



思春期特発性側弯症の発症メカニズム解明に向けて

宿南 知佐 医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 歯学分野 生体分子機能学 教授

脊柱側弯症は、背骨が側方に曲がり多くの場合ねじれを伴う疾患です。進行すると、腰痛・背部痛や肺活量の低下などの呼吸機能障害を起し、装具や手術が必要となるので、患者さんは非常に大きな肉体的、精神的、経済的負担を強いられます。脊柱側弯症の大部分は、原因が良くわかっていない思春期特発性側弯症（AIS: Adolescent idiopathic scoliosis）と呼ばれるタイプです。特に女性に多い疾患で、日本人の約2%に見られます。AISは単一遺伝子が原因で発症するのではなく、複数の疾患感受性遺伝子が関与する、いわゆる多因子遺伝病です。

私達の研究グループは、2013年に私が京都大学再生医科学研究所（現京都大学ウイルス・再生医科学研究所）から広島大学に赴任する以前から、理化学研究所 統合生命医科学研究センターの骨関節疾患研究チームとAISに関する共同研究を行ってきました。2011年に、池川志郎チームリーダーは、ゲノムワイド相関解析によって、AISと強く相関する一塩基多型を見出し、*Ladybird homeobox 1 (LBX1)* がAISに関わる遺伝子であることを報告しました（※1）。次いで、2013年には*G protein-coupled receptor 126*（※2）、2015年には*Basonuclin-2*（※3）もAISに関わる遺伝子であることが明らかになりました。

これまで、私達の研究室では、マウス、ニワトリ、ゼブラフィッシュなどの様々な脊椎動物のモデル生物を用いて、軟骨・腱・靭帯のような筋・骨格系を統合するのに欠かせない間葉組織に関する研究を細胞・個体レベルで行ってきました。背骨に大きな負担がかかる二足歩行のヒトと違って、四足歩行動物であるマウスでは、最初にAISとの関連が報告された*LBX1*の遺伝子改変動物においてAISに関連する表現型は観察されていません。一方、ゼブラフィッシュではしばしば側弯症が見られることから、私達は敢えてこのモデル生物を使って*LBX1*がAISの発症にどのように関わっているのかを解析することにしました。時間はかかりましたが、機能獲得型変異体と機能欠失型変異体を用いた遺伝子機能解析を行いました。広島大学に赴任してからは、理学研究科の山本 卓教授との共同研究も開始し、ゲノム編集ツールを用いてノックアウトゼブラフィッシュも作成しました。解析の結果、*LBX1*の機能亢進がAISだけでなく先天性の側弯症の発症にも関わっている可能性があることが明らかになりました（※4）。*LBX1*による側弯症発症の分子機構の一端が明らかになったことにより、これまで対症療法しか知られていなかったAISに対して、新たな治療法が確立される糸口が掴めたと考えています。

参考文献

- ※1. Nature Genetics;43:1237-1240, 2011
- ※2. Nature Genetics;45:676-679, 2013
- ※3. American Journal of Human Genetics;97:337-342, 2015
- ※4. PLOS Genetics;12:e1005802, 2016