

FOP Newsletter

Vol.1, No.2, Feb 2010

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 第 2 号発行のご挨拶
- ② FOP とは? (FOP の基礎)
- ③ 班会議報告
- ④ 研究者紹介
- ⑤ FOP に関わる福祉サービス
- ⑥ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 2 号発行のご挨拶

Newsletter の第 2 号をお届けいたします。第 1 号はお蔭様で好評とご連絡を頂き、患者さんが関わる介護者や教育関係者にも読まれたようです。

平成 19 年度より活動を開始した研究班は、3 年目を迎えています。少しずつ研究の幅が広がり、また国内の研究者から共同研究の申し出も来るようになってきました。海外の研究を含め、根本的な疾患の解決につながるようなブレークスルーは出

ていませんが、着実に研究班として研究を進めて行きたいと思っております。患者さん・ご家族、患者さんの診療に当たられている医療関係者の皆様、研究者の皆様におかれましては、今後ともご協力の程宜しくお願い申し上げます。

(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? (FOP の基礎)

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva, 略称 FOP) は、全身の骨格筋や靭帯、腱など、本来は骨や軟骨組織がないはずの部位が、徐々に骨化する疾患です。FOP Newsletter 第 1 号では、FOP の臨床的特徴などが解説されました。今回の第 2 号では、人間の設計図に相当する遺伝子レベルでの変化を含め、これまでの研究で明らかになった FOP の発症機序等を解説します。

責任遺伝子

2006 年、FOP が ACVR1 (別名 ALK2) 遺伝子の特別な変異によって発症することが明らかとなりました。世界的に極めて少数ですが、親子や一卵性双生児など、同一家系内に遺伝したと考えられる家族性 FOP も確認されています。

遺伝子とタンパク質の変異

健常者と FOP 患者さんの遺伝子を比較すると、ACVR1/ALK2 遺伝子の 617 番目の塩基に違いが認められます。健常者ではグアニン(G)であるのに対し、FOP 患者さんではアデニン(A)に変異しています。この遺伝子変異により、ALK2 タンパク質の 206 番目のアミノ酸が、アルギニンからヒスチジンに変化します (R206H 変異) (図 1)。

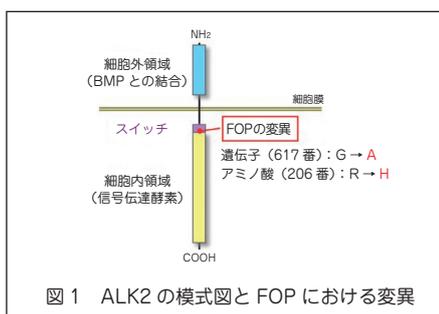


図 1 ALK2 の模式図と FOP における変異

BMP 受容体としての ALK2

実験動物や健常者の筋組織などに特殊な成長因子を移植すると、そこに骨組織を誘導することが知られています。これは、Bone morphogenetic protein (BMP) と呼ばれる成長因子で、すでに欧米では骨を造るための医薬品として臨床応用されています。

ALK2 は、BMP の信号を細胞内に伝達する受容体です (図 1)。ALK2 は、細胞膜を 1 回貫通して細胞外と細胞内にそれぞれの末端が突き出ており、細胞外領域で BMP と結合し、それを細胞内の酵素で骨形成信号に変換して伝達します。通常は「オフ」の状態ですが、BMP と結合すると「オン」になり、その細胞に骨形成を促す指令を送ります (図 2)。

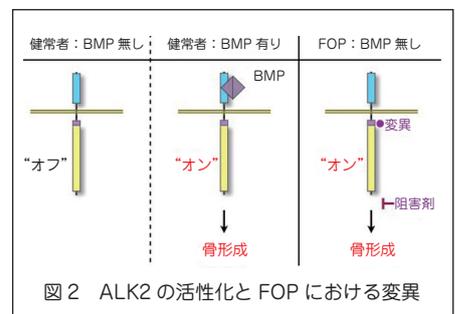


図 2 ALK2 の活性化と FOP における変異

FOP の変異 ALK2

FOP で発見された ALK2 の変異部位は、細胞内領域の ALK2 の活性を調節する「スイッチ」領域に相当することが判明しました (図 1)。実験的に調べると、FOP で発見された変異 ALK2 は、BMP と結合しない状態でも「オン」の状態にあることが確認されています。従って、FOP では常に ALK2 が活性化状態にあるために、骨形成を促す信号が伝達されて異所性骨形成が進行すると予想されます (図 2)。

この発見に基づき、ALK2 の働きを止める薬剤の開発が進行

しています。2008年には、米国のPaul B. Yu博士らの研究グループが中心となり、マウスを用いた実験で、新しいBMP受容体阻害剤がALK2による異所性骨化を抑制したことを報告しました(図2)。

ALK2 変異の多様性

2006年の発見以降、我が国を含む世界中のFOP患者さんにおいて、全く同一のALK2のR206H変異が確認されました。最近、指などの臨床症状が典型的FOPと異なる希なFOP患者さんから、新しいALK2変異が9種類発見されています。変異の型と臨床症状の関連は明らかでなく、今後の大きな研究課題です。

筋再生とFOP

FOPでは、事故や侵襲的医療行為による筋組織の損傷が急激な骨化を引き起こすことが知られています。このメカニズムは不明な点が多く残されていますが、損傷を受けた筋組織が再生する過程で、変異ALK2の骨形成信号がさらに増幅されるのではないかと予想されています。

遺伝子診断の有効性

臨床症状が異なる場合でも、全てのFOP患者さんがALK2のどこかに変異を持つという発見は、FOPがALK2という単一遺伝子の変異に基づく疾患であることを示しています。これが意味することは、ACVR1/ALK2遺伝子を調べれば、発症前でもFOPの確定診断が可能であるということです。

研究班では、国内のFOP患者さんからご提供いただいた遺

伝子を解析させていただいています。また、FOPが疑われる場合、さまざまな医療機関から遺伝子診断も受けています。これまでの活動で、遺伝子診断によりFOPであることが判明した患者さんや、逆にFOP以外の可能性が高いと診断された症例が複数あります。

おわりに

FOPに関する研究は、2006年の責任遺伝子の発見以降、これまで急速に進展してきました。特に、変異ALK2を中心としたFOPの発症メカニズムは、少しずつ明らかとなつていきます。こうした一連の研究から、ALK2の働きを止める薬剤の開発に代表されるようなFOP治療法の確立に向けた着時な研究が可能となりました。今後の研究により、こうした有効性の期待される化合物が、実際にFOPの治療薬として患者さんに届くことが期待されます。

また、遺伝子診断の有効性が実証されたことも、直ちに応用可能な成果として大きな意味を持ちます。しかし、技術的に可能となりましたが、その遺伝子診断を実施するか否かは主治医の判断に委ねられています。外反母趾のようなFOPの特徴、FOPの遺伝子診断などと併せて、患者さんや医療従事者と共に、FOPに関する研究成果を広く共有することが望まれています。このFOP Newsletterは、その期待も込めて発行されています。

(研究分担者 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター
片桐岳信)

班会議報告

平成21年の第1回班会議は、5月30日に予定されていましたが、新型インフルエンザの流行により中止となりました。従って今回は11月7日に慶應大学で行われた班会議(「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」平成21年度班会議)におけるFOP関連の発表要旨を紹介します。

(1) 「FOPの治療を目指したBMPシグナル抑制機構の解析」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門
福田亮先生、片桐岳信先生

FOPの骨化は、遺伝子の変異によってALK2と呼ばれるタンパク質の立体構造が変化し、過剰な骨形成信号が細胞に伝わるために起こると予想されます。そこで我々は、細胞のレベルで起こるALK2による骨形成誘導機構を解明し、新しい治療法の確立を目指しています。特に今回の班会議では、主にこの1年間に論文等で公表した以下の4点を中心に報告いたしました。

- 1) FOPの骨形成には、R-Smadと呼ばれる転写因子が重要な役割を担うこと。
- 2) R-Smadの働きを抑制するPPM1Aという酵素は、R-Smadに直接作用するだけでなく、未知の別分子を介して骨形成作用を抑制する可能性があること。
- 3) 従来、ALK2の信号を増強すると考えられていたDRAGONと呼ばれる細胞表面のタンパク質が、筋細胞ではALK2の骨形成作用を抑制すること。
- 4) Paul B. Yu博士(米国マサチューセッツ総合病院)らが開発した、ALK2の働きを阻害する新しい低分子化合物は、マウスの筋組織異所性骨化モデルでも骨形成を抑制したと。

これらの結果は、少なくとも実験的には、さまざまな方法でALK2の働きを抑制できることを示しています。今後、FOPの新しい治療法の確立に結びつけるために、さらに効果的な分子や方法を検討する必要があると考えています。

