

進行性骨化性線維異形成症の 病態と治療への試み

古谷博和

IRYO Vol. 65 No. 4 (193-198) 2011

要旨

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) は、全身の激しい関節拘縮とともに、骨格筋に異所性の骨化が生じるのが特徴のきわめてまれな常染色体優性の遺伝性疾患である。近年この疾患の原因遺伝子として骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein : BMP) 受容体の一種 *ALK2* が同定され、そのほとんどが R206H のアミノ酸変異で発症することが判明したことから、徐々にその病態機序が解明されつつある (2007年3月には難病の一つとして認定された)。FOP 患者では小児期から痛みをともなうフレア・アップと呼ばれる腫瘍が出現し、腫瘍の消失にともないその部位に異所性骨形成が発症する。またこの頃より異所性骨化をともなって靭帯や腱を含む全身の関節組織に激しい拘縮がおこってくる。FOP の異所性骨化の特徴は、筋組織の破壊、再生がおこると急激な異所性骨化が誘発される点にあり、深部組織にまで及ぶような外傷や切創、筋生検などを受けると、その部分を中心として重篤な異所性骨化がおこることもある。近年の研究により、FOP では遺伝的変異で活性化された *ALK2* 受容体と筋再生によって増加した Smad 1/5 の協調的作用により BMP シグナルが増強され、筋組織内で異所性骨化が誘導されることがわかった。そこでこの理論に基づき、BMP 受容体を阻害する低分子化合物が見いだされたが、これは培養細胞レベルでは FOP の *ALK2* 受容体の異常な活性を抑制することがわかった。これらの結果をもとに、少しずつではあるが新たな治療の可能性が出てきている。

キーワード 進行性骨化性線維異形成症, 骨形成蛋白質, アクチビン受容体様カイネース2, 機能獲得, ドルソモルフィン

はじめに

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) (以前は進行性骨化性筋炎とも呼ばれていた) は、靭帯や腱を含む全身の関

節に激しい拘縮が生じるとともに骨格筋に異所性の骨化が生じるのが特徴の、常染色体優性の遺伝性疾患である。この疾患の有病率はどの人種でも約200万人に1人 (英国では10万人あたり0.06) 程度のきわめてまれな疾患であると同時に、ほとんど全例

国立病院機構大牟田病院 臨床研究部 神経内科 †医師

別刷請求先: 古谷博和 大牟田病院 臨床研究部長 〒837-0911 福岡県大牟田市橋1044-1

(平成23年1月20日受付, 平成23年3月11日受理)

Pathogenesis and Trial for Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)

Hirokazu Furuya, NHO Omuta Hospital

Key Words: fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), bone morphogenetic protein (BMP), Activin receptor-like kinase 2 (*ALK2*), gain of function, dorsomorphin

