

- Vol48(11) P973-975 2008
- 25) 荻野美恵子: 難病と向き合う医療 筋萎縮性側索硬化症 レジデントノート Vol.11(5)P738-741 2009
- 26) 荻野美恵子: 中枢神経疾患の救急 ALS Clinical Neuroscience Vol.27No.8 P917-920 2009(8)
- 27) 荻野美恵子: 非悪性疾患の緩和ケア 神経筋疾患. 緩和医療学 Vol.11 No.2 p98-106 2009(4)
- 28) 荻野美恵子: 神経難病の在宅医療 臨床神経学 49 巻 11 号 P 870-871 2009.11
- 29) 荻野美恵子: ALS 患者の在宅医療 緩和ケア. Journal of Clinical Rehabilitation Vol.19 No.5 P484-488 2010
- 30) 荻野美恵子: 特集 体外式陽陰圧式人工呼吸筋萎縮性側索硬化症. 日本呼吸療法医学会誌 人工呼吸 第 27 巻 第 1 号 P 30-33 2010
- 31) 荻野美恵子: 運動ニューロン疾患・神経系感染症 筋萎縮性側索硬化症. からだの科学 265 P 113-117 2010
- 32) 荻野美恵子: 呼吸不全を招く疾患 神経筋疾患. medicina Vol.47 No.8 P 1420-1423 2010
2. 学会発表  
(シンポジウム)
- 1) 荻野美恵子: 慢性期から終末期への医療連携—どのように生ききるか— 第 2 回ニューロヘルスケアフォーラム 2007.3.8 横浜
- 2) 荻野美恵子: 「ALS 患者さんの緩和療法～オピオイド・モルヒネの使用を中心に～」筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者さんと向き合うために. 第 11 回新潟神経内科シンポジウム 新潟 2009.9.29.
- 3) 荻野美恵子: 神経疾患の緩和ケア—ALS を中心に一癌以外の疾患に対する緩和医療 第 12 回日本緩和医療学会総会 2007.6.22-23 岡山 (抄録集 P87)
- 4) 荻野美恵子: 神経難病における地域連携・継続医療と継続看護 (シンポジウム 6)在宅医療連合大会 2007.9.7-9 東京
- 5) 荻野美恵子: 日本における ALS 終末期ケア. 第 49 回日本神経学会総会 2008.5.17 横浜 (抄録集 p102)
- 6) 荻野美恵子: 神経内科治療と倫理的配慮 第 26 回日本神経治療学会総会 2008.6.27 横浜 (神経治療学
- Vol. 25 no3 P253 2008)
- 7) 荻野美恵子: 神経筋疾患に対する呼吸管理パスの適応と実際. 第 30 回日本呼吸療法医学会学術総会 2008.7.4 (抄録集 P80)
- 8) 荻野美恵子: 現状の医療福祉体制の介護・福祉施設の神経筋難病患者への活用の課題(医療と福祉の狭間をつなぎ、安心して安定した療養環境の実現に向けて). 第 5 回日本難病医療ネットワーク研究会 2008.8.28 東京
- 9) 荻野美恵子: 神経難病の在宅医療(神経難病および医療ネットワーク)第 50 回日本神経学会総会 2009.5 仙台 (抄録集 P107)
- 10) 荻野美恵子: 神経難病における陽・陰圧体外式人工呼吸器(RTX)と NPPV 第 31 回呼吸療法医学会学術総会 2009.7 山形 (抄録集 P91)
- 11) 荻野美恵子: これからの日本医療と神経難病. 第 6 回日本難病医療ネットワーク研究会 2009.10 三重
- 12) 荻野美恵子: 難病の在宅医療における医療政策上の問題点. (難病の在宅療養を支える)第 6 回日本難病医療ネットワーク研究会 2009.10 三重  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- (一般演題)
- 13) 荻野美恵子、荻野裕、坂井文彦: 在宅神経難病におけるカフアシストの有用性. 第 10 回日本在宅医学会大会 2008.3.8 静岡
- 14) 滝山容子、矢吹心平、由井進太郎、荻野美恵子、渡邊修、坂井文彦: 浸潤性胸腺腫に合併した抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の難治例. 第 20 回日本神経免疫学会学術集会 2008.4.18 新潟 (Neuroimmunol, 16:134, 2008)
- 15) 滝山容子、佐藤澄人、荻野裕、荻野美恵子、鈴木康輔、磯本明彦、坂井文彦: パーキンソン病における視床下核脳深部刺激療法の認知精神機能への中期的影響. 第 49 回日本神経学会総会 2008.5.15 横浜 (臨床神経学 Vol.48 no12 P 2008)
- 16) 荻野裕、荻野美恵子、前川恭子、坂井文彦: 非侵襲的間歇的陽圧呼吸(NPPV)の実際の臨床使用における機種比較. 第 49 回日本神経学会総会 2008.5.15 横浜 (臨床神経学 Vol.48 no12 P1079 2008)
- 17) 飯ヶ谷美峰、荻野美恵子、荻野裕、坂井文彦: ALS

の在宅みとりへの取り組み. 第 49 回日本神経学会総会  
2008.5.15 横浜（臨床神経学 VOL.48 no12 P1081  
2008）

18)阿久津二夫、小泉健三、楠淳一、荻野美恵子、坂井  
文彦：人工呼吸器装着下筋萎縮性側索硬化症患者の脳  
画像変化. 第 49 回日本神経学会総会 2008.5.16 横浜

19)遠藤基、荻野美恵子、荻野裕、瓜生伸一、坂井文彦：  
神経難病におけるパーカッションの有用性. 第 49 回日  
本神経学会総会 2008.5.17 横浜

20)荻野美恵子：神経内科治療と倫理的配慮（教育講  
演）. 第 26 回日本神経治療学会総会 2008.06.27 横浜  
（神経治療学 25(3)P253）

21)隅田祥子、上出 直人、荻野美恵子、水野 公輔、山  
崎 岳之、宮城 しほ、安藤 文予、藤橋 紀之、春日 美  
保、平賀よしみ、福田 倫也、坂井文彦：Sniff Nasal  
Inspiratory Pressure による ALS 患者の予後予測. 第 26  
回日本神経治療学会総会 2008.06.26 横浜（神経治  
療学 25(3)P289）

22)荻野裕、荻野美恵子、瓜生伸一、坂井文彦：非侵襲  
的人工呼吸器の機種比較—臨床工学士のアンケート調  
査より—. 第 26 回日本神経治療学会総会 2008.06.26  
横浜（神経治療学 25(3)P290）

23)北村英二、荻野美恵子、坂井文彦：長期人工呼吸器  
装着患者の胆石・胆嚢炎の発症について. 第 26 回日本  
神経治療学会総会 2008.06.27 横浜（神経治療学 25  
(3)P291）

24)守屋利佳、荻野美恵子、阿部直：患者さんから学ぶ  
—医学部学生を対象とした患者による講演—. 第 40 回  
日本医学教育学会大会 2008.07.25 東京（医学教育  
Vol.39 suppl P73 2008）

25)川上唯(北里大学医学部附属東病院 神経内科)、  
前川恭子、瓜生伸一、荻野美恵子：陽・陰圧体式人工  
呼吸器(RTX)の在宅人工呼吸療法指導の試み ALS 患  
者の介護者への指導の実際. 第 18 回日本呼吸ケア・リ  
ハビリテーション学会学術集会（日本呼吸ケア・リハビリ  
テーション学会誌 18 巻 Suppl. Page115s 2008.10 愛媛

26)山崎岳之、上出直人、水野公輔、隅田祥子、平賀よ  
しみ、福田倫也、荻野美恵子：筋萎縮性側索硬化症  
(ALS)患者における sniff nasal inspiratory pressure と

peak cough flow との関連. 第 43 回理学療法学会  
(理学療法学 35 巻 Suppl.2 Page813) 2008.05

27)山科典子、小出かつら、佐藤三奈希、上出直人、荻  
野美恵子、高平尚伸：Sniff nasal inspiratory pressure と  
横隔膜筋力との関連 第 43 回理学療法学会(理学  
療法学 35 巻 Suppl.2 Page571) 2008.05

28)荻野裕、荻野美恵子、坂井文彦：急性自律性感覚性  
運動性ニューロパチー(AASMN)の長期予後 第 19 回日  
本末梢神経学会学術集会 2008.09.05 名古屋(抄録集  
P68)

29).Mieko Ogino, Ogino Y, Sakai F:Giving the diagnosis of  
ALS and patient's choice in Japan. 19<sup>th</sup> international  
symposium on ALS/MND 2008.11.3 (ALS Vol.9 Supl 1  
p13 2008)

30)Ogino Y, Ogino M, Kamide N, Sumida S, Sakai  
F:Effectiveness of monitoring sniff nasal inspiratory  
pressure (SNIP) and trans cutaneous PCO2 to foresee  
prognosis of patients with ALS. 19<sup>th</sup> international  
symposium on ALS/MND 2008.11.3 (ALS Vol.9 Supl 1  
p141 2008)

31)荻野美恵子、荻野裕、濱田潤一、坂井文彦：筋萎縮  
性側索硬化症(ALS)在宅看取りの実践と問題点. 第 11  
回日本在宅医学会大会 2009.3 鹿児島(抄録集 P148)

32)滝山容子、荻野美恵子、荻野裕、吉田理恵、東原正  
明、濱田潤一、坂井文彦：皮膚サルコイドーシスを合併し  
た POEMS 症候群の 1 例. 第 21 回日本神経免疫学会学  
術集会 2009.3 大阪

33)入江幸子、荻野美恵子、金沢直美、荻野裕、濱田潤  
一、坂井文彦：Fisher 症候群における抗 GQ1b 抗体の長  
期経過. 第 21 回日本神経免疫学会学術集会 2009.3  
大阪

34)上出 直人、佐藤 志野、野間 貴雄、福田 倫也、荻  
野 美恵子：在宅患者の訪問リハビリへのニーズに関す  
る調査. 第 44 回日本理学療法学会大会 2009/04/25

35)矢吹心平、荻野美恵子、濱田潤一、坂井文彦：ALS  
における内視鏡対応フルフェイスマスク NPPV 使用下で  
の PEG 造設の検討. 第 50 回日本神経学会総会 2009.5  
仙台(抄録集 P344)

36)荻野裕、荻野美恵子、濱田潤一、坂井文彦：在宅モ  
ルヒネ使用の問題点. 第 50 回日本神経学会総会

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

- 2009.5 仙台（抄録集 P347）（臨床神経学 Vol.48No.12 P1079）
- 37) 遠藤基、荻野美恵子、荻野裕、濱田潤一、坂井文彦：ALSにおけるNPPV導入パスの有用性. 第50回日本神経学会総会 2009.5 仙台（抄録集 P344）
- 38) 入江幸子、荻野美恵子、金沢直美、荻野裕、濱田潤一：急性炎症性ニューロパチーにおける抗ガングリオシド抗体の長期経過. 第50回日本神経学会総会 2009.5 仙台（抄録集 P194）
- 39) 滝山容子、佐藤澄人、荻野美恵子、磯本明彦、濱田潤一、坂井文彦：Camptocormiaを伴うパーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法の効果. 第50回日本神経学会総会 2009.5 仙台（抄録集 P171）
- 40) 荻野裕、荻野美恵子、川上唯、瓜生伸一、濱田潤一、坂井文彦：ALS症例のNPPVにおけるヘルメット型マスクの有用性について. 第27回日本神経治療学会総会 2009.6 熊本（神経治療学 Vol.26 No.3 P 373 2009）
- 41) 北村英二、荻野美恵子、土肥直樹、濱田潤一、坂井文彦：在宅ALS患者におけるペインブロッカーポンプによるmorphine HCL持続皮下注について. 第27回日本神経治療学会総会 2009.6 熊本（神経治療学 Vol.26 No.3 P 376 2009）
- 42) 荻野美恵子、小川果林、濱田潤一：神経難病を題材として行った臨床倫理教育の評価について. 第41回日本医学教育学会大会 大阪 2009.7（医学教育 Vol.40 suppl. P68 2009）
- 43) Ogino M, Ogino Y, Hamada J: The survey report of the ALS physicians in Japan. 20th International symposium on ALS/MND 2009.12 (ALS Vol.10 suppl.1 P48)
- 44) Tanaka K, Kanno T, Yanagisawa Y, Aoki M, Hadano S, Itoyama Y, Ogino M, Iwasaki Y, Yoshii F, Ikeda J-E: A Therapeutic agent (NDDPX08) Delays disease progression, improves motor function and prolongs survival in a mouse model of ALS. 20th International symposium on ALS/MND 2009.12 (ALS Vol.10 suppl.1 P75)
- 45) Ogino Y, Yabuki S, Ogino M: The study of NIPPV using full-face mask remodeled to support endoscope in per-endoscopic gastrostomy in ALS patients. 20th International symposium on ALS/MND 2009.12 (ALS Vol.10 suppl.1 P188)
- 46) Ogino M: Dilemma and integrity of medical professionals. Allied Professionals' Forum. 20th International symposium on ALS/MND 2009.12
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
予定なし
  2. 実用新案登録  
予定なし
  3. その他

## ポンペ病の治療効果指標と早期診断の研究

研究分担者 奥山 虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部部長

### 研究要旨

ポンペ病やファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症などのライソゾーム病は、酵素製剤が近年国内承認され、酵素補充療法の評価指標の検討が重要になっている。我々は 2009 年から 2010 年にかけて、酵素補充療法を行っているポンペ病患者の ADL を評価する方法として FIM (Functional Independence Measure) スコアを用いて、治療の評価指標としての有用性を検討し、短期的指標として有用であると思われた。また、結果を分析し無治療期間が長いほど改善も遅いもしくは困難であると示された。そのため、酵素補充療法を行うに当たっては早期診断・治療が重要であると考えられ、治療評価指標の検討と並行してポンペ病早期診断のための新生児スクリーニングの開発を行った。

### 共同研究者

奥山虎之(国立成育医療センター・臨床検査部)  
田中藤樹(国立成育医療センター・臨床検査部)  
小田絵里(国立成育医療センター・臨床検査部)

### A. 研究目的

ポンペ病やファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症などのライソゾーム病の酵素製剤が近年、国内承認された。投与患者の有効性が報告されるにつれてポンペ病患者の早期発見・治療の重要性が世界的に高まっている。

ポンペ病はライソゾーム内のグリコーゲン分解酵素である酸性アルファグルコシダーゼの欠損によりグリコーゲンが蓄積し、著明な筋力低下、呼吸筋障害、心肥大をきたし、死にいたる難治性の先天代謝異常症である。常染色体劣性遺伝形式をとり、推定発症頻度は4万人に1人と希少疾患である。2007年4月に酵素製剤アルグルコシダーゼアルファが承認された。

我々は、

①酵素補充療法を行っているポンペ病患者の ADL を評価する方法として FIM (Functional Independence Measure) スコアを用いて、治療の評価指標としての有用性を検討した。

②日本におけるポンペ病患者を対象とする新生児スクリーニングの開発を検討した。

### B. 研究方法

①当院での治療症例は 37 歳女性である。20 歳時に筋力低下で発症し 33 歳には呼吸不全により 24 時間 NIPPV (Non-invasive Positive Pressure Ventilation) が必要となり、体重減少や反復性気胸も生じており、移動は車椅子となっている。ポンペ病酵素製剤であるアルグルコシダーゼアルファを隔週で体重当たり 20mg の用量で点滴静注している。酵素補充療法を開始するにあたって治療前の骨格筋量検査、呼吸機能検査、筋力測定検査を行い、治療後も臨床症状を追跡した。

また、ADL を評価する FIM 質問紙を用いたアンケート調査も施行した。FIMとは機能的自立度評価表(質問紙)を用いたADL評価法であり、患者が可能な日常生活動作を介助者から見て評価するものである。評価する項目は食事、整容、入浴、更衣上半身、更衣下半身、トイレ動作、排尿コントロール、排便コントロール、移乗、浴槽移乗、移動、階段、理解、表出、社会的交流、問題解決、記憶、トイレ移乗の全 18 項目であり、各項目 7 点満点で、全 126 点となる。

