

骨系難病の原因解明と治療法開発



【池袋キャンパス】健康メディカル学部 作業療法学科 教授

江面 陽一 Ezura Yoichi

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

キーワード : 骨系統疾患・溶骨症・破骨細胞・希少疾患・難病



研究の概要

SDGs 目標 3 : すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9 : 産業と技術革新の基盤をつくろう

私たちは骨系難病の原因と病態解明および治療法開発を目指していますが、ここでは「非定型的ゴーハム病」の原因遺伝子変異を同定した経緯を紹介します。「ゴーハム病」は骨消失病変を特徴とする希少疾患（指定難病 277）で、遺伝的要因は関与しないとされています。ところが私たちのグループが 2014 年に「ゴーハム病」と診断した症例は、発症年齢やリンパ管腫合併などの特徴が典型例とはやや異なり、家族歴聴取により遺伝子変異の関与が想定されました。そして本人および兄弟の全エクソン配列解析によって、Gasdermin D (GSDMD) 遺伝子内にホモ接合性の遺伝子変異を同定しました。GSDMD 蛋白質は、病原体などに応答したマクロファージなどの細胞内で酵素切断されて機能を発揮する特殊な細胞死蛋白質です。私たちが治療した症例ではこの切断部位のアミノ酸が置換変異されており、酵素切断が実際に起きませんでした。この研究成果と前後して海外の研究者はマウス GSDMD 蛋白質の切断断片が破骨細胞の骨吸収活性を抑制することを報告しました。私たちの研究は、ヒト GSDMD 遺伝子変異が骨消失病変を生じさせることを初めて示したことに意義があります。現在は他学との共同研究で分子メカニズム解明を進めています（科研費基盤 C : 新規遺伝性「非定型的ゴーハム病」発症に関わるガスダーミンD遺伝子の分子機能）。また細胞骨格制御分子プロフィリン1の遺伝子欠損による破骨細胞の骨吸収制御破綻についても研究しています。成長期から四肢体幹骨に溶骨性病変を生じて骨変形を来す骨パジェット病と類似した病態を示す遺伝子改変マウスを解析しています。

溶骨性病変の種類と特殊性

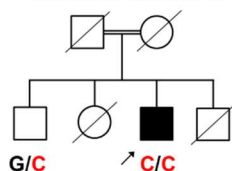
空洞化

骨びらん

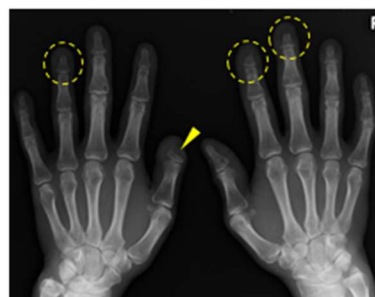
骨消失
(ゴーハム病に特徴的)



発端者家系図



指尖溶骨症（単純X線像）



細胞死誘導蛋白質GSDMDの遺伝子変異を同定した。

GSDMD

c.823G>C, p.Asp275His

ホモ接合性のアミノ酸置換はガスダーミンD蛋白質の細胞内切断に抵抗性を与える

N-末端断片がミトコンドリア内に生じず、細胞死が誘導されない

2段階目の切断 (Asp88) が起らない

破骨細胞の活性化抑制不全

⇒骨喪失病変

実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

先天性骨系統疾患には沢山の難治性骨疾患が含まれます。特に私たちが注目する溶骨症性疾患の多くには、病態に即した有効な治療法が確立されていません。私たちは新規遺伝性難病の存在を指摘し、その発症機構を解明することで、新しい視点から、関連する難治性疾患を含めた治療法開発に役立てることを考えています。

知的財産・論文・学術発表など（詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください）

・「Identification of a Biallelic Missense Variant in GasderminD (c.823G > C, p.Asp275His) in a Patient of Atypical Gorham-Stout Disease in a Consanguineous Family」