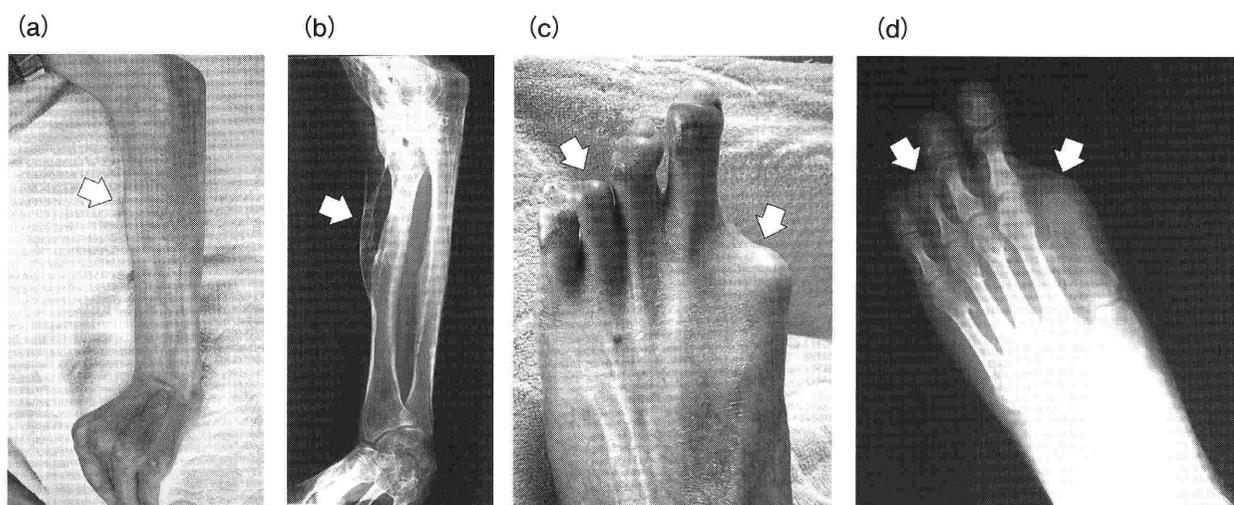


図1 FOP患者に認められる関節の拘縮と異所性骨化とそのX線像(矢印)(a, b). 足趾に認められる先天性の第1・4指欠損とそのX線像(矢印)(c, d)を示す。

(95%近く)が突然変異で発症するという特徴もある¹²⁾。FOPは長らく原因不明の疾患であったが、近年原因遺伝子として骨形成蛋白(bone morphogenetic protein: BMP)受容体の一種 *ALK2 (ACVRI)* (とも呼ばれる)が同定され、発症機序が徐々に明らかにされてきており¹⁾、2007年3月には難病の一つとして認定され、発症機序の解明や治療法の確立に向けて研究が行われるようになった。本稿ではFOPの病態研究に関しての最近の進歩と、治療への試みについて解説する。

FOPの臨床所見

1. 出生時期にみられる小先天性奇形(minor anomaly)

FOPでは出生や乳幼児期の運動発達や精神発達に関してはほとんど問題がなく、関節拘縮や異所性骨化などは認められない。ただ先天性の小奇形として、上肢で短母指、短中手骨、第5指の弯曲指(内側に屈曲)、下肢で短母指や母指欠損、外反母趾様変形などのみられることがあり(図1)³⁾、とくに外反母趾様変形は、左右対称性にほぼすべてのFOP症例で確認されている⁴⁾⁵⁾。

2. 幼小児期のフレア・アップと異所性骨形成

FOP患者では2-5歳前後になると、頭部、頸部、背部などに痛みをともなうフレア・アップと呼ばれる腫瘍が出現し、数週間にわたって持続する。この発症機序の詳細は明らかではないが、腫瘍の消失に

ともないその部位のいくつかに異所性骨形成が発症する。

またこの頃より異所性骨化をともなって靭帯や腱を含む全身の関節組織に激しい拘縮がおこってくる。FOPの異所性骨化の特徴は、筋組織の破壊、再生がおこると急激な異所性骨化を誘発する点にある。したがって深部組織にまで及ぶような外傷や切創を受けたり、病初期には肢帯型筋ジストロフィー様の筋萎縮も認めるために筋生検を受けると、その部分を中心として重篤な異所性骨化がおこることもある。このために生検や筋肉に対する大きな外科的処置は禁忌であるが、困ったことにフレア・アップの腫瘍に対してバイオプシーや外科的切除が行われて、結果的に異所性骨化を進行させるFOP症例が多いとのことである²⁾。初期のフレア・アップの腫瘍は液状物質や線維芽細胞で満たされており、肥満細胞が多く出現することが指摘されているが、骨形成を示すような像は認められず、線維腫などと誤診される症例も多い²⁾。発症機序は明らかではないが、この腫瘍の消失にともない、その部位のいくつかに異所性骨形成が体幹部から末梢、頭部から尾部、近位から遠位へと進行して行く²⁾⁴⁾。

3. 思春期から青年期の外傷と異所性骨化

FOP患者では思春期から青年期になると関節拘縮とともに異所性骨化がおこり、30歳頃までにほぼ全身の関節周囲の異所性骨化が進行する(図1)。またこの時期までに20-30%の患者に重篤な混合性の難聴がおこり、その他に乱杭歯、禿頭、脊椎硬直

