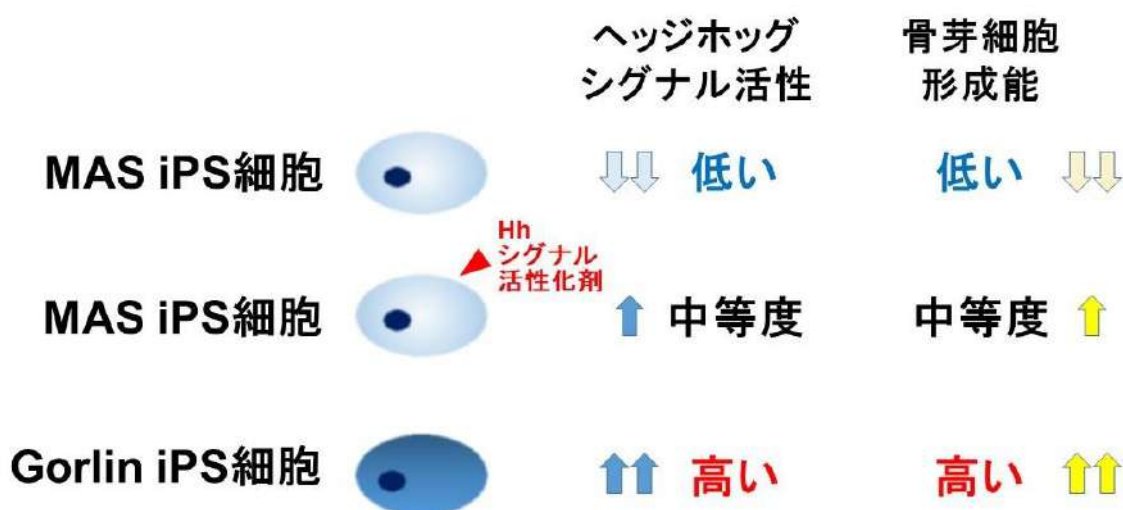


疾患特異的 iPS 細胞を用いて、骨形成におけるヘッジホッグシグナルの作用とその異常による疾患発症のメカニズムを明らかに

長崎大学生命医科学域（歯学系）細胞生物学分野の大庭伸介教授は、東京歯科大学の小野寺晶子講師・東俊文教授のグループ、東京大学の鄭雄一教授のグループとの疾患特異的 iPS 細胞を用いた共同研究を通じて、ヒトの骨形成におけるヘッジホッグシグナルの作用とその異常による疾患発症のメカニズムを見出しました。



高齢化社会においては、骨組織の健康を保ち、運動機能を維持することが健康寿命の延伸には必要です。私たちの骨の健康は、骨を作る細胞（骨芽細胞）と骨を壊す細胞（破骨細胞）が協調して、常に新しい骨に置き換わることで維持されています。骨の形成と破壊のバランスが崩れると、骨粗しょう症などの種々の疾患につながります。大庭教授らのグループは、骨芽細胞が正常に作られ、維持されるメカニズムについてこれまでに研究を行ってきました。遺伝子改変マウスや幹細胞などを用いた研究から、ヘッジホッグ蛋白によって細胞内で活性化されるシグナル経路（ヘッジホッグシグナル）が、骨芽細胞の正常な形成と維持には必要であることを明らかにしてきました。しかしながら、ヒトの骨形成、とくに骨芽細胞の形成におけるヘッジホッグシグナルの作用に関する詳細な検討はなされていませんでした。

本研究では2つの疾患ーゴーリン症候群 (Gorlin syndrome) とマッキューン・オルブライト症候群 (McCune-Albright syndrome : MAS) に着目しました。ヘッジホッグシグナルの活性化状態と骨形成の点で、この2つの疾患は逆の症状を呈します。ゴーリン症候群では、PTCH1 遺伝子の変異によってヘッジホッグシグナルが異所性に活性化するとともに、骨形成が亢進します。まず、ゴーリン症候群の患者さんから樹立した iPS 細胞 (Gorlin iPS 細胞) を骨芽細胞へ誘導して、その誘導の程度を解析しました。その結果、Gorlin iPS 細胞では、PTCH1 遺伝子の変異を正常化した iPS 細胞と比べて、骨芽細胞への誘導が亢進しました。このとき、ヘッジホッグシグナルの活性化にともなって、数種類の転写因子の発現量が変化していることが明らかとなりました。ヘッジホッグシグナルを抑制する薬剤で Gorlin iPS 細胞を処理すると、骨芽細胞への誘導は正常化しました。

マッキューン・オルブライト症候群 (MAS) は、骨形成作用をもつ Wnt シグナルが異常に活性化する一方、ヘッジホッグシグナルが減弱し、幼弱な骨組織を伴う線維性組織の増殖により、骨の萎縮が生じます。本研究において、MAS と同様の変異を GNAS 遺伝子にもつ iPS 細胞 (MAS iPS 細胞) を骨芽細胞へ誘導すると、変異を持たない iPS 細胞よりも骨芽細胞への誘導が抑制されました。さらに、ヘッジホッグシグナルを活性化する薬剤で MAS iPS 細胞を処理して、ヘッジホッグシグナルを活性化させると、骨芽細胞への誘導能が回復しました。2つの疾患特異的 iPS 細胞を用いた一連の結果から、ヒトの骨芽細胞の形成に対しても、ヘッジホッグシグナルが促進作用を有すると考えられました。また、ヘッジホッグシグナルを活性化する薬剤は、骨芽細胞の形成を正常化することで、マッキューン・オルブライト症候群、さらには骨粗しょう症などの疾患に対する治療薬となりうる可能性が示されました。

論文情報

タイトル Hedgehog activation regulates human osteoblastogenesis.

雑誌 Stem Cell Reports (2020)

DOI <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.05.008>

日本語原文

<http://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/about/info/science/science205.html>