

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：進行性骨化性線維異形成症に対する新規治療薬の開発
2. 研究開発代表者：戸口田淳也（国立大学法人京都大学 再生医科学研究所/iPS細胞研究所）
3. 研究開発の成果：

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificance progressiva、FOP)は、生下時の拇趾異形成と進行性の異所性骨化を特徴とする疾患で、罹患者は 2 百万人に一人の割合で、本邦では約 70 名という極めて希な遺伝性疾患である。病態は進行性ではあるが継続性ではなく、フレア・アップと呼ばれる有痛性の炎症性腫脹の出現を機転に段階的に悪化する。原因遺伝子は骨形成因子(Bone Morphogenetic Protein、BMP)の I 型受容体の一つである ACVR1/ALK2 遺伝子であり、患者の約 95%が R206H という同一のアミノ酸置換型変異を有している。現在可能な治療は全て対症療法であり、進行を抑制することは困難である。本研究は、研究開発担当者が FOP 患者由来の iPS 細胞を用いた研究から得た下記の二つの重要な事実を基盤とする。

1) 異所性骨化が誘導される分子機構は、これまで提唱されてきた BMP 非依存的恒常的活性化ではなく、本来は TGF シグナルを伝達するアクチビン-A が、変異 ACVR1/ALK2 受容体を介して BMP シグナルを強力に伝達する機能を獲得したことによる。

2) アクチビン-A による異所性骨化誘導シグナルを顕著に抑制する化合物 X を同定した。

この結果に基づいて、下記の 2 課題の研究を行った。

課題 1. 化合物 X による異所性骨化抑制の分子機構の解明

化合物 X による異所性骨化抑制の分子機構を明らかにするために、アクチビン-A から異所性骨化に至るシグナル伝達系を解析した。その結果、化合物 X の作用に関連すると考えられる分子の同定に成功した。

課題 2. FOP に対する化合物 X による医師主導治験

化合物 X を用いた医師主導治験を科学的根拠に基づいた試験として遂行するために、本邦の患者における FOP の自然経過の詳細な把握を目的とする観察研究を多施設共同研究として計画した。また各患者より iPS 細胞を樹立し化合物 X の効果を個別に評価するための樹立研究を附随する研究として計画した。これらの臨床研究をまず京都大学において申請し承認を受けた。その後、他の機関での申請を進め、共同研究体制の確立を推進した。