

201128154B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成22～23年度総合研究報告書

平成24年3月

研究代表者 安井 夏生

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成22～23年度 総合研究報告書

平成24年3月

研究代表者 安井 夏生

目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総合研究報告	
軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発 平成22, 23年度の研究成果のまとめ	3
研究代表者 安 井 夏 生 (徳島大学運動機能外科学)	
3. 分担研究報告	
1. 軟骨無形成症の成長過程における医療と教育の連携に関する研究	7
芳 賀 信 彦 (東京大学リハビリテーション科)	
田 中 弘 志 (研究協力者 心身障害児総合医療療育センター整形外科)	
2. FGFR 3 遺伝子診断の問題点	11
松 井 好 人 富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)	
3. 軟骨無形成症の下肢骨延長術と薬物治療の試み	14
鬼 頭 浩 史 (名古屋大学医学部附属病院整形外科)	
4. X線で観察される骨形態の特徴と年齢的变化について	19
奥 住 成 晴 (神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設)	
5. 両下腿脚延長後の外反および前方凸変形の解析	24
高 村 和 幸 (福岡市立こども病院・感染症センター整形外科)	
桶 谷 寛 (研究協力者 佐賀整肢学園・こども発達医療センター 医務課長)	
中 村 幸 之 (研究協力者 福岡市立こども病院・感染症センター 整形外科)	
6. 非定型軟骨無形成症の FGFR 3 遺伝子全翻訳領域解析	27
長谷川 奉 延 (慶応義塾大学医学部小児科)	
高 木 優 樹 (共同研究者 慶応義塾大学医学部小児科)	

7. 軟骨無形成症の病態解明	29
親 泊 政 一 (徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野)	
佐 藤 亮 祐 (研究協力者 徳島大学病院整形外科)	
4. 研究成果の刊行に関する一覧	33

研究者名簿

平成22～23年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発 研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	安 井 夏 生	徳島大学運動機能外科学	教 授
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
	松 井 好 人	富山大学大学院医学薬学研究部（医学）	助 教
	鬼 頭 浩 史	名古屋大学医学部附属病院整形外科	講 師
	奥 住 成 晴	神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設	施 設 長
	高 村 和 幸	福岡市立こども病院・感染症センター整形外科	科 長
	長 谷 川 奉 延	慶應義塾大学医学部小児科	准 教 授
	親 泊 政 一	徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野	教 授
研究協力者	高 橋 光 彦	徳島大学運動機能外科学	講 師
	佐 藤 亮 祐	徳島大学病院整形外科	医 員
	田 中 弘 志	心身障害児総合医療療育センター整形外科	医 師
	上 杉 昌 章	神奈川県立こども医療センター整形外科	医 長
	中 村 直 行	神奈川県立こども医療センター整形外科	医 長
	滝 川 一 晴	静岡県立こども病院整形外科	医 長
	松 下 雅 樹	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	大学院生
	桶 谷 寛	佐賀整肢学園・こども発達医療センター	医務課長
	中 村 幸 之	福岡市立こども病院・感染症センター整形外科	医 師
	高 木 優 樹	慶應義塾大学医学部小児科	医 師

総合研究報告書

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発 平成22，23年度の研究成果のまとめ

研究代表者 安 井 夏 生 徳島大学運動機能外科学
研究分担者 芳 賀 信 彦 東京大学リハビリテーション科
松 井 好 人 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）
鬼 頭 浩 史 名古屋大学医学部附属病院整形外科
奥 住 成 晴 神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設
高 村 和 幸 福岡市立こども病院・感染症センター整形外科
長谷川 奉 延 慶應義塾大学医学部小児科
親 泊 政 一 徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野

研究要旨 本研究班では平成21年度に軟骨無形成症（Achondroplasia：以下 ACH）の臨床診断基準の作成に取り組んだ。骨系統疾患のエキスパートである班員が症例を持ち寄り、身体所見と X 線所見を解析した結果、身体所見として 4 項目、X 線所見として 5 項目が ACH の臨床診断として適切なことが示された。平成22年度と23年度には研究班を再編して症例を追加し、臨床診断基準の妥当性を検討した。最終的に登録された176例の ACH の中には臨床診断基準を満たさないものが30例（17%）存在することがわかった。その中には鞍鼻を呈さないものが9例（5%）、三尖手を呈さないものが30例（17%）含まれていた。また X 線所見で基準を満たさないものについては骨年齢を考慮して判定する必要があると考えられた。診断基準は満たさない非定型例 6 例に遺伝子検査を行ったところ、全例に Fibroblast Growth Factor Receptor-3（FGFR3）の common mutation である G380R 変異を認めた。診断に迷う例では遺伝子検査が必要であると考えられた。

