かって、垂直方向に遊走する。胎齢5~6週ころから、preplate と呼ばれる脳の表層部分の構造内に、未熟な神経細胞が蓄積されはじめ、8週頃には、外側から、marginal zone, cortical plate, subplate の構造が認識できるようになる。神経細胞の遊走は妊娠末期まで続くが、大部分は15~16週までに完了し、個々の細胞成熟が始まり、最終的に6層構造を呈する。小脳においては、第4脳室外側から水平方向に未熟な神経細胞が遊走し、小脳表面の外顆粒細胞層を形成する。外顆粒細胞層は、胎齢8週頃から出現し、生後1年ほど存続する。小脳皮質は、外顆粒層の細胞が、内側に向かって、垂直に遊走することにより形成される。プルキンエ細胞は、翼板から独自に遊走し、胎齢20週頃には光顕的に観察されるようになる。基底核、視床、脳幹の神経核

等は、胎齢5週頃にはすでに形成されている。

多くの遺伝子が神経細胞の遊走に関わっており、障害された遺伝子の役割に応じて、種々の脳形成異常を呈する。I型滑脳症、皮質下帯状異所性灰白質、脳室周囲異所性灰白質等が代表的で、これらは、未熟な神経細胞自身の遊走異常により、形成される⁵³¹⁻⁵⁵¹。これに対して、多小脳回（II型滑脳症あるいはcobblestone lissencephaly）は、主にグリア境界膜や髄膜の異常による。げっ歯類の髄膜を人工的に破壊することにより、大脳の疣状病変や、小脳の多小脳回が形成される⁵⁶¹⁻⁵⁸¹。多小脳回を形成する遺伝子としては、*fukutin*⁵⁹¹、*POMGnT1*⁶⁰¹、*dystroglycan*⁶¹¹等、 α -dystroglycanopathyをきたす遺伝子の他、*perlecan*⁶²¹、*integrin $\alpha 6$* ⁶³¹、*integrin $\beta 1$* ⁶⁴¹、*integrin-linked kinase*⁶⁵¹、*focal adhesion kinase* 遺伝子⁶⁶¹等も挙げられる。

Fukutin の機能

1. *Fukutin* 遺伝子の概要

Fukutin 遺伝子は1994年に染色体9q31-33に位置することが示され⁶⁷¹、1998年には、遺伝子配列が特定された⁶⁸¹。mRNAは、10のexonから構成され、染色体上においては、intronをはさみ、約100kbにわたって分布している。遺伝子産物は、461個のアミノ酸よりなり、推定分子量は53.6kDaである。Exon10の3'非翻訳領域における3kbのレトロトランスポゾンの挿入が、FCMDにおいて最も頻度の高い変異であり、創始者変異といわれる^{681,691}。日本におけるほとんどのFCMD症例の遺伝子のハプロタイプはホモであり、二本の染色体いずれにも創始者変異を有するが、一部の症例は、片方が異なる変異を示す、ヘテロなハプロタイプを示す⁶⁹¹。日本の症例では、重症例ほどヘテロなハプロタイプを示す例が多いとされている⁷⁰¹。創始者変異以外の変異を二本の遺伝子に持つマウスは、胎児期に死に至るため、*fukutin*は、発生時期に重要な役割を果たしていると考えられる⁷¹¹。

最近、日本以外においても、*fukutin* 遺伝子の異常による筋ジストロフィー例が報告されるようになったが、WWSから肢帯型筋ジストロフィーに至る、幅広い臨床病型を示すことが明らかとなってきた^{5161,721-761}。*POMGnT1*^{5161,121-141,771}、*POMT1*^{5161,151-181,781}、*POMT2*^{5161,191,201,791,801}、*FKRP*^{5161,211,221,811}等、*fukutin* 以外に α -dystroglycanopathyをきたす遺伝子においても、同様の現象が報告されている。

2. 中枢神経組織における *fukutin* の役割

中枢神経病変の病理学的特徴の項で示したように、FCMDの中枢神経病変の主要原因は、グリア境界膜の破綻にあると考えられる。中枢神経系には、astrocyte, oligodendroglia, microgliaの三種類のグリア細胞がみられるが、グリア境界膜を形成するastrocyteが、最も病因に強く関係していると考えられる（Fig. 3）^{911,101}。FCMD脳病変と*fukutin*欠損キメラマウスの脳病変⁸²¹の神経病理学的類似性は、これを支持するものと考えられる。Astrocyteには、*fukutin*、 α -dystroglycanともに発現しており^{911,101,831,841}、ヒトastrocytoma細胞株において、RNAiにより*fukutin*をノックダウンすると、年長例のFCMD大脳の脳表面のgliosisにみられるような、細胞突起の延長を示すようになる（Fig. 4）¹⁰¹。これらの細胞においては、laminin-coated dishへの接着性が減弱しており、 α -dystroglycanの糖鎖修飾の低下が示唆される（data not shown）。Astrocyteにおける*fukutin*の発現低下が、 α -dystroglycanの糖鎖修飾低下を引き起こし、胎児期において、グリア境界膜の破綻をきたすという仮説を支持すると考えられる。