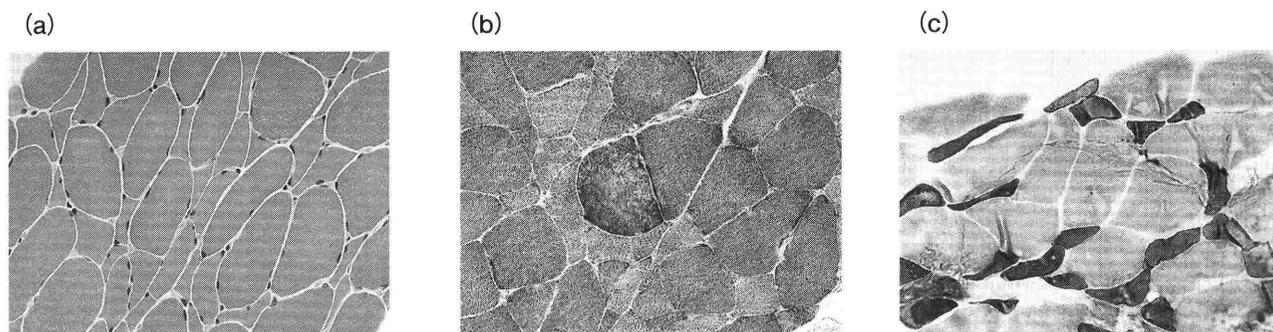


図2 病初期に関節拘縮の強い肢帯型筋ジストロフィーと考えられ、筋生検が行われた症例の筋組織像。a. HE 染色, b. NADH 染色, c. ルーチン ATPase 染色の組織像を示す。HE 染色では大小不同の筋線維の萎縮, ルーチン ATPase では group atrophy が認められ, 非特異的な筋原性・神経原性の混在した筋萎縮パターンを呈している。

症候群 (rigid-spine syndrome), 脊柱側弯, 肋軟骨骨化にともなう呼吸機能低下などの症状も合併する²⁾³⁾。

FOP の異所性骨形成は打撲や外科的医療行為などによる筋組織の損傷によっても急激に進行する。このため, FOP では生検, 異所性骨の外科的除去, 筋肉内注射などは禁忌であり, 転倒や打撲などの事故に関しても注意する必要がある。残念ながら FOP 患者を対象としたアンケート調査でも, 多くの FOP 患者で医療行為による異所性骨化などの後遺症の認められる頻度が高いことが報告されている²⁾。

FOP の未診断時に筋ジストロフィーを疑われて行われた筋生検の所見では, 筋肉に炎症などの特異的な所見は認めず, 神経原性・筋原性の混在した筋萎縮のパターンが認められただけであった (図2)。前述のように, 以前 FOP は進行性化骨性筋炎と呼ばれ, 現在は筋炎の存在は否定されているものの, 破壊された筋組織が再生される過程が骨化につながる可能性があり, 最近では日常生活でおこる軽微な筋再生過程が, 後述するような異所性骨化の進行に関係している可能性が考えられている⁴⁾。

4. 思春期以降の FOP 患者

思春期以降になると, 患者の全身の関節は拘縮をおこし, ほとんど起立・歩行が不可能になる症例が多い。また, 高度な肋軟骨の骨化, 脊椎硬直や脊柱側弯等のために重篤な拘束性換気障害がおこり, このために呼吸不全で死亡する例もある。顎関節の拘縮も激しいので, 開口障害がひどく摂食障害も高度であり, 摂食のために抜歯を行う症例もある。FOP

では平滑筋, 心筋, 横隔膜などに異所性の骨化はおこらないので, 嚥下機能自体や心機能は直接的には障害を受けないことが多い。しかしながら以上のような症状のため, 患者の ADL は著しく障害され, ベッド上生活を余儀なくされる症例も多い。FOP は関節と骨化の疾患であり, 患者はリハビリテーション科や整形外科で治療されている方が多いが, 私どもの調査によると病初期には肢帯型筋ジストロフィー様の筋力低下も認められ, 病後期になるとベッド上生活の方が多くなり, 摂食などの問題もあって在宅療養が困難になるために, 神経内科で治療されていた症例もみつまっている⁶⁾。

FOP の発症病態解析

1. BMP と異所性骨化

以前より酸で脱灰した骨基質を筋組織や皮下に移植すると, 異所性の骨が誘導されることが知られており, この活性本体は BMP と呼ばれる成長因子の働きが高まることが明らかになった。これが FOP 研究の発展の手掛かりとなったともいえる。BMP 活性が高まると, 筋組織内の未分化間葉系細胞から軟骨細胞や骨芽細胞の分化が誘導され, その結果異所性骨形成が進行するものと考えられた。筋組織内での異所性骨誘導活性は BMP に特異的であり, この BMP による異所性骨誘導現象が FOP と酷似していることから, BMP シグナルの異常が FOP の発症に関与すると予想された⁷⁾。実際 BMP 4 のトランスジェニックマウスを作成すると, 異所性骨化がおこることも確認されている⁸⁾。しかし FOP で BMP 遺伝子に異常はみつからなかった。

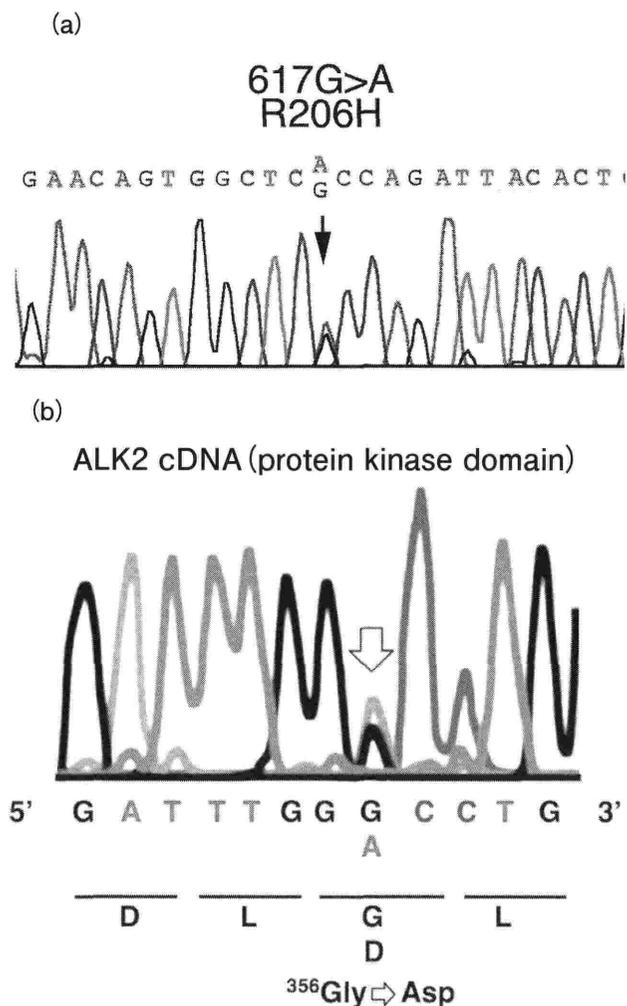


図3 FOP患者のALK2遺伝子に認められたアミノ酸置換を生じる遺伝子変異。

- (a) ALK2 cDNAの617番目のG→Aへの変異をヘテロに認め、その結果R206Hのアミノ酸置換が生じる。ほとんどすべてのFOP患者はこの変異を有する。
- (b) ALK2 cDNAの1097番目のG→Aへの変異をヘテロに認め、その結果G356Dのアミノ酸置換が生じる。

2. activin receptor-like kinase 2 (ALK2) 遺伝子の異常

FOPのほとんどが孤発例であったために連鎖解析による原因遺伝子の解析はなかなか進まなかったが、2006年に家族性FOPの解析の結果、BMP受容体の一つであるALK2をコードするACVR1遺伝子の617G>A変異が同定された。この結果、受容体の活性を制御する細胞内のGSドメインと呼ばれる部分に206番目のアミノ酸、アルギニン(R)をヒスチジン(H)に変異させるR206Hのアミノ酸置換が生じる。興味深いことにこの変異は家族性FOP

のみならず、ほとんどすべての孤発性FOPにも共通であることが確認されている(図3a)⁹⁾。

一方、われわれはALK2のキナーゼ領域に位置する356番目のグリシン(G)がアスパラギン酸(D)に置換する(G356D)変異を有する患者を見いだした(図3b)。この患者はR206H変異の患者に比較して小奇形や異所性骨化の症状はやや重いが、呼吸機能障害はやや軽微で経過も長い⁹⁾。この他にも近年G256S変異など、いくつかのR206H以外の変異が報告されているが、ほとんどすべての症例がR206H変異で発症するという事実が変わりはない³⁾。

