



骨・運動器領域のトップランナーが一堂に会し、国内外の動向、次の展望についてグローバルレベルに議論！

BONE
SUMMIT
今、そして次へ！



メンバー（五十音順）

池川 志郎

理化学研究所 生命医科学研究センター / 骨系統疾患
コンソーシウム

大藪 恵一

大阪大学名誉教授 / 医誠会国際総合病院

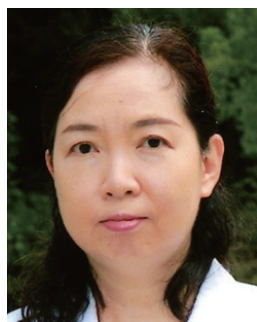
戸口 淳也

京都大学IPS細胞研究所 基盤技術研究部門特定拠点
教授

道上 敏美 (司会)

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療
センター研究所 骨発育疾患研究部門 部長

骨系統疾患の基礎と臨床



道上 敏美 先生(司会)



池川 志郎 先生



戸口 淳也 先生



大藪 恵一 先生

はじめに

道上(司会) 本日は、「骨・軟骨・筋科学Update」秋号(第5号)の座談会企画、〈骨系統疾患の基礎と臨床〉のためにご参集いただきまして、どうもありがとうございます。

ご存じの通り、骨系統疾患は、骨や軟骨など骨格を形成する組織の発生や分化、成長の障害によって、全身の骨格の形態、構造、恒常性維持に異常を来す疾患の総称です。通常は単一遺伝子の病的バリエーション(変異)によって引き起こされるメンデル遺伝性の疾患で、非常に多くの疾患が含まれ、今年(2023年)改訂された最新の骨系統疾患国際分類(Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision)¹⁾では771の疾患が41のグループに分類されており、

同定された責任遺伝子は552に上っております。疾患によっては、患者さんの生命や日常生活動作、生活の質などに多大な影響を及ぼします。

従来、骨系統疾患は根本的な治療法のない病気の代表格であり、呼吸管理や外科手術を中心とする対症的な治療のみが行われてきましたが、近年、多くの骨系統疾患で責任遺伝子が同定され、確実な診断と、分子病態に即した治療法の開発が可能になってきました。すなわち、骨系統疾患は“治らない病気”から“治せる可能性のある病気”に転換しつつあります。また、骨系統疾患の病態への関与が明らかになった分子やシグナル経路は、例えばスクレロステンの同定が骨粗鬆症に対するロモソズマブの開発に繋がった

ように、頻度が高い一般的な運動器疾患の治療標的としても期待されております。こうした状況から、骨系統疾患の研究に対する注目度は近年ますます上がっています。

本日は、この分野において世界をリードしてこられたお三方の先生方をお迎えしまして、希少難病である骨系統疾患の新規責任分子の同定や、疾患成立機序の解明、疾患特異的な治療標的の探索、新規治療の実用化へ向けたトランスレーショナル・リサーチや臨床試験などの現状と展望について、先生方のご研究、およびこの領域のバックグラウンドを含めてご議論いただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

1. 遺伝子解析技術の進歩・普及化の現状について

道上 次世代シーケンシングの導入後、骨系統疾患の新規責任分子の同定や、疾患成立機序の解明が飛躍的に進んでいます。先ほどご紹介しましたように、2023年に改訂された最新の国際分類では771の疾患が収載されており、同定された責任遺伝子は552に増加しています。一つ前のバージョンである2019年度版の国際分類と比較しますと、疾患の数が310、責任遺伝子が115も増えています。本日ご参加いただいている理化学研究所の池川志郎先生も、こうした新たな疾患単位の発見や、新規責任遺伝子の同定に多大な貢献をしてられました。

そこでまず、池川先生に、エクソーム解析 (Exome sequencing) や全ゲノム解析 (Whole genome sequencing) などの遺伝子解析技術の進歩と、骨系統疾患の新規責任分子の同定の実状について、ご自身のご研究を含めてご解説いただきたいと思います。池川先生、どうぞよろしくをお願いします。

① 遺伝子解析技術の急速な進歩と普及化

池川 道上先生の素晴らしいまとめがあり、私が話すことはあまりないかなという気がします (笑)。責任分子の探索ということになると、現状、「誰でも」原因遺伝子を発見できるという素晴らしい時代がやってきました。道上先生がまとめられた通りシーケンサーの技術革新があり、次世代シーケンサーと称される高速・大量シーケンサーが開発され、これを用いたMassively parallel sequencing analysis (大規模並列シーケンス解析) があっという間に普及して、疾患や遺伝子解析の超専門知識がなくても疾患遺伝子が発見できる時代がやって来ました²⁾。

この間の技術革新の速度は本当に速かったですね。この分野の日本の牽引者である横浜市立大学の松本直通先生は年間100近くも遺伝子変異解析の論文を書いておられますが、松本先生が本格的に

エクソームに舵を切ったのは2010年頃でした。当時出てきていたエクソームの論文に、私は、ほんまかいなという気持ちでした。2010年に大宮で日本人類遺伝学会が開催され、その帰りにたまたま松本先生と品川まで一緒になったのですが、その間、「池川先生、もうエクソームだよ」と言われ続けました。私は少し懐疑的で、仕事のやり方も隣百姓で、ひとがやっているものを横目で見ている、人がうまく行ってからやるというお恥ずかしい態度でしたが、先見の明のある松本先生はあっという間に大成功を収めました。

ご存じの通り、エクソームの当初の問題は価格で、1検体100万円とか150万円とか掛かりましたが、今は価格破壊が起きていて、3万円でもできるという状況になり、一般に普及した「普通の」解析技法になっています。

② エクソーム解析・全ゲノム解析の課題とその克服について

池川 エキソームによる遺伝子・ゲノム解析に15年取り組んできて³⁾、見えてきた課題がたくさんあります。特に骨代謝疾患においては、変異を証明する過程で、シーケンスに関して、種差がよく問題になります。また、ヒトとマウスの代謝の違いが機能解析のハザードになっています。しかし、それらはこれからの新たな技術開発、例えばシーケンサーの技術開発、iPS細胞のさらなる発展に伴う機能解析の技術開発、モデルの技術開発で克服されていくだろうと思います。

道上 実際にIRUD (未診断疾患イニシアチブ) でもN of 1問題 (新規症状・新規遺伝子バリエーションを持つ患者が世界で一人しか存在しなかった場合に、新規疾患かどうかの確定が困難であるという問題) があったり、あるいはIRUD Beyondなどでモデル生物の方に研究を進展させようという動きもあったりする

ようですが、先生は、そのあたりについてどのようなお考えでいらっしゃいますか。

池川 今の技術、今のやり方だけでは明らかに限界があるということをみんな認識していますよね。ここ4~5年、エクソーム解析の診断率は3割程度というのがコンセンサスになっていて、エキソンのキャプチャーの方法や変異の予測のアルゴリズムを工夫したりしているいろいろ試しても、全然良くならないというのが今の状態だと思います。エクソーム解析でダメな場合の一番簡単なソリューションは全ゲノム解析だとみんな思っていて、全ゲノム解析をしても、診断率は全然増えていないのです。せいぜい+10%程度です。エクソーム解析で見つからなかった例に全ゲノム解析をやったらエクソーム内で変異を見つけたという論文がよくあります。「どうしてエクソーム解析で見つからなかったの？」という話がいっぱい出ている。

道上 エクソーム解析で原因と考えられる遺伝子異常が見つからない場合、発現制御領域のようなところに異常があるのではないかと推測して、全ゲノム解析をすればきっと疾患の原因となる異常が見つかるだろうと期待してしまっているのですが、実際には、全ゲノム解析をしても、原因の特定には至らないことが多いのでしょうか。

池川 そうですね。それが学会全体の期待で、エクソーム解析でexonにも、exon-intron junctionにもなかったら、当然次に調べるのはdeep intronとか調節領域ですよ。しかし、そこを全ゲノム解析で読んでみれば良いということで読んでみたけれども結局わからなかったという話が多いです。その原因の一つに、根本的なそれらの領域の変異に関する知識が欠けているところがあります。エクソーム解析の場合、コドンが使えるから、ここは怪しいというところを見つけやす

いけれども、全ゲノム解析で見る intron とか調節領域は、結局どういうバリエーションが変異なのかわかっていないので、それらを見つけれられないのです。シーケンス上はたぶん見えているのだろうけれどもちゃんと印を付けられなくて見逃しているというのが現状だと思います。

道上 今後、遺伝子解析技術がさらに向上して行けば、今まで見つからなかった遺伝子異常が同定されてくるという期待はできるのでしょうか。

池川 ある程度は期待できると思います。また、コピー数変異については、ロングリード・シーケンサーによる RNA-Seq 解析にその解答を求めようとしている人もいます。ただ、私は RNA-Seq 解析には悲観的です。RNA には非常に多様性があるので、1つの遺伝子に対してアイソフォームがたくさんありますから、どれを、どれくらい読むのか？という話になってしまうのです。最近、自分たちが経験した多因子遺伝病での例ですが、変異が tissue specific の、非常に希な、軟骨だけしか出ていないようなアイソフォームの中にあつたので、エクソーム解析でも RNA-Seq 解析でも全然引っ掛かってきませんでした⁴⁾。当たり前ですが、RNA ですから、発現している組織と細胞は限られていて、うまく当該細胞を持ってこないとダメなわけです。とは言え、では当該細胞、例えば成長軟骨を持ってこられるかというとなかなか難しいですから、iPS 細胞技術などでカバーしながら取り組んで行くというのが今後の流れになるのではないかと思います。

道上 なるほど。後ほど戸口田先生にもおうかがいしたいと思いますが、そうしますと、iPS 細胞技術、新しいモデル生物の作製の進歩など、いろいろな手法と組み合わせて解析していかなければ、遺伝子解析技術だけでは限界があるだろうということですか。

池川 そうです。読めばわかると思ったら、それは間違いで、読んでも、わからないものはわからないよ、考えないと駄目だよ、みんなよく考えましょうよ

ということですね。

③AI時代のフェノタイピングについて

道上 先生方は非常にアクティブに世界中から骨系統疾患の患者さんを集めておられます。患者リクルートメントやフェノタイピングも非常に重要な課題だと思いますが、このあたりについて池川先生はいかがお考えでしょうか。

池川 おっしゃる通りです。結局、フェノタイピングが一番重要です。当たり前ですが遺伝学というのはフェノタイプ (phenotype) とゲノタイプ (genotype) の対応関係を付けるものですから。ゲノタイプは G, A, T, C の4文字で、間違えようがないわけです。しかし、これと紐付けされるフェノタイプはどうかと言えば、これは見る人によって解釈が違い、意見も違いますから、どう標準化をするかということになりますが、それは思ったほど進んでいません。

道上 先生方はこれまで Sclerosing bone disorders (骨硬化性疾患) の新規原因遺伝子同定^{5~8)} で非常に多くの成果を上げておられますが、患者リクルートメントとかフェノタイピングを具体的にどのように進めてこられたのか教えてくださいいただけますでしょうか。

池川 まず、数が第一の問題です。変異というのは神様からの贈物みたいなもので、確率的にしか出てこないのです。母数を増やす、友達を増やすということで、とにかくネットワークの量を増やすことしかありません。あとは、ネットワークの質です。きちんと読める人、基本的な言葉で話をできるような人とやっていかなければ、そこは時間と努力と人間関係ということになってしまいます。しかし今は、変異が簡単に見つかる時代になって、みんなフェノタイプをあまり一生懸命読まなくなっちゃっていますから、難しいところですね。

道上 特に、放射線学的なフェノタイピングが非常に難しく、今までご専門の先生に相談してご意見をうかがってききましたが、そのような、骨系統疾患の放

射線学的診断の専門家は非常に限られているので、今後はフェノタイピングがかなり難しくなっていくのではないかと感じています。

池川 おっしゃる通りで、今の流れで行くとフェノタイピングは結局AIになってしまいますかね。

道上 例えば、最近、顔貌から染色体異常などを診断させる医療アプリが開発されてきていますが、骨系統疾患の放射線学的な診断に関しても、同様のアプリがあれば便利だと思います。そのような動きは何かございますか。

池川 基本的にはそういう方向で進んでいますね。パターン認識はAIの一番得意なところなので。欧米では取り組んでいる人がかなりいますから、ぼちぼち出てくるのではないかと思います。

道上 そうなってくると、フェノタイピングはある程度AIに任せて、フェノタイピングされた症例について遺伝子の探索を進めるという形になって行くのかなとも想像したりします。

池川 基本的には希な変異ですから複数患者さんに共通項(同じ遺伝子の変異)が出てきてくれば万歳、それで決まりなので、そのところは難しくないとは思いますが、最終的に病気としての疾患単位を考えると、例えばAさんとBさんに共通する部分があるというのは良いのですが、では、違うところはその病気とは関係ないのかといったことを判定していくためには、かなり専門性が要るのではないかと思います。

道上 そうすると、遺伝子解析技術が進んでバリエーションが見つかったとしても、実際にそれを疾患の成立機序として結び付けていくためには、やはり高度な専門的知識や、複数の研究者のチームによる多面的な解析などが必要になってくるということですか。

池川 まさにその通りです。結局、変異を見つけたことは出発点を決めただけに過ぎないので、その先にはまだまだ道が数多くあって、ハザードもたくさんある、ということになると思います。

表1 骨系統疾患の国際分類(2023年改訂版)における Achondroplasiaに関する記載部分¹

グループの番号 / 疾患の番号 (NOS)	グループ名 / 疾患名	遺伝性	原因遺伝子	MIM 番号
グループ 1	FGFR3 chondrodysplasias ²			
NOS 01-0010	Thanatophoric dysplasia (type 1), FGFR3-related	常染色体顕性	FGFR3	187600
NOS 01-0020	Thanatophoric dysplasia (type 2), FGFR3-related	常染色体顕性	FGFR3	187601
NOS 01-0030	Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN), FGFR3-related	常染色体顕性	FGFR3	616482
NOS 01-0040	Achondroplasia, FGFR3-related	常染色体顕性	FGFR3	100800
NOS 01-0050	Hypochondroplasia, FGFR3-related	常染色体顕性	FGFR3	146000

¹ Unger et al. *Am J Med Genet*.2023 の論文の表1より, Achondroplasia に関する記載部分を抜粋し, 日本語訳を付けた。

この分類では, 道上先生の紹介の通り, 771 疾患が 41 のグループに分類されている。Achondroplasia は, グループ 1 に属する。

² FGFR3 が原因遺伝子の常染色体顕性疾患は, グループ 34 の Craniosynostosis, Muenke type, FGFR3 - related など上記以外にも多数存在するので, グループ名は, "FGFR3 disorders" ではなく, このような名になっている。

NOS: number of disorder の略。本分類において各疾患につけられた ID 番号。

(池川先生ご提供)

道上 池川先生は TMEM53 の変異で骨硬化性疾患が起こるということを *Nature Communications* (2021年) に発表されましたが⁸⁾, その際の患者リクルートメントやフェノタイピングはスムーズだったのでしょうか。

池川 あのとときは幸運でした。インドの友人がたまたま最初から複数の家系例を持っていて, これまで見たことのない病気ですが, どの例も同じようなフェノタイプだったので, 原因遺伝子を見つけるところまでは早かったです。ただ, 非常に変わったエクソン構造の原因遺伝子で, 証明するところは非常に難しかったですね。アイソフォームもたくさんあって, アイソフォームの中には全然変異が乗っかっていないようなところもありました。KOマウスで証明しに行きましたが, マウスとヒトでは遺伝子構造もアイソフォームの構造もかなり違っていて, 再現性を考えるときも結構難しかったですね。

道上 モデル動物としては, 先生方はまずマウスを考えられるんですね。

池川 そうですね。CRISPR-Cas9のおかげでKOマウス作製はびっくりするぐらい簡単になりましたから。

道上 確かに, 候補遺伝子が見つかったから, それをモデルマウスの作製に

持っていくのが非常にスピーディになりました。

池川 うまく行くとときはあっという間にノックアウトできてしまうから本当に早いですね。マウスとヒト, フェノタイプが同じだったら万歳で, はい, 論文1つ出来上がりという格好になります。ただ, 日頃の行いにもよるのだらうけれども, フェノタイプがなかなか思ったように出ないこともあります。というか, 全く同じということはほとんどないですね。

④ 疾患の分類と臨床との紐付け

道上 骨系統疾患国際分類が次に改訂されるときには, 疾患単位として, あるいは責任分子としてどれぐらい増えると予測されますか。

池川 疾患単位としてはもう増えないかな。今回疾患数が増えた1つの理由は, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) との整合性を取ろうとして, 今までOMIMには載っているけれども分類には載せていなかった病気がたくさん増えたからです。雑誌整形外科に総説を書いたのでそれを読んでいただければわかりますが⁹⁾, 別に新たな疾患概念が増えたわけではなく, 概念に関してはむしろかなり simplify されてい

ます。これまでは Spranger さんのドグマに従って, フェノタイプ中心で, レントゲン所見の類似性で分類していましたが¹⁰⁾, 今回改定された分類では, フェノタイプ中心のものは止めよう, 名前の付け方では遺伝子の名前を必ず付けるということになり, 明らかに遺伝子で命名する方向に舵を切ってしまったからです¹⁾。

道上 そうしますと, 今までは鑑別診断もどちらかと言えば臨床所見や放射線学的所見などのフェノタイプを中心になされてきましたが, 研究者の先生方としては, 今後は責任分子主体で鑑別していくようになる方が望ましいとお考えでしょうか。

池川 少なくとも我々国際骨系統疾患学会 (ISDS: International Skeletal Dysplasia Society; <http://www.isds.ch>) の骨系統疾患の専門家連中の多くが考えていることはそうです。疾患の分類からフェノタイプはどんどん消えています。遺伝子の名前, もしくはパスウェイ (pathway) の名前にしようということになっていますから⁹⁾。

道上 責任遺伝子に基づく分類の方が理解はしやすいものの, 実際に患者さんの診断をするときに, フェノタイプが全くわからないということになっていくの

も少し不安があって、責任遺伝子とフェノタイプをうまく繋いでくれるようなAIのサポートがあると臨床に役立つのではないかと思います。

池川 そうですね。臨床にどうやって関わるかということについて言えば、ISDSが出している国際分類自体、それをもう考えなくなっています。この遺伝子の時代に、我々 ISDSは、国際分類ともともとあった臨床の分類との整合性をどうやって付けようかということで、ここ10～15年ずっと悩んできましたが、

結局、それは無理だというのが結論です。今回は dyadic naming system ということで、疾患名に必ず遺伝子の名前を付けて遺伝子で分類しようということになってしまいました⁹⁾。その結果が、道上先生がおっしゃる通り、臨床と紐付けできなくなってしまったということです。例えば今、初学者の人が今回の分類の Achondroplasia (軟骨無形成症) のところを見ても (表1)、それはどんな表現型の病気なのか全くわからないですよね。グループ名から FGFR3 に関係する病気

で、これが Thanatophoric dysplasia や Hypochondroplasia と同じグループの中に入っているから、多分そういった疾患と似ているだろうけれども、そもそも Thanatophoric dysplasia とはどんな病気なのかということから調べないといけないですから。国際分類自体はその辺を全く諦めてしまって、表現型を知りたかったら OMIM を見てくださいということになってしまっています^{9,10)}。

道上 わかりました。どうもありがとうございました。

2. iPS 細胞を活用した骨系統疾患の病態の解明・治療について

道上 さて、骨系統疾患の病態解明や、あるいは疾患特異的な治療法を開発していく上で、これまで用いられてきたマウスモデルなどの動物モデルに加えて、iPS細胞モデルを活用される場面が増えてきていると思います。本日ご参加くださっている京都大学iPS細胞研究所の戸口田淳也先生はこの分野の第一人者で、iPS細胞の骨芽細胞、骨細胞、あるいは軟骨細胞などへの分化誘導系の開発、さらには進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) などの疾患の病態解析や治療薬の探索などで大きな成果を上げてこられました。

それでは、戸口田先生に、疾患特異的 iPS細胞を活用した骨系統疾患の病態解明や、疾患特異的な治療標的の探索や薬剤評価などについて、先生方のご研究の現状やご考えなどをご解説いただきたいと思っています。どうぞよろしくお願いいたします。

① iPS細胞技術が生きる骨系統疾患とは

戸口田 どうもありがとうございます。今、池川先生のお話にありましたように、遺伝子型と表現型の問題がだんだんと分類にも関わってくると思いますが、マウスモデルを全て作らなければならないということになると大変なので、実際にそういうものを繋ぐ手段とし

てiPS細胞を使う意義はあると思います。今回の骨系統疾患の分類では700余と大幅に増えたわけですが、その中で実際にiPS細胞技術を応用する価値がある疾患は、現状ではそれほど多くないと思います。少なくとも、単一遺伝子病であって臨床の表現型が大体均一である場合には、結局、どういう細胞がその病気の原因になっているのかわからない限り、iPS細胞を作っても意味がないので、表現型が非常に多様な疾患に対してはなかなか取り付きにくいのです。典型的な疾患で言えば、例えば臨床の方からかなり病態がわかっている骨形成不全症のような疾患については、iPS細胞も使いやすいということになると思います。つまり骨芽細胞がこの病気の原因だろうということが想定され、なおかつ骨芽細胞が誘導可能であるという条件が重なって初めてiPS細胞が使えるようになると思います^{11～15)}。

