

FOP Newsletter

Vol.7, No.1, Feb 2016

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 10 号発行のご挨拶
- ② iPS 細胞を用いた FOP 研究
- ③ H27 年度 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告
- ④ FOP に関わる福祉サービス
- ⑤ 研究協力をお願い

「進行性骨化性線維異形成症—多施設共同研究の進捗状況—」

FOP 研究班 Newsletter 第 10 号発行のご挨拶

Newsletter の第 10 号 (Vol.7, No.1) をお届けいたします。前号から期間が空いてしまいましたが、この間に FOP に関して 2 つの大きな動きがありました。まずは 2015 年 7 月 1 日に国が定める指定難病に FOP がなりました。これに関しては、本 Newsletter の「FOP に関わる福祉サービス」で解説したいと思います。もう一つは治療薬に関する研究の進歩です。前号で 2014 年 11 月にアメリカのボストンで行われた FOP の薬剤開発に関する国際会議の報告をしました。また前号のご挨拶で、京都大学 iPS 細胞研究所が行っている研究について

書かせていただきました。このように世界的に FOP の治療薬開発に向けた研究が進んでいますが、2015 年 12 月 1 日に京都大学が、iPS 細胞から作製した細胞を用いて、アクチビン A という分子が、骨形成タンパクである BMP のシグナルを異常に伝達し、骨軟骨形成を促進することを示したと発表しました。これは臨床応用につながり得る研究として注目されており、本 Newsletter でも解説したいと思います。

(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)

iPS 細胞を用いた FOP 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

「ご挨拶」にも書きましたが、2015 年 12 月 1 日に京都大学が、FOP 患者さんから作製した iPS 細胞を用いて、FOP 細胞ではアクチビン A という分子が、骨形成蛋白である BMP のシグナルを異常に伝達し、骨軟骨形成を促進することを示したと発表

しました。これは同大学 iPS 細胞研究所 (ノーベル賞を受賞した山中伸弥先生が所長をしています) の戸口田淳也先生らのグループによる研究です。同研究所ではこれまでも iPS 細胞を用いて、様々な骨や関節の病気の研究に力を入れていました。前

号でお知らせした、スタチンという薬剤が、軟骨無形成症という低身長を示す病気の治療に役立つかもしれないという、妻木範行先生のグループの研究もその一つです。

FOP 患者さんでは、ACVR1 という遺伝子に変異があること、骨形成タンパクである BMP という物質のシグナルが過剰であることが分かっており、これが異所性骨化につながると考えられていました。しかしどのようなメカニズムで BMP シグナルの伝達が過剰になるかがよく分かっていませんでした。そこで FOP 患者さんの皮膚の一部から作製した iPS 細胞を用いて実験を行った結果、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF- β) シグナルというものを伝える分子であるアクチビン A という物質が、iPS 細胞から作製した FOP 細胞で BMP シグナルを過剰

に伝達することを見出しました。この研究の結果は、アクチビン A の作用を押さえる物質が FOP の治療薬となる可能性を示唆しています。

戸口田先生らのグループはこの研究成果から、アクチビン A の作用を押さえる薬剤を FOP の患者さんに投与して効果を検討する準備に入っています。患者さんに投与するには、「治験」と呼ばれる段階を踏まなければなりません、すぐにこの治験を始めることはできません。これに先立って、FOP の患者さんの症状に関する自然経過を把握するための研究が計画されています。現時点で内容の詳細が確定していませんが、日本の患者さんにご協力をお願いすることになると思います。

H27年度 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告

平成 27 年度は前年度に引き続き、より、FOP に関しては調査研究を中心に、東京医科歯科大学整形外科の大川淳教授が代表を務められる「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班」のもとで活動をしました。

第 1 回班会議は 6 月 20 日、第 2 回班会議は 11 月 28 日に、いずれも東京医科歯科大学で開催され、FOP に関しては第 1 回では名古屋大学の鬼頭浩史先生が「進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 早期診断の鍵となる身体所見・X 線所見」を、第 2 回では芳賀が「進行性骨化性線維異形成症：多施設共同研究の進捗状況」について発表しました。後者は昨年度にも発表した内容ですが、その後の変化も含めてここで紹介させていただきます。

「進行性骨化性線維異形成症—多施設共同研究の進捗状況—」

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

今回は研究班で協力して行っている 2 つのプロジェクトについて概要を説明します。

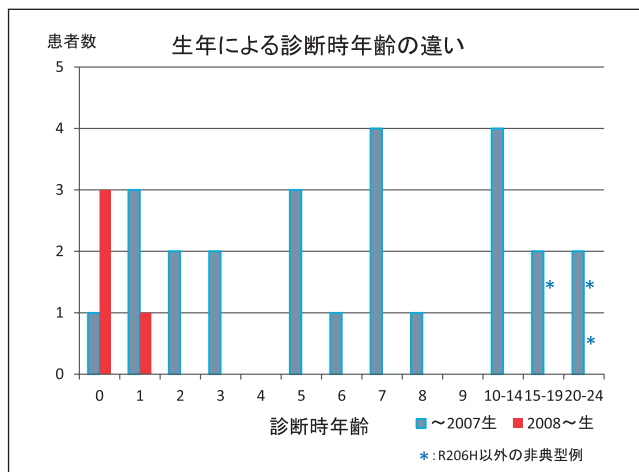
【Project 1：日本人患者データベース確立】

2008 年までの研究班アンケート調査で国内の FOP 患者数は 60 - 84 名と推定されており、患者さんは比較的少ない医療機関に集中しています。また原因となる遺伝子の解析が埼玉医科大学ゲノム医学研究センターで継続的に行われています。そこで多角的に患者さんの情報を分析し、情報を発信する目的

で、患者さんのデータベース構築に着手しました。まずは研究班の医師が診療している患者さんのデータを登録し、その後患者会等の協力を得ながら対象を広げていく予定です。

現時点で研究班メンバーが診療している患者さんは、昨年より 2 名増えて 40 名になりました。男性が 23 名、女性が 17 名で、そのうち 34 名では遺伝子解析が行われています。34 名中 31 名では R206H と呼ばれる、FOP で最も多く報告されている遺伝子の変化を示しますが、3 名では世界で数例しか報告されていない、まれな遺伝子の変化が見つかっています。

これらの患者さんの診断時年齢の分析では、FOP 研究班が発足した平成 20 年以降に生まれた 4 名では、全員が 0 歳から 1 歳で FOP の診断を受けたことが分かっています(図)。これは、研究班のみならず患者会等が様々な形で情報発信を行ってきたことにより、患者さんの親御さんが早期に症状に気づいたり、医師が可能性のある診断として FOP を考えるようになったことが関係していると考えています。



【Project 2：指定難病における診断基準の検討】

従来、FOP のしっかりとした診断基準は存在せず、先天性の母趾変形と進行性の異所性骨化としている論文がほとんどでした。しかし FOP を指定難病として承認を受けるにあたり、厚生労働省より明確な診断基準の作成を求められ、今までの研究班の日本人患者さんに関する研究と、海外から報告されている論文を参考に、「臨床調査個人票」というものに記載される診断基準を作成しました。

今回は 16 名の患者さんについてこの診断基準に当てはまるかどうかを詳細に検討しました。指定難病では、診断のカテゴリーを、definite (確実)、probable (ほぼ確実)、possible (FOP の可能性) に分け、definite と probable を対象としています。

診断基準は、A. 症状 (進行性の異所性骨化、母趾の変形・短縮、その他の身体的特徴)、B. 鑑別診断 (外傷性骨化性筋炎、進行性骨性異形成症、Albright 遺伝性骨異栄養症)、C. 遺伝学的検査 (ACVR1 遺伝子の変異) から成り立っています。詳細は省きますが、16 名の患者さんのうち 13 名が definite、3 名が probable となり、全員が指定難病の対象となりました (実際にはこの診断基準に重症度を加味して対象患者さんは決まります)。進行性の異所性骨化は全員が該当し、母趾の変形・短縮は 16 名中 13 名が該当、その他の身体的特徴では、「生下時から認める頸部可動域制限。X 線で棘突起の肥大、高い椎体高、椎間関節の癒合を認める」に 14 名、「母指の短縮、斜指、X 線で太い大腿骨頸部、脛骨近位内側の骨突出を認める」に 15 名が該当しました。この他に、FOP を疑って受診したが否定された 4 名の患者さんについて調べたところ、進行性の異所性骨化は 4 名とも非該当、母趾の変形・短縮は 2 名が該当、2 名が非該当、その他の身体的特徴は 4 名ともいずれの所見も非該当でした。鑑別診断、遺伝学的検査も併せて考えると、4 名中 2 名は possible に相当しました。

以上の結果から、FOP の診断になった 16 名と否定された 4 名の合計 20 名について、definite または probable を該当として計算すると、診断基準の感度、特異度はいずれも 1 となり、possible も含めて該当とすると、感度 0.89、特異度 1 でした。また ACVR1 遺伝子の解析を行った 15 名のみを対象として計算すると、definite または probable を該当として計算すると、診断基準の感度、特異度はいずれもやはり 1 となり、possible も含めて該当とすると、感度 0.93、特異度 1 でした。以上から、遺伝子解析の有無にかかわらず、definite または probable を指定難病の対象とする限りは、この診断基準は極めて適切であることが分かりました。

FOP に関わる福祉サービス

今回は「ご挨拶」に書きましたように、FOP が 2015 年 7 月に「指定難病」になりましたので、NewsLetter としては久しぶりに「FOP に関わる福祉サービス」として「指定難病」に

ついて解説したいと思います。

FOP は 2007 年に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の対象疾患として認められましたが、医療費の助成対象である

56の「特定疾患」には含まれていませんでした。この後もFOPをはじめ多くの難治性疾患の研究が進みましたが、特定疾患の医療費助成にかかる費用が大きく膨らみ、国や都道府県の負担が増す一方で、公平性の観点より、難病患者さんとその家族から医療費助成の対象疾患のさらなる拡大と見直しが求められていました。そこで、持続可能な社会保障制度の確立を図るための改革の推進に関する法律として「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、2015年1月1日に施行されました。これにより、消費税などの財源で難病患者の医療費助成が安定的に行われ、公費負担分を国と都道府県で折半することになったのです。この法律の中で医療費助成の対象となる疾患を指定難病と呼ぶことになり、その条件として従来の難病の、1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とするもの、という4つに加えて、5) 患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと、6) 客観的な診断基準（ま

たはそれに準ずるもの）が成立していること、という2条件が加わりました。現在までに306の疾患が指定難病となり、この中にFOPが含まれたのです。

FOPの「客観的な診断基準」に関しては、「班会議報告」の中で解説しました。医療費助成を希望される患者さんは、難病指定医に「臨床調査個人票」を記載してもらう必要があり、この中に、診断基準に関わる内容の他、患者さんの生活状況、臨床所見や検査所見、治療の内容、重症度分類を記入することになっています。これに基づき、定められた診断基準と重症度を満たした患者さんに対して「医療受給者証」が交付され、指定医療機関で受けた治療について医療費助成を受けることができます。指定難病の医療費の自己負担割合は2割ですが、世帯の所得に応じた医療費の自己負担上限額が設定されています。なお、1年ごとに更新手続きが必要ですので注意して下さい。

（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

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 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、厚生労働省と文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」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。もちろん個人情報の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と文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」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