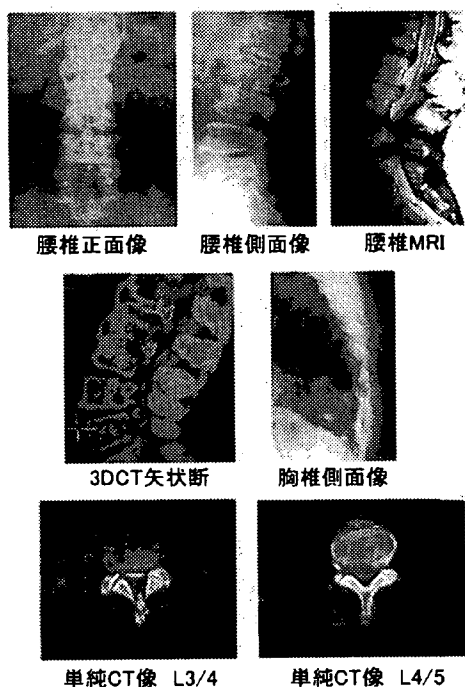


ようになり、腰痛も増強してきたため手術目的にて入院。入院時、運動障害はないが右 L4-S1 領域に軽度の知覚鈍麻を認めた。術前の JOA score は 4 点。単純 X 線像にて L1/2、L2/3、L3/4、L4/5 レベルに OPLL を認めた。頸椎、胸椎に OPLL は認められないものの、全脊椎で前縦靱帯および棘上靱帯は骨化傾向が著しく、DISH 様脊椎であった。MRI、脊髓造影(myelography)、ミエロ CT にて L3/4、L4/5 レベルでの硬膜管の圧迫を認めた。手術は L3-5 の pedicle screw を用いた後方固定(PLF)および L3/4、L4/5 の部分椎弓切除を行ない、OPLL 自体は扱わなかった。

年前より症状出現し、近医にて MRI で L5/S1 の異常を指摘されるも牽引等の保存的治療を行い、経過を観察されていた。3 ヶ月前より徐々に下肢痛増強したため、精査加療目的にて入院。入院時、運動感覚障害はないが、安静時にも左下肢外側の痛み、痺れを認めた。術前 JOA score 14 点。全脊椎にわたり変性および骨化所見乏しいが、単純 X 線像、断層撮影、CT および MRI にて L5/S1 レベルに OPLL とヘルニアを認めた。手術は L5/S の後方除圧固定(PLIF)を行い、術後症状消失し良好な経過にて退院。退院時 JOA score 27 点。

図2. 症例1

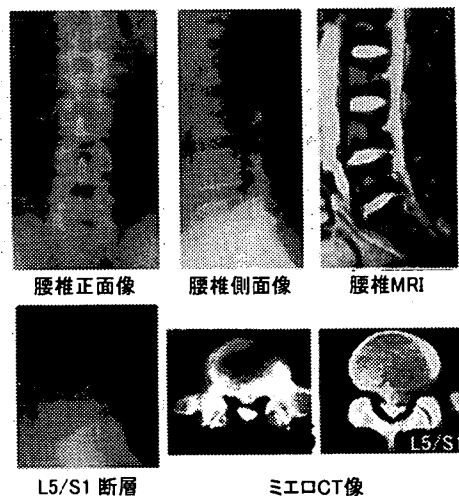


術後、頻尿感は残存したものの、下肢症状、腰痛、間欠性跛行は消失し退院した。退院時 JOA score 17 点。

症例 2: 38 歳、男性

主訴は左臀部から左下肢外側の痛み、痺れ。1

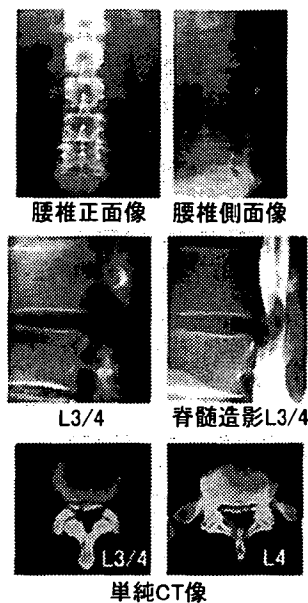
図3. 症例2



### 症例 3: 40 歳、女性

主訴は腰痛、右臀部から大腿内側の痛み、200m 程度の間欠性跛行。1 年 2 ヶ月前より腰痛および右臀部痛が出現し、徐々に大腿内側の痛みも出現。近医入院し、神経根ブロック等の保存的加療で一旦症状改善していたが、3 ヶ月前より症状増悪し、間欠性跛行も著明となったため手術目的で入院した。入院時、知覚運動障害なし。右大腿神経過伸展テスト強陽性。反射正常。単純レントゲン像、脊髓造影、CTにてL2/3、L3/4に OPLL を認める。術前の JOA score は 12 点。手術は L3/4 椎弓切除および OPLL 切除を行った。術後軽い腰痛残存するも、下肢症状ならびに間欠性跛行は消失。退院時 JOA score 20 点。

図4. 症例3

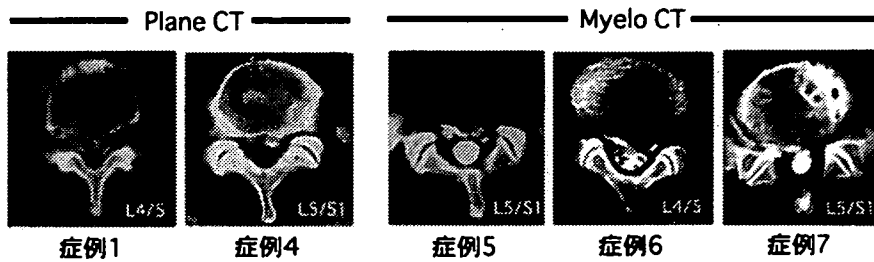


### E. 考察

腰椎 OPLL に関する報告は少なく、殆ど全てが本邦のものであるが、その頻度は野田ら<sup>1)</sup>によると従来考えられていたよりもかなり高頻度(6 年間で 50 例)であるとされ、また、後藤ら<sup>2)</sup>の報告によると一般腰痛患者 281 例中 26 例 9.3%に腰椎部

OPLL が合併していたとされる。さらに頸椎 OPLL 患者に限定すれば、腰椎部に OPLL を合併する割合は 12-19%近くに上るという報告<sup>2)3)</sup>もある。しかし、腰椎部の解剖学的特徴により OPLL が馬尾神経の圧迫症状を呈するにはかなりの狭窄率が必要であると考えられ、典型的な腰部脊柱管狭窄症の原因になるケースは非常に稀であると予測される。実際に、今回我々の経験した腰椎部手術症例中に於いても OPLL が病態に直接関与していると考えられた症例はわずかに 10 例であり、全体の 0.15%程度であった。腰椎部 OPLL の診断に関しては、骨棘形成や隅角解離との鑑別が困難な症例も多いと考えられるが、Tamura<sup>4)</sup>らは腰椎 OPLL の診断として、PLL の走行に沿った弓状の骨化が見られること、椎体後縁の解離がないこと、高度の変性や異常可動性がないことを挙げており、頸椎部 OPLL の存在や頸胸椎部での著明な骨化傾向は診断の助けになるとしている。後藤らは腰部脊柱管内小骨化巣と OPLL を組織学的層現象の視点から、後縦靭帯と椎間板線維輪の両層に骨化形成が進む I 型と後縦靭帯骨化のみの II 型に分類しているが<sup>2)</sup>、この鑑別は 3DCT 矢状断画像がなければ困難であり、今回の 10 症例に於いても全例で脊柱管内に明らかな骨化形成は確認されたものの I 型と II 型との鑑別は困難であった。10 症例のうち、加齢の変性とは明らかに異なる DISH 様の骨化を呈していた症例は 2 例であり、この 2 例はいずれも多椎間に OPLL を認めた。残りの 8 例(多椎間 OPLL 症例 2 例含む)は変性が軽度であり、椎間板高も比較的保たれていた。症状に関しては、10 症例中 8 例において神経根症状が認められ、腰椎部 OPLL の病態は根症状が主体である傾向が見られた。下肢症状に左右差がない馬尾症状を呈していた 2 例は

図5. OPLLの偏在



狭窄率が 65.7%と 61.1%と最も大きく、脊髓造影でも完全ブロック像を呈していたため、もともと発育性の脊柱管狭窄に高度の OPLL 形成のために LCS 症状を呈したものと考えられた。また、混合型の症状を呈していた 2 例に関してはいずれも L1/2 レベルに OPLL が存在しており、上位腰椎ほど馬尾症状を呈しやすい傾向にあることが推測された。上位腰椎では PLL は幅広く、下位腰椎では幅が狭いため、下位腰椎 OPLL が直接神経根症状を呈する可能性は低いとの考察もあるが<sup>4)</sup>、実際に神経根性症状を呈していた症例の CT 画像をみると狭窄率自体は小さい症例でも OPLL が左右のどちらかに偏在し神経根を圧排している像を呈しており(図 5)、また野田らの報告でも腰椎 OPLL の症状は根性症状が主体であったとされる<sup>1)</sup>。下垂足を呈した 3 例のうち 2 例はヘルニア合併例であったが、1 例は術中所見でもヘルニアはなく OPLL による神経根の圧迫が確認された。手術に関しては一般的には後方除圧と OPLL 切除が主体とされるが<sup>1) 5) 6) 7)</sup>、OPLL を完全に切除するためには前方法が望ましいとの報告もある<sup>2) 4)</sup>。ヘルニアの合併も稀ではなく、ヘルニアのみの摘出で症状が軽快する症例も報告されているため<sup>5)</sup>、OPLL を完全に切除する必要もない症例も実際には多いと考えられる。今回の症例では 8 例に後方手術を行い良好な結果であったが、前方を行った 1 例は他院にて後方除圧を施行されるも症状に改善が見られなかった症例であり、それぞれの病態や骨化程度に合わせ

た手術法が検討されるべきである。

#### F. まとめ

- 1) 腰椎部 OPLL にて手術的加療を加えた 10 症例につき報告した。
- 2) 腰椎部 OPLL のため手術を行った症例数は腰椎部手術症例のわずか 0.15%であり、その頻度は非常に低かった。
- 3) OPLL の局在頻度は L4/5 が最も高く、次いで L2/3、L3/4、L5/S1 であり L1/2 が最も低かった。
- 4) 症状は上位腰椎では馬尾症状が主体であり、下位腰椎では神経根症状が主体と考えられた。
- 5) 症例により骨化の程度、部位および症状は様々であり、病態に合わせた術式の選択が必要である。

#### 参考文献

1. 野田基博ほか: 腰椎後縦靭帯骨化症の病態と臨床像. 臨整外, 23:433-439, 1988
2. 後藤澄雄ほか: 腰部後縦靭帯骨化の病態と治療. 整形外科 MOOK, 50:317-329, 1987
3. 和田光司ほか: 頸椎後縦靭帯骨化症患者における全身靭帯骨化所見の X 線学的検討. 臨整外, 23:489-494, 1988
4. Tamura M et al., Surgical treatment of lumbar ossification of the posterior longitudinal ligament. J Neurosurg Spine, 3:230-233, 2005

5. 泉清治ほか:腰椎後縦靱帯骨化を伴う症例の  
治療経験. 整形外科, 42:893-989, 1991

なし

6. 保坂泰介ほか:腰椎後縦靱帯骨化症の 1 例.  
整形外科, 45:457-460, 1994

#### G. 研究発表

なし

7. 大串幹ほか:多発性腰椎後縦靱帯骨化の治  
療経験. 整外と災外, 37:635-638, 1988

#### H. 知的財産権の出願登録状況

なし。

#### F. 健康危険情報

V F O P

## 日本における進行性骨化性線維異形成症患者の診療状況に関する研究

分担研究者 芳賀信彦 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授

分担研究者 川端秀彦 大阪府立母子保健総合医療センター整形外科 主任部長

分担研究者 鬼頭浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 助教

分担研究者 中島康晴 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 助教

分担研究者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授

研究要旨 FOP の日本における有病率を明らかにすること、診療に関する情報を収集することを目標とした調査を開始した。

### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の有病率は 200 万人に 1 人とされているが、日本における患者数は不明である。また患者は、異所性骨化が主に四肢・体幹に生じるため整形外科を受診することが多いが、病状進行や合併症予防のためには整形外科以外の関与も必要とされている。本研究の目的は、FOP の日本における有病率を明らかにし、診療に関する情報を収集することである。

### B. 研究方法

#### 1) 関連学会に対するアンケート調査

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)の延べ 2968 施設を対象とし、FOP および FOP 類似疾患の患者の診療経験を訊ねるアンケート調査を行った。今回は患者個人情報に配慮し、患者の性別、診察状態(現在診療中、過去に診療していた、

死亡、のいずれか)、最終診察時の年齢層(10 歳未満、10~19 歳、20~29 歳、30~39 歳、40~49 歳、50 歳以上)のみを調査した。

#### 2) 患者会を通じたアンケート調査

FOP 患者会の会員に対し、現在診療を受けている、あるいは過去に診療を受けたことがある医療機関および医師名を訊ねた。

### C. 研究結果

#### 1) 関連学会に対するアンケート調査

1350 施設から回答を得た(回収率 45.5%)。FOP の診療経験があると答えたのは 56 施設であり、のべ患者数は 82 名であった。この中には、多くの重複が含まれると考えるが、明らかな重複を除くと患者数は 76 名であり、性別は男 40 名、女 33 名であった。診察状態は現在診療中 46 名、過去に診療していた 23 名、死亡 3 名、不明 3 名であった。最終診察時の年齢は、10 歳未満 16 名、10~19 歳 31 名、20~29 歳 9 名、30

～39歳13名、40～49歳3名、50歳以上1名、不明3名であった。FOP類似疾患の診療経験ありと回答したのは18施設(のべ患者数18名)であり、疾患名の内訳は、POH (progressive osseous heteroplasia) 3名、FOP疑い2名、ホジストフォー1名、強皮症疑い1名、不明11名であった。

## 2) 患者会を通じたアンケート調査

17名の患者から回答を得た。性別は男7名、女10名、年齢は4～47歳(平均21歳)であった。患者1名あたりの受診診療科数は1～7(平均3.1)でのべ53科にわたり、その内訳は、整形外科30、小児科8、内科4、歯科口腔外科2、漢方2、その他5、不明2であった。受診医療機関の種別では、大学病院23、小児病院8(肢体不自由児施設含む)、その他の病院20、診療所4であり、診療科目として最も多い整形外科のみに限ってみると、大学病院11、小児病院8(肢体不自由児施設含む)、その他病院9、診療所2であった。

## D. 考察

日本におけるFOPの有病率や診療状況について今まで報告はない。有病率は一般に200万人に1人とされており、これを日本に当てはめると60名強の患者がいることになる。今回の調査は、患者が診療を受ける可能性のある3診療科を対象に行ったが、重複のチェックに限界がある、回収率が不十分であるという問題点がある。しかし、今回の調査で死亡・不明を除き69名(重複

の可能性あり)の患者数を把握したことから、200万人に1人という有病率は日本にもほぼ当てはまると考える。性差が明らかでない点は従来の報告と同様であった。

患者会を通じたアンケート調査からは、医療機関の受診に関する情報を得た。診療科別では、整形外科、小児科が多く、大学病院や小児病院(肢体不自由児施設を含む)に受診している患者が多かった。

今後FOPに関する研究を進めていくためには、日本におけるFOP患者のより詳細な診療情報を把握する必要がある、今回の調査をさらに進める必要がある。

## E. 結論

FOPの日本における有病率を明らかにすること、診療に関する情報を収集することを目指した調査を開始した。今後、調査をさらに進める必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 芳賀信彦, 川端秀彦, 鬼頭浩史, 中島康晴: 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, 第18回日本小児整形外科学会, 2007. 11. 2-3

## G. 知的財産権の出願・登録情報

該当なし

## 国内の進行性骨化性線維異形成症患者の ALK2 遺伝子解析

分担研究者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授  
研究協力者 福田 亨 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 助教

研究要旨 国内 FOP 患者の ALK2 遺伝子の塩基配列を解析し、FOP を発症した患者全例に ALK2 遺伝子の 617G>A 変異を確認した。

### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; FOP) は全身の筋組織内や周囲の膜、腱、および靭帯などに異所性の骨化が起こる常染色体優性の遺伝病である。昨年、アメリカ・ペンシルバニア大学の Frederick S. Kaplan 教授らのグループにより、Bone Morphogenetic Protein (BMP) の I 型受容体の 1 つである ALK2/ACVR1 遺伝子に 617G>A 変異が同定され、ALK2 が FOP の責任遺伝子である可能性が示された。そこで本研究では、国内 FOP 患者における ALK2 遺伝子の変異の有無の確認を目的に、患者および血縁者の染色体 DNA を用いて ALK2 遺伝子の塩基配列解析を行った。

### B. 研究方法

患者に対する血液サンプルの提供は、主に FOP 患者会 J-FOP-光-を通じて依頼した。インフォームドコンセントに基づき、本研究への参加に同意の得られた患者および血縁者より血液を採取した。得られた血液サンプルより染色体 DNA を調整後、PCR にて ALK2 の各エクソン断片を増幅した。増幅した遺伝子断片を鋳型とし、Direct sequencing 法により塩基配列を解析し、変異の同定を行った。

### (倫理面への配慮)

一連の本研究計画は、埼玉医科大学倫理委員会の承認 (472-II) を得た。血液サンプルの提供にあたっては、各患者の主治医によるインフォームドコンセント後、同意書への捺印を得た上で採血を行った。

### C. 研究結果

埼玉医科大学では、臨床検査部を含む FOP に関連する各診療科の医師と研究者から構成される FOP 診療・研究プロジェクトを組織し、効率的に遺伝子解析を行うことができる体制を整えた。患者会を通して、本研究への参加に同意の得られた患者 16 名、およびその血縁者 28 名 (合計 44 名) について、ALK2 遺伝子のエクソン (E1-E9) の塩基配列を解析したところ、15 名の患者において E4 中の 617G>A 変異を確認した。本変異は FOP を発症していない血縁者には認められず、FOP に相関すると考えられる 617G>A 以外の変異も確認されなかった。

唯一、1 名において ALK2 遺伝子の 617G>A 変異が確認されず、ALK2 遺伝子の他の領域にも変異の認められない患者が確認された。しかし、本患者はその後の詳細な臨床的な診断から、FOP に典型的な外反母趾を示さず、他の所見からも FOP ではないことが判明した。

さらに、患者会からではなく、他の医療機関や患者家族から直接要請を受け、FOPの可能性が疑われる4例についてALK2遺伝子の塩基配列を解析した。その結果、解析した4例中2例について、先の結果と同様に617G>A変異を確認した。

#### D. 考察

本研究により、国内FOP患者においてもALK2遺伝子の617G>A変異が確認された。これまで、FOPを迅速かつ正確に診断できる方法は確立されておらず、FOPの確定診断までに平均4年以上を要していたことが報告されている。今回の研究結果は、世界的にFOPの原因がALK2遺伝子における特定の塩基の置換である可能性を示している。さらに、FOPに於いては遺伝子診断が有効に機能することを示している。今後、FOPに特徴的とされる外反母趾を含む拇指の奇形の有無とALK2遺伝子の変異解析を併せて行うことで、迅速で正確なFOPの診断が可能になると考えられる。

ごく最近、KaplanらのグループはALK2遺伝子の617G>A以外の4種の変異を報告した。しかし、本研究で確認された日本人における遺伝子変異は全て617G>Aであったことから、少なくともALK2遺伝子の617G>A以外の変異は非常に希なケースであると予想された。このため、今後の遺伝子解析はALK2遺伝子における617G>A変異の確認を第一の選択枝とすることで、さらに効率的にFOPの診断できると考えられる。

#### E. 結論

本研究により、国内FOP患者でもALK2遺伝子変異を同定した。今回、確認された変異は、FOPを発症した全17例で共通の

617G>Aであった。今後は、まず、ALK2遺伝子の617G>A変異を検査することで、FOPの迅速で正確な診断が可能になると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tomoyasu, A., Higashio, K., Kanomata, K., Goto, M., Kodaira, K., Serizawa, H., Suda, T., Nakamura, A., Nojima, J., Fukuda, T., and Katagiri, T. (2007) Platelet-rich plasma stimulates osteoblastic differentiation in the presence of BMPs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361: 62-67.

##### 2. 学会発表

- 1) 野島淳也、福田 亨、鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信：BMPによる筋分化の抑制はSmad4の核移行によって制御される。第25回日本骨代謝学会学術集会
- 2) 福田 亨、鹿又一洋、野島淳也、神菌淳司、河原 啓、織田弘美、中山耕之介、宮園浩平、自見英治郎、大湾一郎、片桐岳信：筋組織内で異所性骨化が起こるFibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)の発症メカニズムの解析。第25回日本骨代謝学会学術集会
- 3) 野島淳也、福田 亨、鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信：BMPによる筋分化の抑制はSmad4の核移行で制御される。第14回BMP研究会
- 4) 福田 亨、神田将和、鹿又一洋、野島淳也、新垣晴美、神菌淳司、野口康男、

- 岩切 清文、近藤健男、黒瀬純一、遠藤健一、中島康晴、千代延友裕、河原啓、西田佳 弘、織田弘美、大竹明、中山耕之介、小森哲夫、丸木雄一、宮園浩平、自見英 治郎、大湾一郎、岡崎康司、片桐岳信：Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) で見られる BMP 受容体 Alk2 の変異とその機能解析。第 14 回 BMP 研究会
- 5) 福田 亨、神田将和、鹿又一洋、野島淳也、中村 篤、織田弘美、池淵研二、大竹明、小森哲夫、中山耕之介、難波聡、丸木雄一、供田 洋、宮園浩平、自見英 治郎、大湾一郎、岡崎康司、片桐岳信：筋組織で異所骨形成を伴う Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) の発症メカニズムの解析。第 5 回 RCGM フロンティアシンポジウム
- 6) 野島淳也、福田 亨、鹿又一洋、中村 厚、依田哲也、片桐岳信：BMP による筋芽細胞から骨芽細胞への分化誘導における Smad 依存的シグナルの役割。第 5 回 RCGM フロンティアシンポジウム
- 7) 水野洋介、八木 研、須田立雄、片桐岳信、福田 亨、岡崎康司：骨芽細胞分化に参与するマイクロ RNA の同定。第 5 回 RCGM フロンティアシンポジウム
- 8) 野島淳也、依田哲也、片桐岳信：BMP による筋芽細胞から骨芽細胞への分化誘導における Smad 依存的シグナルの役割。第 49 回歯科基礎医学会学術大会
- 9) 福田亨、神田将和、鹿又一洋、野島淳也、中村厚、神菌淳司、中島康晴、織田弘美、池淵研二、大竹明、小森哲夫、中山耕之介、難波聡、丸木雄一、供田洋、宮園浩平、自見英治郎、大湾一郎、岡崎康司、片桐岳信：筋組織で異所骨形成を伴う Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) の発症メカニズムの解析。第 30 回日本分子生物学会年会
- 10) 野島淳也、福田亨、中村厚、鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信：BMP による細胞分化制御における Smad の役割。第 30 回日本分子生物学会年会
- 11) Fukuda, T., Kohda, M., Kanomata, K., Nojima, J., Kamizono, J., Oda, H., Nakayama, K., Ohtake A., Miyazono, K., Jimi, E., Owan, I., Okazaki, Y., and Katagiri, T.: A constitutively activated BMP receptor, ALK2, induces heterotopic bone formation in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). 29th ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting
- 12) Nojima, J., Fukuda, T., Kanomata, K., Yoda, T., and Katagiri, T.:
- 13) Smad1 and Smad4 differentially regulate osteoblast differentiation and myogenesis in myoblasts. 29th ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting
- G. 知的財産権の出願・登録情報  
該当なし