骨系統疾患の原因というのは、増殖因子、受容体、あるいは酵素、それから基質タンパク、更に膜タンパクというように本当に多種多様でありまして、その中で、実際に培養皿の中で病態が再現できるようなものは限られてくると思います。今後、お皿の中でももう少し複雑な細胞と細胞のインタラクションなどが見られるような型ができてくれば、iPS細胞を用いた解析がさらに骨系統疾患の治療に応用

できるようになるという気がします。

② 病態形成時期の解明や新規責任遺伝子の同定への活用

戸口田 iPS細胞は病態の形成時期がいつなのかを解明することにも役立つと思います。骨系統疾患には発生過程において決定されているような病気がありますが、iPS細胞からの分化誘導は発生過程の再現ですから、その過程の解析には使えます。過去に脊椎変形の発生過程における病態の形成過程をお皿の中で再現できて、変異を持った患者さんからは発生過程のプロファイルが異常であることも証明できたので、そこまでは解析できると思います¹⁶⁾。ただ、治療となると、その段階では、*in utero*の治療になると思いますが、なかなかハードルが高い。研究はしやすいけれども治療法の開発が難しいという病態もあるかと思います。生後徐々に悪くなっていくという病態、その典型的なものは私がずっと研究しているFOPだと思いますが^{17,18)}、この病気にはいろいろなアプローチが可能であることは間違いないと思います。実際にiPS細胞を使った研究に加えて、マウスを使った研究とか¹⁹⁾、あるいは生化学的な研究とか²⁰⁾、いろいろな方面で研究されているので、そういったところにもiPS細胞を用いた応用が広がって行けばと思っています。

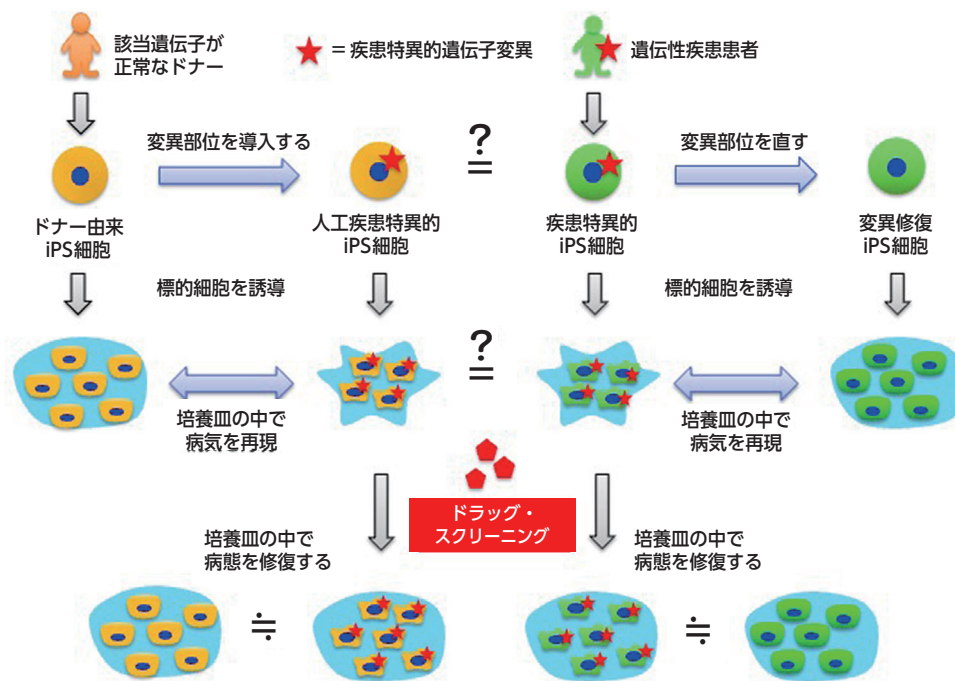


図1 iPS細胞を活用した遺伝性疾患に対する創薬の流れ

患者体細胞より樹立した疾患特異的iPS細胞及び健常者由来iPS細胞に変異を導入した人工疾患特異的iPS細胞を活用した創薬の流れを図示した。

(戸口田先生ご提供)

また、いろいろな病気と取り組んでいて感じていることとして、CRISPR-Cas9システムを用いますと、先ほどのN of 1問題においてNを増やせる可能性はありますね。同じ変異をいろいろな正常iPS細胞に入れて、複数の正常iPS細胞由来の細胞で同様の表現型が出てくれば、おそらくこの病態に関してはこの遺伝子の変異が責任であろうと想定されます。そういう応用はiPS細胞ならではの気があります。

道上 おっしゃる通り、そういう意味でのiPS細胞の有用性は非常に高いですね。

戸口田 一方で、私が経験したことで、既知の変異をiPS細胞に入れて人工遺伝性病変細胞を作っても、その変異を持っている患者さんと同じような表現型がなかなか観察できません。つまり、Aという変異を持っている患者さんと同じ変異を正常細胞に入れても同じような表現型が出てこないということです。おそらくそれはゲノムの背景が異なることで表現型が異なってくるということの1つの証明になるかと思います。そうしますと、実はN of 1問題もなかなかそう簡単には行かないのではないかと思います。いくつかのものが重なった上で初

めてその病態が出てくるとすると、逆に、変異を導入したけれども病態が観察できなかったからこれは違うよ、原因じゃないよという間違っただけの回答が出てくる可能性もあるので、そこは慎重に考えなければならぬという気はします(図1)。

道上 患者さんによって表現型が違う場合に、よくmodifier(修飾因子)の影響があるのではないかというディスカッションがされたりしますが、ただ今先生が言われたように、iPS細胞の系にCRISPR-Cas9をうまく組み合わせれば、modifier遺伝子の同定にも利用可能かもしれないと考えます。先生はいかが思われますか。

戸口田 理論的と言いますか、可能性という意味ではあると思いますが、ただ、そのアプローチをどうすれば良いかというのはなかなか難しいかなと思います。以前にも何回か発表させていただきましたが、今取り組んでいるCOL2A1遺伝子では、変異のタイプとか、変異が発生した位置などが関係していると長年いろいろ言われてきていますが、完全に遺伝子型と表現型が一致することはないですし、同じ変異であるのに患者さんの表現型がかなり違うという例もありま

す^{21, 22)}。ですから、iPS細胞を使ってそういうものがなぜ違うのか探すということは1つの大きなプロジェクトだと思います。つまり、同じ遺伝背景を持った細胞に異なる変異をどんどん入れて行ったら何が起きるのかというアプローチ、あるいは異なるiPS細胞に同じ変異を入れて行って差が出た場合になぜその差が出るのか探すというアプローチは、大きなプロジェクトになるだろうと思います。

道上 ありがとうございました。

③ iPS細胞による筋肉や破骨細胞の解析について

道上 先ほどiPS細胞で解析する際に適した疾患として、ある程度均質で評価しやすい表現型が*in vitro*で解析できるという点から、骨形成不全症などを挙げていただきました。一方、骨以外の組織にも症状が現れる骨系統疾患もあると思います。例えば、筋力低下が起きたり、歯科症状を呈したり、靱帯にも病変が生じたりするような疾患の場合に、解析の主体としては、iPS細胞を主たる病変部位と考えられる細胞種に分化させて解析していくのが、一般的と言いますか王道なのではないでしょうか。

