



4. 骨芽細胞に関する最新のトピック(2)

—FOPの発症メカニズムと分子治療薬への展開—

Unveiling the mechanism of heterotopic ossification and drug discovery of FOP

川井 俊介¹⁾²⁾・日野 恭介²⁾³⁾・池谷 真²⁾・戸口田淳也¹⁾²⁾

Shunsuke Kawai (研究員), *Kyosuke Hino* (研究員), *Makoto Ikeya* (准教授), *Junya Toguchida* (教授) /
京都大学ウイルス・再生医科学研究所¹⁾, 京都大学iPS細胞研究所²⁾, 大日本住友製薬株式会社³⁾

key words

進行性骨化性線維異形成症
iPS細胞
アクチビンA
ハイスループットスクリーニング
mTOR阻害剤

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) は小児期より全身の骨格筋や靭帯・腱などの線維性結合組織が進行性に骨化する稀な遺伝性疾患である。患者からの組織の採取は病状の進行に繋がるため困難であり、疾患モデルマウスやiPS細胞を用いた病態解明・創薬の研究が進んでいる。我々はFOP患者由来iPS細胞を用いた解析により、病態にかかわる因子としてアクチビンAを同定し、それを指標として治療薬候補を同定、医師主導治験に進んだ。

はじめに

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) とは、生下時に認められる拇趾異形成と小児期から全身の骨格筋や靭帯、腱などに起こる線維性結合組織の進行性骨化を特徴とする遺伝性疾患である¹⁾²⁾。発生頻度は200万人に1人とされており、わが国での罹患者は70~84人と推定される極めて稀な疾患である³⁾。本疾患は、現在では遺伝子診断により早期に診断が可能である。異所性骨化巣の外科的切除は病状を悪化させるために適応とならないことから、一旦、骨化巣が形成された部位の機能障害は非可逆的である。したがって、治療法としては骨化が全身

に拡大する前の段階で、新規の骨化巣発生を予防する治療法が望ましいが、現在そのような効能を有する薬剤はない。この疾患に対して我々は患者由来iPS細胞を用いた治療法の開発を目指した。

FOPの病態

FOPは骨形成を司る増殖因子であるBMP (bone morphogenetic protein) の受容体の一つであるACVRI/ALK2遺伝子の変異によって発症することが知られており、多くの例ではACVRI/ALK2遺伝子の206番のアミノ酸がヒスチジンに置換する変異 (R206H) が同定されている⁴⁾。遺伝子変異により、受容体が非リガンド依存的に骨形

成のシグナルを恒常的に活性化することやリガンドに対して過剰に活性化することが骨化発症の一因であると考えられている⁵⁾⁷⁾。しかし、FOP患者の異所性骨化の特徴として、フレアアップと呼ばれる外傷・感染などの炎症を惹起するエピソードにより起こる骨化の劇的な進行があり⁸⁾、従来の仮説のみではこのような劇的な進行のメカニズムは説明できなかった。また、FOP患者からの組織は採取による侵襲で骨化が促進し、病状が悪化してしまうため、病態解明が困難であった⁹⁾。異所性骨化の起源細胞としては、表皮細胞のマーカーであるTie-2の陽性細胞¹⁰⁾、fibro-adipogenic progenitor¹¹⁾、tendon-associated cell¹²⁾、Scal陽性の間葉系間質細胞¹³⁾など種々の報告がある。この