

FOP Newsletter

Vol.10, No.1, Feb 2019

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 13 号発行のご挨拶
- ② 第 12 回国際 BMP カンファレンス報告
- ③ FOP に関する治験の状況
- ④ H30 年度 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告
「FOP の国内多施設研究と国際的活動の状況」
- ⑤ FOP に関わる福祉サービス
- ⑥ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 13 号発行のご挨拶

Newsletter の第 13 号 (Vol.10, No.1) をお届けいたします。
前号でご案内したように、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謝恩ホールで第 12 回国際 BMP カンファレンスが開催されました。最終日には FOP に関する市民公開講座も開催され、多くの患者さん、ご家族が集まりました。本号ではこの様子をお伝えしようと思います。

この国際 BMP カンファレンスでもいくつか発表がありましたが、FOP に対する治験が世界中で進んでいます。今回はこの状況についても簡単にお伝えします。治験だけでなく薬剤の開発は様々な形で進んでいます。今後もこの Newsletter を通じて皆様に情報を発信できればと考えています。

(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)

第 12 回国際 BMP カンファレンス報告

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

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謝恩ホールで第 12 回国際 BMP カンファレンスが開催されました。会長は BMP に関する基礎研究に長年携わっている、東京大学医学系研究科分子病理学分野の宮園浩平教授が務められました。前号でも説明しましたが、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 には非常に深い関係があり、FOP に関する基礎研究を行っている研究者たちの多くは、BMP の研究も行ってきています。



図 1：Charles Huggins Lecture で講演する片桐岳信先生

10月24日から27日までは、BMPに関する様々な発表が行われました。BMPは骨だけでなく、体の数多くの組織に関係することが分かっており、活発な討論が行われました。この中で特筆すべきは、27日の夕方に行われたCharles Huggins Lectureです。これはBMPの研究者として有名なCharles Huggins博士を記念した特別講演で、今回は日本におけるFOP基礎研究のリーダーであり、研究班でも活躍されている片桐岳信先生がこの栄誉ある講演を担当されました（図1）。BMPと骨形成の関係からFOP研究の進歩、さらに治療薬の開発状況に至るまで1時間たっぷり英語で講演され、聴衆から大きな拍手を受けていました。

最終日の28日の午前中はFOPのみに関するセッションで（図2）、海外からの演者6名の他、京都大学の戸口田淳也先生と芳賀が発表させて頂きました。戸口田先生はFOP患者さんのiPS細胞を使った病態解明から、治療薬の候補となるラバマイシン（一般名：シロリムス）を見出し、治験につなげた過程を述べました。芳賀は日本のFOP研究班の活動とその成果について報告しました。

最終日の午後2時から、市民公開講座「FOPを治す！～研究者から患者へのメッセージ～」が開催され（図3）、国際BMPカンファレンスに参加した多くの研究者に加えて、日本中からFOPの患者さんやご家族が参加されました。開会のあいさつに続き、世界的にFOPの研究をリードしているペンシルベニア大学のFrederick Kaplan先生が基調講演として、FOPという病気の歴史、症状、原因となる遺伝子の解明からそれに続く病態の解明、そして治療薬の開発まで分かりやすくお話しされました。続く「患者の立場から」のセッションでは、まずNPO法人ASridの西村由希子さんが、2018年に日本の



図 2：国際 BMP カンファレンスにおける FOP 関係の参加者

FOP患者さんにご家族を対象に行ったアンケート調査とヒアリングの概要と結果を報告しました。FOP当事者である和田旺さんは、6歳でFOPの診断を受けてから、大学を卒業して就労している現在まで、それぞれの時期にどのような思いで行なってきたかを詳細に伝えてくれました。特に障害者スポーツとの出会いと実践、大学進学から就労に至る過程は、多くの聴衆に強い印象を与えたと思います。続いてアルゼンチンのFOPの会の会長であり、また国際的な団体であるIFOPAのResearch Committee（研究に関する委員会）のメンバーでもあるMoira Liljesthrömさんが、主にIFOPAの歴史から、各地の患者・家族会のサポートを含む現在の様々な活動について話されました。Moiraさんの息子さんはFOP患者であり、とても活発に活動しており、今回もMoiraさんと一緒に日本に来ていました。さらに「研究者の立場から」のセッションでは、埼玉医科大学の片桐岳信先生、京都大学の戸口田淳也先生、そしてアメリカのミシガン大学で骨代謝に関する研究をしている三品裕司先生がそれぞれ自身のFOPに関する研究について報告され、芳賀は自身のFOP患者さんへの関わりから研究班に携わるようになったこと、そして研究班の約11年間にわたる活動について説明しました。最後に参加者によるパネル・



