

FOP の病態モデル確立に関する研究

研究分担者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授

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 の I 型受容体 ALK2 の活性化によって発症する。しかし、未だ発症機序の詳細は不明な点が多く、有効な治療法も確立されていない。我々は、FOP の発症機序を解明し、治療候補化合物を評価するために、典型的 FOP 症例で見出された変異を有した遺伝子改変マウスを樹立し、FOP の新しい病態モデルの確立を試みた。

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、未だ有効な治療法が確立されていない。

FOP の責任遺伝子として、ヒト 2 番染色体上に局在し、骨形成を促す成長因子 BMP の I 型受容体をコードする ACVR1/ALK2 遺伝子が同定された。これまでに、FOP 症例から 10 種類以上の ALK における変異が同定されている。これらの変異体は、いずれも ALK2 の細胞内領域のアミノ酸置換や欠失を引き起こし、その結果、BMP の結合非依存的に細胞内情報伝達系を活性化することが判明した。

しかし、典型的 FOP 症例では、局所的な筋損傷によって急激な異所性骨化が誘発されることが知られている。これは、遺伝的な変異に加え、別の要因が異所性骨化を誘導することを示唆する。我々は、FOP の変異 ALK2 が、BMP のもう 1 種類の II 型受容体による活性化を受けやすいことを見出した。これは、FOP の治療標的が ALK2 以外にも考えられることを示す。本研究では、FOP の治療薬の評価や発症機序の解明を目指し、

FOP の遺伝的変異を有するマウスを樹立し、新しい FOP の病態モデルとすることを試みた。

B. 研究方法

典型的 FOP から同定された ALK2 (R206H) 変異を導入したヒト ALK2 cDNA を、Cre-LoxP システムで発現誘導するプラスミドベクターを構築した。この遺伝子をマウス受精卵に注入し、変異 ALK2 遺伝子を有するトランスジェニック (Tg) マウスを作製した。マウスの尾から調整したゲノム DNA を用いて、PCR 法で導入遺伝子の有無を確認した。野生型マウスと交配して得られたヘテロ接合マウス同士を交配し、ホモ接合マウスを得た。

マウスの胎児、または筋組織から酵素消化法で線維芽細胞を調整した。細胞に、Cre 遺伝子組換え酵素発現するアデノウイルスを感染させ、ALK2 (R206H) の発現を誘導した。ALK2 の活性は、下流で活性化される Smad1/5 のリン酸化レベル、Smad1/5 の標的遺伝子の発現レベル、および細胞の分化能で評価した。

(倫理面での配慮)

特になし。

C. 研究結果

典型的 FOP 症例から見出された ALK2 (R206H) は、BMP の II 型受容体である BMPR-II と共発現させると、BMP シグナルを相乗的に活性化した。しかし、最近、遅発性 FOP 症例から同定された ALK2 (G325A) は、BMPR-II では活性化されなかった。一方、他の II 型受容体である ActR-IIB は、ALK2 (R206H) と ALK2 (G325A) の両者を活性化した。II 型受容体のキナーゼ活性を喪失した KR 変異体では、この活性化は見られなかった。構成的活性型として知られている ALK2 (Q207D) は、II 型受容体の KR 変異体によっても活性化された。

II 型受容体による ALK2 のリン酸化部位を、変異体を作成して解析した。その結果、ALK2 の GS ドメイン内に存在するスレオニン残基をバリン残基に置換ると、II 型受容体による活性化を受けないことが判明した。

ヒト ALK2 に特異的な PCR プライマーを用いて、樹立したヘテロ接合マウス同士の交配により、ホモ接合マウスを確認した。得られたホモ接合マウス同士を交配し、得られた胎児から線維芽細胞 (MEF) を調整した。培養した MEF に Cre 遺伝子組換え酵素を発現するアデノウイルスを感染させると、用量依存的にヒト ALK2 (R206H) の発現が誘導され、細胞内シグナル伝達因子である転写因子 Smad1/5 のリン酸化が認められた。この Smad1/5 のリン酸化は、BMP 受容体の特異的阻害剤である LDN-193189 処理により阻害された。野生型マウスの MEF を骨格系性細胞へ分化誘導するには、BMP と TGF- β の添加が必要であったが、Tg マウスの MEF は、Cre アデノウイルスを感染させると BMP

存在下でも骨格系性細胞に分化した。

D. 考察

FOP 症例から同定された ALK2 変異体は、典型的な R206H 変異だけでなく、遅発性症例の G325A 変異体も BMP の II 型受容体によって活性化された。この活性化は、ALK2 の変異部位によって異なる II 型受容体に依存する可能性が示唆された。また、II 型受容体による ALK2 のリン酸化が、細胞内情報伝達系活性化の機序と考えられた。一方、構成的活性型変異体として知られる ALK2 (Q207D) は、リン酸化非依存的に II 型事由様態で活性化されたことから、FOP の ALK2 変異体とは異なる機序で活性化される可能性が示唆された。

典型的 FOP の ALK2 (R206H) を発現する Tg マウスを樹立した。本マウスから調整した細胞は、Cre 遺伝子組み換え酵素依存的にヒト ALK2 (R206H) を発現し、細胞内で BMP シグナルを活性化し、骨格系性細胞に分化した。従って、本 Tg マウスは、FOP の異所性骨化に対する治療薬候補物質を評価したり、発症機序を解析する上で有用な新しい病態モデルになると考えられる。

E. 結論

FOP の ALK2 変異体は、BMP の II 型受容体によるリン酸化によって活性化を受けやすいことが、異所性骨化の原因と考えられる。ヒト ALK2 (R206H) を発現する Tg マウスは、新しい FOP の病態モデルとなる。

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) Katagiri T, Tsukamoto S (2013) The unique activity of bone morphogenetic proteins in bone: a critical role of the Smad signaling pathway. **Biol Chem** 394: 703-714.

2) Nakahara Y, Katagiri T, Ogata N, Haga N. (2013) ACVR1 (587T>C) mutation in a variant form of fibrodysplasia ossificans progressiva: second report. *Am J Med Genet* 164A: 220-224.

3) 片桐岳信、塚本翔、大澤賢次 (2014) TGF- β ファミリーから見える骨と筋の新しい接点. 実験医学別冊, 印刷中

2. 学会発表

1) 藤本舞、大手聡、塚本翔、宮本阿礼、古株彰一郎、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症の典型守礼及び亜系症例から同定された ALK2 受容体は II 型受容体に対する感受性が異なる. 第 31 回日本骨代謝学会学術集会. 2013 年 5 月 30 日 (神戸)

2) Mutant ALK2 receptors identified in patients with a typical and a variant fibrodysplasia ossificans progressiva shows different sensitivities to type II receptors. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Bone and Mineral Research. 2013 年 5 月 28 日-6 月 1 日 (神戸)

3) 藤本舞、大手聡、塚本翔、古株彰一郎、大澤賢次、須田直人、片桐岳信. 非典型的な進行性骨化性線維異形成症で見出された ALK2 変異体の解析. 第 20 回 BMP 研

究会. 2013 年 7 月 5 日 (静岡)

4) Katagiri T, Fujimoto M, Ohte S, Miyamoto A, Tsukamoto S, Mizuta T, Kokabu S, Osawa K. The BMP type II receptor-dependent activation of mutant ALK2 plays important role in heterotopic bone formation in skeletal muscle in fibrodysplasia ossificans progressiva. Gordon Research Conference on Myogenesis. 2013 年 7 月 7 日-12 日 (ルッカ、イタリア)

5) 片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症と BMP シグナルの活性化機序. 第 14 回運動器科学研究会. 2013 年 9 月 13 日 (東京)

6) 藤本舞、大澤賢次、古株彰一郎、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症から同定された 2 種類の ALK2 変異体は II 型受容体に対する感受性が異なる. 第 55 回歯科基礎医学学会学術大会. 2013 年 9 月 22 日 (岡山)

7) Fujimoto M, Ohte S, Miyamoto A, Tsukamoto S, Osawa K, Mizuta T, Kokabu S, Suda N, Katagiri T. Mutant ALK2 receptors found in patients with typical and variant fibrodysplasia ossificans progressiva are activated by different BMP type II receptors through phosphorylation at Thr203. ASBMR 2013 Annual Meeting. 2013 年 10 月 7 日 (ボルチモア、メリーランド州、米国)

8) 藤本舞、塚本翔、大澤賢次、宮本阿礼、水田誉人、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における ALK2 変異体の活性化メカニズムの解析. 第 11

回 RCGM フロンティアシンポジウム, 2013
年 11 月 22-23 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（難治性疾患等克服研究事業（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)における開口障害と口腔ケアに関する研究

研究分担者	須佐美 隆史	東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科准教授
研究協力者	森 良之	東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科准教授
	松川紗都	東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科
	有村奈己	東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科
	岸本奈月	東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者における開口障害と口腔ケアの実態を把握し、データベース化することを目的に、質問票による多施設共同研究を企画した。質問票は、開口障害、口腔疾患（う蝕、歯周病、不正咬合、顎関節症など）、摂食方法、口腔ケア方法、歯科治療に関する16項目からなる。現在、これを用いて全身症状と合わせた多施設共同研究を遂行中である。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(FOP)の患者では、顎骨周囲軟組織の異所性骨化による開口障害が高頻度で出現する。しかし、日本人における開口障害の実態や、その対処法についての情報はほとんど得られていない。本研究は、わが国における患者の実態を明らかにし、摂食、口腔ケア、歯科治療といった口腔機能と密接に関係する問題についての情報を集めデータベース化することにより、患者のADL・QOL向上を図るための基本情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

