

(4/4.2:n.s)、脊柱管占拠率(60/50.7%:n.s)、黄色靱帯骨化症合併率(50/63%:n.s)、Br-MEP 導出率(59/82%:p<.05)、temporary rodding の screw 刺入椎体数と固定範囲の椎体数との比(51/72%:p<.05)、後彎矯正角(7.3/8.6° :n.s)であった。また、Br-MEP の波形低下のタイミングは除圧操作時が 6 例、temporary rodding 直後が 1 例であった。

D/E. 考察、および結論

OPLL 患者に同一の術式を施行しても、麻痺が生じる場合と生じない場合がある。その中でさらに麻痺を未然に防ぐ留意点としては、手術までの罹患期間が短い(急激に麻痺や歩行障害が悪化した症例)ほど脊髄が critical な状態にあり麻痺を生じ易い可能性があること、また Br-MEP 導出率が初めから低い場合は、術前 MMT に有意差はないことから体位変換で脊髄がさらに critical な状態に陥っている可能性も示唆されるため体位変換を慎重に行うことなどが挙げられる。以上より体位変換、implant 挿入操作、除圧操作は慎重に行い、術後麻痺を回避しなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Examination of the influence of ossification of the anterior longitudinal ligament on symptom progression and surgical outcome of ossification of the thoracic ligamentum flavum: a multicenter study.

Ando K, Imagama S, et al. J Neurosurg Spine. in press.

2. 学会発表

胸椎後縦靱帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術後の経時的症状改善と QOL
今釜史郎、若尾典充、安藤圭、平野健一、田内亮史、村本明生、松井寛樹、松本智宏、築瀬誠、松山幸弘、石黒直樹

第 84 回日本整形外科学会学術総会(横浜)

2011 年 5 月

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

3. その他

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

胸椎黄色靭帯骨化症に対する内視鏡下手術の試みに関する研究

研究分担者 吉田宗人 和歌山県立医科大学整形外科教授

研究要旨 近年脊椎低侵襲手術として普及しつつある内視鏡下除圧術を胸椎黄色靭帯骨化症に応用した。本法は筋間アプローチで、後方支持組織は完全に温存できる。視野も拡大され良好であり、安全に骨化摘出が施行できる。しかし手技に熟練するのに長時間を要しかつ硬膜形成は不可能である。

A. 研究目的

胸椎黄色靭帯骨化症は胸腰移行部に好発し、従来法を施行すると後弯変形をきたすリスクがある。これを回避するために、当科では内視鏡下骨化摘出術を試みてきたので、その臨床成績について報告する。

B. 研究方法

胸腰移行部に発生した正中中部で骨化が癒合していない黄色靭帯骨化症で、2006年3月以降に内視鏡下骨化摘出術を施行した13例14椎間について、MRI・JOAスコアなどを用いて臨床成績について retrospective に評価した。

（倫理面での配慮）

術前に十分に同意を得ておいた。

C. 研究結果

全例とも術中・術後合併症はなく、手術時間は片側1椎間あたり69.3分で術中出血量は平均13.9mlであった。術後36カ月の追跡調査時に後弯変形やPVMに輝度変化を認めたものはなく、術前JOAスコア5.6が最終調査時に9.0に改善しており、改善率は63.7%であった。

D. 考察

内視鏡手術では筋間アプローチで除圧でき、片側のみならず両側からもアプローチが可能で後方支持組織は完全に温存できる。視野も拡大されて良好であり、より安全に骨化摘出が施行できる。しかし手技に熟練するのに長時間を要しかつ硬膜形成は不可能である。

E. 結論

骨化が正中中部で癒合していない胸腰移行部の黄色靭帯骨化症に対する内視鏡下骨化摘出術は、低侵襲であり術後成績も従来法に劣らず良好であり、後方支持組織を温存できるので後弯変形を来すことはなかった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

岡田基宏、中川幸洋、山田宏、南出晃人、岩崎博、吉田宗人. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する超音波骨メスを用いた後方進入前方除圧術. 中部整災誌. 54; 1233-1234, 2011.

2. 学会発表

1. 岡田基宏、中川幸洋、山田宏、南出晃人、岩崎博、吉田宗人. 胸椎後縦靭帯骨

化症に対する超音波骨メスを用いた後方
進入前方除圧術. 第 116 回 中部日本整
形外科災害外科学会学術集会. 2011. 4.
7-8、高知; 中部整災誌 54 春季学会号;
211, 2011.

2. 西秀人、山田宏、南出晃人、中川幸洋、
木岡雅彦、吉田宗人. 強直性脊椎骨増殖
症に発生した脊椎骨折の治療経験. 第
116 回 中部日本整形外科災害外科学会学
術集会. 2011. 4. 7-8、高知; 中部整災誌
54 春季学会号;47, 2011.

3. 岡田基宏、中川幸洋、山田宏、南出晃
人、岩崎博、吉田宗人. 胸椎後縦靱帯骨
化症に対する超音波骨メスを用いた後方
進入前方除圧術. 第 46 回 日本脊髄障害
医学会学術集会. 2011. 11. 18-19、大阪;
日本脊髄障害医学会プログラム・抄録集
129, 2011.

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

X. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP)

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

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の治療を目指した
BMP シグナル抑制因子 Zranb2 の同定と機能解析

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
研究協力者 大手 聡 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 進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、骨形成を促す BMP 受容体の 1 種 ALK2 の活性型変異によると考えられる。BMP の骨形成作用を伝達する転写因子 Smad の新規制御因子を探索し、Zinc-finger, RAN-binding domain-containing protein 2 (Zranb2) を同定した。Zranb2 は R-Smad に結合し、Smad 複合体の標的遺伝子の転写活性を抑制した。従って、Zranb2 は FOP のような BMP 活性による骨形成を伴う疾患に対する新しい創薬標的分子になる可能性が示唆された。

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、2006 年、ヒト 2 番染色体上の BMP 受容体をコードする ACVR1/ALK2 が責任遺伝子として同定された。これまでに我々は、国内 FOP 症例の 1 例を除く全ての症例において ALK2 タンパク質の 206Arg が His 残基に変わる典型的な変異を有することを報告し、さらに、この変異体 ALK2 がリガンド非依存的に BMP の転写因子 Smad を介した細胞内情報伝達系を活性化することを明らかにした。そこで本研究では、FOP の治療法への応用を目指して、BMP の骨形成作用を伝達する Smad の新規制御因子を探索した。その結果、R-Smad と結合する Zranb2 を同定することに成功すると共に、Zranb2 が Smad の転写活性抑制因子であることを明らかにした。

B. 研究方法

HEK293T 細胞に FLAG-タグを付加したマ

ウス Smad1 を過剰発現させ、抗 FLAG 抗体を用いて細胞内で Smad1 と複合体を形成する分子を免疫沈降法で濃縮した。Smad 複合体の構成成分を SDS-PAGE で分画した後、各タンパク質を LC-MS/MS 解析で同定した。その中に、本研究で解析した Zinc-finger, RAN-binding domain-containing protein 2 (Zranb2) が見出された。マウス筋芽細胞 C2C12 から調整した cDNA を用いて、Myc タグを付加した Zranb2 をクローニングし、発現ベクターを構築した。

Zranb2 と Smad の結合は、抗 Myc 抗体と抗 FLAG 抗体を用いた免疫沈降とウエスタンブロット法で解析した。Zranb2 の BMP 活性に対する作用は、C2C12 細胞の骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリホスファターゼ (ALP) 活性、BMP 初期応答遺伝子の Smad 結合配列を含む Id1 ルシフェラーゼレポーター (Id1WT4F-luc) アッセイで定量化した。さらに、Zranb2 の細胞内局在は、抗 Myc 抗体を用いた免疫染色法で検出した。Zranb2 のリン酸化 Smad レベルに対する作用は、ウエスタンブロット法と抗リン酸化

Smad1/5/8 抗体を用いた免疫染色法で解析した。Smad の DNA 結合能は、ビオチン化した Id1 の Smad 結合配列を 4 個タンデムに配置した標的 DNA を用いて、ストレプトアビジンビーズを用いた沈降-ウエスタンブロット法で解析した。

(倫理面での配慮)

なし。

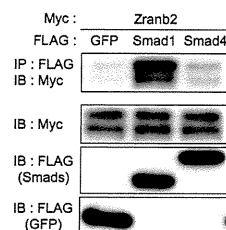
C. 研究結果

FLAG-Smad1 と相互作用する分子を HEK293T 細胞を用いて探索した結果、Zranb2 と一致するシグナルが同定された (図 1 A)。Myc タグを付加した Zranb2 は、BMP 受容体によってリン酸化される Smad1 (図 1B)、Smad5、Smad8 と結合したが (data not shown)、Smad4 との結合はほとんど認められなかった (図 1B)。Zranb2 と Smad1 の結合は、BMP-4 刺激の有無で変化しなかった (図 1 C)。

A

| Peptide Sequence | Start-End | Observed Mass | Charge | Calculated Mass |
|-------------------|-----------|---------------|--------|-----------------|
| AVGPASILK | 138-146 | 428.2608 | 2 | 854.5225 |
| YNLDASEEE DSNK | 183-195 | 757.3099 | 2 | 1512.6216 |

B



C

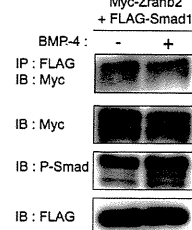


図 1. Zranb2 の同定と Smad との結合能

マウス筋芽細胞 C2C12 を用いて、BMP シグナルに対する Zranb2 の効果を検討した。Zranb2 の過剰発現は、BMP 受容体の構成的活性型変異体である BMPR-IA (Q233D) (図

2A) および ALK2 (R206H) と Smad1 の共発現で誘導される ALP 活性 (data not shown)、骨芽細胞分化に重要な転写因子 Osterix の発現を抑制した (図 2B)。さらに、Zranb2 の過剰発現により、BMP-4 刺激で誘導される Smad 標的遺伝子のルシフェラーゼレポーター活性も抑制された (図 2C)。

