

2018年度  
日本再生医療学会

学会賞  
(基礎部門)

# 進行性骨化性線維異形成症の 発症機構の解明

Clarification of a disease mechanism of  
fibrodysplasia ossificans progressiva

池谷 真

Makoto Ikeya

京都大学 iPS 細胞研究所  
Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University  
E-mail : mikeya@cira.kyoto-u.ac.jp

## KEY WORDS

進行性骨化性線維異形成症 (FOP), 希少難病, 異所性骨化, 疾患特異的 iPS 細胞,  
アクチビンA, ラパマイシン

## Abstract

Induced pluripotent stem cells (iPS cells) are the cells reprogrammed from differentiated cells by overexpressing special combination of transcription factors, named Yamanaka-factors. With the emergence of iPS cell technology, patient-derived iPS cells are now considered a desirable cell source not only for the pathogenic analyses but also screening of drug candidates because of their pluripotency and unlimited ability to proliferate.

Using iPSCs derived from an intractable rare disease, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), we have succeeded to recapitulate FOP phenotype *in vitro* and *in vivo*, uncovered a novel mechanism of FOP pathogenesis (extraskelatal bone formation), and identified mTOR signaling as a pivotal downstream effector of FOP by screening of our original target-focused library, which contains approximately 7,000 small-molecule compounds.

In our knowledge, this is the first successful example of an iPSC-based drug discovery “platform”, including iPSC-based HTS to identify drug candidates and an iPSC-based animal model to evaluate the candidates.

## はじめに

この度は2018年日本再生医療学会賞(基礎部門)にご選出いただきまして、誠にありがとうございます。

我々は、罹患者由来のiPS細胞を活用し、希少難病である進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressive ; FOP)の発症機構を解明すること、およびその発症機構を基盤として治療候補を同定することを目的とし、研究を行ってまいりました。治療法の存在しない難病に対し、罹患者由来iPS細胞を用いることで、科学的根拠に基づいた創薬研究が可能であるということを示す1例として、我々のこれまでの研究について概説したいと思います。

## FOPとは

FOPとは、小児期より線維性結合組織(筋、筋膜、腱、靭帯など)内に徐々に骨が形成される、進行性の異所性骨化症である<sup>1)</sup>。我が国での罹患者数は80人程度、全世界でも1,200人程度、罹患率はおおよそ200万人に1人とされており、2007年に難病指定を受けた、いわゆる希少難病である。罹患者の体内で形成された異所性骨は、体の各所(脊柱、胸郭、四肢関節など)を固定するため、罹患者は徐々に可動性が失われることとなる。これにより、結果的に摂食障害、呼吸障害等が生じ、極めてQOLの低い状態を強いられる。多くの場合、出生時には異所性骨化はほとんど認められず、最