

小児科施設、産婦人科施設両方の回答から致死性という名称に反してのべ16名の患児が生存していることが判明した。

生存例が存在する一方で、積極的な治療がおこなわれず、看取られた例や中絶を行われた例も多数存在し、日本におけるTD、SADDAN症候群患児に対する取り扱いの施設毎の違いが存在した。

E. 結論

TD及びSADDAN症候群は適切な医療的介入がなされれば生存することが出来る疾患であり、「致死性」という名称の是非を含め、今後長期生存例の予後、合併症などを含めた二次調査を行い、患児の取り扱いについてさらに検討することが必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究研究班
(分担)研究報告書
CNP 関連疾患・CNP 治療に関する研究
研究分担者：八十田 明宏 (京都大学大学院医学研究科 講師)

研究要旨

C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) はナトリウム利尿ペプチドファミリーの 1 つである生理活性ペプチドで、膜型グアニル酸シクラーゼそのものである受容体・グアニル酸シクラーゼ B (GC-B あるいは NPR-B) を介して生物作用を発揮する。分担研究者はこれまでに、CNP/NPR-B 系が強力な骨伸長促進作用を有することを、主に遺伝子改変マウスを用いた研究から明らかにしてきた。一方では NPR-2 の機能喪失型遺伝子変異が、著しい骨伸長障害をきたす骨系統疾患の 1 病型であるマロト型遠位中間肢異形成症の原因であることが証明され、さらに研究代表者は NPR-B の活性型変異により骨の過伸長をきたす症例を報告しており、今後 CNP/NPR-2 系の賦活化がヒトの重症骨系統疾患に対する新たな薬物治療戦略となることが期待されている。本年度の本分担研究では、新たに同定された機能低下型の CNP 遺伝子変異マウスおよび軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスを用いて、CNP/NPR-B 系の生理的な骨伸長促進作用に関する解析をおこなった。

A. 研究目的

ナトリウム利尿ペプチドは生体内の生理活性ペプチドであり、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) および C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の 3 種類がある。その受容体は膜型グアニル酸シクラーゼそのものである 2 つのサブタイプ、GC-A (NPR-A) と GC-B (NPR-B) であり、ANP と BNP は NPR-A と、CNP は NPR-B と結合することによって生物作用を発揮する。このうち ANP と BNP はそれぞれ心臓の心房および心室から分泌される心臓ホルモンとしての循環器系における作用が知られていたが、分担研究者はこれまでに、CNP およびその受容体 NPR-B が内軟骨性骨化に作用し、骨の伸長を促進することを、主に遺伝子改変マウスを用いた研究によって示してきた。一方で、NPR-B の機能喪失型変異が骨系統疾患の 1 型であるマロト型遠位中間肢異形成症の原因であることが報告され (*Am. J. Hum. Genet.* 2004)、さらに本研究の研究代表者・大藪らは、NPR-B の活性型変異による骨伸長促進の症例を報告しており (*PLoS One* 2012)、CNP/NPR-B 系の骨系統疾患に対する病態生理学的意義や、その賦活化による治療戦略も想定される。そのことを踏まえて今回、本分担研究ではマウスを用いた CNP/NPR-B 系の骨伸長促進作用に関する基礎的な解析をおこなった。

B. 研究方法

1. CNP 遺伝子変異マウス (*lbab/lbab*) の解析

これまでに、ヒトにおけるマロト型遠位中間肢異形成症と同様に GC-B の機能喪失型遺伝子変異を有し、内軟骨性骨化の障害による骨伸長障害を示す自然発症突然変異マウスが 2 系統 (*cn/cn* および *slw/slw*) 報告されていたが、分担研究者は CNP の遺伝子変異によってその活性が野生型の 10% 程度に低下する自然発症突然変異マウス (*lbab/lbab*) について報告した (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008)。今回、新たな自然発症 CNP/NPR-B 系活性低下モデルとしての *lbab/lbab* について、マウスの全長や軟 X 線写真による各骨長の測定、成長板の組織学的解析をおこない、CNP/NPR-B 系の骨伸長における生理的意義を検討した。

2. 軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの作製と解析

CNP は脳、血管、生殖腺等に普遍的に発現していることが知られている。分担研究者らは、CNP の成長板軟骨における発現を確認したが (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001)、CNP/NPR-B 系の骨伸長促進作用が成長板軟骨における局所作用によるものか否かを明らかにするために、軟骨特異的発現を可能にする II 型コラーゲンプロモーターによる Cre トランスジェニックマウスを用いた Cre-loxP システムにより CNP の軟骨特異的ノックアウトマウスを作製し、その内軟骨性骨化により

形成される骨の表現型をマウスの全長や軟 X 線写真による各骨長の測定、成長板の組織写真により解析し、完全ノックアウトマウスと比較した。

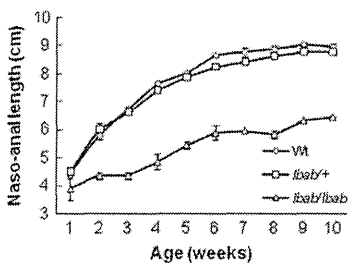
(倫理面への配慮)

遺伝子組換えマウスの作製・使用に関しては、研究機関内で組換え DNA 実験計画書を提出して承認を得ている。また、動物実験については、研究機関内において実施を承認されており (承認番号 MedKyo07598)、実験動物に対して苦痛を与えないよう、動物愛護上の十分な配慮配慮をおこなったうえで研究をおこなった。

C. 研究結果

1. CNP 遺伝子変異マウス (*Ibab/Ibab*) の解析
 生直後、*Ibab/Ibab* の吻肛長は野生型と比較して若干の低下を認めたものの、生後の急速な成長を欠如し、10 週齢で野生型の 60~70%にとどまった。*Ibab* のヘテロマウス (*Ibab/+*) では野生型との差は認められなかった (図 1)。軟 X 線による解析では、*Ibab/Ibab* において、その長さが内軟骨性骨化により規定される頭蓋骨前後径、上腕骨、橈骨、尺骨、大腿骨、脛骨、椎骨の長さは野生型の 60~70%であった。また、生後 3 日の成長板軟骨の組織学的検討において、*Ibab/Ibab* の成長板幅は野生型と比較して著しく減少していた。

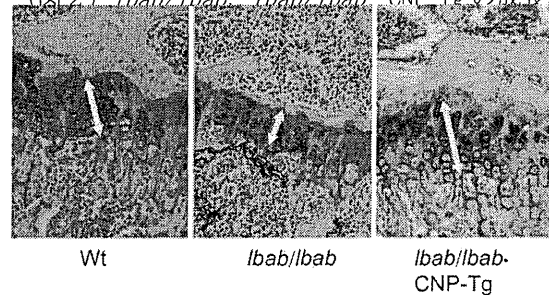
(図 1) *Ibab/Ibab* の成長曲線



さらに、*Ibab/Ibab* を、II 型コラーゲンプロモーターにより軟骨において CNP を過剰発現させたトランスジェニックマウス (CNP-Tg) と交配させることにより、*Ibab/Ibab* の成長板における CNP の作用を検討したところ、交配により得られたマウス (*Ibab/Ibab*・CNP-Tg) の吻肛長は、4 週齢以降野生型マウスとほぼ同程度となり、内軟骨性骨化により形成される各骨の長さも 10 週齢において野生型とほぼ同じとなった。組織学的検討において、*Ibab/Ibab* の成長板軟骨幅は野生型と比較して著し

く減少していたが、*Ibab/Ibab*・CNP-Tg では野生型とほぼ同程度であった (図 2)。

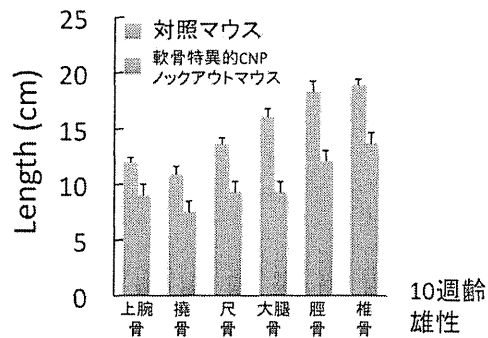
(図 2) *Ibab/Ibab*、*Ibab/Ibab*・CNP-Tg の成長板軟



2. 軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの作製と解析

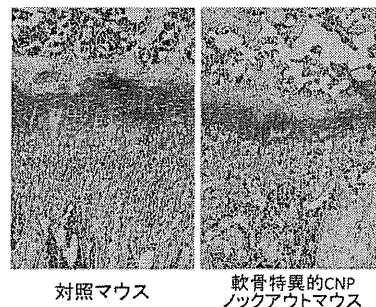
作製された軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスにおいて、著明な低身長が認められ、その吻肛長は対照マウスと比較して 79%であった。上腕骨、橈骨、尺骨、大腿骨、脛骨、および椎骨の長さも短くなり、それぞれ 65~75%となった (図 3)。

(図 3) 軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの各骨の長さ



また、4 週齢マウスの組織学的解析では、軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスにおいて成長板軟骨幅の縮小を認め、特に肥大化軟骨細胞層における著しい短縮を認めた (図 4)。

(図 4) 軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの組織



D. 考察

分担研究者らが同定した CNP 機能低下型突然変異マウス (*lbab/lbab*) における骨伸長障害についての解析をおこなった。*lbab/lbab* における CNP の活性は 10%程度であるが、その骨伸長障害は分担研究者らがこれまでに報告した CNP の完全ノックアウトマウス (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001*) とほぼ同程度であり、成長板軟骨幅が減少する組織学的所見も同様であった。これらの表現型は軟骨における CNP の過剰発現によりほぼ完全に回復し、CNP の生理的な骨伸長促進における成長板軟骨での局所的な作用の重要性が示唆された。

さらに、軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスにおいて、CNP 完全ノックアウトマウスと同様の低身長・骨伸長障害が確認された。CNP 完全ノックアウトマウスにおける吻臀長や各骨の伸長障害の程度も、軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスとほぼ同程度であり (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001*)、CNP の生理的な骨伸長促進作用は、成長板軟骨局所における局所因子としての作用によるところが大きいことが示された。

