

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

FOP variant 症例における臨床所見に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授  
研究協力者 中原 康雄 東京大学リハビリテーション部助教

研究要旨 FOP の代表的な臨床所見として出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられている。その中で、これまで FOP 診断の指標として考えられてきた、典型的な FOP の症状とは異なる表現型を呈し、遺伝子診断にて FOP と診断された 2 症例を経験したため臨床症状の検討を行った。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) は、有病率が約 200 万人に 1 人という稀な遺伝性疾患である。研究班では 6 年前に FOP 患者を診療する可能性のある診療科（整形外科，小児科，リハビリテーション科）を対象としたアンケート調査を行い、国内に 80 名前後の患者がいることを推定し、病態解明を目指しデータベースの構築を含め症例の蓄積に向けた活動を行っている。その中で、これまで FOP 診断の指標として考えられてきた、典型的な FOP の症状「出生時よりの母趾の所見(母趾短縮，外反変形)や 10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化」とは異なる表現型を呈し、遺伝子診断にて FOP と診断された 2 症例を経験したため臨床症状の検討を行った。

B. 研究方法

出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲により異所性骨化が出現した症例(症例 1)と、出生後正常発達で 7 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、打

撲により異所性骨化が出現した症例(症例 2)の病歴調査，臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った。

(倫理面での配慮)

患者より本研究への協力に関し書面で同意を得た。発表に際しては個人を特定できないような配慮を行った。

C. 研究結果

症例 1 は 22 歳男性。家族内に FOP の症例はいない。出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲を契機とし腰部に異所性骨化が出現。足趾は全体に短い，母趾の変形は明らかでなかった。X 線検査では、左右傍脊柱筋の成熟した異所性骨化に加え、頸椎の形態変化、両側脛骨近位内側骨皮質内に軽度骨硬化病変、両手第 1 中手骨軽度短縮、両足第 4, 5 趾 DIP 関節欠損がみられた。遺伝子診断を埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクトで行い、結果 2011 年に報告された非典型的な FOP 症状を呈する新規 mutation *ACVRI* (587 T>C) の世界 2 例目であることが分かり、*Am J Med Genet A* に報告した。

症例 2 は 17 歳女性。家族内に FOP の症例はいない。出生後正常発達で 7 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、打撲を契機として頸椎癒合を指摘され、以後、肩や肘の可動が徐々に増悪し、頸部周囲の腫脹、左下顎～前頸部腫脹に伴う開口障害や背部のフレアアップもみられるようになった。足趾は全体に短い、母趾短縮は明らかでなかった。X 線検査では、肩関節、肘関節、股関節や傍脊柱筋内の異所性骨化に加え、第 3～第 6 頸椎までの後方要素の骨性癒合がみられた。遺伝子診断の結果、2010 年に報告された新規 mutation *ACVRI* (774G>T) の 3 例目であることが分かり、現在投稿準備中である。

#### D. 考察

以前は、ほとんどの報告にて FOP の代表的な所見として出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられていた。しかし、最近では母趾の形態異常が無く、比較的発症時期の遅い FOP variant の報告が出てきており、mutation と発症時期の関連性についての言及もされている。本症例の臨床症状は、FOP の代表的な所見である出生時よりの母趾の形態異常がなく、それに加えて症例 1 は発症時期が通常より遅く緩徐進行性であり、症例 2 では通常は、乳幼児期より何となく体が硬いと親が感じていることが多いことと比較すると典型的 FOP としては発症が遅いものの、その後の進行は早く年齢の割には病状が進行しているなど典型例とは異なる表現型を示していた。遺伝解析にてこれまで多くみられていた *ACVRI* 変異(617G>A)ではなく、1～数例の報告しかない変

異 *ACVRI* (587 T>C), *ACVRI* (774 G>T) が見つかри、mutation の部位と臨床症状に関連性があることが改めて示唆された。これは rare variant な報告であるというだけでなく、典型的 FOP とは違った臨床所見を呈する症例でみられた症状をよりサポートするという点において非常に意義があり、そこから mutation の生体内での機能や病型の関連性の研究にも更につながることが期待される。

#### E. 結論

典型的 FOP の臨床所見とは異なる FOP variant 症例の病歴調査、臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った結果、世界で 2 例目となる *ACVRI* (587 T>C) mutation, 3 例目となる *ACVRI* (774G>T) を同定した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakahara Y, Katagiri T, Ogata N, Haga N. *ACVRI* (587T>C) mutation in a variant form of fibrodysplasia ossificans progressiva: Second report. *Am J Med Genet A* 2014;164(1):220-224

##### 2. 学会発表

- 1) 中原康雄、真野浩志、岡本悟士、正田奈緒子、戸島美智生、井口はるひ、野口周一、緒方直史、芳賀信彦：進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価。第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会，

2013. 6. 13-6. 15, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし