

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

FOPの臨床所見と現行の治療戦略に関する研究

研究分担者 鬼頭浩史 あいち小児保健医療総合センター・副センター長

研究要旨

FOPでは、母趾の短縮と変形、母指の短縮、頸椎椎弓および棘突起の肥厚、踵骨の骨化異常、長管骨の外骨腫様所見などの所見を呈し、これらは異所性骨化発症以前から明らかであるため早期診断に有用である。FOPではBMPのI型受容体であるACVR1遺伝子の活性化型変異を認めるが、活性化したBMPシグナルを抑制する化合物が種々開発されてきている。パロパロテンはレチノイン酸 γ アゴニストで、細胞内でBMP下流のシグナルを抑制することにより骨化を予防する。ACVR2のR206H変異によりアクチビンAがACVR1に結合して、BMPシグナルを活性化することが知られており、アクチビンAを阻害することにより骨化を抑制する戦略がとられている。ラパマイシンはmTORシグナルを介してアクチビンAを抑制する。また、抗アクチビンA抗体であるREGN2477はアクチビンAに結合して作用を減弱化させる。SaracatinibはBMPシグナルのSmadおよびId1の働きを抑制することによりBMPシグナルを阻害する。これらは現在、臨床治験を実施して安全性および有効性を検討されている。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は全身の軟部組織に異所性骨化が進行性に出現する難病であり、通常骨化はフレアアップと呼ばれる有痛性の炎症性腫症の出現を契機に段階的に増悪する。FOPは骨形成因子（BMP）のI型受容体であるACVR1遺伝子の機能亢進型変異により発症する。近年、さまざまな治療薬が開発され、治験が実施されている。本研究では、これまでのFOPにおける臨床情報や遺伝学的情報を整理し、現状における診断や治療をレビューするとともに、新たな候補治療薬の作用機序について検討する。

B. 研究方法

あいち小児保健医療総合センター整形外科および名古屋大学整形外科でこれまでにフォローしてきた9名のFOP患者のカルテ情報を詳細にレビューし、各症例の臨床所見、治療経過、合併症、遺伝学的情報につき収集した。また、名古屋大学整形外科において実施中の、5名のFOP患者に対するラパマイシンによる医師主導治験を継続、治験データを解析した。

（倫理面への配慮）

ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて研究を遂行した。

C. 研究結果

母趾の短縮と変形、母指の短縮、頸椎椎弓および棘突起の肥厚、踵骨の骨化異常（点状骨化など）、

長管骨の外骨腫様所見などは、異所性骨化が発症する前から認められる異常所見であり、これらは

FOPの早期診断に役立つ。4種類の新たに同定された化合物を使用した治験が進行中である。パロパロテンはレチノイン酸 γ アゴニストで、細胞内でBMP下流のシグナルを抑制することにより骨化を予防する。ACVR2のR206H変異によりアクチビンAがACVR1に結合して、BMPシグナルを活性化することが知られており、アクチビンAを阻害することにより骨化を抑制する戦略がとられている。ラパマイシンはmTORシグナルを介してアクチビンAを抑制する。また、抗アクチビンA抗体であるREGN2477はアクチビンAに結合して作用を減弱化させる。SaracatinibはBMPシグナルのSmadおよびId1の働きを抑制することによりBMPシグナルを阻害する。

D. 考察

有効な治療法が確立されていない現在、FOPの早期診断は医原性の異所性骨化の発症を予防するためにも重要である。本邦では、厚労省の研究班が設立されて以来、FOPの早期診断率が格段に上昇している。また、さまざまな化合物での治験が実施されているが、希少疾患における患者リクルートなどの面から、レジストリの構築が今後、重要になってくると思われる。

E. 結論

FOPの早期診断に役立つ種々の骨格異常について包括的に報告し、現在進行中の治験で使用されている化合物の薬理作用について解説した。

F. 健康危険情報
総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

Kitoh H. Clinical aspects and current therapeutic approaches for FOP. Biomedicines 8 (9):325, 2020

Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y. Fibrodysplasia ossificans progressive: Review and research activities in Japan. Pediatr Int 62:3-13, 2020

2. 学会発表

鬼頭浩史. 骨系統疾患の診断入門-X線診断を中心に-. 第1回東海地区骨系統疾患研究会. 2020,1,25

鬼頭浩史. 骨系統疾患における成人期の問題.第93回日本整形外科学会. 2020.5.21-24

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