FOP 研究班員において管理されている日本全国の FOP 患者を対象とし、患者／家族に対する質問票により情報を集める。質問は脊椎、手足など、他の全身的な問題に関するものと併せて行う。

(倫理面での配慮)

東京大学大学院医学系研究科・医学部研究倫理委員会の承認のもと行い、回答者からは同意書を得る。

C. 研究結果

研究遂行にあたり作成した口腔に関する質問表は、開口障害、口腔疾患（う蝕、歯周病、不正咬合、顎関節症など）、摂食方法、口腔ケア方法、歯科治療に関する16項目とした。回答方法は選択方式を軸に、自由回答も可能な形式とした。本質問票について FOP 研究班会議において班員の合意が得られたので、現在、質問票送付作業に着手しているところである。

D. 考察

昨年度までの本研究では、まず東大病院に通院する患者について、FOP 患者の口腔症状やその治療法について調べ、報告した。しかし、患者／家族から受ける口腔症状の

進行、症状予防のための口腔ケアに関する相談に、明快に回答するには不十分であった。従って、本研究を通じた日本におけるFOP患者の実態の把握が急務と考えている。

E. 結論

本研究結果は、患者相談・指導を通じ、FOP患者の口腔に関するADL・QOLの向上に大きく役立つと思われる。

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

未発表

2. 学会発表

未発表

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

Growth Spurt と学童期における進行性骨化性線維異形成症の
背部骨化の進行に関する臨床研究

研究分担者 神菌 淳司 北九州市立八幡病院 小児救急センター長

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症（FOP）では、乳幼児より頸痛の固定と背側の骨化癒合が進行し、幼児から学童期以降に Flare Up と呼ばれる軟部組織の炎症性変化の後に脊柱筋や背部筋に骨化が進行する。異所性骨化の進行は不可逆的な機能障害に進展する。今回我々は、学童期 FOP 症例の身長および成長速度を追跡し、Growth spurt と FOP における背部骨化の進行の関連性を検討した。Flare Up に使用されたステロイドに関連した成長速度への影響は、その後の骨化進行にも関与していることが推測される結果であった。背部 Flare Up を呈した学童期 FOP とその骨化進行の要因として、GH-IGF-1 変動と固有背筋（外側・内側筋群）骨化と成長速度との関連を調査する必要がある。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（FOP）では、乳幼児より頸痛の固定と背側の骨化癒合が進行し、幼児から学童期以降に Flare Up と呼ばれる軟部組織の炎症性変化の後に脊柱筋や背部筋に骨化が進行する。異所性骨化の進行は不可逆的な機能障害に進展する。学童期に特徴とされる背部固有筋群の Flare Up は身長スパートと関連性を示す報告は皆無である。さらに Flare Up に使用されたステロイドに関連した成長速度への影響は、その後の骨化進行にも関与していることが推測される。背部 Flare Up を呈した学童期 FOP とその骨化進行の要因として、GH-IGF-1 変動と固有背筋（外側・内側筋群）骨化と成長速度との関連を調査する必要がある。

B. 研究方法

今回我々は、学童期 FOP 症例の身長および成長速度を追跡し、Growth spurt と FOP

における背部骨化の進行の関連性を検討した。対象症例は、当院小児救急センターで経過観察中の 2 症例（症例 1：11 歳男児 症例 2 9 歳男児）mutant ALK2-R206H receptor（FOP-ALK2）で、過去の身長および成長速度をカルテおよび母子手帳・学校の記載より後方視的に情報を集積し解析した。

C. 研究結果

症例 1（11 歳男児）と症例 2（9 歳男児）過去の身長と成長速度の推移をそれぞれ表 1 図 1 と表 2 図 2 に示した。背部骨化の進行の程度を 3D-CT で評価し図 3 に症例 1（11 歳男児）と図 4 に症例 2（9 歳男児）を示した。

D. 考察

症例 1 の学童期身長成長速度は、症例 2 に比べ基準値以内の範囲で推移した。治療関連では、症例 2 においてステロイド投与が長期間断続的に実施されており、ステロイ

ド中止後に身長成長速度のスパートが観察されている。治療関連とくにステロイドによる IGF-1 の制御が背部脊椎の成長とステロイド中止後に発症する身長速度のスパートが急速な背部固有筋の骨化進展に関与した可能性がある。

Growth spurt と FOP における背部骨化の進行の関連性の詳細な報告は皆無である。FOP 管理とくに学童期に進展する背部筋群の骨化に成長が大きく関与している可能性が示唆された。側湾への進展や思春期・青年期の不可逆的機能障害への影響を可能な限り最小限にする管理法が不可欠である。