次に、この FIM 質問紙アンケート調査を他院で加療されている 11 人のポンペ病患者に対しても同様に評価した。

②健康対照者 496 名（乳児 400 名、成人 96 名）、ポンペ病保因者 5 名、ポンペ病患者 29 名（成人型 13 名、小児型 14 名、乳児型 2 名）の血液ろ紙中酵素活性を umbelliferyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside を用いて測定した。

1)GAA 活性:酸性条件下で、アカルボースによって GAA 異性体であるマルターゼグルコアミラーゼ (MGA) を阻害した活性。2)t-GAA 活性:酸性条件下で、アカルボース阻害なしによる GAA と MGA 活性の総和。3)NAG 活性:中性条件下でのグルコシダーゼ活性。これらの活性値を用いて、%阻害率=(t-GAA 活性- GAA 活性)/ t-GAA 活性×100、NAG/GAA 比=NAG 活性/GAA 活性を算出する。またすべての血液ろ紙において PCR ダイレクトシーケンシングによる p.G576S 多型解析を行った。

### C. 研究結果

①当院症例は投与開始後一年半が経過し、骨格筋量、呼吸機能検査、筋力測定では有意の改善所見は認められず、臨床検査ではその効果を推し量ることができなかった。しかし、食欲亢進、体重増加、気胸再発の頻度減少、座位における姿勢改善、呼吸器離脱時間の延長、等の臨床的改善を認めている。これらの有効点については FIM スコアにおいても、食事、整容、排尿コントロール、移乗及びトイレ移乗の項目でそれぞれ改善を認めている。以下括弧内に治療前→1 年後→1 年半後で示す。(食事 4 点→4 点→6 点、整容 2 点→5 点→5 点、排尿コントロール 3 点→4 点→4 点、移乗 2 点→2 点→3 点、トイレ移乗 1 点→2 点→5 点:18 項目のスコア合計 73 点→→82 点→84 点)

本症例を含む 12 症例において FIM スコア合計を検討した結果、スコア上昇が 8 例(A:74 点→83 点、B:39 点→57 点、C:66 点→68 点、D:68 点→72 点、E:63 点→75 点、F:121 点→122 点、G:113 点→124 点、H:93 点→102 点、)、不変 3 例(I:73 点→73 点、J:112 点→112 点、K:97 点→97 点)、低下 1 例(L:73 点→73 点)であった。その中で、10 歳以下で発症した症例は全例がスコア上昇となっており、10 歳以上で発症した症例は スコア上昇、低下、不変を示した。

②ポンペ病スクリーニングに関しては NAG./GAA 比のカットオフラインを 30 とし、%阻害率のカットオフラインを 60 とし、両方満たす場合をスクリーニング陽性とする欧米

と同様のアルゴリズムを用いたスクリーニングを行うと Pseudodeficiency が多い日本ではポンペ病患者 29 名中 29 名と Pseudodeficiency 15 名中 4 名と保因者 5 名中 1 名が陽性となった。一方、NAG./GAA 比のカットオフラインを 30 とし、%阻害率のカットオフラインを 60 と GAA 活性のカットオフラインを 8% とし、すべてを満たす場合スクリーニング陽性とする我々のアルゴリズムを用いるとポンペ病患者 29 名中 29 名と Pseudodeficiency 15 名中 1 名と保因者 5 名中 1 名で陽性となり、よりよく患者群とわけられた。

### D. 考察

①当院症例では、臨床症状での改善を認めたが、臨床検査では有意な改善は認められず、一年および一年半という短期間でのポンペ病の酵素補充療法の評価指標を見出すことは困難であった。しかし FIM スコアにおいて日常生活レベルでは有効性が示されており、治療の短期評価として FIM スコアが有用であることが示唆された。さらに、ポンペ病患者 12 人の FIM スコアからみると、10 歳以下で発症した症例では全例スコアが上昇し、短期的には有効性がよく示されている結果となった。10 歳以上で発症した症例に関しては、今後スコアが徐々に上向ってくるのか長期的に検討する必要があるものの、蓄積期間が長いほど改善も遅いもしくは困難であると考えられることが示された。そのため、酵素補充療法を行うに当たっては早期診断・治療が重要であると考えられ、今後治療評価指標の検討と並行して早期診断のための新生児スクリーニングの体制の構築を検討していく必要があると考えられた。

②新生児スクリーニングの開発については、日本での新生児スクリーニングを 0.2%の偽陽性率で施行が可能であると推測できた。しかし、その際にはスクリーニング陽性後、p.G576S 多型解析を行い p.G576S をホモ接合体でもつ症例であれば酵素活性が低くても ポンペ病ではなく Pseudodeficiency の可能性があり慎重に鑑別することが重要であると考えられた。

### E. 結論

①ポンペ病の酵素補充療法の短期的評価指標として ADL を評価する FIM スコアが有用であることが示唆され

た。発症年齢が若年であるほど、FIMスコアの上昇は酵素補充開始初期には顕著である。今後これらのデータの長期的な変化を確認していくとともに、さらに早期に治療を開始した症例についても検討していくことが必要である。

②日本におけるポンペ病スクリーニングを検討した。我々の基準を用いることで対象の患者はすべて検出することが可能であったが偽陽性も2症例認めた。今後はパイロットスタディを行い、この基準がうまく適合していくかどうかプロスペクティブに検討していく必要があると考える。また、スクリーニング陽性後、多型解析を行うことにより Pseudodeficiency の可能性を知ることは重要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population. Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJ, Okumiya T. Mol Genet Metab. 2009 Jul;97(3):190-5. Epub 2009 Mar 18.

### 2. 学会発表

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之  
Functional Independence Measure (FIM) スコアを用いたポンペ病治療効果の検討  
第50回日本先天代謝異常学会総会 2009.11.6

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之  
ポンペ病スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響; 第50回日本先天代謝異常学会総会、2009.11.6

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基

通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之

Functional Independence Measure (FIM) スコアを用いたポンペ病治療効果の検討

日本人類遺伝学会 第53回大会、2008.9.30

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之

ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法の検討  
第35回マススクリーニング学会、2008.8.30

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之: Pompe スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響. 日本小児科学会総会. 奈良, 2009.4.19.

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之: Pompe スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響. 第51回日本小児神経学会総会. 米子, 2009. 5.30

小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之: Pompe スクリーニングの検討. 第4回ポンペ病研究会、東京、2009.3.26

Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama  
Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots the 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM) from 29 August through 2 September 2009 in San Diego, California, USA.

Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama  
Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots International Symposium of Lysosomal Storage Diseases 2009.9.26

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、  
大澤真木子、奥山虎之：Pompe スクリーニングの検討. 第  
51 回日本先天代謝異常学会総会、東京,2009.11.5

小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、  
大澤真木子、奥山虎之：「ポンペ病新生児マス・スクリー  
ニングの開発」成育代謝異常症研究会、東京,2009.12.4

Eri Oda Torayuki Okuyama Screening for Pompe  
disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase  
Activities in Dried Blood Spots Steps Forward in Pompe  
Disease Symposium München 2009.11

小田絵里、田中藤樹、小須賀基通大澤真木子、奥山虎  
之：Pompe スクリーニングの検討. 第 52 回日本先天代謝  
異常学会総会、大阪,2010.10.21

佐藤武志、室谷浩二、朝倉由美、小田絵里、奥山虎之、  
安達昌功：耐性誘導療法によるアルグルコシダーゼ $\alpha$ -  
に対するアナフィラキシーを克服した小児型ポンペ病の  
一例. 第 52 回日本先天代謝異常学会総会  
大阪,2010.10.21

Eri Oda, Toju Tanaka, Motomichi Kosuga, Makiko  
Osawa, Torayuki Okuyama  
Newborn screening for Pompe disease in Japan  
SSIEM(society for the study of inborn errors of  
metabolism) 2010.8.31-9.3 in Istanbul ,Turkey

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## ALS 在宅長期人工呼吸療養者における身体症状・障害と看護ケア

研究分担者 小倉 朗子 東京都神経科学総合研究所主任研究員  
共同研究者 中山 優季 東京都神経科学総合研究所固有研究員  
松田 千春 東京都神経科学総合研究所非常勤研究員

### 研究要旨

長期人工呼吸を実施している ALS 療養者は、対応困難な身体症状や障害を経験している。本研究では、これら対応困難な症状や障害にはどのようなものがあるのかを明らかにすること、またそれらに対する看護ケア方法を探索し、療養者の苦痛や困難を少しでも緩和するための方策の確立に資することを目的に下記の研究を実施した。

- 1) 長期人工呼吸療養 ALS 患者における随意運動系障害に伴う二次的障害と、情動運動系障害や合併症などの身体症状の発生状況とその対応：対象 5 名に対する事例調査と神経専門病院地域療養支援室にて支援中の 39 名に対する横断調査を実施し、眼症状（眼乾燥・易疲労・耳症状（滲出性中耳炎）、循環器症状（血圧の変動・浮腫・末梢冷感）、皮膚症状（発疹・じょくそう）、口腔内症状（乾燥・流涎過多・舌のとびだし）等が生じていることが明らかになった。これらの症状に対して、投薬や各種対症療法が施されていたが、意思伝達困難の進行のため程度や原因の把握が困難であった。今後の課題として、上記各種身体症状の発生機序の解明・対策立案および、意思伝達困難時期意思伝達手段維持支援の体系化を図ることが挙げられた。
- 2) ALS・TPPV 実施者における口腔の状態および口腔ケアに関する研究：8 名の ALS/HMV 者の口腔の状態、口腔ケアの実際およびケアを行う上での課題について調査した結果、療養者の口腔の状態は、舌、唾液、歯、開閉口などに関して問題があり、治療やケアが必要な状態であったが、充分には必要な治療やケアが受けられておらず、対応策の確立に向けて、今後訪問看護師の積極的な参画の必要性が示唆された。
- 3) ALS・TPPV 実施者における「新たんの吸引法」の導入・評価：専用カニューレと専用吸引器を利用する「注射器吸引」、「低定量持続吸引」を ALS・TPPV 実施者に導入し、その経過を分析し、「新たんの吸引法」の安全で効果的な実施方法の普及に資することを目的とした。「注射器吸引」、「低定量持続吸引」は安全に効果的に実施することができ、療養者と家族にもメリットの多い「たんの吸引法」であることが明らかになったが、その実施に際しては、気道ケア全体をどう効果的に実施するかを検討すること、支援医療者が上記の方法を熟知すること、在宅において安全に効果的に実施するために、十分な身体状況の評価とチェックリスト等を利用する確実な管理の実施が必要なことが示唆された。

### 共同研究者

川田明広<sup>2)</sup>、鏡原康裕<sup>2)</sup>、高橋香織<sup>2)</sup>、川崎芳子<sup>2)</sup>、岡戸有子<sup>3)</sup>、小坂時子<sup>3)</sup>、長沢つるよ<sup>1)</sup>、板垣ゆみ<sup>1)</sup>、大竹しのぶ<sup>1)</sup>、原口道子<sup>1)</sup>、谷口亮一<sup>4)</sup>、

1) 東京都神経科学総合研究所難病ケア看護、2) 東京都立神経病院 地域療養支援室、3) 前東京都立神経病院、4) 第一医院

## A. 研究目的

長期人工呼吸を実施している ALS 療養者は、対応困難な身体症状や障害を経験している。本研究では、これら対応困難な症状や障害にはどのようなものがあるのかを明らかにすること、またそれらに対する看護ケア方法を探索し、療養者の苦痛や困難を少しでも緩和するための方策の確立に資することを目的に下記の研究を実施した。

**研究 1.** 長期人工呼吸療養 ALS 患者における随意運動系障害に伴う二次的障害と、情動運動系障害や合併症などの身体症状の発生状況とその対応

**研究 2.** ALS・TPPV 実施者における口腔の状態および口腔ケアに関する研究

**研究 3.** ALS・TPPV 実施者における「新たんの吸引法」の導入・評価

## B. 研究方法

**研究 1.** 調査 1: MCS (Minimal Communication State 期) にあり、意思伝達に困難がある ALS 療養者で研究協力に同意の得られた療養者とその主介護者 5 組を対象に、参加観察・療養記録の分析と介護者及び支援者からの聞き取りにより対象の概要と療養経過、ALS で一時的に障害される随意運動系の障害に伴う二次的障害、情動・自律運動障害、合併症等の不快な症状の有無と内容、その対策について調査した

調査 2: 平成 20 年 11 月現在、N 神経専門病院にて支援中の気管切開下在宅人工呼吸療法施行中の 39 名を対象に、調査 1 と同様の調査内容について、診療録・看護記録の分析と担当保健師・看護師 4 名に対する聞き取りにより資料を収集した。

本研究においては、随意運動を用いた現在使用可能なコミュニケーション手段では Yes・No の表出も行えない時期とした。

**研究 2.** 気管切開下の ALS/HMV 者で、研究に同意の得られた 8 名とその家族、口腔ケア実施者（看護職・介護職・家族）を対象に、訪問による聞き取り調査、および参加観察調査を実施し、口腔（歯、歯肉、粘膜、口唇、舌、口臭、唾液、その他）の状態、口腔の不快症状、口腔ケアの頻度や方法、口腔ケア実施上の困りごと、口腔ケア方法の変更点と理由等について調査した。調査時期は 2008

年 11 月～2009 年 10 月であった。

**研究 3.** ALS 在宅 TPPV 実施者 1 名を対象に、認められない専用カニューレと専用吸引器を用いる「注射器吸引」、「低定量持続吸引」（以下、「新たんの吸引法」）を導入し、その経過において必要であった検討事項、や使用管理の課題、および「新たんの吸引法」の実施に伴う療養者と家族における成果や課題について、支援経過の資料および療養者、家族、支援医療者への意見聴取により資料を収集し、整理分析した。調査期間は 2010 年 9 月～12 月であった。

### （倫理面への配慮）

研究の遂行にあたっては、東京都神経科学総合研究所倫理委員会の承認に基づき実施し、収集した資料は個人情報保護法を遵守し管理した。

## C. 研究結果および考察

### 1. 研究 1

対象 5 名から、眼症状（眼乾燥・易疲労・耳症状（滲出性中耳炎）、循環器症状（血圧の変動・浮腫・末梢冷感）、皮膚症状（発疹・じょくそう）、口腔内症状（乾燥・流涎過多・舌のとびだし）等が生じ、これらは、出現割合の違いはあったが、横断調査にても出現していた。特に人工呼吸療養期間 5 年以上の者に高頻度に生じている傾向があった。これらの症状に対して、投薬や各種対症療法が施されていたが、意思伝達困難の進行のため程度や原因の把握が困難となり、その対応方法に苦慮していた。その際の意思伝達困難時の工夫として、残存眼球運動の活用・脈拍の変化・生体信号の利用等があった。今後の課題として、上記各種身体症状の発生機序の解明・対策立案および、意思伝達困難時期意思伝達手段維持支援の体系化を図ることが挙げられた。

### 2. 研究 2

療養者の口腔の状態は、舌、唾液、歯、開閉口などに関して問題があり、治療やケアが必要な状態であった。定期的に歯科診療を受けている療養者は 2 例（25%）であった。ALS 患者の口腔ケアは、ALS の専門的知識や技術が必要であるが、いまだに口腔に生じる問題に関して対応策が確立しておらず、今後訪問看護師の積極的な参画により、問題を改善していく取り組みが、ALS 療養者に対する口腔ケア方法の確立、体制整備に寄与すると考えられた。

### 3.研究3

療養者は「新たんの吸引法」の実施により、1日あたりの徒手的な吸引の頻度が減少し、早朝の吸引実施の必要性が消失したため、徒手的な気管内吸引に関する療養者の苦痛や不安が軽減し、家族の介護負担が軽減しており、効果が認められた。一方で、徒手的な気管内吸引時に実施していた口や鼻の吸引頻度が減少し、浸出性中耳炎を生じやすくなった、あるいは、カニューレ・吸引器の取り扱いや管理において留意すべき事柄などが明らかになった。「新たんの吸引法」を医療者が十分に理解し、適用できる療養者に積極的に適用し、安全に効果的に実施するための方法をさらに集約し、普及することの必要性が示唆された。

