

## 先天性筋ジストロフィーと $\alpha$ -dystroglycanopathy

齊藤 史明 松村喜一郎 萩原 宏毅 清水 輝夫\*

**要旨：**先天性筋ジストロフィーには様々な病型が知られている。我が国において高頻度に発症する福山型先天性筋ジストロフィーにみられるように、筋ジストロフィーに脳奇形や眼球異常を合併するものが多く存在する。近年、先天性筋ジストロフィーの多くの病型でジストロフィン糖蛋白複合体の構成蛋白質である  $\alpha$ -dystroglycan の糖鎖修飾の異常が明らかとなり、これらの疾患は  $\alpha$ -dystroglycanopathy と総称される。また、多くの病型で遺伝子異常が報告されたが、一つの遺伝子異常がこれまで考えられていたよりもはるかにスペクトラムの広い臨床像を呈することが明らかとなりつつある。本総説では、 $\alpha$ -dystroglycanopathy の分子病態と遺伝子異常に基づいた臨床病型を中心に概説する。

(臨床神経, 48 : 543—549, 2008)

**Key words :** 先天性筋ジストロフィー,  $\alpha$ -dystroglycanopathy, dystroglycan, 糖転移酵素, O-mannosylglycan

### はじめに

先天性筋ジストロフィー (CMD) は、生下時あるいは生後数カ月以内に筋力低下、筋緊張の低下により発症し、その進行と共に関節の拘縮を高率にともなうもっとも重症型の筋ジストロフィーの総称である。これまでに多くの臨床病型が明らかにされてきたが、その中には福山型先天性筋ジストロフィー<sup>1)</sup> (Fukuyama-type CMD ; FCMD) や筋-眼-脳病<sup>2)</sup> (muscle-eye-brain disease ; MEB), Walker-Warburg 症 候群<sup>3)</sup> (WWS) のように脳奇形や眼球異常を合併する疾患もふくまれている。さらに、近年の分子遺伝学の進歩により多くの CMD においてその原因遺伝子が明らかにされた。これらの遺伝子には糖転移酵素や、細胞外基質の構成蛋白質などがふくまれる。中でも糖転移酵素の変異は  $\alpha$ -dystroglycan ( $\alpha$ -DG) の糖鎖修飾異常をひきおこす原因として大きな注目を集めている。

### 先天性筋ジストロフィーの分類

CMD はその地域や民族によって各病型の発症頻度がいちじるしくことなる。したがって従来は臨床像に加えて、患者の出生地なども考慮して診断や病型分類がなされることが多かった。しかしその後の免疫蛍光抗体法の普及や原因遺伝子の発見により、分類はより細分化された。現在では Table 1 に示すように、連鎖する遺伝子座と変異を有する遺伝子をもとに分類がなされるようになってきている。これらの疾患はいずれも常染色体劣性遺伝を示す。しかしこの表によつて

すべての CMD を網羅しているわけではなく、これらいずれにも属さず今後新たな遺伝子変異がみいだされる可能性のある病型も存在する。

さて、Table 1 においてグレーで示した疾患、すなわち FCMD, MEB, WWS に加えて、後述の CMD with secondary merosin deficiency 2<sup>4)</sup> (MDC1C), CMD with mental retardation and pachygyria<sup>5)</sup> (MDC1D) では  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾の異常が明らかにされた。今日ではこれらの疾患は  $\alpha$ -dystroglycanopathy と総称され<sup>6)</sup>, CMD のなかでも大きなサブグループを形成している。これらの疾患には  $\alpha$ -DG の糖鎖異常に起因する共通の分子発症機序が想定されている。以下本稿では CMD のなかでも  $\alpha$ -dystroglycanopathy に焦点を絞り、その病態、遺伝子変異、臨床像に関する最近の知見を解説する。

### $\alpha$ -Dystroglycanopathy の分子病態

Dystroglycan は第 3 染色体長腕上に存在する遺伝子 (*DAG1*) にコードされるアミノ酸 895 残基の蛋白質であり、翻訳後修飾の結果 653 番アミノ酸と 654 番アミノ酸の間で DG と  $\beta$ -DG に切断される。細胞外蛋白質である  $\alpha$ -DG は、細胞外基底膜の蛋白質である laminin, perlecan, agrin などと結合するとともに、その C 末端側にて膜貫通型蛋白質である  $\beta$ -DG と結合する (Fig. 1)。一方、 $\beta$ -DG は細胞内ドメインで dystrophin と結合し、さらに dystrophin は actin を介して細胞骨格系と結合する<sup>7)</sup>。このように DG は細胞外基底膜と細胞骨格とを物理的に連携する。さらには細胞内外のシグナルを伝える情報伝達の key station としての役割も有する。いわば

