

# 「子どもの薬を創る会」第5回セミナー

日本薬理学会後援セミナー

## C型ナトリウム利尿ペプチドによる軟骨細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの活性化と骨伸長促進作用: 分子機序に基づく小児骨系統疾患に対する創薬戦略

京都大学大学院薬学研究科 生体分子認識学分野 助教 市村 敦彦 先生

日時: 2022年12月26日(月) 17:00 - 18:00

形式: オンラインセミナー

参加費: 無料

参加方法: 下記URLから12月25日(日)までに事前参加登録をお願いします。

URL: <https://us02web.zoom.us/meeting/register/tZwkduyqqTkpEtNh3vNvx7SG73hzlBmlye0O>

登録後、ミーティング参加に関する情報の確認メールが届きます。

問い合わせ先: 信州大学医学部分子薬理学教室 山田 充彦 (pediatpharm@gmail.com)



四肢等を構成する長骨は、軟骨内骨化と呼ばれる骨化様式によって形成される。長骨形成に寄与するのは骨端に位置する成長板軟骨細胞であり、遺伝子変異等による成長板軟骨細胞の分化・機能障害は骨伸長障害を引き起こす。FGFR3 遺伝子の恒常活性変異によって引き起こされる軟骨無形成症は四肢短縮性低身長を来す代表的骨系統疾患として知られている。著しい低身長は社会的経済的損失につながるが、根本的な治療法は存在せず有効な薬物治療法開発が求められている。C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は本邦で同定された骨伸長促進作用を有するペプチドホルモンであり、軟骨無形成症モデルマウスに対する治療的効果が観察されたことから、小児骨系統疾患治療応用を目指した研究が精力的に行われてきた。多くの研究の結果、CNP アナログペプチド VOXZOGO<sup>®</sup>が2021年に欧米で、2022年に本邦でも「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」に対して承認されるに至り、新たな治療薬として大きな期待が寄せられている。一方で、その作用機序には未解明の部分が残されていた。これまでは、FGFR3 遺伝子変異による過剰な MAPK シグナル活性化を CNP が抑制すると考えられてきた。しかし、CNP は FGFR3 変異をもたない正常な骨に対しても伸長促進作用を有しており、CNP が制御している軟骨細胞内シグナル経路の理解は不十分と考えられた。

われわれは、必須のシグナル分子として機能する細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  に注目した研究を展開してきた。最近、生理的条件下の軟骨細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態を独自手法でライブイメージングすることで、軟骨細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  自発変動現象を発見し、その主たる制御分子として TRPM7 チャネルを同定した。さらに、CNP が TRPM7 を介した軟骨細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの活性化を通して骨伸長を促進する新規細胞内シグナル経路を見出した。本講演では、CNP により活性化される軟骨細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル経路に関する研究成果を概説するとともに、新たな分子機序に基づく骨伸長促進薬の創薬戦略に関するわれわれの取り組みを紹介する。



[ここに入力]