

## 国内のFOP患者で同定された 新しいALK2変異の生化学的解析

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター  
 病態生理部門

片桐岳信



## FOPの発症頻度

- 200万人に1人
- 常染色体劣性遺伝
- 国内に約60人

### BRIEF COMMUNICATIONS

published online 23 April 2006

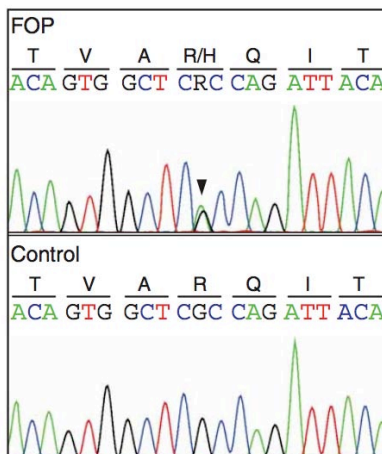
nature  
genetics

A recurrent mutation in the  
BMP type I receptor ACVR1  
 causes inherited and  
 sporadic fibrodysplasia  
 ossificans progressiva

Eileen M Shore<sup>1-3</sup>, Meiqi Xu<sup>1,2</sup>, George J Feldman<sup>1,2</sup>,  
 David A Fenstermacher<sup>4-6</sup>, The FOP International Research  
 Consortium, Matthew A Brown<sup>7</sup> & Frederick S Kaplan<sup>1,2,8</sup>,

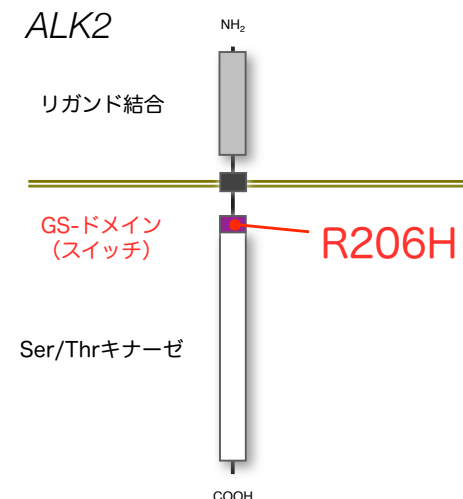
Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal  
 dominant disorder of skeletal malformations and progressive  
 extraskeletal ossification. We mapped FOP to chromosome  
 2q23-24 by linkage analysis and identified an identical  
 heterozygous mutation (617G → A; R206H) in the  
 glycine-serine (GS) activation domain of ACVR1, a BMP  
 type I receptor, in all affected individuals examined. Protein  
 modeling predicts destabilization of the GS domain, consistent  
 with constitutive activation of ACVR1 as the underlying cause  
 of the ectopic chondrogenesis, osteogenesis and joint fusions  
 seen in FOP.

### ACVR1/ALK2



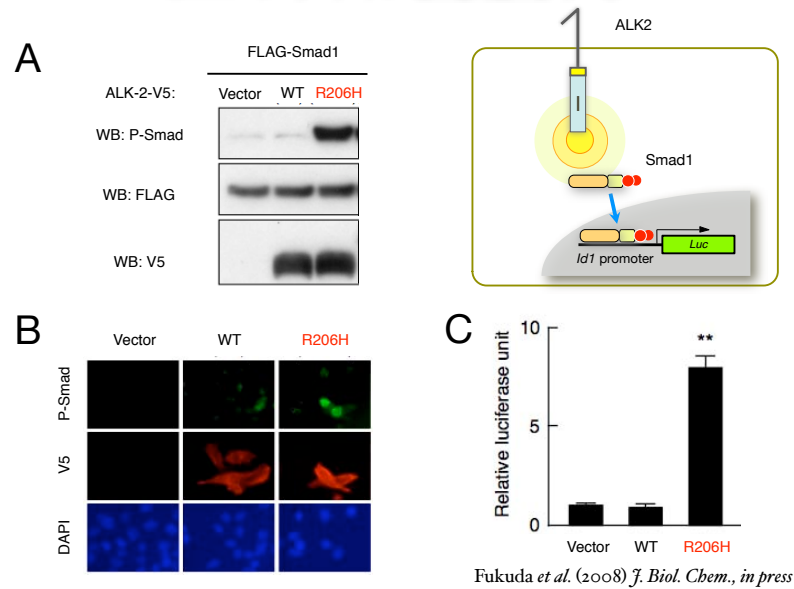
Shore et al. (2006) Nat. Genet. 38:525-527

## FOPで同定されたALK2受容体の変異



Fukuda et al. (2008) JBC, in press

## FOPのALK2(R206H)受容体は構成的にBMPシグナルを活性化する

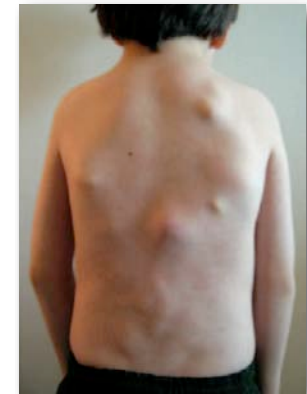


## 小児期におけるFOPの特徴

外反母趾



腫瘍



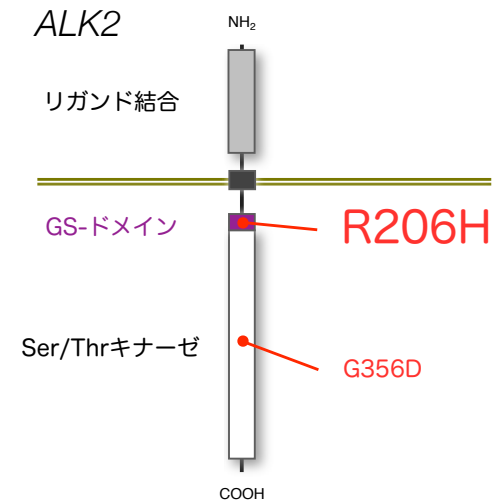
Kitterman *et al.* (2005) *Pediatrics* 116:654-661

## ALK2(G356D)変異を伴うFOP症例

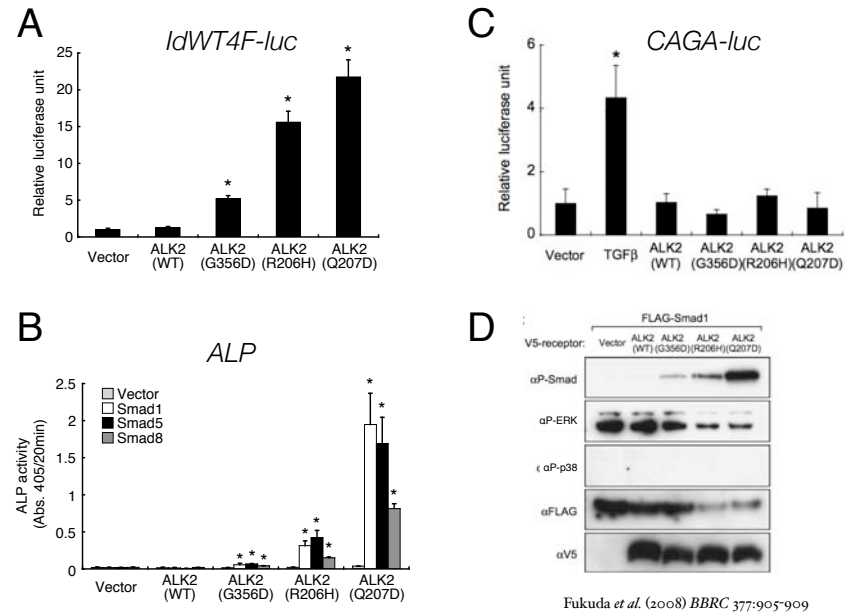


Furuya *et al.* (2008) *Am J Med Genet A*, 146A:459-463

## FOPで同定されたALK2受容体の変異



## ALK2(G356D)は活性の弱いBMP受容体である



## ALK2(G356D)と表現形質

筋組織内の異所性骨化

指の形成不全

出生後

発生過程

Smadのリン酸化

?

平成20年12月13日  
平成20年度第2回班会議

## 国内のFOP患者で同定された新しいALK2変異の生化学的解析

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター  
病態生理部門 片桐 岳信

2006年、米国ペンシルバニア大学整形外科のFrederick Kaplan博士らの研究グループにより、FOPの責任遺伝子として、骨形成に重要なBMPの受容体ALK2をコードする遺伝子ACVR1が同定された。これまでに検討されたFOP患者さんの変異は全て同一で、国内の22症例を含め、国内外の全症例でACVR1遺伝子の617G>A変異によるALK2 (R206H) が確認されている。この変異は、受容体のセリン・スレオニンキナーゼ活性を制御するGSドメイン内に変異が生じるため、立体構造が変化して構成的に活性化されることが判明した。また、筋再生に伴い、ALK2の基質としてリン酸化されるSmad1やSmad5が増加し、これらがALK2 (R206H) によってリン酸化されることで下流のシグナルが更新することが予想された。

最近、国内のFOP症例から同じALK2遺伝子の異なる部位 (G356D) に変異が同定された。この患者さんは従来の患者さんと臨床症状が異なり、筋組織での異所性骨化の進行が遅いにもかかわらず、左右対称性に母趾 (足の親指) の欠失が認められる。ALK2の変異と症状の関連を解析する目的で、変異受容体の機能的変化を解析した。

新しいALK2 (G356D) は、従来のALK2 (R206H) と同様に筋芽細胞のALP活性を誘導したが、その活性はALK2 (G356D) の方がALK2 (R206H) よりも弱かった。ALK2 (G356D) は、キナーゼドメインに変異が生じることから、基質特異性が変化する可能性を予想し、BMPとは異なるTGF-beta/activinのシグナル系を検討した。しかし、ALK2 (G356D) は、ALK2 (R206H) と同様にBMPシグナル依存的なSmad1/5/8のレポーターのみを活性化した。さらに、Smad以外の情報伝達系として、p38 MAPキナーゼとERK1/2の活性化を検討したが、いずれも特異的な活性化は認められなかった。

以上の結果より、ALK2 (G356D) もBMPの構成的活性型変異体として、Smad1/5/8依存的な細胞内情報伝達系を活性化することが確認された。臨床症状からは、従来のALK2 (R206H) 変異を有する患者さんよりも強い指の形成不全が認められたが、ALK2 (G356D) によるSmad1のリン酸化活性はALK2 (R206H) よりも弱かった。恐らく、筋組織内の異所性骨化が遅延することと受容体のSmad1をリン酸化する酵素活性が弱いことが相関しており、指の形成に関与するシグナルはSmad1以外の経路を介するものと予想された。さらに、筋組織の異所性骨化は出生後の表現形質であるのに対し、指の形成不全は胎生期の表現形質であることから、ALK2には胎生期と出生後で異なる役割があることも示唆された。今後、さらに別の変異体の活性を解析する必要がある。