\*Corresponding author: 帝京大学医学部附属病院神経内科 [〒173-8605 板橋区加賀 2-11-1]  
帝京大学神経内科  
(受付日: 2008 年 6 月 3 日)

Table 1 代表的な先天性筋ジストロフィー

疾患名	略名	遺伝子座	変異遺伝子
Merosin deficient CMD	MDC1A	6q2	Laminin $\alpha$ 2
CMD with secondary merosin deficiency 1	MDC1B	1q42	N.D.
CMD with secondary merosin deficiency 2	MDC1C	19q13.3	FKRP
CMD with mental retardation and pachygyria	MDC1D	22q12.3-13.1	Large
Fukuyama type CMD	FCMD	9q31	Fukutin
Muscle-eye-brain disease	MEB	1p32-34	POMGnT1
Walker-Warburg syndrome	WWS	9q34, 14q24.3	POMT1, POMT2
Ullrich disease	UCMD	21q22.3, 2q37	Collagen VI, $\alpha$ subunit
Rigid spine syndrome	RSMD1	1p35-36	Selenoprotein N
Integrin $\alpha$ 7 deficiency	—	12q	Integrin $\alpha$ 7

CMD, congenital muscular dystrophy ; N.D., not determined ; FKRP, fukutin related protein ; POMGnT1, protein O-mannose  $\beta$ 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase ; POMT1, protein O-mannosyltransferase 1 ; POMT2, protein O-mannosyltransferase 2. グレーは  $\alpha$ -dystroglycanopathy を表す.

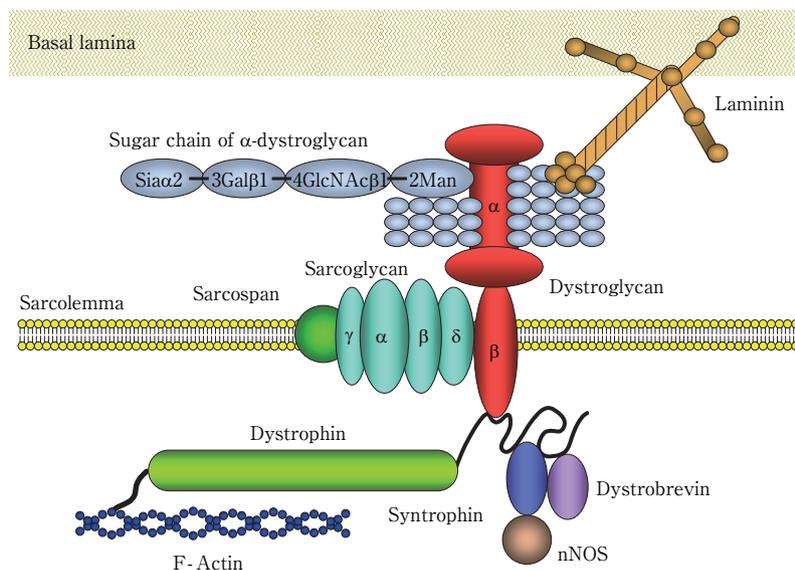


Fig. 1 Dystrophin-glycoprotein complex

Dystroglycan binds to laminin extracellularly and interacts with dystrophin intracellularly, then stabilizes the plasma membrane by acting as an axis. Through this axis, the basal lamina is tightly linked to the cytoskeleton. The sugar chain structure of dystroglycan, Sia $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-2Man-, plays a crucial role in its binding to laminin.

細胞内外を結ぶ“軸”として機能しているのである。この“軸”の破綻は筋細胞の変性壊死のみならず様々な細胞の機能破綻を招くことが明らかにされている。Dystroglycan や dystrophin はさらに sarcoglycan, sarcospan, syntrophin, dystrobrevin などと結合し、ジストロフィン糖蛋白複合体を形成している (Fig. 1)。

さて、 $\alpha$ -dystroglycan と laminin をはじめとする細胞外基底膜のリガンド蛋白質との結合、すなわち“軸”の形成には DG の糖鎖構造が重要な役割を果たしている。 $\alpha$ -DG は N 末端ドメイン、ムチンドメイン、C 末端ドメインから成るがムチンドメインには多量の O-結合型糖鎖が付着しており<sup>8)</sup>、その特異的な糖鎖構造を介して laminin をはじめとするリガンドの G ドメインと結合する。1997 年にわれわれはこの laminin と

