

別紙 3

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

進行性骨化性線維異形成症レジストリとラパマイシン投与患者の治験後の臨床経過

研究分担者 三島健一 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は超希少疾患のため、日本人患者の年代別の自然歴は定かではない。異所性骨化の形成や ADL/QOL の低下は階段状に進行するため、幅広い年齢層の患者を長年縦断調査する必要がある。こうした目的で開始された FOP 研究班のレジストリ研究に分担施設として関わり、全例の登録を完了した。ラパマイシンによる医師主導治験が終了して 1 年以上が経過している。今年度も治験を受けた 5 名の FOP 患者の臨床経過を調査し、flare-up の発生や機能障害の増悪が確認された。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に新しい治療法の開発や確立に貢献する。各患者より iPS 細胞を樹立してバンキングを行い、臨床情報及びゲノム情報と併用することで、予後予測バイオマーカーの探索等の研究の資材を蓄積する。

ラパマイシン (一般名: シロリムス) の内服による医師主導治験が終了して 1 年以上が経過した年度における投与患者の臨床経過を調査する。

B. 研究方法

名古屋大学で診ている FOP 患者の臨床情報を記載した調査票と同意書写を郵送で研究事務局に送付する。患者本人にも調査票が届き、患者本人によって研究事務局に送付される。この際に匿名化は行われず。研究事務局にて選択基準への適格性が判定

され、適格と判定された時点で本研究に登録され、匿名化のための ID が付与、研究分担者にも通知される。患者より生体試料の提供にも同意が得られた場合は末梢血を採取し、感染症検査の結果と合わせて生体試料解析機関である京都大学ウイルス・再生医科学研究所に送付する。その際には匿名化 ID を使用して個人情報の漏洩に留意する。

シロリムス治験の被験者である名古屋大学医学部附属病院整形外科に通院中の FOP 患者 5 名 (成人 3 名、小児 2 名) の経過中の flare-up の発生や可動性が減少した関節、ADL の変化について評価した。CAJIS: cumulative analogue joint involvement scale

mRS: modified Rankin scale

C. 研究結果

FOP レジストリ

<研究分担施設の結果>

名古屋大学で現在診ている FOP 患者は合計

9名であり、全員から FOP レジストリ研究への参加同意と生体試料の提供同意が得られた。医師が記載する調査票は過年度に研究事務局に送付済みであり、今年度は半年ごとに行われる患者立脚型評価による追跡調査（初回と2回目）が行われた。生体試料である血液検体の採取は8名から行った。

<FOP 研究班の調査結果>

2回目の追跡調査が済んだ患者は6名であった。初回調査後から2回目の調査までに flare-up を自覚した患者は3名、体の動かしづらさが増大した患者は5名であった。HAQ-DI: HAQ 機能障害指数の悪化を4名に認めた（2名は不変）。

ラパマイシン投与患者の治験後の臨床経過

<39歳男性、CAJIS 19、mRS 4>

経過中に flare-up のエピソードはなく、ADL の変化はなかった。嚥下時の喉の違和感があり嚥下造影が行われたが異常はなかった。

<30歳女性、CAJIS 18、mRS 4>

経過中に flare-up のエピソードはなかったが、左膝の屈伸可動域が減少した。そのため代償的に左尖足となり前足部の負荷が増大して歩行困難となった。

<21歳男性、CAJIS 6、mRS 8>

経過中に flare-up のエピソードはなかったが、左股の屈曲、両足関節背屈の可動域が減少し、屈み肢位が悪化している。

<14歳男性、CAJIS 17、mRS 4>

シロリムス治験終了直前にてんかんを発病し、脳波にて全般性棘徐波が確認された。バルプロ酸の内服を継続しており発作は起きていない。右肩甲部や左腰部に flare-up のエピソードがあり、右肩の可動性が減少

した。経過中 COVID-19 に感染し、レムデシビルの点滴治療を行った。

<11歳男児、CAJIS 8、mRS 3>

右上腕に flare-up のエピソードがあり、右肘の屈伸可動域が減少した。

D. 考察

FOP レジストリでは FOP 研究班の分担施設として作業を進め、診察している全例の登録を完了することができた。年齢層が幅広いいため、日本人 FOP 患者の年代別の自然歴の解明に寄与すると考えられる。1例を除いて患者由来 iPS 細胞の樹立を目的とした生体試料の提供にも同意が得られた。今後樹立された iPS 細胞を用いた研究が展開され、症例ごとに異なる自然歴や薬効の違いを制御する因子の同定につながることを期待される。

HAQ-DI の項目別の解析では Walking と Grip が増悪していた。これは4年に及ぶ日本人 FOP 患者の ADL/QOL 縦断調査の結果と合致していた。

シロリムス治験の終了から1年以上が経過し、小児患者では再び flare-up が発生するようになり上肢機能は著しく低下した。成人患者では明らかな flare-up を起こすことなく下肢の関節可動性が減少した。小児、成人ともに異所性骨化の引き金となるシグナル分子を抑える有効な薬剤の出現が待たれ、新たな治験薬（変異型 ALK2 キナーゼ阻害薬や抗アクチビン A 抗体）の企業治験の組入れを開始している。

E. 結論

FOP 研究班の分担施設としてレジストリ研究を遂行した。シロリムス治験の終了か

ら1年以上が経過し、小児患者では flare-up が出現するようになった。成人患者では 1 年という短期間にもかかわらず歩行能力が低下した。

F. 健康危険情報
総括研究報告書にまとめて記載

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

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし