

## ALK1 受容体関連疾患の発症機序と内軟骨性骨化制御機構の解明

埼玉医科大学医学部ゲノム基礎医学・講師

塚本 翔



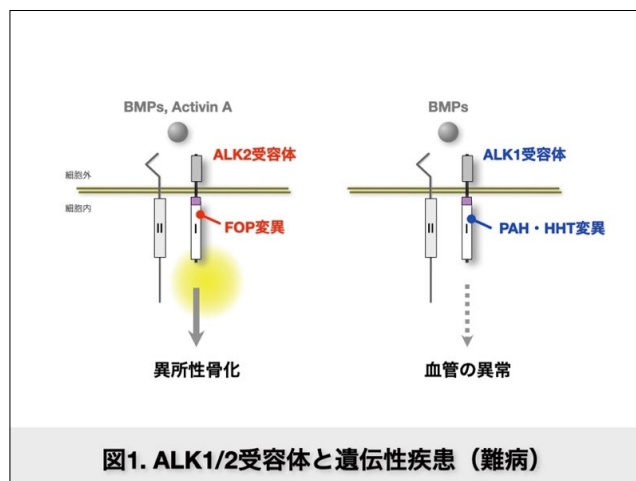
本研究では、肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）、遺伝性出血性毛細血管拡張症（Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia：HHT）と骨の難病の進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva：FOP）の発症機序の解明に取り組んでいます。

PAHは、血液を心臓から肺に送る肺動脈と呼ばれる血管の異常によって、血液の流れが悪くなり、心臓に余分な負荷がかかること事で、息切れをはじめとした様々な症状が現れます。HHTも血管疾患ですが、毛細血管という動脈と静脈をつなぐ細い血管の異常によって、鼻出血をはじめとした出血症状が現れることが特徴です。一方、FOPは、骨格筋、腱や靱帯などの軟組織に硬い骨ができてしまう（異所性骨化）疾患で、異所性の進行によって、関節の動きが悪くなる、あるいは背中が変形することなどによって、日常生活に支障が生じます。

PAHとHHTは血管の疾患で、FOPは筋や骨の疾患ですが、3つの疾患には共通性があり、BMP（Bone Morphogenetic Protein）と呼ばれる成長因子の信号を受け取る細胞が発現する受容体の遺伝的な変異によって発症することが知られています。PAHやHHTでは、ALK1受容体の機能喪失型変異によって、細胞の中にBMPの信号を送りづらい状態となっています。逆に、FOPでは、ALK2受容体の機能獲得型変異によって、BMPの信号を過剰に伝えてしまうことで、本来骨が無いはずの組織で骨が形成されてしまいます。

私の所属する研究室では、長年にわたり、FOPの発症機序の解明と治療薬の開発研究を進めてきました。その中で、生きている細胞を使って、2つのタンパク質の相互作用をリアルタイムに測定できるNanoBiTシステム（Promega社）を応用し、ALK2受容体の動態を解析しました。その結果、ALK2受容体は、細胞の外でBMP等のリガンドと結合すると、ALK2受容体とは別のII型受容体を足場にして、細胞内でALK2受容体の二量体を形成して細胞内シグナルを活性化する分子機構を見つけました（Katagiri and Tsukamoto et al., Nature Communications, 2023）。本研究では、このシステムをALK1受容体に応用して、PAHやHHTの発症機序の一端を解明することを目指しています（図1）。

我々の研究グループでは、BMPによる骨形成の機序を解析することを目的に遺伝子組換えマウスを作製しました。このマウスは、出



生後に薬剤を投与することでBMPのシグナル伝達に必須のSmad4という分子を欠失させることができます (Machiya and Tsukamoto et al., Bone, 2020)。実際に、このマウスに薬剤を投与し、BMPシグナルを遮断して、骨を解析してみると、予想に反して骨の量が増えていることが分かりました (Tsukamoto et al., Development, 2023)。

FOP症例では、BMPシグナルの異常な活性化によって、異所性骨化が引き起こされます。一方、我々の研究グループは、BMPシグナルを遮断したマウスでは、骨の形成が亢進することを見出しました。この結果から、異所性骨と正常な骨の形成には、それぞれ別の分子機構が存在する可能性を予想し、本研究では、BMPシグナルによる異所性骨形成の調節メカニズムを解明することを目指しています。

今回、ご支援いただいた研究資金を使って、PAH症例とHHT症例で見つかった遺伝子変異を持ったALK1受容体の遺伝子発現ベクターを作製しました。現在、作製した発現ベクターを使って、ALK1受容体の機能解析を行なっています。また、本年度は、骨が形成される前段階の軟骨組織に対するBMPシグナルの影響を検討するために、軟骨細胞だけでBMPシグナルの重要な分子を欠失できるマウスの作製を進めました。すでに目的のマウスを作製する事に成功しており、繁殖を開始しています。来年度以降に、今回作製した遺伝子改変マウスを駆使して、異所性骨が出来る過程を詳細に観察し、異所性骨化の根本的な制御機構の解明を目指します。

## 謝辞

本研究の実施に際し、多大なるご支援をいただきました公益財団法人難病医学研究財団、及び本財団にご寄付をいただきました皆様に心より感謝申し上げます。