

MRI



左大腿骨遠位骨幹から骨幹端にかけての病変ではT1-low, T2-iso-highの病変が認められ、関節組織の炎症も認められる。

●**主な合併症** 多くの症例は数カ月から数年で自然寛解するが、炎症が長期に及び病例では関節の拘縮が問題となる。

●**主な治療法** 非ステロイド性消炎薬(NSAID)が大半の症例で有効である。無効例に対してはステロイド剤や免疫抑制剤などが使用されていたが、最近ではビスフォスフォネート剤の有効性が報告されており、二次治療の中心となりつつある。その他、抗TNF- α 薬法等生物学的製剤の有効例も報告されている。

●**担当** 八角 高裕、平塚 俊男

●[疾患のご紹介](#)

●[診療フローチャート](#)

PIDJ



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト [・サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学](#)

● [Page Top](#)

Copyright © AutoInflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高熱口瘡発熱症 (カヨロシ酸キナーゼ欠損症)

プラウラ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・悪性腫瘍発症・皮膚)症候群

中條—西村症候群

高熱性発熱・アブタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療体制「診療体制のご案内」

診療体制のご案内



	所属	氏名
①	防衛医科大学校小児科	野々山 恵章
②	東京医科歯科大学小児科	森尾 友宏
③	千葉大学皮膚科	神戸 直智 佐藤 貴史 池田 啓(千葉大学アレルギー・膠原病内科)
④	横浜市立大学小児科	横田 俊子 雨地 雅子 野澤 晋
⑤	信州大学移植免疫感染症	上松 一希
⑥	金沢大学小児科	谷内江 昭宏 京島 智子
⑦	岐阜大学小児科	近藤 直英 大西 秀典
⑧	京都大学小児科	平塚 俊男 西小森 隆太 八角 高裕
⑨	和歌山県立医科大学皮膚科	金澤 伸雄 國本 佳代 吉川 福実
⑩	九州大学小児科	原 真郎 高田 英俊 石村 匠崇
⑪	久留米大学内科	井田 弘明
⑫	鹿児島大学小児科	武井 修治 久保田 知洋



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト *サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学
Autoinflammatory Diseases Web Site

Page Top

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (オノノ・根キナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・眼炎性眼炎症・皮膚)症候群

中核-石村症候群

周期性発熱・アフト性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的治療について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 相談体制「ご連絡先」

自己炎症性疾患についてのご相談

自己炎症性疾患はWHO分類で原発性免疫不全症の1つとして考えられております。本サイトを介して、自己炎症性疾患に関する相談を受け付けます。

医療関係者

医療関係者の方は下記のリンクよりPIDJ(Primary Immunodeficiency Database In Japan)を介してご相談ください。

PIDJ ご相談フォーム

http://pidj.ccai.nken.jp/medical_soudan2.html

患者、およびご家族の方

自己炎症性疾患の患者さん、そのご家族の方々のご意見、ご相談をお待ちしております。

ご連絡先

京都大学大学院医学研究科発達小児科学
・平塚 俊男 E-mail: haike@kuhp.kyoto-u.ac.jp
・西小森 隆太 E-mail: mishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp
※メールをいただく場合は「*」を「@」に変えてお送りください。



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト

Autoinflammatory Disease Web Site

・サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学

Page Top

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

カリオピリ、頻発再発性炎症性疾患 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症 (TRAPS)

真面目な症候群 (カバリン、ヒキナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 五十年金産サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・重症性眼炎・皮膚) 症候群

