

FOP Newsletter

Vol.1, No.1, Aug 2009

厚生労働省・難治性疾患克服研究事業
進行性骨化性線維異形成症に関する調査研究班
URL : <http://fop.umin.jp>

事務局：

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳賀信彦
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
Email : fopkenkyuhan-office@umin.net

Contents :

- ① FOP 研究班 Newsletter 刊行のご挨拶
- ② FOP とは？
- ③ 班会議報告
- ④ 研究者紹介
- ⑤ FOP 研究におけるトピックス
- ⑥ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 刊行のご挨拶

この度、進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva : FOP) に関する研究班として Newsletter を刊行することになり、ここに第 1 号をお届けすることができました。

本研究班は厚生労働省の難治性疾患克服研究事業である「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」の一部として、平成 19 年度より活動を開始いたしました。当初は 5 名の研究分担者で活動を開始し、現在は 6 名の研究分担者のほか多くの研究協力者が研究を行っています。現在までに FOP に関する疫学調査、診断法や治療法の開発に向けた臨床研究、病態の解明や治療法の開発に向けた基礎研究を行ってきました。この他、班会議にて研究成果を報告したり、米国で行われた国際 FOP シンポジウムに参加し情報交換を行うなど、数多くの活動を行ってまいりました。こういった研究や活動は研究班のホームページ

(<http://fop.umin.jp/>) で随時報告してまいりましたが、より多くの方々に研究班の活動を知っていただきたいと考え、Newsletter を刊行するに至った次第です。従って、この Newsletter では、FOP の診療に関係する可能性がある医療従事者や、患者さん、ご家族、その他患者さんに関係する多くの方々に向けて情報を発信いたします。

研究班員による手作りの刊行物ですので、皆様からご意見を頂きながら、より良いものへ発展させていきたいと考えております。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

(研究分担者・事務局)

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

芳賀信彦

FOP とは？

はじめに

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) は小児期より全身の骨格筋や靭帯、腱などの線維性結合組織が進行性に骨化する稀な遺伝性疾患です。異所性骨化 (本来、骨でない部位に骨が形成されること) は体幹から四肢、頭側から尾側、近位から遠位へ進展していく傾向があります。したがって、頸部や肩から始まり、背部、股、膝、肘関節へと骨化が進行していきます。先天性の疾患ですが出生時に異所性骨化はほとんど認められず、多くの例では 10 歳頃までに骨化が発症します。しかし、母趾の変形 (短縮や外反母趾など) は骨化発症前から認められます。

疫学

有病率は 200 万人に 1 人といわれています。多くは突然変異によって発症する孤発例ですが、親から子へ遺伝する家族例の報告もあります。

病因/病態

骨形成因子 (bone morphogenetic protein : BMP) は強力な骨誘導因子で、筋肉内に移植されると異所性骨化が生じる

ことが知られています。FOP は BMP の受容体の 1 つである ACVR1/ALK2 遺伝子の変異によって発症します。多くの例では ACVR1/ALK2 遺伝子の 206 番のアミノ酸がヒスチジンに置換する変異 (R206H) が同定されています。遺伝子変異により受容体が BMP と結合しなくても活性化され、骨形成のシグナルが恒常的に伝達されることが骨化発症の一因であると考えられています。BMP は骨形成に関わるだけでなく、胎生期ではどこに、どのくらいの大きさの、どんな形の骨を作るかというシグナルにも関与しています。ACVR1/ALK2 の遺伝子変異によりこのシグナルが乱れることにより、母趾の変形が生じることが示唆されています。

早期診断

FOP ではできるだけ早期に診断することが大切です。左右対称性の外反母趾は早期診断の手がかりとなる最も重要な所見です (図 1)。明らかな外反母趾を伴わない例でも、母趾の短縮や第 1 中足骨の変形、母趾基節骨の欠損 (単趾節母趾) などのレントゲン所見が診断に有用



図 1

となります(図2)。足趾変形だけでなく指や爪の欠損、中手骨の短縮など手指変形を伴うものの報告もあります。最終的には遺伝子検査により確定診断します。



図2

フレアアップ (flare-up)