Astrocyteの脳病変形成への関与を考えて行く上では、経時的および部位的な相違を考慮する必要がある。胎児期のastrocyteは未熟であり⁴²¹、おそらく表面の破綻部分を修復するだけの能力を有していないと考えられる。一方、成熟した大脳においては、astrocyte自身も成熟しており、たとえ*fukutin*の機能が低下していても、強いgliosisという形で、表面の欠損を補うことが可能と思われる。一方、小脳では、大脳のようなgliosisはみられない。これは、大脳と小脳での発生過程や構成細胞の違いによるものと考えられる。大脳と小脳においては、神経細胞の遊走の方向が異なる。また、大脳においては、胎生期ごく初期にはradial gliaが、その後は第I層のastrocyteがグリア境界膜を形成するが、小脳においては、胎児期～生後1年程度は、外顆粒細胞が最外層に存在し、外顆粒細胞消失後は、Bergmann gliaの足突起がグリア境界膜を形成する。外顆粒細胞は*fukutin*を発現しているが、Bergmann gliaには、*fukutin*の発現はみられない^{841,851}。これらの違いが、小脳と大脳の多小脳回の形態的相違の一因になると考えられる。

FCMD中枢神経病変形成には、astrocyteが重要な役割を果たしていると考えられるが、未熟な神経細胞にも*fukutin*の発現がみられるため^{841,851}、神経細

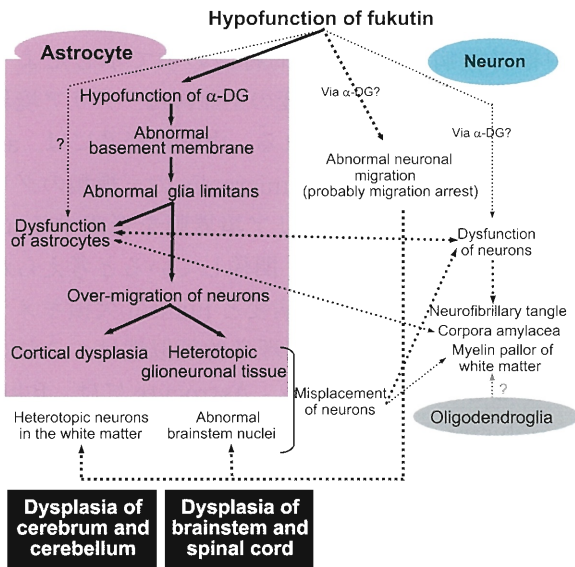


Fig. 3 Hypothesis for the pathogenesis of central nervous system lesions of FCMD

胞自身の遊走の異常も加わっていると思われる。神経病理学的には、白質内異所性神経細胞³⁶⁾や、脳幹神経核の異常³⁷⁾など、神経細胞自身の遊走の抑制を示唆する所見がみられる (Fig. 3)。 α -dystroglycanopathy の中で最も重篤な WWS では、グリア境界膜の破綻や神経細胞の遊走抑制の所見が、より顕著に観察される³⁶⁾³⁸⁾。WWS の原因遺伝子の一つ *POMT1* の遺伝子産物は、神経細胞や astrocyte 等に発現している⁸⁷⁾⁸⁸⁾。また、 α -dystroglycanopathy モデル動物のひとつである *Large^{myd}* mice でも、橋における神経細胞の水平遊走の障害が報告されている⁸⁹⁾。これらのことから、fukutin は、未熟な神経細胞においては、遊走を促進する働きをしているように思われる。成熟神経細胞にも発現しているが、発現量は、胎児期に比べると減少していると思われる⁸⁵⁾⁹⁰⁾。 α -DG も神経細胞に発現しており、未熟な神経細胞において

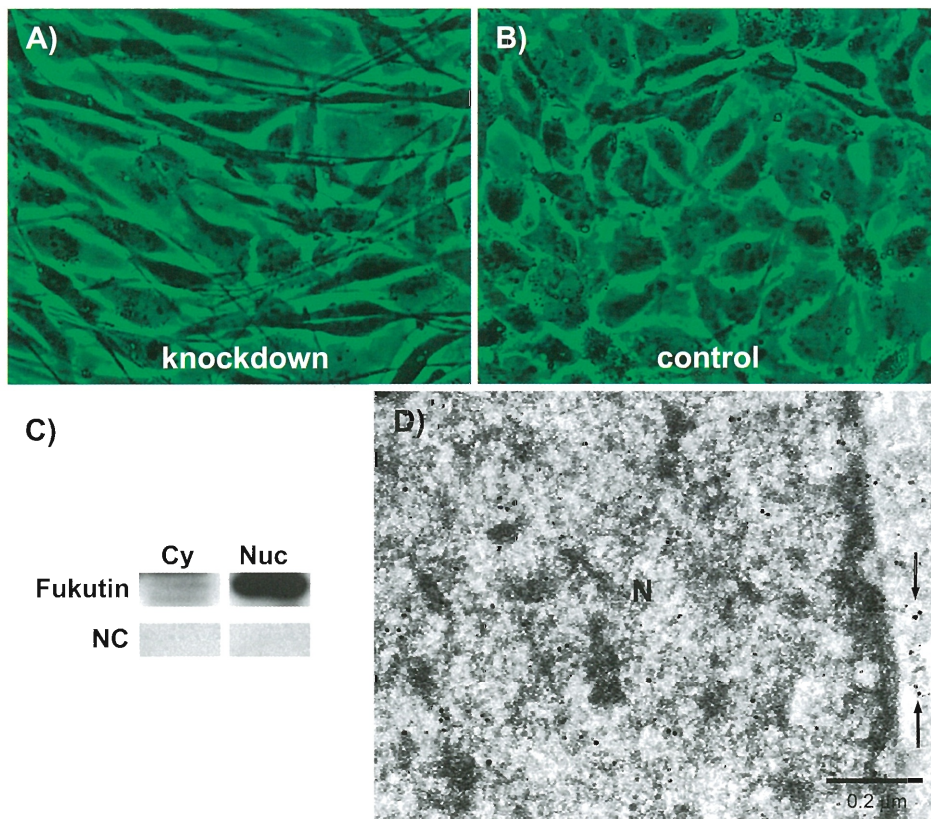


Fig. 4 Experimental findings in cultured cells

In astrocytoma cell line, cells change their shape to fusiform appearance with elongation of cytoplasmic processes after knockdown of fukutin by RNAi (A), compared to control (B). Western blotting using anti-fukutin antibody shows a band about 60 kDa in both the cytoplasmic and nuclear extract of HeLa cells (C). The reaction is stronger in the nuclear extract. In immuno-electron microscopy using anti-fukutin antibody, colloid particles are seen in the nucleus in addition to the Cytoplasm (arrows) (D).
Cy: cytoplasmic extract, Nuc: nuclear extract, NC: negative control, N: nucleus.

は、これらの細胞の増殖や分化への関連⁹¹⁾が、また成熟神経細胞では海馬等における後シナプス部分での役割が示唆されている⁶¹⁾⁹²⁾。FCMD 症例の海馬においては、fukutin, 糖鎖修飾 α -DG の低下が報告されており⁹³⁾、神経細胞においても、fukutin が α -DG を介して、遊走やシナプス機能に関与している可能性も考えられるが、直接的な証明はされていない。FCMD の中枢神経病変において、グリア境界膜破綻以外の病変があまり目立たないのは、神経細胞における fukutin の機能の低下を代償する機構が働いている可能性や、もともと神経細胞における fukutin の役割の比重が、glia 細胞に比べて低い可能性等が考えられる。また、神経細胞の種類によって、fukutin の役割の軽重が存在する可能性も考えられる。

中枢神経系は、神経細胞の他、astrocyte, oligodendroglia, microglia 等のグリア細胞、血管、髄膜等から形成されている。現在のところ、astrocyte や神経細胞以外の中枢神経構成成分における fukutin の役割に関しては、ほとんど未知である。FCMD 大脳白質に dysmyelination がみられる点⁹⁴⁾、fukutin 欠損キメラマウスの末梢神経での髄鞘形成障害が存在する点⁹⁵⁾、 α -DG が oligodendroglia に発現し⁹⁶⁾、その分化に関わっている点⁹⁷⁾、シュワン細胞に α -DG を含む DGC 複合体蛋白が発現し、末梢神経での髄鞘形成に関わっている点等⁹⁸⁾⁹⁹⁾からは、oligodendroglia においても fukutin が機能している可能性が考えられる。

3. 非神経系組織における fukutin の役割

FCMD においては、筋肉、神経、眼が病変の主座であるが^{1)~3)}、fukutin は、神経筋組織以外の諸臓器に、ほとんど ubiquitous に発現している⁶⁸⁾⁸⁷⁾¹⁰⁰⁾。分泌等との関連も示唆されているが、これらの臓器組織での役割は未解明である。癌細胞の培養細胞株を用いた検討では、fukutin を RNAi により抑制することで、細胞増殖が活発となった¹⁰¹⁾。この変化は、おそらく一過性と考えられるが、直接的にせよ、間接的にせよ、細胞増殖に影響を及ぼしていると考えられる。肝細胞等では、かならずしも、fukutin と α -DG が共存しておらず、 α -DG 以外の蛋白との関連も考えられる⁸⁷⁾。 α -DG は、ラッサ熱ウィルスのレセプターでもあり、fukutin 同様に α -DG の糖鎖修飾に関与する LARGE が、げっ歯類において、細胞内でのウィルス複製に関連している可能性が報告されている¹⁰²⁾。Fukutin にもこれに類した機能が存在する可能性は否定できない。また、lymphoblast における fukutin の発現が確認されており⁶⁸⁾、免疫機能に対して何ら

かの役割を担っている可能性等も考えられる。

4. Fukutin の機能と細胞内局在

Fukutin は α -DG の糖鎖修飾に関与し、一次構造の解析からは、酵素としての機能をもつ可能性も考えられていたが¹⁰³⁾、それ自身には酵素としての機能は報告されておらず、むしろ POMGnT1 と結合し、POMGnT1 の α -DG 糖鎖修飾機能を補助する、co-factor としての働きをしていると考えられている¹⁰⁴⁾。POMT1 の酵素活性にも、POMT2 が必要なことが示されている¹⁹⁾。

DGC は、シグナル伝達とも関連しており¹⁰⁵⁾、骨格筋においては、 β -DG を介したカスケードがみられる。 β -DG は膜貫通蛋白で、細胞外の N 末端側に α -DG が結合し、細胞内の C 末端側で、シグナル伝達と関与する growth factor receptor bound protein 2 (Grb2), src 等と関連する^{105)~107)}。ラミニンとの結合が、src を介したシグナル伝達を活性化することや¹⁰⁸⁾、DG とラミニンの結合を阻害することにより、PI3K/AKT 経路を介したアポトーシスがおこることが報告されている¹⁰⁹⁾。Fukutin は、 α -DG の糖鎖修飾を介して、これらの機能に影響を及ぼしている可能性も考えられる。