中塚-西村症候群

周期性発熱・アブカ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的診断について

患者文書制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 患者登録「患者登録システム」

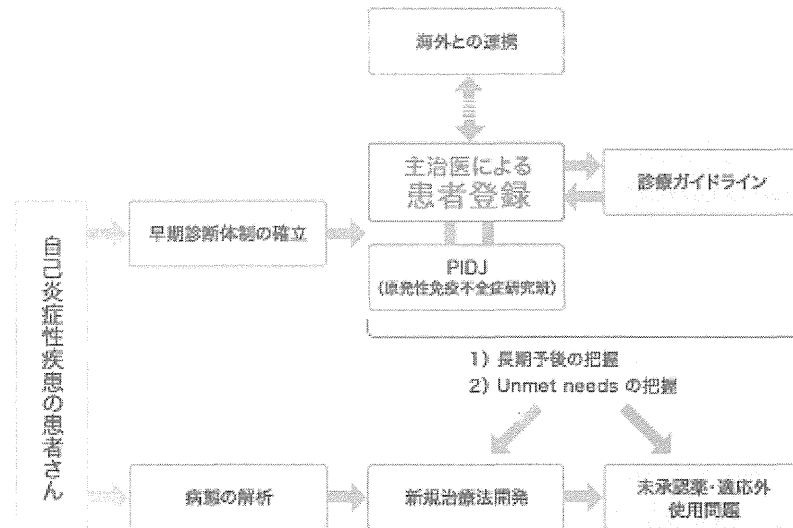
患者登録システム

患者登録について

自己炎症性疾患、とくに狭義の自己炎症性疾患の患者さんの数は大変少なく、本邦で推定される患者数は、患者数の多い家族性地中海熱をのぞいて、いずれも10-100人程度です。このように患者さんが少ない状況では、たとえ専門医といわれる医師でも、数人程度を診察しているのが通常で、日本での全体像を把握するのは大変困難な状況です。また疾患の性質上、長期にわたる診療、治療が必要であり、実態調査には長期間の経過観察、情報収集、エビデンスの集積が必要となります。

以上のことを踏まえ、我々は患者さんの長期経過観察を可能とする患者登録システムを作成している途中です。これにより、日本の自己炎症性疾患の患者さんの病態の特徴、必要な医療・福祉、治療の実態を調査することができるようになります。さらに、有効な治療法の開発、必要な施策への提言等につなげていくための土台が築けるのではないかと期待しております。また日本にとどまらず、他の国々との共同調査を可能にする患者登録システムの構築を目指しております。

この登録システムはインターネットベースで行われます。実際の登録作業では、本事業にご賛同いただいた患者さんについて、個人情報を守る形で、主治医の先生方にご登録をお願い致します。近日常にインターネットでの登録作業を開始し、是非とも日本全体での患者登録事業の達成を心待ちに考えております。皆様のご理解、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (カ/カン酸キナーゼ欠損症)

プラウゼ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・膿毒性腸炎・さ瘤) 症候群

中核一野村症候群

間期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご来院先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者文提制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > ご案内「生物学的製剤について」

生物学的製剤について

抗IL-1製剤、抗TNF- α 製剤などの生物学的製剤により、一部のリウマチ性疾患において、劇的な症状の改善が認められるようになりました。一方、自己炎症性疾患においても生物学的製剤の有効性が報告されています(下記の表)。しかし残念ながら、現時点で日本において保険適応があるのはCAPSに対するカナキマブのみです。本研究の目的の一つは患者のQOL改善であり、生物学的製剤を必要とする自己炎症性疾患に、保険適応がより早期に広がることも目指しています。一方、有効性が知られている生物学的製剤を長期に使用することによって、どのような効果もしくは副作用をもたらすか、わからない点もあります。よって、患者登録を中心とした長期にわたる経過観察が重要です。

疾患	保険適応あり	保険適応なし、または未承認薬
コルセチン抵抗性家族性地中海熱		アナキマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ
クリオピリン関連周期性発熱症候群(CAPS)	カナキマブ	アナキマブ、リロナセプト
TNF受容体関連周期性発熱症候群(TRAPS)		アナキマブ、エタネルセプト
高IgD症候群(カ/カン酸キナーゼ欠損症)		アナキマブ、エタネルセプト
PAPA(化膿性関節炎・膿毒性腸炎・さ瘤)症候群		アナキマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ
間期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA)		アナキマブ



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト | サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学

© Page Top

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF発育伴関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (スリロン熱キナーゼ欠損症)

プラウ症候群 / 石年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・膿毒性腸炎・ざ瘻)症候群

中核-西村症候群

廣瀬性発熱・アラク性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的標剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > ご案内「患者支援制度について」

患者支援制度について

狭義の自己炎症性疾患は、原発性免疫不全症のWHO分類VII群に属します。原発性免疫不全症は、特定疾患治療研究事業に指定されており、医療費の公費負担対象ですが、自己炎症性疾患はその歴史が浅く、また公費負担対象になっておりません。また小児期の発症に対しては、別制度として、小児慢性特定疾患克服研究事業が存在します。同制度は原則18歳未満を対象としますが、しかし、やはりその歴史が浅いため、自己炎症性疾患は該当疾患として認定されておりません。現在、特定疾患治療研究事業、および小児慢性特定疾患克服研究事業の見直し作業が進んでおり、自己炎症性疾患も対象疾患となる可能性が存在します。

