

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

FOP における踵骨骨化異常に関する研究

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 では早期に正確な診断を行って医原性の骨化、外傷を契機とした骨化などを予防することが重要である。FOP における母趾や母指の短縮や変形、頸椎の形態異常などは早期から認められる異常所見である。本研究ではそれらに加え、低年齢の FOP 症例では踵骨の骨化異常(二分踵骨や底部の二次骨化中心)を認めるものもあることを明らかにした。これらの所見は BMP の過剰シグナルに基づくものと思われ、早期より出現するため早期診断の一助となり得る。

A . 研究目的

FOP は BMP の受容体である ACVR1/ALK2 の機能獲得型変異によって発症し、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ある。FOP では外傷や手術侵襲などで異所性骨化が増悪することが知られている。有効な治療法がない現状では、早期に確実な診断をすることにより避けられる骨化を少しでも防ぐことが重要となる。

FOP では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)。さらに、手および頸椎の X 線学的特徴を定量化し、低年齢の FOP 症例では第一中手骨の短縮と頸椎棘突起の肥大が特に顕著であることを示した(Intractable Rare Dis Res, 2014)。

最近、FOP 乳児において踵骨の骨化異常を呈する症例を経験したため、本研究では、FOP 症例における踵骨の X 線学的所を検討した。

B . 研究方法

FOP 症例 12 例(男 8 例、女 4 例)、平均年齢 15.1 歳(0~39 歳)について、踵骨側面の単純レントゲンを検討した。11 例に対して ALK2 の遺伝子解析を施行し、全例において R206H の変異を認めた。

6 歳未満の低年齢症例では踵骨の骨化異常の有無について検討し、6 歳以上の例では踵骨棘の有無を調査した。

C . 研究結果

6 歳未満は 4 例で、うち 3 例において踵骨底側に特徴的な二次骨化中心を認めた(図 1)。また、10 か月の例では二分踵骨を認めたが(図 2)、1 歳 10 か月時においてこの二重骨化は癒合しており、踵骨底側の二次骨化中心は残存した。6 歳以上の 8 例では、踵骨棘を 3 例(15 歳、22 歳、39 歳)に認めた(図 3)。

D . 考察

本研究で我々は低年齢の FOP 症例における踵骨の骨化異常(二分踵骨や踵骨底側の二次骨化中心)を明らかにしたが、これら踵骨の X 線学的異常所見はこれまでに報告がない。



図1. 5歳、男。踵骨底側の二次骨化中心

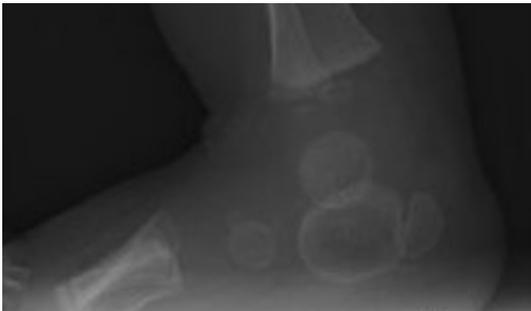


図2. 10か月、男。二分踵骨



図3. 22歳、女。踵骨棘

BMP シグナルは胎生期における細胞凝集および軟骨原基分化に関与するといわれている。FOP における種々の先天的、あるいは生後ごく早期からの骨格異常（手指や足趾の短縮や変形、頸椎の形態異常に加え、踵骨骨化異常など）は、BMP シグナルの異常に基づくものであり、異所性骨化形成前の症例における早期診断において極めて重要な所見である。

15 歳、22 歳、39 歳と比較的若年齢にも関わらず踵骨棘を認めたものがいた。これら踵骨棘が足底腱膜における異所性骨化で

あるのか、あるいは骨化異常の結果として現れたものなのかは不明である。3 例ともに同部位での疼痛などのエピソードはないため、少なくとも flare-up に基づく異所性骨化は否定的と思われる。横断的研究のため speculation の域を脱しないが、低年齢症例で認められた二次骨化中心の出現部位と踵骨棘の部位がほぼ一致することから、BMP シグナルの過剰発現の結果に生じた骨化異常によるものかもしれない。

E . 結論

6 歳未満の FOP 症例 4 例中 3 例において、踵骨の骨化異常（二分踵骨や踵骨底側の二次骨化中心）を、6 歳以上の 8 例中 3 例で踵骨棘を認めた。低年齢における踵骨の骨化異常は、異所性骨化出現前における早期診断のための重要な X 線学的所見の一つである。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsushita M, Kitoh H, Subasioglu A, Colak FK, Dundar M, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N. A glutamine repeat variant of the RUNX2 gene causes cleidocranial dysplasia. *Mol Syndromol* 6:50-53, 2015
2. Olney RC, Prickett TCR, Espiner EA, Mackenzie WG, Duker A, Ditro C, Zabel B, Hasegawa T, Kitoh H, Aylsworth AS, Bober MB. C-type natriuretic peptide (CNP) plasma levels are elevated in subjects with

- achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E355-359, 2015
3. Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. *Endocrinology* 156:548-554, 2015
 4. Mishima K, Kitoh H, Kadono I, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Growth rate of leg length discrepancy aids in prediction of clinically-significant discrepancy in congenital disorders. *Orthopedics* 138:e919-924, 2015
 5. Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K, Tokita Y. Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* (Epub ahead of print)
 6. Sugiura K, Ohno A, Kono M, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M. Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (Epub ahead of print)
 7. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N. Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia. *Pediatr Int* (Epub ahead of print)
 8. Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates polyubiquitination of TRAF6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. *EBioMedicine* 2(12):2046-2061, 2015
 9. Hasegawa S, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Matsushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating SOX9 and RUNX2 promoters. *Biochem Biophys Res Commun* (Epub ahead of print)
- ## 2. 学会発表
1. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Clinical outcome of the lower limb lengthening using culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2015.4.29-5.2 (Atlanta)
 2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro. Meclozine promotes longitudinal

- bone growth in transgenic achondroplasia mice with gain-of-function mutation in FGFR3 gene. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2015.4.29-5.2 (Atlanta)
3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 骨系統疾患の診断と治療-わが国の現状と展望-. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
 4. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 先天性股関節脱臼 (DDH) に対するリーメンビューゲル (RB) 法の治療成績不良因子の検討. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
 5. 金子浩史、鬼頭浩史、岩田浩志、大石央代、松村明日香、服部義. 発育性股関節形成不全に対する Salter 骨盤骨切り術の成績不良因子：対側股関節の潜在性形成不全は成績に影響するか. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
 6. 服部義、金子浩史、岩田浩志、大石央代、鬼頭浩史. 日本における発育性股関節形成不全 (DDH) の過去と現在. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
 7. 三島健一、鬼頭浩史、杉浦洋、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. ランソプラゾールによる骨形成促進効果の解析. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
 8. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in lower limb lengthening for short stature patients. The 7th International Conference on Children's Bone Health 2015.6.27-30 (Salzburg)
 9. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Ohno Kinji. Meclozine has a potential effect on short stature and foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. The 7th International Conference on Children's Bone Health 2015.6.27-30 (Salzburg)
 10. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during distraction osteogenesis of the long bones. 4th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society. 2015.9.8-11 (Boston)
 11. Kenichi Mishima, Bisei Ohkawara, Hiroshi Kitoh, Yuta Tsukagoshi Okabe, Hiroshi Sugiura, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Promoting osteoblastogenesis using Lansoprazole. 4th Tissue

- Engineering and Regenerative Medicine International Society. 2015.9.8-11 (Boston)
12. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症における大後頭孔および脊柱管狭窄に対する meclozine による根本的治療の可能性. 第 30 回日本整形外科基礎学会 2015.10.22-23 (富山)
 13. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、大河原美静、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 骨芽細胞において FGF23 の発現を抑制する既存薬の検索. 第 30 回日本整形外科基礎学会 2015.10.22-23 (富山)
 14. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨細胞における SOX9 発現を促進させる既存薬の検索. 第 30 回日本整形外科基礎学会 2015.10.22-23 (富山)
 15. 鬼頭浩史. 小児の下肢の発達について. 第 29 回日本靴医学会 2015.11.21-22 (名古屋)
 16. 門野泉、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、石黒直樹. 軟骨無形成症に対する下肢延長術に伴う下肢関節可動域制限. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
 17. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. Ponseti 法における X 線学的予後予測因子の検討. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
 18. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 軟骨無形成症では骨密度が低下する. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
 19. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子、石黒直樹、西田佳弘. ソルター骨盤骨切り術の矯正損失に対するリスク因子の検討. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
 20. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症における根本的治療薬の開発. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2015.12.5
 21. 中野祥子、西村淑子、二井英二、西山正紀、山田総平、鬼頭浩史. 脊椎後側弯が急速に進行した変容性骨異形成症の 1 例. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2015.12.5
 22. 小田智之、松下雅樹、酒井忠博、鬼頭浩史、平岩秀樹、濱田恭、三島健一、石黒直樹. TBX4 遺伝子に新規変異を認めた small patella syndrome の習慣性膝蓋骨脱臼に対し MPFL 再建術を行った 1 例. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2015.12.5
- 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