3. ALK2蛋白の異常とFOPの発症病態

前述のように異所性骨化とBMPは密接な関係を持っているものの、FOPの遺伝子変異はBMP遺伝子ではなく、ALK2遺伝子に認められるので、次にBMPとALK2との関連が重要になってくる。片桐らはFOPに認められるいくつかのALK2変異を導入した変異遺伝子を導入し、Smad1/5/8を中心とする細胞内シグナル伝達系の機能を解析した。その結果、正常型(野性型)のALK2はBMPと結合して初めてBMPシグナルを細胞内に伝達するのに対して、FOPに認められる異常ALK2はBMPと結合しなくても常にBMPシグナルを細胞内に伝達することが明らかになった(図4)¹⁰⁾¹¹⁾。

FOPでは筋損傷により異所性骨化が誘導されることから、マウスの筋再生モデルを解析したところ、筋再生の過程でBMPシグナルの伝達因子であるSmad1/5の量が増加することもわかった¹⁰⁾。R206H変異を導入したALK2とSmad1またはSmad5を筋芽細胞と一緒に発現させると、BMPシグナルが伝達されたことから、FOPでは遺伝的変異で活性化されたALK2受容体と筋再生によって増加したSmad1/5の協調的作用によりBMPシグナルが増強され、筋組織内で異所性骨化が誘導されると考えられている(図4)¹⁰⁾¹¹⁾。

FOPの治療の試みとケア

1. BMP受容体阻害剤によるFOP治療薬の開発

残念ながら現時点ではFOPの根治的治療薬や治療法はみつかっていない。対症的治療として主にFOPのフレア・アップに対してステロイドなどの抗炎症薬、さらに異所性骨化に対してビスフォスフォネート製剤などが用いられたが、有効性が確立し

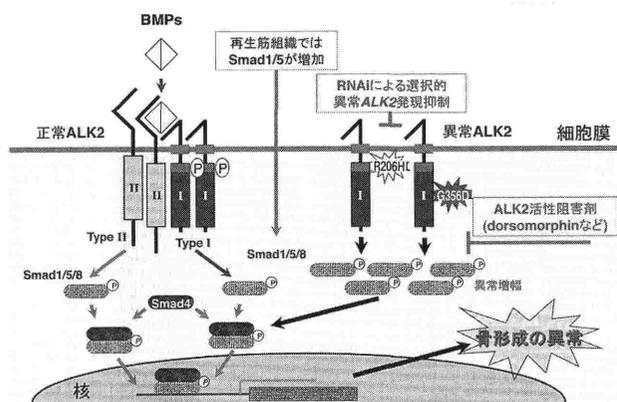


図4 FOPにおけるBMPシグナルの変異。

正常 ALK2はBMPと結合した時のみSmad1/5/8を介して骨形成を誘導するシグナルを核に送る。一方FOPの異常ALK2は、BMPが結合しなくともSmad1/5/8を活性化して骨形成のシグナルを送る。さらに筋再生の過程では、Smad1/5の量が増加しており、ここに異常ALK2が存在するとBMPシグナル(骨形成のシグナル)が増強される。ALK2受容体の活性を阻害する薬剤や、病的なALK2mRNAの選択的発現抑制は、FOPの治療に応用できる可能性がある(参考文献⁹⁾の図を一部改変)。

ているわけではない²⁾。

しかしFOPがALK2という単一遺伝子の異常疾患であることが明らかになったことから、新しい治療標的を捜す試みが行われるようになってきた。最近BMP受容体を阻害する低分子化合物(dorsomorphin)(図5)が見いだされたが、これは培養細胞レベルではFOPのALK2(R206H)やALK2(G356D)受容体の異常な活性を抑制する¹¹⁾。ただこの薬剤は、以前抗癌剤として用いられていたものの副作用が強すぎて一般には採用されなかったという歴史があり、構造を変えた誘導體(LDN-193189)をFOP

治療に用いる試みも始まっている¹²⁾。その他、最近では変異ALK2の発現自体をアレル特異的なRNAi(RNA干渉)法を用いて抑制しようという試みも行われている⁶⁾。

2. FOP に対するケア

FOP症例はきわめて少なく、これまでは医療従事者にもFOPに関する情報が十分に周知されていなかった。この疾患では筋の損傷が異所性骨形成を惹起するために、前述のように生検や手術など侵襲的医療行為は(特別の場合を除いて)禁忌とされている。したがって現時点ではFOPに関する正確な情報を普及し、早期にFOPの確定診断を行い、少しでも異所性骨化を防ぐように努めることが重要であろう。

思春期以降の患者に関しては、関節拘縮が徐々に進行し、車椅子生活からベッド上生活を余儀なくされる場合がほとんどである。またベッド上生活になっても自力での寝返り等がほとんど不可能な方が多く、体動ができないための褥瘡や四肢関節の痛みなどを可能な限り介助により減らすことも重要である。また、手関節、指関節の拘縮、重篤な混合性難聴などのためにコミュニケーションがとりにくくなっている例も多く存在するので、骨伝導を用いた補聴器の使用¹³⁾、ワープロや電子メール、意思表示装置などの導入などを行うことで少しでも患者のQOL(quality of life)を高めるように努力することが重要であろう。

おわりに

FOPは最初の症例が1967年に報告された比較的

ALK2 inhibitor (Dorsomorphin)

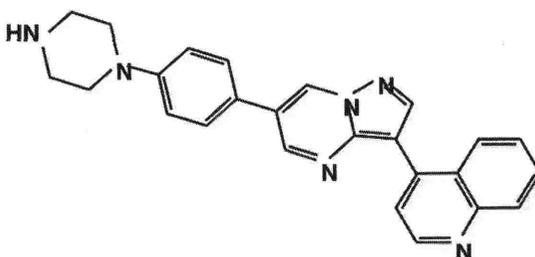


図5 ALK2受容体の活性を阻害する可能性のある薬剤(Dorsomorphin)の構造
化学式はC₂₅H₂₂N₆で、分子量は406.48g/mol。ALK2, ALK3, ALK6活性を抑制し、肝臓で代謝される。経口内服や腹腔内投与で非小細胞肺癌に用いられたこともあるが、副作用が強く現在では一般には用いられていない。

新しい難病であるが¹⁴⁾、その後40年近く原因もまったく不明で治療法もない状態が続いた。しかし2006年に *ALK2* が原因遺伝子であることがわかって以来、FOP の発症機序が分子レベルで明らかになりつつある¹⁾。残念ながら現時点ではまだ FOP の病態を完全にシミュレートする実験動物は作成されていないが、FOP 研究は確実に病態解析から治療へと進んでいる。近い将来に有効な治療法が開発されることも夢ではなくなってきたが、それまではこれまで治療の中心であった整形外科やリハビリテーション科、小児科のみならず、内科、神経内科、歯科・歯科口腔外科など多くの診療科が協力して、情報を共有しながら最善の診療を行って行く必要がある。

(厚生労働省 FOP に関する調査研究班

<http://fop.umin.jp/index.html>,

埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクト

http://www.saitama-med.ac.jp/medlinks/saitama_univ_fop/web-content/index.html)

謝 辞

本稿を御校閲いただいた埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 片桐岳信教授に深謝いたします。この原稿は厚生労働省難治性疾患克服研究事業「進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の生体試料の集積と新規治療法の開発に関する基盤研究」班と、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」班から多大な協力を得たものであり、ここに感謝の意を表します。

[文献]

- 1) Shore EM, Xu M, Feldman GJ et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor *ACVR1* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 525-7.
- 2) Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM et al. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2005 ; 116 : e654-61.
- 3) Kaplan FS, Xu M, Seemann P et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva
- 12) Yu PB, Deng DY, Lai CS et al. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic [corrected] ossification. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1363-9.
- 13) Levy CE, Lash AT, Janoff HB et al. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am J Audiol* 1999 ; 8 : 29-33.
- 14) Tünte W, Becker PE, Knorre GV. On the genetics of myositis ossificans progressiva. *Humangenetik* 1967 ; 4 : 320-51.