

X. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 分担研究

FOP の治療を目指した BMP シグナル抑制機構の解析に関する研究

研究分担者 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
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

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、骨形成を促す受容体タンパク ALK2 の変異によると考えられる。BMP 活性を抑制する分子として、補助受容体と考えられていた DRAGON と、Smad のホスファターゼ PPM1A の作用機序を解析した。DRAGON や PPM1A のような BMP シグナルの抑制因子は、FOP の治療を目指した新しい標的分子になる可能性がある。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP）は、主に筋組織の中で異所性骨化が進行する遺伝性疾患である。常染色体優性遺伝を示し、2006 年、2番染色体上の ACVR1/ALK2 遺伝子に家族性および孤発性 FOP に共通の、617G>A ヘテロ接合変異が同定された。

すでに我々は、この変異が ALK2 を構成的に活性化することで、骨形成を促進する Bone Morphogenetic Protein (BMP)の細胞内シグナルが活性化されることを見出した。そこで本研究では、FOP の治療法への応用を目指して、ALK2 活性を阻害するシグナルを解析した。

B. 研究方法

BMP の補助受容体と考えられている DRAGON、及びそのファミリーである RGMa と RGMc をマウス筋芽細胞からクローニングし、発現ベクターを構築した。また、BMP シグナルの中で転写因子 Smad のホスファターゼと報告されている PPM1A も、同様にクローニングして発現ベクターを構築した。

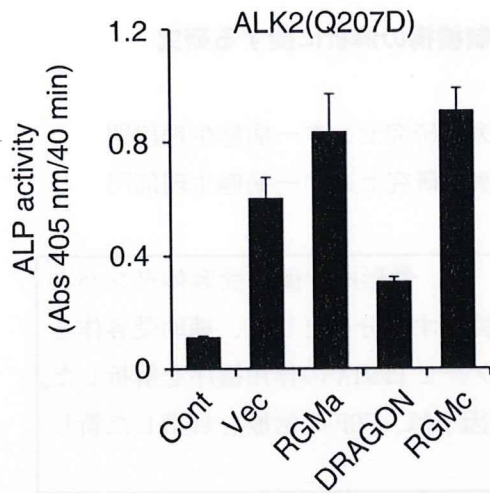
これらを、BMP シグナルで刺激した C2C12 にトランスフェクションし、骨芽細胞分化マーカーとして ALP 活性、BMP シグナルの指標として、BMP 初期応答遺伝子 Id1 のプロモーター・エンハンサーを含むルシフェラーゼレポーター活性を測定した。目的タンパク質は、ウエスタンブロット法、及び免疫染色法で検出した。

（倫理面での配慮）

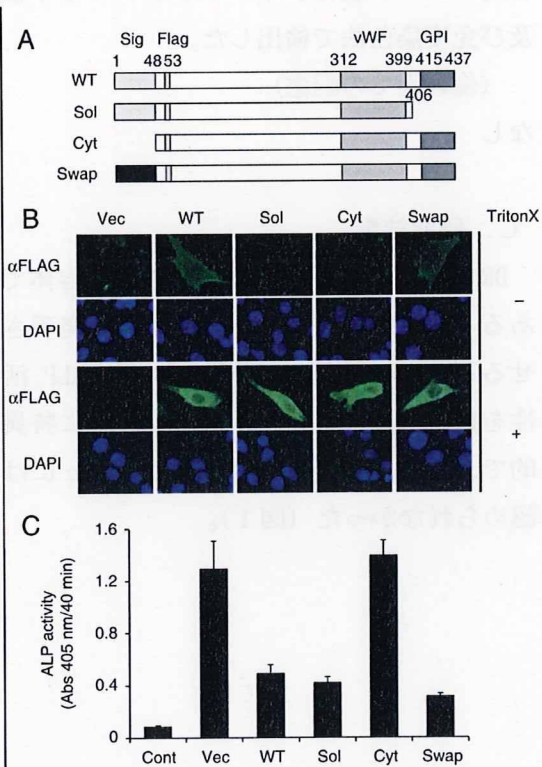
なし

C. 研究結果

DRAGON は、BMP の構成的活性型受容体である ALK2(Q207D)と共に筋芽細胞で発現させると、ALK2 によって誘導される ALP 活性を抑制した。この作用は DRAGON に特異的で、同じファミリーの RGMa と RGMc には認められなかった（図 1）。

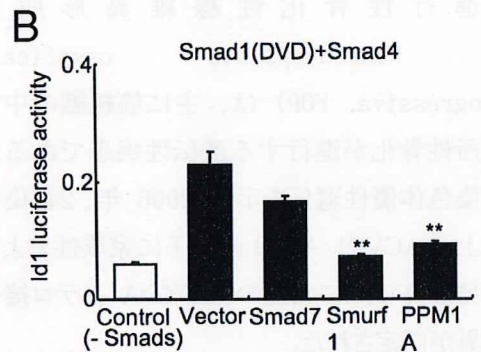
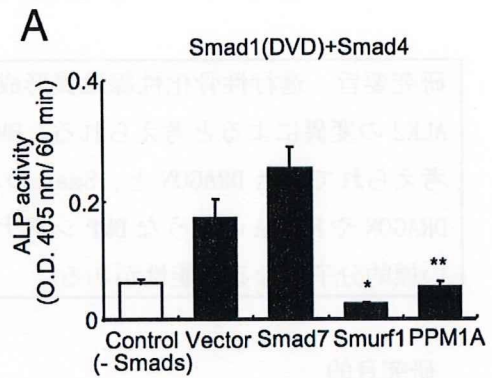


DRAGON による BMP 活性の抑制ドメインを解析したところ、シグナルペプチドを含む分泌型 DRAGON に抑制活性が認められ、他の分泌タンパク質のシグナルペプチドと置換しても、強い抑制活性が認められた (図 2)。

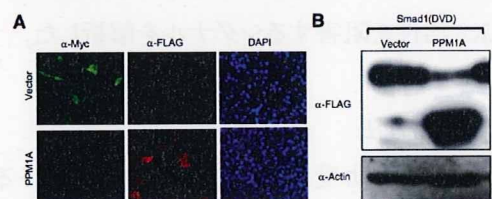


また、Smad のホスファターゼ PPM1A は、

抑制に必要と考えられる C 末端の BMP 受容体によるリン酸化部位に変異を導入した Smad1 変異体の活性も抑制した (図 3)。



Smad1 と PPM1A を共発現させると、Smad1 の発現量が低下することが、免疫染色法とウエスタンブロット法で確認された (図 4)。



D. 考察

DRAGON は、BMP の補助受容体として同定された分子で、肝細胞では BMP 活性を促進することが知られている。しかし、本研究の結果、少なくとも筋芽細胞では、DRAGON

によって BMP 活性が強力に抑制されることが判明した。この活性は分泌型 DRAGON に認められることから、細胞外で BMP 受容体等に作用するものと考えられた。

一方、SmadC 末端のホスファターゼとして知られる PPM1A は、予想されるリン酸化部位を持たない Smad1 の活性も強力に阻害した。このとき、Smad1 のタンパク質レベルが減少しており、脱リン酸化反応よりもタンパクの分解亢進が抑制の機序である可能性が考えられた。

DRAGON と PPM1A は、構成的活性型 BMP 受容体を抑制したことから、これらの発現亢進を促すことにより、FOP における BMP シグナルも阻害できる可能性が考えられる。

E. 結論

DRAGON や PPM1A のように構成的活性型 BMP 受容体を阻害する分子は、新しい FOP の治療法の確立に役立つ可能性がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kanomata K, Kokabu S, Nojima J, Fukuda T and Katagiri T. (2009) DRAGON, a GPI-anchored membrane protein, inhibits BMP signaling in C2C12 myoblasts. *Genes Cells* 14:695-702, 2009.

2) Kokabu S, Nojima J, Kanomata K, Ohte S, Yoda T, Fukuda T and Katagiri T. (2010) Protein phosphatase magnesium-dependent 1A-mediated

inhibition of BMP signaling is independent of Smad-dephosphorylation.

J Bone Miner Res, in press.

3) Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC and Shore EM. (2009) Fibrodysplasia ossificans progressiva ACVR1 R206H mutation activates ligand-independent and ligand-sensitive chondrogenesis and regulates zebrafish dorso-ventral patterning. *J Clin Invest* 119: 3462-3472.

4) Katagiri T. (2010) Heterotopic bone formation induced by bone morphogenetic protein signaling: fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Oral Biosci*, in press.

5) 片桐岳信 (2009) FOP (進行性骨化性線維異形成症). *Arthritis*, 印刷中.

6) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の発症メカニズムの解明と治療法. *日本未熟児新生児学会雑誌*, 印刷中.

7) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の発症メカニズム. *Clin Neurosci*, 印刷中.

2. 学会発表

1) 古株彰一郎、野島淳也、福田亨、大手聡、鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信：R-

Smad のホスファターゼ PPM1A による BMP 活性の抑制には Smad の脱リン酸化に依存しない分解が重要である。第 8 回松本ボーンフォーラム

2) 片桐岳信：筋肉が骨になる難病・進行性骨化性線維異形成症 (FOP)。第 20 回電頭サマースクール

3) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信：筋組織内に異所性骨化を生じる遺伝性難病 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva)。運動器科学研究会

4) 片桐岳信：筋組織における異所性骨化の機序解明と治療への応用。第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム

5) 片桐岳信：筋肉が骨になる難病・進行性骨化性線維異形成症 (FOP)。九州歯科大学 最新生命科学

6) 片桐岳信：「難病・進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の研究者から」。FOP 講演会

7) Katagiri T.: Roles of Smad pathways in the conversion of myoblasts to osteoblastic cells by BMPs. Gordon Research Conference on Bones & Teeth

8) 古株彰一郎、大手聡、野島淳也、依田哲也、福田亨、片桐岳信：Smad C 末端のホスファターゼ PPM1A と SCP1 はリンカー領域の MAPK リン酸化部位を介して BMP シグナルを抑制する。第 27 回日本骨

代謝学会学術集会

9) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信：Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) で同定された ALK2 変異体の解析。第 27 回日本骨代謝学会学術集会

