

2023年2月8日(水)

Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery

Yang Y, Kim J, Xie J, Chaugule S, Lin C, Ma H, Hsiao E, Hong J, Chun H, Shore E, Kaplan F, Gao G, Shim J.

Nat Commun. 13(1):6175, 2022

アデノ随伴ウイルス(AAV)遺伝子導入を用いた進行性骨化性線維異形成症の異所性骨化抑制

進行性骨化性線維性異形成症(FOP)は、小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靭帯などの皮下組織に線維性組織が進行性に骨化し(HO)、四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を生じる疾患である。BMP typeI の受容体である ACVR1 の遺伝子変異が原因であり常染色体優性遺伝形式をとる。発生頻度は200万人に1人と少ないものの、機能予後は加齢とともに徐々に悪化し、平均寿命は41歳とされている。現在、抗アクチビン抗体やACVR1キナーゼ阻害薬、ラパマイシンなどが治験段階に入っている。

本論文の研究目的は、様々な先天性疾患の治療に有効であるAAVベクターを用いて治療遺伝子を導入し、FOPに対する根本的な治療戦略を確立することを目的としている。本著者らは、ACVR1変異受容体に、アクチビン A の刺激が加わると異常な骨形成シグナルが伝わりHOが生じることに着目し、ACVR1変異受容体をRNA干渉メカニズムにより阻害すると同時に、正常なACVR1受容体を増加させようと試みた。

その結果、細胞実験でアクチビンAにより誘導された異常な骨形成促進を抑制する効果が認められた。さらに、マウス実験でも同様にアクチビンAにより誘導されたHOを予防および消失する効果が確認された。驚くべきことに、この治療方法では、BMP4により誘導される正常な骨形成を阻害しなかった。

以上の結果より、AAVを用いた新しい治療戦略は副作用が少なく、FOPに対し有効な治療結果をもたらすことがわかった。今後、大型動物での安全性の検証やさらに安全性を高めるために肝臓への遺伝子導入を避けるようベクターの改良を行っていきたいと考えている。

論文紹介者: 東京歯科大学薬理学講座講師 高橋 有希