

骨格形成におけるヘパラン硫酸の役割

-Ext1 コンディショナルノックアウトマウスの解析から-

松本 和

岐阜大学 医学部 整形外科

ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、多くのGrowth FactorやMorphogen (FGFs, BMPs, IHH, WNTs) との結合を介して、四肢発生過程の様々な場面で重要な働きを演じている。また、骨格形成での重要性は、ヘパラン硫酸合成酵素の遺伝子異常で引き起こされるヒトでの疾患、遺伝性多発性外骨腫症 (MHE; Multiple Hereditary Exostoses) でも知ることが出来る。MHEは常染色体優性遺伝の疾患で、主に長管骨の骨幹端に多発する骨腫瘍を特徴とする。骨腫瘍以外に、低身長、四肢の変形、早期の変形性関節症など様々な骨格異常を呈する。MHEはヘパラン硫酸合成酵素をコードする*EXT1*あるいは*EXT2*遺伝子の異常にて引き起こされることが知られている。

これらの事実から、我々は骨格形成でのヘパラン硫酸の役割を明らかにするため、*Ext1* コンディショナルノックアウトマウス (*Ext1^{fl/fl}*) と *Prx1-Cre* マウスを使用し、*Prx1-Cre;Ext1^{fl/fl}* マウスを作成、解析を行った。このマウスは、著明な四肢の短縮を示し、関節形成が阻害されていた。これらの異常は四肢発生の初期段階である mesenchymal condensation ですでに認められた。四肢の mesenchyme を用いた Micromass Culture では、BMP シグナルの異常が見られたことから、これらの異常は BMP シグナルが重要な働きをしているものと推察された。さらに我々は、tamoxifen inducible の *Col2a1CreER^f* transgenic mouse を用い、*Col2a1CreER^f; Ext1^{fl/fl}* マウス (以後 *Ext1-SK0*) を作成したところ、驚くべきことに tamoxifen で induce することなく四肢骨格の異常を呈した。この *Ext1-SK0* マウスは、四肢に多発性外骨腫、低身長、四肢の変形を呈し、表現型はヒトの MHE と酷似していた。これまで、MHE のカウンターパートである *Ext1* あるいは *Ext2* ヘテロマウスが作成され解析されてきた。これらのマウスでは *Ext2* ヘテロマウスのみ、肋骨に外骨腫を呈した。しかし、その頻度は 25%程度と低く、四肢には外骨腫形成が無く、ヒトではなぜ、この遺伝子の異常で四肢に多発性外骨腫を呈するのか不明であった。我々の *Ext1-SK0* マウスを解析することにより、ヒト MHE の謎であった病因に迫り、今後の展望について概略を述べる。