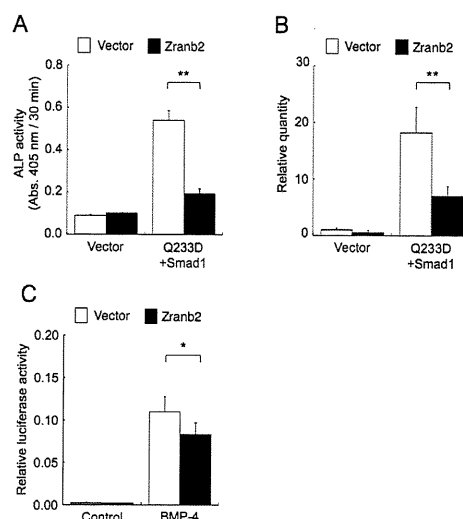


図 2. Zranb2 による BMP 活性の抑制

欠失変異体の作成により、Zranb2 の BMP シグナル抑制作用に重要なドメインを解析した (図 3A)。細胞内の局在は、Zranb2 内の 2 つの Zn フィンガーや Glu ドメインを欠失させても、野生型と同様に核内に認められた (図 3B)。一方、C 末端側に位置する Ser-Arg (SR) リッチドメインを欠失させると細胞質に局在し、SR リッチドメインだけを発現させると核内に集積することが判明した (図 3B)。

これらの変異体を用いて、BMPR-IA (Q233D) と Smad1 の共発現で誘導した ALP 活性に対する作用を検討すると、核内に局在した Zranb2 変異体は全て ALP を抑制したが、細胞質に局在した ΔSR 変異体は

むしろ ALP 活性を促進した (図 3C)。

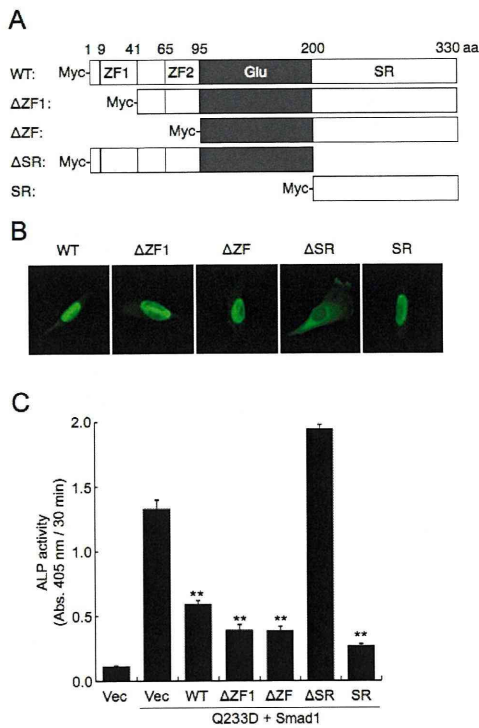


図 3. Zranb2の活性ドメインの解析

Zranb2 の作用機序を解明するため、リン酸化 Smad に対する影響を検討した。その結果、Zranb2 を過剰発現しても、Smad1 のリン酸化レベルや (図 4A)、細胞内の核への集積には変化が認められなかった (図 4B)。

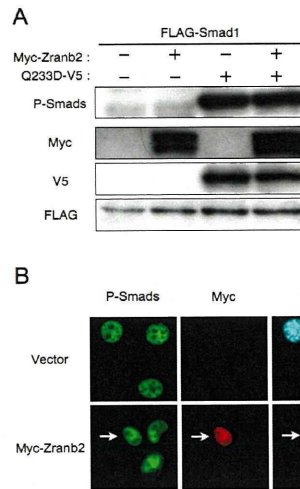


図 4. Zranb2のリン酸化Smadへの影響

そこで、Zranb2 に対する siRNA を用いて、ノックダウンによる Smad の DNA 結合能を検討した。2 種類の異なる siRNA は、いずれも内在性 Zranb2 のタンパク質レベルを減少させた。この条件下で Smad1 の DNA 結合能を解析すると、scramble RNA を導入したコントロール群と差が認められないことが判明した (図 5A)。一方、Zranb2 siRNA の導入により、BMP-4 刺激で誘導される Id1WT4F-luc の活性が上昇した (図 5B)。

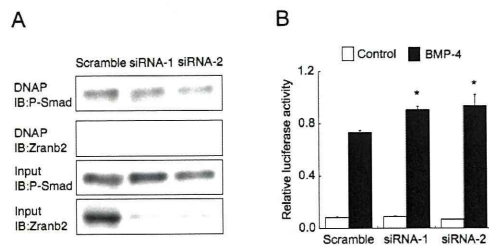


図 5. Zranb2 siRNAの影響

D. 考察

FOP は、BMP 受容体の 1 種である ALK2 の活性化によって引き起こされる。これまでの我々の研究から、BMP 受容体の下流で骨

形成促進作用を伝達するのは、主に転写因子 Smad を介した細胞内情報伝達経路であることが判明している。そこで、Smad の活性を制御する新規分子を探索する目的で、FLAG-Smad1 を用いて結合分子を解析した結果、Zranb2 を同定した。

Zranb2 は、Zn フィンガーを介して RNA に結合することで、ある種の RNA のスプライシングに関与する可能性が報告されている。我々の解析結果から、Zranb2 は BMP 活性を抑制することが明らかとなったが、この抑制活性に Zn フィンガー領域は必須ではなかった。このことから、Zranb2 は従来の報告のような RNA のスプライシングを介して BMP 活性を抑制するのではなく、別の機序で BMP 活性を抑制すると考えられた。

Zranb2 を過剰発現させても、Smad のリン酸化レベルや各集積には影響せずに、標的遺伝子の転写が抑制された。また、Zranb2 は Smad 複合体の DNA への結合にも影響しなかった。これらの結果より、Zranb2 は DNA に結合した Smad 複合体の転写活性を抑制するものと予想された。Smad の転写活性には p300 などのコアクチベータが必要であることから、Zranb2 はこれらと Smad の相互作用を阻害するか、転写活性を抑制するコリプレッサーをリクルートする可能性が考えられる。

E. 結論

Zranb2 は、BMP の骨形成作用を抑制する新規 Smad 結合因子であった。Zranb2 の発現を促進するような化合物は、FOP のような BMP シグナルを介した異所性骨化の新しい創薬標的分子となる可能性がある。

F. 健康危険情報
総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohte S, Kokabu S, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Suzuki S, Fukuda T, Nakamura Y, Jimi E, Natsume T, and Katagiri T. (2011) Identification and functional analysis of Zranb2 as a novel Smad-binding protein that suppresses BMP signaling. *J Cell Biochem*, in press.

2) Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T and Katagiri T. (2011) A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H. *Biochem Biophys Res Commun* 407:213-218.

3) Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ (eds), Katagiri T and The International Clinical Consortium on FOP (2011) The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP* 4:1-100.

4) Takahashi M, Katagiri T, Furuya H, and Hohjo H. (2012) Disease-causing allele specific silencing against the ALK2 mutants, R206H and G356D, in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Gene Ther, in press.

2. 学会発表

1) Katagiri T: Heterotopic bone formation and muscle regeneration. 第32回日本炎症・再生医学会 シンポジウム (2011年6月3日、京都)

2) Katagiri T, Ohte S, Sasanuma H, Shin M, Yoneyama K, Kokabu S, Fukuda T, Suzuki S, Tsukamoto S and Sato Y: Characterization of mutant forms of ALK2 found in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Gordon Research Conference on Bones and Teeth. (2011年6月19-24日、Les Diablerets, Switzerland)

3) 片桐岳信: 筋芽細胞骨化する難病・進行性骨化性線維異形成症. 第29回日本骨代謝学会学術集会 シンポジウム (2011年7月30日、大阪)

4) 大手聡、古株彰一郎、家村俊一郎、福田亨、笹沼寛樹、米山克美、進正史、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18回 BMP 研究会 (2011年7月31日、大阪)

5) 片桐岳信: Smad の新規転写抑制因子

Zranb2 の同定と機能解析. 第53回歯科基礎医学会学術大会 (2011年10月1日、岐阜)

6) 片桐岳信: 筋肉が骨になるメカニズム. 第9回 RCGM フロンティアシンポジウム. (2011年11月3日、埼玉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

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

マレイン酸ペルヘキシリンの骨化抑制効果に関する臨床研究

研究分担者 鬼頭浩史 名古屋大学整形外科講師

研究要旨：薬効スクリーニング法にてマレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）が C2C12 細胞における BMP シグナル（ID1 のプロモーター活性）を抑制することを前臨床試験で確認した。FOP における骨化予防薬としての可能性を検討するために、5 名の FOP 患者に 1 年間 PexSig を内服投与し、新たな骨化の有無を whole body CT および血清中の骨形成マーカーを用いて評価した。結果、薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。3 例では CT 上、明らかな骨化を認めなかったが、2 例では 150ml 以上の骨量の増大を認め、それぞれ内転筋および腸腰筋に明らかな骨化を認めた。血清アルカリフスファターゼおよび骨型アルカルフォスファターゼは骨化を認めなかった 3 例では有意な変化がなかったが、骨化を生じた 2 例では著明に上昇した。

A. 研究目的

FOP における進行性の異所性骨化を抑制する治療法は確立されていない。前臨床試験にてカルシウム拮抗薬であるマレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）が C2C12 細胞における BMP シグナル（ID1 のプロモーター活性）を抑制することを確認した。本研究では PexSig の FOP における骨化予防薬としての可能性を検討するために、5 名の FOP 患者に 1 年間 PexSig を内服投与して新たな骨化の有無を評価した。

