

FOP Newsletter

Vol.8, No.1, Feb 2017

厚生労働省・難治性疾患等政策研究事業
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 11 号発行のご挨拶
- ② ボストン・ミーティング参加報告
- ③ 平成 28 年度進行性骨化性線維異形成症(FOP)研究班報告会
- ④ H28 年度 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告
「FOP における多施設共同研究の成果」
「進行性骨化性線維異形成症の治療薬開発に向けた研究」
- ⑤ 海外文献の紹介
- ⑥ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 11 号発行のご挨拶

Newsletter の第 11 号 (Vol.8, 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 研究班が関係する 2 つの大きなイベントがありました。一つ目は、2016 年 10 月にボストンで行われた FOP Drug Development Forum および関連する会議です。このフォーラムは 2014 年に第 1 回が行われ、本 Newsletter 第 9 号でその様子を報告しました。今回は前回より多くの参加者があり、FOP に対する創薬の熱気が感じられる会でした。ボストン・ミーティング報告として今回報告させていただきます。もう一つは 2016 年

11 月に開催した研究班報告会で、J-FOP 患者家族交流会も併せて行われました。これについても今回報告します。

このように最近、FOP に関する動きが、以前に比べて活発になってきている印象があります。Newsletter や研究班のホームページを通じて、皆様方にタイムリーで適切な情報が届くように今後も心掛けたいと思います。

(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)

ボストン・ミーティング参加報告

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

2016 年 10 月に IFOPA (International FOP Association) の主催によりアメリカのボストンで行われた国際会議に参加してきましたので、内容について報告させていただきます。主た

る会議は 10 月 24 ~ 25 日に行われた FOP Drug Development Forum で、2014 年 11 月に続く第 2 回目です。その前日には FOP Connection Registry Medical Advisory Board Meeting

という会議が行われ、私も参加を要請されましたが、日本での仕事の都合で出席することはできませんでした。これは前回の会議で話し合われた、IFOPA として行う患者レジストリー（患者さんのデータベースと考えてよいと思います）に関する会議で、世界中の患者さんの情報を集めるためにオンラインでの登録を可能とし、患者さんや家族などが登録する Patient Portal と、医師などの医療者が登録する Medical Portal より構成されています。前者はすでに完成し登録が開始されていますが、今回は後者について話し合われたようです。Newsletter9 号でも書きましたように、この登録システムの目的は情報の収集、集約化にあると思われ、研究者や企業が IFOPA と交渉して、データ提供を受けることを可能にするものです。今後薬剤開発を含めて様々な形での研究発展に寄与すると考えられ、日本語での登録も可能になる予定ですので、是非患者さん方には協力して頂きたいと思います。

Drug Development Forum は FOP の治療薬開発研究に関する大きな集まりで、15 カ国から 168 名が参加し、前回の 128 名から大きく増加しました。参加者は臨床医、研究者、製薬企業、IFOPA 関係者等で、日本からは私と埼玉医科大学の片桐先生、京都大学 iPS 研究所の戸口田先生、他大学や製薬会社の研究者



写真 1



写真 2

など 10 名以上が参加し、米国に次ぐ参加者数であり、さらに在米の日本人研究者も参加していました。プログラムの概要は別表の通りですが、初日は朝 8 時半から夕方 6 時まで、二日目は朝 8 時から午後 4 時までスケジュールは目いっぱい、FOP の自然経過に関する研究から、様々なアプローチによる FOP 治療薬の開発、すでに第 2 相治験が行われている Clementia 社の palovarotene に関する治験の結果と今後の計画など多くの発表がありました。日本からは片桐先生（写真 1）と戸口田先生が研究成果を報告されました。さらに患者さんサイドより、薬剤開発に対する期待などのコメントが発表されました（写真 2）。

Drug Development Forum の翌日には、International Executive Council on the Clinical Care and Treatment of FOP (IEC) という会議の立ち上げミーティングが行われました。これは Kaplan 先生の呼びかけにより始まった会議で、FOP の臨床経験の多い 20 名程度の医師から構成されています。会議当日には私を含め 11 カ国 16 名が参加し、今後の活動内容とそ

FOP Drug Development Forum プログラム

【10 月 24 日】

- Connected ribbons & Opening remarks
- FOP Talks 1 : Updates on Current FOP Clinical Research
- FOP Talks 2: Informing Trial Design: Learnings from Observational and Preclinical Data
- FOP Talks 3: ACVR1/ALK2 Pathway Inhibition in FOP
- Enabling Access to Therapies
- FOP Patient Panel I: Perspectives on FOP Drug Development

【10 月 25 日】

- FOP Talks 4: New Therapeutic Approaches, Part I
- FOP Talks 5: New Therapeutic Approaches, Part II
- IFOPA Talk
- FOP Patient Panel II: A Broad View of FOP

の体制について話し合いました。この会議は、あくまでも臨床面から FOP の診療に関わる様々な問題を議論する場であり、具体的には診療ガイドラインや治験への関わり方が大きなテーマになるようです。今後定期的にミーティングを開催することになっており、適宜その様子は報告していきたいと思います。

このように、FOP に対する薬剤開発を軸に、治験における患

者さんへの周知や治験の効果判定にも役立ちうるレジストリー体制、臨床面からの治験への関りや診療ガイドライン整備など、実に充実した 4 日間でした。特に今後複数の薬剤が FOP 治療薬として治験に乗ってくる可能性があり、研究班としては状況を適切に把握して、日本の患者さんに情報を提供していく予定です。

平成28年度進行性骨化性線維異形成症（FOP）研究班報告会

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

2016 年 11 月 26 日に平成 28 年度進行性骨化性線維異形成症（FOP）研究班報告会を東京大学医学部附属病院で行いました。今回は 2013 年 8 月でしたので、約 3 年ぶりの開催になります。当日のプログラムを別紙に示しますが、患者さん側では 20 家族 49 名が参加し、皆が熱心に報告を聞いていました（写真 3）。東京大学からは、芳賀が 9 年間の研究班活動、佐々木先生が口腔マネージメント、中原先生が ADL と QOL について報告しました。また片桐先生、戸口田先生よりそれぞれ FOP に対する薬剤開発の研究状況について、患者さんやご家族にも分かりやすく説明して頂きました。

研究報告会に引き続いて、同じ会場で J-FOP 患者家族交流会が行われました。これは患者会が主催したもので、患者さんの年齢層別にいくつかのグループに分かれ、それぞれに研究者も陪席して様々なテーマについて話し合いが行われました。最後に各グループから話し合われた内容が報告されました。1 時間以上にわたり、熱心に意見が交わされたようです。



写真 3

われわれ研究班は、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業として研究班を構成しており、臨床に軸を置いて研究を進めることが求められています。従って、患者さんに研究成果を適切な形でお伝えする責務がありますが、この Newsletter やホームページだけではお伝えしきれない面が多々あるのも事実です。研究会は互いに顔が見える形で成果をお伝えする貴重な機会ですので、今後もできるだけ開催していきたいと思います。

平成 28 年度 FOP 研究班報告会プログラム

①「9 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、中原康雄

②「FOP 患者さんにおける口腔マネージメント」

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科
佐々木珠乃、藤原夕子、須佐美隆史

③「FOP における ADL と QOL」

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

④「FOP の創薬に向けた取り組み」

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

⑤「iPS 細胞を用いた FOP に対する創薬研究」

京都大学 iPS 細胞研究所
戸口田淳也

H28 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 28 年度は前年度に引き続き、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」のもとで活動しました。

第 1 回班会議は 6 月 25 日、第 2 回班会議は 11 月 26 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 回は芳賀が「FOP 多施設研究の進捗状況」を、第 2 回では芳賀が「FOP における多施設共同研究の成果」、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの片桐岳信先生が「進行性骨化性線維異形成症の治療薬開発に向けた研究」について発表しました。ここでは第 2 回班会議における 2 つの発表内容について紹介させていただきます。

「FOP における多施設共同研究の成果」

東京大学リハビリテーション医学 芳賀 信彦

FOP 研究班は設立後約 9 年が経過し、様々な形で多施設共同研究を行ってきました（図 1）。特に FOP は希少疾患であることから、まずは国内の疫学調査を行い、日本における患者数を 60 ～ 84 名と推計しました。これをもとに研究班班員が診療にあたっている 42 名の患者さん（男性 25 名、女性 17 名）の情報を収集し、遺伝子検査を行った 37 名中 34 名が R206H という FOP で最も多い遺伝子の変異をもっていることを確認しました。残りの 3 名はそれぞれ世界で数名しか報告されていない遺伝子変異でした。

研究班員が経験した患者さんの情報から、様々な発表を学会等で رفتり、早期の診断につながる特徴を見出し公表することで、日本では FOP の診断が早期に行われるようになりました。具体的には 2007 年までに出生した患者さん 22 名中 16 名が 5 歳以降に診断されていたのに対し（前日のまれな遺伝子変異を持つ患者さん 3 名を含む）、2008 年以降に出生した 5 名中 4 名は 0 歳、1 名は 1 歳で診断されていました。この早期診断への流れは、研究班の活動の大きな成果と考えています。

患者さんの移動能力や機能障害、生活の質（QOL と呼びます）等も調査してきました。これは、自然歴を把握することが、治療薬の治験の準備として役立つとも考えたからです。移動能力は中学生くらいまでは杖などを必要とせず歩行できる患者さんがほとんどであるのに対し、15 歳以降に徐々に低下し、30 歳以降では杖や装具なしで歩行できるのは一部の患者さんに限ら

れることが分かりました。また、J-HAQ という評価法を用いた機能障害の検査では、食事や歩行に比べ、衣服の着替えやリーチ動作（手を遠くに届かせる動作）が劣っているが、2 年間の変化はわずかであることが分かりました。

またこの数年、厚生労働省が指定難病の数を増やすという方針で検討を進めた時期でしたので、研究班として診断基準の確立に協力し、2015 年 7 月に FOP は指定難病となりました。われわれはこの診断基準が妥当なものであるかを検討するために、FOP を当初疑われたがその後の検査で否定された患者さんを含めて検討した結果、この診断基準により遺伝子解析を行っても行わなくても、正確に FOP であるか否かを判断できることを確認しました。

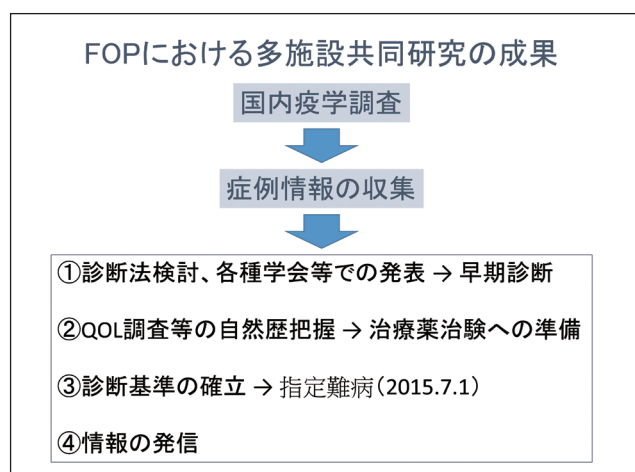


図 1

これらの研究成果は、このNewsletterや研究班のホームページ、更には研究班として協力している難病情報センターのホー

ムページで情報発信しており、この活動は今後も継続する予定です。

「進行性骨化性線維異形成症の治療薬開発に向けた研究」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐 岳 信

私どもは、「埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクト」、および FOP 研究班の一員として、FOP の発症機序の解明と治療法の開発に向けた研究に取り組んできました。これまでのニュースレターで紹介されたように、2006 年に FOP の責任分子である ALK2（別名 ACVR1）と、その遺伝的な変異が同定されたことにより、FOP 研究は急速に進展しています。

その結果、FOP における異所性骨化の機序は、骨形成を促す成長因子 BMP の受容体である ALK2/ACVR1 が変異することにより、細胞に過剰な骨形成の信号が流れるためであることが判明しました。この発見に基づき、ALK2/ACVR1 から信号を阻害するさまざまな生理活性物質が、FOP の治療薬候補分子として開発されてきました（図2）。

これらの阻害分子のほとんどは、細胞に取り込まれて、ALK2/ACVR1 の細胞内領域に作用するものです。最近、ALK2/ACVR1 に細胞外でアクチビン A という本来は骨形成を促す活性のない成長因子が結合することで、FOP の変異した ALK2/ACVR1 から骨形成の信号が伝達されることが見いだされました。そこで、アクチビン A に作用して、ALK2/ACVR1 との結合を阻害するような分子も研究されています（図）。

ALK2/ACVR1 は、その名が示すように、形や動きのよく似た7つの ALK ファミリー（ALK1 から ALK7）の1つです。ALK2/ACVR1 阻害分子を開発する上で難しい点の1つは、

他の ALK を阻害せずに、ALK2/ACVR1 の信号だけを阻害することです。

最近、我々は、ALK2 の細胞外領域だけに結合する抗体を開発しました。この抗体は、培養した細胞において、ALK2/ACVR1 が BMP やアクチビン A と結合して伝達される信号を阻害します。さらに、マウスを用いた実験では、BMP を筋組織に移植して誘導される異所性骨化を、抗体の投与によって抑制できることも明らかとなりました。

こうした ALK2/ACVR1 阻害分子は、国内外で次々と開発が進められており、すでに人を対象にした治験が開始されている分子もあります。近い将来、こうした分子が FOP に有効な薬になることが期待されます。

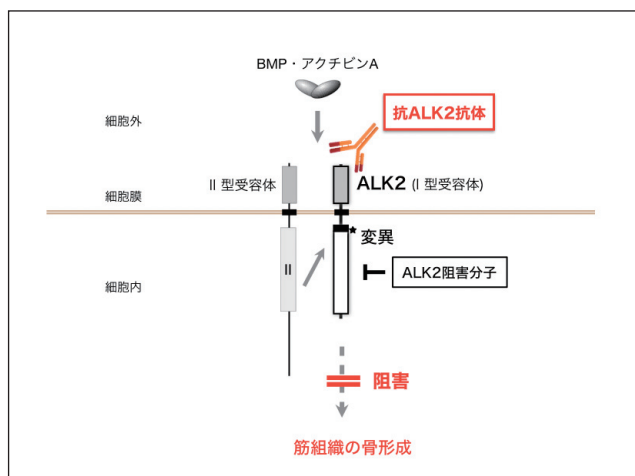


図2

海外文献の紹介

昨年になりますが、FOP のフレアアップの自然歴に関する大規模な調査結果が、ペンシルバニア大学の整形外科医である Robert Pignolo や Frederick Kaplan らのグループによって Journal of Bone and Mineral Research という雑誌に発表

されましたので、紹介したいと思います。論文のタイトルは、“The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) : A Comprehensive Global Assessment” というものです。

この調査は、日本を含む 45 ヶ国の 685 名に対するインターネットを用いた 78 項目のアンケート調査です。このアンケートの日本語訳作成には、FOP 研究班が協力しました。ご協力いただいた日本の患者さん方に感謝申し上げます。

アンケートには 1 ～ 71 歳の 500 名が回答し、回収率は 73% と高いものでした。フレアアップの症状としては、腫れが 93%、痛みが 86%、動きの低下が 79% でした。回答した患者さんの 71% が過去 1 年にフレアアップを経験し、そのうち 48% は外傷を契機とし、52% は外傷無しに生じていました。この 52% という数字は、われわれが考えていたよりもずっと高い数値です。筋肉内注射を経験したうち 25% でフレアアップを生じ、その 84% で異所性骨化を生じていました。フレアアップは体幹（背部＞頸部＞あご）→上肢→下肢で、四肢では近位→遠位の順に生じていました。70% の患者さんがフレアアップ後に身体機能の低下（関節が動きにくくなるなど）を経験する一方、12% の患者さんはフレアアップ後に全く機能障

害を起こしていませんでした（主に頭部や背部のフレアアップ）。最も大きい機能障害は、肩や股関節に起きていました。また驚くべきことに、47% の患者さんが、フレアアップを経験しない病状の進行を経験していました。これもわれわれが考えていたよりもずっと高い数値です。

治療に関しては世界中で多くの治療法が試されていました。最も多いのは炎症を抑える薬剤で、75% が四肢のフレアアップに対し短期間のステロイドを使用し、そのうち 55% が症状の軽減を感じていましたが、完全にフレアアップが抑えられたのは 12% で、43% がステロイド使用中止後 1 週間以内に症状の再発を経験していました。

この報告で明らかになった、外傷のないフレアアップや、フレアアップのない病状の進行の多さは、今後の診療を考えるうえで非常に役立つ情報で、フレアアップや異所性骨化の詳細なメカニズム解明が待たれるところです。

（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）

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。今後 FOP に対する薬剤の研究が進み、治験が日本で行われる可能性もあります。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」などに従い、該当する病院や研究機関の倫理委員会等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、一人の方にも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