一方、fukutin 自身が、 α -DG の糖鎖修飾以外の機能を有している可能性も考えられる。培養細胞にトランスフェクトされた fukutin は、ゴルジ装置に局在する⁶⁸⁾¹¹⁰⁾。ゴルジ装置は糖蛋白形成の場であり、fukutin の α -DG の糖鎖修飾の役割を反映するものと考えられる。しかしながら、fukutin の、*in vivo* での厳密な細胞内局在は完全には解明されていない。組織切片や培養細胞の免疫組織染色においては、細胞質の他に核が染色されることがある。この核の染色性は、非特異的な反応と考えられてきたが、我々の、培養癌細胞や astrocytoma 細胞株における免疫電顕、western blotting 等では、ゴルジ装置や小胞体に加え、核への局在の可能性が示唆された (Fig. 4)¹⁰¹⁾。RNAi により fukutin を抑制した細胞では、蛍光免疫染色における核陽性所見が減弱する傾向も示す。このことは、fukutin が、 α -DG の糖鎖修飾以外の機能を有する可能性を支持する。面白いことに、FKRP も小胞体、ゴルジ装置、核周囲等に局在することが報告されている¹¹¹⁾。RNAi による fukutin のノックダウンを行うと、癌細胞と astrocytoma 細胞では異なる反応を示すため、細胞により異なる機能をになっている可能性もある¹⁰⁾¹⁰¹⁾。最近、 α -dystroglycanopathy で、特に fukutin や FKRP 変異

例において、 α -DGの糖鎖修飾の低下と臨床的な重症度とが、必ずしも一致しないことも報告されている¹¹²⁾。

ひとつの蛋白が多機能を有することは知られており、fukutinもそういった蛋白である可能性がある。一方、fukutinはalternative splicingを示すことも報告されており¹¹³⁾、これらの一見多機能的な種々の所見は、full-lengthのfukutin単独のものではなく、isoformによる可能性がある。しかし、仮にそうであったとしても、一つのfukutin遺伝子から転写、翻訳された産物の機能であり、fukutinの生体内での役割を考えて行く上では、 α -DGの糖鎖修飾以外の機能の可能性を探る事は、興味深いと考えられる。また、治療戦略を考える上でも重要と思われる。

筋ジストロフィーにおいても、幹細胞の発見や遺伝子工学の発達等により、遺伝子治療への研究がさかに行われており^{114)~116)}、Duchenne型や肢帯型の筋ジストロフィーにおいては、臨床応用のPhase I/IIaの段階に入っている¹¹⁵⁾。Duchenne型筋ジストロフィーにおいては、dystrophinを代償する化学薬品等も開発されつつあり¹¹⁴⁾、 α -dystroglycanopathyの治療に関しては、LARGE遺伝子の導入がLarge^{myd}miceや、FCMD、筋眼脳病、WWS患者の培養細胞において α -DGのラミニン結合能を回復させたという報告もある¹¹⁷⁾。FCMDにおいて問題となるのは、胎児期から中枢神経病変が存在することである。筋萎縮は、生後進行して行くため、出生後からの治療も可能と思われるが、中枢神経病変に関しては、胎児期からの治療が必要となる。これまでの胎児例の検討では、脳の容量増加に伴いグリア境界膜の破綻等の病変も顕著になり、胎齢14週程度ではあまり大きな異常がみられないことから、この頃までに治療を開始できればよいかもしれない。また、成熟中枢神経系での働きが他の蛋白等により代償可能であれば、胎児期の病変形成にcriticalな時期のみの治療でも効果的かもしれない。一方、fukutinは多種多様な細胞に発現しており、細胞により異なる働きをしている可能性もあるため、予期せぬ副作用が出現する可能性も否定はできない。今後、遺伝子治療等が実用化されていく上で、効果的な治療戦略をはかるためには、病変の成り立ちやfukutinの機能の基礎的な解析をふまえることが、不可欠のように思われる。

結 語

分子生物学的手法の発達により、筋ジストロ

フィーの分野においても、従来とは異なる疾患の捉え方もされるようになった。個々の原因遺伝子に主眼を置き、dystrophinopathy, sarcoglycanopathy, dysferlinopathy, α -dystroglycanopathyなどとも称される。Fukutinに関してもfukutinopathyという名称が提唱され、種々の研究が行われているが、まだまだ未解明な部分が多い。今後、遺伝子治療等も視野に入ってくると思われるが、fukutinは、筋肉、神経、眼のみならず、体内諸臓器に発現しており、効果的で、副作用の少ない治療を考えていく上では、基礎的な病態の解析、fukutinの機能の解析等の果たす役割は大きいと思われる。

文 献

- 1) Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. *Paediatr Univ Tokyo* 4: 5-8, 1960
- 2) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type. Clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 3: 1-29, 1981
- 3) Osawa M, Sumida S, Suzuki N et al: *In* Congenital Muscular Dystrophies (Fukuyama Y, Osawa M, Saito K eds), pp31-68, Elsevier, Amsterdam (1997)
- 4) 福山幸夫: 福山型筋ジストロフィー研究の歴史と展望. *Brain Nerve* 60: 43-51, 2008
- 5) Schessl J, Zou Y, Bönnemann CG: Congenital muscular dystrophies and the extracellular matrix. *Semin Pediatr Neurol* 13: 80-89, 2006
- 6) Martin PT: The dystroglycanopathies: The new disorders of O-linked glycosylation. *Semin Pediatr Neurol* 12: 152-158, 2005
- 7) Michele DE, Campbell KP: Dystrophin-glycoprotein complex: post-transcriptional processing and dystroglycan function. *J Biol Chem* 278: 15457-15460, 2003
- 8) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K et al: Selective deficiency of α -dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology* 57: 115-121, 2001
- 9) Yamamoto T, Kato Y, Kawaguchi M et al: Expression and localization of fukutin, POMGnT1 and POMT1 in the central nervous system: consideration for functions of fukutin. *Med Electron Microsc* 37: 200-207, 2004
- 10) Yamamoto T, Shibata N, Saito Y et al: Functions of fukutin, a gene responsible for Fukuyama type congenital muscular dystrophy, in neuromuscular and other somatic organs. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 10: 169-179, 2010
- 11) Takahashi S, Sasaki T, Manya H et al: A new β 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase that may play a role in the biosynthesis of mammalian O-mannosyl glycans. *Glycobiology* 11: 37-45, 2001
- 12) Yoshida A, Kobayashi K, Manya H et al: Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase.

- POMGnT1. *Dev Cell* **1**: 717–724, 2001
- 13) **Kano H, Kobayashi K, Herrmann R et al**: Deficiency of α -dystroglycan in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Commun* **291**: 1283–1286, 2002
 - 14) **Manya H, Sakai K, Kobayashi K et al**: Loss-of-function of an N-acetylglucosaminyltransferase, POMGnT1, in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Commun* **306**: 93–97, 2003
 - 15) **Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A et al**: Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* **71**: 1033–1043, 2002
 - 16) **Sabatelli P, Columbaro M, Mura I et al**: Extracellular matrix and nuclear abnormalities in skeletal muscle of a patient with Walker-Warburg syndrome caused by *POMT1* mutation. *Biochim Biophys Acta* **1638**: 57–62, 2003
 - 17) **Akasaka-Manya K, Manya H, Endo T**: Mutations of the *POMT1* gene found in patients with Walker-Warburg syndrome lead to a defect of protein O-mannosylation. *Biochem Biophys Res Commun* **325**: 75–79, 2004
 - 18) **Kim D-S, Hayashi YK, Matsumoto H et al**: *POMT1* mutation results in defective glycosylation and loss of laminin-binding activity in α -DG. *Neurology* **62**: 1009–1011, 2004
 - 19) **Manya H, Chiba A, Yoshida A et al**: Demonstration of mammalian protein O-mannosyltransferase activity: Coexpression of *POMT1* and *POMT2* required for enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 500–505, 2004
 - 20) **van Reeuwijk J, Janssen M, van den Elzen C et al**: *POMT2* mutations cause α -dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* **42**: 907–912, 2005
 - 21) **Brockinton M, Blake DJ, Prandini P et al**: Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin $\alpha 2$ deficiency and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Am J Hum Genet* **69**: 1198–1209, 2001
 - 22) **Brockinton M, Yuva Y, Prandini P et al**: Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* **10**: 2851–2859, 2001
 - 23) **Peyrard M, Seroussi E, Sandberg-Nordqvist A-C et al**: The human *LARGE* gene from 22q12.3-q13.1 is a new, distinct member of the glycosyltransferase gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 598–603, 1999
 - 24) **Longman C, Brockington M, Torelli S et al**: Mutations in the human *LARGE* gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Hum Mol Genet* **12**: 2853–2861, 2003
 - 25) **Nakanishi T, Sakauchi M, Kaneda Y et al**: Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics* **117**: 1187–1192, 2006
 - 26) **Yoshioka M, Kuroki S, Kondo T**: Ocular manifestations in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* **12**: 423–426, 1990
 - 27) **埜中征哉**: 先天性筋ジストロフィー。「臨床のための筋病理」, pp56–61, 日本醫事新報社, 東京 (1993)
 - 28) **Matsubara S, Mizuno Y, Kitaguchi T et al**: Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: close relation between changes in the basal lamina and plasma membrane. *Neuromusc Disord* **9**: 388–398, 1999
 - 29) **Matsumura K, Nonaka I, Campbell KP**: Abnormal expression of dystrophin-associated proteins in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Lancet* **341**: 521–522, 1993
 - 30) **Ishii H, Hayashi YK, Nonaka I et al**: Electron microscopic examination of basal lamina in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* **7**: 191–197, 1997
 - 31) **Miura K, Shirasawa H**: Congenital muscular dystrophy of the Fukuyama type (FCMD) with severe myocardial fibrosis. A case report with postmortem angiography. *Acta Pathol Jpn* **37**: 1823–1835, 1987
 - 32) **Moriuchi T, Kagawa N, Mukoyama M et al**: Autopsy analyses of the muscular dystrophies. *Tokushima J Exp Med* **40**: 83–93, 1993
 - 33) **Hino N, Kobayashi M, Shibata N et al**: Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* **23**: 97–107, 2001
 - 34) **Kamoshita S, Konishi Y, Segawa M et al**: Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. *Arch Neurol* **33**: 513–516, 1976
 - 35) **Takada K, Nakamura H, Tanaka J**: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). *J Neuropathol Exp Neurol* **43**: 395–407, 1984
 - 36) **Kimura S, Sasaki Y, Kobayashi T et al**: Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and the Walker-Warburg syndrome. *Brain Dev* **15**: 182–191, 1993
 - 37) **Saito Y, Kobayashi M, Itoh M et al**: Aberrant neuronal migration in the brainstem of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* **62**: 497–508, 2003
 - 38) **Takada K, Nakamura H, Suzumori K et al**: Cortical dysplasia in a 23-week fetus with Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD). *Acta Neuropathol* **74**: 300–306, 1987
 - 39) **Takada K, Nakamura H**: Cerebellar micropolygyria in Fukuyama congenital muscular dystrophy: Observations in fetal and pediatric cases. *Brain Dev* **12**: 774–778, 1990
 - 40) **Yamamoto T, Toyoda C, Kobayashi M et al**: Pialglial barrier abnormalities in fetuses with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* **19**: 35–42, 1997
 - 41) **佐々木宏**: Astrocyte の形. 主に系統発生からみた。「*Glia 細胞*」, pp89–110, クバプロ, 東京 (1999)

