

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 進行性骨化性線維異形成症患者由来 iPS 細胞を活用して作製した異所性骨形成モデルマウスによる病態進行過程解明および治療薬候補化合物評価
(英語) Study of disease progression and evaluation of drug candidates for fibrodysplasia ossificans progressiva by using patient-specific iPSC-derived heterotypic ossification model mice
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 京都大学 i P S細胞研究所 准教授 池谷 真
(英語) Center for iPSC Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Associate Professor, Makoto Ikeya
- 実施期間： 平成 26年 11月 16日 ~ 平成 28年 3月 31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 進行性骨化性線維異形成症患者由来 iPS 細胞を活用して作製した異所性骨形成モデルマウスによる病態進行過程解明および治療薬候補化合物評価
(英語) Study of disease progression and evaluation of drug candidates for fibrodysplasia ossificans progressiva by using patient-specific iPSC-derived heterotypic ossification model mice
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授 戸口田 淳也
(英語) Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Professor, Junya Toguchida
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 進行性骨化性線維異形成症患者由来 iPS 細胞を活用して作製した異所性骨形成モデルマウスによる病態進行過程解明および治療薬候補化合物評価
(英語) Study of disease progression and evaluation of drug candidates for fibrodysplasia ossificans progressiva by using patient-specific iPSC-derived heterotypic ossification model mice

研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 准教授 岡本 健
所属 役職 氏名: (英語) Institute for Advancement of Clinical and Translational Science,
Kyoto University, Associate Professor, Ken Okamoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、小児期より筋、腱、靭帯等の線維性結合組織内に徐々に骨化巣が出現する疾患である。原因遺伝子は骨形成因子 (BMP) の I 型受容体の 1 つである ACVR1 の経配偶子性点突然変異であり、FOP 型 ACVR1 が BMP シグナルを過剰に伝えることにより異所性骨が形成されると考えられているが、詳細な機序は未だ不明である。

本研究では、異所性骨の進行過程の解明を、独自に開発した FOP-iPS 細胞を用いた異所性骨形成モデルマウスを用いて評価した。その結果、移植した FOP-iPS 細胞由来間葉系間質細胞は、最初に軟骨形成、次に軟骨成熟、そして石灰化へと進行することが明らかとなった。また、コントロール細胞として用いた変異レスキュークローンとの比較では、移植後 4 週間から軟骨形成の亢進が確認され、6 週目には明らかな差となることが化学染色および免疫染色の結果から明らかとなった。

(英文)

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an inheritable rare disease in which ossification foci gradually develop in connective tissue such as muscle, tendon, ligament, etc. during childhood. The causative gene is a constitutive active-type mutation of ACVR1, a type I receptor of bone morphogenetic protein (BMP). Although the mutant ACVR1 leads to excessively transmit BMP signaling to induce heterotopic ossification (HO), while the detailed mechanism is still unknown.

In this study, the progression of HO was evaluated using originally developed FOP-iPSC-based HO model mice. As a result, it was revealed that transplanted mesenchymal stromal cells (MSCs) derived from FOP-iPS cells first proceed to chondrogenesis, then cartilage maturation, and calcification. In comparison with the mutation-corrected FOP-iPSCs, increase of cartilage formation was initially observed at 4 weeks after transplantation and the differences became clear at 6 weeks shown by the results of histochemical and immunological staining.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 4 件、国際誌 0 件)

1. 池谷 真, 日野恭介, 松本佳久, 福田 誠, 戸口田淳也
間葉系幹細胞疾患としての進行性骨化性線維異形成症
実験医学増刊, 2016, Vol. 34 No. 17, 145(2913)-151(2919), 羊土社

2. 日野恭介、池谷真、戸口田 淳也
患者由来 iPS 細胞を用いた進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の病態解明
感染 炎症 免疫, 2016, 第 46 巻 第 1 号, 55 - 58, 鳥居薬品株式会社
3. 松本佳久、日野恭介、池谷真、戸口田淳也
iPS 細胞を用いた進行性骨化性線維異形成症の病態解明
バイオサイエンスとインダストリー, 2016, 第 74 巻 第 4 号, 324 - 326, 一般財団法人バイオ
インダストリー協会
4. 戸口田淳也、日野恭介、池谷真
疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究 ～病態解明から創薬へ
CLINICAL CALCIUM, 2016,, Vol.26 No.4: 593-600, 株式会社医薬ジャーナル社

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 進行性骨化性線維異形成症における変異 ACVR1 の新たな機能, 口頭,
日野恭介、池谷真、堀込一彦、松本佳久、海老瀬速雄、西尾恵、関口和也、柴田光章、永田早苗、
松田秀一、戸口田淳也
第 30 会日本軟骨代謝学会 (京都市勧業館みやこめっせ) , 2017/03/14, 国内
2. Neofunction of ACVR1 in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, ポスター,
Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M,
Nagata S, Matsuda S, and Toguchida J
Cell Symposia: 10 Years of iPSCs @Berkeley, 2016/09/25-27, 国外
3. Neofunction of ACVR1 in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, ポスター,
Toguchida J, Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K,
Shibata M, Nagata S, and Matsuda S
ISSCR 2016 @San Francisco, 2016/06/22-25, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特記すべきものなし

(4) 特許出願
特記すべきものなし