異所性骨化が生じる前段階として、フレアアップと呼ばれる熱感と痛みを伴う腫脹が生じることがあります。フレアアップは6-8週間ほど継続することが多く、鎮静化した後、その部位に新たな骨化が生じることがあります。フレアアップは激しい痛みを伴いますが、骨化が完成してしまうと痛みはおさまることが多いので、FOPではいつも痛いわけではありません。

骨化を誘発する因子

外傷、インフルエンザなどのウィルス感染が骨化を誘発することが報告されていますが、明らかな誘因なく骨化することも多いようです。筋肉組織の損傷によって骨化が誘発されるため、骨化に対する生検や切除手術、筋肉内注射、不適切な歯科治療などの侵襲的医療行為は骨化増悪因子となり禁忌とされています。そのため、医療者は早期に確定診断したうえで、不必要な医療行為により症状を悪化させないように留意しなければなりません。

骨化ともなう症状

骨化が関節近傍に、あるいは関節をまたいで形成されると関節可動域が著しく制限され、日常生活動作が障害されます。頸

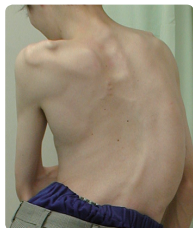


図3

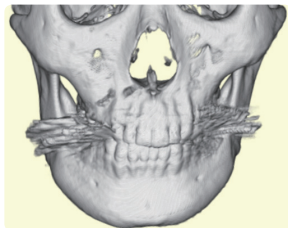


図4

椎が癒合すると首が動かしにくくなります。肋骨や脊椎における骨化では、著明な脊柱変形が生じます(図3)。顎関節周囲の骨化による開口障害は摂食困難や虫歯、口腔内感染を引き起こすことがあります(図4)。胸郭の骨化により胸郭運動が制限され、呼吸機能が低下することがあります。

日常生活での注意点

転倒など外傷に注意することが最も重要です。関節が硬くなるとともに身体バランスが悪くなり転倒の危険性が増すので、杖や歩行器、手すりなど必要に応じて整備しなければなりません。小児期の予防接種では、筋肉内注射は骨化が生じる危険があるため、皮下注射あるいは静脈注射が望ましいとされています。また、虫歯にならないように口腔内ケアに常時、注意を払うことも重要です。

治療

フレアアップ急性期の腫脹、疼痛に対してはステロイド剤や消炎鎮痛剤(COX2阻害剤など)、ビスフォスフォネート製剤などが用いられていますが、症例数が少なく無作為化試験ができないため有効性は確立されていません。異所性骨化の抑制に関しては、現状では効果的な治療法はありません。しかし、骨髄移植に伴う免疫抑制剤使用期間中には異所性骨化が抑制されたという報告や、トルソモルフィンやそれに類似した低分子化合物(LDN-193189)がBMP受容体の特異的に阻害し、動物レベルでの異所性骨化を抑制したという報告もあり、今後の研究の発展が期待されます。

おわりに

FOPの責任遺伝子が同定され、発症に至るメカニズムも分子レベルで解明されつつあります。遺伝子検査で早期診断することにより骨化誘発因子を避け、発症や進行を遅らせることが可能となります。また試験管レベル、動物レベルの研究では骨化を抑制する可能性のある薬剤の開発が前進しつつあります。患者さんの協力のもと、FOPの臨床情報に関するデータを集積して病態を詳細に把握するとともに、治療薬の開発や治療法の確立に向けた取り組みが求められます。

(研究分担者 名古屋大学医学部整形外科

鬼頭浩史)

班会議報告

「進行性骨化性線維異形成(FOP)に関する調査研究班」は2007年の4月に設立されました。今年度で3年目に入ります。本稿ではこれまで行われた班会議の概要について報告します。2007～2008年度には計4回の班会議が行われました。以下にそれぞれの会議における成果発表の要旨を紹介します。

A. 2007年度 第1回班会議 (2007.7.13 於東京)

- (1) 「進行性骨化性線維異形成 (FOP) 臨床研究のレビュー」

立正佼成会病院 真鍋典世先生

真鍋先生は、FOP全般を総括されました。具体的にはFOPの疫学、自然経過、骨化部位と診断的価値としての母趾変形などについて報告されました。また機能的および生命的予後に影響する重要な因子として、flare-up時の症状と誘因、重要合併症(心肺機能、脊柱変形、開口障害)、FOPの麻酔、手術の弊害などについて述べられました。