- 42) 生田房弘：脳の発生と astrocyte. 細胞外間隙, migration そして synapse の機能発現からみた。「Glia 細胞」, pp241-264, クバプロ, 東京 (1999)
- 43) Yamamoto T, Shibata N, Kanazawa M et al: Early ultrastructural changes in the central nervous system in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Ultrastruct Pathol* **21**: 355-360, 1997
- 44) Saito Y, Murayama S, Kawai M et al: Breached glia limitans-basal lamina complex in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Acta Neuropathol* **98**: 330-336, 1999
- 45) Yamamoto T, Kato Y, Kawaguchi-Niida M et al: Characteristics of neurons and glia in the brain of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Acta Myol* **26**: 9-13, 2008
- 46) Sidman RL, Rakic P: Neuronal migration, with special reference to developing human brain: A review. *Brain Res* **62**: 1-35, 1973
- 47) Larroche J-C: Development of the central nervous system. *In* *Developmental Pathology of the Neonate*, pp319-353, Excerpta Medica, Amsterdam (1977)
- 48) Friede F: Gross and microscopic development of the central nervous system. *In* *Developmental Neuropathology*, 2nd revised and expanded edition, pp2-20, Springer-Verlag, Berlin (1989)
- 49) Mrzljak L, Uylings HBM, Kostovic I et al: Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex: I. A qualitative Golgi study. *J Comp Neurol* **271**: 355-386, 1988
- 50) Marín-Padilla M: Ontogenesis of the pyramidal cell of the mammalian neocortex and developmental cytoarchitectonics: a unifying theory. *J Comp Neurol* **321**: 223-240, 1992
- 51) Rakic P: The radial edifice of cortical architecture: from neuronal isencephaly to genetic engineering. *Brain Res Rev* **55**: 204-219, 2007
- 52) Nakajima K: Control of tangential/non-radial migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Neurochem Int* **51**: 121-131, 2007
- 53) Bloch-Gallego E, Causeret F, Ezan F et al: Development of precerebellar nuclei: instructive factors and intracellular mediators in neuronal migration, survival and axon pathfinding. *Brain Res Rev* **49**: 253-266, 2005
- 54) Gleeson JG, Walsh CA: Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. *Trends Neurosci* **23**: 352-359, 2000
- 55) Kerjan G, Gleeson JG: Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly. *Trends Genet* **23**: 623-630, 2007
- 56) Sievers J, von Knebel Doeberitz C, Pehlemann F-W et al: Meningeal cells influence cerebellar development over a critical period. *Anat Embryol* **175**: 91-100, 1986
- 57) von Knebel Doeberitz C, Sievers J, Sadler M et al: Destruction of meningeal cells over the newborn hamster cerebellum with 6-hydroxydopamine prevents foliation and lamination in the rostral cerebellum. *Neuroscience* **17**: 409-426, 1986
- 58) Suzuki M, Choi BH: Repair and reconstruction of the cortical plate following closed cryogenic injury to the neonatal rat cerebrum. *Acta Neuropathol* **82**: 93-101, 1991
- 59) Takeda S, Kondo M, Sasaki J et al: Fukutin is required for maintenance of muscle integrity, cortical histogenesis and normal eye development. *Hum Mol Genet* **12**: 1449-1459, 2003
- 60) Hu H, Yang Y, Eade A et al: Breaches of the pial basement membrane and disappearance of the glia limitans during development underlie the cortical lamination defect in the mouse model of muscle-eye-brain disease. *J Comp Neurol* **502**: 168-183, 2007
- 61) Moore SA, Saito F, Chen J et al: Deletion of brain dystroglycan recapitulates aspects of congenital muscular dystrophy. *Nature* **418**: 422-425, 2002
- 62) Costell M, Gustafsson E, Aszódi A et al: Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes. *J Cell Biol* **147**: 1109-1122, 1999
- 63) Georges-Labouesse E, Mark M, Messaddeq N et al: Essential role of $\alpha 6$ integrins in cortical and retinal lamination. *Curr Biol* **8**: 983-986, 1998
- 64) Graus-Porta D, Blaess S, Senften M et al: $\beta 1$ -class integrins regulate the development of laminae and folia in the cerebral and cerebellar cortex. *Neuron* **31**: 367-379, 2001
- 65) Niewmierzycka A, Mills J, St-Arnaud R et al: Integrin-linked kinase deletion from mouse cortex results in cortical lamination defects resembling cobblestone lissencephaly. *J Neurosci* **25**: 7022-7031, 2005
- 66) Beggs HE, Shahin-Reed D, Zang K et al: FAK deficiency in cells contributing to the basal lamina results in cortical abnormalities resembling congenital muscular dystrophies. *Neuron* **40**: 501-514, 2003
- 67) Toda T, Ikegawa S, Okui K et al: Refined mapping of a gene responsible for Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: Evidence for strong linkage disequilibrium. *Am J Hum Genet* **55**: 946-950, 1994
- 68) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M et al: An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* **394**: 388-392, 1998
- 69) 戸田達史：福山型筋ジストロフィー原因遺伝子産物フクチン. *生化学* **71**: 55-60, 1999
- 70) Saito K, Osawa M, Wang Z-P et al: Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet* **92**: 184-190, 2000
- 71) Kurahashi H, Taniguchi M, Meno C et al: Basement membrane fragility underlies embryonic lethality in fukutin-null mice. *Neurobiol Dis* **19**: 208-217, 2005
- 72) Beltrán-Valero de Bernabé D, van Bokhoven H, van Beusekom E et al: A homozygous nonsense mutation in the *fukutin* gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype. *J Med Genet* **40**: 845-848, 2003
- 73) Godfrey C, Escolar D, Brockington M et al: Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* **60**: 603-

