

201324078A

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
平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大藪恵一

平成26年（2014年）3月

序文

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「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（平成24-25年度）の最終年度の研究成果をまとめたものであります。

現在、骨系統疾患をとりまく環境は大きく変化しています。重症型骨系統疾患患者においては、呼吸機能不全により胎外生活への適応が困難であるため、従来、これらの重症型骨系統疾患は致死型と称され、長期生存が望めない病型であると分類されてきました。しかしながら近年、新生児医療の発展により呼吸管理法が進歩し、さらには酵素補充療法、骨髄移植療法などの原病に対する新規治療法が開発されたことに伴い、重症型骨系統疾患は救命し得る疾患となりつつあります。本研究の初年度に行った実態調査においても、骨系統疾患診療の変化が明らかになりました。そこで、その成果を踏まえ、本年度は、重症骨系統疾患に関する二次調査を実施致しました。その結果、致死性骨異形成症については、長期生存例も把握されたことにより、致死性という診断名は現状にそぐわないことが明らかとなり、日本整形外科学会と連携して病名をタナトフォリック骨異形成症に変更致しました。また、胎児診断される症例が増加したことにより、出生後の迅速かつ的確な対応が可能となってきていることが明らかになりました。大理石骨病については骨髄移植が本症に対する標準治療となりつつあります。一方、低フォスファターゼ症に対する酵素補充療法に対する認知度はまだ低い事が判明しました。また、遺伝カウンセリングは50%程度に行われていましたが、今後、件数の増加に向けた努力が必要であると思われました。

また、遺伝子解析による正確な診断は治療の選択や予後判定を行うための基盤となるため、本研究班においてはホームページ上に診断の相談窓口を開設し、多数の責任遺伝子について変異解析を行っております。依頼件数も増加しています。一部の原因不明の骨系統疾患および疾患概念として確立していないと考えられる過剰運動症候群についても、exome解析を施行中あるいは開始直前の状態です。さらに、本研究班では、骨系統疾患の治療の確立や開発に向けた研究も行ってきました。まず、骨形成不全症に対するアレンドロネート注の有効性、安全性の確立のため、臨床試験を開始しました。また、重症の低フォスフ

アターゼ症に対する酵素補充療法の有効性に関する検討も行っております。さらに、新たな骨系統疾患治療法の開発のため、疾患モデルマウスを用いた研究を行っています。例えば、CNP遺伝子変異マウスの解析を行い、CNPが軟骨細胞の増殖分化に必須であること、頭蓋骨形成にも関与することを見いだしました。CNP(C型Na利尿ペプチド)の治療効果についても検討しています。また、低フォスファターゼ症患者の皮膚線維芽細胞より疾患特異的iPS細胞を作成し、本細胞では酵素活性が低いことを確認しています。現在、疾患特異的iPS細胞を用いた薬剤スクリーニングを計画中です。

本研究班では、重症骨系統疾患の予後改善を目的として、新生児科、小児科、整形外科、歯科、内科、産科などの立場から、臨床研究、遺伝子解析、細胞培養系やモデル動物などの多面的アプローチにより集学的に研究を行ってきました。本研究で得られた成果はこの分野の発展に寄与し、さらなる研究の礎となるものと考えております。引き続き、骨系統疾患の基礎研究および臨床研究に関し、ご理解、ご支援を賜ります様よろしくお願いいたします。

平成26年3月

研究代表者 大藪恵一

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班

	氏名	所属	職名	役割分担
研究代表者	大藪恵一	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	教授	低フォスファターゼ症、C型Na利尿ペプチドシグナル異常症に関して
研究分担者	中村友彦	長野県立こども病院	副院長	呼吸管理を必要とする重症骨系統疾患児の生命・生活予後改善のための研究
	橋本淳	国立病院機構大阪南医療センター・免疫疾患センター	部長	過剰運動症候群、骨パジェット病、遺伝性多発性外骨種に関する研究
	藤原幾磨	東北大学大学院医学系研究科	准教授	致死性骨形成不全症の診断と治療法の確立
	道上敏美	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター研究所環境影響部門	部長	大理石骨病の実態及び低フォスファターゼ症の分子病態に関する研究
	八十田明宏	京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌・代謝内科学	講師	CNP関連疾患・CNP治療に関する研究
	仲野和彦	大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学	准教授	骨系統疾患における歯科的問題に関する研究
	長谷川高誠	岡山大学病院	助教	FGFR3関連疾患：軟骨低形成症の診断に関する研究・致死性骨異形成症及びSADDAN症候群の実態に関する研究
	澤井英明	兵庫医科大学産科婦人科学	准教授	胎児骨系統疾患の症例調査と診断支援（平成25年度より）
研究協力者	佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学	教授	統計
	長谷川久弥	東京女子医科大学東医療センター新生児科	教授	呼吸管理
	難波範行	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	助教	データ整理
	窪田拓生	大阪大学大学院歯学部顎口腔病原因病体制御学	助教	データ整理
	澤田健二郎	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室	講師	産科情報
	菅野潤子	東北大学大学院医学系研究科小児科医師育成寄付講座	助教	データ整理
	大川玲奈	大阪大学大学院歯学部小児歯科学	助教	データ整理

目 次

I. 分担研究報告		
1. 研究代表者	大藺恵一	1
2. 分担研究者	中村友彦	6
3. 分担研究者	橋本淳	8
4. 分担研究者	藤原幾磨	10
5. 分担研究者	道上敏美	14
6. 分担研究者	八十田明宏	20
7. 分担研究者	仲野和彦	23
8. 分担研究者	長谷川高誠	26
9. 分担研究者	澤井英明	30
II. 研究成果の刊行に関する一覧表		39
III. 業績別刷		43
IV. 実施アンケート		59

