

FOP Newsletter

Vol.5, No.1, Dec 2013

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7号発行のご挨拶
- ② 研究班報告会レポート:
 - ・研究班報告会 プログラム
 - ・進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する調査研究班報告会プログラム
- ③ 班会議報告-1:
- ④ 遅発性 FOP で見出された ALK2 の活性化機構
- ⑤ FOP における特徴的なレントゲン所見
- ⑥ 班会議報告-3:
 - 遺伝子診断にて明らかとなった FOP variant の2症例
- ⑦ 海外論文の紹介
- ⑧ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第7号発行のご挨拶

Newsletter の第7号 (Vol.5, No.1) をお届けいたします。
今年の夏は、まれにみる猛暑でした。この暑い中、8月10日に FOP の研究班報告会を開催させて頂き、多くの患者さん、ご家族が参加されました。研究班が発足して約6年、ホームページや Newsletter を通じて研究成果は報告してまいりましたが、研究班として直接、患者さんやご家族に報告するのは初めてです。本号は、この報告会の様子もレポートさせて頂きます。
また本号では、慶應大学で昨年12月1日に行われた「脊柱

靭帯骨化症に関する調査研究」平成24年度第2回班会議、今年6月8日に行われた平成25年度第1回班会議に関する報告致します。

暑さが続き、台風も来襲したかと思ったら、あっという間に秋が通り過ぎ、冬を迎えようとしています。患者さん方が体調を崩すことなく新しい年を迎えることを祈っています。

(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)

研究班報告会レポート

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 研究班は平成19年4月に発足し、6年以上にわたり研究を続けていました。これまで研究成果は研究班のホームページやこの Newsletter で報告してきましたが、いつか患者さんやご家族に直接報告したいと考えていました。昨年からは患者会の代表の方と相談させて頂き、日程や会場を調整し、平成25年8月10日に研究班報告会を開催いたしました。この時期になったのは、研究班メンバーができるだけ全員揃い、しかも患者さん方が参加しやすい週末を設定したからです。今年の夏は猛暑で、当日も東京の最高気温は35度を超えましたが、幸いにも脱水や熱中症になる方もなく報告会を終えることができました。また会場は、経費の面、バリアフリーの環境を考えて東京大学医学部附属病院の会議室としました。公共交通機関でのアクセスは東京駅や品川駅周辺に劣りますが、病院の駐車場が使えることもあり、利便性はまあまあであったようです。

報告会には、研究班側として研究班メンバー6名の他、そ

れぞれの施設の研究協力者等12名も参加しました。患者・家族側では、20家族(患者さんご自身の参加は10名)で、ヘルパーや通訳さんを含めて全部で47名が参加しました。



研究班報告会は、午後1時から3時の予定でプログラムに従って行いました。まず芳賀から6年間の研究班活動の全体像について、FOPの概要を含めて説明し、その後各分野から8つの研究報告が行われました。研究報告では患者さん方から多くの質問も頂き、片桐先生による閉会の挨拶が終了したのは3時半を大きく過ぎてしまいました。

その後休憩をはさみ、今度は患者会主催の交流会が行われました。ここには研究班メンバーも同席させて頂き、報告会では

触れられなかった内容などに関する質問にお答えいたしました。結局交流会が終了したのは6時頃になりましたが、われわれも充実した時間を過ごすことができました。

FOP研究班は厚生労働省の難治性疾患克服研究事業による研究班です。この事業では、研究成果の患者さんへのフィードバックも求められています。今後も2～3年に一度はこのような研究班報告会を開催できるよう研究を進めてまいりたいと思います。ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

研究班報告会 プログラム

1. 開会の挨拶 ～6年間の研究班活動の全体像～

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

2. 研究報告

① 「進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築とADL・QOLに関する研究」

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、中原康雄

② 「FOPに関する10年間の基礎研究から」

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、大澤賢次、塚本翔、藤本舞、宮本阿礼、水田誉人、古株彰一郎

③ 「FOPに対するマレイン酸ベルヘキシリンの治療経験」

名古屋大学整形外科 鬼頭浩史

④ 「進行性骨化性線維異形成症における母趾変形の特徴」

九州大学整形外科ほか 中島康晴、芳賀信彦、鬼頭浩史、神菌淳司、戸澤興治

片桐岳信、須佐見隆史、福士純一、岩本幸英

⑤ 「FOP患者さんの口腔ケア方法について」

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科

松川紗都、森良之、須佐美隆史

⑥ 「Growth Spurtと学童期FOPの背部骨化の進行」

北九州市立八幡病院小児救急センター 神菌淳司

⑦ 「FOP variant症例の臨床所見」

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 中原康雄、芳賀信彦

⑧ 「FOP患者に生じる二次的外傷と予防策」

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、中原康雄

3. 閉会の挨拶

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

進行性骨化性線維異形成症（FOP）に関する調査研究班 研究班報告会プログラム

「進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築とADL・QOLに関する研究」

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、中原康雄

「FOPに関する10年間の基礎研究から」

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、大澤賢次、塚本翔、藤本舞、宮本阿礼、水田誉人、古株彰一郎

「FOPに対するマレイン酸ベルヘキシリンの治療経験」

名古屋大学整形外科 鬼頭浩史

「進行性骨化性線維異形成症における母趾変形の特徴」

九州大学整形外科ほか 中島康晴、芳賀信彦、鬼頭浩史、神菌淳司

戸澤興治、片桐岳信、須佐見隆史、福士純一、岩本幸英

「FOP患者さんの口腔ケア方法について」

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科 松川紗都、森良之、須佐美隆史

班会議報告－ 1：遅発性 FOP で見出された ALK2 の活性化機構

すでに、これまでの FOP News Letter で取り上げられてきましたように、FOP における異所性骨化の主な原因は、骨形成に重要な ALK2 と呼ばれるタンパク質の活性化であると考えられています。典型的な FOP 症例では、ALK2 の特定の部位に変異 (R206H) が見られます。この変異により ALK2 タンパク質の立体構造が変化し、必要のないときでも骨形成のシグナルが伝達されると予想されています。

近年、典型的 FOP と臨床症状の異なる FOP 症例から、ALK2 の他の部位に遺伝的な変異が同定されています。これらの FOP 症例では、異所性骨化の発症時期が成人以降であったり、手足の指に見られる症状の程度が異なったりします。最近、47 歳になって初めて骨化を認めた FOP 症例から、ALK2 の G325A 変異が見つかりました。そこで我々は、この ALK2 変

異体と典型的 FOP の ALK2 変異体がどのような点で異なるのかを検討しました。

その結果、典型的 FOP と遅発性 FOP の ALK2 変異体は活性化されるタイミングが異なり、これは ALK2 を活性化するもう 1 種類の受容体に対する感受性の差と考えられました。恐らく、ALK2 の変異の部位により、この感受性が異なることが、臨床的な症状の違いを生むと予想されます。さらにこの結果は、FOP の ALK2 が周囲の分子と協調して骨化を誘導している可能性を示しています。

こうした ALK2 の活性化メカニズムの解明が、FOP に対する有効な治療法の確立につながることを期待しています。

(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)

FOP における特徴的なレントゲン所見

ご存知のように FOP 患者さんの多くは生まれつき足の親指が短くて外を向いています。この大人の“外反母趾(がいはんぼし)”に似た変形は診断のきっかけになるため大変重要です。しかし中には短いけれども曲がっていない、あるいはその逆、そもそも全く見た目は正常といった方も少数ではありますがいらっしゃいます。したがって医療者が“外反母趾様”の変形だけに頼ってしまっただけでは診断が遅れ、有害無益な検査や治療を患者さんに行ってしまう恐れがあります。そこで我々は足以外の体の特徴に注目し、骨化が生じる前の早期診断に役立つ指針作りに取り掛かりました。FOP では手の親指も短くなることが知られています。さらに首の骨(頸椎)の本体(椎体)は細長くなり、椎体の後方に位置し首の後ろに触れる棘突起(きょくとっき)と呼ばれる部分は大きくなります。そこで日本人の FOP 患者さん 23 名の手と頸椎のレントゲン写真を詳しく調

べてみました。その際に主観的となりがちな長さや大きさの判定に客観性を持たせるため、親指では人差し指と比較し、頸椎ではそれぞれの椎体の幅と比較しました。すると親指の指先から第 1 関節までの骨(末節骨)はあらゆる年齢層で短いことが新たに分かりました。親指の第 2 関節から手首までの骨(第 1 中手骨)が短いことは以前から報告されていますが、特に 0 歳児の第 1 中手骨は著しく短いことも分かりました。また頸椎において椎体が細長くなったり棘突起が大きくなったりするのは、生まれつきではなく幼児期後半(大体 3 歳過ぎ)からである可能性が高いことも分かりました。我々はこうした親指と頸椎の特徴を出来れば数値化して分かりやすい形で公表し、FOP 患者さんを診察する機会があるあらゆる医療従事者に伝えていきたいと考えています。

(名古屋大学 整形外科 三島健一、鬼頭浩史)

班会議報告－ 2：遺伝子診断にて明らかとなった FOP variant の 2 症例

研究班では FOP の病態解明を目指し症例の蓄積に向けた活動を日々行っております。その中で、典型的な FOP でみられる症状「出生時よりの母趾の所見(母趾短縮、外反変形)や 10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化」とは異なる症状がみられた症例の報告をさせて頂きました。典型的な FOP でみられる症状との相違点としては、母趾の形態異常がない点

や、発症時期が通常より遅く緩徐進行性であるなどといったことが挙げられ、遺伝子解析の結果、これまで多くみられていた ACVR1 遺伝子上の変異である R206H (617G>A) とは異なる部位の変異であることが分かりました。同じ ACVR1 遺伝子上の変異であっても、変異の場所が違う患者さんの発症時期や症状、進行の速度などが異なる原因はまだ明らかではありません

せんが、現在では ACVR1 遺伝子上の様々な遺伝子変異が報告されており、遺伝子変異と発症時期や症状の関連性についての言及もされております。このように症例の蓄積は FOP の病態解明から治療法の確立にむけた研究の推進に重要なことであ

り、今後も症例の蓄積に向けた活動を続けていく予定です。

(東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

中原康雄、芳賀信彦)

海外論文の紹介

本研究班をはじめ世界中で病態解明、治療法の開発を目指した FOP の研究が進められております。それら研究の成果が論文という形で発表され、世界中の研究者間で情報が共有されています。そこで、FOP に関してどのような論文が発表されているかといったことに少しでも触れて頂ければということから、FOP に関する海外論文の紹介を致します。

今回ご紹介させて頂く海外論文は、Frederick S. Kaplan らのグループによって 2009 年に発表された「Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1.」(掲載雑誌: Human Mutation 2009 Mar;30:379-90)」という報告です。FOP 研究において世界的には、アメリカを拠点とした International FOP Association (IFOPA) が設立されており、ペンシルバニア大学医学部整形外科の Frederick S. Kaplan 教授を中心とした医療チームが長年にわたり FOP 研究に取り組んできており、2006 年には Kaplan のグループより FOP の原因遺伝子 (ACVR1) が報告され、その後の FOP の発症原因に関する研究が急速に進展しつつあります。現在では ACVR1 遺伝子上の様々な遺伝子変異が報告されており、この論文ではそれら遺伝子変異の情報とあわせて典型的な FOP でみられる症状や、それ以外の異なる症状がみられた症例、合計 20 症例の情報をまとめ、検討しています。

以前は、ほとんどの報告にて FOP の代表的な臨床所見とし

RESEARCH ARTICLE

Human Mutation

Classic and Atypical Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Phenotypes Are Caused by Mutations in the Bone Morphogenetic Protein (BMP) Type I Receptor ACVR1

Frederick S. Kaplan,^{1,2,19} Meiqi Xu,^{1,19} Petra Seemann,⁴ J. Michael Connor,⁵ David L. Glaser,^{1,19} Liam Carroll,⁶ Patricia Dela,⁷ Elisabeth Fastnacht-Urban,⁸ Stephen J. Forman,⁹ Gabriele Gillesen-Kaesbach,¹⁰ Julie Hoover-Fong,¹¹ Bernhard Köster,¹² Richard M. Pauli,^{13,20} William Reardon,¹⁴ Syed-Adeel Zaidi,¹⁵ Michael Zasloff,^{1,19} Rolf Morhart,¹⁶ Stefan Mundlos,¹⁷ Jay Groppe,¹⁸ and Eileen M. Shore^{1,2,19*}

て出生時よりの母趾の所見 (母趾短縮、外反変形) と 10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられていましたが (Classic FOP と分類されています)、この報告では Classic FOP の臨床所見に加えて一つやそれ以上の非典型的な症状 (脛骨近位内側骨軟骨腫、頸椎の変型、第 1 中手骨短縮、難聴など) がみられる FOP-plus という病型や、母趾の形態異常が無く比較的発症時期が遅いといった、Classic FOP ではみられない症状を呈する FOP variant (variant= 異形) という病型についてまとめています。特に FOP variant の症例は Classic FOP で最も典型的な ACVR1 遺伝子上の変異である R206H (G17G>A) とは別の遺伝子変異をもっており、遺伝子変異と症状の関連性についての言及もされております。このような報告の蓄積が今後の FOP の研究を進めていく上で更に必要であると思わせられる論文です。

(東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

中原康雄)

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

住所：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1