## 進行性骨化性線維異形成症に関する研究（第4回国際 FOP シンポジウム報告・臨床部門）

分担研究者 芳賀信彦 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授

研究要旨 平成 19 年 8 月に、フロリダで開催された第 4 回国際 FOP シンポジウムに参加し、FOP の医学的管理や福祉に関する有益な情報を得た。

### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は全身の筋肉や筋膜、腱、靭帯などに異所性骨化を生じる疾患である。国際的なサポートグループである IFOPA (International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association) は 1988 年に FOP 患者である Jeannie Peeper が研究ファンドを立ち上げるための NPO として設立したもので、1991 年に第 1 回の国際シンポジウムが開催された。平成 19 年 8 月アメリカ合衆国フロリダ州オーランドの J. W. Marriott ホテルに於いて第 4 回国際 FOP シンポジウムが開催され、これに参加する機会を得たので、臨床面を中心に報告する。

### B. 研究方法

シンポジウムは 4 日間行われ、このうちプログラムが集中する 2 日目と 3 日目に参加した。この中で臨床に深く係るプログラムとして、Medical Clinics、麻酔と手術に関するワークショップ、患者・家族によるワークショップ、リソースセンターについて報告する。

### C. 研究結果

#### 1) Medical Clinics

シンポジウムでは、Medical Education Clinic、Dental/orthodontic Clinic、OT/PT Clinic、Facial Study 3D-photograph の 4 つのクリニックが開催されたが、時間の関

係で Medical Education Clinic と Dental/orthodontic Clinic にのみ参加した。

Medical Education Clinic は、FOP 研究の第一人者であるペンシルバニア大学の Frederick S. Kaplan 教授が患者を診察する形で行われ、医療関係者・研究者の同席が許された。医療関係者は筆者の他、欧州、南米からも参加があった。患者は北米、南米からの参加が多かったが、北欧の他、日本からも 1 名が参加した。歩行可能な小児から、ほぼ全介助の状態の成人まで、患者の年齢、病状は多様であった。南米の患者には、FOP に対する手術の悪影響が認識されず、手術を繰返している者もあった。診察は同席する医療関係者・研究者とディスカッションしながら進められ、多くの患者を経験することができ、非常に有益であった。

Dental/orthodontic Clinic はペンシルバニア大学歯学部小児歯科の Burton L. Nussbaum 准教授が担当しており、筆者は日本から参加した患者の診察に同席した。FOP 患者の歯科治療では、不用意な開口や伝達麻酔による症状の悪化が報告されているが、歯肉の浅い層への局所麻酔は問題ないが、智歯の治療などには全身麻酔を行うとのことであった。また、将来問題を起こす可能性のある智歯は、開口制限などが強くないうちに予防的に抜歯する方針とのことであった。

## 2) 麻酔と手術に関するワークショップ

ジェファーソン大学の Grunwald 教授が講演と質疑応答を行った。彼は FOP 患者の麻酔を多く手がけており、南米や欧州からも患者が来ているとのことであった。全身麻酔は全例ファイバースコープを用いて経鼻挿管しており、また脊柱変形や大関節の拘縮・拘縮のある患者では、体型に合わせた手術台をあらかじめ準備するとのことであった。

## 3) 患者・家族によるワークショップ

シンポジウムには患者・家族によるワークショップが多く組まれていたが、筆者は teenager の患者と母親による Building Independence for Children のワークショップと、患者の父親だけによる Telling It Like It Is: Building a Strong Future のワークショップに同席した。いずれも、患者や家族の本音を聞くことができ、有益であった。

## 4) リソースセンター

シンポジウムの 2 日目と 3 日目には、リソースセンターと呼ばれる会場がオープンしており、FOP 患者の生活に役立つ道具・器具などが展示、販売されていた。病状が進行すると、開口制限、手が顔に届かない、歩けない、といった障害のために日常生活動作が著しく制限されるが、恐らく患者自身の経験から役立つと考えられる道具が多く揃えられており、また本やパンフレットも充実していた。またここでは、IFOPA の関連商品も販売しており、収益は IFOPA の運営資金に当てられるようであった。

## D. 考察

FOP は根本的な治療法が未確立であるのみならず、外傷や外科的治療が病状を悪化させるという、医療が介入しにくい疾患である。しかし IFOPA の積極的な活動により、医学的管理や福祉の面で大きな進歩があったことが、今回のシンポジウムに参加して知ることができた。今回知りえたことを、日本の FOP 診療に生かすことが重要であると考えられる。

また、患者・家族によるワークショップを通して、FOP という進行性の疾患をもつ患者や家族が持つ医療以外の問題点を少しだけ知ることができた。日本でも FOP の患者団体が活動を行っており、このような企画が今後日本でも行われると考える。

## E. 結論

今回の第 4 回国際 FOP シンポジウムでは、IFOPA の活動を通じて進歩してきた医学的管理や福祉を知ることができ、非常に有益であった。

## F. 研究発表

該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録情報

該当なし

## 進行性骨化性線維異形成症に関する研究（第4回国際 FOP シンポジウム報告・基礎部門）

分担研究者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授

研究要旨 平成 19 年 8 月に、フロリダで開催された第 4 回国際 FOP シンポジウムに参加し、FOP に関する新しい遺伝子変異などの情報を得た。

### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; FOP）は全身の筋組織内や周囲の膜、腱、および靭帯などに異所性の骨化が起こる常染色体優性の遺伝病である。平成 18 年、アメリカ・ペンシルバニア大学の Frederick S. Kaplan 教授らのグループにより、Bone Morphogenetic Protein (BMP) の I 型受容体の 1 つである ALK2/ACVR1 遺伝子に 617G>A 変異が同定され、ALK2 が FOP の責任遺伝子である可能性が示された。

平成 19 年 8 月フロリダ州オーランドの J. W. Marriott ホテルに於いて、第 4 回国際 FOP シンポジウムが開催された。これは、国際 FOP 協会が主催したもので、同協会が 7 年ぶりに開催したものである。

本シンポジウムは、主に世界各国の患者とその家族を中心とした一般人向けに、FOP に関する新しい情報を提供すると共に、平行して FOP のクリニックが開かれる形式を取った。さらに、FOP に携わる医師、歯科医師、研究者なども参加して情報の交換が行われた。そこで、本シンポジウムに参加し、最新の FOP に関する医学的情報を得る

ことを目的とした。

### B. 研究方法

平成 19 年 8 月 16 日から 19 日にかけてアメリカ合衆国フロリダ州オーランドの J. W. Marriott ホテルで開催された、第 4 回国際 FOP シンポジウムに参加した。特に、第 2 日目に行われたペンシルバニア大学の Frederick S. Kaplan 教授による基調講演の中で、前回のシンポジウムから今回までの 7 年間の研究における進歩が説明された。

### C. 研究結果

今回のシンポジウムに於いて、特に 3 つの FOP に関する医学的研究の進歩が紹介された。

#### 1) FOP の新しい遺伝子変異

すでに、平成 18 年に FOP の原因として ALK2/ACVR1 遺伝子の 617G>A 変異が報告されている。今回、症状的にも従来の FOP と少し異なる症例が解析された結果、同じ ALK2 遺伝子内の別の塩基に 4 つの新しい変異が同定された。

1 つは、成長遅延を呈する FOP で、619C>G

の変異が見出された。これは、従来の 206 番目のアルギニン残基がヒスチジン残基に置換する R206H 変異の隣に相当するアミノ酸残基が、グルタミンからグルタミン酸に置換する Q207E 変異であった。

2 つ目は、乳歯遺残や無月経などを呈する FOP の症例から、ALK2 受容体のキナーゼ領域に位置する 1067G>A 変異が同定された。この変異は、356 番目のグリシン残基からアスパラギン酸への置換 (G356D) を起こすものであった。

残りの 2 つは、どちらの場合にも指や爪の欠損、毛髪減少、思考障害を伴う FOP 症例であった。これらは、同じ 928 番目の塩基 G に変異が認められ、1 つは A に変異することで 328 番目のグリシン残基がグルタミン酸に置換 (G328E) し、もう 1 つは 928G>T により、グリシンがトリプトファン残基に置換 (G328W) する症例であった。

Kaplan らは、これらの症例を臨床症状から 3 つに分類し、従来の R206H による FOP を Classical FOP、Q207E と G356W を Atypical FOP、G328E および G328W を FOP variants と区別することを提唱していた。

## 2) ALK2 (R206H) の作用機序

平成 18 年に、FOP における ALK2 遺伝子の 617G>A が同定されたが、その変異受容体の機能的変化は不明であった。Kaplan らは、この変異によって ALK2 受容体が構成的活性型となることを下流シグナルの変化で示した。さらに、活性型となる機序として、アミノ酸置換により立体構造の変化を生じ、

本来、この領域に結合して活性を抑制するタンパク質 FKBP12 との結合親和性が低下する可能性を示した。さらに、コンピュータシミュレーションによると、この立体構造の変化は細胞内 pH に依存する可能性があるとのことであった。

## 3) FOP に対する免疫抑制剤の有効性

これまで、FOP の異所性骨化を抑制できるような治療は見出されていない。Kaplan らは、以前、FOP 患者のリンパ球に於いて、BMP-4 の発現が更新していることを報告した。この結果に基づき、骨髄移植が FOP に有効である可能性が示唆されていた。

今回、再生不良性貧血により骨髄移植を行った FOP 患者の症例が示された。本患者は、10 歳男児で姉の骨髄移植を受けたところ、移植後 14 年間はほぼ完全に骨化が抑制されていたとのことであった。しかし、免疫抑制剤の投与を中止したところ、骨髄細胞が姉の正常な ALK2 を発現しているにもかかわらず、再び異所性骨化が認められたという結果が示された。

## D. 考察

今回のシンポジウムに於いて、FOP に関する 3 つの新しい情報が得られた。

ALK2 遺伝子の新しい変異の同定は、FOP が従来の R206H 変異だけによるものではないことを示す。ただし、割合は ALK2 (R206H) が大多数と考えられるので、今後、遺伝子解析を行う場合にも 617G>A 変異を優先的に検討し、変異が認められなかった場合に

は、他の 4 つの変異を確認することが検査効率を上げると考えられる。

ALK2 (R206H) の機能的変化については、すでに我々の研究グループが構成的活性型変異であることを報告しており、今回の結果はそれを確認するものであった。受容体が活性化されるメカニズムとして、細胞内の結合因子 FKBP12 の関与が示されたが、生理的な ALK2 の機能が FKBP12 で制御されているか否かは明らかでなく、さらなる解析が必要と思われた。

FOP の治療法に関して、免疫抑制剤の有効性が示唆された。これまで、FOP に対してステロイド性あるいは非ステロイド性の抗炎症薬やビスフォスフォネート製剤などが用いられてきたが、いずれも異所性骨化を有効に抑制できていない。その中で、今回の報告では 14 年にわたり骨化を抑制できたという結果は極めて興味深い。FOP の発症機序に於いて、何らかの免疫反応の関与を示唆するものであり、治療法の確立と発症メカニズムの解明に大きな情報を提供する研究結果と思われた。

#### E. 結論

今回の第 4 回国際 FOP シンポジウムでは、FOP の新しい遺伝子変異の同定、変異 ALK2 受容体の機能変化とその機序、および免疫抑制剤による異所性骨化抑制の可能性、が示された。いずれも、今後我が国の症例に当てはまるかどうか、さらなる研究が必要である。

F. 研究発表  
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録情報  
該当なし

## 進行性骨化性線維異形成症の基礎研究・臨床研究のレビュー

分担研究者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授  
研究協力者 真鍋典世 立正佼成病院整形外科  
分担研究者 芳賀信彦 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授  
分担研究者 川端秀彦 大阪府立母子保健総合医療センター整形外科 主任部長  
分担研究者 鬼頭浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 助教  
分担研究者 中島康晴 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 助教

研究要旨 現在までの進行性骨化性線維異形成症に関する研究を、基礎・臨床の側面に分け、レビューした。

### A. 研究目的

平成 19 年度より進行性骨化性線維異形成症 (FOP) が、難治性疾患克服研究事業の対象疾患となった。研究を進めるにあたり、現在までの研究がどのように行われ、どこまでは分かっているかを知る目的で、レビューを行った。

### B. 研究方法

FOP に関する研究を基礎研究、臨床研究の側面に分け、過去の文献検索を中心にレビューを行った。なおこの2つのレビューは、平成 19 年 7 月 13 日に行われた第 1 回班会議でセミナーとして口演された。

### C. 研究結果

2 つのレビューのレジメを、次ページ以降に掲載する。

### D. 考察

FOP に関する基礎研究では、2006 年に責任遺伝子が報告されたことで、病態に関する研究が進みつつあることが分かった。しかし治療に関しては現時点でほとんど研究が進んでいない。一方臨床研究は、多様な側面について行われてきている。しかし、古い報告も多く、また日本からの報告は少ないことが分かった。

### E. 結論

FOP 研究のレビューを行った結果、基礎・臨床両面での研究進行状況を把握することができた。

### F. 研究発表

該当なし

### G. 知的財産権の出願・登録情報

該当なし

平成 19 年 7 月 13 日

第 1 回 FOP 研究班班会議

## 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する基礎研究の進歩

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

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, FOP) は、小児期に発症し、徐々に体幹から末梢の筋組織からへ異所性骨化が進行する遺伝性疾患である。ごく最近まで、FOP の発症原因は不明で、異所性骨形成の分子メカニズムも不明な点が多かった。しかし、2006 年、ペンシルバニア大学整形外科の Frederick S. Kaplan 教授らのグループにより、FOP の責任遺伝子が報告され (Shore et al, *Nat. Genet.* 38:525, 2006)、FOP の発症原因に関する研究が急速に進展しつつある。

FOP と類似した筋組織内における異所性骨化は、酸で脱灰した骨基質を移植することで誘導できることが知られていた。この活性本体は、Transforming Growth Factor- $\beta$  と相同性の高い Bone Morphogenetic Protein (BMP) と呼ばれる成長因子であることが明らかになっている。BMP には 15 種類以上の因子が同定されているが、特に BMP-2/4、BMP-5/6/7/8、GDF-5/6/7 に強い骨誘導活性が認められる。

筋芽細胞 (C2C12 細胞) の培養系に BMP を添加すると、成熟した筋細胞への分化が完全に抑制され、代わりに骨芽細胞の分化マーカーの発現が誘導される。BMP 以外にも筋分化を抑制する因子は数多く報告されているが、これらの中で筋芽細胞から骨芽細胞分化を誘導する因子は BMP しか報告されていない。筋組織中で異所性骨化を誘導する生理活性物質も BMP しか見いだされておらず、C2C12 細胞を用いた実験系は BMP の異所性骨誘導活性をよく反映したモデルと考えられる。

BMP の細胞内シグナルは、細胞膜に存在する 2 種類の膜貫通型セリンスレオニン受容体によって伝達される。BMP を結合した II 型受容体が I 型受容体をリン酸化し、それによって活性化された I 型受容体が細胞室内で Smad、p38 MAP キナーゼ、PI3 キナーゼ、JNK 等の情報伝達系を活性化する。種々の BMP が結合する受容体は、3 種類の II 型受容体と 4 種類の I 型受容体で組合せが異なると考えられている。

一連の BMP シグナルは、細胞外、細胞膜、細胞質、核内などで、さまざまな因子によって正または負に制御されることが知られている。FOP における骨化が BMP による骨形成と類似していることから、以前から BMP シグナルの伝達因子の異常が FOP の発症に関与する可能性が指摘されてきた。実際、1996 年にはリンパ球における BMP-4 の過剰産生が報告され、1999 年には BMP のアンタゴニストである Noggin 遺伝子の欠失が報告された。また、2001 年には Smad1 を含む第 4 染色体の領域と FOP の関連が遺伝学的連鎖解析から指摘されていた。

埼玉医科大学では、FOP の責任遺伝子を同定するために「FOP 診療・研究プロジェクト」を組織して、国内の FOP 患者の遺伝子解析に取り組んだ。その過程で、2006 年 4 月、Kaplan と Shore らのグループが、家族性 FOP の遺伝子解析から、BMP 受容体の一種である ACVR1/ALK2 遺伝子に共通して認められる変異を同定した。埼玉医科大学を含めていくつかの国内研究機関が遺伝子解析を行い、本邦でも、検討した全例で ALK2 遺伝子の 617 番目の塩基がグアニン (G) からアデニン (A) に置換したヘテロ接合体であることを確認した。

この ALK2 遺伝子における変異は、206 番のア르기ニン残基からヒスチジン残基への置換を引き起こす。すでに 1995 年、ALK2 の 207 番に相当するアミノ酸を酸性アミノ酸に置換すると、リガンド非依存的に細胞内シグナルが活性化される構成的活性型変異体となることが報告されていた。このような現象は、ALK2 のみならず、このファミリーの I 型受容体に共通して認められる現象であった。

