

**研究室紹介**



ゲノム医学研究センター 病態生理部門  
片桐 岳信



**難病・進行性骨化性線維異形成症の研究から**

病態生理部門は、ゲノム医学研究センターの開所以来、初代 須田立雄教授の下で産学連携に力を入れた研究を行って参りました。私は、2005年の須田教授のご退任後から部門の運営を仰せつかっております。現在のメンバーは、大手助教と米山助手に加え、笹沼研究員と進博士研究員に保健医療学部から5名の卒業研究生・研究体験生です。特に、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) と呼ばれる極めてまれな遺伝性の難病研究に力を入れて取り組んでいます。

病態生理部門は、以前から骨に関する研究に取り組んできました。中でも、骨の形成を強力に促すBMPと呼ばれるサイトカインの作用機序や、活性調節因子の探索などに力を注いで研究しています。BMPは、個体発生や骨折時に骨格組織の形成を促す重要な因子で、すでに欧米では医薬品として臨床応用されています。2006年、BMPの受容体がFOPという疾患の発症に深く関わっていることが判明し、本疾患の発症機序の解明や治療法の確立のために、さらに広範囲のBMP研究が必要になっています。

約20年前、大学院生の私は、単離されていなかったBMPを精製するために大量のウシの骨を大量に購入して実験しましたが、得られたのは残骸だけでした。しかし、当時読んだ論文の中にFOPの総説があり、これがBMPを筋に移植したときに誘導される骨化と似た原因不明の疾患であることが指摘されていました。

2005年、病態生理部門の新しい中心的研究テーマとして真っ先に浮かんだのがFOPでした。国内で発足したばかりのFOP患者会から、遺伝子サンプルを提供して頂いたのは幸いでした。さらに、本学の基礎と臨床の先生のご協力の下に、我が国で初めてFOP専門の研究組織として発足した「埼玉医科大学FOP診療・研

究プロジェクト」が現在でも大きな役割を果たしています。2007年にはFOPが難病の1つに認定され、厚労省FOP研究班としての研究も開始することができました。他にも複数の国内外のグループと共同研究を進めています。

FOP症例では、BMP受容体の遺伝子に1塩基の変異があり、アミノ酸が変異して骨形成の細胞内信号を送り続けることが判明しました。そこで、BMP受容体を特異的に阻害する低分子阻害剤を、FOP治療薬に応用することを検討しています。今後、遺伝子改変マウスなども用いてBMPによる異所性骨誘導の分子メカニズムを明らかにし、さらにFOPの研究に役立てたいと考えております。

これまでの5年間に、病態生理部門の研究で5名が学位を取得いたしました。春には、保健医療学部の卒業研究生1名が大学院修士課程に進学する予定です。FOPを中心とした研究が社会の役に立つと共に、医学系大学としての教育とも相乗的に発展することを心から願っております。

**主要論文**

- 1) Katagiri T, Yamaguchi A, Komaki M, Abe E, Takahashi N, Ikeda T, Rosen V, Wozney JM, Fujisawa-Sehara A, and Suda T. Bone morphogenetic protein-2 converts the differentiation pathway of C2C12 myoblasts into the osteoblast lineage. *J Cell Biol* 1994;127:1755-66.
- 2) Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo K, Awakura T, Fukushima J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM, Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Ikebuchi K,

- Ohtake A, Oda H, Jimi E, Owan I, Okazaki Y, and Katagiri T. Constitutively activated ALK-2 and increased Smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem* 2009;284:7149-56.
- 3) Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC and Shore EM. The fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embryo ventralization. *J Clin Invest* 2009;119:3462-72.
- 4) Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Kamiya N, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, and Bloch KD. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification. *Nat Med* 2008;14:1363-9.
- 5) Katagiri T. Heterotopic bone formation induced by bone morphogenetic protein signaling: fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Oral Biosci* 2010;52:33-41.