これまでに、CNP/GC-B 系の変異をきたす自然発症突然変異マウスとして、NPR-B の機能喪失型変異マウスが 2 系統 (*cn/cn* および *slw/slw*) 報告されていたが、今回はじめて CNP の自然発症突然変異マウスが同定された。ヒトにおいてはこれまでに NPR-B の変異のみが報告されているが (マロトー型遠位中間枝異形成症および機能亢進型変異)、今後ヒトにおいても骨系統疾患の 1 病型として、CNP の遺伝子変異が同定される可能性がある。また、NPR-B の機能亢進型変異の症例において著明な骨伸長促進が認められることから、ヒトの骨伸長障害に対して CNP/NPR-B 系の賦活化が有望な治療法となることが示唆される。今後本研究課題において、重症骨系統疾患に対する治療戦略として、CNP/NPR-B 系賦活化治療の基礎検討を進める予定である。

E. 結論

機能低下型の自然発症 CNP 遺伝子変異マウスおよび軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの解析をおこなって、CNP の骨伸長に対する生理的作用を解析した。CNP は局所因子として作用し、内軟骨性骨化に

よる生理的な骨の伸長を促進することが示された。今後、重症骨系統疾患に対する治療戦略として、CNP/NPR-B 系賦活化治療の基礎検討を進める予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Kondo E, Yasoda A, Tsuji T, Fujii T, Miura M, Kanamoto N, Tamura N, Arai H, Kunieda T, Nakao K. Skeletal Analysis of the Long Bone Abnormality (*lbab/lbab*) Mouse, A Novel Chondrodysplastic C-Type Natriuretic Peptide Mutant. *Calcif Tissue Int.* 90:307-18, 2012

2. 学会発表

国内学会

1. 藤井 寿人, 八十田 明宏, 近藤 絵里, 中尾 一祐, 小山 典昭, 山下 唯, 上田 依利子, 金本 巨哲, 曾根 正勝, 三浦 晶子, 荒井 宏司, 中尾 一和、モデルマウスを用いたムコ多糖症 7 型の骨伸長障害に対する C 型ナトリウム利尿ペプチドの有効性の検討、第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/12-21

2. 中尾 一祐, 八十田 明宏, 大澤 賢次, 小山 典昭, 近藤 絵里, 藤井 寿人, 金本 巨哲, 三浦 晶子, 曾根 正勝, 荒井 宏司, 別所 和久, 中尾 一和、内軟骨性骨化における CNP/GC-B 系の生理的意義 軟骨特異的ノックアウトマウスの解析、第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/12-21

3. 藤井 寿人, 八十田 明宏, 近藤 絵里, 中尾 一祐, 小山 典昭, 山下 唯, 上田 依利子, 金本 巨哲, 曾根 正勝, 三浦 晶子, 荒井 宏司, 中尾 一和、ムコ多糖症 7 型モデルマウスの骨伸長障害に対する C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の有効性の検討 生存率に与える影響を含めて、第 30 回日本骨代謝学会学術集会、2012/7/19-21、東京

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 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究研究班
(分担) 研究報告書

過剰運動症候群、骨パジェット病、遺伝性多発性外骨腫に関する研究
研究分担者 橋本 淳 国立病衣機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長

研究要旨

骨系統疾患治療歴のある全国146施設に郵送で、過剰運動症候群、若年発症の骨パジェット病、重症の遺伝性多発性外骨腫の診療状況調査を行い、その頻度と重症度情報を得た。

A. 研究目的

過剰運動症候群、本邦での若年発症の骨パジェット病は極めてまれでありその頻度も不明である。遺伝性多発性外骨腫は稀ではないが、小児期に重症化する例は少なくその頻度は不明である。これら3疾患の国内での治療中の患者の有無を調査する。

B. 研究方法

日本整形外科学会骨系統疾患全国登録に過去7年間に症例登録が一例でも行っていた全国146施設に郵送調査を行った。質問は過剰運動症候群について疾患概念をしており診断経験があるかどうか、通院患者の年齢分布、遺伝性多発性外骨腫については歩行不能や呼吸管理に至る重症例の数、骨パジェット病に関しては20歳以下の若年発症例の有無を中心に行った。

(倫理面への配慮)

医師への診断と診療経験を問う今回の郵送調査は、患者個人情報を含むものではなく倫理面の問題がない。

C. 研究結果

有効回答件数103件(70.5%)を得た。過剰運動症候群の疾患概念を知っており診断経験ありは3/103(2.9%)であった。通院患者数は2施設計7例(10歳未満3例、20歳以上4例)であった。疾患概念を説明の上確認した通院患者数は13施設28例であった。遺伝性多発性外骨腫で3回以上の多数回手術例ありの施設は

30.1%で患者数は少なくとも70例が申告され、歩行不能に至った例24例だが、体幹(胸郭や脊柱)の変形により呼吸管理を要するに至った例なかった。骨パジェット病に関しては20歳以下で診断されたいは5例で現在20歳未満は2例、いずれも歩行不能にいたる重症の機能障害に至っていない。

D. 考察

過剰運動症候群は疾患概念自体が十分に知られておらずその診断例が希少であること、20歳未満の骨パジェット病も希少であることが明らかとなった。一方、多発性遺伝性外骨腫症は比較的多いが、歩行能力を喪失する重症例はまれであることが明らかとなった。

E. 結論

いずれもこれらの少数例の二次調査が必要かつ実施可能であると考え、当該疾患の最終的な治療経過と治療上の遭遇している現在の問題点の把握を目的とした二次調査を2013年度に実施する予定である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- いずれもなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- いずれもなし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

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
大藪恵一	小児内分泌疾患および骨系統疾患における骨粗鬆症	中村利孝, 松本俊夫	骨粗鬆症診療ハンドブック改訂5版	医薬ジャーナル社		2012	91-103
大藪恵一	内分泌疾患	原 寿郎	A to Z-診断・治療のTips と Pitfalls-	診断と治療社		2012	118-122

和雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大藪恵一	低ホスファターゼ症	先天代謝異常症候群 (第2版) 下-病因・病態研究, 診断・治療の進歩-	20	695-699	2012
大藪恵一	骨の健康のために—小児科医の観点から	0. li. v. e. —骨代謝と生活習慣病の連関—	2(4)	47-49	2012
大藪恵一	ビタミンD・カルシウム代謝マーカーに関する動向	THE BONE	26(4)	75-79	2012
大藪恵一	低リン血症性 (ビタミンD抵抗性) くる病	小児内科	44増刊号	184-185	2012
窪田拓生, 大藪恵一	軽度ビタミンD欠乏症	ホルモンと臨床	59(10)	59-61	2011
河野智敬, 会津克哉, 高橋康男, 立川加奈子, 道上敏美, 大藪恵一, 望月 弘	低フォスファターゼ症の一部は低身長を契機に診断される	ホルモンと臨床	59(3)	69-73	2011

英雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Narazaki R, Ihara K, Namba N, Matsuzaki H, Ozono K, Hara T	Linear nevus sebaceous syndrome with hypophosphatemic rickets with elevated FGF-23	Pediatr Nephrol	27(5)	861-863	2012
Kanai C, Terao M, Tanemura A, Miyoshi Y, Ozono K, Katayama I	Generalized Lichen Nitidus in Russell-Silver Syndrome	Pediatr Dermatol	30(1)	150-151	2013

Abe S, Namba N, Abe M, Fujiwara M, Aikawa T, Kogo M, Ozono K	Monocarboxylate Transporter 10 Functions as a Thyroid Hormone Transporter in Chondrocytes	Endocrinology	153(8)	4049-4058	2012
Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya , Fujieda K, Chihara K, Seino Y	An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome	Endocr J, Epub ahead of print			2012
Ozono K, Namba N, Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Ohata Y, Fujiwara M, Miyoshi Y, Michigami T	Pediatric Aspects of Skeletal Dysplasia.	Pediatr Endocrinol Rev	10(1)	35-43	2012
Fujiwara M, Namba N, Ozono K, Arisaka O, Yokoya S, Committee on Drugs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology	Treatment of Hypophosphatemic Rickets with Phosphate and Active Vitamin D in Japan: A Questionnaire-based Survey.	Clin Pediatr Endocrinol	22(1)	9-14	2012
Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, Tachibana M, Miyamura T, Miyashita E, Hashii Y, Oue T, Isobe A, Tsutsui T, Kimura T, Ozono K.	Low serum concentrations of anti-müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors.	Horm Res Paediatr	79(1)	17-21	2013
Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, <u>Michigami T</u>	Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis.	<i>J Biol Chem</i>	287(19)	15760-15775	2012
Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, <u>Michigami T</u> , Ozono K	An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene.	<i>PLoS One</i>	7	e42180	2012
Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ohata Y, Ozono K, <u>Michigami T</u>	FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence of soluble α -Klotho both in vivo and in vitro.	<i>J Biol Chem</i>	288(4)	2414-2427	2013
Takahashi D, Matsui M, Hiroma T, Nakamura T	A lightweight mainstream capnometer with very low dead space volume is useful monitor for neonates with spontaneous and mechanical ventilation; Pilot study	OJPED	2	127-132	2012
Iwata S, Nakamura T, Hizume E, Kihara H, Takahashi S, Matsuishi T, Iwata O.	Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years old following very-preterm birth.	Pediatrics	129	E1138-1147	2012

Takahashi D, Hiroma T, Nakamura T	PETCO ₂ measured by a new lightweight mainstream capnometer with very low dead space volume offers accurate and reliable noninvasive estimation of PaCO ₂ .	Research and Reports in Neonatology	1	61-66	2011
Rena Okawa, Kazuhiko Nakano, Michiyo Matsumoto, Keiko Kawabata, Takashi Oshima	Oral manifestation of patients with hypophosphatasia	Pediatric dental journal	22(2)	155-162	2012
Kondo E, Yasoda A, Tsuji T, Fujii T, Miura M, Kanamoto N, Tamura N, Arai H, Kunieda T, Nakao K.	Skeletal Analysis of the Long Bone Abnormality (Ibab/Ibab) Mouse, A Novel Chondrodysplastic C-Type Natriuretic Peptide Mutant.	Calcif Tissue Int.	90	307-18	2012

