

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 慶應義塾大学医学部整形外科 教授 松本守雄

3. 研究開発の成果

本研究課題では、後縦靭帯骨化症 (OPLL) における case control study においてゲノムワイド相関解析 (genome-wide association study: GWAS) から「6 つの新規遺伝子座」(6 番、8 番、12 番、20 番染色体) の同定に成功しており (Nat Genet 2014)、それらの遺伝子座あるいはその近傍に位置する open reading frame を有する 8 つの遺伝子について、その機能解析を分担研究者と協力して進めている。これらの遺伝子の疾患発症における役割を解明する上で、内軟骨性骨化モデルである ATDC5 細胞や靭帯と比較的性状が近いと考えられる胎児線維芽細胞を用いた遺伝子発現解析、また OPLL 患者由来間葉系細胞や組織標本における発現評価を行った。また、いずれも論文的に未発表であるため、公表できる段階にはないが、内軟骨性骨化誘導あるいは線維芽細胞の骨芽細胞分化誘導に伴い、有意に発現が低下するものが見出されており、これらの遺伝子については発現低下が異所性骨化誘導に関与する可能性が示唆される所見が得られている。これらの機能解析の発展からは、OPLL 発症の分子機構や治療標的の同定が期待されると考えている。機能分子と考えられる分子については、遺伝子改変動物の作成にも着手しており、一部のマウスはすでに新規のマウスとして樹立に成功している。また、遺伝的要素が強いと考えられる同胞発症 OPLL 患者由来血液細胞から疾患 iPS の樹立にも成功しており、GWAS で同定された SNPs の存在を確認した。SNP の存在による iPS の骨化傾向を解析するツールの作成に成功したと考えている。

また、ヒト由来間葉系幹細胞ライブラリーを作成したほか、マウスではサイズの的に後縦靭帯の正確な採取が難しかったが、ラットやミニブタなどマウスに比べて比較的大型の動物を用いて後縦靭帯を含む様々な組織における遺伝子発現パネルの作成にも成功している。GWAS で同定された疾患関連遺伝子と考えられる遺伝子の発現プロファイルをみるためのツールの作出に成功したと考えている。

さらに、動物モデルとして OPLL を発症するマウスモデルである tip toe walking yoshimura (twy) マウスを用いた解析により、OPLL の発症にはリン代謝異常が関与する知見を得ている。

4. その他

これまでの解析により、GWAS で同定された分子の機能解析は進展し、注目すべき機能分子も絞り込まれてきている。疾患 iPS の樹立や、遺伝子発現プロファイルを解析するためのプラットフォームの整備、動物モデルにおける解析も進行しており、今後の解析により、OPLL の発症機構の解明から治療法の開発へと発展することが期待されると考えている。