(2) 「薬効スクリーニング法を用いた FOPにおける骨化抑制薬の同定」

名古屋大学整形外科 山本隆一郎先生、鬼頭浩史先生

新しい薬剤が認可されるまでには、安全性試験を含めた様々な臨床試験を経なければならないため、たいへん長期間を要します。名古屋大学では、FOPにおける骨化抑制薬の早期臨床応用を目指すために発想を転換し、既知の薬剤の未知の薬効に期待する薬効スクリーニング法という手法を用いて研究しています。1040種類のすでに認可されている薬剤を用いて、FOPにおける骨化シグナルを抑制しうる薬剤を検討しました。その結果、BMPシグナルを強制発現させた細胞系において、2種類のカルシウム拮抗薬が骨化シグナルを抑制し、骨芽細胞への分化を阻害しました。現在、これら薬剤のモデル動物での骨化抑制効果を検討しています。いずれの薬剤も、すでに心血管疾患での使用実績があるため安全性は担保されており、動物実験の結果次第では、早期の臨床試験を進めていけるようになるかもしれません。

(3) 「FOPにおける医療と教育の連携」

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳賀信彦先生

骨系統疾患は疾患により障害像が多様で、教育現場では障害の内容や管理上の問題点に関する理解が重要ですが、医療・教育の連携に関する研究は今までありませんでした。そこで、他の代表的な骨系統疾患に加えて、FOPの患者さん(就学年齢以上)・ご家族を対象に、移動能力、就学状況、学校選択時の医療機関の協力、移動・ADL・体育に関する支援と医療機関の協力に関するアンケート調査を行いました。

結果として、アンケートを依頼した患者さん28名中23名より回答を頂きました(男性8名、女性15名、年齢6~50歳)。移動能力は中学校入学時までは杖などなく歩ける方が多いのですが、それ以降は徐々に低下しているようでした。小学校入学時には全員が普通校の普通学級に入りましたが、うち3名は小学校の間に、特別支援学校または特別支援学級に変わりました。小学校では移動の支援は少なく中学校では移動助を多く

要していました。移動以外の日常生活動作では、中学でトイレの介助や改造を要した方が多かったです。体育の授業には、参加できないことが多いようでした。適切な就学先選択、学校生活での注意点、適切な支援方法に関して、患者・家族側、医療側、学校・教育委員会側が有効に連携をとることが重要です。一方で患者会には会員の情報・経験の蓄積があり、これが患者、医療、教育に適切に提供されれば、より効率的で有効な連携が得られると考えました。

(4) 「FOP の親子例」

名古屋大学整形外科 鬼頭浩史先生
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門
片桐岳信先生

FOP の親子（父と長男）例を経験しました。父は FOP と診断される前に、外反母趾と腫瘍切除の手術を数回受けています。現在は開口困難、側彎、右股関節の強直などがあり、日常生活が制限されています。長男（第 1 子）も外反母趾があったため FOP を疑い、生後 10 ヶ月時に口腔粘膜より採取した細胞から遺伝子解析を行って、父と同様の FOP の変異を確認しました。1 歳 2 ヶ月の現在、頸の動きがやや悪い以外に症状はなく、異所性骨化も認めません。しかしレントゲンでは、第一中手骨および母指基節骨の短縮と変形、頸椎椎弓や棘突起の肥厚などを認め、FOP では骨化発症前から足の変形以外にも様々な先天性の骨格異常のあることがわかりました。これらの所見は FOP の早期診断に役立つ可能性があります。

(5) 「進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者に対する全身麻酔下での抜歯経験」

東京大学医学部顎口腔外科歯科矯正歯科
森 良之先生、須佐美隆史先生、田村和美先生
東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳賀信彦先生

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の患者は開口障害を呈することが多く、外傷や歯科治療における局所麻酔、無理な開口がその原因として考えられています。開口障害を生じると口腔清掃が困難となりう蝕、歯周病が生じやすく、放置すると急性化炎症が咽頭部へ波及し腫脹する場合があります。その際、膿瘍切開や気道確保のための気管切開といった侵襲的な緊急処置が必要となることがあり、腫脹そのものやそれに対する処置がさらに骨化を誘発することが指摘されています。今回われわれは、こうした歯周病の急性化を回避することを目的に全身麻酔下で大臼歯 6 本の抜歯を行い、術後経過が良好であったので報告します。

患者は FOP の 18 歳男性。8 歳時に開口障害のため整形外科より咬合管理を依頼され、口腔衛生管理の相談と成長観察を行ってきました。18 歳時には、四肢の関節拘縮・強直、脊柱変形、拘束性障害（% VC 40%）があり、開口量は約 5mm でした。両側下顎第三大臼歯（智歯）が水平埋伏しており、両側下顎第二大臼歯の低位遠心傾斜、右側上顎第二大臼歯の根尖性歯周炎と頰側転位、両側上顎智歯清掃不良を認め、放置すると根尖性歯周炎や智歯周囲炎などの歯周病の急性化が懸念されました。全身麻酔下での抜歯に先立ち、頰側転位を示し根尖性