図 4：市民公開講座におけるパネル・ディスカッション

ディスカッションの時間を確保していましたが、各発表に対する熱心な質問も多く、時間をオーバーして公開講座は終了しました(図4)。

日本にこれほど多くのFOPに関する研究者が集まったのは今回が初めてであり、さらに市民公開講座を開催できたことは

特筆すべきことです。このように貴重な企画の機会を作った、第12回国際BMPカンファレンス会長の宮園浩平先生、組織委員会をまとめて下さった東京医科歯科大学の渡部徹郎先生に心から感謝申し上げます。

東京大学伊藤国際学術研究センター会議
第12回国際BMPカンファレンス

市民公開講座

FOPを治す!

～研究者から患者へのメッセージ～

BMP 2018
TOKYO

定員 400名
先着順

申込締切 10/15日

日時

2018 10.28 日

14:00～16:30

会場

伊藤国際学術センター
伊藤謝恩ホール

PROGRAM 14:00～16:30

<p style="color: #008000; font-weight: bold;">開会の挨拶</p> <p>14:00～14:10</p>	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">宮園 浩平</p> <p>東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻分子病理学分野</p>	
<p style="color: #008000; font-weight: bold;">第1部</p> <p>14:10～16:00 (予定)</p>	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">■ 基調講演</p> <p style="font-weight: bold;">Frederick S. Kaplan</p> <p>University of Pennsylvania, USA 同時通訳有</p>	
	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">■ 患者の立場から</p> <p style="font-weight: bold;">西村 由希子</p> <p>特定非営利活動法人 ASrid</p>	
	<p style="font-weight: bold;">和田 旺</p> <p>FOP患者当事者</p>	
	<p style="font-weight: bold;">Moira Liljesthröm</p> <p>Presidente Fundación FOP - Argentina Research Committee member International FOP Association (IFOPA) 同時通訳有</p>	
	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">■ 研究者の立場から</p> <p style="font-weight: bold;">片桐 岳信</p> <p>埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 病態生理部門</p>	
	<p style="font-weight: bold;">戸口田 淳也</p> <p>京大大学ウイルス・再生医学研究所/iPS細胞研究所</p>	
	<p style="font-weight: bold;">三品 裕司</p> <p>University of Michigan, USA</p>	
	<p style="font-weight: bold;">芳賀 信彦</p> <p>東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 リハビリテーション医学分野</p>	
	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">第2部</p> <p>16:00～16:30 (予定)</p>	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">パネルディスカッション</p> <p style="font-weight: bold;">進行：宮園 浩平</p> <p>東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻分子病理学分野</p>
	<p style="color: #008000; font-weight: bold;">司会</p>	<p style="font-weight: bold;">渡部 徹郎</p> <p>東京医科歯科大学大学院 歯医学総合研究科 硬組織病態生化学分野</p>

主催：第12回BMP国際カンファレンス
 協力：特定非営利活動法人 ASrid
 後援：難病医学研究財団、厚生労働省(予定)、文部科学省(予定)
 国立研究開発法人日本医療開発機構(AMED)(予定)

お問い合わせ

第12回国際BMPカンファレンス運営事務局 市民公開講座係
 株式会社コングレ内
 FAX: 03-5216-5552 E-mail: bmptokyo2018@congre.co.jp

図3：市民公開講座のパンフレット

FOP に関する治験の状況

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

今までに発行した Newsletter でも何度か触れてきましたが、FOP の原因遺伝子として *ACVR1* (*ALK2* と呼ばれます) が同定されて以来、FOP に対する治療薬の研究が世界各地の研究者により行われてきました。そのうちのいくつかでは、すでに FOP 患者さんを対象とした治験 (FOP の治療薬としての承認を得るために行われる臨床試験) が行われています。今回はこの治験の状況について説明したいと思います。