- 610, 2006
- 74) **Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S et al:** Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* **60**: 597–602, 2006
 - 75) **Godfrey C, Clement E, Mein R et al:** Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* **130**: 2725–2735, 2007
 - 76) **Cotarelo RP, Valero MC, Prados B et al:** Two new patients bearing mutations in the fukutin gene confirm the relevance of this gene in Walker-Warburg syndrome. *Clin Genet* **73**: 139–145, 2008
 - 77) **Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K et al:** World-wide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* **12**: 527–534, 2003
 - 78) **Balci B, Uyanik G, Dincer P et al:** An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation of the *POMT1* gene. *Neuromusc Disord* **15**: 271–275, 2005
 - 79) **Mercuri E, D'Amico A, Tessa A et al:** *POMT2* mutation in a patient with 'MEB-like' phenotype. *Neuromusc Disord* **16**: 446–448, 2006
 - 80) **Biancheri R, Falace A, Tessa A et al:** *POMT2* gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes. *Biochem Biophys Res Commun* **363**: 1033–1037, 2007
 - 81) **Mercuri E, Topaloglu H, Brockington M et al:** Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and *FKRP* gene mutations. *Arch Neurol* **63**: 251–257, 2006
 - 82) **Chiyonobu T, Sasaki J, Nagai Y et al:** Effects of fukutin deficiency in the developing brain. *Neuromusc Disord* **15**: 416–426, 2005
 - 83) **Zaccaria ML, Di Tommaso F, Brancaccio A et al:** Dystroglycan distribution in adult mouse brain: a light and electron microscopy study. *Neuroscience* **104**: 311–324, 2001
 - 84) **Yamamoto T, Kato Y, Karita M et al:** Fukutin expression in glial cells and neurons: implication in the brain lesions of Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Acta Neuropathol* **104**: 217–224, 2002
 - 85) **Saito Y, Mizuguchi M, Oka A et al:** Fukutin protein is expressed in neurons of the normal developing human brain but is reduced in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy brain. *Ann Neurol* **47**: 756–764, 2000
 - 86) **Miller G, Ladda RL, Towfighi J:** Cerebro-ocular dysplasia-Muscular dystrophy (Walker Warburg) syndrome. Findings in 20-week-old fetus. *Acta Neuropathol* **82**: 234–238, 1991
 - 87) **Yamamoto T, Kato Y, Karita M et al:** Expression of genes related to muscular dystrophy with lissencephaly. *Pediatr Neurol* **31**: 183–190, 2004
 - 88) **Prados B, Peña A, Cotarelo RP et al:** Expression of the murine *pomt1* gene in both the developing brain and adult muscle tissues and its relationship with clinical aspects of Walker-Warburg syndrome. *Am J Pathol* **170**: 1659–1668, 2007
 - 89) **Qu Q, Crandall JE, Luo T et al:** Defects in tangential neuronal migration of pontine nuclei neurons in the Large^{myd} mouse are associated with stalled migration in the ventrolateral hindbrain. *Eur J Neurosci* **23**: 2877–2886, 2006
 - 90) **Sasaki J, Ishikawa K, Kobayashi K et al:** Neuronal expression of the *fukutin* gene. *Hum Mol Genet* **9**: 3083–3090, 2000
 - 91) **Schröder JE, Tegeler MR, Großhans U et al:** Dystroglycan regulates structure, proliferation and differentiation of neuroepithelial cells in the developing vertebrate CNS. *Dev Biol* **307**: 62–78, 2007
 - 92) **Haenggi T, Frisschy J-M:** Role of dystrophin and utrophin for assembly and function of the dystrophin glycoprotein complex in non-muscle tissue. *Cell Mol Life Sci* **63**: 1614–1631, 2006
 - 93) **Saito Y, Yamamoto T, Mizuguchi M et al:** Altered glycosylation of α -dystroglycan in neurons of Fukuyama congenital muscular dystrophy brains. *Brain Res* **1075**: 223–228, 2006
 - 94) **Kato T, Funahashi M, Matsui A et al:** MRI of disseminated developmental dysmyelination in fukuyama type of CMD. *Pediatr Neurol* **23**: 385–388, 2000
 - 95) **Saito F, Masaki T, Saito Y et al:** Defective peripheral nerve myelination and neuromuscular junction formation in fukutin-deficient chimeric mice. *J Neurochem* **101**: 1712–1722, 2007
 - 96) **Colognato H, Gavin J, Wang Z et al:** Identification of dystroglycan as a second laminin receptor in oligodendrocytes, with a role in myelination. *Development* **134**: 1723–1736, 2007
 - 97) **Galvin J, Eyemann C, Colognato H:** Dystroglycan modulates the ability of insulin-like growth factor-1 to promote oligodendrocyte differentiation. *J Neurosci Res* **88**: 3295–3307, 2010
 - 98) **Cai H, Erdman RA, Zweier L et al:** The sarcoglycan complex in Schwann cells and its role in myelin stability. *Exp Neurol* **205**: 257–269, 2007
 - 99) **Masaki T, Matsumura K:** Biological role of dystroglycan in Schwann cell function and its implication in peripheral nervous system diseases. *J Biomed Biotech* 2010, doi: 10.1155/2010/740403
 - 100) **Saito Y, Yamamoto T, Ohtsuka-Tsurumi E et al:** Fukutin expression in mouse non-muscle somatic organs: its relationship to the hypoglycosylation of α -dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* **26**: 469–479, 2004
 - 101) **Yamamoto T, Kato Y, Shibata N et al:** A role of fukutin, a gene responsible for Fukuyama type congenital muscular dystrophy, in cancer cells: a possible role to suppress cell proliferation. *Int J Exp Pathol* **89**: 332–341, 2008
 - 102) **Tayeh A, Tatard C, Kako-Ouraga S et al:** Rodent host cell/Lassa virus interactions: evolution and expression of alpha-dystroglycan, LARGE-1 and LARGE-2 genes, with special emphasis on the *Mastomys* genus. *Infect Genet Evol*, doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.018
 - 103) **Aravind L, Koonin EV:** The fukutin protein