歯周炎を有した右側上顎第二大臼歯を局所浸潤麻酔下にて抜歯したところ、抜歯後の異常所見はみられませんでした。

全身麻酔下の手術では、大臼歯 6 本（両側の上顎第三大臼歯、下顎第二、第三大臼歯）の抜歯を行いました。全身麻酔下での抜歯における注意点として、①可動制限のある顎関節および頸椎に対して麻酔導入時に強い外力を加えないこと、②著しい脊柱変形に対し無理な外力を与えない術中体位を設定することが挙げられます。前者については内視鏡下での経鼻挿管で対応し、後者については手術前日に覚醒状態で手術台に乗り、本人が痛みや圧迫感を感じない手術体位を決め、手術当日はそれに従って体位を設定することとしました。

抜歯操作はすべて頰側から行い、歯肉骨膜弁を剥離挙上し両側下顎第二大臼歯を分割抜歯した後、上下顎の第三大臼歯 4 本を抜歯しました。手術時間は 2 時間、麻酔時間は約 4 時間でした。術後抜歯創の治癒は良好で、開口障害の悪化はみられず、全身的变化もみられませんでした。術後 1 年の時点で抜歯窩の骨形成は良好で、歯肉の骨化はみられませんでした。開口量は術前の 5mm を維持していました。

今回の経験から、FOP 患者の全身麻酔下での抜歯術は顎口腔領域の骨化を進行させないことが示され、う蝕や歯周病の急性化の予防処置として有効と考えられました。また、内視鏡下での経鼻挿管と、術前のシミュレーションによる術中体位の決定が重要と考えられました。

(6) 「早期発見につなげたい FOP の母趾変形の特徴」

九州大学整形外科 中島康晴先生 ほか

FOP は筋肉内注射や外科的治療などの医療行為で骨化が急速に進行する特徴があり、早期診断が重要です。最終的診断は ALK2 の遺伝子変異を同定することによってなされますが、その最初の手がかりとして、生下時より存在する母趾変形の存在が key になります。

ここでは FOP と診断された 11 例 22 足を調査しました。足の X 線において、1. 母趾短縮、2. 外反母趾、3. 基節骨の変形と末節骨との癒合、4. 中節骨の変形、5. 他趾における変形の有無などについて検討しました。

母趾に変形を認めなかった例は 1 例 2 足（9 歳、女児）のみであり、残り 10 例 20 足はすべて何らかの変形を認めました。母趾の短縮と外反母趾の存在は最も多い変形であり、それぞれ 18 足および 17 足に存在していました。母趾に変形を認める全例で基節骨の異常が存在し、三角状に小さく変形することで母趾の短縮と外反を形成しています。また基節骨と末節骨との癒合、いわゆる単趾骨は 9 足で認めました。中足骨では 18 足に変形を認め、その短縮、先細り状の変形、骨棘形成をそれぞれ 8、6、8 足に認めました。他趾（2～4 趾）に特徴的な変形は認めませんでした。

結論として、母趾の短縮および外反はほとんどの例で存在しており、変形は基節骨の変形と末節骨との癒合、中足骨の変形によって形成されていました。



研究者紹介

Newsletter 第 2 号では、須佐美隆史先生に、ご自身と研究協力者の方々をご紹介させていただきます。

本年度から、東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科の須佐美隆史（准教授・矯正歯科専門：写真左）が研究分担者として、森良之（准教授・口腔外科専門：写真右）、田村和美（歯科衛生士：写真中央）が研究協力者として FOP 研究班に加えていただきました。歯科は小さな領域ですが、いろいろな専門に分かれて



います。当科では、高戸毅教授のもと、口腔外科、矯正歯科、補綴歯科などを専門とする歯科医が、口唇口蓋裂などの顎顔面先天異常、顎を切る手術を必要とする顎変形症、骨折などの顎顔面外傷に対するチーム医療に取り組んでいます。

私がFOPの患者様に初めてお会いしたのは、12年前にさかのぼります。口が開かないことを問題として当院整形外科から紹介され受診されました。当時私にはFOPに関する知識がなく、早速文献を集めましたところ、手術や無理な開口訓練を行うとさらに骨化が進行すること、虫歯が進行するとその治療が困難であることがわかりました。また、患者様は成長期でいわゆる出っ歯を示しておられましたが、歯科矯正治療は可能であるとされるものの、出っ歯を治すと食べ物を通る隙間がなくなることがわかり、歯みがきを良くして成長観察するしかないかと判断いたしました。しかし当時、当科には口腔衛生指導を行う歯科衛生士が在籍せず、私に出来たことは、ただ歯の生え替