I . 分担研究報告

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

(分担) 研究報告書

「低フォスファターゼ症、C型Na利尿ペプチドシグナル異常症に関して」

代表研究者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学教授

研究協力者 難波範行 大阪大学大学院医学系研究科小児科学講師

研究協力者 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学助教

研究要旨

低フォスファターゼ症の診療経験に関する二次調査を行い、小児科研修施設では、周産期型 14 例、周産期良性型 4 例、乳児型 6 例、小児型 4 例、成人型 5 例、歯限局型 1 例、呼吸管理 14 例、生存 23 例、遺伝子診断 17 例、出生前診断 6 例、および、25 施設が酵素補充療法の治験が始まっていることを知っていたという結果が得られた。産科の施設では、呼吸管理 6 例、妊娠中断あるいは看取り 11 例、生存 3 例、遺伝子診断 12 例、出生前診断 12 例、および、6 施設が酵素補充療法の治験が始まっていることを知っていたという結果が得られた。5 人の酵素補充療法の治験導入にかかわり、治療期間が 1 年以上となった症例もある。疾患登録を幅広く行うため、全国組織として HPP study group を立ち上げ、意見交換を行った。低フォスファターゼ症特異的 iPS 細胞を作成あるいは入手し、iPS 細胞においても ALP 活性が低いことを確認した。TALEN 法により遺伝子修復を行うため、変異部位を標的とし、切断活性の高い TALEN を設定した。CNP (C 型 Na 利尿ペプチド) シグナルが成長を促進する事が近年報告され、軟骨無形成症等の低身長を呈する骨系統疾患の治療薬として期待されている。CNP の受容体(NPRB)の機能が亢進する変異を有する家系 2 例目の高身長家系を論文として報告した。機能喪失型の NPRB の家系について、その機能解析を行っている。NT-proCNP の血中濃度を検討し、軟骨無形成症患者において低身長の対象者と変わらないデータを得た。CNP アナログのみならず、細胞内シグナルに対する薬剤が低身長の治療薬となりうる可能性がある。

A. 研究の背景と目的

低フォスファターゼ症は先天性骨疾患であり、組織非特異型アルカリフォスファターゼ (TNS-ALP) の欠損により引き起こされる。正確な頻度は不明であり、人種差が大きい。一般的に、発症時期が早いほど重症であるが、胎内発症の症例でも長期生存可能な病型が存在する。また、乳児型では呼吸障害により、50%程度が死に至ると考えられているが、致死率は不明である。乳歯の早期脱落は、栄養摂取や生活面で問題となる。症状が多彩であり、診断に苦慮する事も多いから、本班研究の前身である難治性疾患克服研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」において作成した本症の診断基準を広め、本症の確実な診断を目指す。最近、国際的な ALP 酵素補充療法の治験が開始され、日本における治験枠の確保と実際のエントリー症例の相談を行なっている。本症の表現型は多様かつ人種差

が存在するため、当該研究では、自然歴をふまえて酵素補充療法の適応症例の明確化をめざす。また、効果判定の適切な指標を開発する。最近発足した本症の患者会とも連携し、実態把握を計る。症状が多彩であること、新規治療法が開発されつつある事より、現時点で正確な病型分類を行い、個別の治療・管理指針を確立する必要がある。また、酵素補充療法は高額であるため、次世代治療法として、ALP 高発現細胞を用いた細胞療法や iPS 細胞を用いた遺伝子修復療法の開発をめざす。

CNP-NPR-B (Na 利尿ペプチド受容体 B 型)-cGMP (cyclic GMP) シグナル系が内軟骨性骨化に重要であることが、近年、動物モデルおよびヒトの疾患において報告されている。すなわち、CNP 過剰症では高身長を呈し、NPR-B (Na 利尿ペプチド受容体 B 型) が機能を喪失すると低身長、四肢短縮がみられる。これらの知見により、CNP 作用を増強することが、軟骨無形成症等の

低身長を呈する骨系統疾患の治療薬のターゲットとして期待されている。NPR-B の機能喪失型変異は四肢短縮と低身長を呈するが、機能獲得型変異を伴う疾患は知られていなかった。高身長と巨大母趾を呈する家系で NPR-B 機能獲得型変異を疑い解析した。

B. 研究方法

前年度において低フォスファターゼ症の診療経験を調査した。本年度は、本症の経験のある施設に二次アンケートを行うとともに、本症の予後を大きく改善すると予想される酵素補充療法の認識も把握する事とした。

C. 研究結果

1. 実態調査、診断基準・治療指針の策定

二次アンケートを送付した小児科研修施設 137 施設のうち回答があったのは 82 施設で、回答率は 60%であった。アンケート調査結果 14 例の周産期型、4 例の周産期良性型、6 例の乳児型、4 例の小児型、5 例の成人型、1 例の歯限局型、14 例の呼吸管理、23 例生存、17 例の遺伝子診断、6 例の出生前診断、25 施設が酵素補充療法の治験が始まっていることを知っていたという結果であった。産科の施設においては、アンケートを送付した 104 施設のうち回答があったのは 56 施設で回答率は 54%であった。産科 6 例の呼吸管理、11 例の妊娠中断あるいは看取り、3 例生存、12 例の遺伝子診断、12 例の出生前診断、6 施設が酵素補充療法の治験が始まっていることを知っていたという結果であった。

2. 遺伝子型-表現型の検討

継続して *TNSALP* 遺伝子診断を行い、一部は分担研究者の道上敏美が行った。酵素補充療法の治験にエントリーされるためには、遺伝子診断が必要なため、このような症例に対しても遺伝子診断を行なった。

3. 次世代治療法の開発

本症に対する次世代治療法の開発につながる技術として、疾患特異的 iPS の作製を試みている。研究計画および説明同意書は倫理委員会の承認を受け、1 人の患者において、繊維芽細胞から iPS を作成することについて、同意を得た。