特に背部固有筋群に発症した Flare Up 時に使用されるステロイド使用には、限定的でかつ短期間での使用に留める必要がある。ステロイド投与中投与後の IGF-1 値の推移を検討し、さらなる Flare Up 時の治療管理法に繋げて行く必要がある。

E. 結論

背部 Flare Up を呈した学童期 FOP とその骨化進行の要因として、詳細な GH-IGF-1 変動と固有背筋（外側・内側筋群）骨化と成長速度との関連を調査する必要がある。

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

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

表 1

症例 1 身長と成長速度の推移

身長	年齢	月齢	標準身長	身長 z-score	成長速度 cm/year	速度 z-score
107.6	4	11	106.2	0.3	7.6	1.7
114.3	6	0	113.3	0.2	6.7	0.9
116.6	6	3	115	0.3	7.5	2.0
121.8	7	3	121.1	0.1	5.2	-0.7
126	8	3	126.7	-0.1	4.2	-1.7
130.2	9	3	132.2	-0.4	4.2	-1.4

図 1

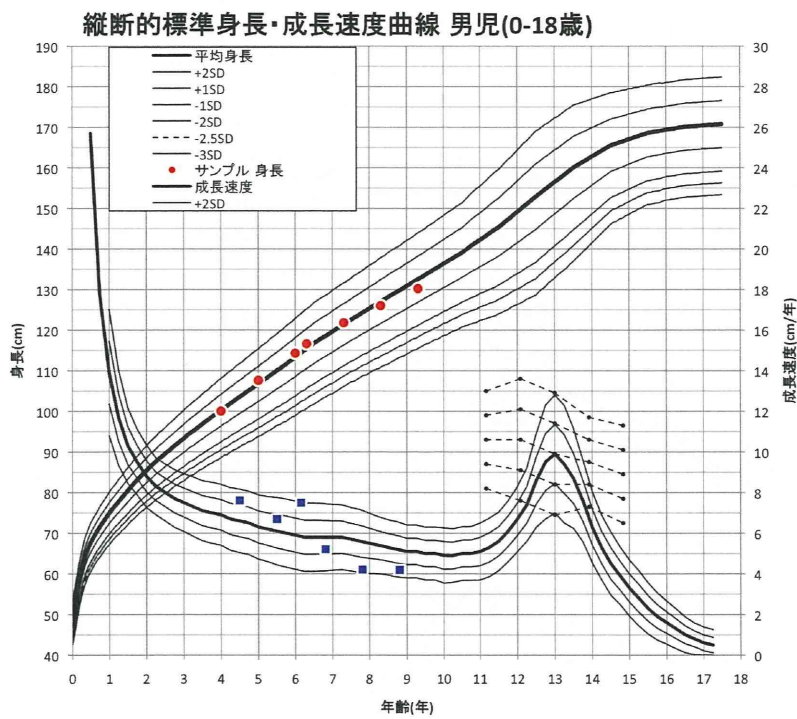


表 2

身長	年齢	月齢	標準身長	身長 z-score	成長速度 cm/year	速度 z-score
113	6	0	113.3	-0.1	5.0	-1.1
118	7	0	119.6	-0.3	5.0	-1.0
120.5	7	2	120.6	0.0	11.7	7.3
125.6	7	7	123	0.5	13.2	9.6
126.8	7	9	123.9	0.6	8.1	3.2
127.3	7	9	123.9	0.7	7.6	2.6
128	8	0	125.3	0.5	3.7	-2.4
128.8	8	3	126.7	0.4	3.0	-3.4
130.4	8	7	128.6	0.3	4.4	-1.2
132	8	9	129.5	0.5	11.7	9.5