治験には、第 I 相から第 III 相までの 3 つの段階があり、通常は第 I 相で問題がなければ第 II 相、更に問題がなければ第 III 相と進んでいきます。第 I 相では、健常者 (病気でない方) を対象に薬を投与し、薬物動態 (薬が体にどのように吸収されどのように排泄されるか、など) や安全性を検討します。第 II 相では、少数の患者さんを対象に薬を投与し、患者さんにおける薬物動態と安全性の他に、有効性、つまり薬がその病気に対して有効であるか、を調べます。通常は薬の量を変えるなどして、適切な投与量も決めます。第 III 相では、第 II 相より大きな規模で患者さんを対象に薬を投与し、その有効性、安全性を検証します。第 II 相や第 III 相では、一部の患者さんには偽薬 (プラセボとも呼ばれ、本物の薬と同じ形をしているが、薬の成分を含まないもの) を投与し、本物の薬を投与した患者さんと、効果や副作用を比べることもあります。

現在日本では、FOP の治療薬の候補として 2 つの薬剤の治験が行われています。1 つはカナダの *Clementia* 社が進めている企業主導治験 (製薬会社を中心となって行う治験) で、パロパロテン (*palovarotene*) という薬剤の治験です。この薬は、レチノイン酸受容体ガンマと呼ばれる物質で、もともと慢性閉塞性肺疾患と呼ばれる成人の肺の病気の治療薬として開発されました。しかし治験を行うも有効性が確認されず市販されていませんでしたが、FOP に関する研究の結果、この薬が FOP における異所性骨化の予防に有効である可能性があり、動物実験を含む基礎研究を経て治験が行われるに至りました。慢性閉塞性肺疾患に対する治験として過去に第 I 相治験が行われ、健常者における薬物動態や安全性は確認されていたので、パロパロテンの治験では第 I 相は省かれることになり、2014 年か

ら第 II 相治験が海外の数か国の施設で、数十名の患者さんを対象に行われました。第 II 相治験は途中でプロトコールを一部変更しながら 2017 年まで行われましたが、これにより安全性と一定の有効性が確認されました。引き続いて 2017 年末頃から第 III 相治験がより多くの国で行われ、日本もその中に入っています。2018 年 8 月までに治験の対象となる患者さんの募集が終わり、現在治験が進行中です。

もう 1 つの日本でされている治験は、京都大学 iPS 細胞研究所の戸口田淳也先生が中心となって進めている医師主導治験 (医師が中心となって行う治験) で、ラパマイシン (一般名: シロリムス) という薬剤の治験です。この薬は mTOR というシグナル伝達因子の働きを抑える作用があり、これによりアクチピン A という物質が FOP において異所性骨化発生の引き金となることを阻害します。ラパマイシンは日本ではリンパ脈管筋腫症というまれな肺の病気の治療薬として使用されており、また海外では腎臓などの臓器移植に際して免疫抑制剤として使われています。ラパマイシンの治験は、第 II 相と第 III 相を兼ねる形で行われており、現在国内の 4 つの施設で進んでいます。

これら以外に海外では、アメリカの *Regeneron* 社による企業主導治験として、抗アクチピン抗体の *Garetosmab* (*REGN2477*) という薬物の治験が進んでいます。これは新たに開発された薬ですので、第 I 相治験から開始になり、現在海外で第 II 相治験に入っています。パロパロテンやラパリムスが飲み薬であるのに対し、この薬剤は 4 週間ごとに静脈注射により投与します。

これら 3 つの治験の結果が出て、実際に薬剤が FOP 患者さんに使えるようになるには、もうしばらく時間がかかると思います。一方で、これら以外にも FOP の治療薬の研究が世界中で進んでいます。患者さんやご家族には、今後もこの Newsletter や研究班のホームページを通じて情報をお伝えするように致します。また IFOPA (*International FOP Association*) のホームページ (<https://www.ifopa.org/>) にある、*Clinical Studies and Trials* のページにも新しい情報が出ていますので、興味のある方は確認してください。

H30 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 30 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」のもとで活動をしました。

第 1 回班会議は 6 月 16 日、第 2 回班会議は 11 月 24 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 回では芳賀が「進行性骨化線維異形成症 - 多施設研究進捗状況」を発表し、また戸口田淳也先生が基礎講演として「iPS 細胞を活用した異所性骨化疾患の研究」を講演されました。また第 2 回では芳賀が「FOP の国内多施設研究と国際的活動の状況」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 の国内多施設研究と国際的活動の状況」

東京大学リハビリテーション医学 芳賀 信彦

FOP 研究班では国内多施設研究として、日本における患者数調査を以前に行い、男女がほぼ同数であること、50 歳以上の患者さんが 3 名いること、国内の患者数は少なくとも 60 ~ 84 名であることを報告してきました。患者数は調査への回答率を考慮すると、もっと多いかもしれません。現時点で FOP 研究班のメンバーが把握している患者は 49 名で、44 名では遺伝子検査が行われ、41 名は FOP に最も多いとされる R206H の遺伝子変異を ACVR1 遺伝子に認めています。また若年期のレントゲン所見について 3 つの研究を研究班メンバーが行っており、手足の指、かかとの骨、頸椎に早期から変化を認めることを報告しています。こういった研究班の活動により FOP という病気と、早期の所見が多く医師に伝わったためか、2007 年以前に生れた患者 30 名中 2 歳前に診断されたのは 4 名であるのに対し、2008 年以降では 8 名中 7 名が 2 歳前に診断されていることが分かっています。患者さんの日常生活活動（ADL と呼びます）や生活の質（QOL と呼びます）等

も調査してきました。16 ~ 42 歳の 6 名を対象とした ADL の調査では、点数が低いのは、身づくろい、入浴、階段、着替えといった項目ですが、4 年間で明らかな変化がありませんでした。また同じ患者さんを対象とした QOL の調査では、身体機能の項目が国民標準値に比べて低いのに対し、それ以外のカテゴリーは国民標準値に近いこと、やはり 4 年間で明らかな変化がなかったことが分かりました。これらの結果は、本 Newsletter でも紹介した第 12 回国際 BMP カンファレンスで発表し、また医学雑誌に公表すべく総説として投稿しているところです。

国際的活動の状況としては、世界における創薬の状況と治験における問題点、現在進めている診療ガイドラインの改訂の状況、IFOPA で行われている患者レジストリーの状況と日本におけるレジストリーである難病プラットフォームについて報告しました。

FOPに関わる福祉サービス

今回は小児慢性特定疾病について解説したいと思います。Newsletr10号ではFOPが2015年7月に認定された「指定難病」について解説しましたが、小児慢性特定疾病は指定難病とは異なる制度です。

小児慢性特定疾病は、9疾患群を対象として1974年に創設された、小児慢性特定疾患治療研究事業を起源としています。その後何度かの改訂を経て、2014年に児童福祉法の一部が改正され、2015年に現在の小児慢性特定疾病対策が全面施行に

なりました。小児慢性特定疾病に関する基本的な方針として、①公平かつ安定的な医療費助成、②児童の自立を支援するための事業の実施、③治療方法等に関する研究の推進、が挙げられており、小児慢性特定疾病の条件は、①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期に脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること、とされています。本制度の対象は18歳未満の患者さんですが、18歳到達時点で引き続き治療が必要と認められる場合は20歳未満まで医療費助成を延長可能です。現在は16疾患群756告示疾病（包括的病名を除く）が対象となっており、FOPは16疾患群のうち「骨系統疾患」の疾患群に含まれる形で2018年4月に認定されました。

FOPの診断を受け、医療費助成等を希望される場合は、以下のように手続きを行います。本制度では、予め都道府県知事等に指定された「指定小児慢性特定疾病医療機関」が行う医療に限り、小児慢性特定疾病患者の医療費助成の対象となります

ので、自治体のホームページ等を参考に指定医療機関を受診し、「小児慢性特定疾病指定医」に医療意見書を書いてもらい、自治体に申請します。これを小児慢性特定疾病審査会が審査し、患者・家族に認定・不認定の通知が来ます。医療費の助成には、家族の年収や患者の重症度に応じて自己負担額が定められています。また歩行支援用具、車いすなどの日常生活用具の給付を行っている自治体もあります。一般に定期的な外来診察のみで治療や大きな検査等を受けない場合は、自己負担額とのバランスを考えて医療費助成の申請をしない、という選択肢も考えられます。もし今後FOPに対する治療薬が使えるようになり、それにかかる費用が高額になる、といった場合には、この制度を活用することが考えられます。申請の流れやメリットはやや複雑ですので、あらかじめお住いの役所の福祉窓口等に相談するのが良いでしょう。

(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。現在FOPに対する薬剤の研究が進み、すでに治験が日本で行われています。また現在、FOP患者さんのレジストリー制度の準備を進めており、国内の患者さんの情報を研究班で収集し一元化する計画も立っています。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