

FOP Newsletter

Vol.9, No.1, Mar 2018

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 12 号発行のご挨拶
- ② イタリア・ミーティング参加報告
- ③ 平成 29 年度進行性骨化性線維異形成症(FOP) 研究班報告会
- ④ H29 年度 脊柱靱帯骨化症に関する 調査研究班 班会議報告
「FOP 臨床研究と日本における治験の状況」
- ⑤ 第 12 回 国際 BMP カンファレンスのご案内

FOP 研究班 Newsletter 第 12 号発行のご挨拶

Newsletter の第 12 号 (Vol.9, No.1) をお届けいたします。前号では FOP 研究班が関係する 2 つの大きなイベント、すなわち 2016 年 10 月にボストンで行われた FOP Drug Development Forum と、2016 年 11 月に開催した研究班報告会について報告しました。2017 年は FOP Drug Development Forum が 10 月にイタリアで開催され、また研究班報告会も 11 月に開催いたしました。今回はこれらについて報告します。

また 2017 年 8 月には京都大学 iPS 細胞研究所から「FOP における骨化を抑える方法の発見 ~ FOP の異所性骨形成のシグナル伝達メカニズムの解明~」というプレスリリースが行わ

れ、ラパマイシンという薬剤が動物実験で FOP における異所性骨化の予防効果を示したことが報告されました。その後、ラパマイシンを用いた臨床治験が京都大学を中心として国内で始まっています。

このようにこの数年、FOP と特に薬物治療に関する動きが活発になっています。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)

イタリア・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

2017 年 10 月に IFOPA (International FOP Association) と FOP Italia の共催によりイタリアのサルデーニャ島で行われた国際会議に参加してきましたので、報告させていただきます。サルデーニャ島は地中海にある大きな島で、観光地として有名です。ホテルの前からは地中海の美しい風景を一望することができました (写真 1)。主たる会議は 10 月 13 ~ 14 日に行われた FOP Drug Development Forum で、2016 年 10 月に続

く第 3 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、前回に引き続き日本での仕事の都合で出席できませんでした。これは 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するものです。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、21 カ国から 170 名以上が参加し、前回の 15 カ国・168 名からさらに増加しました。中国、韓国、インド、ロシアから新たな参加者があったようです。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などが参加し、さらに海外在住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、例年通り 2 日間のスケジュールは目いっぱい、FOP 治療薬の開発、特に新しい創薬の流れや今後への期待など多くの発



写真 1



写真 2

表がありました。日本からは前回と同じく片桐先生（写真 2）と戸口田先生が研究成果を報告されました。

10 月 15 ~ 16 日には、International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) のミーティングが行われました。これは前回ボストンで立ち上げた International Executive Council on the Clinical Care and Treatment of FOP という会議を改名したもので、これまでの間数回にわたり WEB 会議を開いて、この名称を含めて活動計画を練ってきました。この活動については別の項で説明いたします。

このように、FOP に対する薬剤開発を軸に実に充実した日々を過ごしました。世界の FOP 研究に関する情報をまとめて得るにはまたとない機会であり、次回の開催は未定ではありますが、できるだけ毎回参加して日本の患者さんに情報を提供していく予定です。

FOP Drug Development Forum 主なプログラム

【10 月 13 日】

- Welcome and Opening, Accelerating the Path to Approval in Rare Diseases
- FOP Talks, Session 1 : Advances in FOP Clinical Research
- FOP Talks, Session 2 : Building the Foundation for Future Clinical Trials
- FOP Talks, Session 3 : Receptor Targeting in FOP
- The International Clinical Council on FOP
- The International FOP Association
- FOP Patient Panel

【10 月 14 日】

- FOP Talks, Session 4 : New Therapeutic Approaches to FOP
- FOP Talks, Session 5 : Disease Mechanisms with Potential Impact for Future Drugs
- Panel Discussion on FOP Drug Development
- FOP Community Advocate

平成29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

2017 年 11 月 25 日に平成 29 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。1 年前の 11 月に引き続き 3 回目の開催になります。当日のプログラムを別紙に示しますが、今回は京都大学における治験の開始ということもあり、非常に多くの患者さん・ご家族が参加し、皆が熱心に報告を聞いていました（写真）。芳賀

がイタリアでの会議の様子を中心に報告した後、戸口田先生、片桐先生よりそれぞれ FOP に対する薬剤開発の状況について、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。1時間以上にわたり熱心に意見が交わされ、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。年齢層の最も高いグループから、患者さんのお父様が代表してされたお話は、大変心に残るものでした。また2017年は残念ながら2名の患者さんが若くして亡くなりました。うち1名のお母さまからは患者会に手記が寄せられましたが、こちらも親御さんの思いがひしひしと伝わるものでした。



2年連続で報告会を開催させて頂きました。われわれ研究班には、患者さんやご家族に研究成果を適切な形で伝える責務があります。研究報告会は互いに顔が見える形で成果をお伝え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えます。

平成 29 年度 FOP 研究班報告会プログラム

- ①「国内・国外の FOP 研究の現状」
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「シロリムスを用いた治験について」
京都大学 iPS 細胞研究所
戸口田淳也
- ③「FOP に向けた抗 ALK2 抗体の開発」
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

H29 年度 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告

平成 29 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「脊柱靭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 7 月 15 日、第 2 回班会議は 11 月 25 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「進行性骨化線維異形成症：研究の展と海外動向」を、第 2 回では芳賀が「FOP 臨床研究と日本における治験の状況」について発表しました。ここでは第 2 回班会議における発表内容について紹介させていただきます。