10) 古株彰一郎、大手聡、福田亨、片桐岳信：Smad1 のリン酸化・脱リン酸化による骨芽細胞分化誘導の制御。第 16 回 BMP 研究会

11) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信：Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) で新たに同定された ALK2 変異体の解析。第 16 回 BMP 研究会

12) 片桐岳信、古株彰一郎、依田哲也：Smad1 のリン酸化・脱リン酸化による骨芽細胞分化誘導の制御。第 51 回歯科基礎医学会学術集会・総会

13) 片桐岳信：BMP の Smad 依存的シグナルによる筋芽細胞分化の抑制機構。第 64 回日本体力医学会大会

14) Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Katagiri T.: Functional Analysis of Mutant ALK2 Receptors Found in Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). 31st ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting

15) Kokabu S, Ohte S, Nojima J,

Kanomata K, Yoda T, Katagiri T.: PPM1A and SCP1 suppress BMP activity via novel mechanism independent of Smad C-terminal dephosphorylation. 31st ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting

3. その他
なし

16) 大手聡、福田亨、古株彰一郎、片桐岳信：骨芽細胞における Smad と Runx2 のクロストーク. 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム

17) 古株彰一郎、大手聡、依田哲也、福田亨、片桐岳信：Smad1 の骨芽細胞分化誘導活性は C 末端とリンカー領域のリン酸化により制御される. 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム

18) 塚本翔、佐藤康敬、鍋島麻子、大手聡、古株彰一郎、福田亨、片桐岳信：進行性骨化性線維異形成症 (FOP) で同定された ALK2 変異体の安定発現細胞の樹立. 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム

19) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信：Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) で同定された 10 種類の ALK2 変異体の機能解析. 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化に対する既認可カルシウムチャンネル ブロッカーの骨化抑制効果に関する研究

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

研究要旨 変異型 *ALK2* 強制発現ベクター、および *Id1* (BMP シグナルの標的遺伝子) プロモーターのレポーターベクターを遺伝子導入したマウス筋芽細胞株に、1040 種類の米国食品医薬品局 (FDA) 認可薬を添加したところ、2 種類のカルシウムチャンネルブロッカーが *Id1* のプロモーター活性を濃度依存性に低下させることを確認した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) では、炎症などを契機として骨形成タンパク (BMP) のレセプターである *ALK2* の恒常的活性化が生じ、その標的遺伝子である *Id1* の発現が促進することにより異所性骨化が進行する。現在のところ、FOP における進行性の骨化を抑制する有効な治療法はない。本研究の目的は、*Id1* 遺伝子のプロモーター領域に作用し、その発現を抑制する薬剤を薬効スクリーニング法により同定することである。

B. 研究方法

マウス筋芽細胞株 C2C12 は BMP 刺激によりアルカリフォスファターゼ (ALP) 陽性の骨芽細胞様細胞に分化する。変異型 *ALK2* ベクター、*Id1* の promoter を結合したルシフェラーゼレポーターベクター、転写調節ベクターを C2C12 に co-transfection した後、1040 種類の米国食品医薬品局 (FDA) 認可薬を添加して *Id1* promoter に対するルシフェラーゼアッセイを行い、*Id1* promoter 活性を低下させる薬剤の同定を

試みた。同定した薬剤の in vitro における骨芽細胞への分化抑制効果は、ALP の測定により評価した。また、薬剤による BMP シグナルの細胞内発現の抑制効果は、BMP の細胞内シグナル分子 Smad の Western blotting 法にて評価した。

C. 研究結果

複数回にわたりスクリーニングを施行して結果を統計的に解析したところ、2 種類のカルシウムチャンネルブロッカーが *Id1* のプロモーターを抑制しうる薬剤であることを確認した。両薬剤ともに、濃度依存性に *Id1* のプロモーター活性および mRNA の発現を抑制した。また ALP 活性も同様に、これらの薬剤により濃度依存性に低下した。さらに、Smad のリン酸化を Western blotting で検討したところ、一方の薬剤は Smad のリン酸化を抑制したのに対し、他方ではリン酸化抑制作用は認めなかった。

D. 考察

FOP における異所性骨化予防薬に関する研究では、dorsomorphin という BMP 特異的 blocker や、それより毒性が低く阻害効

果が強い LDN-193189 という低分子化合物などの報告があるが、臨床応用には安全性が問題となる。本研究では、既存の薬剤の持つ未知の薬効に期待するスクリーニング法により、心血管疾患で使用実績のある2種類のカルシウムチャンネルブロッカーが細胞レベルで FOP における骨化シグナルを抑制しうることを示した。これら薬剤の安全性は担保されているため、研究成果の臨床応用が早期に可能となる。

一方の薬剤は Smad のリン酸化を抑制したのに対し、他方ではリン酸化に影響を及ぼさなかったため、これら薬剤は異なる作用機序を有すると思われる。今後、これらの薬剤の作用機序を細胞レベルで明らかにするとともに、動物実験により *in vivo* における骨組織形成抑制効果の検討をさらに進める必要がある。

