

特別講演

主催 埼玉医科大学 卒後教育委員会, 後援 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 病態生理部門
平成19年7月17日 於 埼玉医科大学 第三講堂

Why Do Some People From Two Skeletons?

Frederick S. Kaplan

(Department of Orthopaedic Surgery and Medicine, and
The Center for Research in FOP and Related Disorders.
University of Pennsylvania School of Medicine)

(1)はじめに

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)は全身の腱や関節, 筋組織内に異所性の骨化を生じる疾患である。異所性の骨化が進行するに従い, 関節の可動範囲が狭くなり, 最終的には体を自由に動かすことが不可能になる。ほとんどの患者は孤発性に発症するが, 家系も存在することから常染色体優性の遺伝病である。発症頻度は約200万人に1人であり, 乳・幼児期から発症することが多く, 平均寿命は40歳前後とされている。

(2)FOPの異所性骨化

異所性骨化は首や肩から生じることが多く, 次第に全身各部で起こるが, 進行は①dorsal→ventral, ②cranial→caudal, ③axial→appendicular方向に進む傾向がみられる。また, FOPの異所性骨化は打撲や外傷により急激に誘発・進行するが, その際, 熱感や痛みを伴う“Flare-up”と呼ばれる腫脹が起こる。骨化は正常な骨格と同様, 軟骨内骨化により進行する。また骨髄が形成され, リモデリングも起こることから, FOPで生じる異所性骨は骨化の時空間的制御が乱れただけの“第2の骨格”とも言うことができる。

(3)FOPの診断と治療

FOPは医師の間でも認知度の低い疾患のため, FOPと診断されるまでには複数の医療機関を受診し, 平均4年を要する。また誤診も多く, 検査のためのバイオプシーや外科的治療などにより, さらに骨化が進行してしまう例が数多く報告されている。FOP身体的特徴としては, 出生時から見られる外反母趾があげられる。そこでFlare-upと共に, 外反母趾の有無を確認することが有効な診断法の一つであるとされている。

また, FOPに対する治療としてはこれまでに抗炎症剤やステロイド剤, ビスフォスフォネートなどが用いられているが, どれも有効とは言えず, これまでに効果的な治療薬や治療法は確立されていない。

(4)FOPの原因遺伝子の同定

FOPの異所性骨化は筋組織内に骨化を誘導するBone Morphogenetic Protein (BMP)の関与が示唆され, 実際にBMPの一種のBMP4やBMP InhibitorであるNogginの変異が報告されている。これらはいずれも間違いであったが, 昨年, 演者らのグループによりFOPを有する5家系を用いた連鎖解析の結果, BMPの細胞膜受容体の一つであるActivin A type I Receptor 1/Activin Like Kinase 2 (ACVR1/ALK2)が責任遺伝子として同定された(*Nat. Genet.* 2006 38:525-7.)。BMPの細胞膜受容体にはⅡ型, Ⅰ型の2種があり, これらはいずれもセリン/スレオニンキナーゼ活性を有している。ACVR1/ALK2はⅠ型受容体をコードする遺伝子であり, そのキナーゼ活性の調節領域である膜貫通領域直下のグリシン・セリンに富んだGSドメイン内に変異が見いだされた。同定されたのは617番目のAlanineがGuanineに変異する617G>Aで, その結果として206番目のArginineがHistidineへと変化(R206H)することが明らかとなった。大部分の患者はこの変異を有しているが, 非常に希なケースとしてQ207EやG356D, G328W/Eなどが同定されており, これら変異を有する患者は異所性骨化の他, 成長遅滞や指の欠損, 薄毛, 爪がないなど, より重篤な症状を伴うことが示された。

(5)ALK2の機能変化

演者らにより見出された変異が位置するGSドメインは先に述べたとおり, 受容体の活性調節領域であ

るため、受容体機能の変化が示唆されている。実際、細胞に変異体を発現させ、BMPの細胞内シグナル伝達分子であるSmadのリン酸化を調べたところ、ALK2(R206H)を導入した細胞ではリン酸化Smadのレベルが上昇していた。また転写活性を調べたところ、ALK2(R206H)を導入した細胞ではSmad 依存的な転写活性の上昇も観察された。これらのことから、ALK2のR206H変異は構成的活性型 (Constitutive Active) であることが強く示唆された。GSドメインにはFK506 Binding Protein 12 (FKBP12) の結合により、抑制因子であるSmad7やSmurf1などがrecruitされ、その活性を抑制するとされているが、Structural protein homology modelingを用いた解析ではR206HによりALK2タンパクの構造変化が予想されている。そこで免疫沈降法によりFKBP12とALK2の結合を調べたところ、ALK2(R206H)ではFKBP12との結合能が低下

していることが示された。このことから、FOPでは変異によってALK2とFKBP12の相互作用が阻害され、ALK2が構成的活性型の受容体として働くことが示された。すなわち、ALK2の構成的活性型変異によりBMPシグナルが強く流れることがFOPの異所性骨化の原因の一つであると推察された。

(6)おわりに

FOPは平成19年度より、あらたに国から特定疾患(難病)として認定された疾患であり、本学でも研究者と臨床医から構成されるFOP診療・研究プロジェクトが組織され研究が進められている。今回行われたFOP研究の世界的権威であるKaplan教授の講演は本学におけるFOPに対する認識や知識を深めるうえで大変意義のあるものであった。

(文責 ゲノム医学研究センター病態生理部門 福田亨)