戸田 それは臨床症状として患者さんが何に一番困っているかということにもよると思います。池川先生や道上先生とも一緒に研究させていただいているカムラチ・エンゲルマン病 (Camurati-Engelmann disease) という病気では、骨の硬化性の病変もそうですが、患者さんが日常生活で非常に困っておられるのは筋疲労の方ですね。TGF- β のシグナルが入ってしまうとどうして筋肉が疲労しやすいのかを解析することは、大きな意味があることですので、実際にiPS細胞研究所の櫻井先生にお願いして解析して頂いています。ただ筋疲労とはいっても、*in vitro*での表現型の評価が非常に難しいのでなかなか進んでいません。1つの遺伝子が異なる組織で異なる病態を呈するものに関してiPS細胞を使うことは、非常に大きなパワーだと思います²³⁾。

道上 ありがとうございます。

それでは、iPS細胞から破骨細胞への分化誘導はどうでしょうか。

戸田 比較的効率よくできるみたいです。骨細胞と骨芽細胞と破骨細胞のインタラクションが*in vitro*で見られれば良いのですが、そのチューニングは非常に複雑で、いろいろなシステミックなサイトカインも関係していて、単に2種類の細胞を混ぜれば良いというものではないので、なかなか難しいという気はしています。

道上 ありがとうございます。

④ 再生医療におけるiPS細胞の可能性について：変形性関節症など

道上 iPS細胞の可能性として言われていることの1つに再生医療への応用も

あります。骨系統疾患の治療に再生医療のソースとしてiPS細胞を使うことはどのくらい現実的でしょうか。

戸田 iPS細胞を用いることで治るような骨系統疾患がどれくらいあるかということでは、あまりイメージがわかりません。iPS細胞が発表された初期の頃に発表された、遺伝子改変した間葉系幹細胞をマウスに移植して骨形成不全症が治ったという論文がその一つかと思います。その他では、例えば軟骨系疾患で正常軟骨細胞を作って成長軟骨疾患を治すような治療はなかなか難しいかなという気がします。いわゆる変性疾患に関する再生医療の応用というところでは、大阪大学の妻木先生がまさに変形性関節症までどんどん広げておられますので非常に有望だと思います。

骨に関しては、内軟骨性骨化の過程を考えて、骨を作るのではなくて、軟骨を作れば骨になってくれるので、広範な骨欠損に対して軟骨をたくさん培養して軟骨でそのギャップを埋めるぐらいまで作って置いてそれを移植すれば、あとは生体の力で骨になってくれるだろうと期待すると、長管骨とか顎骨への応用は進んでくるのではないかなと思います。

以上、骨系統疾患に対する再生医療の応用は、適切な疾患があまりないのではないかと思います。

道上 ありがとうございます。

⑤ 大理石骨病治療に応用する可能性は？！

道上 先ほどiPS細胞から破骨細胞を作ることができるというお話をうかがいましたが、大理石骨病の治療への応用の可能性はいかがでしょうか。重症の大理石骨病に対しては骨髓移植などが行われ

ていますが、ドナーが間に合わずに患者さんが亡くなることも多く、なかなか有効な治療法がないというのが現実だと思います。そうした中で、少しナイーブな意見で恐縮ですが、例えば患者さんご本人の血液などから作製したiPS細胞に対して責任遺伝子変異の修復を行い、破骨細胞に分化させて細胞治療ができないものかと考えましたが、先生はどのように思われますか。

戸田 Stem cell (幹細胞) の段階でうまくできて、stem cellが引き続き破骨細胞を作ってくれるような細胞を移植することができれば良いのですが、分化した細胞はおそらくあつという間になくなってしまおうと思うので、おそらく血球系のstem cellになると思いますが、破骨細胞の前駆細胞のレベルの細胞を移植できれば、治療への可能性はあるかと思っています。

少し期待しているのですが、成長軟骨の病態をお皿の中で観察することができないのではないかなという気がします。それができれば、いろいろな病気に応用することが可能だと思います。私自身はやろうと思っても時間がなくなってしまてできませんでしたが、ぜひ次世代の研究者に目指してほしいと思います。もちろん*in vivo*だとgrowth plate (成長軟骨板) がきれいに再現できてはいますが、マウスへの移植では10週以上必要です。薬を試すという段階ではそこまで行けば良いと思いますが、その前の*in vitro*でのスクリーニングで大量の薬を探すとすると、*in vitro*で成長軟骨板ができれば一番良いと思います。

道上 どうもありがとうございました。

3. 骨系統疾患診療の現況・課題・展望について

道上 次に、骨系統疾患の臨床についてお話をうかがいたいと思います。最初に述べましたように、骨系統疾患は、従前の“治らない病気”という位置づけから、幾つかの疾患に関しては、有効性の

高い治療法が開発されつつあり、“治せる病気”へと転換してきております。このように骨系統疾患の診療は従来と比べて大きく変化しつつあり、骨系統疾患に対する新薬開発に乗り出してきている製

薬企業もあります。

そこで、この分野の世界的なリーダーのお一人でいらっしゃる大阪大学の大蘭恵一先生に、骨系統疾患の診療の現状、新薬開発におけるトランスレーショナ

ル・リサーチ、臨床試験の実態、疾患レジストリ、課題などについてお話をうかがいたいと思います。大菌先生、どうぞよろしくお願いいたします。

① 骨系統疾患の臨床の実際-1: 診断

大菌 ありがとうございます。いろいろな切り口から話す内容があるので少し整理したいと思います。

現実の骨系統疾患診療はどのように行われているかと言えば、まず診断から始まります。実際に、診断が難しい例があります。従来、骨レントゲン(骨X線画像)が手がかりとなっており、例えば西村玄先生のように非常に高確率で診断に至る場合もあるでしょうが²⁴⁾、なかなかそうはいかない場合もあって、道上先生がおっしゃったように今後AIの利用を十分考えていく分野だろうと思います。

複雑な病理診断についてもかなりAIが進んでいますので、skeletalな異常をAIがカテゴライズする世界はそう遠くないと思いますが、現状は、担当医師が経験がある／ないで診断率にかなり違いがあると思います。患者さんは経験のある先生のところに集まり、好循環が生まれますが、一方、経験のない先生はなかなか自信を持って診断が下せず、患者さんも来なくなります。それが10年前の話ですが、今は、先ほどから指摘されていますように、遺伝子診断の位置付けが補助的なものから主役になりつつあります。もちろん、責任遺伝子が明らかになったものが増えてきていることもあります¹⁾。

一定の要件はありますが保険診療で遺伝子診断が可能になってきていることは、この分野の診療に対する影響は大きいと思います²⁵⁾。例えば、軟骨無形成症でしたらほぼ99%同じp.G380R変異で間違いないですが、例えば骨形成不全症のように、疾患によってはそのバリエーションが病的なのかどうかで迷うということもあります。この辺も学会のサポート等でエキスパートオピニオンのバリエーションの病原性を決めていくための組織の

樹立はできてきていますので、本当に進歩している分野だろうと思います。

② 骨系統疾患の臨床の実際-2: 治療

大菌 次に治療の現状です。治療は、治療することで診断が加速するという面もあって非常に重要な点だろうと思います。先ほど道上先生がおっしゃった大理石骨病の骨髄移植等を除いて、薬剤投与という意味では、骨形成不全症に対して有効なビスホスホネートが2000年あたりから出てきて、日本においても2014年に保険診療が可能になりました。また、酵素補充療法も欠損した酵素を補うという意味で重要です。低ホスファターゼ症という、組織非特異的アルカリホスファターゼの欠損症における酵素補充療法ができて、2015年に保険診療が認められています。軟骨無形成症では、1997年に成長ホルモンを使用した保険診療が日本で認められましたが、どの程度効くかに関しては少しcontroversialなところもあって世界的には使われず、日本のみ適用があるという状況が続いてきました。しかし昨年、CNPアナログであるボソリチドが薬事承認されました。世界的な治験の中で言えば、北米、ヨーロッパ、日本という3極化になっています。規制当局としては、日本人で治験が行われなくなかなかそのまま認めていただけないという状況の中、小規模ながら、あるいは少し時間的には遅れながらも日本でも治験が行われて、承認されています²⁶⁾。

骨系統疾患とも代謝性骨疾患とも呼ばれるX連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症(X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia: XLH)についても、2019年にFGF23の中和抗体が認められています。

こうして、治療可能であり、かつ治療効果もかなり期待できる骨系統疾患が増えていますので、患者さんの期待も非常に大きく、今後そのような治療対象となる疾患がさらに増えていくことが期待されています。

道上 ありがとうございます。

③ 新薬開発におけるトランスレーショナル・リサーチの現状

道上 骨系統疾患に対する新薬開発において今、トランスレーショナル・リサーチはどのように行われていますか。

大菌 日本ではiPS細胞は非常に重要で、先ほど戸口田先生からお話がありましたように、iPS細胞からの分化誘導系を使って病態が再現できるか、病態をノーマル化できるかということで、薬剤開発の中で*in vitro*でスクリーニングできるかどうかは非常に大きいと思います。もちろん、責任遺伝子、イコール各分子メカニズムということになりますが、signal pathway(シグナル伝達経路)で共通していることはよくあり、既に他の疾患で開発されている薬も結構あるので、それが骨系統疾患にも使うことができれば、時間を短縮する意味では割と大きいかなと思います。例えば軟骨無形成症では、1994年にFGFR3の異常症であることがわかり——少し成長ホルモンのことは置いておいて——、CNPの発見が大体2001～2002年で、ボソリチドが出てくるのが2022年でしたから、やはり20～30年近くかかりましたが、逆に言えばそれぐらいの時間でできるようになってきたわけです。

今までは、製薬会社がなかなか薬剤開発に乗り出さないことが障壁となってきました。トランスレーショナル・リサーチまでは行っている、その後、実際の薬剤開発、つまり治験に行かないことが今まで往々にしてありました。しかし今では、rare disease(希少疾病)における薬剤開発の市場価値も非常にあるということが大分理解されてきて、興味を示していただける製薬会社も多くなり、治験も以前より実施しやすくなっています。

日本の場合は公的資金で治験を実施することもあります。ベンチャー企業から始まることが多く、ベンチャー企業が有望な薬を持つとそれを大手企業が買い上げる例がたくさん出てきて、それが

表2 骨系統疾患治療薬

骨系統疾患	治療薬	承認年
骨形成不全症	パミドロン酸ナトリウム	2014
モルキオ症候群A型	エロスルファターゼアルファ	2014
低ホスファターゼ症	アスホターゼアルファ	2015
FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	ブロスマブ	2019
軟骨無形成症	ボソリチド	2022

(大藁先生ご提供)

モデル化してきたと言いますか、それに倣って開発が進んでいるという印象です(表2)。

道上 低ホスファターゼ症におけるアスホターゼアルファ、XLHにおけるブロスマブのような成功例が出てきて、製薬企業においてもマーケットとして成り立つという認識になってきたので、このようなrare diseaseの薬剤開発に乗り出しているということだと思います。有効な治療薬が開発されると、骨系統疾患を正しく診断することの重要性が認識され、骨系統疾患に対する一般診療医の知識も増えて行き、関心の高まりが研究に対してもプラスに働いてくれるという、良い流れになってきていると感じています。

④ 疾患レジストリの現況

道上 骨系統疾患のようなrare diseaseでは自然歴もまだ十分に把握されていません。合併症などに対する新薬の長期的な効果を検討して行くためには、疾患レジストリを充実させることが非常に重要だと思います。このあたりの現況はいかがでしょうか。

大藁 道上先生がおっしゃるように、

それは当然必要なことなので、以前から研究者、または厚生労働省の班研究等で行ってきたわけですが、一方では、継続性や捕捉率などにはいろいろな問題があって、薬剤開発に使えるほどの疾患レジストリがあまりないのが現実かと思えます²⁷⁾。厚生労働省もずっとそこは問題と考えていて、指定難病の中でそれをレジストリ化するというので、指定難病の申請の個票を患者レジストリに使える法律的裏付けができました。これはがん医療に追いつこうとしている部分もあります。昨年末にこの法律が通りましたが、その後具体的にどの程度疾患レジストリが進んでいるか、そのスピード感についてはまだわかりません。今年あたりから、この仕組みを確立していっただけのものだと思います。そういうことで、ある程度の疾患レジストリはあるけれども、質と量においてすぐに使いたくなるようなレベルのものはなかなかないというのが現状かと思えます。

道上 患者会があるような疾患については、疾患レジストリへの協力もお願いしやすいと思いますが、より頻度が少ない骨系統疾患になりますと、レジストリ

に当てはまらない部分もありますし、難病行政の手のひらからこぼれ落ちたり、研究が進みにくい状況も起こったりすると思われます。今後改善する手だては何かありますでしょうか。

大藁 ストレートな答えは難しいですね。先ほど池川先生のお話に出てきたような、病名を遺伝子名で統一していくことは今まであまりできていませんでした。しかし、例えば小児慢性特定疾病に認定された2型コラーゲン異常症は、ある意味で包括病名であって非常に画期的です²⁸⁾。古典的なスティックラー症候群(Stickler syndrome)であるとか先天性脊椎骨端異形成症(Spondyloepiphyseal dysplasia congenita)のように分類せずに、2型コラーゲン異常症ということでももちろんそこに表現型が違うものはたくさんありますが——一括して登録してしまうというのは、1つの有望な流れだろうと思います。個々に分けていくと本当にrare diseaseばかりになってしまっていて、何かと進みませんから、まとめられるところはまとめていったら良いじゃないかと強く感じます。

道上 どうもありがとうございました。

4. これからの治験、治療ストラテジー、難病行政等について

道上 現在のところ、一部の骨系統疾患しか保険で遺伝子検査をすることができません。しかし、池川先生がおっしゃったように、骨系統疾患は責任遺伝子に基づく分類になってきており、ゲノム医療を推進していくためにも、骨系統疾患に関しては指定難病の分類も遺伝子ペー

スにして、より包括的に遺伝子検査ができるようにすると、患者さんにとってもメリットが大きいのではないかと考えます。また、そうした中で非常に希少な骨系統疾患の患者さんの捕捉率が上がっていけば、患者さんにiPS細胞の樹立にご協力いただきやすくなっていくかと思

えますし、薬剤探索に有用な患者情報も活用しやすくなっていくのではないかと思います。そうした点について、池川先生、戸口田先生にもご意見いただきたいと思いますが、まず、池川先生、いかがでしょうか。

① 確かな遺伝子診断に基づく、患者重視の疾患レジストリが必要

池川 疾患レジストリについては、今議論になったように、これから治療に向けてどう進んで行こうかというところで本当に大事な問題だと思います。方向性につきましては、大菌先生がおっしゃったように、やはり遺伝子ベースのちゃんとした確定診断が基盤になるしかないと思いますが、実は基本的な疾患レジストリはないわけではないですよ。日本整形外科学会も作っていますし、我々も「骨系統疾患コンソーシウム」(Japanese Skeletal Dysplasia Consortium; <http://www.kotsukeito.com>) というプライベートな組織を作っていますが、ただ、今のところはどちらも出口が違っていて、整形外科学会の方は、遺伝子情報はなく、臨床診断も不完全で、とにかく登録するだけという感じになっている状態です。我々のデータベースは大きいと言えば大きいですが、基本的には研究用ですから、遺伝子をとった後、患者さんはどうなるのかということに関しては全く答えていません。まさに今そこが問題ですよ。

例えば、40歳の骨形成不全症の患者さんが困っていることは何でしょうか。骨折でそんなに困っていないですよ。思春期の頃になったら骨折しなくなりますし、困っているのは肺や心臓の問題ですから。しかし、そういうことに関する基礎的な知見は本当に乏しいです。それを補完するのは患者さん、患者団体からの情報ですが、それは医学的にはほとんど整理されていないような状態なので、注意が必要です。登録の問題、今こそみんなで考えていかなければならないと思います。登録やデータベース、基本的には“Garbage In, Garbage Out”ですから、しっかりした情報を入れていくということが第一。で、今一番紛れもないものは何かと言えば、やはり遺伝子診断だと思うので、そこからスタートするのが良いのではないかと思います。

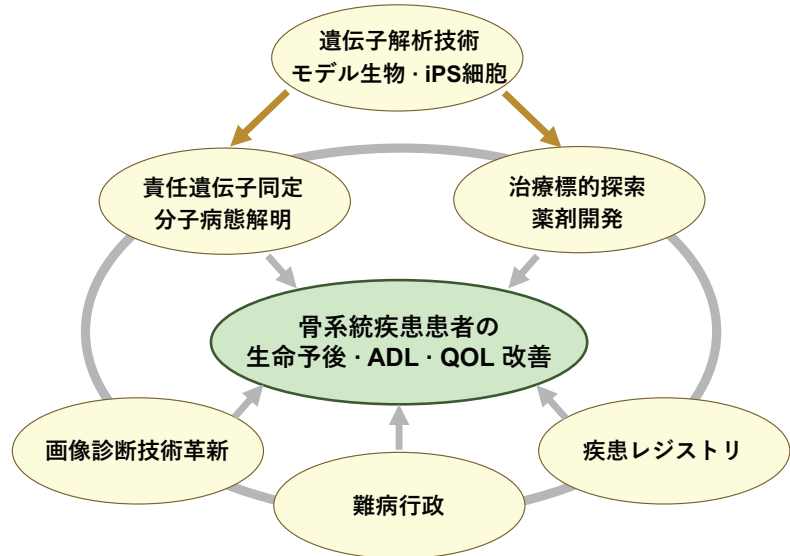


図2 骨系統疾患患者の生命予後、日常生活動作(ADL)、生活の質(QOL)の改善のための課題
(道上先生ご提供)

道上 ありがとうございます。

② 希少疾患の治験への活用

道上 戸口田先生は疾患レジストリに関してどのようにお考えになりますか。

戸口田 実際に私はFOPのレジストリに携わっていますが、ヒストリカルコントロールがないために、私の治験も希少疾患ですがdouble-blindで行いました。実際、患者さんによっては何もしなくてもstableな方もおられるのでそうなりましたが、本来は、ヒストリカルコントロールのデータがしっかりすればone-armで実施可能であり、そうすると症例数を増やすことができます。そういう意味では、特にFOPのような長期にわたって徐々に悪くなる病気で、バイオマーカーもないですし、悪くなるだろうという予測もなかなかできません。iPS細胞の話になりますが、現在20数名のFOPの患者さんからのiPS細胞がありますので——私自身はなかなかできませんが——iPS細胞を使って臨床を反映するような表現型の差があるかどうかみて行ければ良いかなと思っています。

どんどん遺伝子診断が行われて病態が個々に分かれてしっかり把握されるよう

になることは良いのですが、一方で、治療を考えたときには、ある程度病態が共通していれば原因遺伝子が異なっても共通の治療があってもよいのではないのでしょうか。希少がんの治療で抗がん剤を使うときに、アンブレラ試験とかバスケット試験といったものがありますね。例えばERストレスが病態の本体のようなものであれば、原因遺伝子が違って、異なる病気で候補薬を一度に試してみるといったことができると、症例数が増えていろいろな情報が得られます。入り口は違うけれども出口はかなり共通しているということが*in vitro*などで証明できれば、そのようなアプローチもあるのではないかと思います。

道上 確かに。患者さんの数が非常に少ない疾患では治験を組むのがなかなか難しいですね。類似した病態に対する薬がすでに開発されていて、*in vitro*で薬効を示すことができれば、大がかりな治験をしなくても、臨床応用にまで持って行ける可能性がありそうですね。

③ 難病行政が進むべき方向は？

道上 今までのお話とも重なるかもしれませんが、骨系統疾患の難病行政につ

いて、大藪先生、いかがお考えですか。

大藪 仕組みにつきましては、先ほど言ったように、指定難病および小児慢性特定疾病ではサポート、特に医療費等のサポート、それから小児慢性特定疾病では生活のサポートも入ってきていますが、対象疾患は決められています。指定難病である骨系統疾患は5つから6つになろうとしているところですが、骨系統疾患単位が771もある中で、わずか5、6疾患のみが対象になってしまっていて、他はどうなるのかという問題があります。非常に難しいとは思いますが、先ほど言いましたように、包括病名をできるだけ増やしていただいて、極端に言えば、骨系統疾患は全部含まれるようなところまで行けば、診療はかなり変わってくるのではないかなという気がします。

一方で、医療経済の問題があります。新薬につきましては、往々にして高価な薬が出てきて、それを使うために医療費助成制度があるという面があります。それはいつまで続いていくことが可能なのか、疑問はあります。薬剤開発パイプラインには骨系統疾患の治療薬が結構載っていて、特に軟骨無形成症で治験が行われているものは5つも6つもあります^{29, 30)}。どれも開発の手を緩めてほしいありませんが、優先順位を付けるのは、どうしていくべきなのでしょう。

いずれにしても、遺伝子診療がどんど

ん普通の医療になって行くと思われますので、骨系統疾患も偶然に発見されるような時代に入ってきています。例えば低身長でスクリーニングすれば、軟骨低形成症とかCNPの異常症であったといった例が見つかってきます。結局、現実にはゲノム医療あるいは遺伝子診断がどんどん進めば、どこまで医療助成の対象なのかという問題も起こってくると思います。少なくとも症状が軽い方も含めて診療あるいは薬の開発を行いながら、重症の人が広く救われることがおそらく一番理想的なのではないかと考えております。