FOP では外科的侵襲は炎症を惹起するため禁忌とされているが、FOP における異所性骨化を抑制する薬剤が同定されれば、新たな骨化の予防に役立つだけでなく、その薬剤の術前投与により、異所性骨化の外科的切除が可能になるかもしれない。また、異所性骨化による開口障害や胸郭運動制限を予防することで、FOP 患者の予後改善に結びつく可能性もある。

E. 結論

2 種類の既認可カルシウムチャンネルブロッカーは、FOP の遺伝子変異を導入したマウス筋芽細胞株において、*Id1* 遺伝子のプロモーター活性および ALP 活性を抑えた。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 山本隆一郎、鬼頭浩史、石黒直樹、増田章男、大野欽司. 進行性骨化性線維異形成症における骨化予防薬の検討—薬効スクリーニング法を用いて— 第24回東海小児整形外科懇話会 2009. 2. 14 (名古屋)
- 山本隆一郎、鬼頭浩史、石黒直樹、増田章男、大野欽司、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症における骨化予防薬の検討. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会 2009. 11. 5-6 (横浜)
- 鬼頭浩史、山本隆一郎、片桐岳信、大野欽司、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における骨化予防薬の検討. 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

進行性骨化性線維異形成症における医療と教育の連携に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症患者を対象として、医療と教育の連携に関するアンケート調査を行った。小学校から中学校にかけて経時的に移動能力が低下し、普通学級から特別支援学校・学級へ移ることがあった。学校選択時に医療機関から協力を得た患者は少なかった。移動やADLに関する支援は、小学校より中学校で多く受けた。体育は多くの患者で、一部または全部が不参加であった。

A. 研究目的

骨系統疾患は疾患により臨床症状が多彩である。骨系統疾患と教育に関する研究は、軟骨無形成症など低身長を主徴とする疾患を中心に行われており、また、医療と教育の連携を調査した報告はない。

進行性骨化性線維異形成症（FOP）では、関節拘縮・強直や脊柱変形のため転倒しやすく、防御姿勢を取りにくいいため外傷を生じ易い。外傷を契機に flare-up を通じて異所性骨化が発症・進行することがあり、これは更なる関節拘縮・強直や脊柱変形につながる。そのため、教育現場において外傷に対する配慮、移動能力等の低下に対する配慮を必要とする可能性がある。

そこで、FOP における医療と教育の連携に関する現状を知る目的で調査を行った。

B. 研究方法

小学生以上の FOP 患者を対象とし、患者会と外来受診患者に協力を依頼し、アンケート調査を行った。調査項目は、移動能力、身体障害者手帳の取得状況、就学状況、学校選択時の医療機関の協力、移動・ADL・体育に関する支援と医療機関の協力、である。

（倫理面での配慮）

東京大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得た。また、アンケート回収に際しては基本的に無記名としたが、調査集計結果の通知を希望する場合は連絡先をアンケート結果と切り離れた（連結不可能匿名化）。

C. 研究結果

アンケートを依頼した 28 名中 23 名（男性 8 名、女性 15 名、年齢 6-50 歳：平均 24 歳）より回答を得た（回収率 82%）。

移動能力は、小学校入学時には全員が独歩、中学校入学時には 18 名中 1 名の車椅子を除いて独歩であったが、成人の 14 名では、独歩 5 名、杖・装具 4 名、車椅子 4 名、ストレッチャー 1 名であり、経時的な移動能力の低下が示された。身体障害者手帳は 23 名中 18 名で取得しており（取得なし 3 名、不明 2 名）、全員が 1 級または 2 級であった。小学校の就学状況は、23 名全員が小学校入学時点では普通校の普通学級であったが、うち 2 名が途中で養護（特別支援）学級へ、1 名が養護（特別支援）学校へ移った。中学校については、中学生以上の 18 名中 1 名が養護（特別支援）学級、2 名が養護（特別支援）学校へ入学した。小学校選択時には回答のあった 21 名中 5 名、中学校選択時

には18名中2名でのみ医療機関からの協力があつた。その内容は、担任・養護教員に対する病気に関する説明、普通校で問題がないことの説明、外傷の際の治療法であり、整形外科医、小児科医、リハビリテーション科医からであつた。学校における支援の必要性に関して、移動の際の支援は中学校で多くなっており、階段の手すりやエレベーターの設置が含まれていた。日常生活動作の支援の必要性も中学校で多くなっており、中でも排泄に関する支援の必要性が多く、トイレでの介助や洋式トイレの設置が含まれていた。体育に関しては部分的な参加、あるいは全面的な不参加が多かつた。これらに対して、主に小児科医からアドバイス等を受けていた。

D. 考察

近年日本では統合教育の流れがあり、平成19年の特別支援教育制度の発足によりその流れは加速している。これにより、普通校の普通学級あるいは特別支援学級で教育を受ける肢体不自由児も増えているが、特にその際には疾患や障害に応じた配慮が必要となる。FOPでは小学校から中学校にかけて異所性骨化の進行に伴う関節拘縮や脊柱変形の進行から、経時的に移動能力やADLが低下し、支援の必要性が高まることが今回の調査から明らかになった。外傷に伴う異所性骨化の進行はFOP管理の上で重要な点であるが、体育の授業に関する医療機関からのアドバイスは少なく、授業への参加が制限されていた。

疾患に関する知識をもつ医師が、適切な就学先、学校生活での注意点、適切な支援の方法について、患者の希望も尊重しながら

ら教育現場に適切なアドバイスを行う体制が必要である。また、他の疾患で行われているような、患者会による会員の情報・経験の蓄積も役立つと考える。

E. 結論

FOP患者を対象に、医療と教育の連携に関するアンケート調査を行った。FOPでは、小学校入学時には移動能力も高く、全員が普通校の普通学級に入学した。小学生のうち移動能力が低下し、一部は特別支援学校・学級へ移っていた。小・中学校選択時に医療機関から協力を得た患者は少なかった。移動やADLに関する支援は、小学校より中学校で多く受けた。体育は多くの患者で、一部または全部が不参加であつた。

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

なし

2. 学会発表

芳賀信彦、小崎慶介、滝川一晴：骨系統疾患における医療と教育の連携. 第82回日本整形外科学会学術集会（シンポジウム「肢体不自由児療育における医療と教育の連携」），2009.5.14-17，福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の母趾変形の特徴

研究分担者 中島 康晴 九州大学整形外科

研究要旨 FOPは筋肉内注射や外科的治療などの医療行為で骨化が急速に進行する特徴のため、早期診断が重要となる。唯一生下時より存在すると言われる母趾変形について14例28足を対象に調査を行った。母趾に変形を認めなかった例は1例2足（9歳、女兒）のみであり、他の13例26足では母趾の短縮または外反が存在しており、その変形は基節骨の変形と末節骨との癒合、中足骨の変形によって形成されていた。

A. 研究目的

FOPは筋肉内注射や外科的治療などの医療行為で骨化が急速に進行する場合があります、早期診断が重要となる。最終的診断はALK2の遺伝子変異を同定することによってなされるが、その最初の手がかりとして、生下時より存在する母趾変形の存在が注目される。本研究の目的は、日本人FOPの母趾変形を肉眼的およびX線学的に検討し、その頻度および各骨の変形の詳細を明らかとすることである。

B. 研究方法

対象はFOPと診断された14例28足である。全例遺伝子検索によりActivin A receptor (ACVR1)遺伝子の突然変異が確認されている。男性8例、女性6例であり、調査時の年齢は平均15.2歳（1～34歳）であった。

母趾変形に関する肉眼的所見として母趾短縮および外反母趾変形を評価した。母趾の短縮は、その先端が第2趾のDIP関節よりも近位に存在することを目安とした。外反母趾変形は、母趾が外反することによってその先端が第2趾と重複してしまう状態

をもって変形ありとした。

X線学的所見：外反母趾の指標として、外反母趾角20度以上、第1.2中足骨間角度10度以上を外反母趾とした。基節骨・中節骨の変形は一樣でないために、その形態を述べた。また末節骨との癒合の有無を記録した。母趾中足骨の遠位の形状の変化および骨棘の形成を記録した。

（倫理面での配慮）

東京大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

肉眼的母趾変形

母趾の短縮は高頻度に認められ、28足中24足85.7%で認めた。また外反母趾も28足中23足82.1%に存在していた。肉眼上明らかな短縮や外反変形を認めなかった例は10歳女兒の1例2足のみであった。今回の検討で母趾そのものや爪の欠損を認めた例はなかった。また他の足趾の欠損を認めた例もなかった。

X線学的検討

基節骨変形：母趾に変形を認めた全例（13例26足）で基節骨の異常が存在していた。

その変形は一様ではなく、三角状に変形するものから台形の形状を示すものまでさまざまであった。多くの基節骨は小さく、中足骨軸の延長よりも内側に位置している場合が多い。基節骨と末節骨との癒合は14足50%で認められた。この癒合は10歳以上の群では80%に認められ、年齢が高いほど癒合率が高かった。また骨棘の形成も10足35%で出現し、この増殖性変化も年齢とともに増加していた。

中節骨変形：中足骨の短縮は18足で、遠位端での変形が多く、先細り状になっているものが多い。骨棘形成を8足に認めた。

D. 考察

本研究ではFOPの早期診断につながる身体所見として、日本人FOP症例14例の母趾変形を肉眼的およびX線学的に調査を行った。1例をのぞき、なんらかの母趾変形が存在し、母趾短縮が85.7%、外反母趾が80%に認めた。X線学的には基節骨の変形は多彩な形状を示し、高頻度に存在した。中足骨の多くは短縮し、その遠位端で変形していた。

母趾変形を形成する要素は基節骨および中足骨の変形である。変形のvariationは多かったが、基節骨の多くは小さく、やや内側に位置していることが多かった。また三角状に変形している例ではその末梢の骨を外側に向けさせていた。上記の変形により外反母趾が形成されており、中足骨の遠位端での先細りの変形がさらに母趾全体を外反させていた。

母趾変形は生下時から存在することで、早期診断に重要な所見である。今回の検討でも93%の症例に短縮もしくは外反という母趾変形が存在しており、その診断的価値

は高い。過去の報告では母趾変形も年齢とともに変化するケースが多いことを報告しているため、唯一明らかな変化がなかった10歳女児の症例も、成長するに従ってなんらかの変形を呈するかもしれない。実際、20歳以降の例は母趾関節周囲に骨棘の旺盛な形成が確認されるが、10歳以前の症例にはそのような変化が少なかった。