研究分担者の長谷川らは ACH や軟骨低形成症（Hypochondroplasia：以下 HCH）の遺伝子診断を行う際には Hot spot のみの解析では不十分であり、FGFR3 遺伝子の全翻訳領域を解析する必要があると報告した。また臨床的に ACH と診断された症例で G380R 変異を認めなかった 1 例に、致死型骨異形成症（Thanatophoric dysplasia：以下 TD）1 型の common mutation である R248C 変異の体細胞モザイクを認めたことを報告した（文献 1）。これは世界初の報告であり ACH の疾患概念に関わる重要な知見である。

研究分担者の鬼頭らは抗ヒスタミン剤である drug X が ACH の新しい治療薬となりうることを示した。培養軟骨細胞を用いて FGFR3 を介するシグナルをブロックする既存薬のスクリーニングを行った結果、抗ヒスタミン剤である drug X が同定された（本報告書の別項参照）。この薬剤は FGFR3 シグナルによる軟骨細胞の増殖抑制を救済し、またマトリックス分解酵素の発現を抑えることにより細胞外マトリックスの形成を維持する。すでに使用実績がある drug X は安全性が担保されているため、FGFR3 異常症に対する治療薬として臨床応用が期待される。

A. 研究目的

軟骨無形成症（Achondroplasia 以下 ACH）は四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患の中で最も多く、全国に約6000人の患者がいると推定される。成人身長は125–130cm と低く、特に手足が短いが座高は比較的保たれている。大きな頭蓋、鞍鼻、下顎の突出などを伴う独特の顔貌を呈し、三先手や腰椎過進展などの身体所見を有する。表現型は極めて均質であり X 線所見も特徴的であるため、定型例では臨床診断は難しくない。ACH の原因遺伝子は FGFR 3（Fibroblast Growth Factor Receptor 3）であり、患者の95%以上に G380R 点変異を認める。

軟骨低形成症（Hypochondroplasia 以下 HCH）は ACH の軽症型と考えられるが、重症度は様々である。軽症例では低身長の正常人区別がつかないほどであり、重症例は ACH との鑑別が容易ではない。HCH の定型例では FGFR 3 の N540K 変異がみられるが、FGFR 3 のどこにも異常が見つからない HCH も存在することから、疾患概念の見直しが求められている。

我々は ACH の臨床診断規準を作成する目的で平成21年度に本研究班を立ち上げ、骨系統疾患の専門家6人が自験例を持ち寄り、身体所見と X 線像の解析を行った。その結果、ACH の診断基準に含めるべき身体所見として①身長が正常の-5SD 以下、②指極/身長比が0.96以下、③鞍鼻あり、④三尖手あり、の4項目があげられた。また X 線所見としては⑤腓骨長/脛骨長>1.1、⑥大腿頸部長/転子間距離<0.8、⑦椎弓根間距離 L4/L1<1.0、⑧椎体後方陥凹 (posterior scalloping) あり、⑨水平の白蓋あり、の5項目が ACH に特徴的と言えることもわかった。

平成22、23年度には非定型例の遺伝子診断を追

加し、遺伝子型と表現型の関連につき解析を行った。その結果 ACH の中には FGFR 3 遺伝子の G380R 変異を認める症例でも上記診断基準を満たさない非定型例が含まれることが明らかとなった。

B. 研究方法

骨系統疾患の専門家6人が自験例を持ち寄り、身体所見と X 線所見につき解析した。毎年、症例数が増加しているが、解析方法は同じで解析項目も同じである。症例の内訳は ACH が176例、HCH が21例、その他の骨系統疾患が24例、対照（正常者）が50例であった。臨床的には ACH が疑われるが、前述の臨床診断基準を満たさない症例には遺伝子検査を追加した。FGFR 3 遺伝子の G380R 変異を確認した ACH は計38例、N540K 変異が確認された HCH は計8例であった。その他の骨系統疾患で別の原因遺伝子が確定されたものは6例であった。

C. 研究結果

1. 臨床診断基準の妥当性

ACH の臨床診断基準に含めた身体所見4項目と X 線所見5項目の陽性率を表1に示す。

ACH と診断した患者176例のうち146例（83%）に三尖手を認めた。三尖手や鞍鼻の有無の判断は主観的であり、専門家の間でも不一致がみられた。ACH の身体所見としては鞍鼻のほうが三先手より陽性率が高かった。三先手を認めた146例全例がそれ以外の身体所見を備えていた。