自己炎症性疾患は長期の治療を要する事が多く、このような患者支援システムの活用が大変重要な疾患です。また近年の病気の発折により、生物学的標剤と呼ばれる高額な治療薬の有効性が自己炎症性疾患では報告されており、1例として、CAPSに対するカキスマブ(イラリス®)があります。日本の医療保険制度では、保険で費用が認められている薬剤だと、高額療養費制度により患者負担分は減額されますが、それでも月あたりの負担額は高額になります。また一般に生物学的標剤は対症療法で、使用を中止すると症状が再発することが多く、長期にわたる支援が望まれております。

自己炎症性疾患特に狭義の自己炎症性疾患の診断をうけられた患者さんは、主治医の先生、病院の医療ソーシャルワーカー、福祉相談窓口の方に、受けられる医療支援についてご相談いただければと思います。また、経済的な支援、例えば生活費の補助(生活保護、障害者年金、手当等)や税金の免除(所得税・住民税、自動車税等の免除)を受けたり、様々な福祉サービス(介護サービス、医療等)を利用できる場合もあります。詳しくは、お住まいの市区町村や保健所・保健センターの窓口、各都道府県に設置されている「障害相談・支援センター」(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/13e1f>)、病院の医療ソーシャルワーカーにお問い合わせください。

最後に、医療支援について有用なWEBサイトとして、「稀少専門」のWEBサイトのリンクをご参考までに掲載します。
<http://kishosanka.jp/index.html>

医療扶助金制度

	自己炎症性疾患への適用
公的医療保険制度(高額療養費等)	あり
難病医療費支援制度(特定疾患治療研究事業)	現在該当疾患ではない
小児慢性特定疾患治療研究事業	現在該当疾患ではない
養育医療	出生時の状態により適用症例あり
障害者手帳	合併症により適用症例あり
重症心身障害者医療費助成制度	合併症により適用症例あり
自立支援医療制度	合併症により適用症例あり



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト ・サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学

Page Top

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリスタリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (M/λロウレンキナーゼ欠損症)

プラウシ症候群 / 吾年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・膿疱性膿皮症・炎症性腸炎)

中核一帯村症候群

両側性発熱・アブタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > ご案内「リンク集」

リンク集

サイト名	内容	URL
PIDJ	原発性免疫不全症データベース	http://pidj.mcl.nkei.jp/
e-免疫.osm	原発性免疫不全症候群情報サイト	http://www.emsnet.com/
Eurofever	EUの自己炎症性疾患の患者登録サイト	http://www.primo.ki.se/eurofever/
Infavers	自己炎症性疾患遺伝子変異のデータベース	http://imf.igh.cnrs.fr/ISSAID/Infavers/
日本小児リウマチ学会	小児リウマチ疾患についての学会	http://www.kufmi.kagoshima-u.ac.jp/~ped/rheum/
PRINTO	小児リウマチ国際共同研究組織	https://www.printo.it/
ICORD	稀少・難病疾患を取り巻く関係者の国際学会	http://icord.se/
かずさDNA研究所	国内疾患遺伝子構造解析拠点	http://www.kazusa.or.jp/
PRIP Tokyo		http://www.prip-tokyo.jp/
rare disease day	世界稀少・難病性疾患の日	http://www.rarediseaseday.jp/
厚生労働省		http://www.mhlw.go.jp/
厚生省難病情報センター		http://www.nanbyou.or.jp/

患者会

サイト名	内容	URL
難病の子ども支援全国ネットワーク	難病の子ども・家族の会	http://www.nanbyonet.or.jp/
CAPS患者・家族の会	CAPS患者さんを中心にした患者会	http://www.caps-family.com/
自己炎症患者友の会	自己炎症性疾患の患者会	http://autoinfamm.org/family.com/
あすなる会	吾年性特発性関節炎の患者会	http://asunaru.com/
つばさの会	原発性免疫不全症の患者会	http://nac-nidsukasa.com/



京都大学大学院医学研究科
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト *サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学

Autoinflammatory Disease Web Site

Page Top

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリ、関連関節熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高熱口瘡症候群 (オパロン熱症候群/セカ種症)

ブラク症候群/若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・眼炎性腸炎・皮膚)症候群

中核—西村症候群

周期性発熱・アフリカ性口内炎・眼炎・リンパ管炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的表型について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > サイトマップ

サイトマップ

HOME		
お知らせ	お知らせ一覧	
疾患紹介 & 診療フローチャート	自己炎症性疾患とは...	
	家族性地中海熱	診療フローチャート
	クリオピリ、関連関節熱症候群 (CAPS)	診療フローチャート
	TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)	診療フローチャート
	高熱口瘡症候群 (オパロン熱症候群/セカ種症)	診療フローチャート
	ブラク症候群/若年発症サルコイドーシス	診療フローチャート
	PAPA(化膿性関節炎・眼炎性腸炎・皮膚)症候群	診療フローチャート
	中核—西村症候群	診療フローチャート
	周期性発熱・アフリカ性口内炎・眼炎・リンパ管炎症候群 (PFAPA)	診療フローチャート
慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)	診療フローチャート	
診療体制	診療体制のご紹介	
相談体制	ご連絡先	
患者登録	患者登録システム	
	生物学的表型について	
	患者支援制度について	
ご案内	リンク集	
サイトマップ		



京都大学大学院医学研究科
希達小児科学

自己炎症性疾患サイト

・サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科希達小児科学

Page Top

Autoinflammatory Disease Web Site

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

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

患者由来 iPS細胞技術によるCINCA症候群における骨幹端部過形成の病態解明

西小森 隆太 （京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学）

研究要旨

CINCA 症候群は NLRP3 遺伝子の恒常的活性化型ミスセンス変異により IL-1 β が過剰産生され蕁麻疹様発疹、中枢神経症状などの症状を呈する疾患である。全身性炎症に対しては有効な抗 IL-1 療法が骨幹端過形成に無効で、軟骨細胞に NLRP3 遺伝子が発現する事より、IL-1 β 以外の軟骨細胞の分化を制御する因子の関与も推定されている。今回、我々は、iPS 細胞技術を用いて骨幹端過形成の病態の解明を試みた。体細胞性モザイク患者 2 名から、NLRP3 遺伝子を野生型・変異型にもつ iPS 細胞を複数株樹立した。両者は NLRP3 の変異以外は全く遺伝的に同一で、得られるデータは NLRP3 の変異に由来すると考えられる。iPS 細胞から軟骨分化をおこない、軟骨内骨化過程における野生株と変異株の差異を観察した。軟骨サンプルは有意に大きく、軟骨内骨化での骨成分は無秩序に分布していた。骨幹端過形成を軟骨分化、内軟骨骨化の実験系により再現し、その病態病理並びに変異型 NLRP3 の分子学的機能について解析可能な系の樹立に成功した。

A. 研究目的

Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome(CINCA 症候群)、は NLRP3 遺伝子の恒常活性化型ミスセンス変異により発症する疾患である。生直後すぐに発症するじんましん様発疹、中枢神経病変、関節症状を三主徴として、多彩な炎症症状を呈する慢性炎症性疾患である。

NLRP3 の変異により炎症性サイトカインである interleukin-1 beta(IL-1 β) の過剰産生が誘導され、これにより炎症症状が惹起される。

我々は、CINCA 症候群の患者から iPS 細胞を樹立し単球/マクロファージに分化誘導させ、これらの細胞における変異型 NLRP3 の役割について既に報告を行った。CINCA 症候群の中で NLRP3 の変異を体細胞モザイクで持つ患者から iPS 細胞を樹立することで NLRP3 の変異以外は遺伝学的に均一な対称を用いて研究がおこなえることも iPS 細胞技術を用いて CINCA 症候群の解析を行う利点である。

CINCA 症候群において、関節症は約 80%に認められる。対称性に遠位関節が侵され、膝、足、肘、手、指関節に病変を認めることが多いが、股関節・脊椎病変の報告はない。重症患者では、乳幼児期から発症し、骨端部にも病変が生じ、膝蓋骨と骨端の可成長による変形と拘縮が認められ同部位の長管骨骨端部で腫瘍様に突出する典型的レントゲン所見が認められる。