「FOP 臨床研究と日本における治験の状況」

東京大学リハビリテーション医学 芳賀 信彦

FOP 研究班は、国内の疫学調査（日本における患者数を 60～84 名と推計）と研究班員が診療にあたっている患者さんの情報に基づき、①診断法検討、各種学会等での発表を通じ早期診断につなげること、② QOL 調査等の自然歴把握を行い治療薬治験への準備とすること、③診断基準の確立を通じ難病指定を得ること（2015 年 7 月 1 日に指定）、④ FOP に関する情報を発信すること、を大きなテーマに活動してきています。研究班では現在までに国内 46 名の患者さんの情報を収集し、その結果を集計しています。その成果、特に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 7 名中 5 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、2017 年に国際誌に発表しました。パーセル指数という指標で調べた患者さんの年齢と日常生活活動(ADL と呼びます)の関係では、年齢が上がるほど ADL が低下していました。しかし J-HAQ という指標を使って同じ患者さんの機能障害の変化を 4 年間に渡って調べた結果では、4 年間の間に明らかな低下はありませんでした。生活の質(QOL と呼びます)を SF-36 という指標で調べた結果では、身体機能のカテゴリーのみ標準値を下回っていますが、やはり 4 年間の間に明らかな低下を認めませんでした。

日本における薬剤開発については、京都大学 iPS 研究所の戸口田淳也教授を中心にシロリムス(ラパマイシン)の治験が国内多施設共同医師主導治験という形で行われることになり、すでに京都大学医学部附属病院で開始されたこと、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの片桐教授らは ALK2 の細胞外領域に結合する抗体を第一三共との共同研究で開発していること

を報告しました。その他海外では、レチノイン酸受容体 γ 作動薬である Palovarotene の治験が Clementia 社により進められ、第Ⅱ相治験で異所性骨化体積の抑制が確認され、第Ⅲ相の企業主導治験が日本を含む 14 ヶ国で計画されていること、抗

アクチビン抗体 REGN2477 の第Ⅰ相治験が Regeneron 社により行われており、イギリス・アメリカなどでの第Ⅱ相治験が計画されていること、などを報告しました。

ICC on FOPの活動について

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

イタリア・ミーティング参加報告で少しふれましたように、現在 ICC on FOP という組織が活動しています。これは 2016 年にボストンで行われた Drug Development Forum の翌日に International Executive Council on the Clinical Care and Treatment of FOP という形で Kaplan 先生の呼びかけにより立ち上げた組織で、その後の話し合いの中で International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) という名称に変わりました。年 1 回の対面での会議のほかは、WEB 会議を不定期に行っています。これは、IFOPA と独立した立場で、FOP の臨床経験の多い臨床医が集まり、FOP の診療に関わる様々な問題を議論する組織です。北米、南米、欧州、アフリカ、アジアの各国から約 20 名のメンバーが選出されており、日本からは芳賀が参加しています。中に 5 つの委員会(ガバナンス・メンバーシップ委員会、倫理委員会、広報委員会、出版委員会、臨床治験委員会)が組織され、それぞれ活動して

います。

私は出版委員会に属しており、1995 年に発行され 2011 年に改訂された FOP の診療ガイドライン (The Medical Management of FOP: Current Treatment Considerations) の改訂作業をまず行っているところです。診療ガイドラインとは、医師や医療従事者が FOP 患者さんを診療する際に参考にするもので、非常に大きな意味を持っています。IFOPA のホームページからダウンロードできることもあり、日本でも多くの医師が参考にしてしています。ガイドラインは医学の進歩に伴い定期的な見直しを行う必要があり、2019 年頃の改訂版発行を目指しているところです。

他には、企業が主導して行われている治験に、独立した立場でアドバイスをを行うなど重要な責任をこの組織は担っています。各国の代表者が知恵を絞って FOP 患者さんに役立つ活動を進めていきたいと思っておりますので、見守っててください。

第 12 回 国際 BMP カンファレンスのご案内



宮園浩平教授

2018 年 10 月 24 日から 28 日まで、東京大学本郷キャンパスにある伊藤国際学術研究センター伊藤藤恩ホールで第 12 回国際 BMP カンファレンスが開催されます。BMP とは骨形成タンパク質 (Bone Morphogenetic Protein) のこと

で、文字通り体の中で骨を作るのに重要な役割を担っているタンパク質です。一方 FOP の原因遺伝子が規定する ACVR1 というタンパク質は BMP の受容体の一部であり、ACVR1 が BMP と結合して骨を形成する信号を伝達することが分かっています。つまり FOP と BMP は非常に深い関係があり、FOP に関する研究を行っている研究者たちは、BMP の研究も行ってきました。

国際 BMP カンファレンスは 1994 年から世界各国において開催されている BMP 研究では最も歴史があり規模も大きな国際学会です。今回この学会を、東京大学医学系研究科分子病理

学分野の宮園浩平教授 (写真) が主催することになり、その組織委員会には芳賀のほか、FOP 研究に関係する片桐岳信先生 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)、戸口田淳也先生 (京都大学 iPS 細胞研究所) などが入っています。FOP に関する多くの発表が行われる予定ですし、海外からはペンシルバニア大学の Frederic Kaplan 先生、IFOPA の Moira Liljeström さん (息子さんの Manuel 君が FOP です) の他、FOP 研究に携わる多くの研究者が招待されます。28 日の午後には市民公開講座が行われ、片桐先生、Kaplan 先生、Moira さんも参加予定ですので、是非皆様ご参加ください。市民公開講座をはじめとした詳細な情報は、ホームページで順次公開されていく予定です。

ホームページ:

<http://www.cellular-biochemistry-tmdu.net/bmp2018/>

(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)