わりの様子を見ながら歯みがきの相談をさせていただきだけで、患者様やご家族の方はさぞ頼りなく感じておられたと思います。幸い近くに熱心な歯科医がおられ、口腔衛生管理を適切に行っていただきました。成長がほぼ終了した頃、奥歯の生え方が異常で歯周疾患の急性化予防のため抜歯が必要があることがわかり、当科にて全身麻酔下で抜歯を行いました。また、他のFOPの患者様のお口の中を拝見する機会も得ました。

現在では、International FOP Associationのガイドブックを始め、FOPに関する英文情報が増えています。またEメールの普及により、海外の専門家の意見を聞くことも容易になりました。さらに、当科における診療体制も充実してきています。FOPに関する口腔領域の問題点を明らかにし、日本においても初めてFOPにふれた歯科医や患者様が容易に情報を入手し、適切な口腔管理が行えるよう研究を進めていきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

FOPに関わる福祉サービス

多くの病気や障害に対し、様々な福祉サービスの制度が存在します。しかし、制度が複雑で医療従事者にとっても理解が困難です。今回より数回にわたり、FOPの患者さんに関わる可能性のある福祉サービスについて説明したいと思います。

第1回は、身体障害者手帳の制度です。障害者手帳には、身体障害、精神障害、知的障害を対象にした3種類があります。このうち身体障害者手帳は身体障害者福祉法に基づく制度で、文字通り、「からだ」の障害を対象としています。しかしこれには手足や背骨の障害（肢体不自由と呼びます）だけでなく、視力障害、聴覚障害のほか、心臓や腎臓の障害なども含まれます。身体障害者手帳の等級は1級から6級まであり、1級がもっとも重度の障害になります。等級の認定には細かい規定があるのですが、大まかには1級は自力で立てられない程度、2級は屋内でゆっくり歩行が少しできる程度になります。実際には上肢の障害、体幹の障害、下肢の障害を評価して総合的に判断することになります。こどもの病気で手帳の取得を考える場合、3歳以前に取得するのは困難な場合があります。これは、こどもが成長・発達途上にあり、特に3歳までは運動機能が大きく変化するからです。また、3歳以降であっても、障害の変化に応じ「再認定」を求められることが多くなります。

身体障害者手帳を持っていると、装具や車椅子の作成に対する助成（自立支援法に基づく）、医療費助成、税金の控除のほか、いくつもの補助や助成を受けることができますが、それぞれ根拠となる法律が異なり、また自治体により対応も異なります。また身体障害者手帳を申請するには、お住まいの自治体の役所にある障害福祉に関する窓口にもまず相談し、申請書類を受け取った上で、身体障害者福祉法第15条の指定を受けた医師を受診し、「身体障害者診断書・意見書」を記入してもらい、それを他の書類とともに役所に提出する必要があります。提出された書類を自治体の方で専門の医師も含めてチェックした上で手帳の等級が決まりますので、通常、申請から手帳交付まで1、2ヶ月はかかるようです。

身体障害者手帳に関する問い合わせは、まずはお住まいの自治体役所の障害福祉に関する窓口にするのが良いでしょう。なお研究班の調査では、6歳以上のFOP患者さん21名中19名が1級または2級の身体障害者手帳を取得していました。

(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

研究協力のお願

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
九州大学整形外科

芳賀信彦
中島康晴

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」を行っています。

すでにNewsletter1号でお願いした、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ついては、多くの患者さん・ご家族にご協力頂いています。この調査は、患者さん・ご家族のみならず、医療機関も対象として今後継続いたしますので、引き続きご協力をお願いいたします。

また、FOPは筋肉内注射や外科的治療などの医療行為で骨化が急速に進行する特徴があり、早期診断が重要です。その最初の手がかりとして、生下時より存在する母趾変形の存在がkeyになります。FOPと診断された11例を調査しましたところ、10例には何らかの母趾変形を認めましたが、1例のみは明らかな変形を呈していませんでした。また症例間でかなりのバリエーションが存在しており、母趾の短縮と外反母趾の存在が最も多い変形ですが、中には外反変形を呈さない例も少

なくありません。

早期診断を実現し、医原性の骨形成をなくすることが目標に、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。患者さん、ご家族の皆さん、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。FOP患者さんの手足の特徴を明らかとする目的で、それらのX線写真や普通写真のご協力が可能な方は下記までご連絡をお願いいたします。

以上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