### D. 結論

#### 研究1:

意思伝達困難時期にある ALS 療養者の療養経過の分析により、生じる不快症状は、全身に至っており、症状進行、合併症、加齢に伴う症状との鑑別の上で、適切な対策をとることの重要性が指摘された。さらに、意思伝達困難時期では、その不快症状の表出が困難となるため、意思を汲み取る最大限の工夫と生体情報を利用した異常の早期発見へのシステム構築の重要性が示唆された。

#### 研究2:

8例の ALS/HMV 者の口腔ケアの現状と課題の分析から下記のことが明らかとなり、適切なケア方法・体制の確立の重要性が示唆された。

1.療養者の口腔は、次の3点から治療やケアが必要な状態であった。

- ①う蝕などで歯科治療が必要である。
- ②舌の乾燥や突出、発赤などがありケアが必要である。
- ③唾液の貯留や粘稠度が高いなど不快症状がある。

2.定期歯科診療を受けている療養者は2例であった。

3.口腔ケアは、療養者の病気の進行や特性に合わせて実施され、ALSの専門的知識や技術が必要であり、訪問看護職の参画が必要不可欠である。

4.口腔ケアの問題・課題として、以下の4点があった。

- ①歯科診療や処置を受けることが困難である。
- ②口腔に生じる問題に関して対応策が確立していない。

③開口困難やヘッドアップができないなど口腔ケアを安全に実施する体位がとれない。

④支援体制を整える必要がある。

#### 研究3:

1.「新たんの吸引法」(注射器吸引および低定量持続吸引)は、気道ケアの一部に位置づけられるたんの吸引の方法であり、看護師は医師の指示のもと、個々の療養者の気道ケアを責任をもって実施する必要があり、そのなかで、「新たんの吸引法」を活用することが需要である。

2.週7日、呼吸リハビリテーションや完全側臥位などの気道浄化プログラムを実施している ALS/TPPV 者に、専用カニューレと専用吸引器を用いる「新たんの吸引システム」を使用した結果、下記の効果が療養者・家族ともに認められた。

1)カニューレの変更に伴う違和感や合併症もなく、「注射器吸引」、「低定量持続吸引」が有効に実施された。

2)注射器吸引により外出時に安全に吸引できた。

3)低定量持続吸引の実施によって、徒手的な気管内吸引の回数が減り、吸引操作による療養者の苦痛および家族の負担が軽減した。

4)低定量持続吸引の実施によって、早朝の吸引の必要性が消失したことにより、療養者・家族の負担・不安が軽減した。

3.「新たんの吸引法」の実施にあたっては、医療者が専用カニューレ、専用吸引器、これらを用いる「注射器吸引」、「低定量持続吸引」の実施方法を十分に理解する必要があり、開発者の山本医師のホームページ、およびA氏の実施例をとおして作成されたマニュアル等を利用し、安全に、「新たんの吸引法」を普及する必要がある。

#### <謝辞>

本研究にご協力いただきました療養者、ご家族、支援者の皆様、また多大なご指導・ご協力を賜りました大川歯科医院 大川延也先生、大分協和病院 山本真先生、徳永装器研究所 徳永修一先生に深く感謝申し上げます。

### E. 研究発表

#### 1.論文発表

1)松田千春、中山優季、小倉朗子、大竹しのぶ、板垣ゆみ、長沢つるよ、原口道子：ALS在宅長期人工呼吸療養者の口腔内状況と口腔ケア方法の現状と課題、

日本難病看護学会誌、14(3), pp195-200, 2010

2)中山優季, 小倉朗子, 松田千春: 意思伝達困難時期にあるALS人工呼吸療養者における対応困難な症状とその対応に関する研究. 日本難病看護学会誌、14(3), pp179-193, 2010

## 2. 学会発表

1) 中山優季, 小倉朗子, 松田千春: ALS 療養者の意思伝達困難時期における健康問題と意思伝達の工夫, 第13回日本難病看護学会学術集会(東京), 日本難病看護学会誌13巻1号 pp58, 2008

2) 中山優季, 小倉朗子, 松田千春: ALS 在宅人工呼吸療養者の移乗方法に関する検討, 第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(愛媛), 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌18巻1号, pp118

3) Akiko Ogura, Yuki Nakayama, Sawako Kwamura, etl: State of care of ALS patients and care systems in Japan --Results of 2006 National Survey--, 19th International Symposium on ALS/MND (Birmingham)

Amyotrophic Latelal Sclerosis, 9(1), 93-94 October, 2008

4) Yuki Nakayama, Akiko Ogura, Sawako Kawamura, etl, : Evaluation of the care environment and problems in ALS Home Mechanical Ventilator users, 19th International Symposium on ALS/MND (Birmingham), Amyotrophic Latelal Sclerosis, 9(1), 144, October, 2008

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 難病・進行性骨化性線維異形成症(FOP)の QOL 向上を目指した研究

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教授

### 研究要旨

進行性骨化性線維異形成症(FOP)では、骨形成を促す BMP と呼ばれるサイトカインの受容体 ALK2 をコードする ACVR1 遺伝子の変異が認められる。多くの FOP 症例で認められる R206H 変異体と稀な G356D や L196P の活性を比較検討した。また、FOP の遺伝子診断法として、口腔スワブを用いる方法が有効なことが確認された。

### 共同研究者

大手 聡(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)  
米山 克実(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)  
小森 哲夫(国立病院機構箱根病院)

### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)は、主に骨格筋組織で異所性骨化が進行することで、関節の可動域が狭まり極度に運動が制限される遺伝性疾患である。2006年、FOPの責任遺伝子として2番染色体上(2q23-24)に存在する ACVR1/ALK2 遺伝子が同定された。家族性および孤発性FOPからは、全く同一の c.G617G>A ヘテロ接合変異[ALK2(R206H)変異]が同定され、FOPはALK2変異体によって発症する疾患と考えられた。

正常な ALK2 は膜貫通型セリンスレオニンキナーゼ構造を持つ受容体の一種で、筋組織に移植すると異所性骨形成を誘導するサイトカイン(Bone Morphogenetic Protein; BMP)を特異的に結合する。これまでに我々は、本邦の FOP 症例も c.G617G>A 変異を持つことを報告した。さらに、この ALK2(R206H)変異体が、BMP 非存在下でも骨形成を促す細胞内シグナルを伝達する機能獲得型変異であることを見出した。

FOP の責任遺伝子として ALK2/ACVR1 遺伝子が同定されて以来、数多くの FOP 症例で遺伝的変異が検討された。その結果、多くの FOP 症例は R206H によるものの、ALK2 の一次構造の中で変異部位が異なるいくつかの FOP 症例が同定された(図1)。R206H 以外の初めての症例として見出されたものは、本邦の G356D 変異であ

った。さらに最近、筋組織での異所性骨化が、20歳以降まで認められなかった FOP 症例から、新しい ALK2 変異体 L196P が同定された。

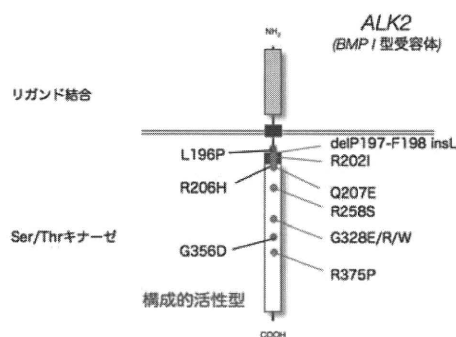


図1 FOPで同定されたALK2受容体の変異

このように、FOP は ALK2/ACVR1 単一遺伝子の変異に基づく遺伝性疾患であると考えられる。従来、FOP は診断法が確立されていなかったために、侵襲的医療行為や怪我などで、骨化が進行するケースが認められた。FOP の正確で迅速な遺伝子診断法の確立は、QOL を向上させる1つの方法であると考えられた。本研究では、FOP の口腔スワブを用いた遺伝子診断法を検討するとともに、新しく見出された ALK2 変異体の活性を比較検討した。