IV. 疾患概要

低フォスファターゼ症

1. 概要

低フォスファターゼ症は骨系統疾患の一つで、組織非特異的アルカリフォスファターゼ (ALP) の欠損が原因である。発症時期および症状の広がりに基づいて、胎内で発症する周産期型、生後半年以内に発症する乳児型、小児期に発症し乳歯の早期脱落を伴う小児型、成人期に発症する成人型、症状が歯に限局する歯限局型の5つの病型に分類される。四肢短縮、内反膝、骨折、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの症状を呈する。骨 X 線像では、くる病類似の所見を呈するが、血中 ALP 活性は低値である。

2. 疫学

周産期型低ホスファターゼ症は、10 万出生に一人程度の頻度で見られる稀な疾患である。日本で最も頻度の高い変異である c. 1559delT 変異は一般人口の 480 分の 1 の頻度で見られ、ホモ接合体となって周産期重症型として発症する確率は 1/920000 であると計算される。c. 1559delT のホモ接合体以外で重症型となる比率を勘案すると、重症型は 150000 人に 1 人程度の発症となる。他の病型の頻度は知られていないが、周産期型より多い可能性がある。

3. 原因

組織非特異型 ALP をコードする ALPL 遺伝子異常により、ALP の酵素活性が低下することにより発症する。今までに 200 以上の変異が報告され、登録されている (http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)。本症は、ALP の活性低下により発症するが、症状とその原因の因果関係には不明な点が残されている。

4. 症状

四肢短縮、内反膝、骨痛、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの症状を呈する。重症例では呼吸障害により致死的である。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を伴い、体重増加不良を呈する。骨強度の低下により易骨折性となる。

5. 合併症

呼吸障害、体重増加不良、骨折

6. 治療法

確実な治療法はない。対症療法として人工呼吸、低カルシウムミルク、抗痙攣剤（ビタミン 6）。先進的実験的治療法として骨髄移植。今後の期待として、リコンビナント ALP による酵素補充療法の治験が北米で行われている。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

遺伝性多発性外骨腫

1. 概要

骨外に発育する軟骨帽に覆われた骨性隆起(外骨種/骨軟骨腫)が、長管骨の骨幹端周囲あるいは扁平骨表面から生じ、全身各所に多発する常染色体優性遺伝性疾患である。

2. 疫学

本邦での正確な頻度は明らかではないが、白人では5万人に一人の有病率が報告されており、稀な疾患ではない。EXT1の異常に伴う場合の方がEXT2よりも重症の表現型をとり、その頻度比は1:2~1:1である。しかしこれらの中で、四肢の短縮・変形、脊柱の変形など早期から重症の経過をとる頻度に関する詳細は明らかではない。

3. 原因

EXT1 (8q24.11-q24.13) および EXT2 (11p12-p11) の遺伝子以上にともなう疾患であるが、それに対する原因療法はない。

4. 症状

良性骨腫瘍である外骨腫(骨軟骨腫)が多発し、それによる物理的な圧迫障害(骨性突起による疼痛、神経圧迫症状、関節可動域制限など)と成長期からの外骨腫近傍の成長軟骨や骨端軟骨の成長障害に伴う骨変形、低身長、四肢や脊柱の著しい変形などの症状を特徴とする。しかし、多くの例は無症候性であり、また有症候性のもので多くは突起状、隆起状の骨の圧迫症状である。四肢や体幹の変形を生ずる重症例は少ない。

5. 合併症

骨成長の終了とともに、外骨腫の成長も停止する。稀に成長終了後に悪性転化(軟骨肉腫への悪性化が主で、頻度は2~4%とされる)することがあり、成人後の腫瘤の増大や疼痛の増強は悪性化を示唆する症状として注意する。成長期より四肢体幹の重度の変形をきたす例では、それに伴う二次的な合併症をきたす可能性が考えられるが十分な情報は無い。

6. 治療法

無症状の場合は経過観察するだけであるが、疼痛を訴えるもの、外見上問題となるも、関節運動障害の原因となるものは切除の対象となる。再発を防ぐために軟骨帽の完全切除が原則である。四肢の変形や脚長差を生ずるものも切除の対象となり、またすでに生じた変形に対しては矯正骨切り術や骨延長術を併用する。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

前述の頻度に見るように遺伝性多発性外骨腫はさほど稀な疾患ではないが、これらの中で、四肢の短縮・変形、脊柱の変形など早期から重症の経過をとる頻度に関する詳細は明らかではない。また幼少期より変形による症状をきたす障害の大きい患者に対しての十分な治療法はなく、早期診断、治療介入の方法、そのタイミングなど治療体系の開発と確立が重要である。本班研究では、歩行の障害や体幹の変形などの重度の障害に至る例の頻度と時期、罹患骨の状況を調査するとともに、根本的、早期からの治療の確立をめざす。

過剰運動症候群

1. 概要

全身の複数関節に過可動性を来す症候群で、変形や不安定性による機能障害を来す。関節痛、機能障害に至る重症例の頻度はきわめて少なく、正確な罹患率も不明である。過剰運動症候群という概念の重要性は 2000 年以降に次第に認識されてきている。しかしまだ疾患概念としての関節過剰運動の定義にまだコンセンサスが得られておらず、十分に確立された診断基準もない。そのような中で、マルファン症候群、エーラーズ-ダングロス症候群 III 型、あるいは骨形成不全症の軽症の臨床的特徴を呈しつつ遺伝性の結合織疾患 hereditary connective tissue disorder (HCTD)として、関節の過剰運動性により機能障害をきたす病態であるとの疾患概念が単純化されて理解しやすいが、実際の深遠かつ正確な病態把握には今後のさまざまな検討が必要な段階である。