図 2

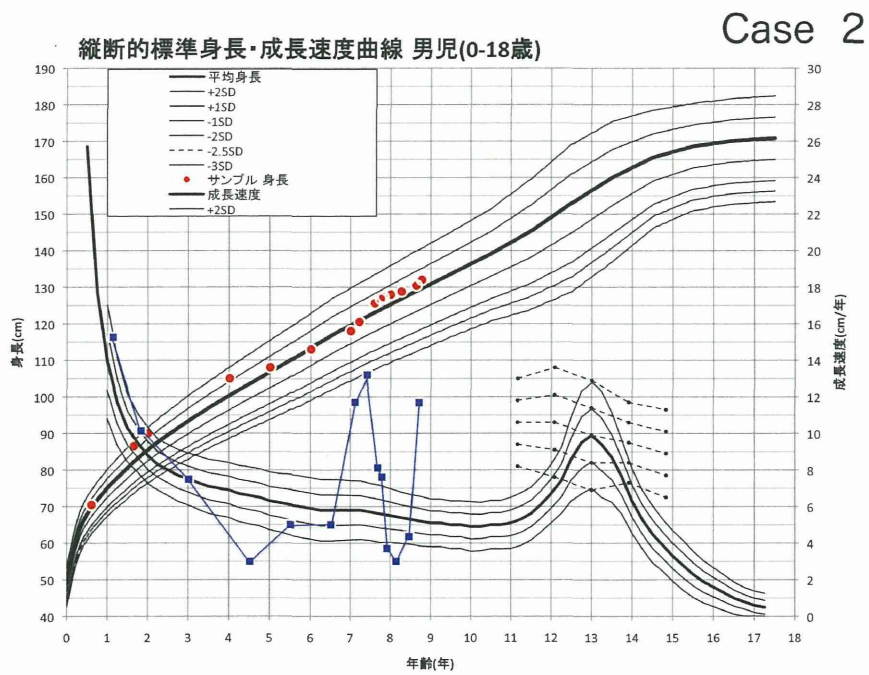


図3 症例1 背部骨化の進行

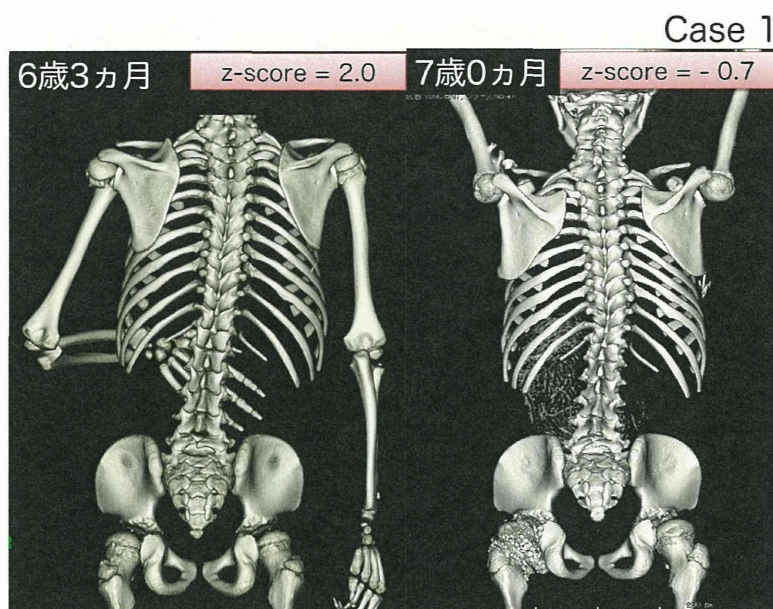
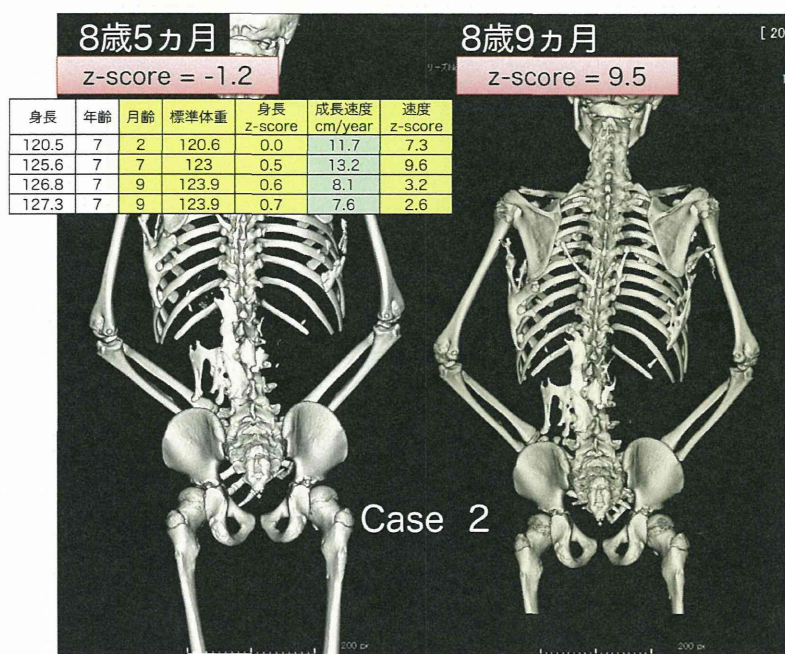


図4 症例2 背部骨化の進行



背部Flare Up時の短期薬物管理
ステロイドは禁忌



FOP における手と頸椎のレントゲン学的異常所見に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科准教授

研究要旨 FOP における進行する異所性骨化に対する根本的治療法が確立されていない現在、正確な早期診断により少しでも防ぎ得る骨化を予防することが重要となる。骨化発症前の診断に有用な所見として母趾の短縮や変形が知られているが、母趾に異常を認めない FOP も散見される。本研究では、18 例の FOP 症例の両手正面および頸椎側面のレントゲンを後ろ向きに検討し、X 線学的な異常について定量的に評価した。母指末節骨の相対的短縮は全例に認め、第一中手骨の短縮は低年齢の FOP 症例で著明であった。また、FOP では第 5 頸椎の椎体は前後径に比して高く、棘突起の前後径および高さは低年齢において著明に増大していた。これら頸椎の異常所見は、母趾に異常のなかった 2 例においても認めた。本研究により、母指の短縮、細長く高い頸椎椎体および棘突起の肥厚が定量的に明らかとなった。これらの所見は年少時より認められるため、FOP の早期診断に有用な所見である。

A. 研究目的

FOP は筋肉や腱などの軟部組織に進行性の骨化を生じる難病で、現状では有効な治療法はない。FOP における異所性骨化は外傷や手術侵襲などで増悪することが知られており、早期に確実な診断をすることにより骨化を少しでも防ぐことが重要である。確定診断は *ALK2* の遺伝子解析によりなされるが、遺伝子解析を考慮するためには早期の臨床および X 線学的特徴を把握しなければならない。

外反母趾など母趾の短縮や変形は出生直後より存在することが知られている。我々はそれに加えて、母指の短縮や頸椎後方成分の肥厚も早期から認められる特徴であると報告した (J Bone Joint Surg Am, 2011)。本研究では、母指と頸椎の X 線学的異常所見を定量化し、FOP の早期診断に寄与する X 線学的所見を明らかにすることを目的とし

た。

B. 研究方法

厚生労働省研究班員がフォローしている FOP 症例 18 例（男 9 例、女 9 例）、平均年齢 13.9 歳（0～39 歳）について、両手正面および頸椎側面の単純レントゲンを後ろ向きに検討した。14 例に対して *ALK2* の遺伝子解析が施行されており、13 例は R206H、1 例は R258S の変異を同定されていた。

手では第一 (MET1) および第二中手骨 (MET2)、母指基節骨 (P1) および母指末節骨 (P1) の長さを計測し、MET2/MET1、MET2/P1、MET2/D1、MET1/P1、MET1/D1、および P1/D1 の比を算出した。

頸椎では、第 5 頸椎椎体の高さ (H) および幅 (D)、棘突起の高さ (SH) および幅 (SD) を計測し、H/D、SH+SD/D の比を算出した。

C. 研究結果

14例(男8例、女6例)、28手について検討した。年齢、性別に関わらず MET2/D1 は+1SD 以上であった。低年齢症例では、MET2/MET1 が著明に低下していた。MET2/P1 は低年齢症例で増大していたが、年齢とともに正常化する傾向にあった。MET1/P1、MET1/D1、P1/D1 には明らかな特徴は認めなかった。

14例(男7例、女7例)の頸椎側面 XP を評価した。H/D は1例(男性乳児)を除いて+2SD を超えており、また SH+SD/D も1例(成人女性)を除いて+2SD 以上であった。

D. 考察

本研究で我々は FOP における第一中手骨と母指末節骨を中心とした母指の短縮、高い頸椎椎体および棘突起の過成長を定量的に明らかにした。

これまでの報告では、母指の短縮は50%程度に認められるとされていたが、もっと高頻度にこの変形が認められることがわかった。さらに、乳幼児では第一中手骨の短縮が著明であり、この所見は FOP の早期診断に有用である。

頸椎では、成人例の90%以上に facet の癒合を認めるという報告があるが、頸椎の異常所見やその頻度を縦断的に検討した報告はない。本研究では、64%で H/D 比が+2SD 以上、73%で SH+SD/D 比が+2SD 以上であることを明らかにした。これら頸椎の異常所見は乳幼児期でより著明であることから、幅がせまく高い頸椎椎体および棘突起の肥厚は FOP の早期診断に有用である。

R206H の変異では表現型に大きな差がないといわれてきたが、1例は R206H 変異を

有するにも関わらず正常な母趾を呈していた。また、非典型的な変異である R258S の症例では、母趾の異常を欠いていた。しかし、これら母趾に明らかな異常がなかった2例においても、前述の頸椎の異常は明らかであったことから、本研究で示した母指や頸椎の X 線学的特徴は、母趾変形を伴わない FOP 症例に対する早期診断の助けになると思われる。

E. 結論

第一中手骨および母趾末節骨の短縮、幅が狭く高い頸椎椎体および棘突起の異常な肥厚は、特に年少の FOP 症例に認める X 線学的特徴である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto R, Matsushita M, **Kitoh H**, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K. Clinically applicable antiangiogenic agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossification in mice. *J Bone Miner Metab* 31(1):26-33, 2013
2. Matsushita M, **Kitoh H**, Itomi K, Kitakoji T, Iwata K, Mishima K, Ishiguro N, Hattori T. Orthopaedic manifestations and diagnostic clues in children with Guillain-Barré syndrome. *J Child Orthop* 7:177-182, 2013

3. Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Prognostic factors for trochanteric overgrowth after containment treatment in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B* 22(5):432-436, 2013
4. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Tokita Y, Ishiguro N. A novel in-frame deletion of the *RUNX2* gene causes a classic form of cleidocranial dysplasia. *J Bone Miner Metab* (in press)
5. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Ferraz-Leal G, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafe L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in *B3GALT6* which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am J Hum Genet* 92:1-8, 2013
6. Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Gradual reduction with overhead traction for developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop* 33(6):628-634, 2013
7. Kitoh H, Kitakoji T, Hattori T, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. A comparative study of blade plate fixation and external fixation in osteotomies for slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop B* 22(6):542-547, 2013
8. Matsushita M, Kitoh H, Michigami T, Tachikawa K, Kaneko H, Mishima K, Ishiguro N. Benign prenatal hypophosphatasia: a treatable disease not to be missed. *Ped Radiol* (in press)
9. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Kadono I, Ishiguro N, Nishimura G. A novel *SOX9* H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. *Am J Med Genet A* 161(10):2528-2534, 2013
10. Matsushita M, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Kaneko H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine facilitates chondrocyte proliferation and differentiation by attenuating abnormally activated fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in achondroplasia. *PLoS One* 8(12):e81569, 2013
11. Kitoh H, Achiwa M, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Ishiguro N. Perhexiline maleate in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressive. *An*

open-labeled clinical trial.
Orphanet J Rare Disease 8:163, 2013

2. 学会発表

1. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Drug repositioning for inhibiting the FGFR3 signaling in the treatment of short stature in achondroplasia. 59th annual meeting of Orthopaedic Research Society 2013. 1. 26-29 (San Antonio)
2. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 右大腿骨遠位 RCG 骨髄炎の1例. 第28回東海小児整形外科懇話会 2013. 2. 9
3. 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、松下雅樹、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における骨格変形. 第28回東海小児整形外科懇話会 2013. 2. 9
4. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、門野泉、石黒直樹. 乳児期に確定診断に至った mesomelic dysplasia Robinow type の1例. 第28回東海小児整形外科懇話会 2013. 2. 9
5. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Long-term outcome of gradual reduction with overhead traction for developmental dysplasia of the hip in children over six months of age. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2013. 5. 1-4 (Toronto)
6. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 大腿骨頭すべり症に対する創外固定法による矯正骨切り術の短期成績-プレート法との比較-. 第86回日本整形外科学会 2013. 5. 23-26 (広島)
7. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、門野泉、石黒直樹. Dysplasia epiphysealis hemimelica generalized type の右股関節病変について. 第52回小児股関節研究会 2013. 6. 28-29 (神戸)
8. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. A novel Sox9 H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. International Skeletal Dysplasia Meeting 2013. 8. 28-31 (Bologna)
9. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Hiroshi Kaneko, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Meclozine facilitates chondrocyte proliferation and differentiation by attenuating abnormally activated fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in achondroplasia. International Skeletal Dysplasia Meeting 2013. 8. 28-31 (Bologna)
10. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹、大野欽司. Meclozine は軟骨無形成症における FGFR3 シグナルによる軟骨細胞の増殖・分化抑制をレスキューする. 第

- 28 回日本整形外科学会基礎学術集会
2013.10.17-18 (千葉)
11. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹. 先天性垂直距骨の外科的治療法の検討. 第17回東海足と靴の研究会 2013.10.19 (名古屋)
12. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、石黒直樹. 骨延長後の骨折に関連する因子. 第24回日本小児整形外科学会 2013.11.8-9 (横浜)
13. 金子浩史、鬼頭浩史、北小路隆彦、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹、服部義. DDH 整復後の遺残性臼蓋形成不全に対するソルター骨盤骨切り術の長期成績不良因子. 第24回日本小児整形外科学会 2013.11.8-9 (横浜)
14. 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 下肢長不等例における脚長差の経時的変化. 第24回日本小児整形外科学会 2013.11.8-9 (横浜)
15. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Hiroshi Kaneko, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Potential clinical application of meclizine, an anti-histamine drug, for short stature in FGFR3-related skeletal dysplasias. 第24回日本小児整形外科学会 2013.11.8-9 (横浜)
16. 馬淵晃好、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹. 軟骨無形成症に対する下腿骨延長後の歩行解析. 第24回日本小児整形外科学会 2013.11.8-9 (横浜)
17. 門野泉、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、杉浦洋、石黒直樹. 軟骨無形成症に対する下肢骨延長術に伴う下肢関節可動域制限. 第24回日本小児整形外科学会 2013.11.8-9 (横浜)
18. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. Proximal focal femoral deficiency の重症例. 第25回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2013.11.9 (横浜)
19. 三島健一、鬼頭浩史、芳賀信彦、中島康晴、金子浩史、松下雅樹、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症におけるレントゲン学的診断指針. 第25回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2013.11.9 (横浜)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
なし