- (2) 「進行性骨化性線維異形成 (FOP) に関する基礎研究の進歩」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐岳信先生

2006年、Kaplan教授らのグループによりFOPの責任遺伝子(BMP受容体の一種であるACVR1/ALK2遺伝子)の変異が報告され、その後、急速に研究が進みました。片桐先生は国内のFOP患者さんにも同様の変異が認められること、そして、この変異を導入した細胞実験の結果、ALK2受容体の基質Smad1のリン酸化がBMP非依存性に誘導され、骨化が進行することを報告されました。

B. 2007年度 第2回班会議 (2007.10.20、於東京)

- (1) 「小児科医からみたFOP」

北九州市立八幡病院小児救急センター 神蘭淳司先生

FOPは小児期に背部や四肢の症状が出現します。そのため、診察機会が多いと予想される小児科医や整形外科医は本症の特徴を知っておく必要があります。神蘭先生は小児科医として、自験例の経験をもとに、初診時の症状や診断に至った経過を報告されました。また、flare-upへの対処の経験から、炎症はある程度薬剤で沈静化できる可能性があることを示されました。

C. 2008 年度 第 1 回班会議

(通算 3 回、2008.6.14 於東京)

(1) 「進行性骨化性線維異形成 (FOP) 研究の現状」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐岳信先生

FOP は 200 万人に 1 名程度ときわめて稀な疾患であるために、情報の収集が重要です。本研究班では全国の医療機関 2968 施設にアンケート調査を行い、そのうち 1469 施設 (回答率 49.5%) から回答を得ました。その結果、約 90 名 (男性 47 名、女性 40 名、不明 3 名) の患者さんの治療経験が寄せられ、現在何らかの治療中の患者さんが 60 名いらっしゃることを片桐先生が報告されました。また患者会への呼びかけの結果、19 名の患者さんの受診科や施設などの情報を得ることができました。

D. 2008 年度 第 2 回班会議

(通算 4 回目、2008.10.20 於東京)

(1) 「FOP 患者に生じる二次的外傷とその予防策」

東京大学リハビリテーション科 芳賀信彦先生

FOP では関節拘縮や脊椎変形から身体バランスが低下し、転倒しやすく、その外傷により Flare up を起こすことが危惧されます。芳賀先生は二次的外傷が発生した 3 症例の経験を述べられ、個々の変形の状態に合わせた、歩行安定のための靴、杖、歩行器などの工夫の必要性を報告されました。

(2) 「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 片桐岳信先生

FOP では BMP 受容体の一種である ACVR1 遺伝子の 617G>A 変異による ALK2 (R206H) が報告されており、片桐先生は国内の患者さんでも同様の変異が存在することを報告されました。さらに臨床的表現型の異なる患者さんに見つかった ALK2 遺伝子の異なる部位 (G356D) の変異を in vitro で検討し、通常型よりも骨化活性が低いことを述べられました。

(3) 「FOP に対する薬効スクリーニング Ca Blocker の骨形成抑制効果について」

名古屋大学整形外科 山本隆一郎先生

山本先生は計 1040 種類の薬剤で骨化シグナルを抑制しうる薬剤を検討されました。その結果、BMP シグナルを強制発現させた筋芽細胞株 C2C12 細胞では、カルシウム拮抗薬である Fendiline と Perhexilene において骨化が抑制されました。詳細な機序は不明ですが、今後の予防に結びつく展開に期待されます。

(研究分担者 九州大学医学部整形外科

中島 康晴)

研究者紹介

このコーナーでは、FOP 研究班のメンバーを毎月 1 名ずつ紹介していきます。2009 年度の研究班は、以下の 6 名の研究分担者とそれに協力する研究協力者より構成されています。この中から、今回は神菌淳司先生に自己紹介をしていただきます。

2009 年度分担研究者

東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科	芳賀 信彦
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
北九州八幡病院 小児救急センター	神菌 淳司
名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科	鬼頭 浩史
東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科	須佐美隆史
九州大学大学院医学研究院 整形外科分野	中島 康晴