の結合にかかわる糖鎖が Sia $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-2Man-Ser/Thr であることを明らかにした<sup>9)</sup>。この O-mannosyl glycan は哺乳類の蛋白質が持つ糖鎖としては非常にユニークな構造である (Fig. 1)。2001 年、FCMD の骨格筋においてこの  $\alpha$ -DG の糖鎖構造に異常が生じていることが明らかとなった<sup>10)</sup>。続いて 2002 年、FCMD と MEB 筋では  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾の異常によりその分子量が低下し laminin をはじめとするリガンドとの結合能が著減していることが明らかにされた<sup>11)</sup>。その後、WWS や MDC1C, MDC1D などの疾患でも同様の  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾異常や laminin 結合能の減弱が相次いで報告され、これによる細胞骨格と細胞外基底膜をつなぐ“軸”の破綻がこれらの疾患の原因であると考えられるようになったのである。

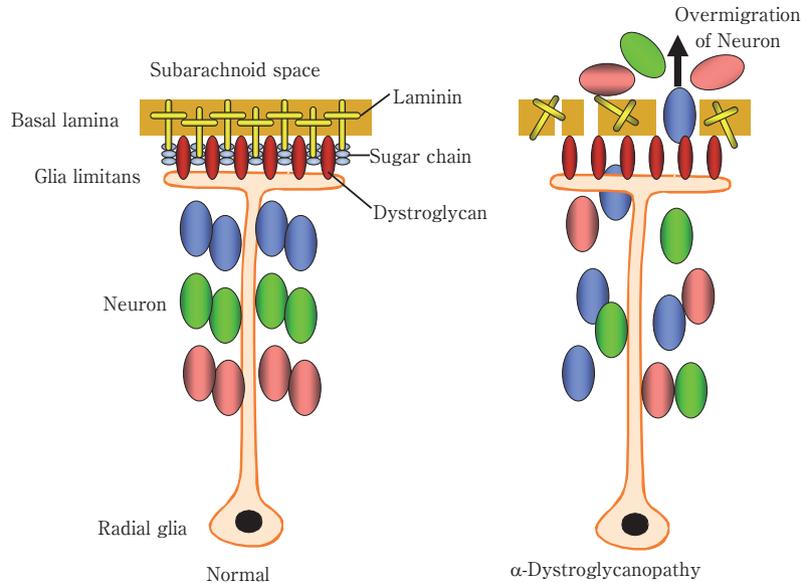


Fig. 2 Molecular pathomechanism leading to brain anomaly in  $\alpha$ -dystroglycanopathy

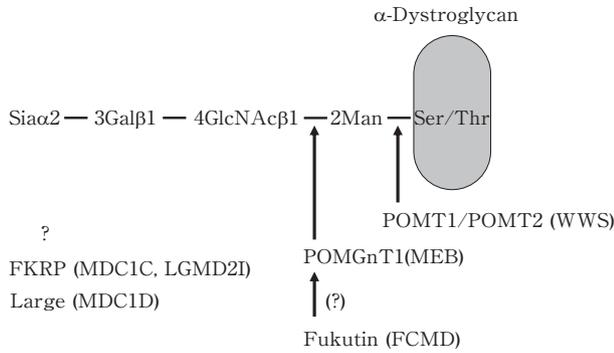
The glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan is defective in  $\alpha$ -dystroglycanopathy, which causes disruption of the dystroglycan-laminin binding. The disrupted binding leads to misassembly of laminin and disorganization of basal lamina. This facilitates the overmigration of neuronal cells through the fragmented basal lamina to the subarachnoid space and results in disarray of cerebral cortical layering and malformation of gyri.

