

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 研究の現状

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の発症頻度

● 200万人に1人

● 国内に約40人?

FOP研究班

- 芳賀信彦：東京大学医学部リハビリテーション医学
- 川端秀彦：大阪府立母子保健総合医療センター整形外科
- 鬼頭浩史：名古屋大学大学院医学系研究科
機能構築医学専攻運動・形態外科学講座整形外科
- 中島康晴：九州大学大学院医学研究院整形外科学分野
- 片桐岳信：埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病理生態部門
- 神菌淳司：北九州市立八幡病院小児救急センター
- 前田隆秀：日本大学松戸歯学部小児歯科学

進行性骨化性線維異形成症(FOP)に関する臨床研究プロジェクト

全体研究

- 1) 国内の患者さんの把握(死亡、診断中断例を含む)
- 2) 国内の患者さんの診療情報収集
- 3) 主に国内から発信された論文等

分担研究=収集した診療情報の解析

- 1) 臨床所見とその自然経過(合併症を含む)
- 2) 検査所見(病理、画像を含む)
- 3) 治療歴とその効果
- 4) 診断基準・重症度分類の策定
- 5) 診療指針の策定

研究成果の公表

学会・論文等(医療従事者向け)
HP開設(患者さん向け、医療従事者向け)
疾患に関するガイドブック(患者さん向け)

基礎研究

HPの開設と広報効果



開設から現在まで 問合せ3件

▶ 患者さんより
側頭骨に骨化が確認されたFOP疑いの成人患者さんよりの問合せ
→診断確定しないとのことでpending

▶ 医師
50代男性患者さんの在宅主治医より、情報提供、遺伝子解析に関する問合せ
→遺伝子解析は片桐先生へ
胃瘻造設を行ったとのことで、情報提供を依頼

▶ 歯科医師
30代女性患者さんの歯科主治医より、資料提供依頼
→歯科治療に関する資料を送付



HP開設(2008.3.3)~6.3までの週毎のアクセス数(合計784アクセス、513ユーザー)

Dept. of Rehabilitation Medicine
Graduate School of Medicine
The University of Tokyo

関連学会へのアンケート(一次調査)

FOPおよび類似疾患の診療経験(個人情報を除く)

日本整形外科学会認定施設 2027施設

日本リハビリテーション医学会研修施設 415施設

日本小児科学会専門医研修施設 526施設

計 2968施設

Dept. of Rehabilitation Medicine
Graduate School of Medicine
The University of Tokyo

2008.5.22現在

	アンケート 回収率	FOP 診療経験	類似疾患 診療経験	類似疾患 内容
整形外科	891/2027 (44.0%)	39施設 55名	14施設 14名	POH* 1名、FOP疑い 2名 リポジストロフィー 1名、診断不明 10名
リハビリ科	237/415 (57.1%)	11施設 13+α名	2施設 2名	強皮症? 1名 診断不明 1名
小児科	341/526 (64.8%)	15施設 29名	3施設 3名	POH* 2名 診断不明 1名
計	1469/2968 (49.5%)	65施設 97+α名	19施設 19名	

*POH: Progressive Osseous Heteroplasia

Dept. of Rehabilitation Medicine
Graduate School of Medicine
The University of Tokyo

明らかな重複を除くFOP90例

2008.5.22現在

性別 男47名 女40名 不明3名

最終診察時年齢 10歳未満 19名

10~19歳 36名

20~29歳 13名

30~39歳 13名

40~49歳 3名

50歳以上 3名

不明 3名

診察状態 現在診療中 60名

過去に診察 24名

死亡 4名

不明 2名

Dept. of Rehabilitation Medicine
Graduate School of Medicine
The University of Tokyo

患者会を通じた情報収集

診療を受けている(受けたことがある)医療機関、医師

① 医療機関名: _____ 診療科: _____
 医師名: _____ 過去1年の受診の有無: 有 無

② 医療機関名: _____ 診療科: _____
 医師名: _____ 過去1年の受診の有無: 有 無

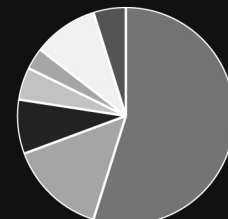
③ 医療機関名: _____ 診療科: _____
 医師名: _____ 過去1年の受診の有無: 有 無

:
:

Dept. of Rehabilitation Medicine
 Graduate School of Medicine
 The University of Tokyo

回答: 19名(男8名、女11名) 年齢 4~47歳(平均22歳)

受診診療科数: 1~6(平均3.3)、延べ62科
 整形外科 34(20)、小児科 9(7)
 内科 5(4)、歯科口腔外科 3(2)
 漢方 2(1)、その他 6(3)、不明 3(1)
 ()は過去1年間に受診歴有り



● 整形外科 ● 小児科 ○ 内科 ● 歯科口腔外科 ● 漢方
 ● その他 ○ 不明

受診医療機関: 大学病院 23
 小児病院 8(肢体不自由児施設を含む)
 リハビリテーション病院 5
 その他病院 22
 診療所 4

Dept. of Rehabilitation Medicine
 Graduate School of Medicine
 The University of Tokyo

BRIEF COMMUNICATIONS

nature
genetics

published online 23 April 2006

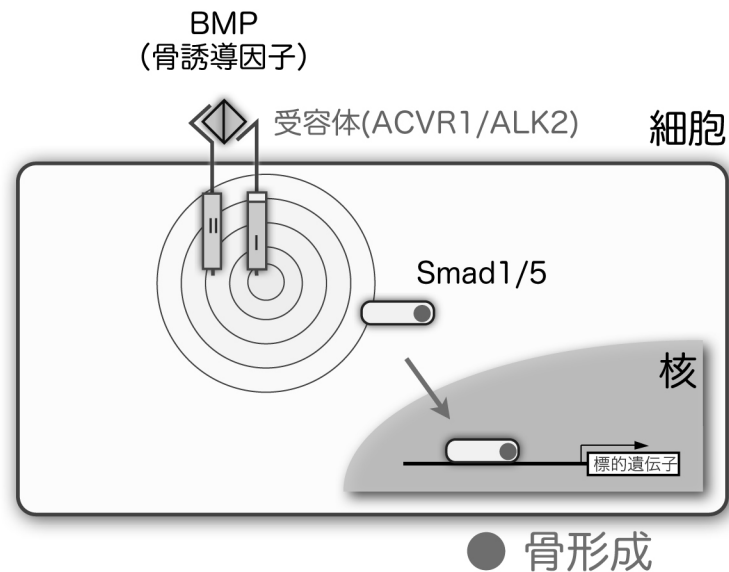
A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva

Eileen M Shore¹⁻³, Meiqi Xu^{1,2}, George J Feldman^{1,2}, David A Fenstermacher⁴⁻⁶, The FOP International Research Consortium, Matthew A Brown⁷ & Frederick S Kaplan^{1,2,8},

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal dominant disorder of skeletal malformations and progressive extraskeletal ossification. We mapped FOP to chromosome 2q23-24 by linkage analysis and identified an identical heterozygous mutation (617G→A; R206H) in the glycine-serine (GS) activation domain of ACVR1, a BMP type I receptor, in all affected individuals examined. Protein modeling predicts destabilization of the GS domain, consistent with constitutive activation of ACVR1 as the underlying cause of the ectopic chondrogenesis, osteogenesis and joint fusions seen in FOP.

Shore et al. (2006) Nat. Genet. 38:525-527

ALK2(R206H)は構成的活性型受容体である



Clinical Report
A Unique Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva
With an *ACVR1* Mutation, G356D, Other Than the
Common Mutation (R206H)

Hirokazu Furuya,^{1,2*} Koji Ikezoe,^{1,3} Lixiang Wang,⁴ Yasumasa Ohyagi,² Kyoko Motomura,²
 Naoki Fujii,¹ Jun-ichi Kira,² and Yasuyuki Fukumaki¹

¹Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka, Japan

²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

³Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama, Japan

⁴Division of Human Molecular Genetics, Research Center for Genetic Information, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka, Japan

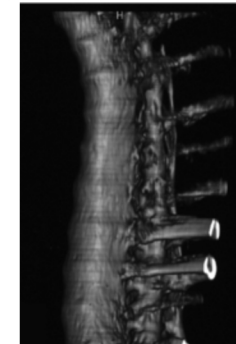
Received 15 June 2007; Accepted 10 September 2007

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal dominant congenital disease characterized by progressive heterotopic endochondral osteogenesis with great-toe malformations. A 617G > A (R206H) mutation of the activin A type 1 receptor gene (*ACVR1*) has been found in all previously reported patients with FOP. Thus, this is one of the most specific of all disease-associated mutations. We report here on a 62-year-old man with slowly progressive FOP and a novel mutation in *ACVR1*. He developed difficulty in moving his shoulder since age 10 years due to contraction of the shoulder joint. The symptoms progressed slowly, and he could not walk at age 36 years and was bedridden at 55 years. He also showed rigid spine, baldness, sensorineural hearing loss, and hypodactyly accompanied by abnormal

ectopic ossification. Analysis of *ACVR1* and its cDNA revealed that the patient is heterozygous for a mutation, 1067G > A (G356D). Typing of SNPs located in the ~0.5-Mb region spanning *ACVR1* and its neighbor genes suggested that 1067G > A is a de novo mutation. These results give a clue to better understanding of FOP as well as of the mild clinical symptoms in the patient. © 2008 Wiley-Liss, Inc.

Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP); rare mutation; activin A type 1 receptor gene (*ACVR1*); bone morphogenetic protein (BMP); bone morphogenetic protein receptor (BMPR); single-nucleotide polymorphism (SNP)

FOP症例



国立病院機構 大牟田病院 古谷博和先生

進行性骨化性線維異形成症 (FOP)

- ALK2遺伝子の変異
- 筋再生
- 遺伝子診断
- 病態モデル