E. 結論

本研究ではFOPの早期診断につながる身体所見として、日本人FOP症例14例の母趾変形を肉眼的およびX線学的に調査を行った。母趾の短縮および外反はほとんどの例で存在しており、変形は基節骨の変形と末節骨との癒合、中足骨の変形によって形成されていた。母趾変形は生下時より存在し、FOPの早期診断に重要な所見である。

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

なし

2. 学会発表

中島康晴、芳賀信彦、鬼頭浩史、神菌淳司、片桐岳信、須佐見隆史、福士純一、岩本幸英：進行性骨化性線維異形成症の母趾変形の特徴。第21回日本整形外科学会骨系統疾患研究会，2009.12.5，愛媛

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

進行性骨化性線維異形成症の急性期治療に関する研究

研究分担者 神菌 淳司 北九州市立八幡病院小児救急センター

研究要旨 FOP 患者では、乳幼児から学童期の活動性の増す成長期に外傷などを契機に発症する Flare up は、その後の組織炎症の持続が骨化への進展を招くと考えられている。Flare up 時の迅速な対応に一定の薬物治療方針がないのが現状である。今回自施設経験した幼児 FOP2 例の Flare up 時に Bisphosphonate と PSL の併用療法を実施した。約 7 日後に CT 上 Flare up の改善を認め、その後の骨化の進行を食い止めることが可能であったので、その臨床経過と画像所見の経過を報告する。Flare up に対する薬物治療の選択として、Bisphosphonate と PSL の併用療法の有効性と安全性を評価する臨床治療研究が不可欠である。

A. 研究目的

FOP 患者の Flare up に対する薬物治療確立と臨床治療研究の方向性

B. 研究方法

BMP 受容体 ALK2 異常の判明した FOP の幼児 2 例（3 歳・5 歳男児）の Flare up に対して以下の治療を開始した。治療は、

during Flare Up

- ①PSL 2 mg/kg/day x 4 days
- ②pamidronate 1.0 mg/kg/day x 3days
- ③COX2inhibitor (Meloxicam)
0.3mg/kg/day 1year

の併用療法を開始した。治療効果は CT 上の Flare up の改善と骨化の進展を、理学的所見とともに約 1 年間継続的に評価した。

同院倫理委員会および家族の同意書・承諾書を得た上で治療を開始した。

C. 研究結果

別紙（後述）に 3 歳男児例（頸部 Flare up）と 5 歳男児例（右側胸部 Flare up）の CT 画像を示した (Fig1 2)。いずれの症例も①PSL

2 mg/kg/day x 4 days②pamidronate 1.0 mg/kg/day x 3days の投与後に 1 年間の COX2inhibitor (Meloxicam)0.3mg/kg/day を継続した。臨床経過では、痛みや発赤など局所の急性反応は認めなかった。2 例ともに Pamidronate 投与後に一過性の発熱と低 Ca 血症を認めたが、PSL の併用により軽微で有害事象としてのレベルではなかった。尚、両例ともに外来治療で可能であった。

D. 考察

約 1 年間の観察であるが、2 例の幼児期 FOP の Flare Up に対する Bisphosphonate と PSL 併用療法の有効性と安全性が示された。

E. 結論

Bisphosphonate と PSL 併用療法の有効性と安全性を評価できる臨床治療研究が不可欠である。

G. 研究発表

1. 学会発表 進行性骨化性線維異型症の乳幼児期臨床像（日本小児科学会雑誌 112 巻 2 号 Page252・2008）

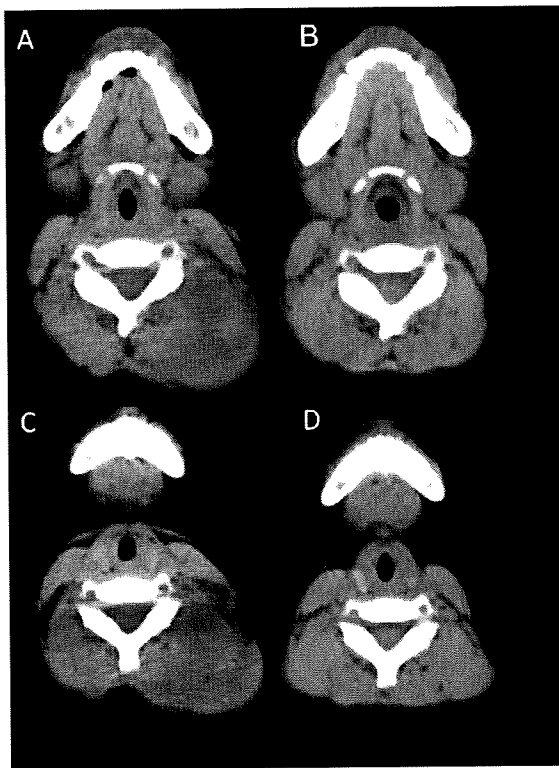


Fig1 治療前後のCT所見
 3歳男児 左後頸部Flare Upに対する
 PSL + pamidronate療法の治療効果
 A C :治療前 B D : 治療後1ヵ月後

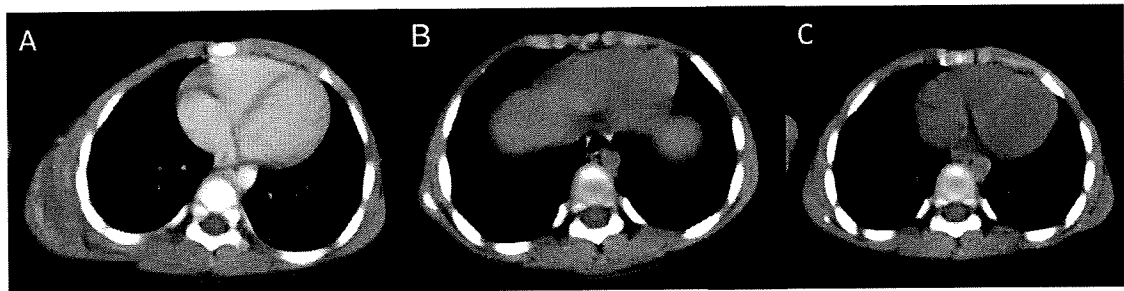


Fig2 治療前後のCT所見 5歳男児
 右側胸部Flare Upに対するPSL + pamidronate療法の治療効果
 A :治療前 B 治療後6ヵ月後 C:治療後12ヵ月後

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における全身麻酔下での抜歯手技に関する研究

研究分担者 須佐美 隆史 東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は開口障害をしばしば呈し、抜歯が困難であるとともに不用意な抜歯操作は骨化を進行させる。本研究では、FOP 患者に対し全身麻酔下で抜歯を行う際に用いる、症状進行を引き起こさない術前準備、術中手技に関するプロトコルを作製した。さらにそれに基づき、FOP 患者の大白歯 6 本の抜歯を行い良好な結果を得、安全な抜歯方法を確立した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は開口障害をしばしば呈し、抜歯が困難であるとともに不用意な抜歯操作は骨化を進行させる。本研究では、FOP 患者に対し全身麻酔下で抜歯を行う際に用いる症状進行を引き起こさないための術前準備、術中手技に関するプロトコルを作製し、その有用性を検討した。

B. 研究方法

プロトコルは、開口障害を示し大白歯 6 本の萌出異常を認めた 18 歳の男性 FOP 患者に対する全身麻酔下での抜歯をモデルとして作製した。研究にあたっては、患者および家族の全面的な同意と協力を得た。

C. 研究結果

経鼻送管、術前シミュレーションに基づく術中体位の決定、無理な開口をさせない頬側からのアプローチによる抜歯を行うことにより、全身麻酔下で安全に抜歯を行えることが明らかとなった。

D. 考察

大白歯の萌出異常はしばしば歯周炎の急

性化を引き起こし、FOP の症状を進行させる可能性があるとともに、呼吸障害を引き起こす危険性もある。一方、局所麻酔下での抜歯は症状を進行させる危険性が指摘されている。本研究で作製した全身麻酔下での抜歯プロトコルは、炎症急性化に伴う緊急処置を回避するために有用と思われた。

E. 結論

FOP 患者に対し、全身麻酔下で安全に抜歯を行う方法が確立された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文作成中。

2. 学会発表

森良之, 須佐美隆史, 他: 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における全身麻酔下での抜歯経験. 第 54 回日本口腔外科学会学会術大会 (日口外誌 55 特別号・1302・2009)。

X I . 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【H21. 4. 1～H22. 3. 31】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yoshikawa, H., Tsunumaki, N., Myougi, A.	Bone biology: Development and regeneration mechanisms in physiological and pathological conditions.	Matteo Santin	Strategies in Regenerative Medicine	Springer	New York	2009	431-448
里見和彦	椎弓切除術- 頸椎	越智隆弘、他	最新整形外科学大系6	中山書店	東京	2009	131-134
里見和彦	椎弓形成術- 頸椎	越智隆弘、他	最新整形外科学大系6	中山書店	東京	2009	135-140
高橋雅人 里見和彦	椎弓切除術- 胸・腰椎	越智隆弘、他	最新整形外科学大系6	中山書店	東京	2009	141-147
高橋雅人 里見和彦	椎弓形成術- 胸・腰椎	越智隆弘、他	最新整形外科学大系6	中山書店	東京	2009	148-152
森 幹士	Wnt pathway	七川歆次	リウマチ病セミナーXX	永井書店	大阪	2009	124-32
松永俊二, 古賀公明, 小宮節郎	頸椎下部損傷 Rothman-Simeone	小宮節郎	The Spine 脊椎・脊髄外科 (原著第5版)	金芳堂	京都	2009	1100-1131
米延策雄	脊椎手術の周術期管理	戸山芳昭	最新整形外科学大系6「手術進入法と基本手術手技- 脊椎・脊髄」	中山書店	東京	2009	100-111
米延策雄	頸椎症性脊髄症 (頸椎後縦靭帯骨化症を含む)	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針2010版	医学書院	東京	2010	853-854

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukui, M., <u>Toyama, Y.</u> , (他16名、14番目)	JOA Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ)/JOA Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ). The report on the development of revised versions. April 16, 2007. The Subcommittee of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation.	<i>J Orthop Sci</i>	14 (3)	348-65	2009
Furukawa, M., <u>Toyama, Y.</u> , (他13名、15番目)	IL-27 abrogates receptor activator of NF- κ B ligand-mediated osteoclastogenesis of human granulocyte-macrophage colony-forming unit cells through STAT1-dependent inhibition of c-Fos.	<i>J Immunol</i>	183 (4)	2397-406	2009
Ichihara, D., <u>Toyama, Y.</u> , (他10名、4番目)	Longitudinal magnetic resonance imaging study on whiplash injury patients: minimum 10-year follow-up.	<i>J Orthop Sci</i>	14 (5)	602-10	2009
Ishii, K., <u>Toyama, Y.</u> , (他4名、5番目)	Intramedullary solitary fibrous tumor of the spinal cord.	<i>J Orthop Sci</i>	14 (4)	450-4	2009
Ishikawa, M., <u>Toyama, Y.</u> , (他3名、4番目)	Long-term impact of atlantoaxial arthrodesis on the pediatric cervical spine.	<i>J Orthop Sci</i>	14 (3)	274-8	2009
Karasugi, T., <u>Toyama, Y.</u> , (他20名、18番目)	Association of the tag SNPs in the human SIRT gene (KIAA1217) with lumbar disc herniation.	<i>J Bone Miner Res</i>	24 (9)	1537-43	2009

Matsumoto, M., <u>Toyama, Y.</u> (他8名、7番目)	Nocturnal leg cramps: a common complaint in patients with lumbar spinal canal stenosis.	<i>Spine</i>	34 (5)	E189-94	2009
Miyamoto, K., <u>Toyama, Y.</u> (他13名、14番目)	MCP-1 expressed by osteoclasts stimulates osteoclastogenesis in an autocrine/paracrine manner.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	383 (3)	373-7	2009
Morisue, H., <u>Toyama, Y.</u> (他8名、5番目)	Novel apatite fiber scaffolds can promote three-dimensional proliferation of osteoblasts in rodent bone regeneration models.	<i>J Biomed Mater Res A</i>	90 (3)	811-8	2009
Nakamura, M., <u>Toyama, Y.</u> (他5名、6番目)	Clinical significance and prognosis of idiopathic syringomyelia.	<i>J Spinal Disord Tech</i>	22 (5)	372-5	2009
Nakamura, M., <u>Toyama, Y.</u> (他5名、6番目)	Long-term surgical outcomes for myxopapillary ependymomas of the cauda equina.	<i>Spine</i>	34 (21)	E756-60	2009
Okada, E., <u>Toyama, Y.</u> (他10名、5番目)	Aging of the cervical spine in healthy volunteers: a 10-year longitudinal magnetic resonance imaging study.	<i>Spine</i>	34 (7)	706-12	2009
Okada, E., <u>Toyama, Y.</u> (他10名、5番目)	Does the sagittal alignment of the cervical spine have an impact on disk degeneration? Minimum 10-year follow-up of asymptomatic volunteers.	<i>Eur Spine J</i> ,	18 (11)	1644-51	2009
Ota, N., <u>Toyama, Y.</u> (他12名、14番目)	Accelerated cartilage resorption by chondroclasts during bone fracture healing in osteoprotegerin-deficient mice.	<i>Endocrinology</i>	150 (11)	4823-34	2009
Takahashi M, Vatanaiym A, Umeda T, Isa K. Isa T	Large-scale reorganization of corticofugal fibers after neonatal hemidecortication for functional redtraction of forelimb movements	Europ. J. Neuroscience	30	1878-1887	2009

Maehara H, Sotome S, Yoshii T, Torigoe I, Kawasaki Y, Sugata Y, Yuasa M, Hirano M, Mochizuki N, Kikuchi M, Shinomiya K, Okawa A.	Repair of large osteochondral defects in rabbits using porous hydroxyapatite/collage n (HAp/Col) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2).	Journal of OrthopedicRe search	on line		2009
Yoshii T, Sotome S, Torigoe I, Maehara H, Sugata Y, Yamada T, Shinomiya K, Okawa A.	Isolating Osteogenic Progenitor Cells From Trabecular Bone For Bone Tissue Engineering.	Tissue Eng Part A.	on line		2009
Kawasaki Y, Sotome S, Yoshii T, Torigoe I, Maehara H, Sugata Y, Hirano M, Mochizuki N, Shi nomiya K, Okawa A.	Effects of gamma-ray irradiation on mechanical properties, osteocond uctivity, and absorpt ion of porous hydroxy apatite/collagen.	J Biomed Mate r Res B Appl Biomater.	92(1)	161-7	2010
Kawabata S, Okawa A, Tomizawa S, Shinomiya K.	Updates on ossification on posterior longitudinal ligament. Electrophysiological diagnosis of spinal cord dysfunction in ossifi cation of posterior longitud inal ligament	Clin Calcium.	19(10) :	1435-40.	2009