$\alpha$ -Dystroglycanopathy は筋ジストロフィーに加えて、中枢神経系に脳奇型などの器質的な異常あるいは精神発育遅滞やてんかんなどの機能的な異常を呈することが多い。これら中枢神経系の異常にも  $\alpha$ -DG の糖鎖異常が大きく関与しているものと考えられる。脳において DG は主としてアストロサイトにより産生され、脳表面のグリア境界膜に強く発現している。そしてそのすぐ外側に存在する基底膜中の laminin と結合している (Fig. 2)。Large 遺伝子の変異を有し MDC1D のモデルマウスとして知られる Large<sup>mut</sup> マウスの脳には  $\alpha$ -DG の糖鎖異常と laminin 結合能の著減が示されるとともに、大脳皮質層構造の欠如、顆粒神経細胞の遊走異常、脳表面のグリア境界膜や基底膜の連続性の欠如などが明らかとなった<sup>11)</sup>。これらはヒトの  $\alpha$ -dystroglycanopathy における典型的な脳奇形である 2 型滑脳症に酷似する所見である。さらに脳において特異的に DG を欠損するコンディショナルノックアウトマウスの脳にも同様の異常が観察された<sup>12)</sup>。これらのことから、laminin 結合能を有する正常な  $\alpha$ -DG が欠損した脳においては、グリア境界膜に面した基底膜への laminin の assembly がうまくおこなわれず、その結果グリア境界膜—基底膜複合体の破綻が生じる。そしてこの破綻部分から神経細胞のクモ膜下腔への過遊走がおこり、大脳の層構造の乱れや、さらには脳回形成の異常、大脳半球の癒合などが生じるものと推測されている (Fig. 2)。

### $\alpha$ -Dystroglycanopathy の臨床像と遺伝子変異

FCMD は 1960 年福山らによって報告された常染色体劣性遺伝の重症型筋ジストロフィーである<sup>1)</sup>。我が国独特の疾患で、日本人の 90 人に 1 人が保因者と考えられている。典型的には生下時にフロッピーインファントであることで気づかれ、運動発育の遅延をみる。多くは 2~8 歳頃に運動能力のピークに達し、はって歩いたり介助により立ち上がることが可能となるが、その後関節拘縮の進行と共に運動能力はいちじるしく低下する。腓腹筋の仮性肥大を呈することが多く、顔面・咽頭筋も罹患する。先天性筋ジストロフィーに加えてほぼ全例で精神発育遅滞を、約半数でてんかん発作を合併し、MRI により多少脳回や厚脳回などの脳奇形や T<sub>2</sub> 強調像における大脳白質の異常高信号域が確認される。さらに、斜視や近視、白内障、視神経萎縮、網膜剝離などの先天性眼球異常を呈する。

1998 年、戸田らによって FCMD の原因遺伝子、*fukutin* が同定された<sup>13)</sup>。*Fukutin* の遺伝子異常はその多くが第 10 エクソンの 3' 非翻訳領域への約 3kb のレトロトランスポゾンの挿入変異であり、この結果 mRNA が不安定になるものと推測される。これまでの遺伝子解析の結果日本においては FCMD 患者の約 3/4 がこの創始者変異をホモで、残る約 1/4 が点変異との複合ヘテロで有することがわかっている。点変異はミスセンス変異やナンセンス変異などをふくむが、興味深いことにヘテロの患者はホモの患者よりも臨床的に重症例



**Fig. 3** Sugar chain structure of  $\alpha$ -dystroglycan and functional roles of the gene products responsible for  $\alpha$ -dystroglycanopathy  
 POMT1 and POMT2 form a complex and catalyze the transfer of Man to the serine/threonine residues on  $\alpha$ -dystroglycan. POMGnT1 catalyzes the transfer of GlcNAc to the Man residue. Fukutin forms a complex with POMGnT1 and possibly regulates the catalytic activity of POMGnT1. The function of FKRP or Large remains to be elucidated.

が多い<sup>14)</sup>。Fukutin は 461 個のアミノ酸から成る膜貫通蛋白質であり、ゴルジ体膜に局在している。Fukutin はアミノ酸配列のホモロジーから糖転移酵素と推測されたがその酵素活性の詳細は明らかにされていない。一方で fukutin は後述する POMGnT1 と複合体を形成し、POMGnT1 活性を調節することで  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾にかかわっている可能性が指摘されている<sup>15)</sup> (Fig. 3)。

MEB は FCMD と同様に先天性筋ジストロフィーと脳奇形、眼球異常を生じる疾患で、主としてフィンランドから多くの症例が報告された<sup>2)</sup>。生下時から新生児期にかけて筋力低下、筋トーンの低下などで気づかれる。介助により座位を保つ程度の運動能力を獲得することが多いが、進行するとそれも困難となる。関節の拘縮を高率にともなう。ほぼ全例で精神発育遅滞を示し、頭部 MRI では多少脳回や厚脳回などの脳奇形、大脳白質の T<sub>2</sub> 異常高信号域に加えて、小脳虫部の低形成、脳幹の扁平化、小脳嚢胞などがみとめられることが多い。眼球異常は FCMD よりも重症であることが多く、高度の近視、緑内障や白内障、視神経萎縮、網膜剝離、小眼球症などの多彩な眼球異常を呈する。

MEB の原因遺伝子は 2001 年、遠藤、戸田らにより protein O-mannose $\beta$ 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase (*POMGnT1*) であることが明らかにされた<sup>16)</sup>。フィンランドの家系では変異の 99% が第 17 イントロンのスプライスドナーサイトにおける 1 塩基置換 (c.1539+1G→A) であることが判明している<sup>17)</sup>。さらに日本人においても臨床的には FCMD と考えられる患者に *POMGnT1* の点変異が見つかり、同疾患は全世界的に存在することが認識された<sup>18)</sup>。*POMGnT1* は 660 アミノ酸残基から成る膜貫通蛋白質でゴルジ体膜に局在する。そして実に同蛋白質は  $\alpha$ -DG の O-mannosyl glycan のなかで

GlcNAc をマンノースに結合する糖転移酵素であることが示された<sup>16)</sup> (Fig. 3)。これにより糖転移酵素の変異による  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾異常とラミニン結合能の喪失という  $\alpha$ -dystroglycanopathy の分子病態の根幹が明らかにされたのである。

WWS は  $\alpha$ -dystroglycanopathy の中でも最重症の病型である<sup>2)</sup>。出生前に胎動が少なく、超音波で水頭症が判明することにより気づかれることも多い。出生時には筋緊張の低下がいちじるしく、その後関節拘縮も急速に進行する。嚥下障害のために早期から経管栄養を必要とすることが多い。座位の保持が可能となる例は少なく生後 3 年以内に死亡することが多い。精神発育遅滞は著明で MRI により水頭症や脳瘤がみとめられる。脳表面には多少脳回や厚脳回をみるがさらに脳回がまったくみられない無脳回を呈することも多い。また小脳や脳幹の低形成、脳梁欠損などをみとめる。水頭症のため出生後早期にシャント術が必要となることもある。眼球の異常も高度で白内障、緑内障、視神経萎縮、網膜剝離、小眼球症により視力は失われる。

2002 年、WWS の原因遺伝子が protein O-mannosyltransferase 1 (*POMT1*) であることが明らかにされた<sup>19)</sup>。*POMT1* は 747 アミノ酸から成り膜貫通領域を 7 つ持つと推定される疎水性の高い蛋白質であり小胞体に局在している。この遺伝子に各種の点変異が同定された。*POMT1* はホモロジー検索の結果から  $\alpha$ -DG の O-mannosyl glycan 生合成の最初のステップ、つまりセリン/スレオニンにマンノースの転位反応を触媒する酵素と予想されていた。しかし興味深いことに *POMT1* 単独ではこの糖転移酵素活性はみとめられず、同様の酵素活性を持つと推測されていた *POMT2* の存在下においてのみ酵素活性を示したことから、この酵素反応には *POMT1* と *POMT2* が複合体を形成することが不可欠であると考えられた<sup>20)</sup> (Fig. 3)。そしてこの結果を裏付けるかのように、2005 年 WWS 患者において *POMT2* の変異が同定された<sup>21)</sup>。しかし *POMT1* や *POMT2* の変異が見つかったのは全 WWS 症例の 1/3 弱にすぎず、多くの WWS では原因遺伝子が不明のままである。

MDC1C は 2000 年に、先天性筋ジストロフィーのうち laminin  $\alpha$ 2 の欠損をみとめるものの MDC1A の遺伝子座への連鎖を示さず、精神発育遅滞や脳の画像所見に異常をみとめない疾患として分離された<sup>22)</sup>。生後数カ月以内に筋緊張低下により気づかれ、その後の運動発育はいちじるしく遅延する。多くは 10 歳代に運動能力のピークに達するが、介助により立ち上がったたり数歩の歩行が可能になる程度である。さらに 20 歳代にかけて呼吸筋の筋力低下が進み人工呼吸器による管理を必要とする。腓腹筋や舌の仮性肥大が高頻度でみられ、拡張型心筋症を併発することもある。眼球の異常はみられない。

2001 年、MDC1C の原因遺伝子は fukutin-related protein (*FKRP*) であることが明らかにされた<sup>4)</sup>。*FKRP* は fukutin と高いホモロジーを有する 495 アミノ酸残基の膜貫通型蛋白質でゴルジ体膜に局在している。Fukutin 同様、糖転移酵素の

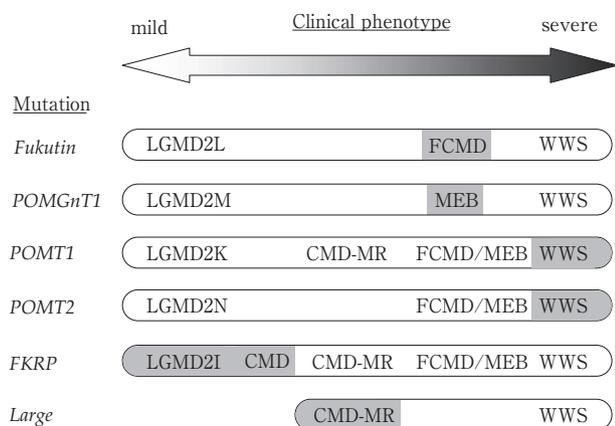


Fig. 4 Gene mutation and spectrum of clinical phenotype in  $\alpha$ -dystroglycanopathy

Spectrum of phenotype caused by mutations in each gene is much wider than originally assumed. The original phenotype is shown in gray. CMD-MR, CMD with mental retardation.

可能性が考えられているが酵素活性はまだ証明されていない。興味深いことに *FKRP* の変異は、発症が小児期から成人までと遅く症状のより軽い肢帯型筋ジストロフィー 2I 型 (LGMD2I) でも見つかり、MDC1C と LGMD2I は allelic な疾患であることが明らかとなった<sup>23)</sup>。LGMD2I の変異の多くはミスセンス変異、c.826C>A であり、これをホモで、あるいは他の点変異との複合ヘテロで有する。またこの変異の方が他の変異を有するよりも臨床的に軽症であることが多い。LGMD2I は我が国においては少ない疾患であるが欧米における発症頻度は非常に高い。

MDC1D は *Large* 遺伝子の変異により生じる非常にまれな疾患であり、これまでに 1 例が報告されている<sup>5)</sup>。2003 年、先天性筋ジストロフィー患者において同遺伝子の点変異が確認された。生後 5 カ月で筋トーンの低下と運動発育遅延で気づかれ、9 歳の頃には独歩可能となったがその後症状の進行により 17 歳の時には床から立ち上がることは不可能となっていた。高度な精神発育遅滞を有し、MRI では T<sub>2</sub> 強調像における白質の著明な高信号域に加え軽度の厚脳回と脳幹の扁平化をみとめた。

#### 複雑化する遺伝子変異と臨床病型との対応

FCMD や MEB、WWS は元来臨床的な疾患概念であるが、原因遺伝子の発見と遺伝子解析の普及の結果、遺伝子変異と臨床病型の対応は複雑なものとなってきている。すなわち、前項で述べた臨床像と遺伝子変異はその典型例を記載したものにすぎず、実は一つの遺伝子異常がこれまでに考えられていたよりもはるかにスペクトラムの広い臨床像を呈することが明らかとなりつつある。*Fukutin* 遺伝子の変異はこれまではレトロトランスポゾンの挿入という創始者変異により日本人固有の疾患である FCMD をひきおこすものと考えられてき

た<sup>18)19)</sup>。しかし近年トルコやスペイン、イスラエルなどにおいて *fukutin* 遺伝子の変異が報告されている<sup>24)~27)</sup>。興味深いことにこれらの変異に創始者変異は 1 例もなく全例がホモあるいはヘテロの点変異であり、臨床的には FCMD よりも重症の WWS、あるいは逆に軽症で脳や眼球の異常をとまわらない LGMD を呈することが多い。そして後者、すなわち *fukutin* の変異による LGMD は LGMD2L と呼ぶことが提唱されている<sup>26)</sup>。さらにレトロトランスポゾンの挿入とミスセンス変異をヘテロで持ちながら拡張型心筋症で発症し骨格筋の筋力低下はきわめて軽度である日本人 6 家系が報告されている<sup>28)</sup>。

*POMGnT1* の点変異では WWS 様の重症例から LGMD 様の軽症例までが報告されている<sup>27)29)30)</sup>。後者は発症が 10 歳代で LGMD と近視を呈するものの脳奇形や精神発育遅滞を欠き、LGMD2M の名称が提案されている<sup>30)</sup>。*POMT1* の変異では従来の WWS よりも軽症の症例が報告されるようになってきている<sup>27)31)32)</sup>。これらの中には MEB や FCMD 類似の症例に加えて、CMD と精神発育遅滞を呈するが脳奇形や眼球異常をとまわらない症例も多い。さらに LGMD に軽度の精神発育遅滞を合併する症例が報告されたが、これらの患者は *POMT1* の特定の点変異 (p.Ala200Pro) を有しており LGMD2K と呼ばれる<sup>32)</sup>。また *POMT2* の変異でも MEB から LGMD までの臨床像を呈することが報告され<sup>27)33)34)</sup>、後者は LGMD2N との名称が提唱されている<sup>34)</sup>。