B. 研究方法

名古屋大学附属病院倫理委員会の承認を得たのち、5 名の FOP 患者に同意を得て研究を開始した。薬剤投与前に whole body CT にて全身の骨量を測定し、血液検査にて全身状態をチェックするとともに血清アルカリフスファターゼ（ALP）骨型アルカルフォスファターゼ（BAP）およびオステオカルシン（OC）のベースラインデータを評価した。

次いで、PexSig を 100mg/日から内服投与し、定期的に薬剤の血中濃度を測定することによりそれぞれの投与量を決定した。安全性の評価は薬剤副作用の有無、定期的な血液検査にて評価した。また、flare up の有無、血清中の骨形成マーカー（ALP、BAP、OC）および whole body CT による骨量の測定により評価した。

C. 研究結果

安全域の血中濃度を保ちながら薬剤を投与したところ、PexSig 投与量は 1 日あたりそれぞれ 14mg、75mg、100mg、150mg、200mg と個々に大きな差があった（Table 1）。薬剤に起因すると思われる副作用はなく、血液検査所見（血算、生化学、炎症反応など）に異常を認めるものもいなかった。

有効性に関しては、flare up は認めた 2 例（症例 2、3）では、whole body CT にて骨量の増大を認め、ALP および BAP は上昇した。残りの 3 例は経過中 flare up を認め

ず、骨量、骨形成マーカーに明らかな変化を認めなかった (Table 1)。症例 2 では内転筋に、症例 3 では腸腰筋に明らかな骨化を認めた (Fig. 1、2)

Table 1

| | 年齢(歳) | 性別 | 服用量 | 骨量(mL) |
|------|-------|----|---------|--------|
| 症例 1 | 36 | 男 | 150mg/日 | +8 |
| 症例 2 | 26 | 男 | 200mg/日 | +165 |
| 症例 3 | 18 | 女 | 75mg/日 | +297 |
| 症例 4 | 18 | 女 | 100mg/週 | +23 |
| 症例 5 | 19 | 男 | 100mg/日 | -70 |

Fig. 1 (症例 2)

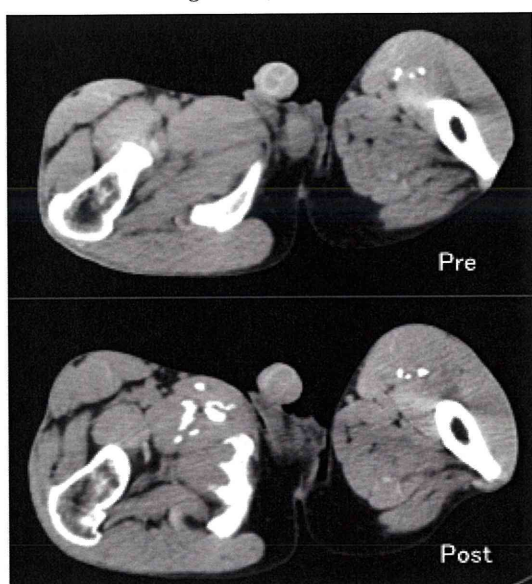
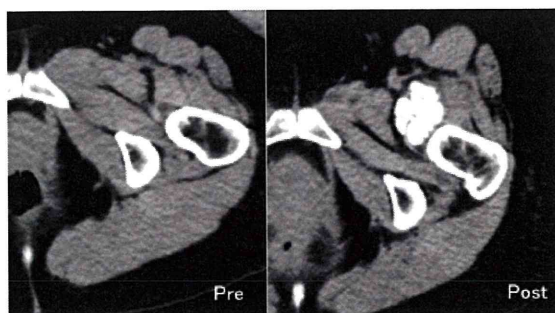


Fig. 2 (症例 3)



血清中の OC は明らかな変化を認めなかった。一方、ALP および BAP に関しては骨化を生じなかった 3 例では著変なかったが、新たな骨化を生じた 2 例 (症例 2、3) では急激な上昇を認めた (Fig. 3、4)。

D. 考察

PexSig はすでに狭心症などで使用実績のあるカルシウム拮抗薬であり、ある程度安全性は担保されている。本研究でも薬剤による副作用は全く認めなかった。しかし、代謝に個人差がある薬剤であるため、血中濃度をモニターしながらの使用が必須となる。既認可薬のオフラベル効能を狙った本研究は臨床応用に結びつきやすいという利点がある。

Fig. 3 (血清 ALP の推移)

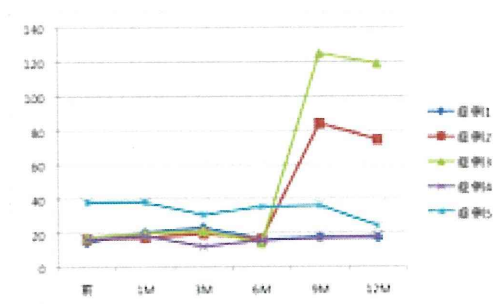
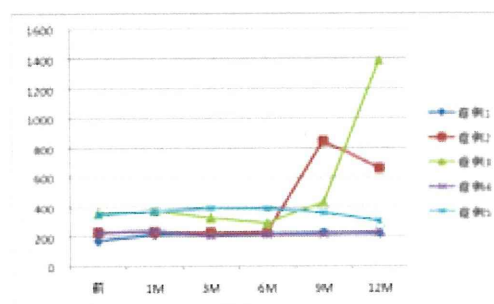