FOP variant 症例における臨床所見に関する研究

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 FOP の代表的な臨床所見として出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられている。その中で、これまで FOP 診断の指標として考えられてきた、典型的な FOP の症状とは異なる表現型を呈し、遺伝子診断にて FOP と診断された 2 症例を経験したため臨床症状の検討を行った。

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 人という稀な遺伝性疾患である。研究班では 6 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、病態解明を目指しデータベースの構築を含め症例の蓄積に向けた活動を行っている。その中で、これまで FOP 診断の指標として考えられてきた、典型的な FOP の症状「出生時よりの母趾の所見(母趾短縮，外反変形)や 10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化」とは異なる表現型を呈し、遺伝子診断にて FOP と診断された 2 症例を経験したため臨床症状の検討を行った。

B. 研究方法

出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲により異所性骨化が出現した症例(症例 1)と、出生後正常発達で 7 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、打

撲により異所性骨化が出現した症例(症例 2)の病歴調査，臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った。

(倫理面での配慮)

患者より本研究への協力に関し書面で同意を得た。発表に際しては個人を特定できないような配慮を行った。

C. 研究結果

症例 1 は 22 歳男性。家族内に FOP の症例はいない。出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲を契機とし腰部に異所性骨化が出現。足趾は全体に短いが、母趾の変形は明らかでなかった。X 線検査では、左右傍脊柱筋の成熟した異所性骨化に加え、頸椎の形態変化、両側脛骨近位内側骨皮質内に軽度骨硬化病変、両手第 1 中手骨軽度短縮、両足第 4, 5 趾 DIP 関節欠損がみられた。遺伝子診断を埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクトで行い、結果 2011 年に報告された非典型的な FOP 症状を呈する新規 mutation *ACVRI* (587 T>C) の世界 2 例目であることが分かり、*Am J Med Genet A* に報告した。

症例 2 は 17 歳女性。家族内に FOP の症例はいない。出生後正常発達で 7 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、打撲を契機として頸椎癒合を指摘され、以後、肩や肘の可動が徐々に増悪し、頸部周囲の腫脹、左下顎～前頸部腫脹に伴う開口障害や背部のフレアアップもみられるようになった。足趾は全体に短い、母趾短縮は明らかでなかった。X 線検査では、肩関節、肘関節、股関節や傍脊柱筋内の異所性骨化に加え、第 3～第 6 頸椎までの後方要素の骨性癒合がみられた。遺伝子診断の結果、2010 年に報告された新規 mutation *ACVRI* (774G>T) の 3 例目であることが分かり、現在投稿準備中である。

D. 考察

以前は、ほとんどの報告にて FOP の代表的な所見として出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられていた。しかし、最近では母趾の形態異常が無く、比較的発症時期の遅い FOP variant の報告が出てきており、mutation と発症時期の関連性についての言及もされている。本症例の臨床症状は、FOP の代表的な所見である出生時よりの母趾の形態異常がなく、それに加えて症例 1 は発症時期が通常より遅く緩徐進行性であり、症例 2 では通常は、乳幼児期より何となく体が硬いと親が感じていることが多いことと比較すると典型的 FOP としては発症が遅いものの、その後の進行は早く年齢の割には病状が進行しているなど典型例とは異なる表現型を示していた。遺伝解析にてこれまで多くみられていた *ACVRI* 変異(617G>A)ではなく、1～数例の報告しかない変

異 *ACVRI* (587 T>C), *ACVRI* (774 G>T) が見つかри、mutation の部位と臨床症状に関連性があることが改めて示唆された。これは rare variant な報告であるというだけでなく、典型的 FOP とは違った臨床所見を呈する症例でみられた症状をよりサポートするという点において非常に意義があり、そこから mutation の生体内での機能や病型の関連性の研究にも更につながることが期待される。

E. 結論

典型的 FOP の臨床所見とは異なる FOP variant 症例の病歴調査、臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った結果、世界で 2 例目となる *ACVRI* (587 T>C) mutation, 3 例目となる *ACVRI* (774G>T) を同定した。

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

- 1) Nakahara Y, Katagiri T, Ogata N, Haga N. *ACVRI* (587T>C) mutation in a variant form of fibrodysplasia ossificans progressiva: Second report. *Am J Med Genet A* 2014;164(1):220-224

2. 学会発表

- 1) 中原康雄、真野浩志、岡本悟士、正田奈緒子、戸島美智生、井口はるひ、野口周一、緒方直史、芳賀信彦：進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価。第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会，

2013. 6. 13-6. 15, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし