

# FOP Newsletter

Vol.4, No.1, Sep 2012

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](mailto:fopkenkyuhan-office@umin.net)

## Contents :

- ① FOP 研究班 Newsletter 第 6 号発行のご挨拶
- ② 治療薬の開発と効果判定
- ③ H24 年度 第 1 回 脊柱靭帯骨化症に関する  
調査研究班 班会議報告  
「進行性骨化性線維異形成症の評価モデルの構築」
- ④ 研究者紹介
- ⑤ FOP に関わる福祉サービス
- ⑥ 次回班会議の案内と問い合わせ先
- ⑦ 研究協力をお願い

## FOP 研究班 Newsletter 第 6 号発行のご挨拶

Newsletter の第 6 号 (Vol.4, No.1) をお届けいたします。

この文章を書いているのは 8 月の下旬で、もうすぐロンドンパラリンピックが始まります。パラリンピックの起源は、イギリスのストーク・マンデビル病院で 1948 年に行われたストーク・マンデビル競技大会です。この病院のグートマン博士が障害、特に脊髄損傷をもつ障害者に車椅子でできるスポーツを勧めたのです。ですので、パラリンピックは今回、久しぶりに故郷に戻ることになります。最近のパラリンピックは競技種目も多くなり、また競技レベルも驚くほど高くなっています。この Newsletter が皆様のお手元に届くころには、ロンドンパラリンピックは終わっていると思いますが、きっと多くの感動を与えたことでしょう。

FOP では外傷は避けなければなりません。しかしこれは、運動をしてはいけない、ということでは必ずしもありません。

近年、車いすの生活をしている成人にメタボリックシンドロームが多いことが分かり、問題になっています。FOP の患者さんも安全に体を動かすことにより、運動不足に気を付けていただきたいと思います。

6 月 23 日に慶応大学で行われた「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」平成 24 年度第 1 回班会議は、時間の制限もあり FOP の発表は 1 つだけでした。そのため今回の Newsletter のボリュームはいつもより少なめですが、ご了承ください。次号では多くの情報をお届けしたいと思います。

(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)

## 治療薬の開発と効果判定

FOPの研究が進むことに伴い、患者さんやご家族から治療薬の開発に関する質問を頂くことが多くなりました。確かに世界中で治療薬の開発に向けた研究はされているのですが、残念ながら今すぐに実用化される見込みの立ったものはないと思われます。しかし、開発が進んでいる以上、開発された薬が本当に有効かどうかを確かめる方法も考えておく必要があります。

有効と考えられる薬が開発されると、その効果と安全性の検討が求められます。通常これは、まず動物に薬を投与することにより行われます。そしてその後、人に投与されるのですが、この場合「本当に有効かどうか」の確認は実はとても難しいことです。例えばFOPは文字通り「進行性」の病気です。このように病気には自然経過(natural course といいます)があり、薬がこれを良い方向に変えられるかどうかを確かめなければいけません。FOPでは大まかな自然経過は分かっていますが、

これを細かく知っていないと、薬の有効性は判定できません。また、自然経過も患者さんによって異なることが分かっています。薬を使った何人かの患者さんが「なんとなく効いた感じがする」というだけでは、非科学的で薬が有効とは認められず、日本でいえば厚生労働省は認可してくれないでしょう。例えば血圧の薬であれば、「血圧」という数値で表される評価法がありますが、FOPでは数値で表される評価法もまだありません。そこでFOPの研究者の中では、病気の自然経過を細かく調べ、適切な評価法を見出す努力が行われています。今後、日本の患者さん方にもこういった研究にご協力いただくかもしれません。その際には宜しく願い申し上げます。

(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)

## H24年度 第1回 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告

### 「進行性骨化性線維異形成症の評価モデルの構築」

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

今回の班会議では、片桐がFOPの新しい病態モデルの確立について、研究計画と進行状況を報告させていただきました。

これまで、FOPの発症機序の解析や治療薬の確立に向けた研究は、培養細胞や遺伝子改変マウスを用いた実験系で解析されてきました。培養細胞の系としては、我々も主に利用しているマウスの筋組織から樹立されたC2C12細胞と呼ばれる株細胞を用いた実験系がよく知られています。この細胞は、FOPの原因であるBMPの信号により、筋への分化が抑制され、代わりに骨形成細胞(骨芽細胞)の性質を示します。

近年では、国内外のFOP患者さんの皮膚などから線維芽細胞をご提供いただき、一過性に遺伝子を操作することで、FOP患者さん由来のiPS細胞が樹立されています。iPS細胞は、

体のさまざまな細胞に分化する能力を持つ細胞で、この実験系から発症機序や治療法に関する新知見が得られるものと期待されています。

一方、よりFOP患者さんの病態を反映したモデルとして、遺伝子改変を加えたマウスも樹立されています。その1つは、FOP患者さんから見出された変異ではありませんが、同じようにBMP受容体のALK2が活性化されるALK2(Q207D)マウスが解析されています。すでにこのマウスでは、筋組織で異所性骨化が起こることや、BMP受容体阻害剤で異所性骨化を抑制できることが報告されています。

ごく最近、さらにFOP患者さんに近いモデルの確立を目指して、典型的なFOP変異であるALK2のR206H変異を導入

したマウスが樹立されました。これは、ノックインと呼ばれる手法で、1対の正常な ALK2 の遺伝子 (ACVR1) の片方を変異した遺伝子で置き換えることで、FOP 患者さんの遺伝子を再現したものです。このマウスでは、指の変形や異所性骨化など病態が見られるそうですが、残念ながら子供に変異が遺伝せ

ずに安定した病態モデルマウスは樹立できませんでした。

今後、FOP 患者さんの病態を反映した細胞やマウスの病態モデルを安定的に確立することで、従来は困難であった組織の解析や、治療薬候補化合物の評価などが可能になると期待されます。

## 研究者紹介



芳賀 信彦  
(はがのぶひこ)

本号では、芳賀信彦（はがのぶひこ）先生に自己紹介をしていただきます。

現在、東京大学医学部附属病院のリハビリテーション科に所属している芳賀信彦です。FOP 研究班の事務局的な立場で、この Newsletter の編集やホームページの管理などを行っています。

私の専門の一つに、骨系統疾患というものがあります。これは、「骨・軟骨の発生・成長の異常により骨格の形態や構造に系統的な異常をきたす疾患の総称」で、非常に多くの病気を含んでいます。最新の国際分類では 456 の病気が登録されており、FOP はこのうちの 1 つになります。骨系統疾患は病気により症状が様々で、背が伸びない病気、関節が変形して痛くなる病気、骨が弱くてすぐ折れてしまう病気などが含まれます。私は今の職場に移る前、静岡県立こども病院という小児専門病院に 10 年以上勤務しており、ここで出あった小学生の男の子が初めて診察する FOP の患者さんでした。それから何人かの患者さんを診察するようになり、平成 19 年春に研究班が設立

された際に班に参加させていただきました。「難治性疾患克服研究事業」というカテゴリーの研究班で、どのように活動していくのかいまだに手探りの状態ですが、患者さん方やご家族、関係する多くの研究者のご協力を頂いて研究を進めることができています。

私の主たる専門はリハビリテーション医療です。リハビリテーションというと、病気やけがをした後のリハビリテーション訓練（歩く練習など）を思い浮かべる方が多いと思います。しかし、これはリハビリテーションのごく一部に過ぎません。リハビリテーションは、体や精神に何らかの障害を負った方が、できるだけ障害を感じずに日常生活を送れるように、様々なリハビリテーション医療の技術を駆使し、そして生活をサポートする医療です。世界的には FOP の患者さんに関するリハビリテーションの研究はあまり進んでいないのが現状です。私自身の方では病気の根本的な治療に役立つことはできませんが、多くの障害を持った患者さんに接してきた経験は、FOP の患者さんの生活を良くすることに少しは役に立つと考えています。これからも宜しく願い申し上げます。

## FOP に関わる福祉サービス

今回は「小児慢性特定疾患」についてご紹介します。実は FOP はこの制度の対象疾患になっていないのですが、子どもの病気に関する制度として有名ですので、紹介しておきたいと思います。この制度は正確には「小児慢性特定疾患治療研究事業」とよばれ、厚生労働省が担当しています。厚生労働省のホー

ムページには、この事業の目的として、「子どもの慢性疾患のうち、小児がんなど特定の疾患については、治療期間が長く、医療費負担が高額となります。小児慢性特定疾患治療研究事業は、児童の健全育成を目的として、疾患の治療方法の確立と普及、患者家庭の医療費の負担軽減につながるよう、医療費の自

己負担分を補助するものです。」と記載されています。

対象は基本的に18歳未満ですが、条件によって20歳未満までが対象になることがあります。対象となる病気（疾患）は11疾患群514疾患に及んでいます。疾患群には悪性新生物（いわゆるがん）、慢性腎疾患、慢性呼吸器疾患などがあり、骨や関節に関係する先天性の病気としては、軟骨無形成症（低身長を示す病気）と骨形成不全症（骨が弱くて折れやすい病気）が「先天性代謝異常」の疾患群に含まれています。

この制度の対象になると、医療費の自己負担額の補助（国と地方自治体が半分ずつ補助しますが、前年の所得税により限度

額が異なります）のほか、日常生活用具（車椅子など）の給付やカウンセリングを受けることができます。但し、この制度はあくまでも「治療研究事業」であり、治療を受けることが条件であり、それが研究の目的に使われるというところが、今までこのNewsletterでご紹介してきた福祉制度と異なるところで、その経緯や今後の見通しは、厚生労働省のホームページ等から見る限り明らかではありません。

（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

## 次回班会議の案内と問い合わせ先

FOPの研究グループが所属する脊柱靭帯骨化症の研究班の、平成24年度第2回班会議は12月1日(土)に慶應大学で開催される予定です。現時点で詳細は未定ですが、参加を希望される患者さんやご家族は、患者会に問い合わせるか、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。

## 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、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

の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

郵便：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1