準備として 6well plate に 0.1%ゼラチンで

表面処理を行い、その 8 時間以降に mouse embryonic fibroblast (MEF) を播種した。さらに 8 時間以上経過した同 plate にホモ接合体 c1559delT 低ホスファターゼ症患者より採取した皮膚線維芽細胞 (n=2)、間葉系幹細胞 (n=1) および健常人から採取した線維芽細胞を 6well plate に播種し、Sendai virus を用いて山中 4 因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を導入しリプログラミングを行った。その後 hES+bFGF+VPA にて 1 日 1 度 medium change を行い 7 日前後ですべての株において iPS 細胞への誘導を確認した。コロニーが成熟した時点で、それぞれのクローンごとに培養を開始した。成熟したコロニーを、それぞれ hES+bFGF+ROCK inhibitor を分注した 12well plate に採取し、さらに同日に、混合して 15 分経過した siRNA+RNAi MAX+OptiMEM を加え virus のサイレンシングを行った。翌日以降から hES+bFGF+ROCK inhibitor Y27632 (Wako) にて medium change を開始し、初回の継代時に再度同方法にてサイレンシングを行った。その後継代および拡大を行いながら選別を行い、RT-PCR にてサイレンシングの確認されたもののうち 3 クローンをそれぞれ実験に用いることとした。実験には継代数 10~20 の株を使用した。

初めに iPS 細胞の段階での ALP 活性について健常人由来のもの (hSF#5, #7) と、c.1559delT 低ホスファターゼ症患者由来のもの (HPP-H) とで比較を行うこととした。上記と同様に、ゼラチンで処理し、MEF を播種した plate にそれぞれの iPS 細胞を播種し、7 日間培養を行った。その後、ALP 染色および ALP 活性を測定した。ALP 染色に関しては、固定を行った後 BMPurple (Roche) にて染色を行った。ALP 活性測定は、Triton を用いて細胞を回収し、10 分間 -80°C で凍結融解させたのち、遠心分離によって得られた上清に LabAssay™ ALP (Wako) を用いて測定した。その結果、ALP 染色では、健常人由来 iPS 細胞では染色が認められたのに対し、c.1559delT 低ホスファターゼ症患者由来 iPS 細胞では染色が全く認められなかった。

4. CNP シグナル異常症

機能獲得型 NPR-B 異常症の表現型は CNP が過剰投与となった場合の副作用を示していると考えられるので症状を解析している。【症例】

Case2(韓国家系):11歳男児、身長180cm、Case1と同様、高身長および両母趾の過成長を認め、妹、父親、父方叔父、父方祖父、父方曾祖父などにも同様の身体所見を認めた。なお11歳男児にはCase1の男児と異なり左大腿骨頭すべり症に対する手術歴はあるが、骨折歴はない。

【目的】CNP-NPR2系の遺伝子異常検索、同定した変異の機能解析、トランスジェニックマウスの作成およびその表現型解析。【方法と結果】*NPPC*および*NPR2*遺伝子をdirect sequence法により解析し、Case1の*NPR2* catalytic domainに点変異(p.Val1883Met)を、Case2の*NPR2* transmembrane domainに点変異(p.Ala488Pro)を同定した。変異*NPR2*遺伝子をHEK293A細胞に強制発現後、CNPに対するcGMP反応を解析したところ、p.Val1883Met変異型受容体発現細胞ではCNP無添加条件においてcGMP濃度は上昇しており、さらにCNP添加によりcGMP濃度は濃度依存的に、野生型受容体発現細胞より上昇した。なおCase1の患児および母親、母方祖母の血中、尿中cGMP濃度は高値であった。更にp.Ala488Pro(Case2)およびp.Val1883Met(Case1)変異型受容体発現細胞の同時解析では、CNP無添加条件においても既にcGMP濃度は上昇していた。このCNP無添加条件におけるcGMP濃度はp.Val1883Met変異型受容体発現細胞がp.Ala488Pro変異型受容体発現細胞の約4倍程度であり、CNP添加条件においてもp.Ala488Proはp.Val1883Met変異型受容体発現細胞よりも低いながらも濃度依存的にcGMP濃度は上昇した。軟骨特異的に変異*NPR2*遺伝子(Case1;p.Val1883Met)を発現するトランスジェニックマウスを作成したところ、変異*NPR2*の発現量に比例して過成長、椎体・長管骨および頭蓋冠縦径の伸長、骨変形を認め、骨の粗鬆化もみられ、Case1の家系と同様の表現型を確認した。組織学的にはp.Val1883Metトランスジェニックマウスの成長板は野生型マウスに比べて厚く、軟骨の配列は不整であった。【まとめ】*NPR2*遺伝子の機能獲得型変異による高身長の家系(Case1)を世界で初めて見出し、同変異のトランスジェニックマウスにおいても同様の身体所見を呈することを確認した(PloS ONE 7(8):e42180(2012))。論文作成後、さらに研究を継続し、WtタイプのTransegeneを導入したTgマウスを新たに

作成し、変異遺伝子導入Tgマウス(C57BL/6マウス受精卵にinjectionし、4LineのWt TgマウスF0マウスを得たのでこれらを解析)とは異なり過成長を起こさないということを確認した。現在解析目的のために継代、コロニーの拡大中であるが、今後これらの複数Line Wt Tgマウスの成長曲線や成長板の組織学的評価を行うと共に、軟骨から抽出した組織より*NPR2* RNAの発現量が少なくとも変異遺伝子Tgマウスと同等あるいはそれ以上であることを確認する予定である。

D. 考察

酵素補充療法の治験導入にも関わり、今後、酵素補充療法の安全性、有効性を明らかにし、臨床現場で使用可能となる様努力する必要がある。

*NPRB*機能獲得型変異の2家系目を見いだし、本症は疾患単位として確立されたと考えられる。CNPアナログが治療薬の候補となるのみならず、セカンドメッセンジャーのcGMP以降のシグナル経路を明らかにする事で、あらたな戦略による、低身長治療薬の開発が可能となると考えられた。

E. 結論

1. アンケートによる実態調査を行い、28例の低フォスファターゼ症が把握された。
2. 当班研究で行った本症の遺伝子検査依頼例は1年間で9例であった。
3. 酵素補充療法治験が開始され、その導入に関わった。
4. 疾患特異的iPS細胞の作成を開始した。
5. Na利尿ペプチド受容体B型の機能獲得型変異の第1家系を論文報告し、第2家系を解析して論文にまとめた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ohata Y, Ozono K, Michigami T. FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence soluble α -klotho both in vitro and in vivo. J Biol Chem, 288(4):2414-2427,2013.

