

FOP Newsletter

Vol.2, No.2, Feb 2011

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 :

FOP 研究班 Newsletter 第 4 号発行のご挨拶
FOP 患者に対するワクチン接種と課題
平成 22 年度 第 2 回班会議報告
研究者紹介

FOP に関わる福祉サービス
次回班会議の案内と問い合わせ先
研究協力のお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 4 号発行のご挨拶

Newsletter の第 4 号 (Vol.2, No.2) をお届けいたします。先日 IFOPA より、4 月 23 日を International FOP Awareness Day (直訳すれば国際 FOP 認識の日となります) とすることになったと連絡がありました。2006 年のこの日に FOP の原因遺伝子が発見されたためです。この日にわれわれ研究班がどのように関与していくかは、今後の検討課題であると考えています。

お陰さまで、この Newsletter を患者さんの周囲の方に配布するので送ってほしいとの連絡が多く来ています。今後も私たちの活動を広く周知する目的で、発行を続けていきたいと思いません。研究班に対するご協力を今後とも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 患者に対するワクチン接種と課題

FOP 患者では、筋肉や筋膜に到達する筋肉注射 (以下筋注) は絶対的禁忌であり、皮下注射 (以下、皮下注) が原則となります。当院で治療・観察中の患者 (小児) に対して、とくに注意して皮下であることを確認後にワクチン接種を実施しています。具体的には「皮膚と一緒に皮下をしっかりとつまみ上げて、筋肉から距離を置いた場所に注射」しており、ワクチン接種そのものが禁忌でないことも十分理解してもらっています。特に筋炎を起こす可能性のあるインフルエンザ感染症は、FOP 患者にとってワクチンによる罹患の予防は毎年不可欠です。

自験例の生後 3 ヶ月の発熱を呈して来院した男児は、発熱の精査の目的に実施された腰椎穿刺により約 7 日後穿刺部位のフレアアップを発症しました。このエピソードを契機に FOP の診断に至った症例です。腰椎穿刺では、穿刺針は通常皮下、筋肉を貫通し脊髄腔に到達するため FOP 患者では十分な注意が不可欠です。以後、皮下注を徹底しワクチン接種を遂行し、注射によるフレアアップは一度も経験せず観察できました。

以前社会問題となった薬剤筋注投与による大腿四頭筋短縮症発症は、以後現在でも日本では筋注は避けられることとなって

います。しかし、原因薬剤として当時問題となったものの多くはワクチンではなく、抗菌薬やメチロンなどの鎮痛剤の筋注投与でした。一方、欧米諸国では、例えば CDC (Center for Disease Control and Prevention) では、麻疹、水痘、風疹、流行性耳下腺炎、日本脳炎、肺炎球菌は皮下注を、A 型肝炎、B 型肝炎、インフルエンザウイルス、DPT、DT では筋注を推奨しています。日本では多くは皮下注でワクチン接種されているのが現状です。

日本以外の国では筋注によるワクチン投与が行われている理由として、大きく次の 2 つがあげられます。腫脹や圧痛などの局所の副反応が少ないこととワクチン効果の指標となる抗体産生が良好であることとです。最近の研究では、パンデミック 2009 インフルエンザの輸入ワクチンや B 型肝炎ワクチンにおける皮下注と筋注の比較では前者の方に局所の副作用が多く、抗体産生も乏しい結果でした。

以上のことより筋注が禁忌となる FOP 患者に対するワクチン接種に携わる医療従事者は、副反応の多いとされる皮下注を選択すべきですが、その副反応も最低限に抑えなければなりま

せん。発赤や結節の形成などの副反応をさけるため、苦肉の策で「なるべく皮下深く接種」しますが決して筋注にならない様な配慮も欠かせません。FOP 患者にとって、安全でかつ効果的なワクチン接種を計画していくとともに、「ワクチン恐怖症」

「注射恐怖症」を医療従事者が作り出さないように、FOP の病態とワクチンの必要性に関する一般小児科医・内科医や FOP 患者・保護者への啓発が今後不可避な課題と考えます。

(北九州市立八幡病院小児救急センター 神 菌 淳 司)

平成 22 年度 第 2 回班会議報告

去る平成 22 年 11 月 6 日に開催された「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」班の第 2 回班会議において、我々の研究を含めた国内外の FOP 研究に関するトピックスについてご報告させて頂きました。FOP は、BMP と呼ばれる骨形成因子の信号を細胞内に伝達する受容体 (ALK2) の変異によって発症すると考えられています。今年度は、BMP に関する最新の成果が 2 年ごとに発表される「8th International Conference on BMPs (第 8 回 BMP 国際カンファレンス)」が開催されたこともあり、FOP の新しい遺伝子変異や FOP の治療薬候補化合物など、FOP に関して複数の重要な研究成果が報告された年となりました。そこで、2010 年米国骨代謝学会での FOP 関連のトピックスと合わせてご報告いたします。