2. 疫学

軽症のものも多くは見過ごされているとも考えられるが、小児期から重症の症状を呈する頻度はきわめて少ない。現時点での正確な情報はない。

3. 原因

家系内に同様の症状の集積の見られる場合もあり、テネイシン-X、コラーゲンなどを含め結合組織に関わる複数の原因があると考えられるが、原因は不明である。

4. 症状

関節周辺の不定愁訴から発症し、全身の複数の関節過可動から関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。変形と不安定性による支持性の低下、関節痛などの症状を呈するが、症状の改善に至る経過良好の例から疼痛管理の難しい例まで、症状に幅がある。

5. 合併症

関節症状のみの場合もあるが、皮膚症状、自律神経症状を有することがある。

6. 治療法

疼痛管理が重要であり、理学的療法、装具や生活指導に加えて心理的なサポートも重要である。確立された治療指針はなく、治療法として存在するものはすべて、対処的な方法のみである。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

小児期より著しい関節の過剰運動性を有する場合には、さまざまな装具をもちいながら関節の安定性をえることで日常生活を維持することになりその不利益は大きい。しかし、外観上正常にみられることから、適切な装具療法や生活指導を受けずに、見過ごされる場合も多いため、正確にその問題点を明らかにすることがまず求められる。本研究班ではまず疫学的な把握を行い、さらにその病状と臨床的な問題点の理解を行うことに取り組む。

骨パジェット病

1. 概要

局所で、異常に亢進した骨吸収とそれに引き続く過剰な骨形成（骨リモデリングの異常）が生ずる結果、骨微細構造の変化と骨の形態的な腫大・変形とそれに伴う局所骨強度の低下を来す疾患である。

2. 疫学

欧米での高い有病率であるのに比較して、アジアではその有病率は極めてきわめて低い。2002年から2003年にかけて行われた本邦での調査では全年齢での人口比で100万人に2.3名の有病率で、日本で数百名程度の患者数であった。その90%以上が45歳以上、24歳以下の症例はこの調査ではとらえられなかった。また本邦での家族集積性は6.3%で、欧米の15-40%に比較して少ないことも明らかとなっている。したがって、本邦で成長期より症状を呈する若年性の骨パジェット病はきわめて稀であるといえる。しかし、稀なゆえに診断に至っていない可能性も考えられ、本研究班によりその実態が明らかになることが望まれる。

3. 原因

高齢者に発症する通常の散発性の骨パジェット病の一部で、また家族性発症骨パジェット病の多くの例で破骨細胞の働きが活性化される結果となるさまざまな遺伝子の変異が確認されている。また、家族性や若年性骨パジェット病では全身多骨性の患者が多くより重症の病型である。さらに若年性骨パジェット病では、筋障害とデメンチアを伴う症候性の骨パジェット病もあり、また家族性筋委縮性側索硬化症で骨パジェット病の遺伝子異常が確認される例もある。

4. 症状

罹患骨の疼痛と変形が主な症状であり、頭蓋骨、顎骨、鎖骨など目立つ部位の腫脹・肥大や大腿骨の彎曲がみられる。四肢の罹患骨は骨折を、顎骨の変形はかみ合わせの異常や開口障害などの歯科的な障害、頭蓋骨の肥厚・肥大は難聴、視力障害、脊柱の肥大は脊柱管狭窄症などの神経学的な障害を来す原因となる。若年性、症候性の骨パジェット病は多骨性あるいは全身性で骨の変形も強く、高齢者に散発性に生ずる骨パジェット病に比較して変形や機能障害が強い。症候性のものに関しては骨変形に伴う機能障害に加えて他の症状を重複する点でより支障は大きい。

5. 合併症

罹患骨から骨肉腫や骨原発悪性線維性組織球腫 MFH などの悪性腫瘍の発生がある（本邦の調査では1.8%）。

6. 治療法

本邦では、リセドロネート、エチドロネート、カルシトニンが治療薬として認可されているが、第一選択薬はリセドロネート 17.5mg/日×56日間投与であり、血清骨型アルカリホスファターゼ値を下げ、骨の疼痛を軽減する効果が得られる。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

遺伝性、家族性に若年者に生ずる骨パジェット病に関する疫学的情報、あるいは成長期からどのような骨変形や機能障害をきたすのかに関する情報は世界的にも乏しく、本邦では全くない。若年で全身の骨変形や高ALP血症がみられる例で骨パジェット病の可能性はないか、あるいは筋障害やデメンチア、あるいは筋委縮性側索硬化症がみられる例で骨の変形や高ALP血症が合併していないかという観点での調査を行う。全身の骨変形やさまざまな症候性の病態で苦しむ患者の骨病変が患者の機能に与える負の影響、それに対する治療介入の有用性の有無が、本研究班により明らかとなることで、このような患者の機能改善に寄与できると考える。

致死性骨形成不全症

1. 概要

骨形成不全症は先天的な1型コラーゲンの異常による疾患であり、骨脆弱性のため易骨折性を認める。軽症のものでは外傷により年1～2回程の骨折が見られる程度で、骨変形は来さないことが多い。しかるに重症のものでは、胎児期から骨化不全や全身骨の骨折を認め、四肢骨の変形のみならず、肋骨骨折を来たして胸郭低形成となり、出生後呼吸不全を起こすため、最重症のものでは致死性である。本研究の目的は、胎児期での適切な診断を行い、出生後呼吸管理とともにビスフォスフォネートにより生命予後を改善させる治療法を確立することである。

2. 疫学

不明（骨形成不全症全体では1.5～2万出生に1名程度）。

3. 原因

骨の構成蛋白のおよそ90%を占める1型コラーゲンの異常により発症する。患者の9割以上は1型コラーゲン遺伝子（COL1A1あるいはCOL1A2のいずれか）の変異が原因で、常染色体優性遺伝様式を呈する。その他に、常染色体優性遺伝様式を呈するものとして、最近1型コラーゲン分子や線維の生成に関わる様々な因子の異常が次々と明らかになってきている（CRTAP、LEPRE1、PP1B、SERPINH1、FKBP10、SP7、SERPINF1、BMP1）。

4. 症状

骨脆弱性による易骨折性、骨変形。

5. 合併症

胸郭低形成による呼吸不全。

6. 治療法

ビスフォスフォネート投与。長管骨への髄内釘挿入。呼吸不全を来す場合は、人工呼吸管理。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

大理石骨病

1. 概要

大理石骨病は、骨吸収障害に基づくびまん性骨硬化性病変の総称である。異質性の高い疾患であり、予後不良な常染色体劣性乳児型（乳児悪性型）と軽症の常染色体優性成人型（遅発型）が主要な病型であるが、中間型や、尿細管性アシドーシスを伴う Carbonic anhydrase II 欠損症、免疫異常を伴う OL-EDA-ID と呼ばれる病型も存在する。乳児悪性型は骨髄機能不全、肝脾腫、進行性難聴や視力障害等の症状を呈し、治療が行われなければ致死的である。成人型（遅発型）では骨折や骨髄炎などを起こす。近年、複数の責任遺伝子があいついで同定されたが、これらの遺伝子は破骨細胞の形成や機能に関与する。病型により、病態や臨床症状、予後、治療が異なるため、遺伝子診断を含めた病型診断が重要である。

2. 疫学

常染色体優性成人型が 10 万人に 1 人（ブラジルでの調査）、乳児型はより少ない。

3. 原因

骨吸収を担当する破骨細胞の形成や機能の障害にもとづく。乳児型大理石骨病を引き起こす責任遺伝子として、これまでに 5 遺伝子が同定されている。空胞型プロトンポンプ a3 サブユニットをコードする TCIRG1、クロライドチャンネルをコードする CLCN7、マウスの grey-lethal のヒトオルソログである OSTM1、破骨細胞の分化や活性化、生存に関わる RANKL をコードする TNFSF11、RANKL に対する受容体である RANK をコードする TNFRSF11A である。成人型（遅発型）大理石骨病は CLCN7 や LRP5 のヘテロ変異で引き起こされる。中間型大理石骨病は、CLCN7 変異の他、PLEKHM1 遺伝子の変異に基づく症例の報告がある。これらの遺伝子に変異の見つからない症例も認められ、未同定の責任遺伝子の存在が推察される。

4. 症状

乳児悪性型大理石骨病は通常、乳児期早期に大頭症、進行性難聴および視力障害、肝脾腫、重度の貧血で発症する。これらの症状は未熟骨の吸収障害に基づく。すなわち、難聴、視力障害は神経管狭小化による神経圧迫症状として出現し、貧血は骨髄腔の狭小化による。代償的髄外造血により肝脾腫が引き起こされる。汎血球減少となるため感染や出血を起こしやすく、治療が行われなければ幼児期までに死亡することが多い。中間型は小児期に発症し、骨折や骨髄炎、低身長、軽度～中等度の貧血、髄外造血、歯牙の異常、顔面神経麻痺、難聴等を種々の程度に呈する。成人型は通常、小児期に骨折や下顎の骨髄炎、顔面神経麻痺などで気づかれる。未熟骨が成熟した緻密骨に置き換えられず、易骨折性を来す。

5. 合併症

乳児悪性型大理石骨病においては、骨髄狭小化に伴う骨髄機能不全により、貧血、易感染性、出血傾向を来す他、神経管狭小化による神経圧迫症状として進行性難聴や視力障害を来す。中間型や成人型においても、同様の神経圧迫症状を種々の程度に呈するほか、しばしば骨折や骨髄炎を合併する。

6. 治療法

TCIRG1 や CLCN7、TNFRSF11A など破骨細胞系列の細胞に発現する遺伝子の変異による大理石骨病については、治療として造血幹細胞移植が行われる。一方、TNFSF11 の変異に基づく大理石骨病においては造血幹細胞移植は無効であり、RANKL のリコンビナント蛋白質の投与が有効である。造血幹細胞移植を受けた症例の追跡研究から、移植時年齢の重要性が示唆されている。また、神経管狭小化にともなう神経症状の進行を抑制する意味でも早期の移植が必要である。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

CNP/GC-P 系異常による骨系統疾患

(GC-B 異常症 (マロトー型遠位中間肢異形成症))

1. 概要

C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) およびその受容体 B 型グアニル酸シクラーゼ (GC-B) は内因性骨伸長促進因子であるが、マロトー型遠位中間肢異形成症が GC-B 遺伝子の機能喪失型変異によることが確認されている。同疾患は骨系統疾患のひとつであり、生直後の骨格系には顕著な変化は認めないものの、生後 2 年までに急速な骨伸長障害をきたし、成人の最終身長は 5SD 以下となる。逆に GC-B 遺伝子の機能獲得型変異により過伸長をきたす家系が大阪大学より報告されている。

2. 疫学

マロトー型遠位中間肢異形成症が米国で 2,000,000 人に 1 人の頻度。

3. 原因

マロトー型遠位中間肢異形成症は GC-B 遺伝子の機能喪失型変異によりおこる。その原因は不明である。

4. 症状

低身長、四肢の中間部および遠位部の著しい伸長障害。生直後の骨格系には顕著な変化は認めないものの、生後 2 年までに急速に骨伸長障害をきたし、成人の最終身長は 5SD 以下となる。

5. 合併症

本疾患に特異的なものは知られていない。

6. 治療法

本疾患に特異的な治療法は確立されていないが、骨系統疾患に対する一般的な治療として骨延長術や成長ホルモン治療がおこなわれる。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

軟骨異栄養症（致死性骨異形成症）

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体3型(Fibroblast growth Factor Receptor Type 3:FGFR3)の異常が原因であり、胸郭の低形成による呼吸困難、近位部に強い骨(大腿骨、上腕骨)の短縮、前額部の突出、低い鼻根部などを主症状とする疾患である。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明であるが、2万人から5万人に1人とされている。

3. 原因

FGFR3の異常が原因である。Type Iでは複数のFGFR3遺伝子変異が同定されている一方で、Type IIでは1種類の遺伝子変異(K650E変異)のみが原因として同定されている。

4. 症状

著明な四肢短縮、胸郭の低形成による呼吸障害、前頭部の突出、低い鼻根部、クローバーリーフ型の頭蓋を認める。Type Iではレントゲン写真上 Telephone receiver(電話の受話器)型の大腿骨の彎曲を認めるが、Type IIでは認めない。

5. 合併症

水頭症の合併を認める。

6. 治療法

胸郭の低形成による呼吸困難に対して気管内挿管、及び人工呼吸管理が行われている。その後も呼吸管理を要し、気管切開が必要となる。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

軟骨異栄養症（軟骨無形成症）

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体3型(Fibroblast growth Factor Receptor Type 3:FGFR3)の異常が原因の疾患であり、近位部優位な四肢の短縮、前頭部の突出、著明な低身長を認める。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明であるが、1-2万人に1人程度とされており、骨系統疾患の中でも頻度が高い。

3. 原因

FGFR3の異常が原因である。患者の大部分にFGFR3遺伝子にG380R変異を認める。

4. 症状

近位部優位な四肢の短縮、前頭部の突出、平たい鼻根部を認める。また著明な低身長を認め、最終身長は男性で130cm、女性で122cm程度とされる。レントゲン所見では腰椎の椎弓根間距離が頭側から尾側に向かって正常と異なり狭くなる所見(interpedicular narrowing)や腸骨翼の低形成、長管骨の骨幹端の不整、短縮などが認められる。

5. 合併症

大後頭孔の狭窄による神経障害、中枢性無呼吸、水頭症を合併することがある。また脊柱管狭窄症による下肢痛、腰痛、間歇性の跛行などを認める。

6. 治療法

低身長に対する成長ホルモン治療が保険適応となっている。また四肢の短縮に対して整形外科的な骨延長術が行われている。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

軟骨異栄養症（軟骨低形成症）

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体3型(Fibroblast growth factor receptor type 3:FGFR3)の異常による疾患で近位部優位な四肢の短縮、低身長を呈する。その症状は同じFGFR3による疾患である軟骨無形成症よりも軽度である。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明で軟骨低形成症の発症頻度の1/8程度とされている。

3. 原因

FGFR3の異常が原因である事が多く、FGFR3のN540K変異が多く認められるが全例ではなく、他の遺伝子変異も多数認められている。また軟骨低形成症が疑われる児においてもFGFR3に変異が同定されない例、また他の骨系統疾患が軟骨低形成症と診断されている事もある。

4. 症状

近位部優位な四肢の短縮、低身長を認める。低身長や四肢の短縮の度合いなど臨床症状は軟骨無形成症と比べて軽度また、多彩である。また特発性の低身長や他の骨系統疾患と症状が類似することがあり、しばしば診断が困難な場合がある。レントゲン所見も軟骨無形成症と比べて所見は軽度であることが多く、椎弓根間距離の短縮は軽度、もしくは認められない。また、腸骨翼の低形成も軽度であり、正常とのoverlapがあることから診断に苦慮する例も存在する。

5. 合併症

てんかんなどの合併が知られている。

6. 治療法

低身長に対する成長ホルモン治療が保険適応となっており、軟骨無形成症と比して治療効果は良好である。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究