- 2) 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, 2013.
- 3) Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K. : Serum fibroblast growth factor 23 is a useful maker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets. Horm Res Pediatr, Epub ahead of print, 2013.
- 4) Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Okano T, Ozono K, Michigami T. : Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice. J Bone Miner Res, Epub ahead of print, 2014
- 5) Robinson JW, Dickey DM, Miura K, Michigami T, Ozono K, Potter LR: A human skeletal overgrowth mutation increases maximal velocity and blocks desensitization of guanylyl cyclase-B. Bone, 56(2): 375-382, 2013.
- 6) Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of AP2S1 Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab, 98(12) : E2022- E2027, 2013.
2. 学会発表
- 1) 大藪恵一 : 骨系統疾患の新たな地平線 - 治療法の新展開、第2回徳島骨カルシウム懇話会 (特別講演)、徳島、2013. 2. 28
- 2) 窪田拓生、山本景子、大幡泰久、藤原誠、三浦弘司、北岡太一、三善陽子、難波範行、武鍵真司、山本威久、大藪恵一 : ビタミンD 欠乏症くる病と遺伝性低リン血症性くる病の鑑別における血清 FGF23 値の有用性、第65回関西カルシウム懇話会、大阪、2013. 3. 23
- 3) 大藪恵一 : 骨芽細胞・骨細胞の制御と疾患、第57回 日本リウマチ学会総会・学術集会、第22回 国際リウマチシンポジウム、京都、2013. 4. 18-20
- 4) 大藪恵一、北岡太一 : 軟骨無形成症の合併症とその治療、先進医療も含めて、第29回 つくしんぼ総会、大阪、2013. 4. 28
- 5) 大藪恵一 : 低フォスファターゼ症研究、診療の新展開、第31回 日本骨代謝学会学術集会、神戸、2013. 5. 30
- 6) 大藪恵一 : 低リン血症性くる病の治療戦略第31回 日本骨代謝学会学術集会、神戸、2013. 5. 30
- 7) 大藪恵一 : 低ホスファターゼ症 Update - 酵素補充療法時代の夜明け前-、第10回 ALPS 研究会、東京、2013. 7. 27
- 8) 大藪恵一 : 治療対象となってきた骨系統疾患、第13回 熊本内分泌代謝フォーラム (特別講演)、熊本、2013. 8. 30
- 9) 大藪恵一 : 骨系統疾患の理解-病態から治療法まで-、第65回 中国四国小児科学会 (特別講演)、鳥取、2013. 11. 2-3
- 10) 大藪恵一 : 低フォスファターゼ症 -治療の新展開-、第31回 小児代謝性骨疾患研究会 (教育講演)、東京、2013. 12. 7
- 11) Kubota T, Miura K, Wang W, Namba N, Kitaoka T, Ohata Y, Fujiwara M, Yamamoto K, Tachibana M, Miyoshi Y, Ozono K. : Serum NT-proCNP Levels In Patients With Achondroplasia/Hypoplasia May Predict Response To Therapy With Growth Hormone. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research, 神戸、2013.5.28-6.1
- 12) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Ozono K. : Genotype-Phenotype Correlation in Japanese Patients with Hypophosphatasia: Association of

Perinatal Benign Form with the
Second Most Frequent Mutation、第
30回 小児代謝性骨疾患研究会、豊中、
2013.6.2
p.F327L(F310L)

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. その他当初の研究計画に照らした本研究事
業の進捗状況
予定通り順調に進捗している

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
(分担) 研究報告書

「呼吸管理を必要とする重症骨系統疾患児の生命・生活予後改善のための研究」
研究分担者 中村 友彦 長野県立こども病院

研究要旨

背景 骨系統疾患は全身の骨格の形態や構造に系統的な異常をきたす疾患の総称であり、骨系統疾患国際分類 2010 によると 40 グループ 456 疾患に分類されており、1 万分娩に 2.14 の頻度である。出生直後から人工呼吸管理を含めた集中治療を要する症例からほぼ通常と変わらない生活を送ることができる症例まで、その症状や予後は多岐にわたる。本研究では全国の主要NICUでの重症骨系統疾患児の現状と課題を把握する。

方法 全国の総合周産期母子医療センター89カ所を対象に2006年1月-2011年12月まで5年間の「人工呼吸管理を必要とする重症骨系統疾患児の実態調査」をおこない、詳細な呼吸管理に関する二次アンケートを依頼し、46施設(から回答を得た。

結論 胎児診断の進歩により出生前に診断される症例がおおくなり、分娩方式、蘇生の可否を決定する際に、家族に分かり易い疾患、病態、予後の情報提供が必要である。

家族への情報提供、意見交換のためのネットワークの作成、骨系統疾患に特異的な呼吸管理ガイドラインの作成、インターネット等を使用して、稀少な疾患について情報共有をはかることが課題である。

結語 全国の生存退院、入院例の二次長期予後調査をおこない、従来予後不良とされてきた難治性骨系統疾患の長期生存例の呼吸管理の現状が把握でき、医療・福祉・教育の課題があきらかとなった。

A. 研究目的

骨系統疾患は出生直後から人工呼吸管理を含む集中的治療をおこなえば、通常と変わらない生活がおくれる。わが国の新生児集中治療室における難治性骨系統疾患児の特に、呼吸管理、在宅医療についての現状を調べ、その課題を明らかにする。

B. 研究方法

全国の総合周産期母子医療センター89カ所を対象に2006年1月-2011年12月まで5年間の「人工呼吸管理を必要とする重症骨系統疾患児の実態調査」をおこない、詳細な呼吸管理に関する二次アンケートを依頼し、46施設から回答を得た。