FOP と ALK2 の変異

FOP Newsletter で何度か取り上げられているように、FOP は ALK2 タンパクからの骨形成を促す過剰な信号によって発症すると考えられています。ALK2 は、BMP を特異的に結合する受容体

タンパクです(図 1)。本来は、骨形成が必要な場所で産生される BMP と結合し、細胞内に骨形成

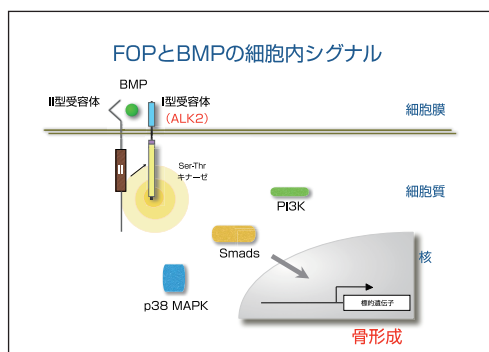


図 1

を促す信号を送る働きがあります。

しかし、FOP では ALK2 の遺伝子 (ACVR1) に変異があるため、ALK2 の「スイッチ」に相当する部位に変異が生じ、BMP を結合しないときは「オフ」であるべき ALK2 が、常に「オン」の状態になっています。そのため、FOP の変異 ALK2 は、BMP と結合しなくても骨形成を促す信号を伝達します。

FOP と BMP の細胞内シグナル

今年度の我々の研究では、ALK2 を含む BMP 受容体が伝達する細胞内シグナルの調節系を解析しました。その結果、BMP による骨誘導や筋分化の抑制は転写因子 Smad 群が重要なこと (Nojima et al., JBC, 2010) Smad の脱リン酸が酵素と考えられていた PPM1A と SCP1 は新しい機序で BMP 活性を阻害すること (Kokabu et al., JBMR, 2010; Kokabu

et al., Molec Endocrinol, 2011) 筋再生の過程で BMP や Wnt が相乗的にはたらく可能性があること (Fukuda et al., Differentiation, 2010; Ono et al., Cell Death Dif, 2010) などを明らかにしました。また、FOP の変異 ALK2 がある種の細胞の軟骨細胞分化を誘導することも確認しています (Shen et al, JCI)。

新しい ALK2 変異体の発見

BMP 国際カンファレンスに於いて、従来の R206H とは臨床症状の異なる ALK2 変異体 L196P が報告されました。これ

までの FOP 症例では、出生時から外反母趾様の変形が認められ、10 際頃までに筋組織での異所性骨化が進行しま

す(図 2)。しかし、今回報告された症例では 20 代で交通事故にあって異所性骨化が発症するまで、指や筋組織での症状が確認されていません。今回の極めて発症の遅い FOP 症例は、筋組織で異所性骨化が認められる症例に関して、これまでよりも広く FOP を疑う必要があることを示唆します。

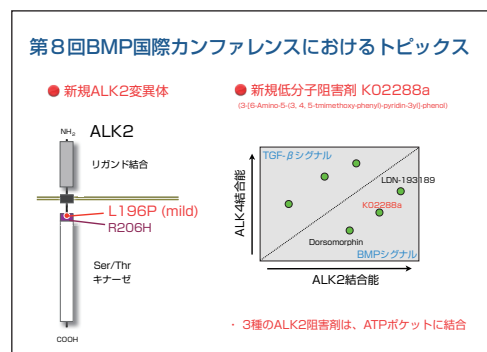


図 2

新規 ALK2 阻害物質の開発

BMP 国際カンファレンスに於いて、K02288a と命名された新しい ALK2 の阻害薬が報告されました(図 2)。これは、ALK2 と構造の類似した ALK4 に対する結合能との比較から見いだされた化合物で、これまでに報告されている Dorsomorphin や LDN-193189 と同様の機序で ALK2 を阻害することでした。

さらに、2010 年の米国骨代謝学会では、レチノイン酸受容体 (RAR) のアゴニストが、ALK2 の FOP 変異体による細胞内シグナルや BMP による異所性骨化を阻害することが報告されました。将来的に、こうした低分子化合物が FOP の治療薬となることが期待されます。