神菌 淳司
(かみぞのじゅんじ)

略 歴

1990 年	産業医科大学医学部卒業
同年	小児科学教室入局
1993 年	北九州総合病院小児科 西日本産業衛生会
1995 年	産業医科大学小児科助手
1997 年	NY コロンビア大学 HIV 研修センター (厚生労働相機関病院派遣)
2002 年	北九州市立八幡病院 小児救急センター部長

2009 年 北九州市立八幡病院
小児救急センター長兼主任部長 現在に至る

専 門：小児救急医療 小児血液腫瘍 腫瘍性骨代謝
専門医：日本小児科学会専門医 日本血液学会専門医
評議員：日本小児救急医学会評議員

昨今、社会的な問題となっている虐待や少子化の問題や小児に関わる医師不足と病院小児科撤退問題など、日本の子ども達を取り巻く環境は未だ整備されているとは言い難い状況です。小児救急医療においても例外ではなく様々な問題に直面しています。

現在、私が勤務している小児救急センターは、年間約 4 万 5 千人の小児が外来に訪れ、入院治療を要する患者も年々増加し昨年 3300 名を超え一日平均 8-9 名の入院患者の診療を担当しています。当小児救急センターの特徴は、子どもの内科系危急疾患に限らず、事故・外傷・虐待など危急疾患も、当センターのスタッフが初診時から関わることです。したがって従来の小児内科の知識だけでは鑑別不可能な疾患にも時折遭遇し、各診療科を超えた総合医療の重要性を痛感しております。

我々の施設での、この極めて稀とされる FOP (進行性骨線維異形成症) を持つ小児との出会いも、このような診療科を超えた総合診療のなかの偶然でした。我々の最初の経験したのは、ほぼ同時期に経験した二名の乳幼児 FOP 患者でした。原因不明の頭部から背部にかけての軟部腫脹を呈した乳児と新生児期の発熱で来院した新生児です。

口唇口蓋裂の手術が予定されていた乳児は、近医耳鼻科での診察時の頭部固定を契機に、頭部から背部にかけて数週間及び原因不明の軟部組織の腫脹で当院を来院しました。この軟部組織の腫脹が Flare-Up だったのです。臨床診断後に口唇口蓋裂の術前に予測される Flare-Up や顎関節への負担を少なく済むように麻酔科および形成外科ともカンファレンスを開き、術前からステロイドを投与したうえで手術に挑みました。結果手術部位の骨化進行はなく順調な乳幼児期を過ごしています。

診断前に発熱で来院した新生児は、化膿性髄膜炎の鑑別のため腰椎穿刺を実施しました。穿刺をした腰部が数日後に腫れだし、さらに点滴をしていた足関節部位腫脹を経験しました。

FOPの臨床診断後にいずれの部位も、ステロイドの短期投与で消滅し骨化進行には至りませんでした。

当院では、現在九州各地から定期的に来院する計6名のFOPを持つ患者の臨床経過の観察と治療を継続しています。未だ有効な治療法のない現状での、ご家族を含む患者様の苦痛や心労の大きさを、日々の診療で身近に感じております。私どもに課せられた任務は、全国のFOP患者へ向けた治療経過や臨床経過等の情報提供の発信と考え、私が施設を代表して平成20年度より厚生労働省研究員としてのメンバーに参加させて

もらっております。

研究班では、FOP患者の乳幼児期の成長発達の特徴を解析し、早期発見の啓発を一般小児科医へ発信していく予定です。前述したステロイドや抗炎症剤の有効性やFOP患者の外傷治療過程を詳細に検討していく予定です。微力ながらその責務の重さを感じ日々の診療にあたっていく所存です。患者様とともに有効な治療と管理法を確立できますよう日々精進していきたいと考えております。

FOP 研究におけるトピックス

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐 岳 信

FOPは、人間の身体的设计図である遺伝子の変化によって起こる病気です。2006年、米国ペンシルバニア大学のKaplan教授らの研究グループは、世界的なFOP患者さんに共通の変異をACVR1と呼ばれる遺伝子の中に発見しました。

ACVR1遺伝子はALK2というタンパク質的设计図で、ALK2は骨形成を促す信号を発信する働きを持っています。FOPでは、ACVR1遺伝子の変異によりALK2のスイッチに相当する206番目のアミノ酸が変化し、骨形成を促す信号を発信し続けるために過剰な骨が形成されると予想されています。最近、この発見を基に、さらに2つの大きなトピックスが報告されました。

1) FOPの確定診断にACVR1の遺伝子診断が有用である

多くのFOP患者さんには、共通の特徴が認められます。たとえば、出生時から足の親指に外反母趾様の変形が認められ、小学校低学年頃に骨化が起こり始め徐々に進行する点などです。ところが、ごく少数のFOP患者さんでは、先天的に手足の指が欠失していたり、筋肉内での骨化の進行が極めて遅いなどの違いがあり、FOPにはいくつかの型がある可能性が指摘されていました。

最近、このような患者さんの遺伝子解析から、従来のFOP患者さんと同じACVR1遺伝子でありながら、それぞれ異なる場所に変化が起こっていることが判明しました。従来とは異なる症状を呈するFOP患者さんでは、ALK2タンパク質の変異部位の違いが、FOPに関連する信号の強さや質を変えている可能性が考えられます。

これらの発見の重要な点は、これまでに同定されたFOPは、

症状の違いに拘わらず全てACVR1遺伝子の中に変異が認められたことです。これは、従来、確定診断が困難であったFOPにACVR1の遺伝子診断が極めて有用であることを意味しています。

2) 新しいFOP治療薬に関する研究

残念ながら、現時点でFOPの骨化を効果的に抑制できる治療法は確立されていません。しかし、FOPの発症原因としてALK2の過剰な信号伝達が推定されたことにより、その阻害薬を開発することでFOPの治療薬に応用できるのではないかと研究が進められています。

FOPにおいて変異のあるALK2タンパク質は、BMPと呼ばれる骨形成を促す因子の信号を伝達するタンパク質です。米国マサチューセッツ総合病院のYu博士らは、BMPの信号を阻害する化合物を探索し、dorsomorphinと命名した物質を見出しました。このdorsomorphinは、培養細胞において、FOPの変異したALK2による骨形成にの信号を抑制することが確認されています。

Yu博士らは、dorsomorphinを基にして、さらに毒性が低く阻害効果の強い化合物(LDN-193189)を開発しました。この化合物は、FOPと似た症状を呈する変異したACVR1遺伝子を導入したマウスで、筋肉内での骨化を抑制することが確認されており、将来、FOP治療薬への応用が期待されています。

このように、FOPの原因としてACVR1遺伝子の変異が発見されたことにより、それまで困難であったFOPの確定診断法の確立や、治療薬の開発などが急速に進展しています。

研究協力をお願い

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 芳賀 信彦

FOP研究班では、数少ない患者さんの臨床情報をできるだけ収集し、病態の解明や適切な治療・ケアにつなげるため、「FOPの臨床データベース構築とADL・QOLに関する研究」を開始することにいたしました。これは、患者さん・ご家族から病歴(病気の経過)やかかった医療機関に関する情報提供、ならびにADL(日常生活動作)やQOL(生活の質)に関するアンケート調査にご協力頂き、患者さん・ご家族から同意が得られた場合、かかったことのある医療機関にわれわれの方から診療の情報や検査結果を問い合わせ、匿名化して情報を収集し、データベースを構築しようというものです。作業は膨大になり、時間がかかると予測されますが、できるだけ多くの情報を蓄積し研究に役立てたいと考えておりますので、患者さん・ご家族の皆様、医療関係者の皆様には是非ご協力いただきたいと思います。

まずは近日中に、患者会や研究班ホームページ等を通じて、患者さん・ご家族にご依頼をする予定です。宜しくお問い合わせ申し上げます。なお、この研究の内容は、東京大学医学部の倫理委員会にて審議され、すでに承認を得ております。この研究に関するお問い合わせは、以下までお願いいたします。

連絡先・問合せ先：東京大学医学部附属病院
リハビリテーション科

芳賀 信彦

電子メール：FOP 調査研究班専用アドレス

fopkenkyuhan-office@umin.net

住 所：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1