### B. 研究方法

ヒト野生型 ALK2 cDNA を、C 末端に V5 タグを付加した形で RT-PCR 法で cDNA を増幅し、発現部クター pcDEF3 にクローニングした。野生型 ALK2 を鋳型として、常法に従い PCR 法で ALK2 に R206H、G356D、L196P に相当する変異を導入した。それぞれの変異体の活性は、

マウス筋芽細胞 C2C12 で検討した。C2C12 細胞に ALK2 発現プラスミド DNA を Lipofectamine 2000 (Invitrogen) で導入した後、BMP 活性として C2C12 細胞の ALP 活性、BMP 応答配列を持つ特異的ルシフェラーゼアッセイ、並びに転写因子 Smad1/5/8 のリン酸化レベルで検討した。

遺伝子診断用に、スワブを用い口腔粘膜を採取した。ゲノム DNA を抽出し、ACVR1 遺伝子の第 4 エクソンを PCR 法で増幅した。PCR 増幅産物の一部を用いて、DNA のシーケンスを解析した。

### C. 研究結果

FOP から見出された ALK2 の変異体として、G356D と L196P の活性を、筋芽細胞 C2C12 を用いて FOP における典型的な ALK2 の変異体である R206H と比較検討した。骨芽細胞への分化誘導活性の指標として ALP 活性を測定すると、R206H と L196P は同程度の活性を示したのに対し、G356D の活性はそれらより低かった。BMP の細胞内シグナルの指標として、転写因子 Smad1/5 のリン酸化レベルを検討すると、やはり R206H と L196P に比べ、G356D は活性が低かった。

ALK2/ACVR1 遺伝子の変異を迅速に検出するため、口腔スワブを用いた方法を検討した。サンプル採取の際に用いるスワブは、柄の硬いタイプが必要で、柔らかいタイプでは分量のゲノム DNA が得られなかった。スワブの材質は合成のレーヨンでもコットンでも同程度の DNA が得られた。第 4 エクソンを増幅して塩基配列を解析した結果、PCR での増幅を 35 サイクル程度要することと、シーケンス前にプライマー等を除去すると良好な結果が得られることが確認された。

### D. 考察

これまでに、R206H を含む 11 種類の ALK2 変異が FOP 症例から同定された。R206H の場合、出生時から外反母趾様の変形が認められるが、異なる ALK2 変異を有する症例では、指の欠失や癒合が認められる場合がある。本邦の G356D 症例の場合、両足の親指が欠失していることが報告されている。一方、L196P 症例では、出生時には明らかな症状は認められなかったという。

筋組織における骨化の進行にも違いが認められており、典型的な R206H では、通常、学童期までに異所性骨化

が認められるのに対し、L196P 症例では 21 歳で外相を伴う事故に遭うまで骨化が認められなかった。しかし、臨床的な症状が異なるものの、これまでの FOP 症例は全て ALK2 に変異が見出されていることから、変異による活性の差が症状の違いに関与する可能性が考えられた。

筋芽細胞 C2C12 を用いて、ALK2 変異体の活性を比較検討したところ、発症の遅い L196P も R206H 渡程度程度の BMP 活性を誘導することが判明した。さらに、足の親指が欠失する G356D は、極めて弱い活性を示すことが判明した。これらの結果は、FOP の症状が単純な ALK2 の活性化レベルに依存したものではなく、さらに複雑な制御下にある可能性を示唆する。特に *in vivo* では、周囲の BMP や BMP 阻害因子産生細胞が関与する可能性も考えられる。FOP の発症機序を解明するためにも、ALK2 変異体の活性を *in vivo* で評価できるモデル実験系を開発する必要がある。

これまでの FOP 症例は、全て ALK2/ACVR1 遺伝子に変異を有することが判明した。これは、FOP が単一遺伝子による遺伝性疾患であることを示すとともに、遺伝子診断が極めて有効なことを示す。従来、血液を試料とした遺伝子診断が行われてきたが、患者の QOL を向上させるためにも、より簡便な診断法が必要と考えられた。そこで、口腔スワブを用いた ALK2/ACVR1 の遺伝子診断法を検討し、この方法が極めて有効なことを確認した。口腔スワブを用いることにより、被験者のリスクや苦痛を緩和することが可能となる。特に、FOP は筋組織損傷が骨化を招くことから、非侵襲的な方法で試料を採取できるメリットは大きいと考える。

### E. 結論

FOP で見出された ALK2 変異体の培養細胞における生物活性は、臨床症状と相関せず、生体内でより複雑な制御を受けている可能性が示唆された。FOP の診断法として、口腔スワブを用いた遺伝子診断が有効である。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Katagiri T, Suda T, and Miyazono K. (2008) The bone morphogenetic proteins. *In The TGF- $\beta$  Family*. Miyazono K and Derynck R, editors. Cold Spring Harbor Press, New York, pp121-149.
- 2) Yamada A, Takami M, Kawawa T, Yasuhara R, Zhao B, Mochizuki A, Miyamoto Y, Eto T, Yasuda H, Nakamichi Y, Kim N, Katagiri T, Suda T, and Kamijo R. (2007) Interleukin-4 inhibition of osteoclast differentiation is stronger than that of interleukin-13 and they are equivalent for induction of osteoprotegerin production from osteoblasts. *Immunology* 120: 573-579.
- 3) Fukuda T, Yamagata K, Fujiyama S, Koshida I, Yoshimura K, Fujiki R, Nakamura T, Akimoto C, Yamamoto Y, Katagiri T, Foulds C, Matsumoto T, Kitagawa H, Takeyama K, Takezawa S, O'Malley BW, and Kato S. (2007) DEAD-box helicase subunits of the Drosha complex are required for MicroRNA and rRNA processing. *Nat Cell Biol* 9:604-611.
- 4) 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.
- 5) Suzuki O, Imaizumi H, Kamakura S, and Katagiri T. (2008) Bone regeneration by synthetic octacalcium phosphate and its role in biological mineralization. *Curr Med Chem* 15:305-313.
- 6) Mizuno Y, Yagi K, Tokuzawa Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Suda T, Katagiri T, Fukuda T, Maruyama M, Okuda A, Amemiya T, Kandoh Y, Tashiro H, and Okazaki Y. (2008) miR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 368:267-272.
- 7) Ohta Y, Nakagawa K, Imai Y, Katagiri T, Koike T, and Takaoka K. (2008) Cyclic AMP enhances Smad-mediated BMP signaling through PKA-CREB pathway. *J Bone Miner Metab* 26:478-484.
- 8) Kaplan FS, Shen Q, Lounev V, Seemann P, Groppe J, Katagiri T, Pignolo RJ, and Shore EM. (2008) Skeletal Metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Metab* 26: 521-530.
- 9) The International Clinical Consortium on FOP, (Katagiri T, contributing member). The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP* 3 (1):1-82, 2008.
- 10) Fukuda T, Kanomata K, Nojima J, Kokabu S, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Komori T, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nakayama K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Haga N, Furuya H, and Katagiri T. (2008) A unique mutation of ALK2, G356D, found in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva is a moderately activated BMP type I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 377: 905-909.
- 11) Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Kamiya N, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, and Bloch KD. (2008) BMP type I receptor inhibition prevents ectopic ossification in a mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Med* 14: 1363-1369.
- 12) Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo K, Awakura T, Fukushi J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM,

- Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Ikebuchi K, Ohtake A, Oda H, Jimi E, Owan I, Okazaki Y, and Katagiri T. (2009) Constitutively activated ALK-2 and increased Smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem* 284:7149–7156.
- 13) 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.
- 14) Sato MM, Nashimoto M, Katagiri T, Yawaka Y and Tamura M. (2009) Bone morphogenetic protein-2 down-regulates miR-206 expression by blocking its maturation process. *Biochem Biophys Res Commun* 383:125–129.
- 15) Mizuno Y, Tokuzawa Y, Ninomiya Y, Yagi K, Yatsuka-Kanesaki Y, Suda T, Fukuda T, Katagiri T, Kondo Y, Amemiya T, Tashiro H, and Okazaki Y. (2009) miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b. *FEBS Lett* 583: 2263–2268.
- 16) 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.
- 17) Yamazaki M, Fukushima H, Shin M, Katagiri T, Takahashi T, and Jimi E. (2009) TNF $\alpha$  represses BMP signaling by interfering with the DNA binding of Smads through the activation of NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 284:35987–35995.
- 18) Katagiri T. (2010) Heterotopic bone formation induced by bone morphogenetic protein signaling: fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Oral Biosci* 52:33–41.
- 19) 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* 25:653–660.
- 20) Nojima J, Kanomata K, Takada Y, Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Takada T, Tsukui T, Yamamoto TS, Sasanuma H, Yoneyama K, Ueno N, Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, and Katagiri T. (2010) Dual roles of Smad proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 285:15577–15586.
- 21) Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Kanomata K, Yoneyama K, Kato H, Akita M, Oda H, and Katagiri T. (2010) Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a GSK3 $\beta$ -dependent but a  $\beta$ -catenin-independent mechanism. *Differentiation* 80:46–52.
- 22) Tokuzawa Y, Yagi K, Yamashita Y, Nakachi Y, Nikaïdo I, Bono H, Ninomiya Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Akita M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Sablitzky F, Arai S, Kurokawa R, Fukuda T, Katagiri T, Schonbach C, Suda T, Mizuno Y, and Okazaki Y. (2010) Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS Genet* 6:e1001019.
- 23) Nakashima Y, Haga N, Kitoh H, Kamizono J, Tozawa K, Katagiri T, Susami T, Fukushi J, and Iwamoto Y. (2010) Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Orthop Sci* 15:804–809.

- 24) Ono Y, Calbaheu F, Morgan JE, Katagiri T, Amthor H, and Zammit PS. (2011) BMP signaling permits population expansion by preventing premature myogenic differentiation in muscle satellite cells. *Cell Death Differ*, in press.
- 25) Mishima K, Kitoh H, Katagiri T, Kaneko H, and Ishiguro N. (2011) Early clinical and radiological characteristics in fibrodysplasia ossificans progressiva. A report of two cases. *J Bone Joint Surg*, in press.
- 26) Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Murata E, Kanomata K, Nojima J, Ono Y, Yoda T, Fukuda T, and Katagiri T. (2011) Suppression of BMP-Smad axis-induced osteoblastic differentiation by small C-terminal domain phosphatase 1, a Smad phosphatase. *Molec Endocrinol*, in press.
- 28) 片桐岳信、高橋直之 (2008) BMP シグナルと骨疾患. *骨粗鬆症治療* 7:98-101.
- 29) 片桐岳信、福田 亨、野島淳也、鹿又一洋、中村厚 (2008) 骨形成における BMP シグナルと Wnt シグナルのクロストークの重要性. *クリニカルカルシウム* 18: 194-201.
- 30) 片桐岳信 (2008) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 研究における最近の進歩. *難病と在宅ケア* 13:55-58.
- 31) 片桐岳信 (2008) Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) と BMP 情報伝達異常の up to date. *リウマチ科* 40:175-180.
- 32) 片桐岳信 (2008) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の病因と病態. *内分泌・糖尿病科* 27:270-276.
- 34) 片桐岳信 (2008) FOP (進行性骨化性線維異形成症) と BMP. *臨床整形外科* 43:1098-1101.
- 35) 片桐岳信 (2008) 進行性骨化性線維異形成症の病態と治療. *日本医事新報* 4412:70-74.
- 36) 片桐岳信 (2009) FOP (進行性骨化性線維異形成症). *Arthritis* 7:158-163.
- 37) 片桐岳信 (2009) 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* 22:30-32.
- 38) 松崎 哲、片桐岳信、松崎文子、見崎 徹、大竹明 (2010) 進行性骨化性線維異形成症の歯科治療について. *歯界展望* 115:556-557.
- 39) 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* 28:480-481.
- 40) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の病態と新規治療薬の開発. *クリニカルカルシウム* 20:1204-1211.
- 41) 片桐岳信、神菌淳司、中島康晴、鬼頭浩史、須佐美隆史、芳賀信彦 (2010) BMP と進行性骨化性線維異形成症. *クリニカルカルシウム* 20:1510-1517

## 2. 学会発表

- 1) 大竹 明、織田弘美、池淵研二、片桐岳信、岡崎康司: 進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP) の5症例. 第2回埼玉北西部骨代謝研究会 (2008年2月15日、埼玉)
- 2) 大竹 明、織田弘美、池淵研二、片桐岳信、岡崎康司: 進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP) の5症例. 第38回埼玉小児発育障害研究会 (2008年2月16日、埼玉)
- 3) 野島淳也、古株彰一郎、依田哲也、片桐岳信: 筋分化における Smad4 - E4F1 相互作用の役割. 第50回歯科基礎医学会 (2008年9月24日、東京)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

- 4) 古株彰一郎、野島淳也、依田哲也、片桐岳信：  
BMPシグナルにおけるSmad1のリン酸化と脱リン酸化  
の役割. 第50回歯科基礎医学会学術大会（2008年9  
月24日、東京）
- 5) Nojima J, Kanomata K, Fukuda T, Nakamura A,  
Tsukui T, Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, Katagiri T.:  
Dual Roles of Smad Proteins in the Conversion from  
Myoblasts to Osteoblastic Cells by BMPs. 30th  
ASBMR (American Society for Bone and Mineral  
Research) annual meeting (September 12-16, 2008,  
Montreal, Canada)
- 6) 鹿又一洋、福田 亨、野島淳也、中村 厚、古株彰  
一郎、片桐岳信：BMP補助受容体DRAGONはBMPに  
よる骨芽細胞分化を抑制する. 第6回RCGMフロンテ  
ィアシンポジウム(2008年10月25日、埼玉)
- 7) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、鹿又一洋、  
中村 厚、依田哲也、片桐岳信：R-Smadのホスファ  
ターゼPPM1AはSmadの脱リン酸化ではなく分解を促し  
BMP活性を抑制する. 第6回RCGMフロンティアシン  
ポジウム(2008年10月25日、埼玉)
- 8) 野島淳也、鹿又一洋、福田 亨、中村 厚、古  
株彰一郎、岡崎康司、依田哲也、片桐岳信：BMPは  
Smad4-E4F1を介して筋分化を抑制する. 第15回  
BMP研究会(2008年10月28日、大阪)
- 9) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、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活性の抑制はSmadの脱リン酸化に  
依存しない分解を介す. 第15回BMP研究会(2008年  
10月28日、大阪)
- 10) 野島淳也、鹿又一洋、福田 亨、中村 厚、古  
株彰一郎、依田哲也、片桐岳信：BMPシグナルは核  
内のSmad4とE4F1の相互作用によって筋分化を抑制  
する. 第26回日本骨代謝学会学術集会(2008年10月  
30日、大阪)
- 11) 鹿又一洋、福田 亨、野島淳也、中村 厚、古株  
彰一郎、片桐岳信：BMP補助受容体DRAGONはBMP  
による骨芽細胞分化を抑制する. 第26回日本骨代謝  
学会学術集会(2008年10月30日、大阪)
- 12) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、鹿又一洋、依  
田哲也、片桐岳信：SmadのホスファターゼPPM1Aは  
Smadの脱リン酸化ではなく分解を促進してBMPシグ  
ナルを抑制する. 第26回日本骨代謝学会学術集会  
(2008年10月30日、大阪)
- 13) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、中村 厚、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の活性抑制には脱リン酸化に依  
存しないSmadの分解が重要である. 第31回日本分  
子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大  
会(BMB2008)・口演(2008年12月11日、兵庫)
- 14) 野島淳也、鹿又一洋、福田 亨、中村 厚、古株  
彰一郎、岡崎康司、依田哲也、片桐岳信：BMPシグナ  
ルはSmad4-E4F1を介して筋分化を制御する. 第31  
回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大  
会合同大会(BMB2008)・口演(2008年12月12日、兵  
庫)
- 15) Kokabu S, Nojima J, Kanomata, Yoda T, Fukuda T,  
Katagiri T.: Protein phosphatase  
magnesium-dependent 1A inhibits BMP signaling by  
stimulating Smad degradation independent of  
dephosphorylation at the carboxyl termini. 2nd Joint  
Meeting International Bone & Mineral Society and  
Australian & New Zealand Bone & Mineral Society  
(March 22, 2009, Sydney, Australia)
- 16) Katagiri T, Kanomata K, Kokabu S, Nojima J,  
Fukuda T.: DRAGON, a GPI-anchored membrane  
protein, inhibits BMP signaling in C2C12 myoblasts.  
2nd Joint Meeting International Bone & Mineral  
Society and Australian & New Zealand Bone & Mineral  
Society (March 24, 2009, Sydney, Australia)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

- 17) Katagiri T.: Roles of Smad pathways in the conversion of myoblasts to osteoblastic cells by BMPs. Gordon Research Conference on Bones & Teeth. (2009年7月15日、米国メイン州)
- 18) 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 (2009年7月25日、大阪)
- 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 ALK2 変異体の解析. 第27回日本骨代謝学会学術集会 (2009年7月25日、大阪)
- 19) 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 (2009年7月27日、大阪)
- 20) 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 (2009年7月27日、大阪)
- 21) 白土州、福島秀文、片桐岳信、細川隆司、自見英治郎: BMP刺激依存的に Smad1 と結合するタンパク質の同定. 第51回歯科基礎医学会学術集会・総会 (2009年9月10日、新潟)
- 22) 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 (2009年9月10日、新潟)
- 23) 平田志津、福島秀文、進正史、片桐岳信、北村知昭、寺下正道、自見英治郎: NF- $\kappa$ BによるBMPシグナルの抑制機構の解明. 第51回歯科基礎医学会学術集会・総会 (2009年9月10日、新潟)
- 24) 山崎雅人、福島秀文、進正史、片桐岳信、高橋哲、自見英治郎: 転写因子NF- $\kappa$ BはBMPシグナルを抑制する. 第51回歯科基礎医学会学術集会・総会 (2009年9月10日、新潟)
- 25) 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 (2009年9月19日、新潟)
- 26) 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 (September 11-15, 2009, Denver, Colorado, USA)
- 27) 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 (September 11-15, 2009, Denver, Colorado, USA)
- 28) 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 (2009年 11 月 3 日、埼玉)
- 29) 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 (2009年 11 月 3 日、埼玉)
- 30) 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 (2009年 11 月 3 日、埼玉)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

- 31) 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（2009年11月3日、埼玉）
- 32) 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、片桐岳信、黒岩直樹：進行性骨化性線維異形成症の家族例。第21回骨系統疾患研究会（2009年12月5日、愛媛）
- 33) 戸澤興治、福永 拙、佐藤美幸、黒木隆則、津村弘、片桐岳信：遺伝子診断を行った進行性骨化性線維異形成症の1症例。第21回骨系統疾患研究会（2009年12月5日、愛媛）
- 34) 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回骨系統疾患研究会（2009年12月5日、愛媛）
- 35) 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、戸澤興治、福士純一、岩本幸英：FOPの足部変形の特徴。第21回骨系統疾患研究会（2009年12月5日、愛媛）
- 36) Katagiri T.: Potentiation of bone morphogenetic protein activity in the extracellular environment. Gordon Research Conference on Signal Transduction by Tissue Engineered Extracellular Matrices. (2010年6月27-7月2日、米国メイン州)
- 37) 大手聡、古株彰一郎、福田亨、笹沼寛樹、米山克美、進正史、自見英治郎、片桐岳信：新規Smad結合分子Zranb2の同定とBMPシグナル阻害因子の解析。第28回日本骨代謝学会学術集会（2010年7月21日、東京）
- 38) 雪田聡、細谷明宏、片桐岳信、中村浩彰：骨芽細胞分化におけるSUMO化修飾の役割。第28回日本骨代謝学会学術集会（2010年7月21日、東京）
- 39) 片桐岳信、福田亨、古株彰一郎、大手聡、福島秀文、野島淳也、米山克美、笹沼寛樹、進正史、自見英治郎、豊田宏光、高岡邦夫、小池達也、片桐岳信：血小板第4因子は血中の新規BMP活性促進因子である。第28回日本骨代謝学会学術集会（2010年7月22日、東京）
- 40) 自見英治郎、片桐岳信、永野健一、青木和広、大谷啓一、福島秀文：aly/alyマウスではBMPによるSmad1/5/8のリン酸化が亢進することで骨形成が亢進する。第28回日本骨代謝学会学術集会（2010年7月22日、東京）
- 41) Ohte S, Kokabu S, Fukuda T, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Jimi E, Natsume T, Katagiri T: Identification and characterization of a nuclear protein as a co-suppressor of BMP-regulated Smads. 8th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (September 15-18, 2010, Leuven, Belgium)
- 42) Katagiri T, Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Shin M, Yoneyama K, Fukuda T: PPM1A and SCP1, Smad phosphatases, inhibit BMP-induced osteoblastic differentiation by different molecular mechanisms. 8th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (September 15-18, 2010, Leuven, Belgium)
- 43) 進正史、福島秀文、吉田弘之、青木和広、Masuda Kahn、大谷啓一、片桐岳信、自見英治郎：航空がん細胞の顎骨浸潤におけるBMPシグナル活性化の役割。第52回歯科基礎医学会学術大会（2010年9月21日、東京）
- 44) 雪田聡、細谷明宏、片桐岳信、中村浩彰：BMPによる分化制御機構におけるSUMO化修飾の役割。第52回歯科基礎医学会学術大会（2010年9月22日、東京）

45) 片桐岳信、古株彰一郎、進正史:Smadホスファターゼに夜冷え誘導性骨芽細胞分化の抑制機序. 第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

46) 妹尾吉訓、福島秀文、片桐岳信、青木和広、永野健一、大谷啓一、細川隆司、自見英治郎:aly/alyマウスにおける骨形成メカニズムの解明. 第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

47) 平田志津、福島秀文、片桐岳信、諸富孝彦、青木和広、永野健一、大谷啓一、北村知昭、寺下正道、自見英治郎:Nf- $\kappa$ Bシグナルの抑制はBMPによる骨形成を促進する. 第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

48) Katagiri T, Fukuda T, Tomoyasu A, Goto M, Kodaira K, Kokabu S, Ohte S, Kanomata K, Tsukui T, Fukushima H, Serizawa H, Nojima J, Nakamura A, Yoneyama K, Sasanuma H, Shin M, Fujita K, Akita M, Kowalska A, Jimi E, Toyoda H, Takaoka K, Koike T, Higashio K, Suda T: Platelet factor 4 is a novel potentiator of BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 2010 annual meeting (October 15-19, 2010, Toronto, Ontario, Canada)

49) Ohte S, Kokabu S, Fukuda T, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Jimi E, Natsume T, Katagiri T: Identification of Zranb2, a novel R-Smads binding protein, as a suppressor of BMP signaling. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 2010 annual meeting (October 15-19, 2010, Toronto, Ontario, Canada)

50) 大手聡、古株彰一郎、家村俊一郎、笹沼寛樹、米山克美、進正史、自見英治郎、夏目徹、福田亨、片桐岳信:新規Smad結合分子Zranb2はBMPシグナル抑制因子である. 第8回RCGMフロンティア国際シンポジウム(2010年11月3日、埼玉)

51) 笹沼寛樹、福田亨、大手聡、古株彰一郎、進正史、米山克美、加藤仁、穂田真澄、織田弘美、片桐岳信:骨芽細胞分化におけるBMPとWntシグナルの相互作用の解明. 第8回RCGMフロンティア国際シンポジウム(2010年11月3日、埼玉)

52) 進正史、古株彰一郎、大手聡、米山克美、笹沼寛樹、福田亨、片桐岳信:SCP1はBMP誘導性の骨芽細胞分化においてSmadの下流因子を抑制する. 第8回RCGMフロンティア国際シンポジウム(2010年11月3日、埼玉)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

1) 特願 2010-255134、名称:「骨分化阻害剤およびその製造方法」、特許出願人:学校法人北里研究所、埼玉医科大学、発明者:供田洋、松田大介、内田龍児、片桐岳信、野中健一、増間碌郎、大村智

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。