従来から *FKRP* の遺伝子変異では MDC1C から LGMD2I まで幅広い臨床病型を示すことが認識されていたが<sup>4)23)</sup>、近年そのスペクトラムは更なる広がりを見せている。MDC1C や LGMD2I では脳奇形はともなわないとされていたが、CMD に精神発育遅滞と小脳嚢胞などの脳奇形を合併する患者が報告された<sup>35)36)</sup>。さらには厚脳回、水頭症や眼球異常をとまない WWS や MEB 様の臨床像を呈する症例も報告されている<sup>37)</sup>。一方、*Large* の遺伝子変異では MDC1D の他に WWS が発症することが知られている<sup>27)38)</sup>。Fig. 4 に  $\alpha$ -dystroglycanopathy における近年の臨床像の広がりをまとめた。

#### おわりに

以上、先天性筋ジストロフィーの中でも  $\alpha$ -DG の機能異常を呈する疾患群、 $\alpha$ -dystroglycanopathy に関する病態、遺伝子異常、臨床像について最近の知見に基づき解説をおこなった。本文の後半でも述べた通り、遺伝子診断の普及にとまわらない  $\alpha$ -dystroglycanopathy の臨床病型と遺伝子異常の関係は 1 対 1 対応ではなく、その分類上の複雑さは飛躍的に増大してきている。今後は臨床像と遺伝子異常の両者を考慮した新たな疾患分類を構築してゆく必要がある。また治療面においては  $\alpha$ -DG の機能を修復することが一つの分子標的と成り得るが、この点において最近 *Large* に強力な  $\alpha$ -DG 機能修復作用があることがわかり注目されている<sup>39)</sup>。今後 *Large* の同作用をもちいた  $\alpha$ -dystroglycanopathy の治療法の開発に期待がもたれる。

## 文 献

- 1) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type —clinical, genetic and pathological considerations—. *Brain Dev* 1981; 3: 1—29
- 2) Santavuori P, Somer H, Sainio K, et al: Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989; 11: 147—153
- 3) Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, et al: Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32: 195—210
- 4) Brockington 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  $\alpha$ -dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1198—1209
- 5) 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  $\alpha$ -dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2853—2861
- 6) Toda T, Kobayashi K, Takeda S, et al: Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and  $\alpha$ -dystroglycanopathy. *Congenit Anom (Kyoto)* 2003; 43: 97—104
- 7) Durbeej M, Henry MD, Campbell KP: Dystroglycan in development and disease. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 594—601
- 8) Brancaccio A, Schulthess T, Gesemann M, et al: Electron microscopic evidence for a mucin-like region in chick muscle  $\alpha$ -dystroglycan. *FEBS Lett* 1995; 368: 139—142
- 9) Chiba A, Matsumura K, Yamada H, et al: Structures of sialylated O-linked oligosaccharides of bovine peripheral nerve  $\alpha$ -dystroglycan. The role of a novel O-mannosyl-type oligosaccharide in the binding of  $\alpha$ -dystroglycan with laminin. *J Biol Chem* 1997; 272: 2156—2162
- 10) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, et al: Selective deficiency of  $\alpha$ -dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2001; 57: 115—121
- 11) Michele DE, Barresi R, Kanagawa M, et al: Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature* 2002; 418: 417—422
- 12) Moore SA, Saito F, Chen J, et al: Deletion of brain dystroglycan recapitulates aspects of congenital muscular dystrophy. *Nature* 2002; 418: 422—425
- 13) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al: An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394: 388—392
- 14) Kondo-Iida E, Kobayashi K, Watanabe M, et al: Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2303—2309
- 15) Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M, et al: Molecular interaction between fukutin and POMGnT1 in the glycosylation pathway of  $\alpha$ -dystroglycan. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 935—941
- 16) Yoshida A, Kobayashi K, Many H, et al: Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001; 1: 717—724
- 17) Diesen C, Saarinen A, Pihko H, et al: POMGnT1 mutation and phenotypic spectrum in muscle-eye-brain disease. *J Med Genet* 2004; 41: e115
- 18) Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, et al: Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 527—534
- 19) 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* 2002; 71: 1033—1043
- 20) Many H, Chiba A, Yoshida A, et al: Demonstration of mammalian protein O-mannosyltransferase activity: co-expression of *POMT1* and *POMT2* required for enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 500—505
- 21) van Reeuwijk J, Janssen M, van den Elzen C, et al: *POMT2* mutations cause  $\alpha$ -dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2005; 42: 907—912
- 22) Mercuri E, Sewry CA, Brown SC, et al: Congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity? *Neuropediatrics* 2000; 31: 186—189
- 23) Brockington 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* 2001; 10: 2851—2859
- 24) Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, et al: A new mutation of the *fukutin* gene in a non-Japanese patient. *Ann Neurol* 2003; 53: 392—396
- 25) de Bernabé DB, 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* 2003; 40: 845—848
- 26) Godfrey C, Escolar D, Brockington M, et al: *Fukutin* gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dys-

- trophy. *Ann Neurol* 2006; 60: 603—610
- 27) Godfrey C, Clement E, Mein R, et al: Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007; 130: 2725—2735
- 28) Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, et al: *Fukutin* gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* 2006; 60: 597—602
- 29) Teber S, Sezer T, Kafali M, et al: Severe muscle-eye-brain disease is associated with a homozygous mutation in the *POMGnT1* gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 133—136
- 30) Clement EM, Godfrey C, Tan J, et al: Mild *POMGnT1* mutations underlie a novel limb-girdle muscular dystrophy variant. *Arch Neurol* 2008; 65: 137—141
- 31) D'Amico A, Tessa A, Bruno C, et al: Expanding the clinical spectrum of *POMT1* phenotype. *Neurology* 2006; 66: 1564—1567
- 32) 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 in the *POMT1* gene. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 271—275
- 33) Yanagisawa A, Bouchet C, Van den Bergh PY, et al: New *POMT2* mutations causing congenital muscular dystrophy: identification of a founder mutation. *Neurology* 2007; 69: 1254—1260
- 34) Biancheri R, Falace A, Tessa A, et al: *POMT2* gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 1033—1037
- 35) Topaloglu H, Brockington M, Yuva Y, et al: *FKRP* gene mutations cause congenital muscular dystrophy, mental retardation, and cerebellar cysts. *Neurology* 2003; 60: 988—992
- 36) Louhichi N, Triki C, Quijano-Roy S, et al: New *FKRP* mutations causing congenital muscular dystrophy associated with mental retardation and central nervous system abnormalities. Identification of a founder mutation in Tunisian families. *Neurogenetics* 2004; 5: 27—34
- 37) Beltran-Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C, et al: Mutations in the *FKRP* gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: e61
- 38) van Reeuwijk J, Grewal PK, Salih MA, et al: Intragenic deletion in the *LARGE* gene causes Walker-Warburg syndrome. *Hum Genet* 2007; 121: 685—690
- 39) Barresi R, Michele DE, Kanagawa M, et al: *LARGE* can functionally bypass  $\alpha$ -dystroglycan glycosylation defects in distinct congenital muscular dystrophies. *Nat Med* 2004; 10: 696—703

### Abstract

#### Congenital muscular dystrophy and $\alpha$ -dystroglycanopathy

Fumiaki Saito, M.D., Kiichiro Matsumura, M.D., Hiroki Hagiwara, M.D. and Teruo Shimizu, M.D.  
Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine

Congenital muscular dystrophy (CMD) refers to a heterogeneous group of muscular dystrophies with onset during the neonatal period. Among them, some types of CMD are characterized by the association of brain malformations and ocular abnormalities. Biochemical analyses revealed altered glycosylation and decreased laminin-binding activity of  $\alpha$ -dystroglycan in these disorders, therefore they are collectively called  $\alpha$ -dystroglycanopathy. Recently, mutations in the genes encoding demonstrated or putative glycosyltransferases have been identified in  $\alpha$ -dystroglycanopathy. Fukuyama-type CMD and MDC1C are caused by mutations in the *fukutin* and *fukutin-related protein* (*FKRP*) genes, respectively. Mutations in the protein O-mannose  $\beta$ -1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase (*POMGnT-1*) and protein O-mannosyltransferase 1 and 2 (*POMT1* and *POMT2*) genes cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome, respectively. In addition, mutations in *Large* gene results in MDC1D. Furthermore, recent genotype-phenotype correlation analyses have revealed that the spectrum of phenotypes caused by mutations in these genes is much wider than originally assumed. In this review, we focus on the molecular pathomechanism and diverging clinical phenotypes of  $\alpha$ -dystroglycanopathy.

(*Clin Neurol*, 48: 543—549, 2008)

**Key words:** congenital muscular dystrophy,  $\alpha$ -dystroglycanopathy, dystroglycan, glycosyltransferase, O-mannosylglycan