新規 FOP モデル実験系の樹立

FOP はヒトのみで確認されている疾患です。発症機序の解

析や治療薬の有効性を検討する上で、実験動物を用いたモデル実験系の確立が望まれています。米国骨代謝学会では、FOP 症例で最も典型的な

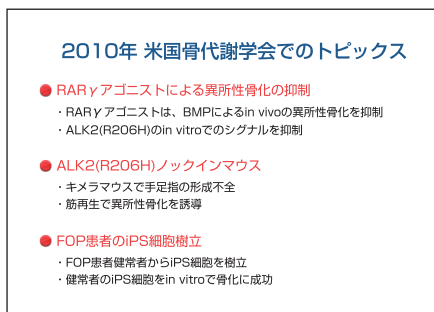


図 3

遺伝子変異をマウスにノックインしたモデルが報告されました。ヒトの場合と同様に、手足の指に形成不全が認められ、さらに、筋再生で異所性骨化が惹起されるとのことでした(図3)。

もう一つ、最近の国際的な流れの中で、FOP 患者さんからiPS 細胞を樹立した研究も米国骨代謝学会で報告されました(図3)。まだ、詳細を解析中とのことでしたが、国内でも同様の研究が進行していることが報道されており、今後の発展が大いに期待されます。

FOP 研究の傾向

これらの研究をまとめると、図4のような3つの大きな流れが進行しているようです。1つは、ALK2 を中心とした発症機

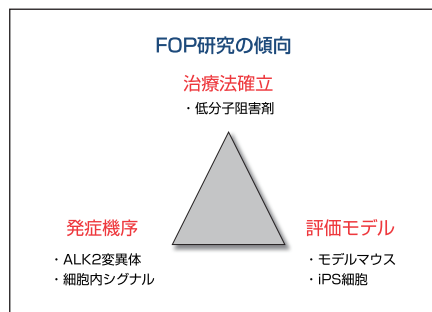


図 4

序の解明に関する研究です。2つ目は、遺伝子改変マウスやiPS 細胞を用いた評価モデルの開発です。3つ目は、FOP の治療薬開発を目指した ALK2 阻害薬の開発です。これらの研究は互いに密接に関連し合うことから、どれか1つの成功がブレークスルーとなり、FOP 研究全体が大きく前進することが期待されます。

(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐 岳 信)

研究者紹介

本号では、鬼頭浩史(きとうひろし)先生に自己紹介をしていただきます。



鬼頭 浩史
(きとうひろし)

名古屋大学附属病院整形外科の小児診療班に所属して、いろいろな骨系統疾患の患者さんを診させていただいています。今から15年以上前に愛知県心身障害者コロニー中央病院で研修していた時の指導医から、外傷を契機として異所性の骨ができ、有効な治療法がないFOPという難病があると教わったのがFOPとの出会いでした。その後、骨系統疾患を勉強するため留学を希望したところ、指導医より勧められた病院が2カ所ありました。一つは骨系統疾患一般を扱うロサンゼルス病院で、もう一つはFOP研究が盛んなカプラン先生のところでした。なんの「つてもなかったため、手紙を書いて受け入れをお願いすることにしました。まず、ロサンゼルス病院(気候がよいから?)にアプライしたところ、幸いにも受け入れていただきましたが、断られていたらカプラン先生をお願いするつもりでした。研究班には発足当初より参加させていただいていますが、FOPとの縁を感じるとともに、当時カプラン先生のところで勉強していれば、もう少しお役に立てたのではないかと少し残念にも思います。

現在、7名のFOP患者さんを診させていただいております。うち2名はお子さんで、まだ明らかな異所性骨化を認めませんが、他の5名の方は骨化に伴うさまざまな症状が出現しており、このような患者さんを前にして十分な治療ができません。

現在、7名のFOP患者さんを診させていただいております。うち2名はお子さんで、まだ明らかな異所性骨化を認めませんが、他の5名の方は骨化に伴うさまざまな症状が出現しており、このような患者さんを前にして十分な治療ができません。

い現状を本当に悔しく思います。異所性骨化を予防する研究としては、BMP受容体の拮抗薬やレチノイン酸作用薬などが報告されてきており、これらの薬がFOPの異所性骨化にも効果があることを期待しています。しかし、新薬が承認されるまでには有効性と安全性を確認する必要があり、実際に使用できるまでには長期間を要します。今現在苦しんでみえる患者さんに対して、できるだけ早く使用できる薬はないかという発想から、私たちは既に認可されている(安全性が担保されている)薬の中から、異所性骨化を予防する効果を持つものはないかという研究を進めています。試験管レベルでは、血管拡張作用があり狭心症などで使用されたことがあるカルシウム拮抗薬に骨化抑制効果を認めました。動物実験での有効性がまだ確認されてはいませんが、名古屋大学附属病院倫理委員会の承認を得て、昨年の夏より臨床試験を開始したところです。薬剤血中濃度のコントロールや副作用のチェックのための頻回の診察、検査が必要であるにも関わらず試験に協力していただいた患者さんに感謝するとともに、少しでも骨化抑制効果があることを願って処方しています。1年後に効果判定を行いますので、臨床試験の結果については班会議等で改めてご報告させていただきます。