Fig. 4 (血清 BAP の推移)



5 例中 2 例で新たな骨化を生じたため、本研究では残念ながら PexSig の FOP における骨化抑制効果は認められなかった。前臨床試験では PexSig の骨化抑制効果は濃度依存性を示したため、副作用を生じない安全域内での最大の血中濃度を保つように服用量を調整することが必要かもしれない。

whole body CT による骨量測定に関して、著しい関節拘縮のため必ずしも全身の骨量を測定できるわけではなかったため、本研究では ROI (region of interest) を設定してその範囲内での骨量変化を評価した。したがって、多少の測定誤差が生じることは防ぎようがないが、明らかに新しい骨化を生じた 2 例では ROI 内の骨量が 150ml 以上増加していた。関節拘縮の少ない症例に対して whole body CT は異所性骨化を評価するのに有用であると考えられる。

ALP および BAP は臨床所見 (flare up)、CT による骨量増加をよく反映していた。一方、OC は骨化を生じた例においても上昇しなかった。したがって、血清 ALP および BAP は FOP における異所性骨化を評価する簡便で有用な生化学的手法である。

E. 結論

5 例の FOP 患者に対し、マレイン酸ペルヘキシリンを 1 年間で内服投与し、本薬剤の安全性および有効性を評価して臨床応用への可能性を検討した。全例で薬剤による副作用は認められず、安全性に関しては担保された。3 例では明らかな骨化を認めなかったが、2 例で新たな筋肉内骨化を生じたため、有効性に関する確認は得られなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Kitoh H, Kaneko H, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N, Nishimura G. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *Am J Med Genet* 155A:845-849, 2011
- 2 Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T. A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H. *Biochem Biophys Res Commun* 407(1):213-8, 2011
- 3 Mishima K, Hiroshi Kitoh, Katagiri T, Kaneko H, Naoki Ishiguro. Clinical and radiographic characteristics in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg* 93-A:e52:1-5, 2011
- 4 Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K. Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8. *Hum Genet* 130(5):671-683, 2011
- 5 Yamamoto R, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K.

Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossification in mice. J Orthop Res (submitted)

2. 学会発表

- 1 鬼頭浩史、三島健一、金子浩史、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における早期（骨化発症前）の臨床的、X線学的特徴. 第84回日本整形外科学会. 2011.5.12-15（横浜）
- 2 天野直子、鬼頭浩史、蜂屋瑠見ら. Maroteaux 型遠位中間肢異形成症に新規 NPR2 変異を同定した 1 例. 第 45 回日本小児内分泌学会. 2011.10.6（大宮）
- 3 鬼頭浩史、金子浩史、馬淵晃好ら. 軟骨無（低）形成症の身体的特徴. 第 26 回東海小児整形外科懇話会. 2011.2.19（名古屋）
- 4 鬼頭浩史. 軟骨無（低）形成症の診断と整形外科的治療. イーライリリー講演会. 2011.10.13（名古屋）
- 5 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史ら. Runx2 のプロモーター活性を亢進し骨形成を促進する既存薬の検索. 第 26 回日本整形外科基礎学会. 2011.10/20-21（前橋）
- 6 水野誠司、糸見和也、西恵理子、村松友佳子、谷合弘子、鬼頭浩史. FBN1 の TGFβ binding protein-like domain5 の変異を認めた Geleophysic Dysplasia の 1 例. 第 56 回日本人類遺伝学会. 2011.11.9-11（千葉）
- 7 金子浩史、鬼頭浩史、馬淵晃好ら.

Sox9 遺伝子に変異を認めた small patella syndrome の非定型例. 第 23 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 2011.12.9（京都）

- 8 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史ら. 新規の遺伝子変異を示した pyknodysostosis の姉妹例. 第 23 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 2011.12.9（京都）

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

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の臨床データベース構築と ADL・QOL に関する研究

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

研究要旨 国内のできるだけ多くの FOP 患者を把握し、臨床データベースを構築すること、また患者の ADL や QOL の継時的変化を知ることを目的に本研究を開始した。患者把握に際しては、関連研究者による症例検討会を開催し、自身が診療にあたっている患者の診断を検討した。ADL や QOL については、2 年前に調査をした患者の継時的変化を知るための二次調査を開始した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) は、有病率が約 200 万人に 1 人というまれな遺伝性疾患である。研究班では 4 年前に FOP 患者を診療する可能性のある診療科（整形外科、小児科、リハビリテーション科）を対象としたアンケート調査を行い、国内に 80 名前後の患者がいることを推定した。また患者の ADL や QOL に関しては、Barthel Index と SF-36 を指標とした調査を 2 年前に行った。本研究の目的は、国内のできるだけ多くの FOP 患者を把握し、臨床データベースを構築すること、また患者の ADL や QOL の継時的変化を知ることである。

B. 研究方法

患者把握に際しては、関連研究者による症例検討会を開催し、自身が診療にあたっている患者の診断を検討した。ADL や QOL については、2 年前に調査をした患者の継時的変化を知るための二次調査を開始した。

C. 研究結果

症例検討会を 2011 年 11 月 4 日の東京大学医学部附属病院会議室で行った FOP 研究班ミーティングの中で開催した。一部の症例について、軽症の表現型にもかかわらずまれな遺伝子変異の確認に至り、症例検討会の有用性が確認された。

ADL や QOL については、調査項目に関する検討を行った後、二次調査を開始した。回答はまだ得られていない。

D. 考察

患者把握は研究班活動の根幹を成すものであり、個人情報に配慮しつつ、着実な継続が求められている。また本研究はいずれも重要なものであり、研究内容の妥当性を検討しつつ、今後も継続していきたい。

E. 結論

患者把握に際しては、関連研究者による症例検討会を開催した。ADL・QOL については、2 年前に調査をした患者の継時的変化を知るための二次調査を開始した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

芳賀信彦、緒方直史、中原康雄、野口周一、四津有人、岡田慶太：進行性骨化性線維異形成症患者のADLとQOL. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2011.11.2-3, 幕張

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

中国で発表された進行性骨化性線維異形成症の症例報告レビューに関する研究

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 焦 爽 東京大学リハビリテーション科研究員

研究要旨 中国で発表された FOP の症例報告を調査し、本疾患に関する中国の症例レビューを行った。中国で発表された FOP の症例報告から得た性別、初発年齢、初発部位、初発症状といった臨床的特徴は、近年の英語の症例報告と比較して大きな差はなかった。診断が遅い傾向にあった。特徴的な症状の報告が不足していた。治療内容は時代と共に変化していた。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) は、有病率が約 200 万人に 1 人というまれな遺伝性疾患である。中国の人口は世界一であり、中国で発表された FOP の症例報告を調査・分析することにより、本疾患に関する多くの情報を得ることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

中国で常用される 3 種類のデータベース (CNKI, VIP, Wan Fang) を用い、FOP の症例報告を収集した。患者の性別、発症年齢、診断時年齢、初発部位と症状、変形、治療、経過観察期間、予後などを調査した。

C. 研究結果

全部で 70 の症例報告があり、86 名（男 46 名、女 40 名）の患者情報を得た。発症年齢は 0～38 歳（中央値 3.0 歳）で、6 歳までに 73% が発症していた。診断時年齢は 0～45 歳（中央値 10.5 歳）であった。

初発の症状は腫脹 (59.6%)、関節可動域制限と強直(17.5%)、疼痛 (15.7%)が、症状

の初発部位は頸部 (27.4%)、体幹 (25.0%)、頭部 (12.4%)が多かった。診断時の骨化部位は、体幹 (21.3%)、頸部 (17.8%)、肩 (17.1%)が多かった。46 名は特徴的な足の母趾の短縮、外反変形を示した。18 名患者に手の母指の短縮、外反変形を認めた。9 名は手の小指の短縮、変形を示した。31 名には脊柱変形があった。

4 名が家系例で、母と娘、父と娘がそれぞれ 1 名であった。2 名が誤診されたことがあり、診断名は 1 名が関節リウマチ、1 名が骨腫瘍であった。86 名の患者のうち 5 名に骨軟骨腫の記載があった。部位は、大腿骨内側上顆 1 名、脛骨近位内側 1 名、不明 3 名であった。

86 名中 31 名が治療を受けており、1980-1999 年に報告された 39 名のうち、24 名が治療を受け、2000-2010 年に報告された 47 名のうち、7 名が治療を受けていた。治療内容の割合は時代と共に変化していた。手術やホルモン剤が少なくなり、ビスフォスフォネートや NSAID は変化がなかった。24 名が 1 ヶ月から 19 年まで経過観察され、うち 11 名の症状が再発・悪化した。

D. 考察

中国の論文と英語の論文を比べると、性別はいずれも男女ほぼ同じであった。発症年齢が中国の論文でやや早く、診断時の年齢は遅かった。発症部位はほぼ同じであった。英語の論文と比較し、中国の論文では特徴的な変形や合併症の記載が少なかった。

FOP の Treatment Guideline をみると、奨励される治療法はほとんどないが、できるだけ外傷や手術を避けるべきと勧めている。今回中国で発表された論文の治療内容は時代と共に変化した。治療を受ける患者の比率が下がり、中でも医療的介入(筋肉注射や手術など)が異所性骨化の誘因となることもあるために、特に手術の比率が下がっていた。

E. 結論

中国で発表された FOP の症例報告から得た臨床的特徴は、近年の英語の報告と比較し症状に大きな差はなかった。診断が遅い傾向にあった。特徴的な症状の報告が不足していた。治療内容は時代と共に変化した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

焦爽、芳賀信彦：中国で発表された進行性骨化性線維異形成症の症例報告レビュー。第 23 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2011.12.9, 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

腸腰筋への Flare-up で著名な股関節屈曲拘縮をきたした進行性骨化性線維異形成症（FOP）
の画像所見

研究分担者 中島康晴 九州大学人工関節・生体材料学講座

研究要旨 FOP は 200 万人に 1 人と稀な疾患であり、小児期より全身の骨格筋、腱、靭帯などが進行性に骨化し、可動域低下と変形を来たす疾患である。腸腰筋に発生した Flare-up で著名な股関節屈曲拘縮をきたした 1 例の画像所見を報告する。ほぼ 90 度に近い股関節屈曲拘縮となり、著明な跛行を呈した。発症当初は単純 X 線で明らかな所見はなかったものの、MRI では右腸腰筋に一致して T2 で高信号を認め、CT では筋肉内に薄く石灰化を呈していた。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は 200 万人に 1 人と稀な疾患であり、小児期より全身の骨格筋、腱、靭帯などが進行性に骨化し、可動域低下と変形を来たす疾患である。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、Flare-up と呼ばれる。今回、腸腰筋に発生した Flare-up で著名な股関節屈曲拘縮をきたした例を経験したのでその画像所見の特徴について報告する。

B. 症例

11 歳 女児

主訴：右股関節の可動域制限、歩行障害
現病歴：4 歳時に背部の腫脹と骨性隆起で発症。その後 7 歳時に ALK2 遺伝子の変異が確認され、FOP の診断を受けている。脊椎、両肩関節、右肘関節などの可動域制限はあるものの、日常生活はほぼ問題ない状態であった。

平成 22 年 9 月 誘引なく右股周囲の疼痛と股関節可動域制限が出現した。右股の伸

展制限は徐々に進行し、ほぼ 90 度に近い屈曲拘縮となった。

理学的所見：歩行はかろうじて可能であるが、著明な跛行を呈した。右股関節には軽度の疼痛を認める。屈曲角度はほぼ 90 度で、伸展は不可の状態であった。また、内転、外転、内旋、外旋も同様にほぼ 0 度であった。

画像所見：発症直後の単純 X 線では軟部陰影に明らかな骨化は認められない。MRI では右腸腰筋に一致して T1 で筋肉とほぼ同程度の信号強度、T2 で高信号を認め、炎症の存在が示唆された。他の筋肉には信号変化を認めなかった。CT では右腸腰筋内に薄く石灰化を呈していた。

経過：Flare-up と診断し、ビスフォスフォネート＋ステロイド剤による治療を開始したが可動域制限は改善しなかった。発症後 6 か月時点で、単純 X 線にて腸腰筋内に存在する骨化が明瞭となった。

（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. 結論

FOP の Flare-up 発症当初は単純 X 線で明らかな所見は認められない。MRI では右腸腰筋に一致して T2 で高信号を認め、炎症が起こっていることが示唆される。数か月の経過で筋肉内骨化が明瞭となる。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

腸腰筋への Flare-up で著名な股関節屈曲拘縮をきたした進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の 1 例

中島康晴、福士純一、岩本幸英

第 27 回 九州小児整形外科集談会 (平成 23 年 1 月 15 日)

F. 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

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における顎顔面形態・咬合に関する研究

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 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者において開口障害が成長発育期に生じると、顎顔面骨格の成長や咬合に異常をきたす可能性がある。本研究では、FOP 患者の顎顔面骨格形態、咬合を調べた。その結果、顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOP の二次的症狀である可能性を示した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者において開口障害を成長発育期に生じると、顎顔面骨格の成長や咬合に異常をきたす可能性がある。本研究は、FOP 患者の顎顔面骨格形態、咬合の特徴を明らかにし、成長に伴う変化を調べることを目的とした。

B. 研究方法

開口障害を示す男性 FOP 患者について、8 歳から 21 歳までの成長に伴う変化を調べた。資料は診療上採取した、顔面・口腔内写真、歯列模型、頭部 X 線規格写真とした。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

顔貌は下顎の後退を示し、顔面骨格は II 級 (ANB 10.1°) で上顎の前方位と小下顎を示した。咬合は著しい上顎前突 (overjet 9.5mm、overbite 5 mm、Angle Class II) であった。下顎筋突起部の異所性骨化がみられ開口障害の原因となっており、下顎頭の平坦化がみられた。こうした特徴は成長に伴い大きく変化することはなかった。また、大臼歯の埋伏・萌出異常を示した。

D. 考察

患者は著しい上顎前突を示したが、大きい overjet が食物摂取に有利に働いていたため歯科矯正治療は行わなかった。下顎頭の変性に伴う小下顎が上顎前突の一因と考えられ、成長に伴い生じた大臼歯の埋伏・萌出異常も小下顎による萌出余地不足により引き起こされたことが考えられた。

E. 結論

顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOP の二次的症狀である可能性を示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahama K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T. Facial morphology and occlusion in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Growth follow-up from 8 to 21 years of age. Special Care in Dentistry (in press).