- family-predicted enzymes modifying cell surface molecules. *Curr Biol* **9**: R836–R837, 1999
- 104) **Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M et al**: Molecular interaction between fukutin and POMGnT1 in the glycosylation pathway of α -dystroglycan. *Biochem Biophys Res Commun* **350**: 935–941, 2006
 - 105) **Oak SA, Zhou YW, Jarrett HW**: Skeletal muscle signaling pathway through the dystrophin glycoprotein complex and Rac1. *J Biol Chem* **278**: 39287–39295, 2003
 - 106) **Russo K, Di Stasio E, Macchia G et al**: Characterization of the β -dystroglycan-growth factor receptor 2 (Grb2) interaction. *Biochem Biophys Res Commun* **274**: 93–98, 2000
 - 107) **Sotgia F, Lee H, Bedford MT et al**: Tyrosine phosphorylation of β -dystroglycan at its WW domain binding motif, PPxY, recruits SH2 domain containing proteins. *Biochemistry* **40**: 14585–14592, 2001
 - 108) **Zhou YW, Jiang D, Thomason DB et al**: Laminin-induced activation of Rac1 and JNKp46 is initiated by src family kinases and mimics the effects of skeletal muscle contraction. *Biochemistry* **46**: 14907–14916, 2007
 - 109) **Langenbach KJ, Rando TA**: Inhibition of dystroglycan binding to laminin disrupts the PI3K/Akt pathway and survival signaling in muscle cells. *Muscle Nerve* **26**: 644–653, 2002
 - 110) **Matsumoto H, Noguchi S, Sugie K et al**: Subcellular localization of fukutin and fukutin-related protein in muscle cells. *J Biochem* **135**: 709–712, 2004
 - 111) **Beedle AM, Nienaber PM, Campbell KP**: Fukutin-related protein associates with the sarcolemmal dystrophin-glycoprotein complex. *J Biol Chem* **282**: 16713–16717, 2007
 - 112) **Jiménez-Mallebrera C, Torelli S, Feng L et al**: A comparative study of α -dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggest that the hypoglycosylation of α -dystroglycan dose not consistently correlate with clinical severity. *Brain Pathol* **19**: 596–611, 2008
 - 113) **Kobayashi K, Sasaki J, Kondo-Iida E et al**: Structural organization, complete genomic sequences and mutational analyses of the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy gene, *fukutin*. *FEBS Lett* **489**: 192–196, 2001
 - 114) **Cossu G, Sampaolesi M**: New therapies for Duchenne muscular dystrophy: challenges, prospects and clinical trials. *Trends Mol Med* **13**: 520–526, 2007
 - 115) **Muntoni F, Wells D**: Genetic treatments in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* **20**: 590–594, 2007
 - 116) **Odom GL, Gregorevic P, Chamberlain JS**: Viral-mediated gene-therapy for the muscular dystrophies: successes, limitations and recent advances. *Biochim Biophys Acta* **1772**: 243–262, 2007
 - 117) **Barresi R, Michele DE, Kanagawa M et al**: LARGE can functionally bypass α -dystroglycan defects in distinct congenital muscular dystrophies. *Nat Med* **10**: 696–703, 2004