X 線計測は骨端核の出現時期により変化するため、年齢の要素を考慮する必要がある。たとえば腓骨の骨端核出現は脛骨よりも遅れるた

表1：臨床診断基準の陽性率

身体所見		X 線所見	
身長<-5SD (2才以上)	100.0%	腓骨長/脛骨長>1.1	97% (10才以上)
	(2才以上)	大腿頸部長/転子間距離<0.8	100% (10才以上)
指極/身長<0.96	100.0%	椎弓根間距離 L4/L1<1.0	98%
鞍鼻あり	95%	椎体後方陥凹あり	94%
三尖手あり	83%	水平の白蓋あり	83%

め、低年齢児では見かけ上、脛骨長／腓骨長比が小さくなる。また水平の白蓋は低年齢児には高率に見られるが、思春期以降の患者では認められなくなる。

2. 非定型例の検討

臨床診断基準を満たして ACH と診断された

患者で遺伝子検査を実施したものは38例であった。その全例に FGFR 3 の G380R 変異を認めた。三尖手や鞍鼻を認めない非定型例でも遺伝子診断で FGFR 3 の G380R 変異が確認されたものが6例存在した。

表 3：非定型例の解析

	年齢	性	FGFR 3	身長	指極／身長	鞍鼻	三尖手	F/T	N/T	L4 / L1	水平白蓋	椎体後面陥凹
1	0y0m	女	ND	43.0	ND	±	±	ND	ND	1.04	あり	あり
2	2y9m	男	ND	81.5	ND	あり	なし	0.97	0.96	ND	ND	ND
3	3y5m	男	G380R	75.0	0.96	なし	なし	1.02	0.82	0.90	あり	あり
4	4y2m	男	G380R	77.4	0.95	なし	なし	ND	ND	ND	ND	ND
5	4y10m	女	G380R	80.9	ND	あり	あり	1.09	0.94	0.83	なし	あり
6	13y	女	G380R	119.0	0.98	なし	なし	1.09	0.72	1.00	なし	あり
7	24y	女	G380R	148.0	ND	あり	なし	ND	0.58	0.91	±	あり
8	26y	女	ND	124.0	0.97	あり	あり	1.10	0.62	1.11	なし	あり
9	58y	男	G380R	138.2	ND	±	なし	1.06	0.61	0.82	なし	あり

症例 7 の身長は両下肢延長術施行後のもの

D. 考察

ACH の表現型は均質性が高く、身体所見と X 線所見を組み合わせれば臨床診断は難しくない。ここに診断基準としてあげた 9 項目を全て満たせば間違いなく ACH と診断してよいと考える。一方 HCH の重症度は様々であり、軽症例では正常の低身長との鑑別が、重症例では ACH との鑑別が問題となる。今回調査した HCH 患者には鞍鼻や三尖手を呈した例はなかった。しかし ACH の非定型例にも三尖手や鞍鼻を呈さないものがあることが判明し、中には X 線計測でも診断基準を満たさないものがある。身体所見の中で鞍鼻や三尖手の有無の判断は主観的であり、軽症例では骨系統疾患のエキスパートでも迷う場合がある。X 線計測は比較的客観的に行うことができるが、骨端核の出現前後で計測値が変化するなど、骨年齢を考慮して判定する必要があると考えられた。臨床的には非定型例でも FGFR 3 遺伝子に G380R 変異が認められれば ACH と診断すべきと考えている。

研究分担者の長谷川らは ACH や軟骨低形成症 (Hypochondroplasia：以下 HCH) の遺伝子診断は Hot spot のみの解析では不十分であり、FGFR 3 遺伝子の全翻訳領域を解析する必要があると報

告している。また臨床的に ACH と診断された症例で G380R 変異を認めなかった 1 例に、致死型骨異形成症 (Thanatophoric dysplasia：以下 TD) 1 型の common mutation である R248C 変異の体細胞モザイクを認めたことを報告した (1)。これは世界初の報告であり ACH の疾患概念に関わる重要な知見である。

研究分担者の鬼頭らは抗ヒスタミン剤である drug X が ACH の新しい治療薬となりうることを示した。培養軟骨細胞を用いて FGFR 3 を介するシグナルをブロックする既存薬のスクリーニングを行った結果、抗ヒスタミン剤である drug X が同定された (別項参照)。この薬剤は FGFR 3 シグナルによる軟骨細胞の増殖抑制を救済し、またマトリックス分解酵素の発現を抑えることにより細胞外マトリックスの形成を維持した。すでに使用実績がある drug X は安全性が担保されているため、FGFR 3 異常症に対する治療薬として臨床応用が期待される。

E. 結論

軟骨無形成症 (Achondroplasia：以下 ACH) の身体所見と X 線所見を解析し臨床診断基準の妥当性を検討した。その結果、計 176 例の ACH の

うち診断規準を満たさない ACH が30例 (17%) 存在することがわかった。そのうち鞍鼻を呈さないものが9例 (5%)、三尖手を呈さないものが30例 (17%) あった。三先手を呈する症例はそれ以外の ACH 診断規準を全て満たしていた。X 線計測は骨端核の出現時期により変化するため、年齢の要素を考慮する必要があると考えられた。ACH 診断規準を満たさない非定型例でも、遺伝子検査の結果 ACH と診断すべきと考えられる症例が6例あった。ACH の遺伝子診断には hot spot の解析だけでは不十分であり、FGFR 3 遺伝子の全翻訳領域を解析する必要がある。また臨床的に ACH と診断される例の中には FGFR 3 遺伝子変異の体細胞モザイクが存在する可能性がある。ACH の治療薬として抗ヒスタミン剤である drug X が有望である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takagi M, Kaneko-Schmitt S, Suzumori N, Nishimura G, Hasegawa T. Atypical achondroplasia due to somatic mosaicism for the common thanatophoric dysplasia mutation R248C. *Am J Med Genet A*. 2011Nov21. doi : 10.1002/ajmg.a.34358. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

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

分担研究報告

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

軟骨無形成症の成長過程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 教授

研究協力者 田中 弘志 心身障害児総合医療療育センター整形外科

研究要旨 平成22年度：胎生期に四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の診断を受けている6例を対象として、胎児期の大腿骨長比、出生後の身長比、最終観察時の移動能力を調査した。妊娠後期の大腿骨長比は、出生後の身長比と最終観察時の移動能力と正の相関があったが、妊娠早期の大腿骨長比は出生後の身長比と最終観察時の移動能力の相関関係はなかった。

平成23年度：軟骨無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移動能力は保たれ、多くの患者が普通校の普通学級に通っていた。約4分の1の患者が、小学校の選択時に医療機関から協力を得ていた。移動や日常生活動作に関する支援は、小学校で多く受けていた。体育授業に際しては小学校、中学校とも多くの患者が支援を受けていた。

A. 研究目的

軟骨無形成症は、四肢短縮型低身長を示す代表的骨系統疾患である。軟骨低形成症は軟骨無形成症に類似するが軽症の表現型を示す疾患である。前者は出生時に診断されるが、後者は軽症であるため小児期まで診断がつかないことが多い。最近の超音波診断技術の進歩に伴い軟骨無形成症は胎生期に診断されることも少なくなってきた。平成22年度の本研究において、胎生期に超音波診断で四肢短縮を認めた患者が最終的にどのような表現型を示すかを追跡した。具体的には胎生期に骨系統疾患の診断をうけた6例の患者に対し、胎児期の大腿骨長比、出生後の身長比、最終観察時の移動能力を調査した。

平成23年度には骨系統疾患に対する医療と教育の連携につき調査した。軟骨無形成症患者の多くは日常生活動作（ADL）は自立するが、健常児との学校生活に於いては一定の配慮や支援を要する可能性がある。しかし教育現場ではこれらの疾患について十分に理解されているとは思えず、適切な配慮や支援が行われるためには、医療と教育が連携する必要がある。

B. 研究方法

平成22年度

既に四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の診断を受けている6例を対象として調査を行った。妊娠後期の大腿骨長を正常胎児の大腿骨長の基準値²⁾で除した大腿骨長比（%、 $\text{大腿骨長} / \text{正常胎児の大腿骨長} \times 100$ ）と、出生後の最終観察時の身長を正常小児の身長の基準値¹⁾で除した最終身長比（ $\text{身長} / \text{正常小児の身長} \times 100\%$ ）、及び最終観察時の移動能力の相関関係を調査した。最終観察時の年齢は平均3歳6カ月（1歳0カ月～6歳5カ月）であった。そして、妊娠中期（20週）の大腿骨長比が判明している3例の胎児期早期大腿骨長比（%）と、最終観察時の身長比（%）、最終観察時の移動能力の相関関係を調査した。

平成23年度

小学生以上の軟骨無形成症および軟骨低形成症患者を対象とし、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

平成22年度

四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の診断は2例が軟骨無形成症であった。1例が chondrodysplasia punctata、1例が hypochondrogenesis、1例が thanatophoric dysplasia、残る一例は診断未確定であった。Thanatophoric dysplasia の一例は2歳1カ月の時点で死亡していた(表1)。

妊娠後期の平均大腿骨長比は61%、平均最終身長比は60%、最終観察時の移動能力は3例が独歩可能、2例が寝返り可能、1例が移動不能だった。妊娠後期の大腿骨長比と最終観察時の身長比、移動能力について正の相関があった。妊娠後期の大腿骨長比が60%以上の4例は最終身長比、移動能力ともに高い傾向にあり、胎児期大腿骨長比が60%未満の2例では最終身長比、移動能力ともに低い傾向にあった(表2)。

そして、妊娠中期(20週)の時点で大腿骨長比が判明している3例の妊娠中期の大腿骨長比と最終身長比、最終移動能力は相関関係がなかった(表3)。

平成23年度

アンケートを依頼した404名中155名より回答を得た。このうち診断が不明確などの理由で15名を除外し、140名を分析対象とした。疾患の内訳は、軟骨無形成症130名、軟骨低形成症9名、いずれか不明1名である。男性は64名、女性は75名、性別無記載1名であった。年齢は6-60歳、平均18歳)である。

移動能力は、小学校入学時には140名中138名が独歩、1名が杖または装具を必要、1名が車椅子であった。中学校入学時には92名中87名が独歩、2名が杖または装具を必要、3名が車椅子であった。すでに成人している48名では、独歩40名、杖・装具6名、車椅子2名であり、経時的な移動能力

表1: 6症例の診断

症例	診断名
症例1	achondroplasia
症例2	achondroplasia
症例3	未確定
症例4	chondrodysplasia punctata
症例5	hypochondrogenesis
症例6	thanatophoric dysplasia (2歳1カ月で死亡)

表2: 妊娠後期の大腿骨長比と最終身長比、最終観察時の移動能力

	大腿骨長比 (%)	最終身長比 (%)	最終移動能力
症例1	75 (38週)	82 (2歳)	独歩
症例2	67 (37週)	85 (1歳)	寝返り
症例3	64 (31週)	78 (3歳)	独歩
症例4	61 (32週)	72 (6歳)	独歩
症例5	56 (37週)	55 (2歳)	寝返り
症例6	42 (37週)	55 (2歳)	移動不能
平均	61	60	

表3: 妊娠中期の大腿骨長比と最終身長比、最終観察時の移動能力

	大腿骨長比 (%)	最終身長比 (%)	最終移動能力
症例3	65 (20週)	78 (3歳)	独歩
症例5	100 (20週)	55 (2歳)	寝返り
症例6	65 (20週)	55 (2歳)	移動不能

の低下がわずかであった。

小学校の就学状況は、回答のあった138名中124名が普通校の普通学級、10名が普通校の特別支援学級(特殊学級)、4名が特別支援学校(養護学校)へ入学した。特別支援学級へ入学した10名中3名は普通学級を希望していた。小学校卒業までに普通学級から特別支援学校への転校が1名、特別支援学校から普通学級への転校が1名あった。中学校については、中学生以上の90名中84名が普通校の普通学級、2名が普通校の特別支援学級(特殊学級)、4名が特別支援学校(養護学校)へ入学した。

小学校選択時には回答のあった125名中36名、中学校選択時には81名中13名で医療機関からの協力があつた。協力した診療科は、主に小児科と整形外科であった。学校における支援の必要性に関

して、移動の際の支援は小学校で多く、階段の手すりや移動時の介助が多かった。日常生活動作の支援の必要性も小学校で多く、トイレ、水道、机や椅子の改造が多かった。体育授業に関しては小学校、中学校とも支援が多く、補助員の配置や水泳授業での配慮が多かった。これらに対して、主に整形外科医からアドバイス等を受けていた。

D. 考察

一般的に胎児期の大腿骨長比が $-3SD$ 以下、あるいは1%タイル未満の場合、四肢短縮型の骨系統疾患が疑われる³⁾。今回妊娠後期の胎児期大腿骨長比は出生後の最終身長や移動能力と正の相関があったことから、妊娠後期では出生後の整形外科的な予後予測が可能な可能性がある。

ただ、妊娠20週の胎児期早期大腿骨長は出生後の最終身長や移動能力と相関関係はなく、妊娠中期の時点では整形外科的な予後予測が困難な可能性がある。小児整形外科医は近年の胎児超音波の精度向上により胎児期に四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患が疑われた場合、患者に説明を行わなければならない状況に直面する。その際、四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の重症度の幅が広すぎて患者にどのような説明を行うべきか苦慮することが多い。今回の調査結果は妊娠20週の時点では身長と移動能力の予後予測は困難だが、30週以降では予後予測が出来る可能性を示唆している。今後症例数を増やして予後予測が出来る時期についてより検討する必要がある。大腿骨長だけでなく、他の胎児期の超音波の測定項目が出生後の成長に影響を与える可能性もあり、他の測定項目も今後検討する必要があると考えている。