FOPでは骨が出来すぎるのが問題ですが、一方では骨が出来なくて困ってしまう病気もあります。骨が出来たメカニズムを解明して、FOPをはじめとする難治性骨疾患に対する治療法の確立を目指して研究を進めることが、私たち大学病院に勤務するものの使命です。稀少疾患であるがゆえ、製薬会社など企業の強力な援助を期待することが困難な状況ですが、一日でも早く骨化抑制効果のある薬、あるいは異常骨化を減じうる新しい治療法が開発されるよう、微力ながら頑張っていきますので、今後ともよろしくお願い申し上げます。

過去2回は、身体障害者手帳、特別児童扶養手当を取り上げました。今回は障害児福祉手当と特別障害者手当について説明したいと思います。

これら2つの手当は、前回説明した特別児童扶養手当と同様、「特別児童扶養手当等の支給に関する法律」に基づいて支払われます。特別児童扶養手当が「精神又は身体に障害を有する児童」を対象とするのに対し、障害児福祉手当は「精神又は身体に重度の障害を有する児童」を対象としています。ここで「児童」としているのは、20歳未満の方のことで、特別障害者手当は「精神又は身体に著しく重度の障害を有する者」が対象で、20歳以上が対象になります。また、前回説明した特別児童扶養手当が、障害児を養育する父母または養育者に対して支給されるのに対し、障害児福祉手当と特別障害者手当は障害者本人に対して支払われるという違いがあります。

「重度の障害」、「著しく重度の障害」は、「特別児童扶養手当等の支給に関する法律施行令」に定義されています。「重度の障害」は、日常生活において常時の介護を必要とするものを指

し、「両上肢の機能に著しい障害を有するもの」、「両下肢の用を全く廃したものの」、「体幹の機能に座っていることができない程度の障害を有するもの」などが相当します。「著しく重度の障害」の定義はとても複雑ですが、「重度の障害」より重いと理解してよいと思います。

手当の金額は、障害児福祉手当で月額1万4千円程度、特別障害者手当で月額2万6千円程度です。しかし、受給者・配偶者・扶養義務者の所得制限がありますし、施設等に入所している場合は手当の支給を受けることができません。手当を申請するには、申請書の他、医師の診断書、所得状況届などが必要です。詳しいことはお住まいの自治体役所の福祉窓口等にお問い合わせください。

次号では「自立支援医療」についてご紹介したいと思います。

(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の研究グループが所属する脊柱靭帯骨化症の研究班は3年毎に更新されており、平成22年度は3年目に当たります。現在、平成23年度からの更新を申請しており、今回の班会議は更新が認められた時点で日時が決まる予定です。参加を希望される患者さんやご家族は、患者会にお問い合わせるか、研究班

の専用メールアドレス(fopkenkyuhan-office@umin.net)までお問い合わせください。なお、席に余裕がある場合は研究班員以外の医師・歯科医師の参加を認めることがありますので、ご希望の方は研究班の専用メールアドレスまでご連絡下さい。

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、様々な研究を行い、患者さんやご家族の方にもご協力頂いています。

患者さん方にご協力頂く研究には、病状や合併症、生活などに関するアンケート調査、病気の評価に関する調査、そして治療に関する調査などが含まれ、それぞれ研究班員の一部または全員が関与して行っています。また、それぞれの研究は、厚生労働省が公表している研究倫理指針に従い、該当する病院や研究機関の倫理委員会で審査を受けた上で行っています。もちろん個人情報保護には最大限の注意が払われ、氏名、住所など個人が特定されるようなデータは公表されません。

FOPは患者さんの人数が少ない疾患ですので、一人の方に多くの研究協力依頼が行くことになると思いますが、差し支えない範囲で是非今後ともご協力を頂きたいと考えています。

また、患者さんを診察している医療機関の方々にも、研究への協力をお願いすることがございます。この研究も厚生労働省の研究倫理指針に従って行っておりますので、ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

なお研究に関するお問い合わせは、以下までお願い致します。

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