C. 研究結果

二次アンケートによるさらに詳細な呼吸管理に関する結果。

1. 人工呼吸管理を必要とする長期入院患者の患児を管理できる新生児病棟以外の病棟があるか? ある 51%

小児病棟または小児センター: 31

一般病棟: 1

乳児病棟: 1

障害児病棟: 1

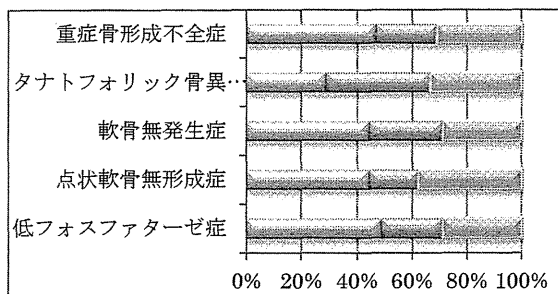
在宅移行病棟: 1

慢性呼吸管理病棟: 1

超重症児管理室: 1

HCU病棟: 1

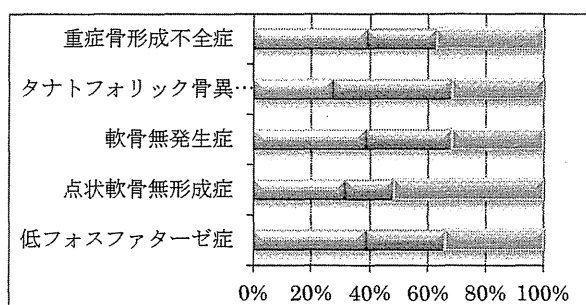
2. 重症骨系統疾患の外来フォローや転棟に関して他科と連携はスムーズにできているか? できている 70%
3. 呼吸管理を要する重症骨系統疾患に積極的に在宅医療を目指すか? はい82%
4. 医療者や家族間で情報交換できるネットワークは必要か? はい96%
5. 胎児診断がついている場合に積極的蘇生をおこなうか?



グラフ (左より行方・行わない・家族と相談)

その他の意見として

- ・ 高次医療施設に搬送する
 - ・ 蘇生は行方だが反応を見て継続するか判断する
6. 胎児診断がついている場合に胎児適応の帝王切開をおこなうか？



グラフ (左より行方・行わない・家族と相談)

7. 胎児診断は71%、方法は超音波検査が主胎児CT, MRIが20%
8. 分娩方法は？ 帝王切開72%、経膈分娩28%
9. 呼吸管理を要した原因は？
胸郭低形成60%、肺低形成35%、喉頭気管軟化症25%
10. 呼吸障害の病態
閉塞性23%、高速性31%、混合性46%
11. 呼吸器から離脱できたか？
できない52% 理由 肺低形成・胸郭低形成・喉頭軟化症・肺高血圧症・頻回な感染症・痙攣
12. 予後は？
死亡44%、退院27%、生存入院中15%、転院15%

D. 考察ならびに結論

87例中28例(32%)が自宅へ退院できているうち22例は気管切開+在宅人工呼吸で退院し、3名は在宅酸素療法で退院している。疾患別では骨形成不全症は12例中6例、軟骨無/低形成症は8例中5例が退院しているのに対し、致死性骨異形成症は11例中2例の退院に留まっており、疾患による差も大きかった。

E. 結語

胎児診断の進歩により出生前に診断される症例がおおくなり、分娩方式、蘇生の可否を決定する際に、家族に分かり易い疾患、病態、予後の情報提供が必要である。

家族への情報提供、意見交換のためのネットワークの作成、骨系統疾患に特異的な呼吸管理ガイドラインの作成、インターネット等を使用して、稀少な疾患について情報共有をはかることが課題である。

F. 健康危険情報

なし。

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

(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
(分担) 研究報告書

研究分担者 橋本 淳 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長

研究要旨 過剰運動症候群はその疾患の認知度はきわめて低く、昨年度の調査結果では、本邦で加療中の患者はわずかに 16 名であった。原因は全く不明でその疾患概念も治療法も確立されていないことがその理由の一つである。そのような中で、疾患の表現型から分類学的診断や疾患概念構築を独自に行うのではなく、疾患の原因や病態を少しでも明らかにして、それに基づく疾患概念と診断方法の構築を目指す必要がある。本研究では 1 例の重症過剰運動症候群患者と健常な両親の全エクソーム解析により遺伝子の *de novo* 変異を明らかにする検討を進め、全エクソームのライブラリー調整が終了しエクソーム解析中であり 3 月中に結果が得られる。これにより得られた疾患関連候補遺伝子からの絞り込みを、全国で加療中の残り 15 名のなかで同意・協力の得られる患者で行う。これにより疾患と関連が示唆された遺伝子を元に診断・分類方法の構築を行う研究途上にある。

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、遺伝性多発性外骨腫の中でも、過剰運動症候群はその疾患の認知度はきわめて低く、診断されている例が稀少であることが昨年度の調査で明らかとなった。そこで本年度は疾患概念も確立されていない過剰運動症候群に関して、診断、概念の確立のための検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

国内外での論文渉猟を行い過剰運動症候群の診断の基準や概念についての調査をおこなった。しかし、疾患の概念は世界的にも確立されておらず、その最大の理由はその原因の解析されておらず、また治療法がないことと考えられた。そのような中で、疾患の原因や病態を少しでも明らかにして、それに基づく疾患概念と診断方法の構築を目指す研究手法を行う。

本邦で過剰運動症候群と診断され加療中の患者はわずかに 16 名であったなかで、孤発性 48 歳の重症患者 1 名とその両親の末梢血球からの全エクソーム解析とバイオインフォマティクスにより疾患に関連する可能性のある遺伝子の *de novo* 変異解析を行う。複数得られた候補遺伝子から、全国で加療中の残り 15 名の本疾患患者のなかで協力の得られる方での候補遺伝子解析により原因遺伝子絞り込みを行う。疾患と関連が示唆された遺伝子の *gene product* が診断に容易に利用可能なものか、あるいは

診断方法開発が可能なものかどうかの検討を行う。それらが困難な場合は遺伝子診断を行うことになるので、変異の部位と疾患の表現型との関連を明らかにすることで、疾患概念と診断法の確立を行う。

(倫理面への配慮)

遺伝子の解析を行うので、倫理委員会の承認を得た上で、患者本人およびご両親に十分な理解と同意を得た上で行っている。

C 研究結果

重症の過剰運動症候群患者とその両親(健常人)の末梢血液サンプルから全エクソームのライブラリー調整が終了し、現在エクソーム解析中である。2014 年 3 月中に解析結果が得られる予定である。

D 考察

本疾患の疾患概念は確立されておらず、たとえ診断がなされたところで原因治療は皆無、現時点では診断による患者利益はあまりない。病因・病態解明に基づく疾患概念と診断方法の開発が重要である中で、今回の研究では極めてまれな疾患の重症病態の患者さんから研究についての理解が得られ、さらにご両親が健在でかつ研究についてのご理解が得られるという希有な条件がそろった。それゆえ本年 3 月中に得られる解析結果は国際的にも貴重であり、学術的な意味合いは大きく、疾患概念の確立や診断に役立つだけでなく治療法の開発に結びつくことが期待できる。

E 結論

過剰運動症候群の病態理解の進歩に基づく疾患の診断・概念の確立を目指しての de novo 変異解析を行っている。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaneshiro S, Hashimoto J. et al. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. J Bone Miner Metab. 2013 Oct 12. [Epub ahead

of print]

Sato S, Hashimoto J., et al. Novel sandwich ELISAs for rat DMP1: age-related decrease of circulatory DMP1 levels in male rats. Bone. 2013 Dec;57(2):429-36.

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 2. 実用新案登録 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

(分担) 研究報告書

「致死性骨形成不全症の診断と治療法の確立」

研究分担者：藤原幾磨 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授

研究協力者：菅野潤子 東北大学大学院医学系研究科小児科医師育成寄付講座 助教

研究要旨 骨形成不全症の新たな治療法の一つとして、アレンドロネート注の治療効果に関する臨床研究を開始した。まだ症例数は少ないが、 $1.8 \mu\text{g}/\text{kg}/4$ 週のアレンドロネート点滴静注は、骨密度増加効果を認めている。また、骨形成不全症の管理について現状把握のため全国の産科および小児科施設へのアンケート調査（一次、二次）を行った。患者生存率が産科（一次 70%、二次 58%）の方が小児科（一次、二次とも 95%以上）よりも少なかった。より重症例を扱う頻度が高く、妊娠中絶または看取り医療を選択するのが高率であったためと考えられる。小児科では多くの患者でビスフォスフォネート治療が実施されており、今後はその有効性を産科医に伝えていく必要性があると思われる。

A. 研究目的

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。また我が国において、致死性の型を含め、骨形成不全症の管理がどのように行われているかは知られておらず、現状を把握するため全国の産科および小児科施設へのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

1. 骨形成不全症の新たな治療法

骨形成不全症には根本的な治療法はないが、ビスフォスフォネート製剤のうち特にパミドロネートが骨折頻度を減少させ、患者の QOL 改善に効果があるとして、現在国際的にも骨形成不全症の標準的な治療となっている。しかるにパミドロネート注は骨形成不全症に保険適応ではなかった（註.平成 25 年 10 月に保険収載された）ため、これまで殆どの場合保険外投与となってお

り、また多くの輸液量を必要とするため幼小児患者に投与する際は、心肺腎各臓器への負担とならないよう配慮が必要である。

一方、骨形成不全症のうち最重症型は致死型とも呼ばれ、胸郭低形成に伴う呼吸不全のため生後間もなく死亡する例が多く、積極的な治療が施行されなかったり、妊娠中に診断がついた時点で妊娠継続が中断されたりする例もある。しかし骨形成不全症患者の知能は正常であり、重症例であっても救命することには意義があると考えられる。

ビスフォスフォネート製剤の一つで平成 24 年に薬価収載された「ボナロン注（アレンドロネート）は我が国で初めて骨粗鬆症治療薬として認可された点滴静注薬である。骨形成不全症は言わば先天性の骨粗鬆症であり、また他のビスフォスフォネート製剤が骨形成不全症に有効であることを考えると、アレンドロネート注による治療が骨形成不全症に有効であることが予想される。しかるに、アレンドロネート注は小児に対する安全性が確立されておらず、ましてや重症型の新生児患者への投与経験は報告がない。そこで、本研究では、アレンドロネート注の小児骨形成不全症患者への投与方法を確立し、その有効性と安全性について検討する（アレンドロネート注による小児骨形成不全症（重症型を含む）の治療効果に関する臨床研究（臨床試験登録番号：UMIN000010615））。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学病院倫理委員会にて審査され承認されており(2012-2-201-1)、倫理面には十分配慮している。対象者には説明文書を用いて、本研究の目的、方法、予想される副反応などについて十分説明し、理解いただいた上で行う。

2. 骨形成不全症に関するアンケート調査

全国の産科、小児科、新生児科を対象に他の重症骨系統疾患とともに、経験数、生存数、呼吸管理の有無、看取りの医療を選択したかどうか、ビスフォスフォネート治療(小児科のみ)、遺伝子診断の有無について、および出生前診断について調査を行った(一次調査)。

一次調査の結果を踏まえ、二次調査を行った。産科施設に対しては、骨形成不全症例の出生前診断の有無およびその方法、妊娠中絶や看取りの有無およびその理由、遺伝カウンセリングの有無について調査した。また小児科施設に対しては、骨形成不全症症例の臨床病型、出生前診断、人工呼吸管理の有無、ビスフォスフォネート治療の有無と使用した薬剤、遺伝子診断と遺伝カウンセリングについて調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学病院倫理委員会にて審査され承認されており(2013-1-309)、個人情報保護など、倫理面には十分配慮している。

C. 研究結果

1. 骨形成不全症の新たな治療法

小児骨形成不全症患者に、アレンドロネート注を体重あたり $1.8 \mu\text{g}$ (2ml)、4週に1回1時間かけて点滴静注する。これは、成人での用法・用量が、4週に1回アレンドロン酸として $900 \mu\text{g}$ (100ml) を30分以上かけて点滴静脈内投与する、となっており、成人の体重を 50kg として換算したものである。

この治療法について、「アレンドロネート注による小児骨形成不全症(重症型を含む)の治療効果に関する臨床研究(臨床試験登録番号:UMIN000010615)」として臨床研究登録し、東北大学病院倫理委員会でも承認され、平成25年から開始している。現在2名の登録があり進行中である。現時点で治療開始3~6ヶ月経過しているが、いず

れの症例も骨密度増加が得られ、治療効果ありと考えられる。しかし、パミドロネートに比べて骨密度の増加率はやや少なく、乳児例の1例では投与量を増量して経過観察中である。

2. 骨形成不全症に関するアンケート調査

1) 一次調査

①産科施設アンケート送付数 707、返信数 191 (回答率 27%)。

骨形成不全症 110 例、生存数 77 例(70%、妊娠中絶されなかった例のうち 92%)、呼吸管理 15 例(妊娠中絶されなかった例のうち 18%)、看取り医療 13 例(妊娠中絶されなかった例のうち 15%)、妊娠中絶 26 例(24%)、遺伝子診断 16 例(15%)、出生前診断 86 例(78%)。

②小児科施設アンケート送付数 521、返信数 281 (回答率 54%)。

骨形成不全症 339 例、生存数 330 例(97%)、呼吸管理 41 例(12%)、看取り医療 9 例(3%)、ビスフォスフォネート治療 278 例(生存例のうち 84%)、遺伝子診断 91 例(27%)、出生前診断 78 例(23%)

2) 二次調査

①産科施設アンケート送付数 104、返信 56 (回答率 54%)、

骨形成不全症 91 例、生存数 53 例(58%)、死亡 30 例(33%)、不明 8 例

- a. 出生前診断：はい74名(81%)、いいえ16名、不明1名
- b. 出生前診断の方法：超音波検査74名、胎児CT19名、その他2名(妊婦、家族に同疾患)
- c. 超音波検査所見：大腿骨短縮73名、大腿骨変形44名、他の四肢骨変形38名、肋骨変形24名、狭胸郭28、頭蓋骨の圧迫変形26名、その他6名(BPDが大きい、大腿骨骨折など)
- d. 呼吸管理：あり11名、なし58名
- e. ビスフォスフォネート治療：あり19名、なし44名、不明18名
- f. 妊娠中絶または看取り：あり31名(34%)、なし41名、不明19名
- g. 上記fの理由：出生しても生命予後が不良26名(84%)、骨変形が著明6名(19%)、有効な治療法がない11名(35%) 自施設及び周辺施

設にNICUがない0名、その他4名
(療養困難、妊婦が同疾患)

- h. 遺伝カウンセリング：されていた23名、されていなかった8名
- i. カウンセリング担当：産科医4名、小児科医19名、遺伝専門医7名

②小児科施設アンケート送付数 137、返信 82 (回答率 60%)

骨形成不全症 325 例、生存数 311 例 (96%)、死亡 10 例 (3%)、不明 4 例

- a. 臨床病型：I型180名、II型16名、III型87名、IV型24名、V型2名、VI型1名、その他5名、不明10名
- b. 出生前診断：あり77名 (24%)、なし207名、不明41名
- c. 出生前診断の方法：超音波検査77名、胎児CT20名、その他15名 (胎児MRI、母が同疾患、X線など)
- d. 呼吸管理：あり27名、なし256名、不明42名
- e. ビスフォスフォネート治療：回答のあった82施設中45施設 (55%) であり (治療数236名)、治療なし83名、不明4名
- f. 治療薬剤 (45施設中)
[注射薬] パミドロネート 42 施設 (93%)、ゾレドロネート 2 施設 (4%)、アレンドロネート 2 施設 (4%)、その他 1 施設 (インカドロネート)
[経口薬] エチドロネート 2 施設 (4%)、アレンドロネート 13 施設 (29%)、リセドロネート 2 施設 (4%)、ミノドロネートなし、その他 1 施設 (アルファカルシドール)
- g. 遺伝子診断：あり75例 (23%)、なし249例、不明1例
- h. 責任遺伝子：COL1A1 45名、COL1A2 19名、CRTAP 0名、LEPRE1 0名、IFITM5 1名、SERPINF1 0名、その他1名
- i. 遺伝カウンセリング：されていた45名、されていなかった22名
- j. カウンセリング担当：産科医25名、小児科医39名、遺伝専門医4名

D. 考察

骨形成不全症の新たな治療法として、ア

レンドロネート注の臨床試験を開始した。アレンドロネートは骨粗鬆症治療に用いられるビスフォスフォネート製剤の一つであるが、同じアレンドロネートの経口剤は既に骨形成不全症患者への投与が有効であるとの報告がある。点滴静注薬は確実な投与による効果が期待され、また経口薬でしばしば認められる消化器症状の副作用も軽減することができる。また4週に1回の投与であれば、患者への負担も減らすことができる。何より、経口薬は錠剤であり幼小児では投与することが不可能であるが、点滴静注薬は新生児であっても投与可能である。

本臨床試験は登録数がまだ2例と少なく、治療効果についての評価は難しい。今後症例数を増やして、治療効果を明らかにして行きたい。

アンケート調査では、産科施設と小児科施設とで一部異なる結果が得られた。産科施設では骨形成不全症患者の生存数が比較的少なく (一次調査 70%、二次調査 58%)、小児科施設の調査での生存数と対照的であった (一次、二次とも 95%以上)。これは、小児科施設では比較的軽症患者の比率が高く (I型が 180 名、55%)、産科施設の方がより重症型の患者を扱う頻度が高いためと思われるが、妊娠中絶または看取り医療の選択が 35%前後と高率であることは一つの要因である。致死的といわれるII型と、重症ではあるが生存可能なIII型とで、小児科施設の調査でそれぞれ 16 名 (5%)、87 名 (27%) と、その割合に差異を認めることを考えると、妊娠中絶または看取り医療の例の中には、生存可能症例が相当数あった可能性がある。妊娠中絶の理由として、骨変形が著明、有効な治療法がない、療養困難などがあり、必ずしも致死性かどうか確定的ではない理由が挙げられていることからそれは伺える。

小児科施設の二次調査で、ビスフォスフォネート治療を行っている施設は 55%であったが、治療を行っている患者数は 236 例 (73%) と多く、産科施設の 21% (19 名) と対照的である。小児科では多くの患者でビスフォスフォネート治療が実施されており、今後はその有効性を産科医に伝えて行く必要があると思われる。

一方、出生前診断は多くの例で行われ、超音波検査が非常に有用である。その所見として大腿骨の異常が最も多く、その他の

四肢骨、肋骨や胸郭の変化が次いでいる。頭蓋骨の圧迫変形を挙げたものも3分の一あり、他の疾患との鑑別に有用と思われる。胎児CTが20例で施行されていたが、これも他の骨系統疾患との鑑別のため行われたものと考えられる。ただ、いずれも骨形成不全症の病型を診断するには不十分であり、重症度判定が可能となる基準や評価法の策定が必要である。

遺伝子診断が行われたのは23%の症例であり、大部分が1型コラーゲン遺伝子異常であった。その際の遺伝カウンセリングは、小児科医が担当していることが多いのだが、カウンセリングがされていない施設も少なくなく、遺伝専門医を含めた協力体制が望まれる。

上述の通り小児科施設では、治療としてビスフォスフォネート投与が行われているが、その薬剤の大部分がパミドロネートであった。これは本剤が20年以上前から骨形成不全症患者に投与され、効果および起こりうる副反応がよく知られていること、我が国でも治療ガイドラインがあること（日本小児科学会雑誌 2006）などによると思われる。アレンドロネート注投与は2施設に留まったが、本剤は水分負荷が少ないことから患者への負担が少なく、今後治療効果を示して行く必要がある。その他経口薬では、アレンドロネート内服薬が3割ほどで投与されていたが、年長の患者と

考えられる。

E. 結論

アレンドロネート注は、骨形成不全症の新たな治療として有用である可能性がある。

重症型骨形成不全症に対する認識について、産科医と小児科医との間に相違がある可能性がある。しかし、重症骨形成不全症の有効な治療法の確立は途上にあり、今後知見の蓄積が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

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
(分担) 研究報告書

「大理石骨病及び低フォスファターゼ症の分子病態に関する研究」

研究分担者 道上 敏美 大阪府立母子保健総合医療センター・研究所・環境影響部門部長

研究要旨

大理石骨病は骨吸収障害に基づく慢性骨硬化性病変の総称である。異質性が高く、予後不良な常染色体劣性型(乳児悪性型)、軽症とされる常染色体優性成人型(遅発型)の他、中間型、尿細管型アシドーシスを伴う型、免疫異常を伴う型などの病型が存在する。昨年度、本邦における乳児大理石骨病の実態を把握するため、新生児科、小児科医療機関を対象として10年間の乳児大理石骨病の診療経験に関するアンケート調査を行った結果、10例が把握された。今年度は、これらの症例の詳細について二次調査を行った。回答のあった5例のうち、1例は乳児悪性型で骨髄移植が施行されたが死亡していた。残りの4例は生存しており、中間型もしくは遅発型であった。中間型と考えられた3症例においては *CLCN7* の複合ヘテロ変異あるいはヘテロ変異が同定されていた。中間型においても、骨折のほか、顔面神経麻痺や視力障害が認められており、患者の QOL に影響を及ぼしうる重大な合併症が存在することが明確となった。また、低フォスファターゼ症において同定された *TNSALP* の変異のうち、これまで活性が検討されていなかった変異について発現ベクターを構築し、培養細胞に遺伝子導入して残存活性を評価した。さらに、周産期重症型低フォスファターゼ症の症例に生後1日目から酵素補充治療を行い、有効性を確認した。本症例の経過から、最重症の症例であっても、生後早期から酵素補充療法を行う事で、予後の改善が認められる事が示唆された。これらの成果は、低フォスファターゼ症の予後判定や治療法の選択において、有用な情報を提供すると考えられる。

A. 研究目的

大理石骨病は骨吸収の障害に基づく慢性骨硬化性病変の総称である。異質性が高く、予後不良な常染色体劣性型(乳児悪性型)、軽症の常染色体優性成人型(遅発型)の他、中間型、尿細管型アシドーシスを伴う *carbonic anhydrase II* 欠損症などが含まれる。乳児悪性型は骨髄機能不全、肝脾腫、進行性難聴や聴力障害などの症状を呈し、治療が行われなければ予後不良である。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同定されたが、これらは破骨細胞の形成や機能に関与する。

乳児大理石骨病は頻度が少なく、本邦の患者の実態については、これまでまとまった研究がなされてこなかった。予後不良な乳児悪性型大理石骨病においては、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、汎血球減少となるため感染や出血を起こす。治療としては、正常な破骨細胞前駆細胞の供給を目的として造血幹細胞移植が行われるが、早期に移植がなされなければ、生命予後や、神経学的予後は不良とされている。骨髄移植が必要であることや、多くの合併症が起こりえることから、症例を詳細に解析し、乳児大理石骨病診療のための診療指針の作成を行うことは、医療行政上も重要な課題であると考えられる。そこで、本研究においては、本邦における乳児大理石骨病の診療の実態を調査・解析を行う。

乳児型大理石骨病を引き起こす責任遺伝子としては、これまでに5遺伝子が同定されている。すなわち、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 *OSTM1*、破骨細胞の分化や活性化に関わる *RANKL* をコードする *TNFSF11*、*RANKL* に対する受容体 *RANK* をコードする *TNFRSF11A* である。また、遅発型はレントゲン所見から I 型と II 型に分類さ