NLRP3 は血球系の細胞、特に単球/マクロファージと軟骨細胞に発現している。単球/マクロファージにおいて活性化型 NLRP3 は NLRP3 インフラマソームと呼ばれる集合体を形成し Caspase-1 を活性化させ、活性化型 Caspase-1 が pro-IL-1 β を活性化型 IL-1 β に変換する。CINCA 患者において過剰に産生される IL-1 β 産生・全身の炎症症状を引き起こすとされている。抗 IL-1 療法が CINCA 患者における炎症症状に著効したことからこの仮説の正当性は証明された。しかしながら抗 IL-1 療法が関節症に無効である

ことも同時に明らかとなった。

希少な疾患である CINCA 症候群の患者から病変部である成長軟骨板の生検検体を得ることは極めて困難である。また適切なマウスモデルも存在しないことも関節症の研究を難しくしている。

患者成長軟骨部の組織所見の報告はごく限られているが、軟骨細胞が完全に無秩序化し、軟骨細胞が不規則な異染性を呈するが、炎症細胞の浸潤は認めないと報告されている。

抗 IL-1 療法が関節症に効果がなく、病理組織学的に炎症細胞を認めず、軟骨細胞自身に NLRP3 が発現することから CINCA 症候群の関節症は NLRP3 インフラマソームとは無関係に、NLRP3 分子自身によりひきおこされる可能性がある。しかし軟骨細胞における NLRP3 分子の機能は明らかになっておらず、変異型 NLRP3 の働きも不明である。

以上を背景として、本研究では CINCA 症候群患者から樹立した iPS 細胞を用いて関節症の病態解明をおこなった。

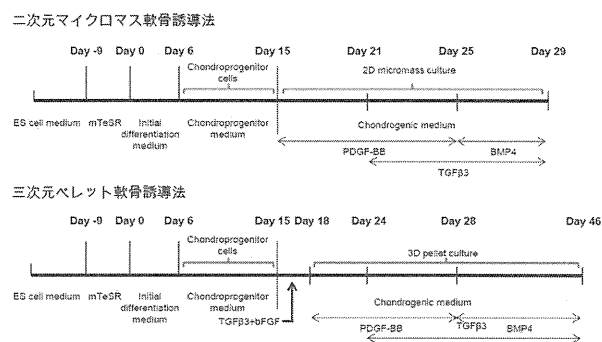
B. 研究方法

①患者検体の解析：体細胞モザイク CINCA 症候群患者二人から iPS 細胞を樹立、野生株・変異株それぞれ 3 クローン以上から軟骨分化をおこない、比較検討を行った。

I .in vitro 分化誘導系：

野生型・変異型 NLRP3 iPS 細胞を用いて軟骨誘導をおこなった。分化誘導は二次元マイクロマス法、三次元ペレット法の二つの方法を用いた(図)。前者は種々の刺激を加えて実験するのに適しており、後者はより成熟した軟骨組織を得るのに適している。

図.



II .in vivo 分化誘導系：

In vitro での分化誘導では軟骨分化の最終段階である骨段階へ到達することが困難ため、in vitro 分化誘導実験を行った。In vitro 軟骨分化系を用いて作成した軟骨組織を免疫不全マウス皮下に投与し4週間後解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

研究を行うに当たり、京都大学倫理委員会の指針に基づき、承認を得て informed consent を取得の上で解析を行った。

B. 研究結果

野生型・変異型 NLRP3 iPS 細胞由来軟骨組織は軟骨細胞外基質を特異的に染色するあるアルシアンブルー染色・並びに軟骨細胞に特異的に発現する II 型コラーゲン染色に濃染した。変異型 NLRP3 軟骨組織は野生型よりも優位に大きかった。軟骨特異的に発現する、二型コラーゲン (COL2)、Aggrecan (ACAN), cartilage oligomeric matrix protein (COMP)、SOX9 の発現は変異型軟骨組織の方が野生型より優位に高かった。

in vivo 軟骨分化誘導実験により得られた骨・軟骨組織をアルシアンブルー染色、カルシウムの沈着を同定するフォンコッサ染色を行い評価した。野生型由来の骨/軟骨組織では中心部にフォンコッサ陽性部が存在しその周囲をアルシアンブルー陽性部が秩序だて同心円状に存在していた。一方変異型由来の骨/軟骨組織では軟骨