

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

軟骨無形成症における難病プラットフォームのレジストリ構築
研究分担者 松下雅樹 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究要旨：軟骨無形成症の患者情報は国内でまとめたデータは少なく特に成人期以降においてはわずかである。難病プラットフォームのレジストリを構築することで研究の推進が期待できる。成人期の軟骨無形成症は脊柱管狭窄症などの整形外科的な合併症が生じることが多いが一般整形外科医にとってなじみが薄いのが問題である。本研究の目的は、軟骨無形成症の難病プラットフォームのレジストリを構築することである。また、整形外科の立場からの診断支援し日本整形外科学会等との調整を行うことで一般整形外科医に軟骨無形成症の特徴を理解してもらうことである。令和4年度には、難病プラットフォームのレジストリの共同研究施設を8施設まで拡大した。また、骨系統疾患マニュアル改訂第3版を発刊した。日本小児整形外科学会での移行支援ガイドを作成中である。

A. 研究目的

難治性疾患政策研究班や実用化研究班では、疫学研究、ガイドライン作成、病態研究、創薬研究などが行われているが、各研究班や施設が個別に患者情報を管理しているのが現状である。難病プラットフォームのレジストリを構築することにより、患者情報を集約統合し、二次利用を可能とすることで、難病にかかわる研究者を繋ぎ、研究を加速させる情報統合基盤の構築が望ましい。また、各研究班が難病プラットフォームを活用し、情報収集を効率化や共同研究の促進につながり、難病研究の促進が期待される。

軟骨無形成症の有病率は2万出生あたり約1名であり比較的頻度の高い骨系統疾患であるが、一般整形外科医の日常診療において遭遇する機会は少なくなじみは薄い。患者は小児期には医療機関に受診するが、成人期には定期受診しなくなるため成人期以降の実態を正確に把握できていない。

本研究の目的は軟骨無形成症の難病プラットフォームのレジストリ構築を推進し、整形外科の立場からの診断支援や日本整形外科学会等との調整を行うことである。

B. 研究方法

令和3年度までに構築した難病プラットフォームの軟骨無形成症のレジストリ標準入力システムに、和4年度は症例登録開始する。また、難病プラットフォームのレジストリ共同研究施設を増やす。同意説明は共同研究施設の担当医より行い、EDC画面にデータを入力する。

診断支援のために骨系統疾患マニュアルを作成する。小児整形外科学会での移行期支援ガイドを作成する。

（倫理面への配慮）

先天性骨系統疾患に対する難病プラットフォームのレジストリ構築研究を令和4年3月に京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会承認され、令和4年4月に名古屋大学附属病院生命倫理審査委員会承認された。

C. 研究結果

軟骨無形成症の難病プラットフォームのレジストリは、2施設（名古屋大学とあいち小児保健医療総合センター）で登録を開始し、現在32例登録済である。また、共同研究施設を計8施設まで拡大した。

骨系統疾患マニュアル改訂第3版を発刊した。移行期支援ガイドを作成中である。

D. 考察

軟骨無形成症の低身長に対する治療は、成長ホルモンと骨延長術の対症療法に限られていたが、令和4年4月にCNPアナログ注射製剤であるボックソゴが承認された。それ以外にも、FGFR3インヒビター開発研究は国内外で活発に行われている。難病であり症例数が少ないため、大規模な研究は少なく、軟骨無形成症のレジストリを構築し、臨床情報を集積することで、自然歴や予後因子を解明する必要がある。また、レジストリを構築することで軟骨無形成症の新規治療法の確立に貢献できる。疾患レジストリは、製薬会社との連携のもとに、その情報を治療薬の開発や効果判定にも貢献できる。成人患者の身体機能の調査と生活自立を目指した取り組みの調査の準備として、成人患者を疾患レジストリに登録開始準備した。軟骨無形成症は成人後には脊柱管狭窄症でQOLに支障をきたすことが多いため成人後は整形外科受診することが多い。そのため一般整形外科医に本新患の特徴を理解してもらう必要がある。骨系統疾患マニュアルの発刊と移行期支援ガイドが一般整形外科の向けの診断の一助になると思われる。

E. 結論

難病プラットフォームのレジストリの登録を開始して共同研究施設を8施設まで拡大した。骨系統疾患マニュアル改訂第3版を発刊した。日本小児整形外科学会での移行支援ガイドを作成中である。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
（分担研究報告書には記入せずに、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, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. J Pediatr Orthop B. 2023;32(2):157-164.

Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. BMC Musculoskelet Disord. 2023;24(1):200.

Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. Exp Ther Med. 2022;25(1):39.

Kamiya Y, Mishima K, Tanaka T, Sawamura K, Matsushita M, Imagama S. Acute osteomyelitis of the patella due to Pseudomonas aeruginosa in an immunocompetent child: A case report. Medicine (Baltimore). 2023;102(7):e33012.

Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasias in Japan. J Orthop Sci. 2022;27(5):1139-1142.

Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Osawa Y, Imagama S, Kitoh H. Gain-of-Function of FGFR3 Accelerates Bone Repair Following Ischemic Osteonecrosis in Juvenile Mice. Calcif Tissue Int. 2022;111(6):622-633.

Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Bypass of Epiphyseal Fragmentation Following Early Salter Innominate Osteotomy and Its Clinical Relevance in Legg-Calvé-Perthes Disease. J Pediatr Orthop. 2022;42(5):239-245.

2. 学会発表

松下雅樹、三島健一、神谷庸成、加藤大策、竹本元太、今釜史郎、鬼頭浩史、軟骨無形成症患者を対象としたFGFR3シグナル抑制薬投与第1相治験、第95回日本整形外科学会学術総会、2022年5月21日、神戸。

松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、神谷庸成、芳賀信彦、藤原清香、大藺恵一、安心院朗子、今釜史郎、骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討、第59回日本リハビリテーション医学会学術集会、令和4年6月23日、横浜。

松下雅樹、軟骨無形成症治療の現在と未来、第19回東海小児整形外科研修会一般講演、令和5年2月5日、名古屋。

Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Kamiya Y, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Long-term oral administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model, Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting, Feb. 10-14, Dallas, Texas

加藤大策、松下雅樹、竹上靖彦、三島健一、神谷宣

広、大澤侑介、今釜史郎、鬼頭浩史、FGFR3シグナルは、若年マウスの阻血性骨壊死の骨修復を加速する、第35回日本軟骨代謝学会、2023年3月3日、横浜。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし