

---

# 研究揭示脊柱侧凸发病新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31799.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

**研究揭示脊柱侧凸发病新机制。**近日，《美国科学院学报》发表了北京协和医院骨科主任仇建国教授、副主任吴南教授团队与山东大学齐鲁医院、美国得克萨斯大学、南加利福尼亚大学团队合作的一项原创性论著，首次发现调控骨骼发育的核心基因SOX9中的TAM结构域变异会导致脊柱发育异常，揭示了骨骼发育不良和脊柱侧凸的新机制，为骨骼发育不良等疾病的早期预警和早期诊疗提供了重要依据。

全球约3%的青少年被脊柱侧凸困扰，有研究显示，超过60%的人群会发生退变性脊柱侧凸。传统治疗手段大多依赖支具矫正或手术，但病因不明常常导致治标不治本。

仇建国表示，如果把人体骨骼比作高楼大厦，SOX9基因就是负责绘制软骨设计图的总工程师，指导胎儿时期椎骨、肋骨的形态构建，以及成年后骨骼结构的维护。SOX9基因包含三个重要功能域，其中DIM和HMG两个功能域的突变常导致严重骨骼发育不良。

但科学家却发现，多数严重骨骼畸形的患者没有明显的基因异常，仿佛设计图纸看似完整，建筑却悄然倾斜。是否有某些细微的基因变异被忽视了？

对此，研究团队分析了424名先天性脊柱侧凸患者的基因数据，鉴定出4种SOX9基因致病性相关变异。结合患者的临床表现分析发现，TAM结构域中的突变（p.Gly276Cys）可能与轻型的骨骼畸形有关。

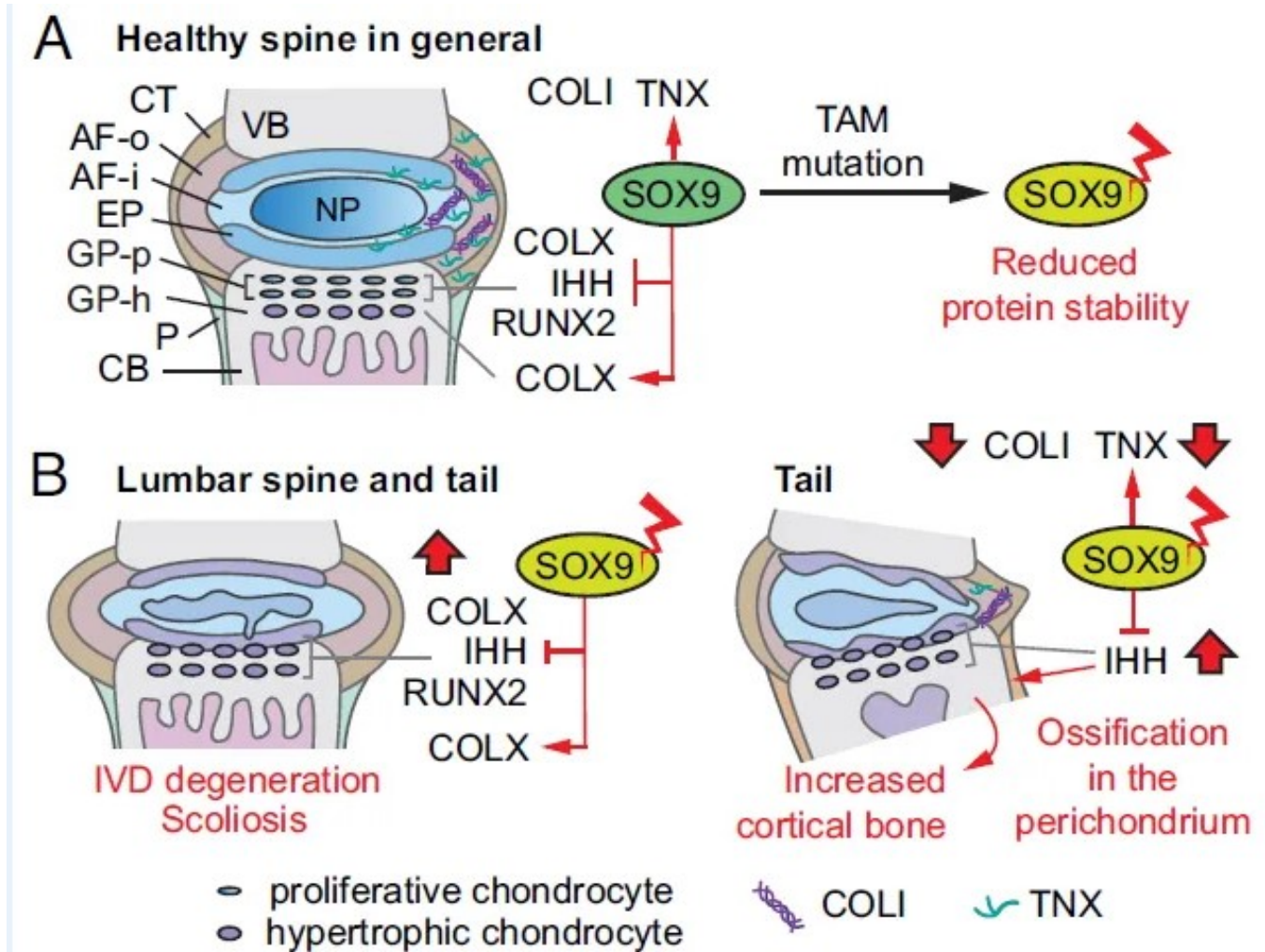
为证实这一猜想，该团队构建了同样变异的小鼠模型。结果显示，携带TAM结构域突变的小鼠在出生时骨骼正常，但成长的过程中逐渐出现尾巴弯曲、胸廓异常、脊柱侧凸，成年后43%自发形成脊柱侧弯，与人类弯肢发育不良综合征症状一致。

研究人员表示，这提示TAM结构域中的SOX9基因突变不仅导致广泛的骨骼发育不良，也可导致中轴骨的骨骼畸形，这也解释了部分患者幼年没有症状，青春期骨骼快速生长时才发病的情况。

进一步研究发现，TAM结构域如同SOX9的保质期标签。正常标签确保蛋白质稳定工作数小时，而变异标签让蛋白质提前过期。这导致软骨细胞无法正常分泌胶原蛋白、弹性纤维等骨骼建材，脊柱的稳定结构逐渐崩塌。研究还发现，TAM结构域变异会减少关键信号分子ADGRG6的表达，而该分子正是维持脊柱对齐的隐形支架。

传统认知认为SOX9变异必然导致严重的先天畸形，而该研究发现的TAM结构域突变则展现了温和但持久的破坏模式，提示TAM结构域突变在成人脊柱畸形发生发展中扮演着重要角色，为解

析成人脊柱畸形的致病机理提供了新的思路，提示许多找不到病因的骨骼疾病的罪魁祸首可能是类似基因变异。



SOX9基因TAM结构与变异影响中轴骨稳态的模式图

?

据了解，北京协和医院骨科团队建立了全球最大的先天性脊柱畸形遗传研究队列，报道了与脊柱畸形相关的多个基因。基于本研究，高风险人群通过血液检测有望被锁定，尽早得到诊治从而延缓疾病进展；手术干预更加精准成为可能，患者有望重获挺拔的脊梁。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2313978121>

作者：仇建国等 来源：《美国科学院学报》

---

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发