FOP で見いだされた変異は、受容体を活性化する変異の近傍であったことから、我々は FOP の R206H 変異を導入した ALK2 受容体の機能を検討した。その結果、受容体の基質となる Smad1 のリン酸化が BMP 非依存的に誘導されること、さらに、その Smad の標的遺伝子のプロモーターが活性化されることを確認した。これらの結果は、FOP の発症機序の一部が、ALK2 受容体の変異による構成的活性化が原因である可能性を示している。

従って、FOP に対する有効な治療薬を開発するためには、この活性化された ALK2 受容体を阻害するような Smad7 や他の生理活性物質、あるいは Smad1/5/8 の発現を亢進させるようなシグナルに対する阻害剤が望ましいと考えられた。今後、このような阻害剤を開発するためには、C2C12 細胞のような *in vitro* のモデルに加え、*in vivo* の病態モデルも必須と考えられる。

07/13/07  
 東京医歯科大学  
 骨格形成学に関する基礎研究  
 東京医歯科大学 東京医歯科大学  
 〒113-8549 東京都文京区湯島 1-5-45

## 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する基礎研究の進歩

片桐 昌彦  
 埼玉医科大学ナリウム医学研究センター  
 皮膚生理部門

### Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (進行性骨化性線維異形成症)

*Shibata et al. (1996) N. Engl. J. Med. 334:117-124*

### Bone Morphogenetic Protein (BMP)

Ueno (1998) Science 281:1877-1880

### BMP-2はC2C12細胞の筋分化を抑制し 骨芽細胞への分化を誘導する

*Kang et al. (1998) J. Cell Biol. 122:1517-1524*

### BMPによるC2C12細胞の分化制御

筋管細胞  
 Myogenin  
 トロポニンT  
 ミオシン重鎖

骨芽細胞  
 Runx2/Cbfa-1  
 Osterix  
 ALP  
 オステオカルシン  
 PTH受容体

### BMPの細胞内情報伝達系

細胞膜

Type II セリン・スレオニンキナーゼ  
 Type I  
 Smad1/5/8  
 p38 MAPK  
 JNK  
 P-3K

転写因子の発現・骨芽細胞への分化誘導

### TGF-βファミリーのリガンド・受容体

<b>BMPs</b>	BMP-2/4 GDF-5 BMP-7	BMPR-II AcR-II AcR-IB	BMPR-IA BMPR-IB ACVR1A/ALK2 ALK1	骨形成
<b>TGF-β/ Activin</b>	TGF-β Activin Nodal	TBR-II AcR-II AcR-IB	TBR-I AcR-IB ALK7	増殖 癌

*Maniatis and Chen (1999) Curr. Opin. Cell Biol. 11:11-18*

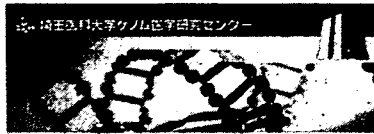
### BMP活性の調節因子

Inhibitors  
 Antagonists  
 Co-receptors

FOPとBMPシグナル関連遺伝子



- ⑨ 14q22-q23: BMP-4 (1996)
- ⑨ 17q21-22: Noggin (1999)
- ⑨ 4q27-q31: Smad1? (2000)



埼玉医科大学  
FOP診療・研究プロジェクト

[http://www.saitama-med.ac.jp/medlinks/saitama\\_univ\\_fop/web-content/index.html](http://www.saitama-med.ac.jp/medlinks/saitama_univ_fop/web-content/index.html)

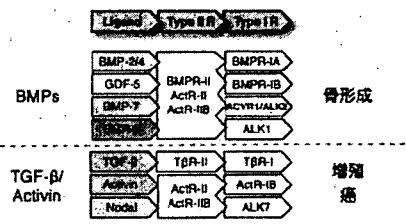
nature genetics  
BRIEF COMMUNICATIONS  
advance online 23 April 2008

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

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal dominant disorder of skeletal malformation and progressive heterotopic ossification. The original FOP is characterized by a 662G>A mutation in ACVR1. We identified a recurrent 617G>A mutation (G170>A) in the glycosylated ECD extracellular domain of ACVR1, a BMP type I receptor, in all affected individuals examined. Protein modeling predicts substitution of the CS domain, consistent with constitutive activation of ACVR1 in the heterozygous state of the single heterozygous, oligogenic and just before was in FOP.

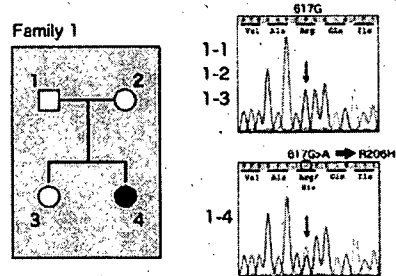
Elmer M Sherr<sup>1,2</sup>, Ming Gu<sup>1,2</sup>, George J Palmon<sup>1,2</sup>, David S Provencher<sup>1,2</sup>, The FOP International Research Consortium, Matthew A Stone<sup>1,2</sup> & Elizabeth J Foley<sup>1,2,3</sup>

TGF-βファミリーのリガンド・受容体

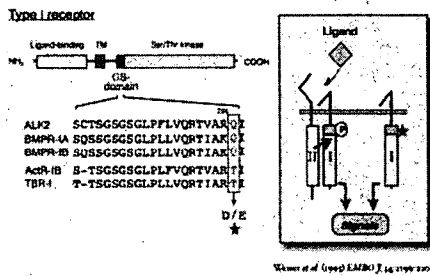


Marques and Chen (2007) Gene Dev. 21: 1-11 1482

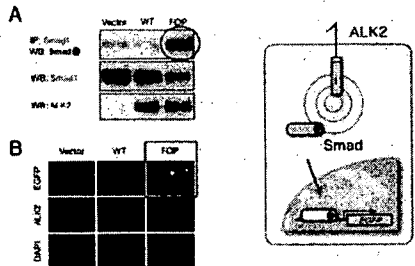
FOPにおけるACVR1/ALK2遺伝子の変異



GSドメインのアミノ酸置換によるI型受容体の活性化



ALK2(R206H)は構成的活性型である



FOP治療薬の可能性

