

## 進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化発症前の骨格の特徴に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 講師

研究要旨 異所性骨化発症前の進行性骨化性線維異形成症 2 例の臨床所見、レントゲン所見を検討した。母趾の変形、母指の短縮および頸部の伸展制限が特徴的な臨床所見であり、第一中足骨および第一中手骨の短縮や変形、頸椎椎弓および棘突起の肥厚、長管骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見などが早期に認められるレントゲン所見であった。

## A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（FOP）では、学童期頃より異所性骨化が発症、進行することが多く、乳幼児期には明らかな骨化を認めることは少ない。有効な治療法がない現状では、正確な早期診断により骨化の進行を増悪させる外傷、不必要な検査や侵襲的な医療行為を避けることが重要である。FOP は BMP の I 型受容体である *ACVRI* の遺伝子変異により発症することが知られており、遺伝子診断が可能である<sup>1</sup>。しかし、臨床的に FOP を疑わなければ遺伝子診断には結びつかない。本研究では、異所性骨化発症前の FOP における身体的特徴を検討して、早期診断の一助となり得る臨床所見、およびレントゲン所見を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

*ACVRI* の遺伝子変異（617G>A; R206H）を有する異所性骨化発症前の 2 例の FOP 症例に対し、臨床的、X 線学的に身体的特徴を検討した。

## C. 研究結果

症例 1 は 10 ヶ月の男児。父親は外反母趾と頸部の腫瘤に対し、3 歳時と 7 歳時に手術を受けた。12 歳時に臨床的に FOP と診断され、32 歳時に遺伝子変異（*ACVRI* 617G>A; R206H）を確認した。症例 1 は在胎 38 週で出生し、精神運動発達に問題はなかった。臨床的には明らかな両側の外反母趾変形（図 1）と頸部の伸展制限を認めた。外反母趾は第一中足骨遠位の過剰骨化と基節骨の著しい低形成を伴っていた（図 2）。第一中手骨と母指基節骨も短縮していた（図 3）。頸椎では椎弓および棘突起が著しく肥厚していた（図 4）。大腿骨頸部は幅が広く、骨軟骨腫様所見を伴っていた（図 5）。

症例 2 は 7 歳の男児。出生時より両側の外反母趾変形を認め数カ所の整形外科を受診したが、診断には至らなかった。初診時、症例 1 と同様、母趾の変形（図 6）と頸部の伸展制限を認めた。X 線学的には母趾は単趾節で第一中足骨遠位の変形を伴った外反母趾を呈していた（図 7）。第一中手骨と母指基節骨も症例 1 と同様に短縮していた（図 8）。頸椎の後方成分の肥厚は著明で、C5/6 および C7/T1 には骨性癒合を認めた（図 9）。大腿骨頸部は太く、長幹骨の骨幹

端部には骨軟骨腫様所見を認めた(図10)。

図1: 症例1、右母趾



図2: 症例1、右足XP



図3: 症例1、右手XP



図4: 症例1、頸椎XP



図5: 症例1、股関節XP



図6: 症例2、右母趾



図7: 症例2、右足XP

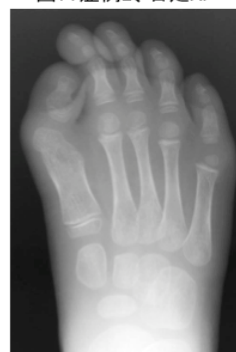


図8: 症例2、右手XP



図9: 症例2、頸椎XP



図10: 症例2、両膝XP



#### D. 考察

異所性骨化発症前の FOP における身体的特徴を詳細に記述した報告は少ない<sup>2</sup>。我々は FOP の早期の臨床所見として母趾の変形と頸部の伸展制限を、レントゲン所見として第一中足骨および第一中手骨の短縮と変形、頸椎後方成分の肥厚、幅の広い大腿骨頸部、および長幹骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見を明らかにした。これら種々の骨格変形は、BMP シグナルの異常に基づく先天的あるいは生後ごく早期に出現する骨格形成異常と思われる。

BMP シグナルは指(趾)における胎生期の細胞凝集および軟骨原基分化に関与するといわれている<sup>3</sup>。なぜ指(趾)の変形が母指(趾)に限局するかは明らかではないが、近年、*ACVRI* の非定型的な変異により欠指(趾)症など重度な指(趾)の変形を呈する FOP が報告されている<sup>4, 5</sup>。遺伝子型の相違により BMP シグナルの機能や強度が異なることにより、様々な指(趾)の表現型を呈するかもしれない。

頸椎の変形に関しては、BMP の antagonist である *noggin* の欠損マウスにおいて、本研究で認められたような棘突起や椎体の外側塊の骨性癒合が報告されている<sup>6</sup>。*Noggin* 欠損マウスでは BMP の活性は上昇しており、過剰な BMP シグナルが頸椎の hypertrophy を引き起こす一因と示唆される。

FOP では早期より骨軟骨腫様所見を多発性に認めた。また、大腿骨頸部の形態も多発性骨軟骨腫症と類似する。多発性骨軟骨腫症は *EXT1*、*EXT2*、*EXT3* の遺伝子変異によって発症するが、ヘパリン硫酸プロテオグリカンの合成障害をきたす<sup>7</sup>。軟骨分化において、ヘパリン硫酸プロテオグリカンの合成低下により細胞表面の Indian Hedgehog (*Ihh*) の発現が上昇し、parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) negative feedback loop に影響を及ぼすことが報告されている<sup>8</sup>。BMP の過剰発現により軟骨膜における *Ihh* の発現が上昇することが知られており<sup>9</sup>、BMP/*Ihh*/PTHrP loop の障害が FOP における骨軟骨腫の発生に関連しているかもしれない。

FOP では誤診や診断遅延がしばしば問題となる。それにより、不必要な検査や侵襲的医療行為により骨化を増悪させることも起こりえる<sup>10</sup>。本研究で明らかにしたさまざまな臨床的、X線学的所見に基づいて FOP を疑い、遺伝子解析で早期に確定診断することが極めて重要である。

#### E. 結論

異所性骨化発症前の進行性骨化性線維異形成症 2 例の臨床所見、レントゲン所見を

検討した。母趾の変形と頸部の伸展制限が特徴的な臨床所見であり、第一中足骨および第一中手骨の短縮や変形、頸椎後方成分の肥厚、幅の広い大腿骨頸部、長管骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見などが早期に認められるレントゲン所見であった。

#### F. 文献

1. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor *ACVR1* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet.* 2006;38:525-7.
2. Kaplan FS, Xu MQ, Glaser DL, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2008;121:e1295-300.
3. Bandyopadhyay A, Tsuji K, Cox K, et al. Genetic analysis of the roles of BMP2, BMP4, and BMP7 in limb patterning and skeletogenesis. *PLoS Genet.* 2006;2:e2116-30.
4. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor *ACVR1*. *Hum Mutat.* 2009;30:379-90.
5. Furuya H, Ikezoe K, Wang L, et al. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an *ACVR1* mutation,

G356D, other than the common mutation (R206H). *Am J Med Genet.* 2008;146A:459-63.

6. Wijgerde M, Karp S, McMahon J, et al. Noggin antagonism of BMP4 signaling controls development of the axial skeleton in the mouse. *Dev Biol* 2005;286:149-57.
7. McCormick C, Leduc Y, Martindale D, et al. The putative tumour suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet.* 1998;19:158-61.
8. Koziel L, Kunath M, Kelly OG, et al. Ext1-dependent heparan sulfate regulates the range of Ihh signaling during endochondral ossification. *Dev Cell.* 2004;6:801-13.
9. Zhang D, Schwarz EM, Rosier RN, et al. ALK2 functions as a BMP type I receptor and induces Indian hedgehog in chondrocytes during skeletal development. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1593-604.
10. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, et al. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2005;116:e654-61.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Mishima K, Kitoh H, Katagiri T, Kaneko H,

Ishiguro N. Early clinical and radiological characteristics in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg (Am)* (accepted)

##### 2. 学会発表

- 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における骨化発症前の骨格異常について 第25回東海小児整形外科懇話会 2010. 2. 13 (名古屋)
- 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、片桐岳信、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症の家族例. 第21回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2009. 12. 5 (松山)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他