



2017年11月21日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

骨融解症候群の発症分子メカニズムを解明

- 骨粗鬆症治療への応用に期待 -

【発表のポイント】

- ◆ Hajdu-Cheney 症候群の原因遺伝子である *NOTCH2*^{注1} の疾患変異体は、ユビキチン化と呼ばれる翻訳後修飾に依存的なタンパク質分解から免れていることが明らかになりました。
- ◆ Hajdu-Cheney 症候群患者の破骨細胞のもととなる末梢血細胞で、骨形成過程における骨の破壊（骨吸収）に重要な *NOTCH2* タンパク質が異常に蓄積していることを発見しました。
- ◆ *NOTCH2* の分解を抑制するマウスを作製して解析を行ったところ、Hajdu-Cheney 症候群を模倣した骨粗鬆症様の表現型が観察されました。さらに、本マウスに *NOTCH2* の働きを阻害する薬剤を投与したところ、マウス骨密度の回復が認められました。

【概要】

東北大学大学院歯学研究科先端再生医学研究センターの福島 秀文 准教授、犬塚 博之 准教授、福本 敏 センター長らのグループは、常染色体優性の先天性骨融解症である Hajdu-Cheney 症候群の病態発症分子メカニズムを同定しました。Hajdu-Cheney 症候群は、末節骨の骨吸収、進行性の骨粗鬆症、頭蓋骨変形がみられる難病で、現在のところ確立された治療法が明らかになっていません。本研究により、本症候群や骨粗鬆症治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国東部時間の 2017 年 11 月 16 日に米科学雑誌である *Molecular Cell* 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

Hajdu-Cheney 症候群は、末節骨の骨吸収、進行性の骨粗鬆症、頭蓋骨変形を主な病態とする希少性常染色体優性^{註2}の先天性骨疾患であることが知られています。本症候群の原因として、家族性の *NOTCH2* 遺伝子変異が報告されていますが、*NOTCH2* 変異と Hajdu-Cheney 症候群病態発症との関連はこれまで明らかにされていませんでした。

骨の健康を維持するため、私たちの骨の内側では常に骨の形成と破壊が繰り返される骨のリモデリングが行われています。この骨リモデリングを行っているのが、骨芽細胞と呼ばれる骨の形成を促進する細胞と、破骨細胞と呼ばれる骨の破壊（骨吸収）を担当する細胞です。骨の恒常性は、これら骨芽細胞と破骨細胞の間での骨形成活性と骨吸収活性の正常なバランスの上に成り立っていますが、Hajdu-Cheney 症候群では、破骨細胞による骨吸収活性の異常な亢進がその病態の原因となることが示唆されていました。

本研究において私たちは、Hajdu-Cheney 症候群患者で報告されている *NOTCH2* 遺伝子変異が、患者さん由来の末梢血細胞より誘導した破骨細胞において *NOTCH2* タンパク質の分解抑制と細胞内蓄積を引き起こし、破骨細胞の分化を異常に亢進させていることを発見しました（図1）。

この *NOTCH2* の異常な蓄積には、*NOTCH2* 遺伝子変異をもとに産生された *NOTCH2* タンパク質のユビキチン化^{註3} 依存的な分解を担当する *FBW7*^{註4} による分解を免れているためであることが明らかになりました。

さらに、*NOTCH2* の分解を行う *FBW7* を破骨細胞特異的に欠失させた *FBW7* 遺伝子変異マウスを作製したところ、本マウスにおいて、破骨細胞への分化が亢進し、それに伴い骨密度・骨強度が低下していることが観察されました。これらのことは、*FBW7* 欠損マウス表現型の多くが Hajdu-Cheney 症候群の病態と一致していることを示しています。

本症候群の新規治療法を検討することを目的として、本マウスに *NOTCH2* の働きを抑制する薬剤を投与したところ、薬剤投与後のマウスにおいて、骨密度の有意な回復が認められました。

これらの研究成果により、*NOTCH2* の Hajdu-Cheney 症候群型変異の分子機構が明らかとなりました。また、以前に報告のある *NOTCH2* Hajdu-Cheney 型変異体の骨芽細胞での機能変化とともに、破骨細胞の分化が亢進されていることにより、異常な骨量の減少が見られるようになることも明らかになりました（図2）。今後の本疾患や骨粗鬆症に対する有効な治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて行われ、東北大学、ハーバード大学、信州大学、福岡歯科大学、九州大学などとの共同研究で行われました。

【用語説明】

- 注1. NOTCH2：細胞間の情報伝達を仲介するシグナル伝達タンパク質で、生体内では発生や細胞分化のための遺伝子発現を司っている。NOTCH2 は 4 種類が報告されている NOTCH タンパク質の中でも、骨代謝のほか、血管形成、腎臓や肝臓の発生に重要であることが報告されている。
- 注2. 常染色体優性：この遺伝形式の疾患では、常染色体上に存在し、両親から受け継いだ一对の遺伝子のうち、一方にのみ異常がある場合に発症する。ユビキチン化：標的となるタンパク質に、分解のための目印（ユビキチンと呼ばれる小タンパク質）を付加するタンパク質修飾反応。
- 注3. FBW7：タンパク質ユビキチン化反応の触媒を補助する分子。骨代謝以外では、細胞をがん化から守る重要な機能を有する。

【図】

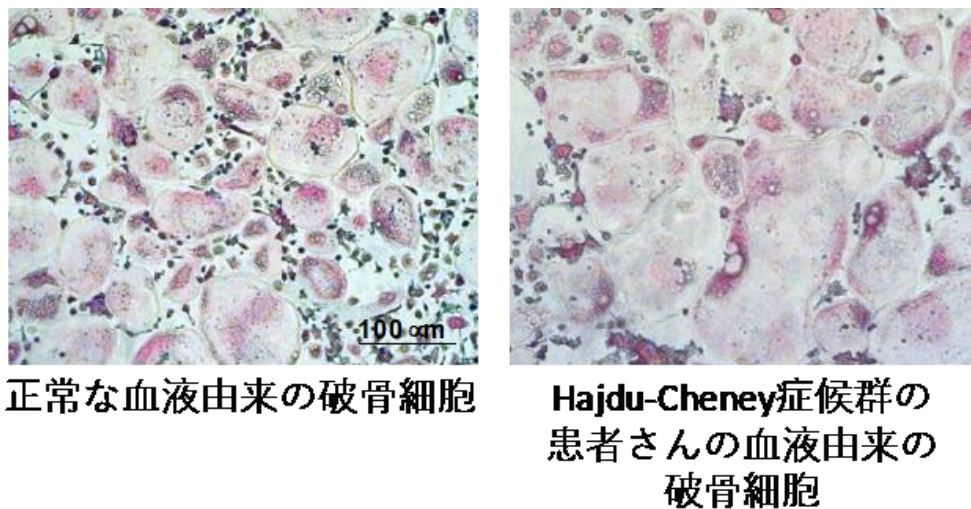
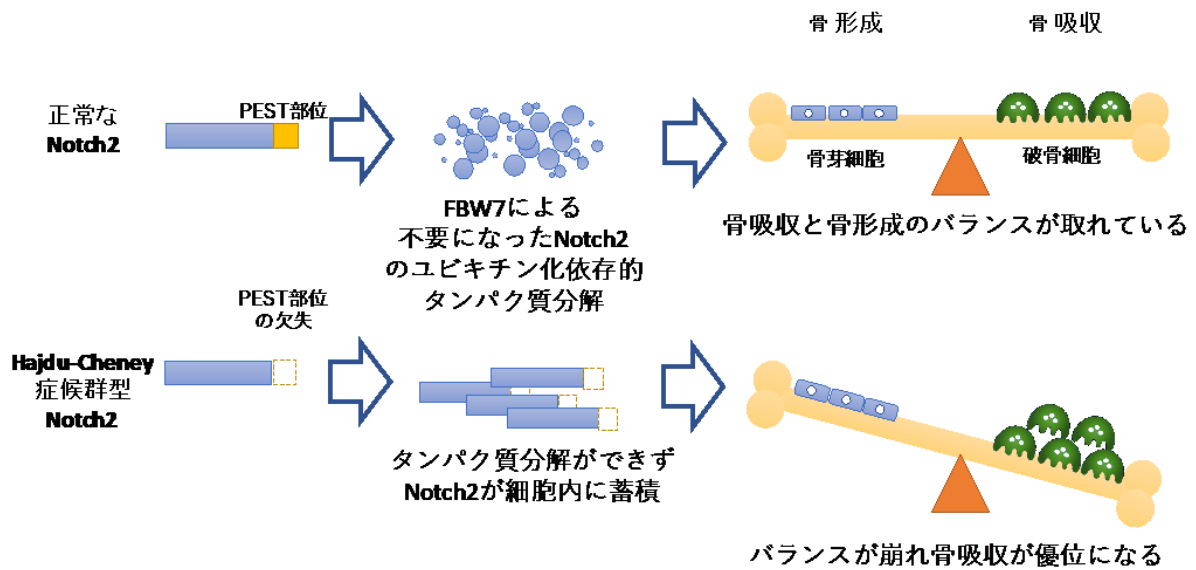


図 1. 正常な人と Hajdu-Cheney 症候群の患者さんから誘導された破骨細胞の比較
Hajdu-Cheney 症候群の患者さん由来の血液から破骨細胞を分化誘導すると、正常な人に比べ(右)、患者さんでは多数の破骨細胞の分化が見られる (左)。



図

2. 本研究のまとめ

正常の NOTCH2 は FBW7 によるユビキチン化依存的なタンパク質分解機構により、その発現量が一定に保たれているが、Hajdu-Cheney 型変異体は分解を受けることができず、細胞内に NOTCH2 タンパク質が蓄積し、破骨細胞分化が亢進して異常な骨吸収を引き起こす。

【論文題目】

Title: NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF^{FBW7}-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis

Authors: Hidefumi Fukushima, Kouhei Shimizu, Asami Watahiki, Seira Hoshikawa, Tomoki Kosho, Daiju Oba, Seiji Sakano, Makiko Arakaki, Aya Yamada, Katsuyuki Nagashima, Koji Okabe, Satoshi Fukumoto, Eijiro Jimi, Anna Bigas, Keiichi I Nakayama, Keiko Nakayama, Yoko Aoki, Wenyi Wei, Hiroyuki Inuzuka

Journal: Molecular Cell

Published date: November 16, 2017

日本語タイトル：NOTCH2 Hajdu-Cheney 変異体の SCF/FBW7 依存的分解機構からの逸脱が骨粗鬆症状態を引き起こす。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

先端再生医学研究センター

准教授 福島 秀文 (ふくしま ひでふみ)

電話 : 022-717-8308 / 022-717-8256

E-mail : hidefumi.fukushima.b7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

総務係 堀田 さつき (ほりた さつき)

電話 : 022-717-8244

E-mail : den-syom@grp.tohoku.ac.jp