道上 ありがとうございます。

④ 遺伝子治療や核酸医薬について

道上 骨系統疾患に対する出生前診断や遺伝子治療については、現在、どのような状況でしょうか。

戸口田 今、FOPで一番話題になっているのが遺伝子治療で、つい最近、アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus) を用いた遺伝子治療で治すという論文が出ています³¹⁾。体中の細胞に変異があるわけですが、ある程度の頻度で筋肉の細胞に入ってくれば一回だけでかなり長期にわたってマウスの骨ができなくなるという内容です。神経疾患で遺伝子治療を行えば数千万円かかりますが、FOPの患者さんを——まだ安全性の評価等々たくさんすべきことはあると思い

ますが——根本的に治す治療法が初めて出たという気はします。

大藪 それから、全ゲノム解析を行うとスプライス変異が思ったよりも多いので、遺伝子そのものを入れるのではなくて alternative splicing (選択的スプライシング) などを抑えるためのアンチセンスオリゴヌクレオチド的な核酸医薬がありますね。例えばデュシャンにおいても核酸医薬が開発されています。これは根本的治療では言えないかもしれませんが、そのような薬の対象になる患者さんは意外と多い可能性があります。

道上 すると、治療の戦略もさらに増えてきますね。

戸口田 はい。まさに大藪先生がおっしゃったスプライシングに関してもFOPのマウスでは試されていて、変異のあるエクソンだけスプライスアウトさせてしまうという治療結果が発表されており、遺伝子治療と組み合わせるとより有効とのこと。ゲノムの技術が進んでくると、いろいろな可能性が広がってくると感じています。

道上 今後の展開が非常に楽しみです。

先生方、本日は長時間にわたりまして活発にご議論いただき (図2)、どうもありがとうございます。これでこの座談会を閉じたいと思います。

(了)

参考文献

- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023; 191(5):1164-1209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132. Epub 2023 Feb 13.
- 池川志郎. 個別診療分野における遺伝学的診断の進歩 - 骨系統疾患. *日本医師会雑誌*. 2023; 152(1):174-8.
- 池川志郎. 臨床を見据えた基礎研究の展開: ゲノム解析による骨系統疾患の原因遺伝子探究—現状と今後の展望整形外科. 2020; 71(11):1205-8.
- Nakajima M, Koido M, Guo L, et al. A novel CCDC91 isoform associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine works as a non-coding RNA to regulate osteogenic genes. *Am J Hum Genet*. 2023; 110(4):638-47.
- Iida A, et al. Identification of biallelic LRRK1 mutations in osteosclerotic metaphyseal dysplasia and evidence for locus heterogeneity. *J Med Genet*. 2016; 53(8):568-74.
- Guo L, et al. Bi-allelic CSF1R mutations cause skeletal dysplasia of dysosteosclerosis-pyle disease spectrum and degenerative encephalopathy with brain malformation. *Am J Hum Genet*. 2019; 104(5):925-35.
- Xue JY, Grigolioniene G, Wang Z, et al. SLC4A2 deficiency causes a new type of osteopetrosis. *J Bone Miner Res*. 2022; 37(2):226-35.
- Guo L, Ikegawa S, et al. Deficiency of TMEM53 causes a previously unknown sclerosing bone disorder by dysregulation of BMP-SMAD signaling. *Nat Commun*. 2021; 12: 2046.

9. 池川志郎. 骨系統疾患の国際分類 (Nosology of genetic skeletal disorders) の改訂. 整形外科. 2023; 74(8):893-7.
10. 池川志郎. 骨系統疾患国際分類 (命名法) の改訂. 整形外科. 2020; 71(8):899-902.
11. Deyle DR, et al. Normal collagen and bone production by gene-targeted human osteogenesis imperfecta iPSCs. *Mol Ther*. 2012; 20(1):204-13.
12. Kawai S, et al. In vitro bone-like nodules generated from patient-derived iPSCs recapitulate pathological bone phenotypes. *Nat Biomed Eng*. 2019; 3(7):558-570.
13. Belinsky GS, et al. CRISPR/Cas9 correction of a dominant cis-double-variant in COL1A1 isolated from a patient with osteogenesis imperfecta increases the osteogenic capacity of induced pluripotent stem cells. *Rare Dis* 2016;4(1):e1212150.
14. Takeyari S, et al. 4-Phenylbutyric acid enhances the mineralization of osteogenesis imperfecta iPSC-derived osteoblasts. *J Biol Chem*. 2021; 296:100027
15. Cao Y, et al. CRISPR/Cas9 correction of a dominant cis-double-variant in COL1A1 isolated from a patient with osteogenesis imperfecta increases the osteogenic capacity of induced pluripotent stem cells. *J Bone Miner Res*. 2023; 38(5):719-732
16. Matsuda M, et al. Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. *Nature*. 2020; 580(7801):124-9.
17. Hino K, et al. Neofunction of ACVR1 in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(50):15438-43.
18. Hino K, et al. Enhanced mTOR signaling triggered by Activin-A in chondrogenesis of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Clin Invest*. 2017; 127(9):3339-52.
19. Hatsell SJ, et al. ACVR1R206H receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. *Sci Transl Med*. 2015; 7(303):303ra137.
20. Simono K, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. *Nat Med*. 2011; 17(4):454-60.
21. Yamada D, et al. Induction and expansion of human PRRX1+ limb-bud-like mesenchymal cells from pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng*. 2021;5(8):926-940.
22. Preterm Y, et al. Differentiation of hypertrophic chondrocytes from human iPSCs for the in vitro modeling of chondrodysplasias. *Stem Cell Reports*. 2021; 16(3):610-625.
23. Maekawa H, et al. Recapitulation of pro-inflammatory signature of monocytes with ACVR1A mutation using FOP patient-derived iPSCs. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17(1):364.
24. 西村玄. 骨系統疾患 X 線アトラス - 遺伝性骨疾患の鑑別診断. 医学書院, 東京. 1993 年
25. かづさ遺伝子検査室. 遺伝学的検査リスト. https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html (2023 年 9 月 1 日現在)
26. Savarirayan R, Tofts L, Ozono K, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):684-692. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5.
27. 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究班 (窪田拓生: 主任研究者). 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準および QOL の向上をめざした研究. <https://www.osteochondrodysplasia.com/> (2023 年 9 月 1 日現在)
28. 小児慢性特定疾病情報センター: 骨系統疾患の疾患一覧 <https://www.shouman.jp/disease/search/group/list/15/> (2023 年 9 月 1 日現在)
29. Thrailkill KM, Kalaitzoglou E, Fowlkes JL. Emerging therapies for the treatment of rare pediatric bone disorders. *Front Pediatr*. 2022;10:1012816. doi: 10.3389/fped.2022.1012816.
30. Faflek B, Bosakova M, Krejci P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(4):535-544. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.017.
31. Yang YS, et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. *Nat Commun*. 2022;13(1):6175.

骨・軟骨・筋科学 Update 2023 年 秋号 (第 5 号)

発行日: 2023 年 9 月 4 日

発行: JSBMR 一般社団法人 日本骨代謝学会 The Japanese Society for Bone and Mineral Research

制作: 国際医学出版株式会社