

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築

2. 研究開発代表者： 大藪 恵一 (国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科小児科学)

3. 研究開発の成果

正確な診断と臨床データ共有のためのネットワーク構築：ホームページ(HP)を開設し、個々の骨系統疾患について、診断基準、重症度分類を提示した。また、確実な診断のために遺伝子診断を行う相談窓口を設けた。患者登録システムを構築するため、倫理委員会申請を行った。作成した診断基準と重症度分類に基づき、どのような患者が治療対象となるのか、治療後は何を指標にして投与量や投与間隔を変更していくのかなど、適切な治療を提供するための診療ガイドラインを策定するため、アンケート調査を行う(準備中)。骨系統疾患の薬剤開発を促進することを目的として、疾患特異的iPS細胞作製のための患者リクルートを行った。

軟骨無形成症を含むFGFR3関連疾患に対して、FGFR3 遺伝子診断を行っている。種々の合併症の出現時期を明らかにし、診療ガイドラインに盛り込む予定である。FGFR3 関連疾患特異的 iPS 細胞を用いたスクリーニングにより、スタチンが治療薬の候補として見いだされた。この非臨床試験は他の研究費を申請したが、本研究では、現在使用されている成長ホルモン (GH) との併用効果を、疾患特異的iPS細胞を用いた分化誘導系、および軟骨無形成症モデルマウスを用いて検討した。CNPアナログは、軟骨無形成症に対して、企業治験が行われているが、現在のところ日本は対象外となっている。日本で、追加の臨床試験を行うため、患者およびその家族の実態把握と治験に関する意識調査に協力した。軟骨分化におけるCNP下流シグナルに関する検討し、シグナル経路をある程度明らかにした。

低ホスファターゼ症に対する酵素製剤において医師主導治験を行った(別経費)。そのデータをまとめている。本症のどの病型が酵素補充療法に適しているか、投与量の指標として適切なパラメーターは何か検討している。また、生後早期からの治療介入を可能とするため、胎児期の診断精度を向上させるような診断のポイントを明確化した。遺伝子検査の窓口を設け、確定診断の迅速化を図っている。

骨形成不全症に対する骨吸収阻害薬の治療効果と病型分類との関連性について、骨折回数、骨密度、身長などを指標に評価している。類似薬のアレンドロネートの臨床試験を行い、そのデータをまとめた。疾患特異的iPS細胞を用いた薬剤スクリーニングの準備をしている。まず、患者由来皮膚線維芽細胞を用いて、I型コラーゲンの分析や、異常コラーゲンの細胞内分布を検討している。iPS 細胞から、骨芽細胞を誘導する培養方法をほぼ確立した。

II型コラーゲン異常症も重症度の差が大きいので、胎児期を含む年齢特異的な診断法について検討している。本症およびその他の骨系統疾患については、患者登録をめざす(一部の地域においてできている)。原因が不明な骨系統疾患のexome解析を行い、責任遺伝子を同定することを開始した。