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。軟骨無形成症・低形成症では小学校から中学校にかけて移動能力は保たれ、普通校の普通学級に通うことが多いが、特に小学校の生活に於いて一定の配慮や支援を必要とすること、そこに整形外科医や小児科医が協力していることが今回の調査から明らかになった。

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

平成22年度

胎児の超音波検査で大腿骨長比が $-3SD$ 以下、あるいは1%タイル未満の場合、四肢短縮型の骨系統疾患が疑われる³⁾。今回妊娠後期の胎児期大腿骨長比は出生後の最終身長や移動能力と正の相関があったことから、妊娠後期では出生後の整形外科的な予後予測が可能な可能性がある。

ただ、妊娠20週の胎児期早期大腿骨長は出生後の最終身長や移動能力と相関関係はなく、妊娠中期の時点では整形外科的な予後予測が困難な可能性がある。小児整形外科医は近年の胎児超音波の精度向上により胎児期に四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患が疑われた場合、患者に説明を行わなければならない状況に直面する。その際、四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の重症度の幅が広すぎて患者にどのような説明を行うべきか苦慮することが多い。今回の調査結果は妊娠20週の時点では身長と移動能力の予後予測は困難だが、30週以降では予後予測が出来る可能性を示唆している。今後症例数を増やして予後予測が出来る時期についてより検討する必要がある。大腿骨長だけでなく、他の胎児期の超音波の測定項目が出生後の成長に影響を与える可能性もあり、他の測定項目も今後検討する必要があると考えている。

平成23年度

軟骨無形成症・低形成症患者を対象に、医療と教育の連携に関するアンケート調査を行った。小学校から中学校にかけて移動能力は保たれ、多くの患者が普通校の普通学級に通っていた。約4分の1の患者が、小学校の選択時に医療機関から協力を得ていた。移動や日常生活動作に関する支援は、小学校で多く受けていた。体育授業に際しては小学校、中学校とも多くの患者が支援を受けていた。

【参考文献等】

- 1) 伊藤善也、ほか：「標準身長表」及び「標準成長曲線」.小児科診療 68：1343-1351、2005.
- 2) 日本超音波医学界会：超音波胎児所見の標準化とに本人の基準値（案）の公示について. J Med Ultrasonics28：844-871、2001.
- 3) 佐藤昌司：妊娠中期・末期の超音波診断. 産婦人科診療 94：24-28、2007.

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) 芳賀信彦：骨系統疾患（骨関節 X 線像のみかた）.J Clin Rehabil19:1158-1163,2010.
- 2) 投稿中

2. 学会発表

- 1) 田中弘志、芳賀信彦、岡田慶太、五石圭司、小崎慶介、滝川一晴：骨系統疾患における胎児超音波所見と出生後の成長. 第21回日本成長学会, 2010.11.13, 東京.
- 2) 芳賀信彦、小崎慶介、滝川一晴、田中弘志、岡田慶太：骨系統疾患患者の就学と医療・教育間の連携. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2010.5.20-22, 鹿児島
- 3) 芳賀信彦：骨系統疾患：臨床の現状と基礎研究への期待. 第29回日本骨代謝学会, 2011.7.28-30, 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

FGFR 3 遺伝子診断の問題点

分担研究者 松井 好人 富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 助教

研究要旨 軟骨無形成症では G380R 変異の検出が感度にすぐれ（98%）、有用な診断マーカーとなる。軟骨低形成症における N540K 変異は感度に問題がある（50%）ものの、その検出は鑑別診断上有用である。G380R、N540K 以外の変異については、遺伝子全体をシーケンスして事実上は個々の変異を同定していくことになるため、実行するには検査体制の確立が必要である。

A. 研究目的

FGFR 3 の遺伝子解析により軟骨無形成症および軟骨低形成症を診断する際の問題点を明らかにすること。

B. 研究方法

軟骨無形成症、低形成症に対する FGFR 3 遺伝子解析に関する医学文献をレビューして、遺伝子診断上の情報を収集して考察を加えた。

C. 研究結果

軟骨無形成症（OMIM100800）は四肢短縮型低身長を呈する軟骨異形成症の代表¹⁻⁴⁾であり、米国では出生 1 万人あたり 0.36-0.60 人の発生頻度である⁵⁾。軟骨低形成症（OMIM146000）は、軟骨無形成症に類似した身体所見、X 線所見を呈するが、より軽度である。国際分類³⁾では「1. FGFR 3 グループ」として 1 つにまとめられており、遺伝子座 4 p16. 3 の FGFR 3 遺伝子の異常が原因である。

日本人の軟骨無形成症患者では、FGFR 3 遺伝子の G380R 変異が高率にみつかることや、日本人の軟骨低形成症患者の半数近くに FGFR 3 遺伝子の N540K 変異がみつかることが報告されている⁶⁾。FGFR 3 遺伝子の G380R 変異と N540K 変異を診断マーカーとして遺伝子診断を実施し、軟骨無形成症と軟骨低形成症の遺伝子型と表現型を解

析した研究によれば、身体的特徴としては低身長⁷⁾の程度、ならびに指極と身長⁸⁾の比（四肢短縮の程度を反映）が、X 線上は第 4 腰椎と第 1 腰椎の椎弓根間距離の比（尾側ほど顕著になる脊柱管狭窄の程度を反映）、ならびに腓骨長と脛骨長の比（下腿の O 脚変形を反映）などが、軟骨無形成症と健常者、あるいは軟骨低形成症と健常者との間で有意に異なっていたとされる⁷⁾。しかしながら、低身長の程度、指極と身長⁸⁾の比、X 線上の第 4 腰椎と第 1 腰椎の椎弓根間距離の比、腓骨長と脛骨長の比、といった表現型は、年齢による修飾を大きく受けることも報告されているため、軟骨無形成症や軟骨低形成症を疑わせる表現型は年齢を考慮するなど慎重に判断することが求められる⁸⁾。一方では、軟骨無形成症の軽症例と軟骨低形成症の重症例では上記の表現型が全くオーバーラップするため、遺伝子診断以外の方法ではその鑑別は困難である可能性も指摘されている⁷⁾。加えて、文献 6) によれば、体細胞がモザイク的に G380R 変異を有しているが故に、軟骨無形成症としては軽症な、軟骨低形成症としては重症な、両者の中間的な表現型を呈した可能性を示唆する症例も報告されている。

D. 考察

軟骨無形成症における G380R 変異は、報告例のほぼ 98% で検出されることから、すぐれた診断マーカーになりうると考えられた⁴⁾。他方、軟骨低形成症と診断された症例の 50% 以上では N540

K変異が同定されないため、N540K変異を検出すれば軟骨低形成症であると診断することはできても、N540K変異を検出しないからといって軟骨低形成症でないとはいえないことになる。N540K変異を検出しない軟骨低形成症例の約半数においては、FGFR3遺伝子上に頻度のまれな変異が同定されている。これらの検出は、実質上FGFR3遺伝子の全体をシークエンスして決定していくことになるうえ、検出しなかったからといって軟骨低形成症を否定できないというジレンマを抱えている。以上から、軟骨無形成症と健常人の鑑別は臨床的にも可能となるであろうが、G380R変異をマーカーに軟骨無形成症の遺伝子診断を行なうことは合理的であると考えられる。実際には、軟骨無形成症と軟骨低形成症の境界的な表現型を示す症例の鑑別、および軟骨低形成症と健常人の鑑別が問題になるものと思われる。前者においては軟骨無形成症の確定にG380R変異の同定が有用であると同時に、比較的頻度の高いN540K変異の同定をまずは試みるべきであろう。後者、すなわち軟骨低形成症と健常人の鑑別においても、まずは比較的頻度の高いN540K変異の同定を試みるべきであると思われる。上記のいずれにおいても、G380R変異やN540K変異が検出されなかった場合には、FGFR3遺伝子の全体をシークエンスして個別の変異を検索することが、遺伝子診断としての鑑別には必要となる。そのような症例の遺伝子解析は、実際には個々の施設で症例ごとに行なうことが困難であると考えられる。検査体制の確立、すなわち全国の医療機関において経験する鑑別診断の困難な症例について、一括して遺伝子解析する機関を指定することは、効率の面ですぐれていると同時に、そこから得られる情報は軟骨無形成症と軟骨低形成症の遺伝子診断の確立に大きく貢献するものと思われる。

E. 結論

軟骨無形成症ではG380R変異の検出が有用な診断マーカーとなる。軟骨低形成症におけるN540K変異の検出は鑑別診断上有用であるが、感度の問題がある。

【参考文献等】

- 1) 安井夏生：遺伝子診断に基づく骨系統疾患国際分類. 日整会誌. 75 : 3 -17, 2001.
- 2) Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK : Bone Dysplasias : An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development, Oxford, Oxford University Press, 2002.
- 3) Superti-Furga A, Ungar S, the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society : Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders : 2006Revision. Am J Med Genet Part A143A : 1 -18, 2007.
- 4) Horton WA, Hall JG, Hecht J : Achondroplasia. Lancet370 : 162-172, 2007.
- 5) Waller DK, Correa A, Vo TM, et al : The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet Part A146A : 2385-2389, 2008.
- 6) Matsui Y, Kimura T, Tsumaki N, et al : A common FGFR3 mutation functions as a diagnostic marker for achondroplasia-group disorders in the Japanese population. J Orthop Sci 1 : 130-135, 1996.
- 7) Matsui Y, Yasui N, Kimura T, et al : Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. J Bone Joint Surg [Br] 80 : 1052-1056, 1998.
- 8) Matsui Y, Kawabata H, Ozono K, et al : Skeletal development of achondroplasia : analysis of genotyped patients. Pediatrics Int43 : 361-363, 2001.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松井好人. 軟骨異形成症と遺伝子異常. CLINICAL CALCIUM20(8) : 34-41, 2010.

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

該当なし。

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

軟骨無形成症の下肢骨延長術と薬物治療の試み

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師

研究要旨 平成22年度は軟骨無形成症の下肢骨延長術において治療期間を短縮させることを目的として、培養骨髄細胞と多血小板血漿の移植を併用した細胞治療を開発した。細胞移植を併用した15例38骨と、移植を併用しない9例32骨の治療成績を比較した。Healing Index は移植群で平均30.7日/cm、コントロール群で36.2日/cmであり、細胞移植により有意に治療期間が短縮した。

平成23年度はFGFR 3（fibroblast growth factor receptor 3）シグナルをブロックする既存薬のスクリーニングを行った結果、抗ヒスタミン剤である drug X を同定した。この薬剤はFGFR 3シグナルによる軟骨細胞の増殖抑制を救済し、またマトリックス分解酵素の発現を抑えることにより細胞外マトリックスの形成を維持した。すでに使用実績がある drug X は安全性が担保されているため、FGFR 3異常症に対する臨床応用が期待される。

A. 研究目的

軟骨無形成症および軟骨低形成症の低身長に対する治療として、下肢骨延長術は広く行われているが、大量の延長を希望されるため治療期間が長期化し、それに伴い合併症が多くなるのが難点とされている¹。延長部位の骨形成を促進させ、治療期間を短縮させることができれば合併症の減少につながり、安定した治療成績が期待できる。

平成22年度の研究として我々は細胞、増殖因子、scaffold（足場）を組み合わせた組織工学的手法を用いて、延長部位の骨形成を促進させる新しい治療法を開発した²。

骨髄にはさまざまな間葉系組織に分化し得る未分化間葉系幹細胞が存在し、これらをデキサメサゾン含有の培養液で培養することにより骨芽細胞への分化誘導が可能である³。また、骨髄は採取による正常組織の損傷が少なく、ドナー組織として優れている。我々はラットの骨延長モデルを用い、コラーゲンゲルに包埋した培養骨髄細胞を延長部位に移植することにより骨形成を促進させることに成功した⁴。ヒトにも応用可能な技術であると考え、移植細胞には骨髄細胞を選択した。

多血小板血漿（platelet rich plasma : PRP）は

血小板由来の細胞増殖因子に富み、また、トロンピンとカルシウムと混合することによりゲル化することから、scaffoldとしても有用である⁵。さらに、自家組織のため感染や免疫反応の危険性は少ない。そこで、培養骨髄細胞とPRPを延長部位に注入することにより骨形成を促進させ、骨延長術における治療期間の短縮を目的とした細胞治療を試みた。

平成23年度にはFGFR 3シグナルをブロックする既存薬のスクリーニングを行った結果、抗ヒスタミン剤である drug X を同定した。研究にはFGFR 3活性型変異のin vitroモデルとしてRat chondrosarcoma cell (RCS)を用いた。この系にFGF2を添加すると、FGFR 3シグナルの活性化により細胞増殖の抑制、細胞外マトリックス形成の障害、および細胞形態の変化などが生じる⁶。本研究ではこのモデルを使用し、FGFR 3シグナルを抑制する薬剤を網羅的に検索し、FGFR 3異常症に対する薬物治療の可能性を検討した。

B. 研究方法

平成22年度：下肢骨延長手術時に約40mlの骨髄液を腸骨より採取し、遠心後、中間層の単核細胞を分離した。抗生剤、10%患者血清、100nM